

# *Острое почечной повреждение в гематологии*

Захарова Е.В.

Санкт-Петербург

23 ноября 2017



**Вопрос 1**

**ХБП или ОПП?**

**Вопрос 2**

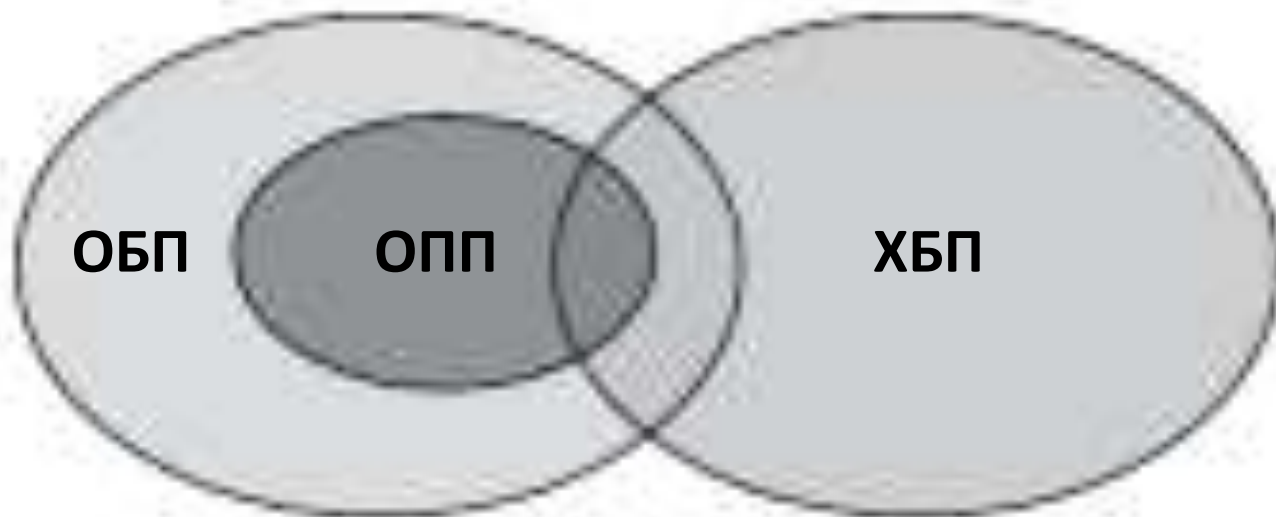
**В рамках самого  
заболевания крови,  
осложнение терапии  
или сопутствующее/  
конкурирующее  
заболевание**

**Вопрос 3**

**Как влияет на исходы?**

# Современные представления о континууме ХБП/ОПП

Причина ОПП должна быть установлена во всех случаях, когда это возможно.



# Современные представления об ОПП

Некоторые специфические причины ОПП	
Отдельные причины ОПП, требующие незамедлительной диагностики и специфической терапии	Рекомендуемые диагностические исследования
Снижение перфузии почек	Оценка водного баланса и исследование мочи
Острый гломерулонефрит, васкулит, интерстициальный нефрит, тромботическая микроангиопатия	Микроскопия осадка мочи, серологические и гематологические исследования
Обструкция мочевыводящих путей	Ультразвуковое исследование почек

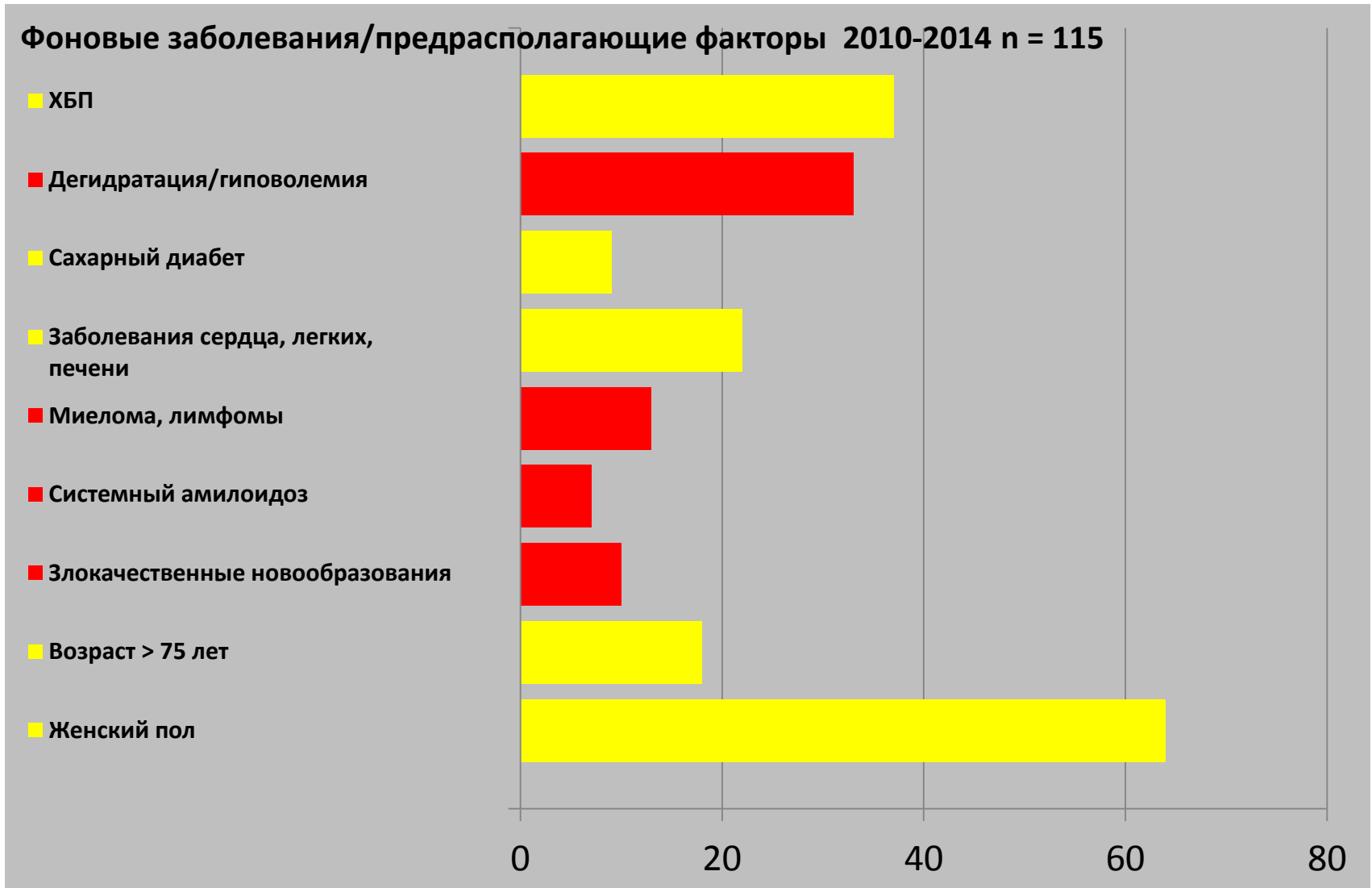
# Современные представления об ОПП

## Основные факторы риска и механизмы развития ОПП

Факторы риска	Воздействия, приводящие к развитию ОПП
<b>Модифицируемые</b>	
Дегидратация	Сепсис
Снижение внутрисосудистого объема	Циркуляторный шок
Гипотензия	Травма
Анемия	Кардиохирургические вмешательства (в особенности в условиях ЭК)
Гипоксия	Другие серьезные хирургические вмешательства
Использование нефротоксических препаратов и веществ (антибиотики, йод-содержащие контрастные вещества, НПВС, противоопухолевые препараты, антиретровирусные препараты, ингибиторы кальциневрина и т.д.)	Нефротоксические препараты и вещества
<b>Не-модифицируемые</b>	Ожоги
Хроническая болезнь почек	Диарея
Сахарный диабет	Акушерские осложнения
Злокачественные новообразования	Инфекционные заболевания (лептоспироз, Ханта-вирусные инфекции, столбняк, малярия и др.)
Хронические заболевания сердца	Ядовитые растения и животные
Хронические заболевания легких	Растительные препараты и народные средства
Хронические заболевания ЖКТ	Изнурительные физические нагрузки
<b>Демографические факторы</b>	
Пол	
Старший возраст	



# Онкогематологические заболевания и ОПП



## Гематологические заболевания с возможным поражением почек

Анемии и гемоглобинопатии

Серповидно-клеточная анемия  
Сфероцитоз и другие аномалии мембраны эритроцитов  
Аутоиммунная гемолитическая анемия  
Гемолитическая анемия при энзимопатиях  
Пароксизмальная ночная гемоглобинурия  
ТТП, аГУС и другие виды МАГА  
Порфирия  
Приобретенные неиммунные гемолитические анемии

Тромбофилии

Наследственные – мутации генов протромбина, дефицит протеина С и S, антитромбина III, гипергомоцистеинемия  
Приобретенные - АФС

Миелодиспластические/  
миелопролиферативные  
заболевания

Истинная полицитемия  
Эссенциальный тромбоцитоз  
Миелодиспластический синдром  
Первичный миелофиброз  
Острый миелолейкоз  
Хронический миелолейкоз

Лимфопролиферативные/  
плазматочные  
заболевания

Множественная миелома  
Лимфоплазматитарные лимфомы  
Неходжкинские лимфомы/лейкозы  
Лимфома Ходжкина  
Атипичные лимфомы

## Классификация гемолитических синдромов

1. Наследственные или приобретенные
2. Иммунные или не-иммунные
3. Внутрисосудистые или внесосудистые

<b>Наследственные</b>	Патология мембран эритроцитов	<ul style="list-style-type: none"> <li>• сфероцитоз</li> <li>• эллиптоцитоз</li> </ul>
	Энзимопатии	<ul style="list-style-type: none"> <li>• дефицит глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы</li> <li>• дефицит пируват-киназы</li> </ul>
	Аномалии гемоглобина	<ul style="list-style-type: none"> <li>• талассемия</li> <li>• серповидно-клеточная анемия</li> </ul>
<b>Приобретенные</b>	Аллоиммунные	<ul style="list-style-type: none"> <li>• гемолитическая болезнь новорожденных</li> <li>• несовместимые гемотрансфузии</li> </ul>
	Аутоиммунные	<ul style="list-style-type: none"> <li>• тепловая АИГА – СКВ, ХЛЛ, лекарства</li> <li>• холодовая АИГА – микоплазма, ВЭБ</li> <li>• холодовая гемагглютининовая болезнь</li> <li>• ЛПЗ</li> <li>• пароксизмальная холодовая гемоглобинурия</li> </ul>
	Не-иммунные	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HELLP</li> <li>• ТТП/ГУС</li> <li>• гиперспленизм (в т.ч. цирроз печени, болезнь Вильсона-Коновалова и др.)</li> <li>• искусственные клапаны сердца</li> <li>• маршевая гемоглобинурия</li> <li>• сепсис</li> <li>• малярия</li> <li>• пароксизмальная ночная гемоглобинурия</li> </ul>



Гемолитические состояния	Механизмы поражения почек
Все варианты с массивным гемолизом	Тубулонекроз
Серповидно-клеточная анемия	Вазо-окклюзивные поражения, в т.ч. мелких сосудов Папилонекроз Канальцевые дисфункции
Пароксизмальная ночная гемоглобинурия	Тромбозы, в т.ч. почечных сосудов
Тромбофилии (микроангиопатический гемолиз)	Тромботическая микроангиопатия

## ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Интерстициальные нефриты	Синдром лизиса опухоли	Все МПЗ
	Лекарственный интерстициальный нефрит	
Паранеопластические гломерулонефриты	Фокальный сегментарный гломерулосклероз/болезнь минимальных изменений	Истинная полицитемия Эссенциальный тромбоцитоз Первичный миелофиброз Миелодиспластический синдром Острый миелолейкоз Хронический миелолейкоз
	Мембранозная нефропатия	Миелодиспластический синдром Первичный миелофиброз Хронический миеломоноцитарный лейкоз Острый миелолейкоз
	Ig-A нефропатия	Истинная полицитемия, Миелодиспластический синдром, Хронический миелолейкоз
	Мембранопролиферативный гломерулонефрит	Хронический миело/ миеломоноцитарный лейкоз
	Экстракапиллярный гломерулонефрит	Истинная полицитемия Хронический миелолейкоз Миелодиспластический синдром

## ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

### Без депозиции парапротеинов

	паранеопластические гломерулонефриты (МН, БМИ, ФСГС, МПГН, БПГН)
	специфическая лимфоидная и плазматочная инфильтрация
	гипервискозный синдром
	метаболические нефропатии
	гиперкальциемическое ОПП
	синдром лизиса опухоли (мочекислая или фосфатная нефропатия)
	преренальное ОПП (гиповолемия)
	тромботические повреждения
	тромбоз почечных вен
	тромботическая микроангиопатия
	обструкция мочевых путей
	ретроперитонеальный фиброз
	сдавление опухолевыми узлами
	сепсис, пиелонефрит
	радиационный нефрит
	лекарственные нефропатии (БМИ, МН, интерстициальный нефрит, ТМА)

## ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

### Обусловленные парапротеинемией

с организованными депозитами парапротеинов

цилиндровая нефропатия (cast-нефропатия при множественной миеломе)

тубулопатия легких цепей (приобретенный синдром Фанкони)

иммуноглобулиновый амилоидоз (AL/AH)

иммунотактоидный гломерулонефрит (GOMMID)

криоглобулинемический гломерулонефрит (при секретирующих лимфомах и макроглобулинемии Вальденстера)

с не организованными депозитами парапротеинов

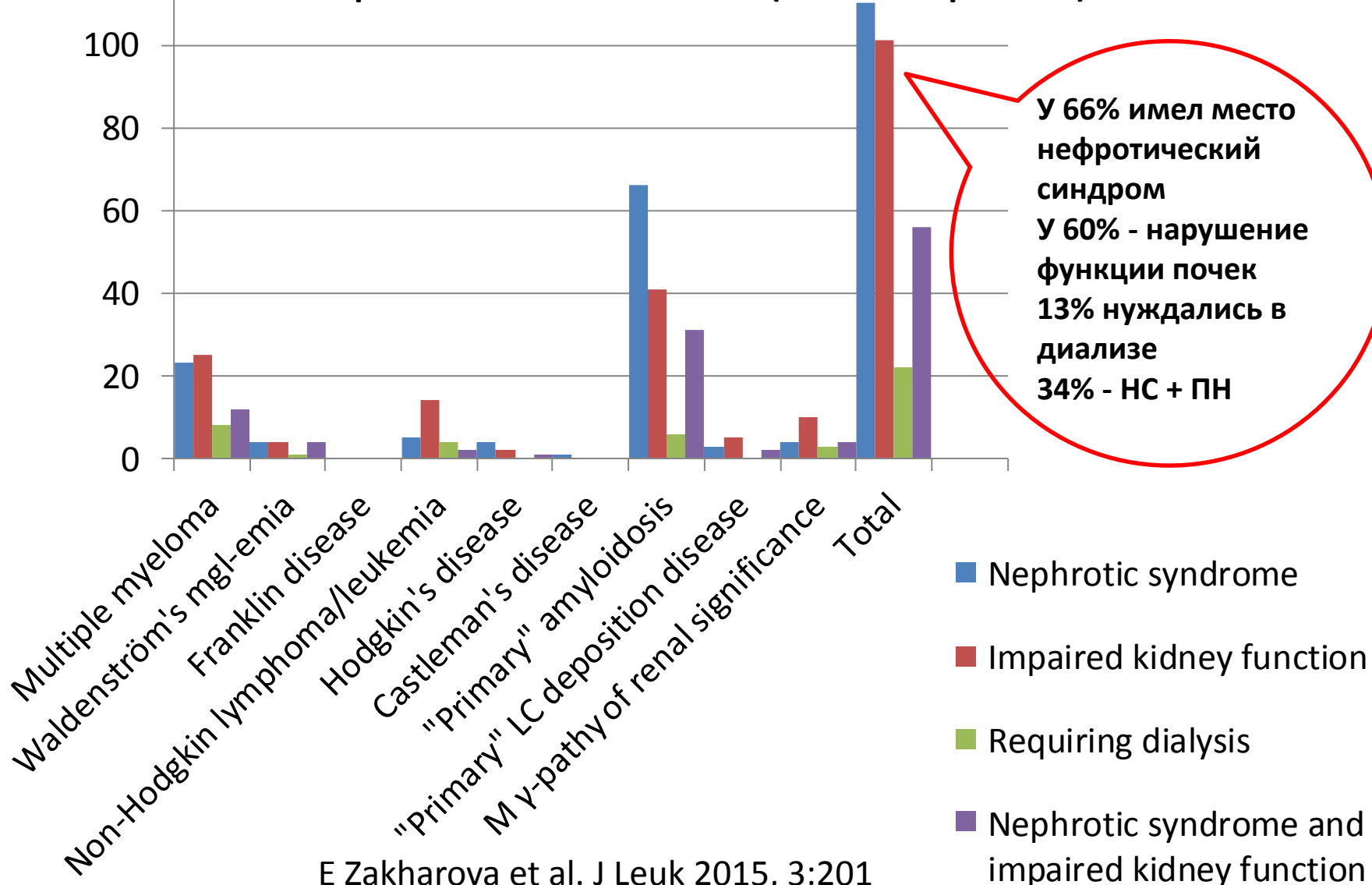
болезнь отложения легких/тяжелых цепей (LCDD, HCDD, LCDD/HCDD)

пролиферативный гломерулонефрит с моноклональными депозитами IgG/IgA (болезнь Nasr)

гломерулонефрит с моноклональными интракапиллярными депозитами IgM (при макроглобулинемии Вальденстрема)

# Реальная клиническая практика

Clinical presentation at admission (out of 167 patients)



У 66% имел место нефротический синдром  
 У 60% - нарушение функции почек  
 13% нуждались в диализе  
 34% - НС + ПН

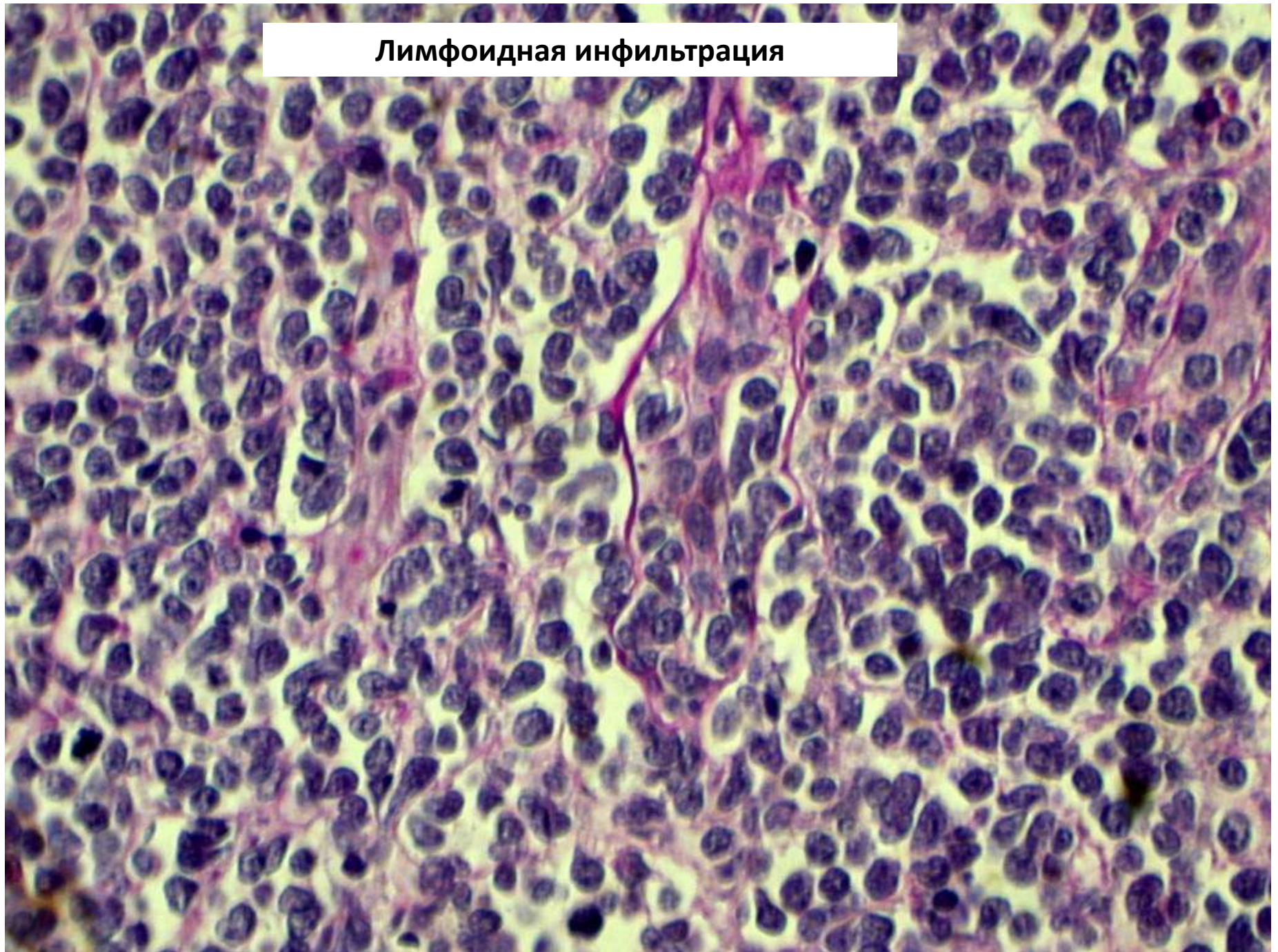
# Реальная клиническая практика

## Клинико-морфологические корреляции

Морфология/диагноз	ММ	МВ	Болезнь Франклина	НХЛ/ХЛЛ	Болезнь Ходжкина	Болезнь Кастлемана	Первичный AL	Первичная БОМИГ	MGRS
AL амилоидоз	108	25	1	-	-	1	80	1	-
АН амилоидоз	1	-	-	1	-	-	-	-	-
Цилиндр-нефропатия	7	7	-	-	-	-	-	-	-
Тубулопатия Фанкони	1	1	-	-	-	-	-	-	-
Крио ГН	2	-	1	-	-	-	-	-	1
БОМИГ (LCDD/HCDD)	14	8	-	-	-	-	-	6	-
ГН с депозитами IgM	3	-	3	-	-	-	-	-	-
ПГНМИД	5	-	-	-	2	1	-	-	2
МН	7	-	1	-	3	-	-	-	3
Полулунный ГН	2	-	-	-	-	-	-	-	2
ФСГС	3	-	1	-	-	1	-	-	1
БМИ	2	-	-	-	-	2	-	-	-
Специфическая инфильтрация	10	1	-	-	9	-	-	-	-
ТИН	3	-	-	-	2	-	-	-	1
Нефросклероз	4	1	-	-	2	-	-	-	1
АА амилоидоз	3	-	-	-	1	2	-	-	-

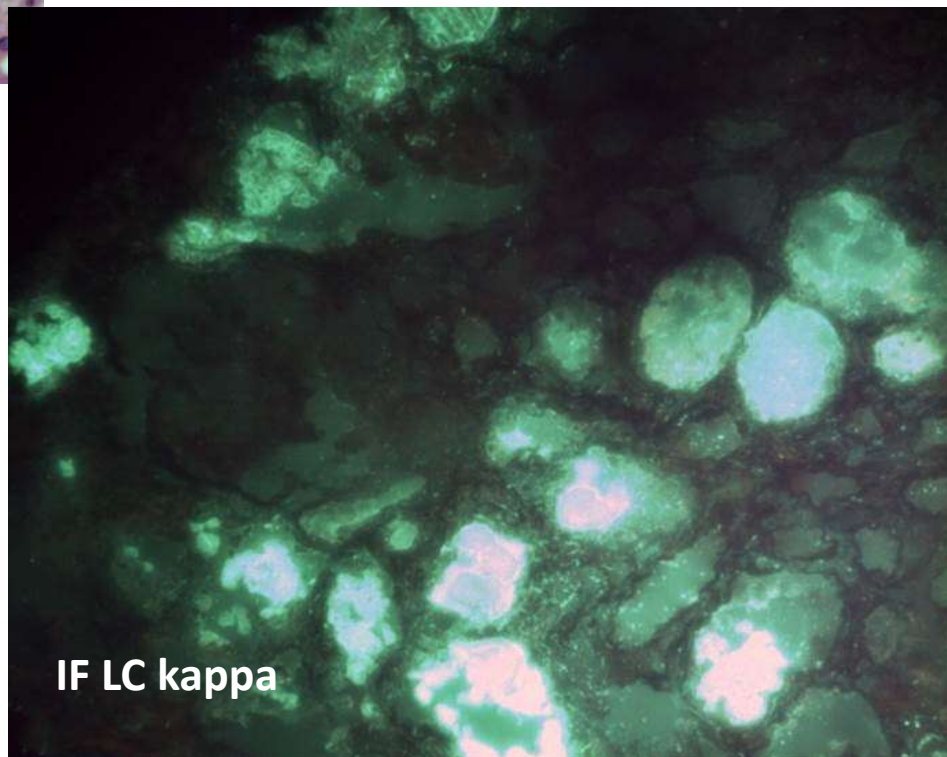
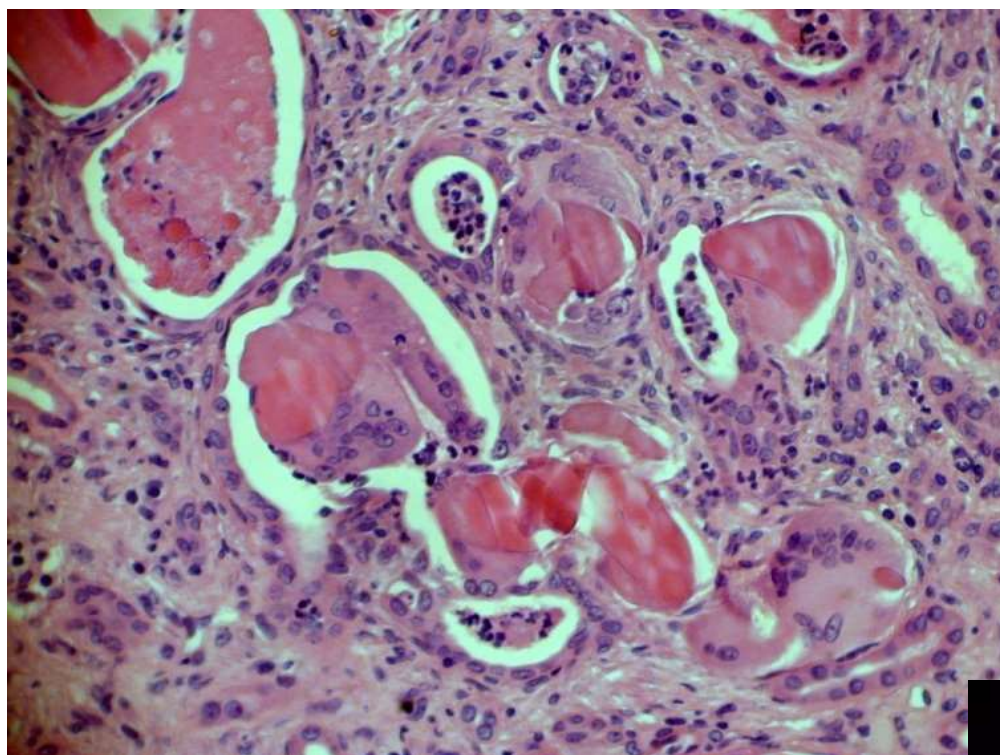


## Лимфоидная инфильтрация





# Цилиндр-нефропатия





ОПП при лимфомах. *International Journal of Nephrology* Volume 2014

	ОПП n = 116	Без ОПП n = 249	P
Возраст (лет)	53.7 ± 15.5	48.7 ± 16.5	0.005
Мужской пол	82 (70.7)	180 (72.3)	0.75
Женский пол	34 (29.3)	69 (27.7)	
Длительность пребывания в стационаре	3 (1–17)	3 (1–14)	0.62
Медиана креатинина при поступлении мг%	0.8 (0.4–2.6)	0.8 (0.4–11.1)	0.39
Медиана максимального уровня креатинина мг%	2 (0.9–11.3)	1 (0.6–25.9)	<0.001
Стадия лимфомы I	4 (9.3)	19 (9.1)	0.17
II	7 (16.3)	32 (32.3)	
III	10 (23.3)	24 (24.2)	
IV	22 (51.2)	34 (34.3)	
Диуретики	24 (20.7)	16 (6.4)	
Ванкомицин	17 (14.7)	17 (6.8)	0.02
Амфотерицин В	7 (6)	9 (3.6)	0.28
Аминогликозиды	11 (9.5)	3 (1.2)	<0.001
ИВЛ	12 (10.3)	11 (4.4)	0.03
Вазопрессоры	16 (13.8)	15 (6)	0.01
Химиотерапия R-CHOP 26	(22.4)	68 (27.3)	0.31
CHOP 26 (22.4) 60 (24.1) 0.79			
R-CVP	13 (11.2)	8 (3.2)	0.004
CVP	8 (6.9)	11 (4.4)	0.32
ABVD	12 (10.3)	42 (16.9)	0.11
DHAP	17 (14.7)	16 (6)	0.009
Сепсис	38 (57.6)	26 (17.2)	<0.001
Синдром лизиса опухоли	18 (15.5)	10 (4.0)	<0.001
Длительность пребывания в стационаре ≤7 дней	72 (62.1)	202 (81.1)	<0.001
Длительность пребывания в стационаре >7 дней	44 (37.9)	47 (18.7)	
Смертность	17 (14.7)	17 (6.8)	0.02

## Влияние ОПП на длительность госпитализации и смертность

Длительность госпитализации			
ОПП стадии 2, 3 (>7 дней)	Без ОПП (>7 дней)	Однофакторный анализ	Многофакторный анализ
21 (48.83%)	49 (19.52%)	$P < 0.001$	OR [95% CI 2.01 (1.19, 3.40)], $P 0.008$
Смертность			
ОПП	Без ОПП	Однофакторный анализ	Многофакторный анализ
17 (14.7)	17 (6.8)	$P 0.02$	

## Нефротоксичность химиотерапевтических препаратов

- На долю почек приходится 20% сердечного выброса, лекарственные препараты фильтруются и/или секретируются и затем концентрируются в моче
- Поэтому почки особенно подвержены токсическому воздействию многих лекарственных препаратов, в том числе и химиотерапевтических средств
- ХТ препараты могут повреждать микроциркуляторное русло почек, клубочки и канальцевый аппарат, вызывая соответственно лекарственную ТМА, ТИН с нарушением функции почек от бессимптомного снижения СКФ до потребности в диализе, и множество электролитных нарушений

## Наиболее нефротоксичные препараты

### *Вызывающие тубулоинтерстициальные повреждения*

- Цисплатин
- Карбоплатин
- Оксалиплатин
- Метотрексат
- Пеметрексед
- Ифосфамид
- Семустин, кармустин, ломустин
- Пентостатин
- 5-Азацитадин
- Мелфалан

### *Вызывающие клубочковые повреждения и лекарственную ТМА*

- Митомицин С
- Гемцитабин
- Антагонисты VEGF
- Антитела к EGFR
- Ингибиторы тирозинкиназы
- Бисофсонаты
- Интерфероны

### *Вызывающие электролитные расстройства*

- Цетуксимаб
- Панитумумаб
- Иматиниб

### *Вызывающие обструкцию мочевых путей*

- Циклофосфамид
- Ифосфамид

## Циклофосфамид, противопоказания

Цистит, задержка мочеиспускания

## Циклофосфамид, с осторожностью

При тяжелых заболеваниях сердца, печени и почек, адреналэктомии, подагре, нефролитолизе

## Циклофосфамид, нежелательные побочные явления

Со стороны системы пищеварения: тошнота, рвота, анорексия, реже стоматит, дискомфорт или боли в абдоминальной области, диарея или запор, имеются отдельные сообщения о развитии геморрагического колита, желтухи

Со стороны мочевыделительной системы: геморрагический уретрит/цистит, некроз почечных канальцев, фиброз мочевого пузыря с сопутствующим циститом или без него. При назначении высоких доз циклофосфамида в редких случаях может наблюдаться нарушение функции почек, гиперурикемия, нефропатия, связанная с повышенным образованием мочевой кислоты.

Инфекции: у больных с тяжелыми формами иммуносупрессии могут развиваться серьезные инфекции

## **Винкристин, нежелательные побочные явления**

- *Со стороны органов ЖКТ:* тошнота, **рвота, анорексия, стоматит**, спазм гладкой мускулатуры органов ЖКТ, боль в животе, запор или **диарея**, паралитическая непроходимость кишечника (особенно у детей), некроз или перфорация стенки тонкого кишечника.
- *Со стороны мочеполовой системы:* **дизурия, задержка мочеиспускания вследствие атонии мочевого пузыря, острая мочекислая нефропатия**, азоспермия, аменорея.

## Ритуксимаб, нежелательные побочные явления

*Синдром лизиса опухоли.* Сообщалось об острой почечной недостаточности, развившейся при лечении ритуксимабом и требующей проведения диализа

*Осложнения со стороны почек.* Введение ритуксимаба иногда сопровождалось **тяжелой почечной токсичностью, включая острую почечную недостаточность с необходимостью проведения диализа** и в нескольких случаях повлекшую за собой летальный исход. Частота развития почечной токсичности была выше у больных с большим числом циркулирующих злокачественных лимфоцитов и при высокой опухолевой нагрузке, а также у пациентов, которым при проведении клинических испытаний одновременно назначали цисплатин. **Комбинация цисплатина с ритуксимабом не является рекомендованной.** В случае использования такой комбинации необходима чрезвычайная осторожность и тщательное наблюдение за пациентами для своевременного выявления повышения уровня сывороточного креатинина или олигурии.

## Бендамустин, нежелательные побочные явления

*Со стороны органов кроветворения и крови:* очень часто — лейкопения, нейтропения, лимфоцитопения, **анемия**, тромбоцитопения; часто — **кровотечения**; очень редко — **гемолиз**.

*Со стороны системы пищеварения:* очень часто — **тошнота, рвота, анорексия**, воспаление слизистых оболочек ЖКТ, боль в животе, диспепсия; часто — **диарея**, запор, гастроэзофагеальный рефлюкс, сухость во рту, повышение активности АЛТ, АСТ, ЩФ, концентрации билирубина; очень редко — геморрагический эзофагит, желудочно-кишечное кровотечение.

*Со стороны ССС:* часто — аритмия, тахикардия, **снижение АД**; нечасто — выпот в полости перикарда; редко — **острая сосудистая недостаточность**; очень редко — инфаркт миокарда, сердечно-легочная недостаточность, флебит.

*Прочие:* очень часто — повышение температуры тела, озноб, усиление болей, слабость, повышенная усталость, снижение массы тела, **дегидратация, присоединение вторичных инфекций, гиперурикемия**; часто — периферические отеки, гипокалиемия; редко — **сепсис**; очень редко — **синдром лизиса опухоли**.



## Флударабин, противопоказания

**Нарушение функции почек** (клиренс креатинина меньше 30 мл/мин).

## Флударабин, нежелательные побочные явления

*Со стороны иммунной системы:* нечасто - аутоиммунные нарушения (в т.ч. **аутоиммунная гемолитическая анемия**, тромбоцитопеническая пурпура, пузырчатка, синдром Эванса, приобретенная гемофилия), аллергические реакции.

*Со стороны пищеварительной системы:* очень часто - тошнота, **рвота, диарея**; часто - **анорексия, стоматит**, мукозит; нечасто - желудочно-кишечные кровотечения, изменение активности ферментов печени и поджелудочной железы.

*Со стороны обмена веществ:* нечасто - в результате **лизиса опухоли** может развиваться **гиперурикемия, гиперфосфатемия**, гипокальциемия, метаболический ацидоз, **гиперкалиемия, гематурия, уратная кристаллурия**.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* редко - **сердечная недостаточность**, аритмии.

*Со стороны мочевыделительной системы:* редко - **геморрагический цистит**.

*Прочие:* очень часто - **повышение температуры тела**, повышенная утомляемость, слабость, **присоединение вторичных инфекций**; часто - озноб, недомогание, периферические отеки; редко - лимфопролиферативные нарушения (связанные с вирусом Эпштейна-Барр).

## **Ибрутиниб, противопоказания**

Тяжелые нарушения функции почек, пациенты на диализе

## **Ибрутиниб, нежелательные побочные явления**

*Инфекции и инвазии:* очень часто — пневмония, синусит, инфекции верхних дыхательных путей, бактериальные, вирусные и грибковые инфекции; **часто — инфекции мочевыводящих путей,** кожные инфекции, **сепсис.**

*Со стороны метаболизма и питания:* очень часто — снижение аппетита; часто — **дегидратация, гиперурикемия.**

*Со стороны почек и мочевыводящих путей:* **часто — острая почечная недостаточность.**

*Со стороны ЖКТ:* очень часто — **диарея,** боль в животе, рвота, стоматит, запор, тошнота, диспепсия; часто — сухость во рту.

## **Обинутузумаб, нежелательные побочные явления**

*Нарушения со стороны системы крови и лимфатической системы:* очень часто – нейтропения, тромбоцитопения, **анемия**; часто – лейкопения, болезненность лимфатических узлов.

*Нарушения со стороны сосудов:* часто – **повышение артериального давления**.

*Нарушения со стороны сердца:* часто – фибрилляция предсердий, **сердечная недостаточность**.

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* **очень часто – диарея**, запор; часто – диспепсия, колит, геморрой.

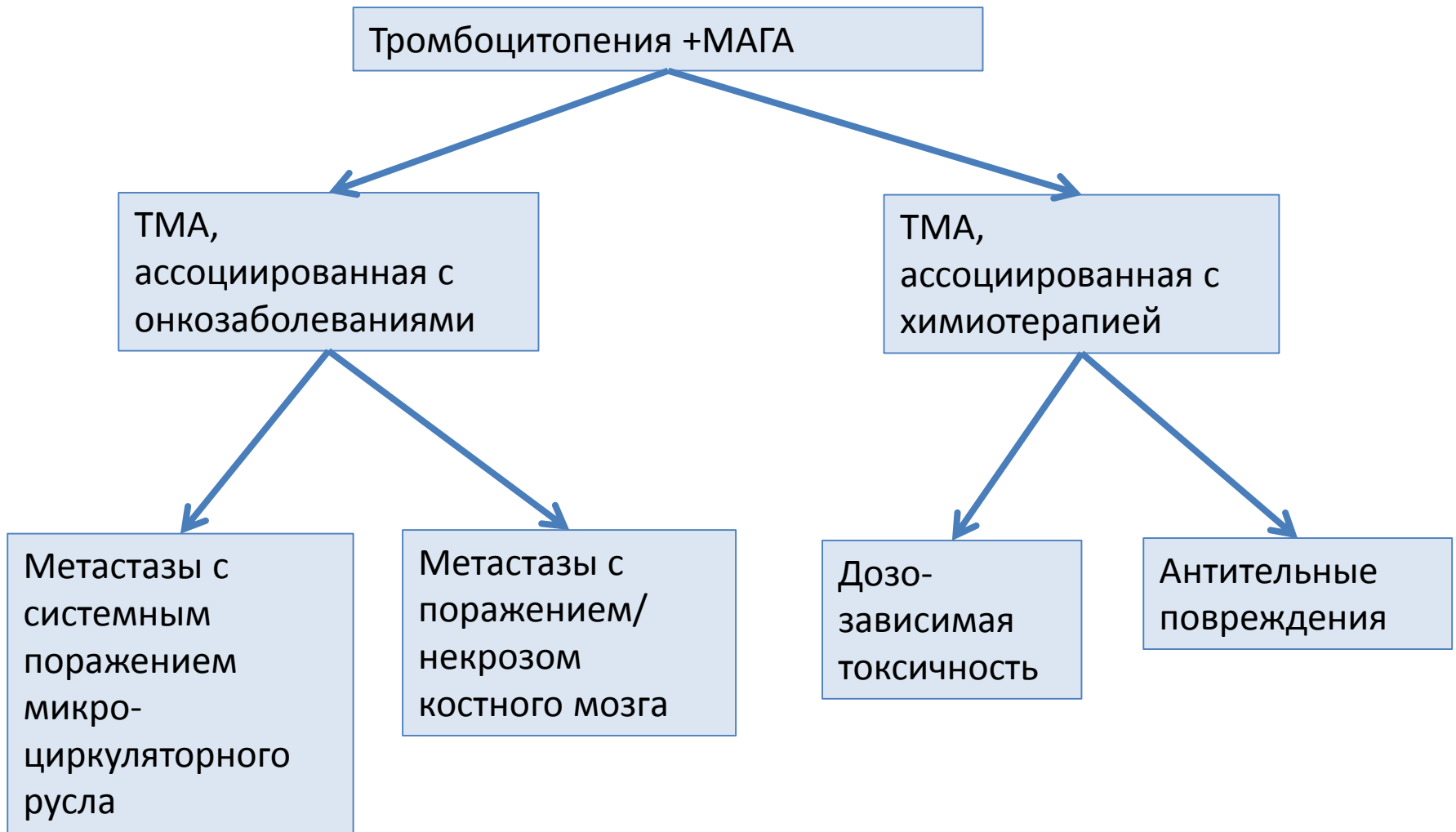
*Общие расстройства и нарушения в месте введения:* очень часто – **повышение температуры тела**, астения; часто – боль в груди.

*Инфекционные и паразитарные заболевания:* очень часто – инфекции верхних дыхательных путей, синусит; часто – **инфекции мочевыводящих путей**, герпес слизистой оболочки полости рта, ринит, назофарингит, фарингит, легочная инфекция, грипп.

*Нарушения обмена веществ и питания:* часто – **синдром лизиса опухоли, гиперурикемия**.

*Нарушения со стороны мочевыделительной системы:* **часто – дизурия, недержание мочи**.

## ТМА у пациентов с онко-заболеваниями

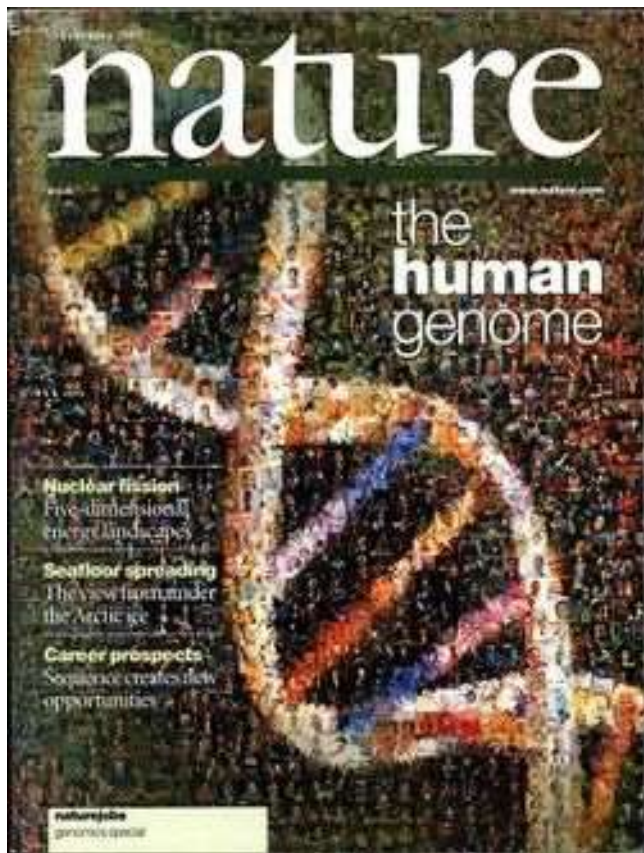


## ❑ Препараты, применяемые в лечении онко-заболеваний и вызывающие ТМА

- Митомицин С
- 5-флуороурацил
- Хлорозотоцин
- Цисплатин
- Даунорубицин
- Деоксикоформицин
- Гемцитабин
- Гидроксимочевина
- Анти-CD22 иммунотоксин
- Пегилированный липосомальный доксирубицин
- Интерферон-α
- Доцетаксел/трастузумаб

## ❑ Антиангиогенные препараты, направленные против циркулирующего сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) или против рецепторов к VEGF (VEGFR)

- Моноклональные антитела
  - Бевацизумаб
  - Рамуциркумаб
- Ингибиторы тирозинкиназы, воздействующие на VEGFR
  - Сунитиниб
  - Сорафениб
  - Акситиниб
  - Регорафениб
  - Нинтеданиб
- Растворимые рекомбинантные «ловушки», связывающие циркулирующий VEGF
  - Афлиберсепт



Kohler G, Milstein C. *Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity.* [Nature](#) 1975;256:495-7.

Нобелевская премия 1984 за открытие процесса получения моноклональных антител



Some Physicians Switch Patients Off Invokana after FDA Warning

Contract Docs Cometh: Healthcare Career Insights

iMedicalApps: VR Rehab Means Pleasant Hospital Stays

'Better Off Doing Nothing:' What We Heard This Week

LATEST MEDICAL NEWS

Oncology/Hematology > Leukemia

# FDA Approves CAR T-Cell Therapy for Leukemia

— 'First gene therapy available in the United States,' says agency



SAVE

by [John Gever](#), Managing Editor, MedPage Today

August 30, 2017



WASHINGTON -- The FDA on Wednesday [approved a chimeric antigen receptor \(CAR\) T-cell therapy](#) for treatment of certain pediatric and young adult patients with relapsed or refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia.

Calling it a "historic action," the agency said the approval marks the "first gene therapy available in the United States."

The treatment, to be tradenamed Kymriah and carrying the generic name tisagenlecleucel, is sold by Novartis. The company said it will charge \$475,000 for the one-time treatment.

In this type of therapy, patients' own immune cells are modified *ex vivo* to include a gene for the CAR protein, which directs them to attack leukemia cells carrying the CD19

More in Onc

[Mylotarg B  
FDA Appro](#)

[FDA Appro  
Leukemia](#)

[Blocking P  
Fewer Lung](#)

[Fulvestrant  
Indication](#)

A night sky with a crescent moon in the upper left, a bright star in the center, and a comet streaking across the foreground. The text is overlaid on the image.

El futuro empieza hoy, no  
mañana. -Juan Pablo II