

Заболевания органов мочевыделительной системы у пациентов, перенесших острый лимфобластный лейкоз в детском возрасте

Н. В. Орлова¹, Н. Д. Карселадзе², О. А. Тиганова^{1,5,6}, И. С. Пинчук³, С. С. Дагаева¹,
Д. А. Розина¹, К. Л. Кондратчик^{1,4}

¹ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

² Медицинский центр аэропорта Московского авиационного узла, Московская область, Россия

³ ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия

⁴ ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

⁵ ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», Москва, Россия

⁶ ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр „Коммунарка“ Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Более 80% детей после проведенного лечения острого лимфобластного лейкоза имеют длительную выживаемость. Противоопухолевое лечение может приводить к нежелательным явлениям в отдаленном периоде, включая поражение мочевыделительной системы. Нефротоксичность является нежелательным явлением нескольких видов лечения, включая цисплатин, карбоплатин, ифосфамид, лучевую терапию. Изучение состояния здоровья 100 пациентов, перенесших в детстве острый лимфобластный лейкоз, по данным ЕМИАС, выявило, что 23 пациента ни разу не обращались за медицинской помощью и не проходили обследований, 31% имели заболевания органов мочевыделительной системы: нефрит – 7 (22,6%), мочекаменная болезнь – 5 (16,1%); цистит – 13 (41,9%); нефритический синдром – 4 (12,9%); хронический простатит – 2 (6,5%). Анализ частоты заболеваний мочевыделительной системы у пациентов, перенесших в детстве ОЛЛ в зависимости от проведенного противоопухолевого лечения показал, что большинство случаев (93,6%) выявлено у пациентов с проведенной противоопухолевой химиотерапией. Распространенность заболеваний органов мочевыделительной системы среди взрослых, перенесших в детстве ОЛЛ, требует более глубокого изучения рисков и взаимосвязи проведенного лечения с отдаленными нежелательными явлениями. Диспансерное динамическое наблюдение урологом пациентов, перенесших в детстве острый лимфобластный лейкоз, позволит своевременно выявлять отдаленные нежелательные явления со стороны мочевыделительной системы, проводить лечение и профилактические мероприятия.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: лимфобластный лейкоз, дети, противоопухолевое лечение, отдаленные осложнения, поражение мочевыделительной системы.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Diseases of the urinary system in patients with acute lymphoblastic leukemia in childhood

N. V. Orlova¹, N. D. Karseladze², O. A. Tiganova^{1,5,6}, I. S. Pinchuk³, S. S. Dogaeva¹,
D. A. Rozanova¹, K. L. Kondratchik^{1,4}

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² Medical Center of the Airport of the MOW, Moscow, Russia

³ Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russian Federation, Moscow, Russia

⁴ Morozovskaya Children's City Clinical, Moscow, Russia

⁵ M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

⁶ Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka", Moscow, Russia

SUMMARY

More than 80% of children have long-term survival after treatment for acute lymphoblastic leukemia. Antitumor treatment can lead to undesirable effects in the long term, including damage to the urinary system. Nephrotoxicity is an undesirable phenomenon of several types of treatment, including cisplatin, carboplatin, ifosfamide, and radiation therapy. A study of the health status of 100 patients who suffered from acute lymphoblastic leukemia in childhood, according to the EMIAS, revealed that 23 patients had never sought medical help or undergone examinations, 31% had diseases of the urinary system: 7 nephritis (22.6%), 5 urolithiasis (16.1%); cystitis – 13 (41.9%); nephritic syndrome – 4 (12.9%); chronic prostatitis – 2 (6.5%). An analysis of the incidence of urinary tract diseases in patients who had ALL in childhood, depending on the antitumor treatment performed, showed that the majority of cases (93.6%) were detected in patients with antitumor chemotherapy. The prevalence of diseases of the urinary system among adults who suffered from ALL in childhood requires a deeper study of the risks and the relationship of treatment with long-term adverse events. Clinical dynamic monitoring by a urologist of patients who suffered from acute lymphoblastic leukemia in childhood will allow timely detection of long-term adverse events from the urinary system, treatment and preventive measures.

KEYWORDS: lymphoblastic leukemia, children, antitumor treatment, long-term complications, damage to the urinary system.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) является наиболее распространенным опухолевым заболеванием в детском возрасте и показывает общую выживаемость от 80 до 98% в зависимости от группы риска. Благодаря значительному прогрессу в лечении злокачественных новообразований (ЗНО) более 80% детей после проведенного лечения имеют благоприятный прогноз и длительную выживаемость. Тем не менее в долгосрочной перспективе дети, излечившиеся от ЗНО, подвержены риску развития различных отдаленных нежелательных явлений проведенного противоопухолевого лечения.

Почки являются распространенным путем выведения лекарственных препаратов и их метаболитов. Противоопухолевая химиотерапия (ПХТ) может приводить к нарушению структуры нефрона, включая клубочки, канальцы и микроциркуляторное русло почек. Патогенетические механизмы лекарственно-индуцированного повреждения почек включают изменение клубочковой гемодинамики, токсичность канальцевых клеток, воспаление, кристаллическую нефропатию, рабдомиолиз и тромботическую микроангиопатию. Повреждение почек приводит к задержке выведения лекарств и их системной токсичности.

Нефротоксичность ПХТ может усиливаться при рентгеноконтрастных исследованиях. При нарушении функции почек может потребоваться коррекция доз лекарственных препаратов. Общими факторами риска лекарственно-индуцированной нефротоксичности у пациента являются возраст старше 60 лет, наличие нарушений функции почек в анамнезе (СКФ <60 мл в минуту на 1,73 м²), сахарный диабет, обезвоживание, застойная сердечная недостаточность и артериальная гипертензия.

Одним из отдаленных последствий, которые могут возникнуть при лечении ЗНО, является хроническая болезнь почек (ХБП), распространенность которой колеблется от 2,4 до 32%. Нефротоксичность является одним из таких известных побочных эффектов нескольких видов лечения, включая цисплатин, карбоплатин, ифосфамид, лучевую терапию и нефрэктомию, и может вызывать нарушение скорости клубочковой фильтрации, протеинурию, тубулопатию и гипертензию. Хроническая клубочковая нефротоксичность отмечается у 20–50%, и канальцевая нефротоксичность отмечается у 20–25% детей и подростков, получавших ифосфамид. Хроническая клубочковая нефротоксичность отмечается у 60–80%, и канальцевая нефротоксичность отмечается у 10–30% детей и подростков, получавших цисплатин. В отчете Childhood Cancer Survivor Study of >10000 CCS, пролеченных в 1970-х и 1980-х гг., сообщалось, что у 0,5% из них развилась почечная недостаточность или им требовался диализ в среднем в возрасте 27 лет (18 лет с момента первоначального диагноза ЗНО), что представляет собой девятикратный повышенный риск по сравнению с их братьями и сестрами [1].

Хроническая лучевая нефропатия может проявляться протеинурией, гипертензией и снижением скорости

клубочковой фильтрации (СКФ), которые могут быть прогрессирующими и наблюдаются у 46% взрослых, получавших лучевую терапию 20 Гр с захватом области почек [2].

Целью нашего исследования явилось проведение анализа отдаленных осложнений ПХТ и лучевой терапии (ЛТ) со стороны мочевыделительной системы у пациентов, перенесших в детстве ОЛЛ. Задачи исследования включали:

1. Проанализировать амбулаторные карты пациентов, перенесших в детстве ОЛЛ, и выявить осложнения со стороны мочевыделительной системы.
2. Оценить гендерные особенности развития поздних осложнений со стороны мочевыделительной системы у взрослых, перенесших ОЛЛ.
3. Оценить взаимосвязь между характером осложнения и протоколом лечения пациента с ОЛЛ.

Материалы и методы

Из базы данных, составляющей 554 пациента, прошедших лечение ОЛЛ в детском возрасте (в 1990–2008 гг.) в ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗ г. Москвы», изучено 100 амбулаторных карт пациентов. Была проанализирована информация из ЕМИАС. 23 пациента не обращались за медицинской помощью в ГП (77 пациентов обращались за медицинской помощью в ГП). Средний возраст пациентов составил 30 (22–37) лет. Количество мужчин – 55 (55%); женщин – 45 (45%). Возраст дебюта ОЛЛ составил 4,5 (3–6) года. Лечение: ПХТ – 72 чел. (93,5%); ПХТ+ЛТ – 5 чел. (6,5%).

Проведен анализ статей из наукометрических баз данных PubMed, Scopus, Web of Science и Google Scholar с 1975 по 2024 год. Поиск осуществлялся по ключевым словам: «острый лейкоз», «детская онкология», «гемобластозы», «осложнения химиотерапии», «нефротоксичность». Всего просмотрено более 105 источников. Отобраны 16 статей (15 англоязычных и 1 русскоязычная), 87,5% были изданы в течение 2018–2023 гг.

Проведена статистическая обработка полученных результатов анализа. Статистический анализ проведен онлайн на сайте www.mathportal.org.

Результаты исследования

Среди пациентов, перенесших в детском возрасте лечение ОЛЛ, 31% имели заболевания органов мочевыделительной системы. Наиболее часто встречаются заболевания воспалительного характера: цистит (41,9%), нефрит (22,6%). Это может быть обусловлено сниженным иммунитетом, особенностью воздействия ХТ (рис. 1).

Поражения мочевыделительной системы у пациентов, в детстве перенесших ОЛЛ, чаще встречаются у мужчин, хотя цистит чаще встречается у женщин: хронический простатит – 2 (6,5%) (мужчин – 2); мочекаменная болезнь (МКБ) – 5 (16,1%) (мужчин – 3, женщин – 2); цистит – 13 (41,9%) (мужчин – 5, женщин – 8); нефритический синдром – 4 (12,9%) (мужчин – 3, женщин – 1); нефрит – 7 (22,9%) (мужчин – 5, женщин – 2) (рис. 2).

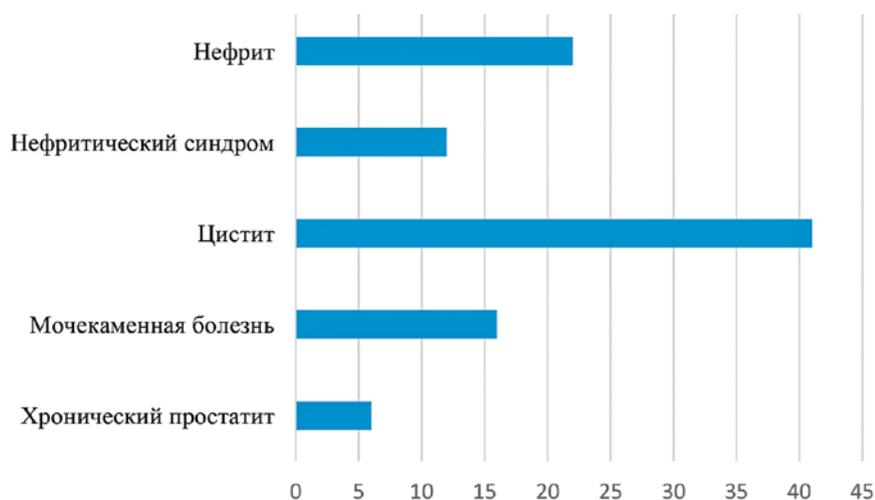


Рисунок 1. Заболевания мочевыделительной системы у пациентов, перенесших в детстве ОЛЛ (%)

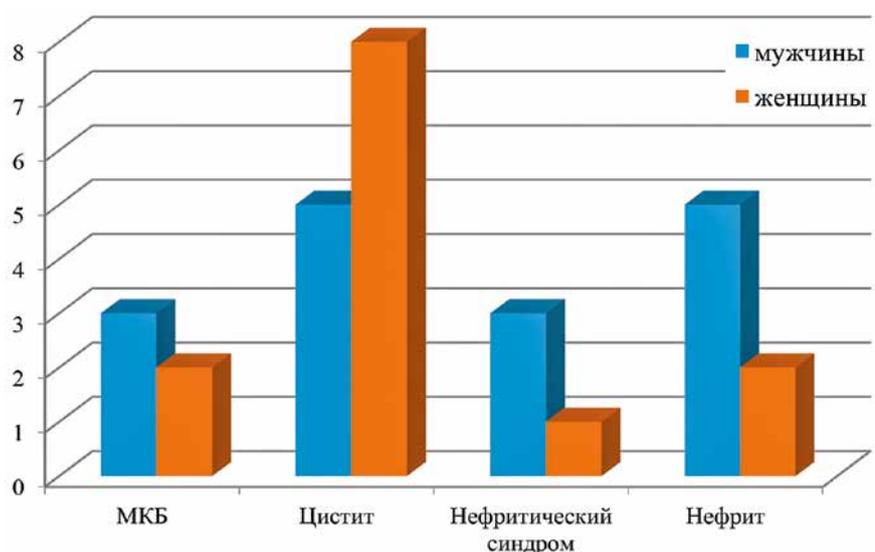


Рисунок 2. Распространенность патологии мочевыделительной системы среди мужчин и женщин, перенесших в детстве ОЛЛ

Таблица 1
Поражение мочевыделительной системы у пациентов с различным противоопухолевым лечением ОЛЛ в детстве

	Цистит (n=13)	МКБ (n=5)	Нефрит (n=7)	Нефритический синдром (n=4)	Хр. простатит (n=2)
ПХТ	13 (41,9%)	5 (16,1%)	7 (22,6%)	3 (9,7%)	1 (3,2%)
ПХТ+ЛТ			0	1 (3,2%)	1 (3,2%)

Анализ частоты заболеваний мочевыделительной системы у пациентов, перенесших в детстве ОЛЛ, в зависимости от проведенного противоопухолевого лечения показал, что большинство случаев (93,6%) выявлено у пациентов с проведенной ПХТ (табл. 1). Однако такие результаты требуют углубленного изучения на выборке большего размера.

Проведенный анализ научных публикаций выявил, что полученные нами данные во многом совпадают с результатами других исследователей о распространенности

поражений мочевыделительной системы у пациентов, перенесших в детском возрасте ОЛЛ.

Knijnenburg S. L. и соавт. провели метаанализ 57 исследований с участием 13 338 человек, пролеченных от ЗНО. ХБП была зарегистрирована в 10 исследованиях, распространенность ХБП варьировала от 0,5 до 70,4%. Значительным риском развития ХБП были: тотальное облучение тела; одновременное лечение аминогликозидами, ванкомицином, амфотерицином В или циклоспорином А. Более высокая кумулятивная доза ифосфамида, сопутствующее лечение цисплатином, нефрэктомия и более длительная продолжительность наблюдения были значимыми факторами риска нарушения реабсорбции канальцевых фосфатов. Лечение цисплатином и карбоплатином было связано со значительно более низким уровнем магния в сыворотке крови, а распространенность гипомagneмии варьировала от 0 до 37,5% в восьми исследованиях [3].

Исследование Kooijmans E. C. M. и соавт. включило пациентов с ЗНО, пролеченных более 5 лет назад, которые на момент обследования были старше 18 лет. Междисциплинарное проспективное популяционное когортное исследование включило 16 729 человек. В исследовании ренальной функции приняли участие 1024 больных с ЗНО и 500 человек контрольной группы. Наиболее частыми диагнозами в исследуемой когорте были лейкемия (31,0%) и опухоль Вильмса (24,8%). Чаще всего применялись следующие противоопухолевые препараты: ифосфамид (29,1%), циклофосфамид (27,0%), а также проводилась нефрэктомия (26,3%). Было выявлено, что снижение скорости клубочковой фильтрации чаще встречалось в группе пациентов, получавших противоопухолевую терапию [4].

Bárdi E. и соавт. изучили функцию почек у 115 пациентов ЗНО и 86 пациентов контрольной группы. Субклиническое поражение клубочков и канальцев легкой и умеренной степени тяжести выявлено у многих выживших после ЗНО в детстве. Общая протеинурия наблюдалась у 30 пациентов, в том числе у трех пациентов с прогрессирующей протеинурией, у которых наблюдалось улучшение на фоне лечения ингибиторами АПФ.

Патологически повышенный уровень N-ацетил-бета-D-глюкозаминидазы в моче был отмечен у 38% лейкоемий/лимфом, у 54% солидных опухолей, у 20% выживших после лечения. Обнаружено аналогичное распределение патологической микроальбуминурии. [5].

Изучение развития почечной недостаточности у 62 пациентов, успешно получивших лечение ОЛЛ и находящихся в полной ремиссии в течение 1–9 лет, выявило следующую частоту поражения почек: у 6 пациентов скорость клубочковой фильтрации была ниже 85 мл/мин/1,73 м². У 3 пациентов выявлены признаки канальцевой дисфункции и повышенная экскреция аминокислот с мочой и/или бета-2-микроглобулина или снижение концентрационной способности. Авторы сделали вывод, что у большинства выживших после ОЛЛ в детстве функция почек относительно хорошо сохраняется. Тем не менее несколько сниженная скорость клубочковой фильтрации у некоторых пациентов показывает необходимость наблюдения за этой категорией пациентов [6].

Yetgin S. и соавт. в течение 35 месяцев наблюдали 116 детей после проведенного лечения ОЛЛ. Биохимический анализ крови и УЗИ почек у всех пациентов, кроме двух, были в норме. Изменение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) выявлено у 19% больных, канальцевая реабсорбция фосфора – 16,4%, кальций/креатинин в моче – 13,8%, бета-2-микроглобулин – 6,0%, аномальные изменения при сканировании почек были выявлены у 40,5% пациентов. Снижение СКФ чаще выявлялось у пациентов в возрасте моложе 2 лет [7].

Latoch E. и соавт. изучали отдаленные последствия лечения ОЛЛ в детском возрасте. В исследование были включены 86 пациентов, проходивших лечение в период с 1996 по 2007 г. в детском возрасте по поводу острого лимфобластного лейкоза, контрольную группу составили 53 пациента. По сравнению с контрольной группой пациенты с ОЛЛ имели более высокие значения уровня креатинина, хотя разница в величине рСКФ не была выявлена. Снижение СКФ обнаружено у 13% выживших после ОЛЛ. Метотрексат считается основным фактором, повреждающим функцию почек. Тем не менее было высказано предположение, что это снижение функции почек обратимо. По мнению исследователей, нефротоксичность у детей, перенесших рак, является многофакторной. Пациенты, получающие лечение от лейкоемии метотрексатом, могут подвергаться воздействию других нефротоксических препаратов, таких как аминогликозиды, ванкомицин, амфотерицин или контрастные вещества, которые могут усугубить повреждение почек. У пациентов, получавших метотрексат в комбинации с нефротоксическими антибиотиками, отмечались отдаленные эффекты ухудшения клубочковой фильтрации и значительная частота альбуминурии [8].

Геморрагический цистит – это воспаление мочевого пузыря, которое характеризуется гиперемией слизистой оболочки, изъязвлениями, кровотечениями и некрозом. Симптомы включают гематурию, частоту, дизурию, жжение, императивные позывы, недержание мочи и никтурию. Геморрагический цистит в значительной степени

связан с оксазафосфориновыми соединениями, особенно циклофосфамидом и ифосфамидом, бусульфаном и кабазитакселом.

Геморрагический цистит после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является частым нежелательным явлением. Rostami T. и соавт. провели исследование, включившее 200 пациентов с острым лейкозом, получавших аллогенную ТГСК периферической крови после режима безрадиационного миелоаблативного кондиционирования. У 23% больных после лечения развился геморрагический цистит. Вероятность развития геморрагического цистита при Т-клеточном остром лимфобластном лейкозе по сравнению с В-клеточным ОЛЛ почти в пять раз была выше. В исследовании, несмотря на то что доза циклофосфамида была сходной при ТГСК у всех пациентов, частота геморрагического цистита была выше среди пациентов, которым проводилась гаплоидентичная ТГСК. У пациентов при развитии геморрагического цистита была значительно хуже общая выживаемость [9].

Исследование Lawrence H. J. и соавт. с включением 314 детей с ОЛЛ также подтвердило риск развития геморрагического цистита на фоне лечения циклофосфамидом. Геморрагический цистит был выявлен у 25 детей, один из которых умер в результате кровоизлияния в мочевой пузырь. Не было выявлено зависимости развития геморрагического цистита от дозы препарата, пола, возраста и пути введения [10].

Пациенты с ЗНО получают противоопухолевую терапию, потенциально токсичную для почек. Риск развития клубочковой или канальцевой почечной токсичности в отдаленном периоде является актуальной проблемой. Качество жизни выживших после ОЛЛ в детском возрасте может значительно быть снижено из-за патологии мочевыделительной системы. Поэтому профилактика и скрининг этих осложнений имеют важное значение [11].

Развитие камней в почках у детей связано со многими факторами: рацион питания, метаболические нарушения и анатомические аномалии, обезвоживание, инфекция, иммобилизация, саркоидоз и ювенильный ревматоидный артрит, лизис опухоли, лекарственные препараты, включая глюкокортикоиды. Лечение острого лимфобластного лейкоза с помощью мультиагентной химиотерапии, включая терапию глюкокортикоидами, увеличивает риск развития у пациентов кальцификации почек, снижения минеральной плотности костной ткани [12]. Распространенность бессимптомных камней в почках составляет 4,5% среди выживших после ОЛЛ в детстве, это почти в пять раз выше, чем распространенность симптоматических кальцинатов почек. Анализ частоты мочекаменной болезни у детей с ОЛЛ, получавших химиотерапию, включавшую преднизолон/дексаметазон и с отсутствием глюкокортикостероидов, выявило возникновение мочекаменной болезни после завершения терапии 1,8 на 10000 человеко-лет. По сравнению с этим исходным показателем относительный риск развития мочекаменной болезни составил 45 ($p < 0,01$) во время индукционной терапии, 22 ($p < 0,01$) во время

продолжения терапии глюкокортикоидами и 5,1 ($p > 0,05$) во время продолжения терапии без глюкокортикоидов. Мочекаменная болезнь встречалась в 4,5 раза чаще при продолжении лечения глюкокортикоидами, чем без них ($p < 0,05$). Пациенты с ОЛЛ подвержены риску развития кальциевых камней в почках во время химиотерапии, особенно при включении глюкокортикоидов [13].

Kaste S. C. и соавт. провели изучение распространенности мочекаменной болезни и дефицита минеральной плотности костной ткани среди пациентов, перенесших ОЛЛ в детстве. В исследование были включены 424 пациента. Кальцинаты почек были выявлены с помощью КТ, выполненной для оценки МПК участников на момент включения в исследование. Потребление кальция, магния и натрия с пищей оценивалось с помощью самостоятельно вводимого Блочного опросника частоты приема пищи. Камнеобразование ассоциировалось с протоколом лечения ($p = 0,009$). Не была выявлена корреляция между дозой краниальной лучевой терапии и камнями в почках. Также не было достаточных доказательств связи между камнями в почках и соотношением кальция/креатинина в моче, уровнем витамина D в сыворотке крови, историей переломов, семейным анамнезом остеопороза или почечной недостаточности и развитием камней в почках (данные не показаны). Камни в почках у всех выживших в детстве могут предвещать будущее ухудшение функции почек и развитие гипертонии [14].

Наиболее нефротоксические цитостатики (цисплатин, ифосфамид) не входят в протоколы лечения лейкемии. Тем не менее другие противоопухолевые агенты, такие как метотрексат или циклофосфамид, которые широко используются, могут нарушить функцию почек. Кроме того, некоторые антибиотики (например, аминогликозиды, ванкомицин, амфотерицин), ингибиторы протонной помпы, анальгетики (например, парацетамол, ибупрофен), а также контрастные вещества, используемые в компьютерной томографии, могут вызывать повреждение почек. Дети, перенесшие рак, подвержены риску развития ранних и поздних побочных эффектов со стороны почек, включая хроническую болезнь почек/почечную недостаточность, нарушение скорости клубочковой фильтрации, протеинурию, гипомагниемия, гипофосфатемия, нарушение канальцевой регуляции фосфатов и гипертензию.

Поскольку имеющиеся данные не являются убедительными в отношении возможных факторов риска почечных побочных эффектов, мы считаем, что все дети, перенесшие ОЛЛ, получившие потенциально нефротоксическую терапию, должны проходить тестирование функции почек через фиксированные промежутки времени. Поэтому независимо от исследуемого исхода скрининг следует продолжать и во взрослом возрасте.

Диагностика нежелательных явлений со стороны мочевыделительной системы включает динамическое наблюдение за функцией почек. Для выявления нежелательных явлений достаточными являются определение уровня сывороточного креатинина и диуреза; для диагностики ХБП могут также потребоваться анализ мочи (общий анализ с микроскопией мочевого осадка, определение уровня суточной протеинурии и микроальбуминурии) и/или инструментальные исследования почек. Для выявления лекарственно-индуцированных почечных причин нарушений водно-электролитного состава крови требуются дополнительные исследования крови и мочи (например, определение электролитов, pH и осмолярности). Для определения стадии ХБП или коррекции дозы лекарственных препаратов достаточно расчетного определения СКФ. При этом желательно пользоваться формулами СКД-EP1.

Некоторые химиотерапевтические препараты оказывают неблагоприятное воздействие на почки и уротелиальное действие. Почечные камни, как правило, остаются неидентифицированными до тех пор, пока они не вызовут симптомы. Долгосрочная заболеваемость от камней в почках может быть значительной и включает гипертензию, нарушение функции почек, боль и, возможно, необходимость инвазивного вмешательства.

У этих пациентов может быть оправдана долгосрочная последующая визуализация для мониторинга прогрессирующей заболеваемости. Многие изменения могут определяться рентгенографически, включая кистозные изменения, интерстициальный нефрит, папиллярный некроз, уротелиальные изменения, геморрагический цистит, острый тубулярный некроз и инфаркт.

При своевременной коррекции ПХТ лекарственно-индуцированная нефротоксичность может разрешиться.

Методы лечения в зависимости от патогенеза нефротоксичности представлены в *таблицах 2, 3* [15, 16].

Таблица 2
Нефротоксичность ПХТ и пути коррекции

Группы препаратов	Нефротоксический механизм	Сопутствующие условия	Коррекция
Алкилирующие агенты (Циклофосфамид, Ифосфамид)	Повреждение проксимальных и дистальных канальцев метаболитами и повышенным клеточным окислительным стрессом	SIADH индуцировала тяжелую гипонатриемию, синдром Фанкони у детей	Лечение гипонатриемии с помощью непрерывной инфузии или болюсного гипертонического раствора; адекватная гидратация; антагонист рецепторов AVP (V_2) (Толваптан); мониторинг электролитов, Mesna или N-ацетилцистеина; прекращение применения Диализ
Цитотоксические вещества (Цисплатин, Карбоплатин)	Накопление препарата в проксимальных канальцах, приводящее к дисфункции проксимальных канальцев	ОПП, ТМА, синдром Фанкони, солевая гипонатриемия, гипомагниемия	Форсированный диурез с внутривенным введением физиологического раствора или гипертонического раствора, с добавлением Маннитола или без него; коррекция дозы при уже существующих почечных нарушениях; добавки с магнием; добавки Маннитола при уже существующей почечной недостаточности и высоких дозах Цисплатина; Поглотитель радикалов амифостин; прекращение применения Экулизумаб для разрешения ТМА

Продолжение табл. 2

Антиметаболиты (Метотрексат, Пеметрексед, Гемцитабин)	Вазоконстрикция афферентных артерий, уменьшение СКФ. Осаждение кристаллов в почечных канальцах	Тубулярный ацидоз, ОПП, индуцированная СИАН гипонатриемия, гемолитико-уремический синдром и ТМА	Алкилирование мочи, гидратация, высокопоточный гемодиализ, карбоксипептидаза-G (2) (CPDG2), применение лейковорина; пероральные кортикостероиды; лечение гипонатриемии с помощью гипертонической инфузии физиологического раствора, ограничения жидкости, антагониста рецепторов AVP (V_2) (Толваптана); прекращение применения
Алкалоиды барвинка (Винкристин, Винбластин)	Нейротоксическое воздействие на гипоталамус-гипофизарную ось приводит к изменению осмотического контроля АДГ	Гипонатриемия, индуцированная SIADH	Лечение гипонатриемии с помощью непрерывной инфузии или болюсного гипертонического раствора, ограничения жидкости, антагониста рецепторов AVP (V_2) (Толваптана); прекращение применения
Противоопухолевые антибиотики (Доксорубин, Митомицин С)	Индукцированный апоптоз эндотелиальных клеток клубочков и подоцитов, мезангиолиз	Фокальный сегментарный клубочковый склероз, нефротический синдром, гемолитико-уремический синдром, ТМА, ОПП	Экулизумаб для разрешения ТМА; лечение нефротического синдрома с помощью ограничения жидкости и натрия, пероральных или внутривенных диуретиков, а также ингибиторов АПФ или БРА
Ингибиторы протеасом	Снижение синтеза фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в результате ТМА; повышенная секреция АДГ и влияние на почки	Острый интерстициальный нефрит, ТМА, ОПП, синдром лизиса опухоли, гипонатриемия, индуцированная SIADH	Глюкокортикоидная терапия для лечения интерстициального нефрита (безрезультатно); N-ацетил-L-цистеин после повторной химиотерапии (неубедительно); лечение гипонатриемии с помощью непрерывной инфузии или болюсного гипертонического раствора, ограничения жидкости, антагониста рецепторов AVP (V_2) (Толваптана); прекращение применения

Таблица 3

Нефротоксичность под действием таргетных агентов и пути коррекции

Группы препаратов	Нефротоксический механизм	Сопутствующие условия	Коррекция
Ингибиторы EGFR (Цетуксимаб, Панитумумаб)	Ингибирование передачи сигналов EGFR в дистальном извитом канальце, который функционирует в трансэпителиальном транспорте магния; неспособность сохранить целостность канальцев с помощью EGFR	Электролитное нарушение (гипомагниемия, гипосфосфатемия, гипокалиемия), диффузный пролиферативный гломерулонефрит, нефротический синдром, гипосальбуминемия	Лечение нефротического синдрома путем ограничения жидкости и натрия, пероральных или внутривенных диуретиков и ингибиторов АПФ; контроль истощения магния путем внутривенной инфузии магния и перорального приема добавок магния; прекращение применения
Ингибиторы mTOR (Темсиролимус)	Неубедительный и многофакторный механизм с возможным повышением клубочковой проницаемости, повреждением и подавлением процессов компенсаторной пролиферации/выживаемости/репарации канальцевых почечных клеток	Гломерулопатия, ОПП, протеинурия	Тщательный контроль протеинурии и повреждения почек; раннее применение ингибиторов АПФ и БРА с сиролимусом; прекращение применения
Ингибиторы B-Raf (Вемурафениб)	Повреждение проксимальных канальцев, угнетающее канальцевую секрецию; снижение СКФ и клиренса креатинина	Острый интерстициальный нефрит, острый тубулярный некроз, ОПП, синдром Фанкони, гипертоническая болезнь	Рутинный мониторинг уровня креатинина и электролитов в сыворотке крови; прекращение применения
Антиангиогенез (ингибиторы VEGF и VEGFR) (Бевацизумаб, Сорафениб, Сунитиниб)	Ингибирование анти-VEGF антителами пролиферации эндотелиальных клеток и образования кровеносных сосудов, что приводит к потере фильтрационного барьера; ингибирование пути оксида азота и окислительный стресс, индуцирующие эндотелиальную дисфункцию и разрежение капилляров	Нефротический синдром с протеинурией высокой степени злокачественности, ОПП, ТМА, гипертонической болезнью	Лечение артериальной гипертензии с помощью ингибитора АПФ, БРА; прекращение применения
Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа (Ипилимумаб, Пембролизумаб, Ниволумаб)	Усиление Т-клеточного ответа с миграцией активированных Т-клеток в почки; иммунные реакции, приводящие к воспалительным инфильтратам клеток; подоцит стирание	Острый тубулоинтерстициальный нефрит, иммунокомплексный гломерулонефрит, ТМА, ОПП с возможными гранулемами	Кортикостероиды; прекращение применения
CAR-T-терапия	Экспансия CAR-T-клеток и стимуляция цитокинов, секретирующих иммунные клетки; лихорадка, гипотензия, почечная недостаточность	CRS; ОПП	Тоцилизумаб
Цитокиновая терапия	Активация ФНО-альфа и других цитокинов для индукции синдрома утечки капилляров и почечной гипоперфузии	Препочечная азотемия; ОПП	Болюсное введение жидкости; промежуточные дозы дофамина; прекращение применения

Заключение

По данным ЕМИАС, среди взрослых, перенесших в детстве ОЛЛ, 23 % пациентов не обращаются за медицинской помощью и, соответственно, не проходят медицинское обследование. Среди обратившихся в медицинские

учреждения у 31 % пациентов выявлена патология мочевыделительной системы: МКБ – 5 (16,1 %), цистит – 13 (41,9%), нефритический синдром – 4 (12,9%), нефрит – 7 (22,6%), хронический простатит – 2 (6,5%). Малая выборка в нашем исследовании не позволяет оценить взаимосвязь

выявленных изменений с ранее проведенной противоопухолевой терапией. Несмотря на высокую выживаемость детей с ОЛЛ, до сих пор очень мало опубликованной информации о распространенности и характере нефротоксичности в более поздние сроки. Распространенность заболеваний мочевыделительной системы среди взрослых, перенесших в детстве ОЛЛ требует более глубокого изучения рисков и взаимосвязи проведенного лечения с отдаленными нежелательными явлениями.

Пациенты, перенесшие ОЛЛ в детском возрасте, требуют более активного наблюдения урологом во взрослой поликлинике с целью своевременного выявления отклонений, их коррекции и профилактики заболеваний. Проведение рутинных методов обследования (общий анализ с микроскопией мочевого осадка, определение уровня суточной протеинурии и микроальбуминурии, общий анализ мочи, определение креатинина крови и расчет СКФ, УЗИ почек) позволит выявлять бессимптомное течение урологической патологии у пациентов, перенесших в детстве ОЛЛ. Диспансерное динамическое наблюдение урологом пациентов, перенесших в детстве ОЛЛ, позволит своевременно выявлять отдаленные нежелательные явления со стороны мочевыделительной системы, проводить лечение и профилактические мероприятия.

Список литературы / References

1. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Kawashima T, Hudson MM, Meadows AT, et al. Childhood Cancer Survivor Study. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med.* 2006 Oct 12; 355 (15): 1572–82. DOI: 10.1056/NEJMsa060185
2. Skinner R. Late renal toxicity of treatment for childhood malignancy: risk factors, long-term outcomes, and surveillance. *Pediatr Nephrol.* 2018 Feb; 33 (2): 215–225. DOI: 10.1007/s00467-017-3662-z.
3. Knijnenburg SL, Mulder RL, Schouten-Van Meeteren AY, Bökenkamp A, Blufpand H, van Dulmen-den Broeder E, et al. Early and late renal adverse effects after potentially nephrotoxic treatment for childhood cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Oct 8; (10): CD008944. DOI: 10.1002/14651858.CD008944.pub2

Сведения об авторах

Орлова Наталья Васильевна, д.м.н., проф., проф. кафедры факультетской терапии института материнства и детства¹. E-mail: vrach315@yandex.ru. SPIN-код: 8775-1299. ORCID: 0000-0002-4293-3285

Карселадзе Наталья Джимшверова, к.м.н., врач-терапевт². E-mail: karseladze@yandex.ru ORCID: 0000-0001-8124-109X

Тиганова Ольга Александровна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии Института материнства и детства¹. E-mail: svudy@yandex.ru. S PIN-код: 8929-9020. ORCID: 0000-0002-7833-935X

Пинчук Илья Станиславович, к.м.н., доцент кафедры урологии³. E-mail: doktor2000@inbox.ru

Дагаева Сабина Салмановна, ординатор кафедры факультетской терапии Института материнства и детства¹. E-mail: sabina.dagayeva@mail.ru

Розина Дарья Александровна, ординатор кафедры факультетской терапии Института материнства и детства¹. E-mail: dbeerka@gmail.com

Кондратчик Константин Леонидович, к.м.н., доцент кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии Института материнства и детства¹, зав. отделением онкологии и гематологии⁴. E-mail: kondratchik@mail.ru

¹ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

² Медицинский центр аэропорта Московского авиационного узла, Московская область, Россия

³ ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия

⁴ ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

⁵ ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

⁶ ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Россия

Автор для переписки: Орлова Наталья Васильевна. E-mail: vrach315@yandex.ru

Для цитирования: Орлова Н.В., Карселадзе Н.Д., Тиганова О.А., Пинчук И.С., Дагаева С.С., Розина Д.А., Кондратчик К.Л. Заболевания органов мочевыделительной системы у пациентов, перенесших острый лимфобластный лейкоз в детском возрасте. *Медицинский алфавит.* 2025; (17): 44–50. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-17-44-50>

4. Kooijmans ECM, van der Pal HJH, Pilon MCF, Pluijm SMF, van der Heiden-van der Loo M, Kremer LCM, et al. Dutch LATER study group. Shrunken pore syndrome in childhood cancer survivors treated with potentially nephrotoxic therapy. *Scand J Clin Lab Invest.* 2022 Nov-Dec; 82 (7–8): 541–548. DOI: 10.1080/00365513.2022.2129437
5. Bárdi E, Oláh AV, Bartyik K, Endreffy E, Jenéi C, Kappelmayer J, Kiss C. Late effects on renal glomerular and tubular function in childhood cancer survivors. *Pediatr Blood Cancer.* 2004 Nov; 43 (6): 668–73. DOI: 10.1002/pbc.20143. PMID: 15390293.
6. Hovi L, Koskimies O, Holmberg C, Rajantie J, Rautonen J, Simes MA. Risk of progressive kidney damage after acute leukemia. *Acta Paediatr Scand.* 1989 Jul; 78 (4): 608–14. DOI: 10.1111/j.1651-2227.1989.tb17945.x. PMID: 2782077.
7. Yetgin S, Olgar S, Aras T, Celin M, Düzova A, Beylergil V, et al. Evaluation of kidney damage in patients with acute lymphoblastic leukemia in long-term follow-up: value of renal scan. *Am J Hematol.* 2004 Oct; 77 (2): 132–9. DOI: 10.1002/cjh.20146.
8. Łatoch E, Konończuk K, Taranta-Janusz K, Muszyńska-Rośtan K, Szymczak E, Wasilewska A, Krawczuk-Rybak M. Urine NGAL and KIM-1: tubular injury markers in acute lymphoblastic leukemia survivors. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2020 Dec; 86 (6): 741–749. DOI: 10.1007/s00280-020-04164-3
9. Rostami T, Aghabeigi S, Kiumarsi A, Kasaeian A, Parizi MK, Mirhosseini A, et al. Incidence of hemorrhagic cystitis following unmanipulated peripheral blood stem cell transplantation in acute Leukemia: A retrospective single-center risk factor analysis. *J Pediatr Urol.* 2023 Feb; 19 (1): 54.e1–54.e8. DOI: 10.1016/j.jpurol.2022.11.002
10. Lawrence HJ, Simone J, Aur RJ. Cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis in children with leukemia. *Cancer.* 1975 Nov; 36 (5): 1572–6. DOI: 10.1002/1097-0142(197511)36:5<1572::aid-cnrcr2820360506>3.0.co;2-t
11. Sudour-Bonnange H, Vanterterghem A, Nobil F, Guignon V, Boudailliez B. Complications rénales à long terme chez les patients traités pour un cancer dans l'enfance [Renal late effects in patients treated for cancer in childhood]. *Bull Cancer.* 2015 Jul-Aug; 102 (7–8): 627–35. French. DOI: 10.1016/j.bulcan.2015.03.016
12. Kaste SC, Thomas NA, Rai SN, Cheon K, McCammon E, Chesney R, Jones D, Pui CH, Hudson MM. Asymptomatic kidney stones in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 2009 Jan; 23 (1): 104–8. DOI: 10.1038/leu.2008.269
13. Howard SC, Kaplan SD, Razzouk BI, Rivera GK, Sandlund JT, Ribeiro RC, et al. Urolithiasis in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 2003 Mar; 17 (3): 541–6. DOI: 10.1038/sj.leu.2402852
14. Kaste SC, Thomas NA, Rai SN, Cheon K, McCammon E, Chesney R, Jones D, Pui CH, Hudson MM. Asymptomatic kidney stones in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 2009 Jan; 23 (1): 104–8. DOI: 10.1038/leu.2008.269
15. Chiruvella V, Annamaraju P, Guddati AK. Management of nephrotoxicity of chemotherapy and targeted agents: 2020. *Am J Cancer Res.* 2020 Dec 1; 10 (12): 4151–4164.
16. Практические рекомендации Российского общества клинической онкологии. Часть 2. Профилактика и лечение осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии. Злокачественные опухоли. 2023; 13 (3): 2. Practical recommendations of the Russian Society of Clinical Oncology. Part 2 Prevention and treatment of complications of malignant tumors and antitumor drug therapy. *Malignant tumors.* 2023; 13 (3): 2.

Статья поступила / Received 14.05.2025
Получена после рецензирования / Revised 21.05.2025
Принята в печать / Accepted 22.05.2025

About authors

И DM Sci (habil.), prof. at Dept of Faculty Therapy of Institute of Motherhood and Childhood¹. E-mail: vrach315@yandex.ru. SPIN-code: 8775-1299. ORCID: 0000-0002-4293-3285

Karseladze Natalia D., PhD Med, general practitioner². E-mail: karseladze@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-8124-109X

Tiganova Olga AI, PhD Med, associate professor at Dept of Hospital Pediatrics Institute of Motherhood and Childhood¹. E-mail: svudy@yandex.ru. SPIN code: 8929-9020. ORCID: 0000-0002-7833-935X

Pinchuk Ilya S., PhD Med, associate professor at Dept of Urology³. E-mail: doktor2000@inbox.ru

Dagayeva Sabina S., resident of the Dept of Faculty Therapy of Institute of Motherhood and Childhood¹. E-mail: sabina.dagayeva@mail.ru

Rozinova Darya AI, resident at Dept of Faculty Therapy of Institute of Motherhood and Childhood¹. E-mail: dbeerka@gmail.com

Kondratchik Konstantin L., PhD Med, associate professor at Dept of Oncology, Hematology and Radiotherapy Institute of Motherhood and Childhood¹, head of Dept of Oncology and Hematology⁴. E-mail: kondratchik@mail.ru

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² Medical Center of the Airport of the MOW, Moscow, Russia

³ Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russian Federation, Moscow, Russia

⁴ Morozovskaya Children's City Clinical, Moscow, Russia

⁵ M. F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia

⁶ Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka", Moscow, Russia

Corresponding author: Orlova Natalia V. E-mail: vrach315@yandex.ru

For citation: Orlova N.V., Karseladze N.D., Tiganova O.A., Pinchuk I.S., Dogaeva S.S., Rozinova D.A., Kondratchik K.L. Diseases of the urinary system in patients with acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Medical alphabet.* 2025; (17): 44–50. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-17-44-50>

