

А.Д. Игнатова – студент

И.А. Плотникова – доктор медицинских наук, доцент

### Information about the authors

E.A. Makova\* – Student

A.D. Ignatova - Student

I.A. Plotnikova – Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

makova-e03@mail.ru

УДК: 616-006.39; 616.61

## СЛУЧАЙ ТУБУЛО-ИНТРЕСТИЦИАЛЬНОГО НЕФРИТА НА ФОНЕ ХИМИОТЕРАПИИ У ДЕВОЧКИ-ПОДРОСТКА

Илюкина Екатерина Юрьевна<sup>1</sup>, Овсянникова Яна Евгеньевна<sup>1</sup>, Ростовская Екатерина Владимировна<sup>1</sup>, Плотникова Инга Альбертовна<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Кафедра детских болезней лечебно-профилактического факультета Институт педиатрии и репродуктивной медицины ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

<sup>2</sup> ГАУЗ СО «Детская городская больница №8»

Екатеринбург, Россия

### Аннотация

**Введение.** Поражение почек является частым и значимым осложнением онкологических заболеваний и противоопухолевой терапии. Его спектр достаточно широк и может быть обусловлен как непосредственно опухолевой инфильтрацией и повреждением почечной ткани метаболитами опухолевых клеток, гломерулярным поражением, так и нефротоксическим действием лекарственных препаратов, лучевой терапии. **Цель исследования** – проанализировать причины поражения почек в разрезе современных представлений о нефротоксичности химиотерапии у пациентки с диагнозом «Десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль полости малого таза», изучить альтернативные методы снижения нефротоксичности химиотерапевтических препаратов. **Материал и методы.** Анализ первичной медицинской документации, протоколы лабораторных, ультразвуковых, лучевых, магниторезонансных исследований, протоколы химиотерапии, оперативных вмешательств, теоретическая обработка научной литературы по теме механизмов нефротоксичности противоопухолевых препаратов. **Результаты.** Представлено описание клинического случая комбинированного поражения почек у девочки в результате первоначального острого нарушения уродинамики в результате сдавления мочеточника опухолью полости малого таза, рассмотрена ситуация при проведении противоопухолевой химиотерапии согласно протоколу CWS v.1.6.1, HRG «Non-RMS-like». **Выводы.** У пациентов онкологического профиля с нефропатией, обусловленной проведением химиотерапии необходим проспективный мониторинг с оценкой целесообразности изменения схемы противоопухолевого лечения с привлечением к диагностическому поиску и лечению пациента нефролога и уролога. **Ключевые слова:** химиотерапия, острое повреждение почек, Винクリстин, Ифосфамид, нефротоксичность.

## A CASE OF TUBULO-INTRESTICIAL NEPHRITIS IN A TEENAGE GIRL DUE TO CHEMOTHERAPY

Rostovskaya Ekaterina Vladimirovna<sup>1</sup>, Ovsyannikova Yana Evgenievna<sup>1</sup>, Ilyukina Ekaterina Yuryevna<sup>1</sup>, Plotnikova Inga Albertovna<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Children's Diseases

Ural State Medical University

<sup>2</sup>Children's City Hospital № 8

Yekaterinburg, Russia

### Abstract

**Introduction.** Kidney damage is a frequent and significant complication of cancer and antitumor therapy. Its spectrum is quite wide and can be caused both by direct tumor infiltration and damage to renal tissue by tumor cell metabolites, glomerular damage, and by the nephrotoxic effect of drugs, radiation therapy. **The aim** of the study is to analyze the causes of kidney damage in the context of modern concepts of chemotherapy nephrotoxicity in a patient diagnosed with "Desmoplastic small round cell tumor of the pelvic cavity", to study alternative methods of reducing the nephrotoxicity of chemotherapeutic drugs. **Material and methods.** Analysis of primary medical documentation, protocols of laboratory, ultrasound, radiation, magnetic resonance studies, chemotherapy protocols, surgical interventions, theoretical processing

of scientific literature on the mechanisms of nephrotoxicity of antitumor drugs. **Results.** The article presents a description of a clinical case of combined renal damage in a girl as a result of an initial acute urodynamic disorder due to compression of the ureter by a pelvic tumor, the situation during antitumor chemotherapy according to the CWS v.1.6.1 protocol, HRG "Non-RMS-like" was considered. **Conclusions.** In oncological patients with nephropathy caused by chemotherapy, prospective monitoring is necessary with an assessment of the feasibility of changing the antitumor treatment regimen with the involvement of a nephrologist and urologist in the diagnostic search and treatment of the patient.

**Keywords:** chemotherapy, acute kidney injury, Vincristine, Ifosfamide, nephrotoxicity.

## ВВЕДЕНИЕ

Рост числа онкологических заболеваний в течение последних лет требует разработки новых лекарственных препаратов и способов воздействия на опухолевые клетки, в ряде случаев – интенсификации схем химиотерапии. Наряду с успехами, достигнутыми в лечении опухолевых заболеваний, достаточно большую проблему составляет токсичность проводимого лечения. Помимо цитостатических средств, различные виды сопроводительной терапии у пациентов с онкологией (антибактериальные, противогрибковые, противовирусные препараты, иммуноглобулины, контрастные вещества, бисфосфонаты, анальгетики, НПВС, антикоагулянты) также могут вызвать поражение почек у онкологических пациентов, приводящее к изменению или повышению концентрации лекарственных препаратов, тем самым усиливая их токсичность, удлиняя сроки госпитализации и увеличивая смертность [1,2]. Ввиду сложившейся ситуации мы сталкиваемся с ограниченными возможностями предотвращения и лечения осложнений, вызванных применением химиотерапевтических препаратов.

**Цель исследования** – проанализировать причины поражения почек в разрезе современных представлений о нефротоксичности химиотерапии у пациентки с диагнозом «Десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль полости малого таза», изучить альтернативные методы снижения нефротоксичности химиотерапевтических препаратов.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Анализ первичной медицинской документации, протоколы лабораторных, ультразвуковых, лучевых, магниторезонансных исследований, протоколы химиотерапии, оперативных вмешательств, теоретическая обработка научной литературы по теме механизмов нефротоксичности противоопухолевых препаратов. В данной работе рассмотрена ситуация при проведении противоопухолевой химиотерапии согласно протоколу CWS v.1.6.1, HRG «Non-RMS-like», в частности, Винкристина и Ифосфамида.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациентка поступила в стационар ГАУЗ СО «ДГБ №8» 02.10.2024 г. с жалобами на боли в животе и в поясничном отделе позвоночника, повышение температуры тела до 39°C и выраженную слабость, снижение аппетита, учащенные болезненные мочеиспускания. Головокружение, потемнение в глазах и эпизоды синкопального состояния при переходе в ортостатическое положение. Со слов родителей болеет с 30 сентября 2024 г. 1.10.2024 г. в анализе мочи определялись протеинурия, гематурия, глюкозурия.

В стационаре установлен основной диагноз: Хронический тубулонтерстициальный нефрит, токсико-аллергический (после химиотерапии), активная стадия, вторичная форма. Хроническая болезнь почек 2 стадии. СКФ 61,45 мл/мин (по формуле Шварца). Гидронефроз слева, кальцинаты в правой почке. Ретроградное стентирование ВМП слева от 24.11.2023.

Конкурирующая патология: десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль полости малого таза. IRS III B. Стадия T3bN1M0. Состояние после биопсии опухоли (04.12.23), курса ХТ по протоколу CWS v.1.6.1, HRG «Non-RWS-like», операции второго просмотра нижнесрединной лапаротомии, адээктомии слева, субтотального удаления опухоли (14.05.2024) (С 49.5 Злокачественное новообразование соединительной и мягких тканей таза).

Сопутствующие заболевания: Нарушение сердечного ритма. Синкопальные состояния. Полинейропатия нижних конечностей. Белково-энергетическая недостаточность 1-2 степени. Волосяной лишай. Носитель гастростомы.

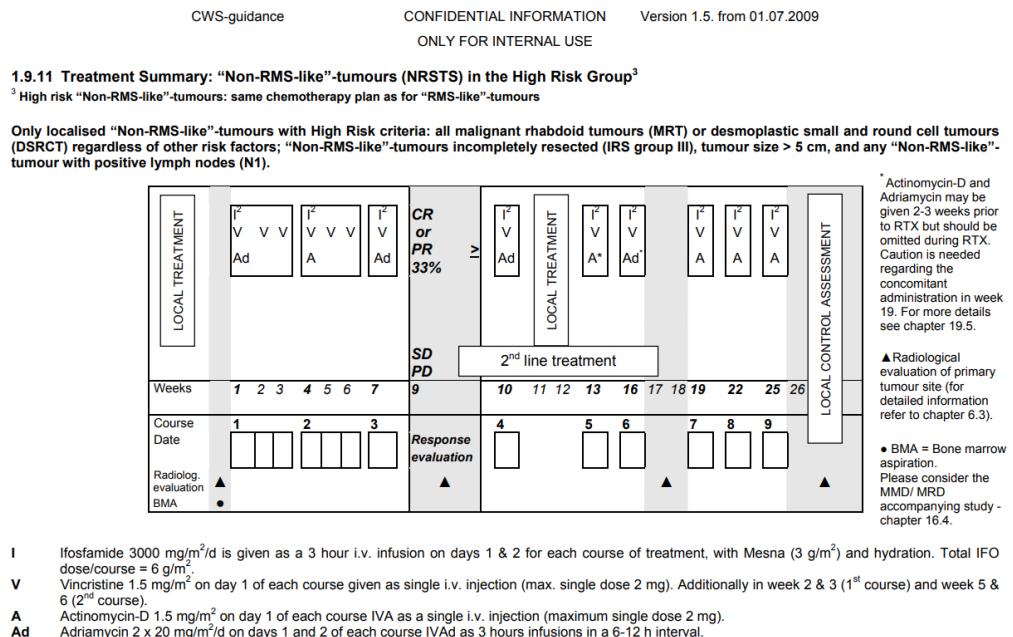
Из анамнеза жизни: ребенок от второй беременности, протекавший на фоне полного здоровья. Роды срочные физиологические. Масса тела при рождении 3200 грамм, длина тела 51 см. Послеродовый период протекал спокойно, выписана из роддома на третью сутки. На грудном вскармливании до 3 лет. Прикорм с 6 месяцев. Нервно-психическое, физическое развитие соответствовало возрасту на всех периодах жизни. Перенесенные заболевания: ОРВИ 3 раза в год. Вакцинация по возрасту, но по индивидуальному плану.

Говоря о наследственности, можно отметить смерть сиблинга 2006 г.р. в родах от асфиксии вследствие тугого обвития пуповиной вокруг шеи. Единоутробный брат, 17 лет, здоров. Бабушка по линии матери умерла от заболевания почек (неуточненное). Наследственность по онкологическим и гематологическим заболеваниям не отягощена.

4 декабря 2023 года была проведена операция биопсии опухоли: нижнесрединная лапаротомия, биопсия опухоли левого яичника, биопсия метастазов большого сальника, оперативное лечение, черескожная функциональная гастростомия. Поставлен диагноз: Десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль полости малого таза, IRS IIIB стадия (T3bN1M0). Состояние после биопсии». С данным диагнозом пациентка состоит на учете у онколога.

Гистологическое заключение лаборатории патоморфологии ГАУЗ СО «ОДКБ» от 20.05.2024: Десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль яичника с инфильтрацией круглой связки матки и перешейка маточной трубы, фиброзом и жировым некрозом сальника. Послеоперационный рубец с гигантоклеточной тканевой реакцией и паникулитом.

Показано проведение противоопухолевой химиотерапии согласно протоколу CWS v.1.6.1, HRG «Non-RMS-like». Схема лечения представлена следующими препаратами в разных комбинациях: Винクリстин 1,5-1,0 мг/м<sup>2</sup>, Адриамицин 20 мг/м<sup>2</sup>, Ифосфамид 3000 мг/м<sup>2</sup> (4000 мг), Дактиномицин 1,5 мг/м<sup>2</sup>. На рисунке 1 приведена схема из 9 блоков.



For treatment details see chapter 7.4. For chemotherapy guidance and dose modification see chapter 17.

Рис.1. Схема протокола CWS v.1.6.1, HRG «Non-RMS-like»

Химиотерапию перенесла с выраженной эметогенной и гематологической токсичностью, частичной окклюзией мочевыводящих путей, инфекционными осложнениями, проводилась массивная противомикробная и сопроводительная терапия.

Объективный статус: Состояние средней тяжести при поступлении за счет интоксикационного синдрома и тяжести основной патологии, t 36,2°C. Частота дыхания 16 в минуту. Частота сердечных сокращений 115, лежа 88 ударов в минуту. АД 99/77 мм. рт. ст.

Сатурация 97%. Сознание ясное. По шкале ГЛАЗГО 15 баллов. Положение активное. Телосложение правильное. Масса 36 кг, рост 152 см. ИМТ15,56. Кожа бледная, тотальный ксероз, фолликулярный гиперкератоз. От БЦЖ рубец 3 мм. Отеков нет. Видимые слизистые оболочки бледные. Подкожно-жировой слой равномерно снижен. Периферические лимфоузлы не увеличены. Костно-суставная система не изменена. Тургор мягких тканей снижен. Носовое дыхание свободное. Отделяемый из носовых ходов отсутствует. Зев не гиперемирован. Гипертрофии небных миндалин нет. Осиплости голоса нет. Кашля нет. Грудная клетка симметричная. Равномерно участвует в акте дыхания. Перкуторно ясный легочный звук. Дыхание везикулярное. Равномерно проводится по всем легочным полям. Одышки нет. Втяжения уступчивых мест нет. Участия вспомогательной мускулатуры нет. Хрипы отсутствуют. Перкуторные границы сердца в пределах возрастной нормы. Тоны сердца приглушенны, ритмичные. Патологических шумов не определяется. Язык влажный. Саливация сохранена. Установлена гастростома. Живот мягкий. Доступен к глубокой пальпации. Не вздут. Безболезненный. Симптомы раздражения брюшины не определяются. Печень не увеличена. Селезенка не пальпируется. Стул с момента поступления отсутствует. Область почек не изменена. Симптом Пастернацкого положительный слева. Диурез адекватный. Мочеиспускание свободное. Дизурические нарушения на момент выписки уменьшились. Менингеальных знаков нет. Очаговая симптоматика отсутствует. Нервно-психическое развитие соответствует возрасту.

Данные лабораторно - инструментальных методов исследования. В периферической крови снижение показателей лейкоцитов, эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, наряду с увеличением объема эритроцитов и нормальными значениями содержания и концентрации гемоглобина в эритроцитах. Повышен уровень СРБ, фибриногена, креатинина. Обращает на себя внимание повышение АЧТВ (Таблица 1). Скорость клубочковой фильтрации по формуле Шварца СКФ (мл/мин /1,73 м<sup>2</sup>) = k\*P (см) \*88,4 / креатинин сыворотки, где k\*0,55 (для девочек 2-16 лет), равна 61,4 мл/мин. Это соответствует 2 стадии хронической болезни почек.

Таблица 1.

**Показатели периферической крови, биохимии крови, коагулограммы**

Показатель	Результат	Референс	Показатель	Результат
Лейкоциты (WBC) 10 <sup>9</sup> /л	3.2	4-9	ЩФ Ед/л	263.1
Эритроциты (RBC) 10 <sup>12</sup> /л	3.06	3.7-5.4	а-амилаза Ед/л	77.5
Гематокрит (HCT) %	31.6	34-44	АЛТ Ед/л	7.0
Тромбоциты (PLT) 10 <sup>9</sup> /л	243	150-400	АСТ Ед/л	15.0
Тромбокрит (PCT) %	0.19	0.108-0.4	белок г/л	75.12
Средний объем эритроцита (MCV) фл	103.0	75-96	глюкоза Ммоль/л	4.98
Среднее содержание гемоглобина (MCH) пг	35.8	27.00-33	креатинин мкМ/л	120.3
Средняя концентрация гемоглобина (MCHC) г/л	348	300-380	мочевина Ммоль/л	1.81
Лимфоциты % (Lym) %	23.6	15.0-45.4	СРБ г/л	88
Лимфоциты # (Lym) 10 <sup>9</sup> /л	0.7	1.3-3.4	АЧТВ сек	43.0
Средние клетки % (MID) %	4.2		Тромбиновое время сек	16.2
Средние клетки # (MID) 10 <sup>9</sup> /л	0.2		Фибриноген г/л	7.62
Гранулоциты % (Gran) %	72.2	39.6-73.9	ПТВ сек	11.5
Гранулоциты # (Gran) 10 <sup>9</sup> /л	2.3	1.4-6.8	ПТИ по Квику %	100
RDW-CV %	15.7	11.5-14.5	МНО	0.97
Ширина распределения тромбоцитов (PDW) %	9.8	9-17		
Средний объем тромбоцита (MPV) фл	7.8	7.4-10		
Большие тромбоциты (P-LCR) %	12.4	13-43		
Гемоглобин (HGB) г/л	110	120 -140		

В анализе мочи выраженная абактериальная лейкоцитурия, гематурия, протеинурия средней степени, кетонурия. На канальцевую дисфункцию указывает глюкозурия (таблица 2).

Таблица 2.

**Исследование мочи, количественный метод**

Показатель	Результат	Единицы	Референсные значения
Кровь (Эритроциты) количественный	80.00	кл/мкл	
Кровь (Эритроциты) качественный	!Положительно		(отрицательно)
Билирубин (качественный)	отрицательный		(отрицательно)
pH	6.0		(5.0-7.0)
Белок (количественный)	0.3	г/л	
Белок (качественный)	!Положительно		(отрицательно)
Глюкоза (количественный)	5.60	Ммоль/л	
Глюкозы (качественный)	!Положительно		(отрицательно)
Кетоны (количественный)	0.50	Ммоль/л	(0.00-0.50)
Кетоны (качественный)	!следы		(отрицательно)
Лейкоциты (количественный)	Больше 500	Кл/мкл	
Лейкоциты (качественный)	!Положительно		(отрицательно)
Нитриты	отрицательно		(отрицательно)
Относительная плотность	1.025		(1.005-1.030)
Прозрачность	!мутная		(прозрачная)
Цвет	!темно-желтый		(бесцветный)
Уробилиноген (количественный)	3.40	Мкмоль/л	(0.00-34.00)
Уробилиноген (качественный)	норма		(отрицательно)
Белок в моче	1.793	г/л	(0.000-0.094)

Посев мочи: моча стерильна

УЗИ почек и мочевого пузыря (03.10.24): гидронефроз слева, кальцинаты справа, уплотнение чашечно-лоханочной системы с обеих сторон. Взвесь в полости мочевого пузыря. ЭКГ (04.10.24) – синусовая брадиаритмия.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Препарат Винкристин, который оказывает цитостатическое действие путем связывания с  $\beta$ -субъединицей тубулинов, что ингибирует полимеризацию микротрубочек и, следовательно, вызывает остановку митоза в метафазе (тормозит образование веретена деления и останавливает митотическое деление клеток на стадии метафазы). В высоких дозах ингибирует также синтез нуклеиновых кислот и белка.

Примерно от 8% до 15% этого препарата выводится с мочой в виде неизмененного исходного препарата, что указывает на восприимчивость почек к цитотоксическим эффектам Винкристина. Предполагается, что 25% сердечного выброса направляется в почки, что делает их одним из наиболее восприимчивых органов к токсичности химиотерапевтических средств. Кроме того, их решающая роль в выведении веществ подвергает их воздействию различных токсикантов, поэтому нефротоксичность – один из основных ограничивающих факторов применения этого препарата [1].

Ифосфамид метаболизируется в печени, а метаболит быстро превращается в стабильные неактивные метаболиты, выделяющиеся с мочой - 4-кетоифосфамид и, после раскрытия кольца, - 4-карбоксифосфамид. Ифосфамид также метаболизируется до 4-гидроксифосфамида, хлорацетальдегида и акролеина - всех активных метаболитов, которые вызывают оксидативный стресс, истощая глутатион лимфоцитов. Хотя клетки почечных канальцев содержат относительно высокие концентрации глутатиона, они истощаются, особенно при применении высоких индивидуальных и кумулятивных доз ифосфамида.

По данным литературы, одним из факторов нефротоксичности ифосфамида – кумулятивная доза. Хотя многие исследования указывают на кумулятивную дозу в  $60 \text{ г}/\text{м}^2$  в качестве предельной, в некоторых публикациях была предложена менее консервативная доза:  $100 \text{ г}/\text{м}^2$  – это доза, которую не следует превышать. Тем не менее, придерживаясь этих порогов мы можем прийти к снижению частоты и тяжести нефротоксичности, а не к ее полному предотвращению [2]. Для лиц женского пола трудно рассчитать оптимальную дозу Ифосфамида ввиду преобладания подкожно-жирового слоя над мышцами. Более того пациентка резко потеряла вес, у неё наблюдались потеря электролитов и нарушение КОС, что обуславливает еще большую токсичность.

В период введения ифосфамида необходимо назначение препарата Уромитексан (Месна). Уромитексан - тиоловое соединение, предназначено для местной детоксикации уротоксичных оксазафосфориновых цитостатиков [3]. Это антидот акролеина и метаболитов циклоfosфамида, ифосфамида. После внутривенной инъекции он быстро окисляется до дисульфида, в почках восстанавливается до свободного тиолового соединения, которое необратимо связывается с алкилирующими дериватами, образуя нетоксичные стабильные тиоэфиры. Этот препарат входит в указанный протокол лечения, но, к сожалению, сейчас в России трудно приобрести этот дорогостоящий препарат, у него нет аналогов, поэтому мы сталкиваемся с проблемой поиска альтернативы.

Возможно использование аналогов глутатиона - амифостина и тиосульфата натрия, но эти препараты часто вызывают побочные эффекты (тошнота и рвота, снижение АД) и, более того, могут уменьшать противоопухолевый эффект цитостатиков [4].

## **ВЫВОДЫ**

Нефротоксичность, связанная с химиотерапией, представляет собой особенно значительный побочный эффект, особенно при лечении детского рака, в отношении потенциальной ожидаемой продолжительности жизни пациента и увеличения выживаемости. Тщательная оценка функции почек представляется принципиально важной, учитывая, что нарушенная функция почек часто клинически протекает на ранних стадиях, а также с учетом профилактических мер, которые должны быть реализованы [5]. Важно привлекать к диагностическому поиску и лечению пациента иных специалистов (для приведенной патологии – нефролога, уролога), осознанно проводить первичную диагностику и коррекцию, и, самое главное, оценивать целесообразность изменения схемы противоопухолевого лечения. Необходим проспективный мониторинг.

На примере данной пациентки мы можем представить общую картину лечения пациентов онкологического профиля с нефропатией, обусловленной проведением химиотерапии в РФ.

## **СПИСОК ИСТОЧНИКОВ**

1. The Protective Effects of Mitochondrial Therapy Against Vincristine- Induced Nephrotoxicity in the Rat's Renal Proximal Tubular Cells / A. Lohrasbi, A. Arjmand, F. Kamranfar [et al.] // IJ Pharmaceutical Research. - 2025. - Vol. 24, №1. - P. e159628.
2. Loebstein, R. Ifosfamide-induced Nephrotoxicity in Children: Critical Review of Predictive Risk Factors / R. Loebstein, G. Koren // Pediatrics. - 1998. - Vol. 101, №6. - P. e8.
3. Cutaneous reaction to ifosfamide plus mesna treated with desensitization challenge: a case report / A. Delgado-Prada, J. Borrás, R. Farzanegan, [et al.]. // Clinical and Molecular Allergy. - 2022. -Vol. 20, №7. - P. 7.
4. Поражение почек при противоопухолевой терапии / Е.В. Бурнашева, Ю.В. Шатохин, И.В. Снежко, А.А. Мацуга // Нефрология. - 2018. - Т. 22, №5. - С. 17-24.
5. Renal toxicity and chemotherapy in children with cancer / A. Ruggiero, P. Ferrara, G. Attinà [et al.] // British Journal of Clinical Pharmacology. - 2017. - Vol. 83, №12. - P. 2605-2614.

## **Сведения об авторах**

Е.В. Ростовская \* – студент  
Я.Е. Овсянникова – студент  
Е.Ю. Илюкина – студент  
И.А. Плотникова – доцент, д.м.н.

## **Information about the authors**

E. V. Rostovskaya\*– Student  
Y. E. Ovsyannikova – Student  
E.Y. Ilyukina – Student  
I.A. Plotnikova – Associate Professor, Doctor of Sciences (Medicine)

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

E-mail: rostovskaya.2003@bk.ru