

**И.Т. Муркамилов^{*1,2}, И.С. Сабиров², В.В. Фомин³,
Ж.А. Муркамилова², И.О. Кудайбергенова¹, Ф.А. Юсупов⁴**

¹ — Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева, Бишкек, Кыргызстан

² — ГОУ ВПО Кыргызско-Российский славянский университет, Бишкек, Кыргызстан

³ — ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

⁴ — Ошский государственный университет, Ош, Кыргызстан

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

**I.T. Murkamilov^{*1,2}, I.S. Sabirov², V.V. Fomin³, Zh.A. Murkamilova²,
I.O. Kudaibergenova¹, F.A. Yusupov⁴**

¹ — I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, Kyrgyzstan

² — SEI HPE Kyrgyz Russian Slavic University, Bishkek, Kyrgyzstan

³ — FSAEI HE First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University), Moscow, Russia

⁴ — Osh State University, Osh, Kyrgyzstan

Chronic Kidney Disease and Malignant Neoplasms: The Current State of the Problem

Резюме

Хроническая болезнь почек является фактором риска заболевания других органов. Больные с патологией почек имеют повышенный риск развития и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, кроме того есть также свидетельства того, что риск рака и смертность от рака могут быть увеличены у людей с хронической болезнью почек. Хроническая болезнь почек и злокачественные новообразования взаимосвязаны в обоих направлениях: рак может вызывать прямое поражение почечной ткани или косвенное через побочные эффекты лечения онкологического процесса. В свою очередь хроническая болезнь почек, наоборот, может быть фактором риска развития злокачественных новообразований. Кроме того, оба патологических процесса могут иметь общие факторы риска. Хроническая болезнь почек может возникнуть в результате применения химиотерапевтических средств. Многие из существующих и недавно разработанных химиотерапевтических агентов против рака нефротоксичны и могут способствовать дисфункции почек, которая часто проявляется на терминальных стадиях рака. На сегодняшний день терапевтические вмешательства в борьбе с прогрессирующим ростом онкологических заболеваний может ускорить развитие хронической болезни почек. В статье приводятся данные о взаимовлиянии хронической болезни почек и развития злокачественных новообразований. Рассмотрены нефрологические аспекты клинической картины онкологических заболеваний. Обсуждаются механизмы негативного влияния на почечную ткань противоопухолевых препаратов — цисплатина, ифосфамида, метотрексата и циклофосфамида. Учитывая связь между заболеванием почек и развитием, а также и лечением рака, в обзорной статье подчеркивается важность междисциплинарного сотрудничества между онкологами и нефрологами для прогнозирования и предотвращения нефротоксичных эффектов проводимой противоопухолевой химиотерапии, а по мере внедрения новых методов лечения злокачественных новообразований требуется надлежащая диагностика и лечение возникающих в ходе терапии новых почечных токсических эффектов.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, злокачественные новообразования, нефротоксичность, канцерогенное действие лекарств, цисплатин, ифосфамид, метотрексат, циклофосфамид

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 13.05.2021 г.

Принята к публикации 03.11.2021 г.

*Контакты: Илхом Торобекович Муркамилов, e-mail: murkamilov.i@mail.ru

*Contacts: Ilkhom T. Murkamilov, e-mail: murkamilov.i@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8513-9279>

Для цитирования: Муркамилов И.Т., Сабиров И.С., Фомин В.В. и др. ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ. Архивъ внутренней медицины. 2022; 12(2): 104-112. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-12-2-104-112

Abstract

Chronic kidney disease is a risk factor for other organ disease. People with kidney disease have an increased risk of developing and dying from cardiovascular disease, and there is also evidence that the risk of cancer and cancer mortality may be increased in people with chronic kidney disease. Chronic kidney disease and malignant neoplasms are interconnected in both directions: cancer can cause damage to the kidney tissue directly or indirectly through the side effects of cancer treatment. In turn, chronic kidney disease, on the contrary, can be a risk factor for the development of malignant neoplasms. In addition, both pathological processes can share common risk factors. Chronic kidney disease can result from the use of chemotherapy drugs. Many of the existing and recently developed cancer chemotherapeutic agents are nephrotoxic and can contribute to renal dysfunction, which often manifests itself in terminal cancer. To date, therapeutic interventions to combat the progressive growth of cancer can accelerate the progression of chronic kidney disease. The article provides data on the interaction of chronic kidney disease and the development of malignant neoplasms. The nephrological aspects of the clinical picture of oncological diseases are considered. The mechanisms of the negative effect on the renal tissue of anticancer drugs — cisplatin, ifosfamide, methotrexate and cyclophosphamide — are discussed. Given the link between kidney disease and the development and treatment of cancer, the review article highlights the importance of interdisciplinary collaboration between oncologists and nephrologists to predict and prevent nephrotoxic effects of cancer chemotherapy, and as new treatments for malignant neoplasms are introduced, proper diagnosis and treatment of emerging malignancies is required. new renal toxic effects.

Key words: *chronic kidney disease, malignant neoplasms, nephrotoxicity, carcinogenic effect of drugs, cisplatin, ifosfamide, methotrexate and cyclophosphamide*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 13.05.2021

Accepted for publication on 03.11.2021

For citation: Murkamilov I.T., Sabirov I.S., Fomin V.V. et al. Chronic Kidney Disease and Malignant Neoplasms: The Current State of the Problem. The Russian Archives of Internal Medicine. 2022; 12(2): 104-112. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-12-2-104-112

ВОЗ — Всемирная Организация Здравоохранения, ГД — гемодиализ, ЗНО — злокачественные новообразования, НС — нефротический синдром, ОПП — острое повреждение почек, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ХБП — хроническая болезнь почек, ЦФ — циклофосфамид

Введение

Факторы риска онкологических болезней, как и других хронических неинфекционных заболеваний, в том числе хронической болезни почек (ХБП) во многом совпадают. Не вызывает сомнения, что последние годы повсеместно выявляется прогрессирующий рост частоты злокачественных новообразований (ЗНО). В общей популяции на рост заболеваемости ЗНО влияют увеличение продолжительности жизни населения, урбанизация, появление новых канцерогенных воздействий, наследственная отягощенность, улучшение диагностики онкологических заболеваний и др. [1]. По отчетам Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) рак является второй из основных причин смерти в мире [2]. Так, в 2018 году от новообразований умерли 9,6 млн человек [2]. Рак становится причиной практически каждой шестой смерти в мире [2]. Бакалец Н.Ф. и соавт. (2016) сообщают, что в мире ежегодно регистрируется более 10 млн новых случаев новообразований и с каждым годом это число растет [3]. По сведениям Республиканского медико-информационного центра в Кыргызстане ЗНО занимают второе место в структуре причин смерти. Только в 2018 году было зафиксировано 4,1 тыс. смертей от новообразований, что составило 12,6% от общего числа умерших. Причем, в числе умерших от онкологических заболеваний смертность

среди лиц трудоспособного возраста составила 1,8 тыс., или 43,3% общего числа умерших от данной причины, а старших возрастных групп — 2,3 тыс. умерших, или 54,7%. Следует также отметить, что в структуре причин первичной инвалидности доля ЗНО составила 10,1%.

Согласно литературным данным, ЗНО повышают риск почечных заболеваний, а их наличие оказывает негативное влияние на общий прогноз [4]. Вместе с тем, у больных с ХБП на стадии почечной недостаточности увеличивается риск развития ЗНО различной локализации [5]. Следовательно, ХБП является независимым предиктором развития ЗНО. Кроме того, у лиц с опухолями почек повышен риск развития и прогрессирования ХБП, связанных с проведением лечебно-диагностических мероприятий по поводу рака почки [4].

Рак ободочной и прямой кишки является третьим наиболее распространенным ЗНО и второй по значимости причиной смерти от рака во всем мире [6]. Повышенный риск развития колоректального рака у больных с ХБП отмечено в мета-анализе Komaki Y. и соавторов в 2018 г [7]. Показатели выживаемости больных с ХБП и новообразованиями ободочной и прямой кишки были достоверно хуже [7].

В популяционном когортном исследовании отмечено, что относительный риск развития ЗНО у мужчин значительно выше, при скорости клубочковой

фильтрации (СКФ) менее 55 мл/мин, при этом риск развития рака на 29% увеличивается на каждые 10 мл снижения СКФ. У больных с ХБП заболеваемость неходжкинской лимфомой, саркомой Капоши, а также раком губы, толстой кишки и щитовидной железы была значительно выше [8]. Нужно сказать, что риск ЗНО высок также среди лиц, находящихся на программном гемодиализе (ГД) [9]. В связи с этим, отдельные исследователи рекомендуют проводить регулярный скрининг на ЗНО у больных, которые находятся на программном ГД более 3 лет, что может увеличить ожидаемую продолжительность жизни [9]. Между тем, другие исследователи считают, что, несмотря на повышенный риск развития ЗНО у больных получающих хронический ГД, рутинный скрининг у всех лиц не рекомендуется [9]. Регулярный скрининг должен быть индивидуализирован в соответствии с ожидаемой продолжительностью жизни больного и потенциалом будущей трансплантации почки [8-10]. Следует отметить, что частота и характер ЗНО у лиц с ХБП могут различаться в разных географических районах. Так, мета-анализ Leeaphorn N. и соавт. (2014) показал, что распространенность ЗНО у больных с мембранозным гломерулонефритом (ГЛН) у большей части жителей достигает до 10% [11]. Важно отметить, что данный мета-анализ объединил результаты 6 исследований с общим количеством больных 785, средний возраст участников мембранозным ГЛН и раком составил 67 ± 7 лет, и в $20 \pm 6,8\%$ случаев диагноз рак предшествовал диагнозу мембранозный ГЛН [11]. Подавляющее большинство опухолей, связанных с мембранозным ГЛН, составляли рак легких и предстательной железы. Гематологические ЗНО также следует рассматривать как один из потенциальных видов рака, связанных с мембранозным ГЛН [11].

По сведениям Neaf J.G. и соавт. (2019) гипертоническая нефропатия связана с повышенным риском развития ЗНО кожи и почек [12]. Предполагается, что риск ЗНО при ХБП связан с протеинурией и величиной СКФ. Позже в популяционном исследовании Ahn S.Y. и соавт. (2020) показана связь протеинурии с повышенным риском развития новообразований [13]. Различные виды ЗНО были связаны с ГЛН, либо они были выявлены в ходе диагностики ГЛН [14]. Ryu J. и соавт. (2019) проанализировали клинико-лабораторные данные 1155 пациентов с ГЛН, которым была проведена нефробиопсия [15]. Возраст больных составил $49,7 \pm 17,3$ лет. Среди обследованных доля лиц с иммуноглобулин-А-нефропатией составила 37,9%, а мембранозным ГЛН — 13,5% [15]. По сравнению с общей популяцией встречаемость ЗНО была в три раза выше у пациентов с ГЛН в возрасте старше 50 лет [15]. Амилоидоз был наиболее распространенным типом ГЛН, связанным со ЗНО (20,7%) [15]. По сравнению с другими типами ГЛН у больных с амилоидозом ЗНО наблюдались почти в 28 раз чаще, чем в общей популяции [15].

Развитие ХБП у больных с ЗНО может быть обусловлено наличием факторов риска, а также потенцирующим онкогенез влиянием используемой терапии. В 2014 году И.Б. Колина и И.Н. Бобкова опубликовали статью по проблемам поражения почек при ЗНО [5].

Так, авторы выделяют в зависимости от механизма развития следующие виды нефропатии при ЗНО [5]:

- поражения, вызванные механическим воздействием опухоли;
- поражения, вызванные лечением опухолей;
- паранеопластические нефропатии;
- поражения, обусловленные метаболическими факторами.

Длительная гормональная терапия сопровождается изменением метаболизма липидов, углеводов и пуринов, в результате чего повышается риск развития и прогрессирования атеросклероза [16]. Кроме того, ряд онкологических препаратов, используемые при лечении ЗНО могут провоцировать развитие поражения сосудов даже при отсутствии других факторов риска [16]. В частности, цисплатин, паклитаксел, L-аспарагиназа, метотрексат, 5-фторурацил, вызывая эндотелиальную дисфункцию, могут приводить к почечным заболеваниям [16]. Поражение клубочков почек при ЗНО встречается редко и носит морфологически гетерогенный характер [17, 18]. Внезапное ухудшение функции почек и синдром лизиса опухоли подробно были изложены в публикации И.Б. Колина и И.Н. Бобковой [5].

Паранеопластические синдромы

Под паранеопластическим синдромом (ПС) подразумевается неспецифические синдромы злокачественного роста. По современным данным ПС включает разнообразные патологические проявления, обусловленные опосредованным влиянием опухолевого процесса на метаболизм, иммунитет и функциональную активность различных органов [18]. В медицинском лексиконе термин «паранеопластический синдром» используется с 1948 г. В 2010 году в 3-м номере журнала «Клиническая нефрология» была опубликована редакционная статья «Е.М. Тареев и учение о нефрите (к 115-летию со дня рождения)» [19]. В ней описываются разнообразные клинико-морфологические варианты поражения почек в рамках паранеопластического и паратуберкулезного синдромов [19]. Так, в рамках ПС при одной и той же злокачественной опухоли (например, нефрокарциноме или лимфогранулематозе) у одного больного может развиваться ГЛН (чаще мембранозный ГЛН, но также и другие морфологические варианты ГЛН), а у другого — амилоидоз [19]. Предсказать вариант поражения почек трудно, поскольку в этой ситуации, как и в случае действия “простудного”, лекарственного, наконец инфекционного факторов, нефрит является проявлением индивидуальной сверхчувствительности [19]. Акцент, который сделал Е.М. Тареев на этом тезисе, очень важен для понимания его взгляда в отношении теоретических концепций патогенеза нефрита и особенно подходов к классификации болезней почек [19].

В 1922 году Galloway представил концепцию паранеопластической гломерулопатии [20], но первое оригинальное исследование, в котором подчеркивается взаимосвязь между раком и нефротическим синдромом

(НС), было опубликовано в 1966 году Lee J.C. и его коллегами [21]. В русскоязычной литературе интерес к ПС был привлечен, прежде всего, работами Е.М. Тареева и его научной школы, в которых впервые описаны неспецифические реакции у больных с ЗНО различной локализации [22–24].

В публикации Л.И. Аниконовой и соавт. (2016) приводятся критерии гломерулопатии связанной с ПС: 1) наличие хронологической связи между постановкой диагнозов гломерулярного синдрома и опухоли; 2) параллельная эволюция опухоли и синдрома достигнутой специфической цитотоксической терапией; 3) существование патогенетической связи между гломерулопатией и опухолью [25]. Если взять отдельные виды новообразований, то связь НС с хроническим лимфолейкозом была отмечена еще в 1957 году [30]. Исследователи из СЗГМУ им. И.И. Мечникова (г. Санкт-Петербург) представили клинический случай, где у больного через 6 лет после установления диагноза хронического лимфолейкоза развился тяжелый НС с острым повреждением почек (ОПП), а по результатам нефробиопсии были диагностированы фокально-сегментарный гломерулосклероз и острые канальцевые повреждения [25]. Как отмечают исследователи, в клинической практике до 50% случаев развитие паранеопластического НС опережает проявления опухоли, нередко способствуя его выявлению; не всегда отмечается параллелизм между рецидивами опухоли и почечным синдромом [25].

При ЗНО избыточная продукция факторов роста, провоспалительных цитокинов и различных антигенов сопровождается повреждением почек [5]. Так, опухолевидные клетки могут продуцировать цитокины и лимфокины, которые вызывают дисфункцию подоцитов, что сопровождается нарушением проницаемости клубочкового фильтра. Повреждение клубочков может вызываться прямым воздействием клеток опухолей, которые продуцируют криоглобулины с последующей активацией комплемента по альтернативному пути. Происходит образование внутрикапиллярных тромбов, состоящих из преципитатов криоглобулинов, а также наблюдается массивная инфильтрация клубочков макрофагами, моноцитами, что поддерживает поражение почек при ПС [26]. Кроме того, сегодня активно изучается независимая роль антигенов опухолевидной ткани в возникновении отдельных морфологических форм гломерулопатий [26]. В условиях интенсивного опухолевидного роста гиперпродукция антител приводит к образованию иммунных комплексов, которые попадают из системного кровотока в почку и накапливаются в субэпителиальном пространстве [26]. Почечные проявления онкологического заболевания прогрессируют и клинически проявляются гематурией, протеинурией, гипо- и диспротеинемией, гиперфибриногенемией [5, 22, 23]. В работе Zafar-Mohtashami A. и соавт. (2020) описано развитие паранеопластического НС у 65-летнего пациента с карциномой без первичного очага [27]. Как сообщают исследователи, на фоне химиотерапии НС полностью разрешился. В другом наблюдении, развитие протеинурии нефротического уровня

было отмечено у 55-летней женщины с ЗНО яичника. В результате оперативного удаления опухоли и терапии глюкокортикоидами наблюдалась ремиссия НС и сохранение функции почек [28].

Наиболее частой формой паранеопластической нефропатии при ЗНО является мембранозный ГЛН [24]. Паранеопластический мембранозный ГЛН часто резистентный к стандартным схемам иммуносупрессивной терапии, хотя иногда удается наблюдать инициальное уменьшение протеинурии и других признаков НС [18]. У больных с ЗНО могут возникать мезангиокапиллярный ГЛН и болезнь минимальных изменений, хотя эти типы поражения почек более характерны для лимфо-пролиферативных заболеваний [23]. Мезангиокапиллярный ГЛН описан у больных опухолью Вильмса, злокачественной меланомой, а также как часть ПС при раке легкого [23]. Болезнь минимальных изменений описана при различных карциномах. Известны сочетания нефропатии минимальных изменений с раком прямой кишки; при этом удалось выявить гиперпродукцию сосудистого эндотелиального фактора роста [23]. Возможно развитие болезни минимальных изменений при мезотелиоме плевры [23]. Существуют сообщения о полном исчезновении НС после хирургического удаления опухоли [28], однако небольшое число наблюдений не позволяет сделать заключение о причинной связи между ЗНО и этим типом поражения почек [24].

Liu X. и соавторы наблюдали 59-летнего мужчину с аденокарциномой легкого и мембранозным ГЛН, проявляющийся отеком нижних конечностей, гипопротеемией и протеинурией [29]. Обращает внимание тот факт, что терапия ингибитором тирозинкиназы рецепторов эпидермального фактора роста (эрлотиниб) дала стойкую ремиссию паранеопластического мембранозного ГЛН связанного с аденокарциномой легкого [29]. Развитие мембранозного ГЛН при раке легкого связывает с мутацией гена, кодирующего EGFR (epidermal growth factor receptor). Стоит отметить, что по данным мировой статистики, рак легкого остается сегодня наиболее распространенным ЗНО (1,6 млн новых случаев ежегодно). Примерно 70–80% мембранозного ГЛН приходится на долю первичных заболеваний почек, вторичные формы развиваются в ходе аутоиммунных заболеваний, инфекций, воздействия лекарств или ЗНО [30]. В настоящее время продолжают активно изучаться проблемы ГЛН, связанные с ЗНО [30]. Higashihara T. и соавт. (2020) сообщают о случае НС у больного с плоскоклеточным раком легких и эффективности химиолучевой терапии в отношении протеинурии и опухолевидного роста [31]. У больного морфологически была выявлена картина пролиферативного ГЛН с отложением моноклонального иммуноглобулина λ -цепи. В упомянутом исследовании отмечено, что уже суммарно в литературе имеется описание более 130 больных с почечными поражениями, ассоциированными с лимфолейкозами, которым выполнялась нефробиопсия в связи НС или неясной дисфункцией почек [31].

Другими потенциальными причинами дисфункции почек при ЗНО являются синдром лизиса опухоли,

токсичность химиопрепаратов, обструкция мочеточников увеличенными лимфатическими узлами [5]. Среди химиопрепаратов наибольшими нефротоксическими действиями обладает цисплатин (10-80%), ифосфамид (1,4-30%), метотрексат (1,8-12%) и карбоплатин (0-25%) [32]. Цисплатин является одним из наиболее широко используемых агентов в лечении ЗНО (опухоли яичника, яичек, головы, шеи) и известен как один из самых нефротоксичных препаратов. Цисплатин вызывает тяжелое поражение канальцев, преимущественно проксимального отдела, нарушение электролитного баланса, ОПП и тромботическую микроангиопатию [33]. На фоне длительной терапии нередко наблюдается артериальная гипотензия в результате гипонатриемии и снижение циркулирующего объема крови. Это может создать преморбидный фон для развития ОПП или прогрессирование ХБП, особенно у лиц старших возрастных групп. Нефротоксичность в большей степени зависит от применяемой дозы цисплатина. Одноразовое введение препарата в дозе менее 50 мг/м² редко вызывает ОПП [34]. Роль цисплатина в формировании ХБП установлена в ряде экспериментальных исследований, где были обобщены молекулярные и клеточные механизмы нефротоксичности цисплатина [35]. В основе ОПП индуцированного цисплатином лежат повышенная экспрессия биомаркеров повреждения канальцев, усиление окислительного стресса, воспаление, апоптоз и некроз тубулярного эпителия [35]. У всех больных, получавших цисплатин, обнаруживается дефицит магния [34]. Есть сведения, что исходный дефицит магния в крови у больных с ЗНО повышает риски ОПП, связанные приемом цисплатина, а коррекция магниевых состояний или введение магния больным с ЗНО при лечении цисплатином достоверно снижает ее нефротоксичность [36]. В литературе обсуждается роль окислительного стресса, вызванный дисфункцией митохондрий и накоплением активных форм кислорода внутри клетки, что является важной чертой ОПП, вызванного цисплатином [37]. В проксимальных канальцах после рецептор-опосредованного эндоцитоза, цисплатин гидролизуется в положительно заряженную молекулу [38]. Кроме того, предполагается защитная роль белка Клото в развитии ОПП у больных с ЗНО, вызванного приемом цисплатина [39]. Как отмечают исследователи, примерно у 30-60% детей, получавших цисплатин, выявляются серьезные повреждения канальцев и/или клубочков [32]. У взрослых высокие дозы цисплатина могут вызвать выраженный кардио-нефро- и церебротоксический эффект. Неврологические проявления снижения магния в сыворотке крови могут проявляться головными болями, головокружениями, обмороками, ощущением чувства нехватки воздуха, гиперактузией, повышенной утомляемостью, плохой переносимостью яркого света, мельканием «мушек» в глазах, чувством ползания «мурашек» по коже, нарушением памяти и сосредоточения, гиперактивностью, чувством страха, депрессией, раздражительностью, нарушениями сна. В ряде случаев, кардиологические проявления гипомagneмии (тяжелые

нарушения ритма сердца, артериальная гипотензия) могут провоцировать дисфункцию почек [40].

Следующим препаратом, оказывающим негативное влияние на проксимальные канальцы является ифосфамид, близкий по строению и действию к циклофосфамиду (ЦФ). Ифосфамид провоцирует повреждение проксимальных канальцев метаболитами и приводит к энергетическому истощению тубулярных клеток. В упомянутом исследовании отмечено, что ифосфамид способен повреждать дистальные отделы канальцев, приводящие к нефрогенному диабету [34]. Некоторые исследователи подчеркивают отдаленные нефротоксические эффекты ифосфамида в виде снижения СКФ в результате поражения клубочков, гипофосфатемии, гипокалиемии, гипомagneмией, гипераминеоацидурии, глюкозурии и гиперфосфатурии вследствие канальцевой токсичности препарата [40]. Молодой возраст и кумулятивная доза препарата 45 г/м² являются основными факторами риска развития нефротоксичности, токсичной кумулятивной дозой препарата является 60 — 72 г/м² [40]. В 2004 году Rogowska E. и Woźniak W. описали случай синдрома Фанкони у 13-летнего больного с ЗНО кожи, получавшего высокие дозы ифосфамида [41]. Спустя один год, был описан другой случай, где у 58-летней женщины с ЗНО после пяти циклов химиотерапии, состоящей из ифосфамида, развилась канальцевая протеинурия, глюкозурия и микрогематурия [42]. После очередного цикла лечения ифосфамидом (шестой цикл лечения) через три месяца у больной отмечались общая слабость, никтурия и в связи азотемией были начаты сеансы ГД [42]. В другом наблюдении был продемонстрирован случай синдрома Фанкони через 17 месяцев после использования ифосфамида для лечения лимфомы Беркитта у двухлетнего ребенка [43]. Целесообразно отметить, что у около 30% детей, получавших ифосфамид наблюдается повреждение канальцев [32]. В 18-28% случаев на фоне применения ифосфамида развиваются ОПП и ХБП [34]. Риск нефротоксичности ифосфамида значительно возрастает с возрастом и при наличии коморбидных патологий. Принимая во внимание часто бессимптомное течение нефротоксичности ифосфамида необходим тщательный лабораторный контроль с акцентом на исследование функции канальцевого аппарата почек.

В середине прошлого века американский педиатр Farber S. (30.09.1903 — 30.03.1973) основал Фонд исследований рака у детей и исследовал эффективность различных препаратов [44]. Самым известным достижением Farber S. явился препарат «метотрексат», синтезированный по его просьбе гениальным химиком Yellapragada Subba Row (12.01.1895 — 08.08.1948). Это лекарство, которое до сих пор является одним из ключевых противоопухолевых химиопрепаратов. Метотрексат является цитостатическим препаратом из группы антиметаболитов, антагонистов фолиевой кислоты. Метотрексат оказывает выраженное иммуносупрессивное действие даже в относительно низких дозах, не обладающих заметной гематологической токсичностью. Благодаря этому метотрексат широко применяется по сравнению с другими цитостатиками. Метотрексат

более активен в отношении быстро растущих клеток, выводится почками [34]. При использовании метотрексата в больших дозах в условиях кислой реакции мочи происходит преципитация кристаллов метаболитов внутри канальцев [34]. Примерно у 47% больных наблюдаются признаки нефротоксичности при введении больших доз препарата и сопровождается снижением СКФ [45]. Адекватная гидратация и подщелачивание мочи являются стандартными компонентами программы при использовании высоких доз метотрексата [34]. Часто метотрексат вызывает электролитные нарушения, в частности развитие гипокалиемического ацидоза и гипокальциурии [34]. Кроме того, метотрексат имеет свойство накапливаться в тканях, вызывая токсическое поражение печени, миелодепрессию. В ранее опубликованных исследованиях продемонстрирована самостоятельная роль больших доз метотрексата в развитии ХБП при ЗНО в детской популяции [46]. Высокие дозы метотрексата приводят к стойкому снижению СКФ и могут вызывать протеинурию через несколько лет после окончания лечения [46]. Факторами, повышающими риск нефротоксичности являются высокие дозы метотрексата, снижение СКФ, пожилой возраст,

мужской пол, полифармакотерапия (антибиотики и ингибиторы протонного насоса) [47].

Циклофосфамид (ЦФ) обладает широким спектром противоопухолевой активности. ЦФ вызывает выраженное иммуносупрессивное действие с преимущественным угнетением активности В-лимфоцитов. Противоопухолевое действие реализуется непосредственно в клетках злокачественной опухоли, где ЦФ биотрансформируется под действием фосфатаз с образованием активного метаболита, обладающего алкилирующим действием. Дорохина Е.И. и соавторы (2016) сообщает, что ЦФ обладает прямым повреждающим воздействием на мочевыделительную систему и может вызывать геморрагический цистит [40]. Нефрологический риск ЦФ заключается в том, что препарат вызывает развитие гипонатриемии, которая проявляется в течение одного часа после введения и проходит через двое суток. Причиной гипонатриемии является нарушение экскреции почками воды. Вероятно, гипонатриемия связана с воздействием ЦФ на дистальные канальцы. Гипонатриемия обычно развивается остро и разрешается после прекращения введения препарата. Трисенокс — триоксид мышьяка является одним из

Таблица 1. Противоопухолевые препараты и острое повреждение почек [50]

Table 1. Anticancer drugs associated with acute kidney injury [50]

Препарат/ Medication	Механизм действия/ Mechanism of action	Гистопатологические изменения почек/ Renal histopathologic features	Клинические нефротоксические эффекты/ Clinical nephrotoxic effects
Цисплатин/ Cisplatin	Сшивка и интерференция ДНК с ее репликацией/ Cross-linking and interference with DNA replication	Острая повреждение канальцев и острый тубулярный некроз/ Acute tubular injury and acute tubular necrosis	Острое повреждение почек, проксимальная тубулопатия, синдром Фанкони, нефрогенный несахарный диабет, потеря натрия и магния/ Acute kidney injury, proximal tubulopathy, Fanconi syndrome, NDI, sodium and magnesium wasting
Ифосфамид/ Ifosfamide	Азотный алкилирующий агент иприта; ингибирование синтеза ДНК через разрыв ее цепей/ Nitrogen mustard alkylating agent; inhibition of DNA synthesis through DNA strand-breaking effects	Острое повреждение канальцев и острый тубулярный некроз/ Acute tubular injury and acute tubular necrosis	Острое повреждение почек, проксимальная тубулопатия, синдром Фанкони, нефрогенный несахарный диабет/ Acute kidney injury, proximal tubulopathy, Fanconi syndrome, NDI
Пеметрексед/ Pemetrexed	Антифолатный агент; подавление дигидрофолатредуктазы, тимидилатсинтазы и глицинамидрибонуклеотидформилтрансферазы/ Antifolate agent; inhibition of dihydrofolate reductase, thymidylate synthase, and glycineamide ribonucleotide formyltransferase	Острое повреждение канальцев и острый тубулярный некроз/ Acute tubular injury and acute tubular necrosis	Острое повреждение почек, проксимальная тубулопатия, синдром Фанкони, нефрогенный несахарный диабет/ Acute kidney injury, proximal tubulopathy, Fanconi syndrome, NDI
Метотрексат Methotrexate	Антифолатный агент; подавление дигидрофолатредуктазы/ Antifolate agent; inhibition of dihydrofolate reductase	Кристаллическая нефропатия и острая трубчатая травма/ Crystalline nephropathy and acute tubular injury	Острое повреждение почек/ Acute kidney injury
Памидронат Pamidronate	Аналог пирофосфата, связанный с умеренным ингибированием фарнезилпирофосфатсинтазы/ Pyrophosphate analogue; associated with moderate FPPS inhibition	Фокально-сегментарный гломерулосклероз, острое повреждение канальцев/ Focal segmental glomerulosclerosis, acute tubular injury	Нефротический синдром, острое почечное повреждение/ Nephrotic syndrome, acute kidney injury
Золедроновая кислота/ Zoledronic acid	Аналог пирофосфата; связанный с потенцированием ингибирования фарнезилпирофосфатсинтазы/ Pyrophosphate analogue; associated with potent FPPS inhibition	Острое повреждение канальцев и острый тубулярный некроз/ Acute tubular injury and acute tubular necrosis	Острое почечное повреждение/ Acute kidney injury

основных цитотоксических агентов, используемых при лечении рака. Нефротоксические эффекты проявляются в виде тубулоинтерстициального нефрита и рабдомиолиза [48]. Кроме того, индуцировать изменения в почках, помимо противоопухолевых препаратов, могут также нефротоксичные антибиотики, противовирусные и противогрибковые препараты, применяемые для лечения инфекционных осложнений [34, 40, 48, 49]. Основные варианты нефропатий, вызываемых противоопухолевыми препаратами, представлены в таблицы по данным конференции KDIGO (2018) по онконеврологии посвященной изучению поражения почек при злокачественным новообразованиях солидных органов [50].

Таким образом, можно отметить, что существуют разные механизмы реализации нефротоксичности противоопухолевых препаратов и различные формы ее клинико-лабораторных проявлений. Подводя итог, следует подчеркнуть, что факторами риска развития поражения почек при ЗНО и их лечении являются кумулятивная доза химиопрепарата, общая доза препарата, накопленная за все время полученных курсов химиотерапии, режимы введения лекарства, сочетание нескольких нефротоксичных препаратов, гиповолемия, анемия, наличие коморбидных патологий, а также сопутствующих заболеваний мочевыводящих путей и опухолевой инфильтрации.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Муркамилов И.Т. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8513-9279>): интерпретация и критический анализ результатов, формулировка выводов

Сабиров И.С. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8387-5800>): редактирование текста **Фомин В.В.** (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2682-4417>): разработка концепции и дизайна

Муркамилова Ж.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7653-0433>): сбор и анализ первичных клинических данных

Кудайбергенова И.О. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3007-8127>): разработка концепции и дизайна

Юсупов Ф.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0632-6653>): сбор и анализ первичных клинических данных

Contribution of Authors:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Murkamilov I.T. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8513-9279>): interpretation and critical analysis of the results, formulation of conclusions

Sabirov I.S. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8387-5800>): editing

Fomin V.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2682-4417>): concept and design development

Murkamilova Zh.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7653-0433>): collection and analysis of primary clinical data

Kudaibergenova I.O. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3007-8127>): concept and design development

Yusupov F.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0632-6653>): collection and analysis of primary clinical data

Список литературы/ References:

1. Jhaveri KD, Rosner MH. Cancer and Chronic Kidney Disease. Chronic Renal Disease. Academic Press, 2020. С. 899-917. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-815876-0.00055-3>
2. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
3. Бакалец Н.Ф., Никифорова О.Л., Моисеенко О.И. Паранеопластические синдромы. Паллиативная помощь пациентам с онкологической патологией. Учебно-методическое пособие для студентов. Гомель: ГомГМУ. 2016; 116 с. Bakalets NF, Nikiforova OL, Moiseenko OI. Paraneoplastic syndromes. Palliative care for patients with oncological pathology. Study guide for students.) Gomel: GomGMU. 2016; 116 p. (In Russ.)
4. Есаян А.М., Аль-Шукри С., Мосоян М.С. Почечно-клеточный рак и хроническая болезнь почек: внимание к отдаленным неонкологическим исходам. Нефрология. 2012;16(4):94-99. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2012-16-4-94-99> Yesayan AM, Al-Shukri S, Mosoyan MS. Renal cell carcinoma and chronic kidney disease: attention to distant non-oncologic results. Nephrology (Saint-Petersburg). 2012;16(4):94-99. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2012-16-4-94-99>
5. Колина И.Б., Бобкова И.Н. Нефропатии при злокачественных новообразованиях (лекция). Альманах клинической медицины. 2014;(30):108-116. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2014-30-108-116> Kolina IB, Bobkova IN. Nephropathies in malignant tumors (lecture). Almanac of Clinical Medicine. 2014;(30):108-116. (In Russ.). <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2014-30-108-116>
6. Garranzo-Asensio M, San Segundo-Acosta P, Povés C, et al. Identification of tumor-associated antigens with diagnostic ability of colorectal cancer by in-depth immunomic and seroproteomic analysis. Journal of Proteomics. 2020. С. 103635. <https://doi.org/10.1016/j.jpro.2020.103635>
7. Komaki Y, Komaki F, Micic D, et al. Risk of Colorectal Cancer in Chronic Kidney Disease. Journal of clinical gastroenterology. 2018;52:9:796-804. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000880>
8. Vajdic CM, McDonald SP, McCredie MRE et al. Cancer incidence before and after kidney transplantation. JAMA. 2006;296:2823-2831. <https://doi.org/10.1001/jama.296.23.2823>
9. Cheung CY, Tang SCW. Oncology in nephrology comes of age: A focus on chronic dialysis patients. Nephrology. 2019;24:4:380-386. <https://doi.org/10.1111/nep.13525>
10. Sarasin FP, Wong JB, Levey AS, Meyer KB. Screening for acquired cystic kidney disease: A decision analytic perspective. Kidney Int. 1995;48:207-219. <https://doi.org/10.1038/ki.1995.286>
11. Leeaphorn N, Kue-A-Pai P, Thamcharoen N, et al. Prevalence of cancer in membranous nephropathy: a systematic review and meta-analysis of observational studies. American journal of nephrology. 2014;40:1:29-35. <https://doi.org/10.1159/000364782>
12. Heaf JG, Hansen A, Laier GH. Hypertensive nephropathy is associated with an increased risk of myeloma, skin, and renal cancer. The Journal of Clinical Hypertension. 2019;21:6:786-791. <https://doi.org/10.1111/jch.13565>
13. Ahn SY, Choi YJ, Han K, et al. Dipstick proteinuria and cancer incidence: a nationwide population-based study. Journal of Nephrology. 2020. <https://doi.org/10.1007/s40620-020-00740-1>
14. Jhaveri KD, Shah HH, Calderon K, et al. Glomerular diseases seen with cancer and chemotherapy: a narrative review. Kidney Int. 2013; 84(1):34-44. <https://doi.org/10.1038/ki.2012.484>
15. Ryu J, Ryu H, Kim S, et al. Comparison of cancer prevalence between patients with glomerulonephritis and the general population at the time of kidney biopsy. PloS one. 2019;14:10. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224024>

16. Целуйко В.Й., Радченко О.В. Сердечно-сосудистые заболевания у онкологических больных. Ліки України. *Medicine of Ukraine*. 2018;3(219):7-20. Tseluyko VY, Radchenko OV. Cardiovascular diseases in cancer patients. *Faces of Ukraine. Medicine of Ukraine*. 2018;3(219):7-20. (In Russ.).
17. Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Кудайбергенова И.О., и др. Паранеопластические нефропатии: современный взгляд на проблему и возможности терапии. *The scientific heritage*. 2020;57:15-27. <https://doi.org/10.24412/9215-0365-2020-57-2-15-27> Murkamilov IT, Aitbaev KA, Kudaibergenova IO, et al. Paraneoplastic nephropathies: a modern look on the problem and opportunities of therapy. *The scientific heritage*. 2020;57:15-27. <https://doi.org/10.24412/9215-0365-2020-57-2-15-27> (In Russ.).
18. Ronco PM. Paraneoplastic glomerulopathies: new insights into an old entity. *Kidney Int*. 1999; 56 (1):355–377. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.1999.00548.x>
19. Е.М. Тареев и учение о нефрите (к 115-летию со дня рождения). *Клиническая нефрология*. 2010;3:4-6. EM. Tareev and his nephritis doctrine (on 115-th anniversary birthday anniversary of EM. Tareev) (In Russ.).
20. Galloway J. Remarks on Hodgkin's disease. *Br Med J*. 1922;2:1201-1208. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.3234.1201>
21. Lee JC, Yamauchi H, Hopper J., Jr The association of cancer and the nephrotic syndrome. *Ann Intern Med*. 1966;64(1):41–51. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-64-1-41>
22. Краснова Т., Мухин Н., Козловская Л., и др. Паранеопластическая нефропатия. *Врач*. 2004;11:27-31. Krasnova T, Mukhin N, Kozlovskaya L, et al. Paraneoplastic nephropathy. *Doctor*. 2004; 11: 27-31. (In Russ.).
23. Мухин Н.А., Козловская Л.В., Шилов Е.М., Мирошниченко Н.Г. Мембранозная нефропатия: как дифференцировать первичный и паранеопластический варианты? (круглый стол). *Клиническая нефрология*. 2009;2:75-78. Mukhin NA, Kozlovskaya LV, Shilov EM, Miroshnichenko NG. Membranous nephropathy: how to differentiate primary and paraneoplastic variants? (discussion). *Clinical Nephrology*. 2009; 2: 75-78. (In Russ.).
24. Козловская Л.В., Туганбекова С.К., Сейсембеков Т.З., и др. Паранеопластическое поражение почек при солидных опухолях. *Нефрология и диализ*. 2002;2:4:76-82. Kozlovskaya LV, Tuganbekova SK, Seysembekov TZ, et al. Paraneoplastic kidney disease associated with solid tumors. *Nephrology and Dialysis*. 2002;2:4:76-82. (In Russ.).
25. Аниконова Л.И., Ряснянский В.Ю., Макарьева Е.Ю., Воробьева О.А. Фокально-сегментарный гломерулосклероз, ассоциированный с хроническим лимфолейкозом: клинический случай и литературный обзор. *Нефрология*. 2016;20(6):101-110. Anikonova LI, Rysnyanskiy VU, Makarjyeva EU, Vorobjyeva OA. Focal segmental glomerulosclerosis associated with chronic lymphocytic leukaemia: case report and literature review. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2016;20(6):101-110. (In Russ.).
26. Смирнов А.В., Афанасьев Б.В., Поддубная И.В., и др. Моноклональная гаммапатия ренального значения: консенсус гематологов и нефрологов России по введению нозологии, диагностике и обоснованности клон-ориентированной терапии. *Архивъ внутренней медицины*. 2020;10(2):102-118. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2020-10-2-102-118> Smirnov AV, Afanasyev BV, Poddubnaya IV, et al. Monoclonal Gammopathy of Renal Significance: Consensus of Hematologists and Nephrologists of Russia on the Establishment of Nosology, Diagnostic Approach and Rationale for Clone Specific Treatment. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2020;10(2):102-118 (In Russ.). <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2020-10-2-102-118>
27. Zafar-Mohtashami A, Bakhtiari A, Hadian B, Obeidavi Z. Nephrotic syndrome associated with carcinoma of unknown primary treated with chemotherapy: A rare case report. *Iranian Chemical Communication*. 2020;8:1:35-40. <https://doi.org/10.33945/SAMI/ECC.2020.2.5>
28. Романов В.П., Клопоцкий С.А. Паранеопластическая мембранозная нефропатия. *Клиническая медицина*. 2006; 6:84:59-61. Romanov VP, Klopotsky SA. Paraneoplastic membranous nephropathy. *Clinical Medicine*. 2006;6:84:59-61. (In Russ.).
29. Liu X, Bai Y, Zhou X, et al. Complete remission of membranous nephropathy in a patient with lung adenocarcinoma treated with erlotinib. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2019. <https://doi.org/10.1111/jcpt.13078>
30. Plaisier E, Ronco P. Screening for Cancer in Patients with Glomerular Diseases. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2020. <https://doi.org/10.2215/CJN.09000819>
31. Higashihara T, Okada A, Nakamura Y, et al. Proliferative Glomerulonephritis with Monoclonal Immunoglobulin Deposits without Conspicuous Mesangial Proliferation, Complicated with Squamous Cell Lung Carcinoma. *Internal Medicine*. 2020;2993-2919. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.2993-19>
32. Ruggiero A, Ferrara P, Attinà G, et al. Renal toxicity and chemotherapy in children with cancer. *British journal of clinical pharmacology*. 2017;83:12:2605-2614. <https://doi.org/10.1111/bcp.13388>
33. Bitran JD, Desser RK, Billings AA, et al. Acute nephrotoxicity following cis-dichlorodiammine-platinum. *Cancer*. 1982;49:9:1784-1788 [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19820501\)49:9<1784::AID-CNCR2820490909>3.0.CO;2-6](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19820501)49:9<1784::AID-CNCR2820490909>3.0.CO;2-6)
34. Джумабаева Б.Т., Бирюкова Л.С. Нефротоксичность противоопухолевых препаратов, коррекция их дозы при лечении больных лимфопролиферативными и онкологическими заболеваниями, ассоциированными с почечной недостаточностью. *Гематология и трансфузиология*. 2015; 60(4): 30-35. Dzhumabaeva BT, Biryukova LS. Nephrotoxicity of antitumor drugs and correction of their doses in therapy of patients with lymphomas and cancer associated with renal failure. *Hematology and transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya)*. 2015; 60(4): 30-35. (In Russ.).
35. Holditch SJ, Brown CN, Lombardi AM, et al. Recent advances in models, mechanisms, biomarkers, and interventions in cisplatin-induced acute kidney injury. *International journal of molecular sciences*. 2019;20:12:3011. <https://doi.org/10.3390/ijms20123011>
36. Solanki MH, Chatterjee PK, Gupta M, et al. Magnesium protects against cisplatin-induced acute kidney injury by regulating platinum accumulation. *Am. J. Physiol. Ren. Physiol*. 2014;307:F369–F384.
37. Mapuskar KA, Wen H, Holanda DG, et al. Persistent increase in mitochondrial superoxide mediates cisplatin-induced chronic kidney disease. *Redox Biol*. 2019;20:98–106.
38. Miller RP, Tadagavadi RK, Ramesh G, Reeves WB. Mechanisms of Cisplatin nephrotoxicity. *Toxins*. 2010;2:2490–2518.
39. Overath JM, Gauer S, Obermuller N, et al. Short-term preconditioning enhances the therapeutic potential of adipose-derived stromal/stem cell-conditioned medium in cisplatin-induced acute kidney injury. *Exp. Cell Res*. 2016;342:175–183.
40. Дорохина Е.И., Магомедова А.У., Куликов С.М., и др. Отдаленная нефротоксичность высокодозной химиотерапии по модифицированной программе NHLBFM-90 у взрослых больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой. *Гематология и трансфузиология*. 2016; 61(4): 177-183. <http://dx.doi.org/10.18821/0234-5730-2016-61-4-177-183> Dorokhina EI, Magomedova AU, Kulikov SM, et al. Late nephrotoxicity of modified program NHL-BFM-90 in adult patients poor prognosis of diffuse large B-cell lymphoma. *Gematologiya i transfusiologiya (Hematology and Transfusiology, Russian journal)*. 2016; 61(4): 177-183 (In Russ.). <http://dx.doi.org/10.18821/0234-5730-2016-61-4-177-183>
41. Rogowska E, Woźniak W. Nephrotoxicity of ifosfamide with special reference to Fanconi Syndrome. *Medycyna wieku rozwojowego*. 2004;8:2:1:289-295.

42. Lee JW, Chung HC, Lee HS, et al. A case of ifosfamide-induced renal tubular acidosis and renal failure. *The Korean Journal of Medicine*. 2005;69:3:890-895.
43. Gomes SM, Garcia AM, Francisco T, et al. Fanconi syndrome after Ifosfamide exposure — case report. *Port J Nephrol Hypert*. 2019; 33(1): 61-67. <http://doi.org/10.32932/pjnh.2019.04.012>
44. Foley GE. Obituary. Sidney Farber, M.D. *Cancer Res*. 1974 Mar;34(3):659-61. PMID: 4590923.
45. Jaffe N, Gorlick R. High-dose methotrexate in osteosarcoma: let the questions surcease — time for final acceptance. *J. Clin. Oncol*. 2008; 26(27): 4365–436. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.14.7793>
46. Grönroos MH, Jahnukainen T, Möttönen M, et al. Long-term follow-up of renal function after high-dose methotrexate treatment in children. *Pediatr. Blood Cancer*. 2008;51(4): 535–539. <https://doi.org/10.1002/pbc.21650>.
47. Green MR, Chamberlain MC. Renal dysfunction during and after highdose methotrexate. *Cancer Chemother. Pharmacol*. 2009; 63(4):599-604. <https://doi.org/10.1007/s00280-008-0772-0>
48. Takimoto CH, Remick SC, Sharma S, et al. National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group Study. Dose-escalating and pharmacological study of oxaliplatin in adult cancer patients with impaired renal function: a National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group Study. *J Clin Oncol*. 2003;21:2664-2672. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.11.015>
49. Муркамилов И.Т., Сабиров И.С., Кудайбергенова И.О., и др. Непропатии, индуцированные лечением опухолей: клинико-патогенетические аспекты. *The Scientific Heritage*. 2020; 56:2:45-52. <https://doi.org/10.24412/9215-0365-2020-56-2-45-52>
50. Murkamilov I, Sabirov I, Kudaibergenova I, et al. Nephropathies induced by treatment of tumors: clinic — pathogenetic aspects. *The Scientific Heritage*. 2020;56:2:45-52. <https://doi.org/10.24412/9215-0365-2020-56-2-45-52> (In Russ.).
50. Porta C., Bamias A., Danesh F, et al. KDIGO Controversies Conference on onco-nephrology: understanding kidney impairment and solid-organ malignancies, and managing kidney cancer. *Kidney Int*. 2020 Nov;98(5):1108-1119. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.06.046>

Circulation 2022 Mar;145(9):693-712.

doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.052792.Epub 2022 Feb 28.

Iris E Beldhuis, Carolyn S P Lam, Jeffrey M Testani, Adriaan A Voors, Harriette G C Van Spall, Jozine M Ter Maaten, Kevin Damman

Evidence-Based Medical Therapy in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction and Chronic Kidney Disease

Доказательная медикаментозная терапия больных сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса и хронической болезнью почек

Хроническая болезнь почек (ХБП), определяемая по сниженной расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ), является частым сопутствующим заболеванием у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (HFrEF). Наличие ХБП связано с более тяжелой сердечной недостаточностью, а ХБП сама по себе является сильным независимым фактором риска неблагоприятного сердечно-сосудистого исхода. Кроме того, наличие ХБП часто влияет на решение о начале, повышении дозы или прекращении возможной жизненно важной терапии HFrEF. Поскольку базовые рандомизированные клинические исследования пациентов с HFrEF традиционно исключали пациентов с ХБП 4 и 5 стадии (рСКФ <30 мл/мин/1,73 м²), информация об эффективности и переносимости терапии у пациентов с HFrEF ограничена. Тем не менее, более поздние исследования HFrEF с новыми классами препаратов включали пациентов с более тяжелой ХБП. В этом обзоре медикаментозной терапии пациентов с HFrEF и ХБП мы показываем, что как для смертности от всех причин, так и для комбинированной конечной точки сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по поводу сердечной недостаточности большинство классов препаратов безопасны и эффективны вплоть до стадии ХБП 3В (минимальная рСКФ=30 мл/мин/1,73 м²). При более тяжелой ХБП (стадия 4) имеются данные о безопасности и эффективности ингибиторов котранспортера натрия-глюкозы 2 и, в меньшей степени, иАПФ, верицигуата, дигоксина и омекамтива мекарбила, хотя эти данные ограничиваются улучшением сердечно-сосудистой смерти/госпитализация. Отсутствуют данные о безопасности и эффективности любой терапии HFrEF при ХБП стадии 5 (рСКФ <15 мл/мин/1,73 м² или диализ) для любой конечной точки. Наконец, несмотря на то что начальное снижение рСКФ наблюдается при начале приема нескольких классов препаратов HFrEF (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина II/антагонисты минералокортикоидных рецепторов/блокаторы рецепторов ангиотензина, ингибиторы неприлизина/ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2), функция почек часто стабилизируется. со временем, и препараты сохраняют свою клиническую эффективность. Таким образом, снижение рСКФ на фоне стабильного или улучшающегося клинического состояния не должно вызывать беспокойства и не должно приводить к прекращению спасающей жизнь терапии HFrEF.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек; доказательное лечение; сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса
