

# ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ И ЛЕЧЕБНЫЙ АЛГОРИТМ ПРИ РАЗВИТИИ ОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В ПРОЦЕССЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ

Развитие клинически значимой органной недостаточности на любом этапе лекарственного противоопухолевого лечения обусловлено фармакологическими характеристиками применяемых в данной схеме лекарственных препаратов, интенсивностью предыдущих режимов лечения, индивидуальными соматическими особенностями пациента и рядом других факторов. Эффективное лекарственное лечение, сопровождающееся быстрым и массивным распадом опухоли, в ряде случаев приводит к стремительному развитию декомпенсированной почечной недостаточности, обусловленной синдромом лизиса опухоли. Формирование или усугубление дисфункции органов естественной детоксикации ограничивает либо исключает применение ряда препаратов, являющихся «золотым стандартом» при лечении некоторых видов опухолевой патологии; вынужденное нарушение режимов, сроков и доз вводимых препаратов ухудшает течение и прогноз основного заболевания.

Стандартный алгоритм обследования (биохимические показатели, система гемостаза, общий анализ мочи, при необходимости – радиоизотопное исследование) позволяет выявить начальные признаки почечной и/или печёночной дисфункции у большинства пациентов. Однако в ряде случаев отсутствие отклонений от нормальных значений не является гарантом благополучия. Так, сывороточные значения креатинина (зависящие от общей активной мышечной массы) у пожилых, кахектичных, длительно обездвиженных больных, как правило, не отражают истинных клиренсовых значений, и риск превышения допустимых доз нефротоксичных препаратов при формальном подходе к оценке органной функции возрастает. Начальные этапы дисфункции печени также не всегда сопровождаются изменением уровней билирубина, трансаминаз, альбумина и показателей коагулограммы.

На этапе планирования лекарственного противоопухолевого лечения даже больному с нормальными лабораторными показателями необходим учёт ряда неблагоприятных (подчас скрытых) факторов, повышающих вероятность развития тяжёлой **почечной** недостаточности:

- врождённая патология почек (поликистоз почек, удвоенная, подковообразная, единственная почка и т.п.);
- сахарный диабет;

- выраженная патология сердечной и сосудистой систем с недостаточностью кровообращения;
- инфаркт миокарда в недавнем анамнезе;
- длительный анамнез артериальной гипертензии;
- наличие системных заболеваний (ревматизм, системная красная волчанка и т.п.);
- проблемный акушерско-гинекологический анамнез;
- недавно перенесенные инфекции, включая вирусные;
- потенциальная нефротоксичность постоянно принимаемых лекарственных средств;
- недавний приём антибактериальных препаратов;
- характер предшествовавшего противоопухолевого лечения, включая хирургическое и лекарственное.

Наличие любого из вышеперечисленных факторов требует тщательного анализа и оценки 24 часового клиренса креатинина, при снижении которого до нижней границы нормальных значений целесообразна лабораторная оценка нижеперечисленных (в порядке убывания диагностической значимости) предикторов острой почечной недостаточности:

- NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin),
- KIM-1 (kidney injury molecule-1)
- IL-18
- Cystatin C
- L-FABP (liver fatty-acid binding protein).

У больных с высоким риском развития синдрома лизиса опухоли (начальные этапы лечения больных Т- и В-клеточной лимфомой с массивным поражением, острым лимфобластным лейкозом и т.п.) необходим мониторинг диуреза, сывороточных уровней калия, фосфора и кальция начиная со 2 часа после начала лечения. Тревогу вызывают следующие изменения:

- повышение уровня мочевой кислоты  $\geq 476$  мкмоль/л;
- гиперкалиемия  $\geq 6$  ммоль/л;
- гиперфосфатемия  $\geq 2,1$  ммоль/л у детей и  $\geq 1,45$  ммоль/л у взрослых;
- гипокальциемия  $\leq 1,75$  ммоль/л,
- либо изменение каждого из показателей на 25% от нормальных значений

Выявление указанных нарушений требует немедленной терапии:

- Гидратация до 3 л/м<sup>2</sup>/сутки для обеспечения диуреза от 100 мл/ч независимо от применения диуретиков;
- Ингибиторы ксантин-оксидазы (аллопуринол) 100-300 (до 900!) мг/сут (алоприм 400мг/м<sup>2</sup>);
- Алкализация крови в/в введением NaHCO<sub>3</sub> – до достижения pH мочи = 7,1-7,5;

- Рекомбинантная урат-оксидаза/разбуриказа, 200 мг/кг – с целью предупреждения уратной нефропатии;
- Лечение гиперкалиемии (приём ионообменных смол, в/в инсулин, декстроза, глюконат Са);
- При сочетании гиперфосфатемии и гипокальциемии – введение ацетата или бикарбонат Са per os (внутривенное введение может вызвать преципитацию фосфата Са).

При отсутствии через 6 часов эффекта от проводимых консервативных мероприятий показана экстренная заместительная почечная терапия (предпочтительно – гемофильтрация или гемодиализация) независимо от показателей азотистого обмена.

Схема лекарственного лечения онкологического больного с выявленными биохимическими нарушениями почечной функции (в том числе при необходимости проведения противоопухолевой терапии больному с сопутствующей терминальной – диализ-зависимой – почечной недостаточностью) должна определяться индивидуально, в соответствии с фармакокинетикой лекарственных препаратов и возможности комбинации лекарственного лечения и заместительной почечной терапии.

Вероятность развития **печёночной** недостаточности различной степени тяжести, в процессе лекарственного лечения онкологических больных, также весьма высока и требует учёта ряда неблагоприятных факторов:

- врождённая патология печени;
- приобретённая патология печени (включая цирроз и стеатоз);
- анамнестические указания на перенесенную малярию, другие инфекционные, паразитарные, вирусные заболевания с поражением печени);
- активная форма гепатита С;
- выраженная патология сердечной и сосудистой систем с недостаточностью кровообращения;
- наличие системных заболеваний (ревматизм, системная красная волчанка и т.п.);
- у женщин – длительный приём противозачаточных лекарственных средств;
- указания на имевшиеся ранее нарушения неясного генеза в системе гемостаза (проявления как гипо-, так и гиперкоагуляции);
- гепатотоксичность постоянно принимаемых лекарственных препаратов (включая седативные, снотворные, психотропные, анальгетики, антипиретики, антибиотики, антиэметики, иммуносупрессоры, нестероидные противовоспалительные средства и т.д.);
- характер предшествовавшего противоопухолевого лечения, включая хирургическое и лекарственное.

Наличие любого из перечисленных факторов требует, наряду с этиотропным лечением, назначения гепатопротективной терапии (описанной в соответствующих разделах руководства) в профилактических дозах. Наличие даже минимальных биохимических и гемостазиологических отклонений требует назначения лечебных доз гепатопротекторов, по возможности за 10-14 дней до начала противоопухолевого лечения.

При отсутствии эффекта от проводимой гепатотропной терапии и усугубление клинических и лабораторных признаков печёночной недостаточности на фоне противоопухолевого лечения обсуждаются варианты экстракорпоральной гемокоррекции в условиях специализированных отделений. В зависимости от характера и степени тяжести печёночной недостаточности возможно применение следующих технологий:

- гемосорбция;
- плазмаферез/плазмофильтрация;
- гемофильтрация
- MARS и PROMETHEUS (наиболее высокотехнологичные процедуры, в наибольшей степени обеспечивающие протезирование функций печени).

Взвешенный и рациональный подход к ранней диагностике, профилактике и лечению дисфункции органов естественной детоксикации позволяет предупредить развитие тяжёлых осложнений и осуществлять полноценное противоопухолевое лечение.