

**CORRELATION ANALYSIS OF THE ELECTROLYTIC COMPOSITION OF THE VENOUS BLOOD IN PREMATURE NEWBORN INFANTS WITH RESPIRATORY DISTRESS DURING AN EARLY NEONATAL PERIOD***L.A. Levchenko, T.M. Klimenko, O.V. Vorobyova, A.Yu. Fedorenko, I.G. Gerasimov*

**Abstract.** A correlation analysis of the electrolyte composition (sodium, potassium and calcium) of the venous blood has been performed for the first time in 270 premature newborns with respiratory impairments at an early stage of the neonatal period. A correlation revealed between the parameters of the ion composition of the venous blood of premature newborns with respiratory impairments points to the presence of mechanisms that determine quantitative changes of  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  and  $\text{Ca}^{++}$  during the first few 24-hour periods of life and are indicative of the efficacy of treatment measures performed.

**Key words:** respiratory impairments, prematurity, blood electrolytes

M. Gorky National Medical University (Donetsk)  
Medical Academy of Post-Graduate Education (Kharkov)  
Municipal Territorial Pediatric Association (Makeyevka)

Рецензент – проф. Ю.Д. Годованець

Buk. Med. Herald. – 2011. – Vol. 15, № 4 (60). – P. 43-47

Надійшла до редакції 16.09.2011 року

© \*Л.А. Левченко, \*Т.М. Клименко, О.В. Воробьева,  
\*\*А.Ю. Федоренко, И.Г. Герасимов, 2011

УДК 616-006:615.28:616.61-008.6

*A.M. Moskalenko, A.I. Goghenko, V.M. Sirman***О ВОЗМОЖНОСТИ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ХИМИОТЕРАПИИ ЦИСПЛАТИНОМ**

ГП України НИИ медицины транспорта МЗ (г. Одесса)

**Резюме.** Показано, что проведение химиотерапии цисплатином с нефропротекцией по традиционной схеме с форсированным диурезом в течение первых суток предупреждает развитие острой почечной недостаточности. Установлено, что в отдалённом периоде после назначения цисплатина у онкологических больных, особенно с увеличением курсов лечения, развиваются признаки повреждения почек (мочевой синдром,

снижение скорости клубочковой фильтрации), свидетельствующие о развитии хронической болезни почек. Обосновывается необходимость нефропротекции в отдалённом периоде назначения цисплатина для профилактики развития хронической почечной недостаточности.

**Ключевые слова:** цисплатин, нефропротекция, мочевой синдром.

**Введение.** Под хронической почечной болезнью (ХПБ) в настоящее время подразумевается патология почек, сопровождающаяся стойким снижением их функции в течение 3 месяцев и более [4]. 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 [5]. Таким токсическим воздействием могут обладать и химиопрепараты, используемые для лечения злокачественных опухолей [9, 10]. Одним из таких нефротоксичных химиопрепаратов является цисплатин. Цисплатин — цитотоксический препарат алкилирующего действия, производное тяжёлого металла платины. С учётом известных нефротоксических свойств цисплатины, с целью нефропротекции,

современной схемой введения препарата предусмотрена инфузионная гипергидратация организма пациента с форсированием диуреза в течение первых суток после введения препарата [1].

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

© \*А.М. Москаленко, А.И. Гоженко, В.М. Сирман, 2011

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 [6]. Последнее, в свою очередь, может индуцировать развитие ХПБ, тем более что цисплатин применяется у онкобольных повторно, как правило, каждые 4 недели, иногда на протяжении до полу-года.

**Цель исследования.** Установить, возможно ли развитие хронической почечной болезни у онкологических больных при проведении химиотерапии цисплатином.

**Материал и методы.** Нами проанализирована эффективность лечения 100 онкологических больных (70 женщин и 30 мужчин), проходивших лечение цисплатином в 2009 году в Одесском областном онкологическом диспансере. Пациентам проводилось лечение по поводу рака носоглотки (1), рака яичников (34), рака молочной железы (5), рака тела матки (5), рака шейки матки (18), рака маточных труб (3), рака лёгкого (3), рака прямой кишки (1). Возраст пациенток от 32 до 73 лет (в среднем 52 года). С I стадией опухолевого процесса лечилось 3 женщины, со II – 22, с III – 36, с IV – 9 женщин. Пациенты-мужчины проходили лечение по поводу саркомы мягких тканей (2), рака дна полости рта (6), рака ротоглотки (9), рака лёгкого (4), рака гортаноглотки (1), рака языка (1), метастазов рака в лимфоузлы шеи из неустановленной опухоли (1), рака прямой кишки (3), рака ретромолярной области (3). Возраст пациентов – от 26 до 72 лет, в среднем – 57 лет. С I стадией опухолевого процесса пролечен 1 мужчина, со II – 6, с III – 6, с IV – 17 мужчин.

Изучались истории болезни (анамнез и клиника заболевания, биохимические показатели крови, общий анализ мочи). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась по клиренсу креатинина по формуле Кокрофта-Голта. Также, по вышеизложенным критериям, оценивалось наличие и динамика мочевого синдрома у пациентов. Полученные результаты обрабатывались статистически.

**Результаты исследований и их обсуждение.** Из ста пролеченных пациентов через месяц после проведенного курса химиотерапии при контрольном осмотре все живы. При выписке никто из пациентов жалоб со стороны мочевыводящей системы не предъявляет – все предъявляемые жалобы обусловлены наличием опухолевого процесса.

Однако, при изучении общего анализа мочи пациентов выявлено следующее (см. рис. № 1). Из 54 больных, которым впервые проводился курс химиотерапии цисплатином, появление белка в общем анализе мочи после лечения отмечено у 9 больных (16,7%). Увеличение количества эритроцитов в общем анализе мочи отмечено у 23 больных (42,6%), а увеличение количества лейкоцитов – у 30 больных (55,6%).

Из числа 15 больных, у которых курс химиотерапии цисплатином был вторым по счёту, появление белка в контрольном общем анализе мочи отмечено у 5 больных (33,3%), повышение уровня эритроцитов – у 9 пациентов (60%), повышение уровня лейкоцитов мочи – у 9 больных (60%).

Из 14 больных, у которых проводимый курс химиотерапии был третьим, появление белка в моче после введения цисплатина отмечено 3 больных (21,4%), увеличение количества эритроцитов в общем анализе мочи установлено у 6 (42,9%), увеличение количества лейкоцитов – у 8 больных (57,1%).

Из 7 больных, для которых проводимый курс лечения цисплатином был четвёртым по счёту, появление белка в моче после введения цисплатина отмечено у 2 больных (28,6%), увеличение количества эритроцитов в общем анализе мочи установлено у 3 (42,9%), увеличение количества лейкоцитов – у 2 больных (28,6%).

Пятый курс химиотерапии проведен 2 больным, у которых отмечено нарастание количества эритроцитов в общем анализе мочи.

Из 8 больных, которым был проведен шестой курс химиотерапии цисплатином, увеличение количества эритроцитов в общем анализе мочи установлено у 2 (25%), увеличение количества лейкоцитов – у 5 больных (62,5%).

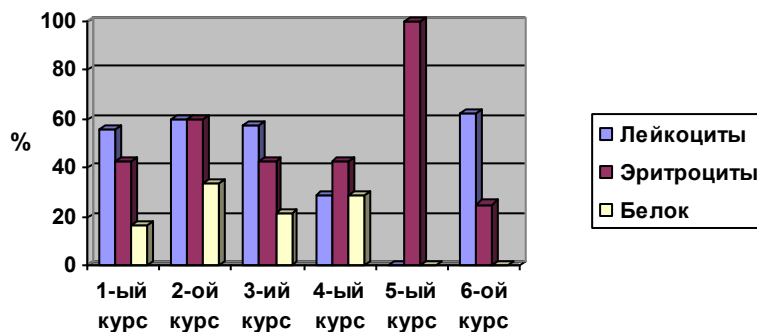


Рис. 1. Количество пациентов с повышенным содержанием белка, эритроцитов и лейкоцитов в общем анализе мочи в зависимости от курса химиотерапии

При изучении содержания креатинина в сыворотке крови выявлено, что уровень креатинина крови у женщин до начала лечения составлявший  $79 \pm 2,15$  мкмоль/л, после завершения лечения составил величину  $86 \pm 2,49$  мкмоль/л ( $p > 0,95$ ). Уровень креатинина крови, составлявший у муж-

чин до начала лечения  $88 \pm 3,64$ , после проведения лечения несколько повысился и составил  $92 \pm 4,50$  мкмоль/л, следовательно, наметилась тенденция к повышению уровня креатинина крови (таблица).

Таблица

Показатели креатинина крови при лечении больных цисплатином

	Креатинин крови, мкмоль/л	
	До введения	После введения
Мужчины	$88 \pm 3,64$	$92 \pm 4,50$
Женщины	$79 \pm 2,15$	$86 \pm 2,49$

После расчёта СКФ у изучаемой группы больных, она составила  $57,03 \pm 3,23$  до проведения курса химиотерапии цисплатином и  $71,61 \pm 2,97$  ( $p > 0,998$ ) после введения. Отмечено, что из ста проанализированных случаев, ни у одного из пациентов не развилась острая почечная недостаточность. Вместе с тем, у части больных СКФ уменьшилась, и, практически у всех больных отмечено появление мочевого синдрома.

Из 54 больных, которым впервые проводился курс химиотерапии цисплатином, СКФ по сравнению с исходной повысилась у 23 (42,6%), снизилась у 26 (48,2%), осталась на прежнем уровне у 5 (9,3%). Из числа 15 больных, у которых курс химиотерапии цисплатином был вторым по счё-

ту, СКФ повысилась у 4 (26,7%), понизилась у 9 (60%), осталась неизменной у 2 (13,3%). Из 14 больных, у которых проводимый курс химиотерапии был третьим, СКФ повысилась у 4 (28,6%), понизилась у 9 больных (64,3%), осталась неизменной у 1 больного (7,1%). Из 7 больных, для которых проводимый курс лечения цисплатином был четвёртым по счёту, СКФ повысилась у 4 больных (57,1%), понизилась у 3 (42,9%). Пятый курс химиотерапии проведен 2 больным, у которых отмечено снижение СКФ. Из 8 больных, для которых данный курс лечения цисплатином был шестым, СКФ повысилась у 1 больного (12,5%), понизилась у 7 больных (87,5%) (рис. 2).

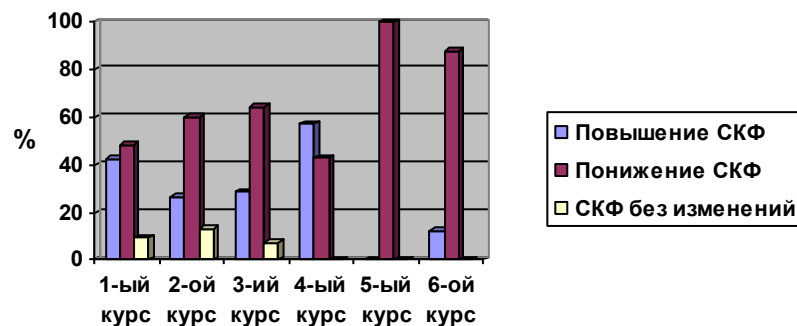


Рис. 2. Изменения СКФ, отмеченные у больных после проведения курсов химиотерапии цисплатином

Подытоживая вышесказанное, следует отметить, что цисплатин является эффективным препаратом для лечения онкологических больных. Применение традиционной методики нефропротекции обеспечивает существенную защиту пациентов – в исследуемой группе у больных не выявлено проявлений острой почечной недостаточности. Вместе с тем, периодическое повторное введение препарата платины вызывает повреждение, скорее всего, проксимального отдела канальцевого аппарата нефрона, что проявляется появлением и нарастанием протеинурии с лейкоцитурией и эритроцитурией. Мочевой синдром, как приз-

нак вовлечения почек в патологический процесс, отмечен практически у всех онкологических больных, которым проводилась химиотерапия цисплатином – независимо от кратности введения препарата. После проведения 1-3 курсов химиотерапии у пациентов наравне выражены эритроцитурия и лейкоцитурия. После проведенных 4-х и 5-и курсов химиотерапии в общем анализе мочи больных на первое место выходит эритроцитурия. Выявленный мочевой синдром сочетается с тенденцией к увеличению уровня креатинина в плазме крови, и, соответственно, со снижением СКФ, причём количество больных со снижением

СКФ нарастає при проведенні очередного курсу хіміотерапії цисплатином, що свідчить про прогресивне зниження функціонального печечного резерва [2,7]. Зниження СКФ при первинному пошкодженні печечних каналців, швидше за все проксимальних, обумовлено раніше установленим нами механізмом спазму приводячої печечної артерії з-за активації внутрішньопечечної РАС по механізму каналцево-клубочкового балансу [3, 8].

Змінення загального аналізу сечі та зниження функції печек, спостережувані у пацієнтів протягом трьох та більше місяців, згідно сучасним уявленням, є ознакою утворення хронічної хвороби печек – і, таким чином, пацієнти, що проходять курс хіміотерапії цисплатином з нефропротекцією за традиційною методикою (1 курс в місяць) перебувають у групі високого ризику розвитку хронічної печечної недостатності. Насправді, у більшості пацієнтів досліджуваної групи, що отримали більше трьох курсів хіміотерапії цисплатином (т.е. лікувалися препаратами платини більше трьох місяців) спостерігається сечовий синдром та зниження СКФ, що свідчить про розвиток у них ХБП. Це суттєво погіршує віддалений прогноз пацієнтів з продовженою ремісією пухлинного процесу або лікованих від онкозахворювання.

#### Висновки

1. В механізмі виникнення, розвитку та прогресування патології печек у онкологічних хворих, яким проводилася хіміотерапія, по-видимому, головним є періодичне надходження платини в організм.

2. При лікуванні онкологічних хворих препаратами платини слід ретельно контролювати рівень креатиніну крові, загальний аналіз сечі, визначати швидкість клубочкової фільтрації для своєчасного виявлення пацієнтів з високим ризиком розвитку хронічної хвороби печек.

3. Існує необхідність розробки способів нефропротекції для онкологічних хворих, що лікуються препаратами платини, з метою покращення віддаленого прогнозу.

**Перспективи подальших досліджень** – в розробці додаткових способів нефропротекції при проведенні хіміотерапії цисплатином у онкологічних хворих.

#### Література

1. Комpendіум 2010 – лікарські препарати / За ред. В.М. Коваленка, О.П. Вікторова // МОРИОН. – Київ, 2010. – С. 229.
2. Гоженко А.І. Функціональний нирковий резерв: механізми та роль у гомеостазі / А.І. Гоженко // Фізіол. ж. – 2010. – Т. 56, № 2. – С. 273-274.
3. Гоженко А.І. Тубуло-інтерстиціальний синдром / А.І. Гоженко, В.П. Пішак, Ю.Є. Роговий // Чернівці: Медакадемія, 2002. – С. 221.
4. НЕФРОЛОГИЯ. Національне керівництво / під ред. А.Н. Мухіна. – Москва: ГОЭТАР-Медіа, 2009. – С. 169-170.
5. Гоженко А.І. Патогенез токсичних нефропатій / А.І. Гоженко // Актуал. пробл. трансп. мед. – 2006. – № 2(4). – С. 9-13.
6. О нефротоксичності цисплатини у онкологічних хворих / А.І. Гоженко, А.М. Москаленко, В.В. Стебловський, В.А. Жуков // Актуал. пробл. трансп. мед. – 2010. – № 1 (19). – С. 81-87.
7. Гоженко А.І. Функціональний печечний резерв: механізми, методики визначення та діагностичне значення / А.І. Гоженко, А.В. Хаминич, Е.А. Гоженко // Нефрологія. – 2009. – Т. 13, № 3. – С. 149.
8. Гоженко А.І. Спосіб визначення пошкодження відділів нефрона / А.І. Гоженко, Ю.Є. Роговий, В.Н. Магалаєв // Клініч. анат. та операт. хірургія. – 2002. – Т. 1, № 2. – С. 73-74.
9. Silibinin protects against cisplatin-induced nephrotoxicity without compromising cisplatin or ifosfamid antitumor activity / C. Bokemeyer, L.M. Fels, T. Dunn [et al.] // Br. J. Cancer. – 1996. – V. 74, N 12. – P. 2036-2041.
10. Daugaard G. Effects of cisplatin on different measures of glomerular function in the human kidney with special emphasis on high-dose / G. Daugaard, N. Rossing, M. Rorth // Cancer Chemother Pharmacol. – 1988. – Vol. 21. – P. 163-167.

### ПРО МОЖЛИВІСТЬ РОЗВИТКУ ХРОНІЧНОЇ НИРКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ОНКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ ПРИ ПРОВЕДЕННІ ХІМІОТЕРАПІЇ ЦИСПЛАТИНОМ

*О.М. Москаленко, А.І. Гоженко, В.М. Сірман*

**Резюме.** Показано, що проведення хіміотерапії цисплатином з нефропротекцією за традиційною схемою з форсованим діурезом протягом першої доби запобігає розвитку гострої ниркової недостатності. Встановлено, що у віддаленому періоді після призначення цисплатини в онкологічних хворих, особливо зі збільшенням курсів лікування, розвиваються ознаки пошкодження нирок (сечовий синдром, зниження швидкості клубочкової фільтрації), що свідчать про розвиток хронічної хвороби нирок. Обґрунтовується необхідність нефропротекції у віддаленому періоді призначення цисплатини для профілактики розвитку хронічної ниркової недостатності.

**Ключові слова:** цисплатин, нефропротекція, сечовий синдром.

**ABOUT A POSSIBILITY OF DEVELOPMENT OF CHRONIC RENAL FAILURE IN ONCOLOGIC PATIENTS WHILE PERFORMING CHEMOTHERAPY, USING CISPLATIN***A.M. Moskalenko, A.I. Gozhenko, V.M. Sirman*

**Abstract.** It is shown, that chemotherapy, using cisplatin with nephroprotection according to the traditional scheme with forced diuresis during the first 24-hour period of treatment prevents a progression of acute renal failure. It has been established, that during a remote time period after the administration of cisplatin to oncologic patients, especially under the condition of prolonging treatment courses, the signs of renal injury (urinary syndrome, a decrease of the glomerular filtration rate) develop, which indicate a development of chronic kidney disease. A need of nephroprotection during a remote time period of cisplatin administration as a preventive measure against a progression of chronic kidney disease is substantiated.

**Key words:** cisplatin, nephroprotection, urinary syndrome.

State Enterprise of Ukraine – Research Institute of Transport Medicine of the M.H. (Odessa)

Рецензент – проф. Р.В. Сенютювич

Buk. Med. Herald. – 2011. – Vol. 15, № 4 (60). – P. 47-51

Надійшла до редакції 11.07.2011 року

© \*А.М. Москаленко, А.И. Гоженко, В.М. Сирман, 2011

УДК 616-099+616.381-002

*А.Я. Павляк***КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ РІВНЯ ЕНДОТОКСИКОЗУ У ХВОРИХ НА РОЗПОВСЮДЖЕНИЙ ГНІЙНИЙ ПЕРИТОНІТ**

Івано-Франківський національний медичний університет

**Резюме.** Метою даного дослідження було кількісне специфічне визначення рівня ендотоксикозу, шляхом використання ЛАЛ-тесту, у 62 хворих на розповсюджений гнійний перитоніт, залежно від тяжкості і періоду захворювання. Проведене дослідження свідчить, що у хворих на розповсюджений гнійний перитоніт синдром ендогенної інтоксикації відіграє основну роль у розвитку поліорганної недостатності. Рівень

ендотоксикозу, за даними ЛАЛ-тесту, добре корелює з тяжкістю стану хворого. Встановлено, що ЛАЛ-тест є достовірним специфічним кількісним лабораторним маркером визначення ендогенної інтоксикації у хворих на розповсюджений гнійний перитоніт.

**Ключові слова:** ендотоксикоз, розповсюджений гнійний перитоніт, ЛАЛ-тест.

**Вступ.** Продовжуються пошуки способів адекватної діагностики і оцінки ступеня ендогенної інтоксикації (ЕІ) при розповсюджених гнійних перитонітах (РГП), яка є однією з основних причин високої летальності у хворих, внаслідок розвитку поліорганної недостатності (ПОН) [2, 3, 4, 7].

Ендотоксин є ліпополісахаридом (ЛПС) клітинної стінки грамнегативної бактерії [6]. Розвитку бактеріального ендотоксикозу при РГП, з одного боку, сприяє резорбція бактерій із черевної порожнини з наростанням системної бактеріємії, з другого – переміщення бактерій із просвіту кишки, що призводить до портальної бактеріємії [9, 10, 11]. Реакція організму на ендотоксин носить системний характер, який проявляється в синдромі системної запальної відповіді (ССЗВ) [1].

Ендотоксини викликають порушення діяльності різноманітних ензимів, руйнують цілісність ендотелію, призводять до денатурації білка, знижують функцію фагоцитів, пригнічують діяльність ретикулоендотеліальної системи, порушують роботу імунної системи, пригнічують діяльність

тромбоцитів, сприяють вивільненню прозапальних цитокінів, що дає початок «цитокіновому каскаду». Дисбаланс цитокінової регуляції запускає «коагуляційний каскад» реакцій, у результаті чого виникає системна вазодилатація, гіпотензія, порушення системи коагуляції, гіперперфузія органів і тканин, розвивається ПОН [1, 5, 12].

Окрім ендотоксину грамнегативних бактерій, доведено, що тейхоеві і ліптейхоеві кислоти, які є основними компонентами клітинної стінки грампозитивних бактерій, разом із пептидогліканами мають потужну цитокініндукуючу активність [8], що теж призводить до прогресування ЕІ при РГП.

Вплив ендотоксину на організм дозозалежний, чим більша його концентрація в крові, тим тяжчий стан хворого. Фізіологічною вважається норма ендотоксину в системному кровотоці від 0 до 1 ЕО/мл, яка необхідна для нормальної діяльності імунної системи [8, 12].

Тому, актуальним є кількісне визначення рівня ендотоксину в біологічних рідинах організм-