

ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ



Бахронов Санжар Тулкинович

Бухарский государственный медицинский институт, Республика Узбекистан, г. Бухара

ОНКОЛОГИК КАСАЛЛИКЛАРИ БЎЛГАН БЕМОРЛАРДА КИМЁТЕРАПИЯ БИЛАН БОҒЛИҚ БУЙРАКЛАР ШИКАСТЛАНИШИ

Бахронов Санжар Тулкинович

Бухоро давлат тиббиёт институти, Ўзбекистон Республикаси, Бухоро ш.

CHEMOTHERAPY-INDUCED KIDNEY INJURY IN PATIENTS WITH ONCOLOGICAL DISEASES

Bahronov Sanjar Tulkinovich

Bukhara State Medical Institute, Republic of Uzbekistan, Bukhara

e-mail: dr.sanjar2020@bsmi.uz

Резюме. Саратон ҳужайраларини даволаш билан боғлиқ ножўя таъсирлардан бири кимёвий дориларнинг нефротоксиклиги бўлиб, бу саратон касаллигини самарали даволашга тўсқинлик қилади ва даволанаётган онкологик беморларнинг ҳаёт сифатини пасайтиради. Саратонга қарши кимётерапия, айниқса сурункали буйрак касалликлари билан оғриган беморларда, буйракларнинг функционал фаоллигини пасайтириши хавфи билан потенциал терапевтик фойда мувозанатини етарли даражада ўрганишни талаб қилади.

Калит сўзлар: нефротоксиклик, буйраклар, кимёвий терапия.

Abstract. One of the side effects associated with cancer cell therapy is nephrotoxicity of chemicals, which interferes with effective cancer therapy and reduces the quality of life of cancer patients. Anticancer chemotherapy, especially in patients with chronic kidney disease, requires sufficient study of the balance of potential therapeutic benefit with the risk of decreased renal function.

Keywords: nephrotoxicity, kidneys, chemotherapy.

Достижения в терапии раковых препаратов привели к улучшению результатов лечения онкологических больных, а также к увеличению числа пациентов, проходящих противораковую химиотерапию и молекулярно-таргетную лекарственную терапию [1].

Одним из побочных эффектов, связанных с терапией раковыми препаратами, является нефротоксичность, которая препятствует эффективной терапии рака и снижает качество жизни онкологических больных. Следовательно, онконефрология возникла как новая клиническая область, занимающаяся управлением нефротоксичностью при терапии раковых препаратов, создавая ожидания для передовых знаний и накопления точных доказательств [2, 3].

Однако, в то время как пациенты с почечной недостаточностью до сих пор проходили планирование в отношении назначения терапии раковых препаратов, процедур профилактики

нефропатии и мер по лечению нефротоксичности, вызванной лекарственными препаратами, в клинических условиях на основе традиций, экспериментальных правил и информации из клинических испытаний, обоснованность доказательств для этих практик была неопределенной. Нефропатия является основным потенциальным нежелательным явлением в терапии онкологических препаратов [4].

Противораковая химиотерапия, особенно у пациентов с сопутствующим хроническим заболеванием почек, требует достаточного изучения баланса потенциальной терапевтической пользы с риском снижения функции почек. Однако терапия онкологических препаратов в клинических условиях проводилась исключительно на основе опыта и инстинктов врачей, что требует рекомендаций, основанных на фактических данных [5].

Под хронической почечной болезнью (ХПБ) в настоящее время подразумевается патология

почек, сопровождающаяся стойким снижением их функции в течение 3 месяцев и более [6].

При формировании ХПБ на первый план выходят общие механизмы и закономерности патогенеза, и, как правило, нивелируются этиологические особенности патологии. ХПБ может быть также следствием воздействия нефротропного токсического агента. Таким токсическим воздействием могут обладать и химиопрепараты, используемые для лечения злокачественных опухолей [7].

Одним из таких нефротоксичных химиопрепаратов является цисплатин. С учетом известных нефротоксических свойств цисплатина, с целью нефропротекции современной схемой введения препарата предусмотрена инфузионная гипергидратация организма пациента с форсированием диуреза в течение первых суток после введения препарата [8].

Анализ современной литературы свидетельствует о том, что при разработке используемой методики нефропротекции основное внимание было уделено профилактике острой почечной недостаточности, которая действительно, в настоящее время, практически не встречается при проведении химиотерапии цисплатином. Вместе с тем известно, что период полувыведения общей платины колеблется в пределах от 2 до 72 часов у здоровых людей, и от 1 до 240 часов при выраженной почечной недостаточности, что недооценивается в существующей программе гипергидратации пациентов. Таким образом, несмотря на продолжающееся у больного выделение платины с мочой, начиная со вторых суток с момента введения препарата, нефропротекция, согласно существующей схеме, не проводится – что может приводить к повреждению проксимальных канальцев нефронов и развитию мочевого синдрома [9].

Актуальной проблемой онкогематологической практики, ассоциированной с развитием острого почечного повреждения и высокой (от 17 до 70 %) летальностью, является синдром лизиса опухоли [10].

Это сложный патологический процесс, развивающийся в результате спонтанного либо индуцированного противоопухолевым лечением разрушения большого числа быстро пролиферирующих опухолевых клеток с выходом внутриклеточного содержимого в системный кровоток и проявляющийся гиперурикемией, гиперкалиемией, гиперфосфатемией, гипокальциемией и лактацидозом в различных сочетаниях. Нарушения электролитного гомеостаза и бурно развивающаяся острая почечная недостаточность нередко приводят к смерти больных после, казалось бы, успешно проведенного противоопухолевого лечения [11].

У пациентов с онкологическими заболеваниями может иметь место хроническая болезнь почек, острое повреждение почек, или наложение острой дисфункции почек на фоне хронической патологии почек [12]. Причиной поражения почек может быть как основное (онкологическое) заболевание, так и его последствия, а также осложнения терапии, или же сочетание этих факторов. В результате совершенствования лекарственной терапии злокачественных опухолей существенно увеличилась продолжительность жизни пациентов.

Как отмечают исследователи Е.Г. Громова, Л.С. Бирюкова, Б.Т. Джумабаева и И.А. Курмуков, реализация терапевтического потенциала противоопухолевых лекарственных препаратов невозможна без эффективной профилактики и коррекции их неблагоприятного воздействия на здоровые органы [13]. Интенсивное кровоснабжение, а также важное и ответственное участие почек в биотрансформации лекарственных средств создают условия для широкого и продолжительного контакта химиотерапевтических средств с почечными структурами.

Группа исследователей под руководством А.Б. Бакирова (2016) сообщают, что клетки стенок почечных канальцев, в частности клетки проксимального извитого мочевого канальца, некоторые части петли Генле и дистального извитого мочевого канальца чрезвычайно богаты ферментными системами - до 40% цитоплазматического содержимого [14].

Как утверждают исследователи, такое скопление ферментов связано со специфической биологической активностью этих структур и обуславливает основные функции этой части нефрона. Ряд современных лекарственных средств - антибиотики, химиопрепараты, цитостатики - являются активными ингибиторами важных ферментных систем и могут привести к тяжелым и необратимым расстройствам их функций [15]. Осложнения противоопухолевой терапии, даже если они ассоциируются с выраженным противоопухолевым эффектом, всегда ухудшают качество жизни, а в отдельных случаях могут сокращать ее продолжительность. Актуальность проблемы развития нефропатии, ассоциированной лечением злокачественных неопластических процессов, как важной медико-социальной проблемы, не вызывает сомнений [16].

С целью профилактики нефропатии, обусловленной повышенным образованием мочевой кислоты (максимальные концентрации отмечаются через 3–5 дней после введения), назначают аллопуринол или средства, вызывающие подщелачивание мочи. Другие профилактические мероприятия включают использование аналогов глутатиона – амифостина и тиосульфата натрия. Одна-

ко эти препараты не очень хорошо переносятся (могут вызывать тошноту и рвоту) и могут уменьшать противоопухолевый эффект цитостатиков. Терапию цисплатин-индуцированного острого канальцевого некроза начинают с отмены следующей дозы препарата. Назначают препараты магния. При наличии тяжелых электролитных (гиперкалиемия) и метаболических нарушений может потребоваться проведение заместительной почечной терапии. Тиосульфат натрия и другие антиоксидантные препараты можно назначать не только для профилактики, но и для лечения острого канальцевого некроза, однако побочные эффекты и недоказанная клиническая эффективность ограничивают его применение [17].

Другая теоретическая возможность предотвращения нефротоксического влияния препаратов платины заключается в назначении препаратов, конкурирующих за связывание с ОСТ-2, таких как циметидин, однако эта опция не была доказана клинически. Также недоказанным является и применение N-ацетилцистеина, витамина С. В настоящее время проводятся ряд клинических исследований, в которых изучают профилактическое действие ингибиторов гистоновой деацетилазы (HDAC), повышающей экспрессию костного морфогенетического белка-7 (BMP-7) посредством эпигенетической модификации [18].

Также весьма перспективными предполагаются экспериментальные исследования талидомида в сочетании с цисплатином и куркумина в сочетании с цисплатином при раке молочной железы у крыс. Изучается применение в качестве химио- и радиопротектора препарата темпол, который представляет собой нитроксид пиперидина – класс стабильных свободных радикалов, которые обладают антиоксидантной активностью, защищающими клетки млекопитающих, в частности, от пероксида водорода, супероксида и трет-бутилгидропероксида [19].

Антиметаболит метотрексат применяют при ряде солидных опухолях, таких как рак молочной железы, рак яичников, а также при лимфомах и лейкозах, кроме того, используется при некоторых аутоиммунных заболеваниях (ревматоидный артрит, псориаз). Нефротоксичность при применении метотрексата широко варьирует: от 1,8 до 12%. В большинстве случаев пик концентрации креатинина в сыворотке крови наблюдается через 1 нед. после введения препарата, с восстановлением 2–3 нед. спустя, однако в некоторых ситуациях реконвалесценция может затягиваться, что увеличивает риск системной токсичности препарата, включая миелосупрессию и нейротоксичность [20]. Факторы риска ОПП при применении метотрексата включают: высокие дозы препарата; концентрацию в сыворотке более 15 ммоль/л через 24 ч, 1,5 ммоль/л через 48 ч, 0,5 ммоль/л через

72 ч после введения; предшествующую ХБП, гиповолемию [21].

Таким образом, противоопухолевые препараты вызывают различные виды поражения почек, включающие гломерулярные, тубулоинтерстициальные повреждения, электролитные нарушения, клинически проявляющиеся ОПП с возможностью трансформации в ХБП. Знание факторов риска развития нефротоксичности, связанных как с пациентом, так и с применяемыми цитостатическими препаратами, адекватная оценка экскреторной функции почек, предотвращение и своевременное лечение поражения почек на фоне противоопухолевой терапии играют важную роль в ведении пациентов с онкологическими заболеваниями. Мультидисциплинарный подход к решению данной проблемы позволит значительно улучшить результаты лечения больных.

Литература:

1. Коваленка В.М., Вікторова О.П. Компендіум 2010 – лікарські препарати / За ред // МОРІОН. – Київ, 2010. – С. 229
2. Гоженко А.И., Москаленко А.М., Стебловский В.В., Жуков В.А. О нефротоксичности цисплатина у онкобольных // Актуал. пробл. транспорт. мед. – 2010. – № 1 (19). – С. 81-87.
3. Громова Е.Г. Почечная недостаточность у онкогематологических больных (обзор литературы) //Онкогематология. – 2021. – Т. 16. – №. 4. – С. 59-63.
4. Палтышев ИА, Беляев МА, Захаренко АА. Аспекты лечения пациентов с абдоминальной онкопатологией на фоне хронической болезни почек. Учёные записки Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика ИП Павлова. 2025 Jun 7;32(1):31-42.
5. Руденко В.И., Демидко Ю.Л., Краев И.Г. Современные возможности патогенетического лечения пациентов с нарушениями пуринового обмена //Экспериментальная и клиническая урология. – 2021. – №. 3. – С. 100-110
6. Сакаева ДД. Анемия у пациентов с онкологическими заболеваниями: значение парентеральных препаратов железа. Медицинский совет. 2025;19(23):98-109.
7. Громова Е.Г., Бирюкова Л.С., Джумабаева Б.Т., Курмуков И.А. Практические рекомендации по коррекции нефротоксичности противоопухолевых препаратов // Злокачественные опухоли // Практические рекомендации RUSSCO #3s2. 2017;7:540– 552
8. Нагаева МО, Рябина МА, Шестель АИ, Акопджанян РВ. Факторы риска развития медикаментозного орального мукозита на фоне цитостатической терапии онкологических

- заболеваний. Проблемы стоматологии. 2025;21(3):10-5.
9. Бакирова А.Б., Д.Х.Калимуллина Лекарственные поражения почек: уч. пособие / ; под общ. ред. – Уфа: Вагант, 2016. 71с.
10. Митина Е.В., Стуров Н.В., Кобыляну Г.Н., Русанова Е.И. Профилактика синдрома лизиса опухоли в амбулаторной практике врача // Трудный пациент. 2020;18:6-7
11. Angsuwatcharakon P, Sunpaweravong P. Update on tumor lysis syndrome management // Songklanagarind Medical Journal. 2020;24:4:369-376.
12. Koneru H, Pattisapu A, Bozyk PD. Tumor lysis syndrome // Evidence-Based Critical Care. Springer, Cham, 2020. С.611-614.
13. Jana S., Mitra P., Dutta A., Khatun A., Kumar Das T., Pradhan S., Kumar Nandi D., Roy S.. Early diagnostic biomarkers for acute kidney injury using cisplatin-induced nephrotoxicity in rat model. Current research in toxicology, 5, 2023, pp. 100135. <https://doi.org/10.1016/j.crtox.2023.100135>
14. Campbell GA, Hu D, Okusa MD. Acute Kidney Injury in the Cancer Patient. Adv Chronic Kidney Dis 2014;21(1):64-71. doi: 10.1053/j.ackd.2013.08.002
15. Ahn MJ, D’Cruz A, Vermorken JB et al. Clinical recommendations for defining platinum unsuitable head and neck cancer patient populations on chemoradiotherapy: A literature review. Oral Oncol 2016;53:10-16. doi: 10.1016/j.oraloncology.2015.11.019
16. Finkel M, Goldstein A, Steinberg Y et al. Cisplatin nephrotoxicity in oncology therapeutics: retrospective review of patients treated between 2005 and 2012. Pediatr Nephrol 2014;29:2421–2424. doi: 10.1007/s00467-014-2935-z
17. Damiano S, Ciarcia R, Montagnaro S et al. Prevention of Nephrotoxicity Induced by Cyclosporine-A: Role of Antioxidants. J Cell Biochem 2015;116:364-369. doi: 10.1002/jcb.25022
18. Ma T, Huang C, Xu Q et al. Suppression of BMP-7 by histone deacetylase 2 promoted apoptosis of renal tubular epithelial cells in acute kidney injury. Cell Death Dis 2017;8(10):31-39
19. Kumar P, Barua CC, Sulakhiya K et al. Curcumin Ameliorates Cisplatin-Induced Nephrotoxicity and Potentiates Its Anticancer Activity in SD Rats: Potential Role of Curcumin in Breast Cancer Chemotherapy. Front Pharmacol 2017;8:1-32
20. Blind A. D. Placebo Controlled Dose Range Finding Study to Assess the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Tempol for the Reduction of Severe Mucositis in Head and Neck Cancer Patients Undergoing Combined Radio-and Chemotherapy // ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03480971 First Posted: March. – 2018. – Т. 29. Pp. 101-108
21. Shirali AC, Perazella MA. Tubulointerstitial Injury Associated With Chemotherapeutic Agents. Adv Chronic Kidney Dis 2014; 21(1):56-63. doi: 10.1053/j.ackd.2013.06.010

ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Бахронов С.Т.

Резюме. Одним из побочных эффектов, связанных с терапией раковых клеток, является нефротоксичность химических препаратов, которая препятствует эффективной терапии рака и снижает качество жизни лечащихся онкологических больных. Противораковая химиотерапия, особенно у пациентов с хроническими заболеваниями почек, требует достаточного изучения баланса потенциальной терапевтической пользы с риском снижения функциональной активности почек.

Ключевые слова: нефротоксичность, почки, химическая терапия.