

А.І. Гоженко, О.М. Москаленко, В.М. Сірман, О.О. Жижневська, С.А. Стороженко

## Функціональний стан нирок у пацієнтів з онкологічними захворюваннями після введення цисплатину

*У дослідженні функціонального стану нирок при хіміотерапії цисплатином у пацієнтів з онкологічними захворюваннями підтверджена нефротоксичність. Встановлено, що через 24 год після його введення у дозі 50 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла більш як удвічі збільшується діурез, а також екскреція креатиніну, натрію, калію, осмотично активних речовин і хлоридів, що свідчить про порушення осмо-, волюмо- та іонорегулювальних функцій нирок. Виявлені особливості є наслідком пошкодження нирок, що підтверджено зростанням еритро- та лейкоцитурії. Показано, що порушення гомеостатичних функцій нирок зумовлено пошкодженням ниркових канальців при одночасному підвищенні швидкості клубочкової фільтрації. Обґрунтована необхідність нефропротекції при проведенні хіміотерапії цисплатином протягом усього курсу лікування.*

*Ключові слова: цисплатин, нефротоксичність, ниркові функції, нефропротекція.*

### ВСТУП

Відомо, що цисплатин – досить ефективний протипухлинний хіміопрепарат, який успішно використовується в онкології вже понад тридцять років [6, 7]. Однак також відомо, що всі сполуки платини мають нефротоксичність внаслідок переважного пошкодження проксимальних звивистих канальців [2, 3, 5, 8, 9]. У зв'язку з цим була розроблена та використовується у клініці методика нефропротекції з введенням препарату на тлі інфузії 0,9%-го розчину хлориду натрію, яка попереджає розвиток ускладнень, і в першу чергу гострої ниркової недостатності [6, 7]. Разом з тим встановлено, що ушкоджувальна дія важких металів, до яких відноситься і платина, на канальцевий відділ нефрону на тлі застосування хлориду натрію частково зберігається [4, 5]. До того ж, напівперіод виведення платини з організму коливається в межах від 2 до 72 год у здорових людей і від 1 до 240 год у пацієнтів з вираженою нирковою недостатністю [6], що передбачає можливість надходження металу в нирку протягом до 10

діб. А до цього часу нефропротекторна дія хлориду натрію практично завершується, в основному вже у перші 12 год. Водночас відомостей про функціональний стан нирок через 24 год і пізніше після введення цисплатину немає, а нефропротекторні технології для цього періоду не розробляються, хоча раніше нами показано наявність віддалених патологічних наслідків з боку нирок при лікуванні цисплатином [5].

Мета нашої роботи – вивчити функціональний стан нирок через 24 год після введення цисплатину на тлі загальноприйнятої нефропротекції – інфузії 0,9%-го розчину хлориду натрію і осмотичного діуретика маніту.

### МЕТОДИКА

Функціональний стан нирок вивчено у 10 пацієнтів (5 чоловіків і 5 жінок), які проходили лікування в Одеському онкологічному диспансері в 2010–2011 рр. Вік чоловіків був від 54 до 60 років, жінок – від 64 до 52 років.

© А.І. Гоженко, О.М. Москаленко, В.М. Сірман, О.О. Жижневська, С.А. Стороженко

Усі пацієнти проходили лікування цисплатином з приводу основного захворювання – раку легенів III–IV стадії. Нефропротекцію здійснювали пре- та постгідратацією з введенням осмотичного діуретика (маніт). Прегідратацію забезпечували внутрішньовенним крапельним введенням 800 мл 0,9%-го розчину NaCl, 400 мл розчину Рінгера, після чого вводили 200 мл 15%-го розчину маніту. Цисплатин, розведений у 200 мл 0,9%-го розчину NaCl у дозі 50 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла одноразово вводили внутрішньовенно крапельно. При постгідратації внутрішньовенно крапельно вводили 400 мл 5%-го розчину глюкози. За добу до і через 24 год після введення цисплатину вивчали функцію нирок в умовах сольового індукованого діурезу: протягом 1–2 хв в положенні сидячи пацієнт випивав 0,5%-й розчин NaCl у кількості 0,5 % від маси тіла у середньому 0,358 л ±0,023 л. При цьому кількість введених іонів натрію у середньому становила 30,3 ммоль ±2,20 ммоль, а кількість введених осмотично активних речовин (ОАР) – 60,63±4,40 моосмоль як до, так і після застосування цисплатину. Визначали об'єм сечі, що виділився за 1 год з розрахунком відсоткового відношення діурезу стосовно випитого розчину. У сечі визначали концентрацію креатиніну, білка, осмотично активних речовин (ОАР), натрію, калію, хлору, число еритроцитів і лейкоцитів,

у плазмі крові – концентрацію креатиніну з подальшим розрахунком швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою Реберга–Тареева.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У пацієнтів після введення цисплатину прийом 0,5%-го розчину NaCl різко збільшував діурез – виведення сечі перевищувало 3 мл/хв, тобто значення показників були в 3 рази більшими, ніж ті, що характерні для добового сечовиділення. Це зумовило виведення більше половини випитої рідини за годину (табл. 1).

У сечі практично не визначався білок, проте виявлялись еритроцити та лейкоцити. Через добу після введення цисплатину на тлі нефропротекції з внутрішньовенним введенням ізотонічного розчину NaCl виявлено особливості функціонального стану нирок щодо вихідних значень. Як свідчать результати, наведені у табл. 1, через 24 год нирки зберігають здатність ефективно регулювати водно-сольовий гомеостаз – діурез навіть збільшився за цей період удвічі – в результаті чого з організму виводилося води значно більше, ніж було випито. Причому сечовиділення було більшим, ніж у пацієнтів до введення препарату. Одночасно підвищувалась екскреція креатиніну, що свідчить про

Таблиця 1. Показники сечовиділення, фільтрації та реабсорбції через 24 год після введення цисплатину (M ± m, n = 10)

| Показник  | До введення препарату | Після введення препарату |
|---|-----------------------|--------------------------|
| Діурез, л/60 хв   | 0,219±0,022           | 0,450±0,023 *            |
| Виділення води, %   | 63,75±5,27            | 128,70±11,21 *           |
| Концентрація креатиніну у сечі, мкмоль/л                                | 3127±287,25           | 2024,5±405,33            |
| Креатинін у плазмі крові, мкмоль/л                                      | 88,66±5,31            | 77,55±4,99               |
| Відношення концентрації креатиніну у сечі до його концентрації у плазмі | 37,61±4,54            | 26,51±4,79               |
| Екскреція креатиніну, ммоль/ хв   | 0.0117±0.0012         | 0,0174±0.0027 *          |
| Швидкість клубочкової фільтрації за кліренсом креатиніну, мл/хв         | 151,85±23,19          | 245,62±41.12 *           |
| Реабсорбція води, %   | 96,78±0,53            | 94,80±1,22               |

Примітка. Тут і в табл. 2 \*P<0,05.

посилену здатність екскретувати кінцеві продукти азотного обміну, тобто про активацію екскреторної функції нирок. Дійсно, концентрація креатиніну в плазмі крові як міра азотемії через добу після введення цисплатину, практично не змінилась, і навіть дещо зменшилася, становила порівняно з вихідними значеннями  $77,5$  мкмоль/л  $\pm 4,9$  мкмоль/л. Підвищення сечовиділення насамперед було зумовлено зниженням реабсорбції води, виходячи з достовірного зменшення концентрації креатиніну в сечі і відношення концентрації креатиніну до його концентрації у плазмі, і нарешті зниженням каналцевої реабсорбції води при збільшенні ШКФ за кліренсом ендогенного креатиніну. Крім того, цілу низку відмінностей було виявлено з боку осмо- та іонорегулювальних функцій нирок (табл. 2).

Так, хоча осмолярність сечі знижувалася, проте виведення ОАР достовірно і значимо збільшувалося майже вдвічі і після введення цисплатину становило 300 % від випитої їх кількості з розчином NaCl. Підвищена екскреція ОАР, безумовно, пов'язана зі збільшенням діурезу і, головне, зниженням їх реабсорбції. Одночасно з ОАР збільшувалася екскреція натрію та калію в абсолютних величинах, а виведення натрію за 1 год перевищило на 20 % кількість іонів натрію, що надійшли в організм. Однак виведення хлору практично не змінилося, що дало нам

підставу припустити збільшення екскреції інших аніонів, найімовірніше фосфатів. З іншого боку, значне збільшення екскреції ОАР порівняно з підвищенням загального виведення натрію та калію дає нам підстави стверджувати про те, що переважно збільшується екскреція неіонного компонента ОАР, швидше за все сечовини. Виявлені особливості осмо-, волюмо- та іонорегулювальної функції нирок можна розглядати або як наслідок змін у системах регуляції гомеостазу, або які виникають у нирках після введення цисплатину. Отримані результати дають змогу стверджувати, що значне збільшення виведення ОАР, натрію, калію і, мабуть, фосфатів, мабуть, зумовлено пошкодженням проксимального відділу нефронів, внаслідок чого збільшена кількість ультрафільтрату надходить у дистальні відділи нефрону. В ньому підвищується транспорт натрію в обмін на секрецію калію, проте реабсорбційна потужність цього відділу недостатня, до того ж тут не реабсорбуються фосфати, в результаті чого розвивається осмотичний діурез із втратою ОАР (у тому числі й електролітів) з сечею. Наявність пошкоджень нефронів доводять показники виведення еритроцитів і лейкоцитів (табл. 3).

Їх кількість у мілілітрі сечі і загалом збільшується в кілька разів, хоча їх співвідношення змінюється мало. Важливо, що

**Таблиця 2. Показники осмо- та іонорегулювальні функції нирок після введення цисплатину ( $M \pm m$ ,  $n = 10$ )**

| Показник  | До введення препарату | Після введення препарату |
|---|-----------------------|--------------------------|
| Концентрація $Na^+$ у сечі, ммоль/л                           | 115,35 $\pm$ 14,50    | 96,02 $\pm$ 13,62        |
| Екскреція $Na^+$ , ммоль/60 хв                                | 27,76 $\pm$ 3,56      | 36,84 $\pm$ 3,74 *       |
| Концентрація $K^+$ у сечі, ммоль/л                            | 33,89 $\pm$ 5,13      | 22,44 $\pm$ 1,91 *       |
| Екскреція $K^+$ , ммоль/60 хв                                 | 6,44 $\pm$ 0,60       | 10,05 $\pm$ 1,08 *       |
| Виведення $Na^+$ , %  | 90,17 $\pm$ 6,96      | 122,19 $\pm$ 21,11       |
| Кількість введених осмотично активних речовин (ОАР), моосмоль | 60,63 $\pm$ 4,40      | 60,63 $\pm$ 4,40         |
| Концентрація ОАР у сечі, моосмоль/л                           | 482,2 $\pm$ 24,69     | 391,56 $\pm$ 27,90 *     |
| Екскреція ОАР з сечею, моосмоль/60 хв                         | 97,32 $\pm$ 8,13      | 178,4 $\pm$ 11,98 *      |
| Виведення ОАР, %  | 178,15 $\pm$ 14,30    | 305,95 $\pm$ 25,77 *     |
| Концентрація хлоридів у сечі, ммоль/л                         | 135,9 $\pm$ 12,66     | 97,44 $\pm$ 11,17 *      |
| Екскреція хлоридів, ммоль/60 хв                               | 29,45 $\pm$ 2,59      | 42,96 $\pm$ 3,37 *       |

Таблиця 3. Показники еритроцитурії та лейкоцитурії після введення цисплатину (  $M \pm m, n = 10$  )

| Показник  | До введення препарату | Після введення препарату |
|---|-----------------------|--------------------------|
| Кількість еритроцитів у сечі, мл                    | 2328±384,79           | 7357±2480                |
| Виділення еритроцитів/60 хв                         | 139750±24068          | 1099211±264537 *         |
| Кількість еритроцитів в 1 мл клубочкового фільтрату | 54,7±11,44            | 258,71±66,16 *           |
| Кількість лейкоцитів у сечі/1 мл                    | 2378,6±353,6          | 7659,2±813,8 *           |
| Екскреція лейкоцитів/60 хв                          | 156032±19248          | 3556441±1010917 *        |
| Кількість лейкоцитів в 1 мл клубочкового фільтрату  | 94,81±14,85           | 345,80±72,39 *           |
| Співвідношення еритроцити/лейкоцити у сечі          | 0,788±0,12            | 1,014±0,211              |

\*  $P < 0,05$ .

еритроцитів і лейкоцитів виділяється більше і в перерахунку на 1 мл фільтрату, тобто їх виведення не пов'язане зі збільшенням клубочкової фільтрації. Те, що в наших дослідженнях не реєструвалася протеїнурія, зумовлено, на нашу думку, недостатньою чутливістю лабораторних методик і високим діурезом, тобто ефектом розведення. Слід зазначити, що ушкодження проксимальних каналців не супроводжується зменшенням клубочкової фільтрації за механізмом активації каналцево-клубочкового зворотного зв'язку тому, що введення натрію за схемою при нефропротекції і пиття розчину NaCl при проведенні досліджень через 24 год забезпечували позитивний його баланс в організмі. Внаслідок цього системні механізми регуляції об'єму рідини та натрію в організмі викликають зменшення активності ниркової ренін-ангіотензинової системи, що на рівні ниркових судин призводить до вазодилатації привідної артеріоли, яка зумовлює збільшення ниркового кровотоку та запобігає її звуженню у ниркових клубочках, що було показано раніше [2].

Отже, нефропротекція, що використовується в сучасних схемах введення цисплатину, дійсно попереджає розвиток азотемії та гострої ниркової недостатності. Більше того, позитивний баланс натрію є механізмом стимуляції синтезу внутрішньониркових простагландинів і оксиду азоту, що збільшує нирковий кровотік і ШКФ. В результаті ця схема нефропротекції запобігає зниженню клубочкової фільтрації. Проте протягом пер-

шої доби лікування значно пошкоджується каналцевий, швидше проксимальний відділ нефрону, і, як наслідок, з сечею втрачається натрій, калій і ОАР, які зумовлюють порушення іоно- і осморегулювальної функції нирок, які збільшуються через 24 год. Таким чином, слід урахувати, що при хіміотерапії цисплатином з повторним його призначенням, а також у віддаленому періоді після проведення лікування можливе пошкодження каналцевого відділу нефрону, яке передбачає необхідність розробки нефропротекторних засобів, що будуть захищати каналцевий епітелій нефрону від впливу цисплатину та попереджати зменшення клубочкової фільтрації. За механізмом впливу це мають бути препарати цитопротекторної дії, здатні захистити епітелій каналцевого відділу нефрону протягом усього періоду проведення хіміотерапії.

## ВИСНОВКИ

1. Через 24 год після введення цисплатину на тлі нефропротекторної терапії в умовах сольового діурезу зростають діурез, екскреція ОАР,  $Na^+$ ,  $K^+$ , еритроцитів і лейкоцитів при нормальних значеннях ШКФ, креатинінемії та зменшення каналцевої реабсорбції води.

2. Виявлені особливості іоно- і осморегулювальної функцій нирок свідчать про пошкодження ниркових каналців, переважно на рівні проксимального відділу.

3. Для профілактики нефротоксичності цисплатину у пацієнтів з онкологічними захворюваннями слід застосовувати нефропротекторні

препарати цитопротекторного механізму дії протягом усього періоду лікування.

**А.И. Гоженко, А.М. Москаленко, В.М. Сирман,  
А.А. Жижневская, С.А. Стороженко**

### **ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ЦИСПЛАТИНА**

При исследовании функционального состояния почек во время химиотерапии цисплатином у пациентов с онкологическими заболеваниями подтверждена нефротоксичность препарата через 24 часа после его введения. Установлено, что через 24 ч после введения цисплатина в дозе 50 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела более чем в два раза увеличивается диурез, экскреция креатинина, натрия, калия, осмотически активных веществ и хлоридов, что свидетельствует о нарушении осмо-, волюмо- и ионорегулирующих функций почек. Выявленные особенности являются следствием повреждения почек, что подтверждается возрастанием эритро- и лейкоцитурии. Показано, что нарушения гомеостатических функций почек обусловлено повреждением почечных канальцев, что подтверждается наличием мочевого синдрома. Обоснована необходимость нефропротекции при проведении химиотерапии цисплатином на протяжении всего курса лечения.

Ключевые слова: цисплатин, нефротоксичность, почечная функция, нефропротекция.

**A.I. Gozhenko, A.M. Moskalenko, V.M. Sirman,  
A.A. Zhizhnevskaya, S.A. Storozhenko**

### **KIDNEY FUNCTION IN ONCOLOGIC PATIENTS AFTER CISPLASTIN CHEMOTHERAPY**

During examination of kidney function under cisplatin chemotherapy in oncologic patients the nephrotoxicity of the drug have been shown during 24 hours after administration. We found that in 24 hours after injection of cisplatin in the dose 50 mg/m<sup>2</sup> of the surface of the body, the excretion of creatinine, sodium, potassium, osmotic active compounds and chlorides is increased more than two times, indicating for disorder in

*ДП Укр.наук.-досл. ін-т медицини транспорту, Одеса;  
Координ. центр трансплантації органів, тканин і клітин МОЗ України, Київ;  
Одеськ. обл. онкол. диспансер  
E-mail: medtrans2@rambler.ru; dasboot001@gmail.com*

osmolality, volume and ionic regulation of kidney function. The determined peculiarities are consequences of kidney injuries, which are confirmed by an increase in erythrocyte- and leucocyteuria. We showed that alterations in homeostatic kidney function is due to damage of renal tubules. Our study necessitates a need for renal protection during the whole period of cisplatin chemotherapy.

Key words: cisplatin, nephrotoxicity, kidney function, renal protection.

*DP Ukrainian scientific Institute of Medicine of Transport,  
Odesa*

*The Center of transplantation of organs, tissues and cells,  
Ministry of Public Health of Ukraine, Kyiv.  
Odesa Region Oncological Center.*

### **СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Возіанов О.Ф., Гоженко А.І., Федорук О.С. Гостра ниркова недостатність. – Одеса: Вид-во Одеськ. мед. ун-ту, 2003. – 280 с.
2. Гершанович М.Л. Осложнения при химио- и гормонотерапии злокачественных опухолей. – М.: Медицина, 1982. – 153 с.
3. Гоженко А.И. Энергетическое обеспечение основных почечных функций и процессов в норме и при повреждении почек: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Черновцы, 1987. – 30 с.
4. Гоженко А.И., Москаленко А.М., Стебловский В.В., Жуков В.А. О нефротоксичности цисплатина у онкобольных // Актуал. пробл. транспорт. медицины. – 2010. – 19, № 1. – С. 81–86.
5. Гоженко А.І., Пішак В.П., Роговий Ю.Є. Тубуло-інтерстиціальний синдром. – Чернівці: Медакадемія, 2002. – 221 с.
6. Компендіум 2010 – лікарські препарати. Ред. В.М. Коваленка, О.П. Вікторова. – К.: Моріон, 2010. – 229 с.
7. Переводчикова Н.И. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. – М.: Практ. медицина, 2005. – С. 155, 601–603.
8. Cynthia A. Naughton. Drug-Induced Nephrotoxicity // Amer. Fam. Physician. – 2008. – 78(6). – P. 743–750.
9. Morgan K.P., Buie L.V., Savage S.W. The role of mannitol as a nephroprotectant in patients receiving cisplatin therapy // Ann Pharmacother. – 2012, 46(2). – P. 276–281.
10. Perazella MA. Drug-induced nephropathy: an update // Exp. Opin Drug Saf. – 2005. – 4(4). – P. 689–706.

*Матеріал надійшов  
до редакції 06.09.2011*