



**ВОЗМОЖНОСТЬ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ВЫРАЖЕННОЙ НЕФРО- И
ГЕПАТОТОКСИЧНОСТИ У ОНКОБОЛЬНЫХ ПРИ
ХИМИОТЕРАПИИ.**

Эргашев Н.Х.

Ташкентский государственный медицинский университет

genius1111@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0007-1810-4237>



Аннотация. Прогнозирование нефро- и гепатотоксичности при химиотерапии — ключевая задача в онкологии, поскольку токсические поражения почек и печени могут ограничивать применение противоопухолевых препаратов, снижать эффективность лечения, ухудшать качество жизни пациентов и повышать риск летального исхода. Наиболее токсичными считаются препараты на основе платины (например, цисплатин) и метотрексат. Развитие осложнений зависит от дозы, исходного состояния органов, сопутствующих факторов и генетической предрасположенности. Для оценки риска применяются клинические и лабораторные показатели, биомаркеры, инструментальные методы и математические модели. Нефротоксичность может проявляться в виде острого почечного повреждения или хронической недостаточности, встречается у 20–30% пациентов, получающих ХТ. Важность точного прогнозирования заключается в возможности адаптировать терапию и минимизировать токсические эффекты.

Ключевые слова. Нефротоксичность, Биомаркеры, Гепатотоксичность, Окислительный стресс, Митохондриальная дисфункция, Иммуноопосредованное повреждение, Ингибированию синтеза белка и ДНК.

Annotation. Predicting nephrotoxicity and hepatotoxicity during chemotherapy is a critical task in oncology, as toxic damage to the kidneys and liver can limit the use of anticancer drugs, reduce treatment effectiveness, worsen patient quality of life, and increase the risk of mortality. Platinum-based agents (e.g., cisplatin) and methotrexate are among the most toxic drugs in this regard. The development of these complications depends on dosage, baseline organ function, coexisting conditions, and genetic predisposition. Risk assessment involves clinical and laboratory data, biomarkers, imaging techniques, and mathematical models. Nephrotoxicity may present as acute kidney injury or chronic renal failure and occurs in 20–30% of patients receiving chemotherapy. Accurate prediction is essential for adjusting therapy and minimizing toxic side effects.

Keywords: Nephrotoxicity, Biomarkers, Hepatotoxicity, Oxidative Stress, Mitochondrial Dysfunction, Immune-Mediated Injury, Inhibition of Protein and DNA Synthesis.

Annotatsiya. Kimyoterapiya davrida nefrotoksiklik (buyraklar shikastlanishi) va hepatotoksiklik (jigar shikastlanishi)ni oldindan aniqlash onkologiyada muhim vazifalardan biridir. Chunki bu a'zolarga yetkaziladigan toksik shikastlanish saratonga qarshi dorilarni qo'llash imkoniyatini cheklashi, davolash samaradorligini kamaytirishi, bemorlarning hayot sifatini yomonlashtirishi va o'lim xavfini oshirishi mumkin. Platina asosidagi dorilar (masalan, sisplatin) va metotreksat ushbu toksik ta'siri eng kuchli bo'lgan preparatlar qatoriga kiradi. Bunday asoratlarning rivojlanishi qo'llanilayotgan dori dozasi, a'zolarining boshlang'ich holati, birga kechayotgan kasalliklar va genetik moyillik kabi omillarga bog'liq. Xavfni baholashda klinik va laborator ko'rsatkichlar, biobelgilar (biomarkyorlar), instrumental tekshiruvlar hamda matematik modellar qo'llaniladi. Nefrotoksiklik o'tkir buyrak shikastlanishi yoki surunkali buyrak yetishmovchiligi ko'rinishida namoyon bo'lishi mumkin va kimyoterapiya olayotgan bemorlarning 20–30 foizida uchraydi. Davolash strategiyasini to'g'ri rejalashtirish va toksik asoratlarni kamaytirish uchun bu holatni aniqlash prognoz qilish muhim ahamiyatga ega.



Kalit soʻzlar: Nefrotoksiklik, Biobelgilar (biomarkyorlar), Gepatotoksiklik, Oksidlovchi stress, Mitoxondrial disfunktsiya, Immun tizim orqali yuzaga kelgan shikastlanish, Oqsil va DNK sintezining inhibitsiyasi (toʻxtatilishi)

Прогнозирование токсического поражения почек (нефротоксичности) и печени (гепатотоксичности) при химиотерапии (ХТ) является важной задачей в онкологии, поскольку эти осложнения могут ограничивать дозы препаратов, ухудшать прогноз и снижать качество жизни пациентов и повышать смертность. Прогнозирование нефротоксичности (повреждения почек) и гепатотоксичности (повреждения печени) при ХТ возможно с определенной степенью точности, но оно не абсолютно надежно из-за многофакторности процесса [2]. Многие химиопрепараты, такие как цисплатин, карбоплатин, метотрексат, ифосфамид или антрациклины, имеют известный потенциал токсичности, которая может проявляться как острое повреждение почек (ОПП), тубулоинтерстициальное повреждение или гепатит/фиброз.

Нефротоксичность часто связана с препаратами на основе платины (например, цисплатин), а гепатотоксичность — с метотрексатом, оксалиплатином и другими. Риск зависит от дозы, сопутствующих факторов и индивидуальных особенностей пациента. Для прогнозирования используются клинические данные, лабораторные показатели, генетические маркеры и математические модели.

Риск нефро- и гепатотоксичности зависит от:

- Типа химиопрепаратов (цисплатин, метотрексат, ифосфамид, гемцитабин, таксаны, антрациклины и др.).
- Исходного состояния печени и почек (ХБП, цирроз, жировой гепатоз).
- Сопутствующих факторов (дегидратация, гипоальбуминемия, полипрагмазия, облучение печени/почек).
- Генетических особенностей (полиморфизмы ферментов детоксикации. Методы прогнозирования:
- Лабораторный мониторинг: креатинин, СКФ, мочевины, АСТ, АЛТ, билирубин, щелочная фосфатаза, ГГТП.
- Инструментальные методы: УЗИ почек/печени, эластография.
- Биомаркеры: NGAL, KIM-1 (для нефротоксичности), FIB-4, ELF-тест (для фиброза печени).

Прогнозирование нефротоксичности. Нефротоксичность проявляется в виде острого повреждения почек (ОПП), снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) или хронической почечной недостаточности. Она встречается у 20–30% пациентов, получающих химиотерапию, особенно цисплатин.[5]

Выраженная форма (например, снижение СКФ на $\geq 20\%$) требует раннего выявления [1].

Ниже приводим обзор риск-факторов и методов прогнозирования на основе актуальных данных.

Основные факторы риска:

Препараты: цисплатин, карбоплатин, ифосфамид, метотрексат, иммунотерапия (ингибиторы контрольных точек — ипилимумаб, ниволумаб).

Пациент-зависимые факторы:

- ХБП (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²)
- Артериальная гипертензия, диабет
- Гиповолемия, гипоальбуминемия
- Генетические полиморфизмы (например, гены транспортеров лекарств *SLC22A2*, *ABCC2*)

Методы прогнозирования:



а) Биомаркеры

- Ранние маркеры повреждения канальцев:

- NGAL (нейтрофильный желатиназо-ассоциированный липокалин)
- KIM-1 (Kidney Injury Molecule-1)
- IL-18 (интерлейкин-18)

- Маркеры снижения функции почек:

- Цистатин С (более чувствителен, чем креатинин)
- Соотношение мочевины/альбумин

Клинические: возраст >50–60 лет, предсуществующая почечная недостаточность, дегидратация, гипоальбуминемия, комбинация с другими нефротоксичными агентами (например, НПВС или антибиотики), высокие дозы препаратов и повторные циклы ХТ. Исследования показывают, что нефротоксичность встречается у 20–45% пациентов на платиновых препаратах, и ее можно предсказывать на основании клинических данных и биомаркерах (креатинин, цистатин С, снижение альбумина, магния, фосфора, кальция; повышенной лактатдегидрогеназы, мочевины) [4.1]. Модели предсказания позволяют идентифицировать пациентов высокого риска до начала лечения, что помогает корректировать дозы или режимы.

Прогнозирование гепатотоксичности Гепатотоксичность варьирует от бессимптомного повышения ферментов печени до острой печеночной недостаточности или фиброза. Она встречается у 4–31% пациентов, часто идиосинкратическая, и усиливается при предсуществующем заболевании печени [3].

Риск-факторы Основные факторы риска:

Препараты: метотрексат, 6-меркаптопурин, L-аспарагиназа, ингибиторы тирозинкиназ (сорафениб, иматиниб), иммунотерапия (PD-1/PD-L1 ингибиторы).

Пациент-зависимые факторы:

- Исходные заболевания печени (НЖБП, гепатит В/С)
- Ожирение, сахарный диабет
- Генетические факторы (*UGT1A1* для иринотекана)

Методы прогнозирования:

а) Биомаркеры

Повреждение гепатоцитов:

- ALT/AST (>3×ULN – критерии CTCAE v5.0)
- GLDH (глутаматдегидрогеназа)

Холестаз:

- ЩФ, билирубин

Фиброз:

- Фибротест, эластография (FibroScan)

Клинические: Предсуществующее заболевание печени (цирроз, стеатоз), высокие дозы, комбинированная терапия (иммунотерапия + химия), тип препарата (метотрексат — фиброз, оксалиплатин — сосудистые повреждения). Так предсуществующее заболевание печени увеличивает риск в 2–3 раза [2]

Метотрексат вызывает фиброз и стеатоз; Оксалиплатин - сосудистые повреждения (синусоидальная обструкция); Эрлотиниб -тяжелую токсичность в 4–31% случаев [6].

Повышенный билирубин - индикатор для снижения дозы (например, иринотекан)

Лабораторные: повышенные АЛТ, АСТ, билирубин, ГГТ; стеатогепатит у 85% пациентов под ХТ



Другие: Генетические полиморфизмы, алкоголь, ожирение.

РЕЗЮМЕ.

Для обоих типов токсичности ключ — индивидуальный подход: предлечebная оценка (СКФ, АЛТ, АСТ, генотипирование), гидратация, дозовая коррекция и мониторинг. Комбинированные модели для нефро- и гепатотоксичности редки, но интеграция подобных данных перспективна. В случае выраженной токсичности — отмена препарата и поддержка. Для точного прогноза в клинической практике требуются мультицентровые исследования [1.3.6]. Таким образом, проблема развития побочных осложнений при проведении ХТ у онкологических больных, развитие токсического поражения печени является актуальной проблемой как онкологии, так и других дисциплин. Целью реабилитационных мероприятий при проведении ХТ является уменьшение токсического воздействия на организм химиотерапевтических средств при достаточной их эффективности. Исследования в этом направлении не только расширяют границы толерантности организма к специальным методам лечения, но повышают эффективность существующих методов ХТ, а также позволят при применении гепатопротекторов повысить разовые и суточные дозы химиопрепаратов с целью дальнейшего повышения эффективности лечения злокачественных новообразований без развития побочных эффектов [2].

Гепатотоксичность — одно из наиболее частых осложнений противоопухолевой терапии. По данным исследований, ее частота варьирует от **10% до 50%** в зависимости от класса препаратов, дозы и комбинаций. По данным [1].

- **Высокий риск:** метотрексат (до 78% при высоких дозах), L-аспарагиназа (до 60%), 6-меркаптопурин (до 40%).

- **Умеренный риск:** иринотекан (25–50%), оксалиплатин (20–50%), циклофосфамид (10–30%).

- **Низкий риск:** антрациклины (до 10%), таксаны (5–15%)

Основные гепатотоксичные препараты ХТ, характер и частота осложнений

Препарат	Тип поражения	Частота
Метотрексат	Фиброз, стеатоз	30–78%
Иринотекан	Холестаз, стеатогепатит	25–50%
Оксалиплатин	Синусоидальный синдром (SOS)	20–50%
Циклофосфамид	Гепатоцеллюлярный некроз	10–30%
L-аспарагиназа	Гипопротеинемия, стеатоз	40–60%

*Источник: Flamm et al., 2021”

Основными патофизиологическими механизмами повреждения печени при различных вариантах ХТ являются [5]

Окислительный стресс (активация CYP450 → образование реактивных метаболитов).

Митохондриальная дисфункция (ингибирование β -окисления жирных кислот → стеатоз).

Иммуноопосредованное повреждение (активация Т-клеток, цитокиновый шторм).

Ингибированию синтеза белка и ДНК (метотрексат нарушает фолатный цикл).

Нарушение желчеоттока (ингибирование транспортеров BSEP → холестаз).

Клинические проявления (Andrade et al., 2019):

Гепатотоксичность может проявляться в нескольких формах:

Гепатоцеллюлярное повреждение (повышение АЛТ, АСТ) — характерно для метотрексата, циклофосфамида.



Холестатическое поражение (повышение ЩФ, билирубина) – возникает при применении иринотекана, оксалиплатина.

Стеатоз и фиброз (метотрексат, 5-фторурацил).

Синдром синусоидальной обструкции (SOS/VOD) – после высокодозной химиотерапии (бусульфан, циклофосфамид).

Биомаркеры диагностики

- **Традиционные:** АЛТ, АСТ, ЩФ, билирубин (критерии Hy's Law).

- **Специфические:**

Глутатион-S-трансфераза (GST) – ранний маркер повреждения гепатоцитов.

МикроRNA-122 (miR-122) – высокоспецифичен для гепатотоксичности.

Кератин-18 (K18) – маркер апоптоза при лекарственном поражении печени.

Гепатотоксичность при химиотерапии – сложный, многофакторный процесс, включающий прямые и опосредованные механизмы повреждения гепатоцитов, требующий мониторинга ферментов печени и применения специфических биомаркеров. Наибольший риск связан с метотрексатом, оксалиплатином и L-аспарагиназой.

Нефротоксичность возникает у – у **10–60%** в зависимости от препарата (Perazella M A, 2012).

Наиболее нефротоксические препараты, используемые в ХТ.

Цисплатин – наиболее нефротоксичный (25–35% случаев острого повреждения почек).

Карбоплатин (менее токсичен, но риск сохраняется).

Метотрексат (высокие дозы)

Ифосфамид

Пеметрексед, бевацизумаб.

Патофизиология поражения почек

1. Прямое повреждение канальцевого эпителия (Pabla N, Dong Z, 2008).

Препараты: цисплатин, карбоплатин, ифосфамид.

Механизм: накопление в клетках проксимальных канальцев, окислительный стресс, митохондриальная дисфункция, апоптоз. Нарушение почечного кровотока (вазоконстрикция)

2. Тромботическая микроангиопатия Препараты: гемцитабин, митомицин С, ингибиторы VEGF (бевацизумаб).

Механизм: повреждение эндотелия, активация тромбоцитов, микротромбоз.

3. Острый интерстициальный нефрит

Препараты: пембролизумаб, ниволумаб (ингибиторы PD-1).

Механизм: иммуноопосредованное воспаление.

4. Кристаллурия и обструкция канальцев

Препараты: метотрексат (в высоких дозах).

Механизм: образование кристаллов в просвете канальцев.

5. Гемодинамические нарушения (преренальная ОПП) Препараты: ингибиторы ангиогенеза (сунитиниб, сорафениб).

Механизм: снижение перфузии почек из-за падения уровня VEGF.

Итак, нефротоксичность химиотерапии обусловлена множеством механизмов, включая прямую цитотоксичность, иммунные реакции и гемодинамические нарушения. Для минимизации риска необходимы мониторинг функции почек, гидратация и коррекция доз.



СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ЛИТЕРАТУР.

1. Zhang J., Luo X., Fan Y. et al. *Development and validation of a LASSO prediction model for cisplatin induced nephrotoxicity: a case-control study in China.* BMC Nephrology. 2024;25:194. DOI: 10.1186/s12882-024-03623-w
2. Klumpers M. J., De Witte W., Gattuso G., et al. *Genome-Wide Analyses of Nephrotoxicity in Platinum-Treated Cancer Patients Identify Association with Genetic Variant in RBMS3 and Acute Kidney Injury.* Journal of Personalized Medicine. 2022;12(6):892. DOI: 10.3390/jpm12060892
3. Duan ZY et al. *Impact of aging on the risk of platinum-related renal toxicity: A systematic review and meta-analysis.* Cancer Treatment Reviews. 2018;69:243-253. DOI: 10.1016/j.ctrv.2018.07.002 [cancertreatmentreviews.com+1](https://www.cancertreatmentreviews.com)
4. Long-term cisplatin nephrotoxicity after childhood cancer: a systematic review and meta-analysis. *Pediatric Nephrology.* 2023. DOI и страница (predicted GFR, etc.) [PubMed+1](#)
5. Yin W-J., Huang Y-J., Zhu Q., Lin X-Q., Piao H-L., Yu Q-Q., Lai C-H., Zhou G-L., Zhou L-Y., Liu K., Zuo X-C., Zuo S-R. *Hypoalbuminemia and cisplatin-induced acute kidney injury.* Frontiers in Pharmacology. 2024;15:1510477. DOI: 10.3389/fphar.2024.1510477 [Frontiers](#)
6. Saito Y., Sakamoto T., Takekuma Y., Kobayashi M., Okamoto K., Shinagawa N., Shimizu Y., Kinoshita I., Sugawara M. *Diabetes mellitus degenerates cisplatin-induced nephrotoxicity in short hydration method: a propensity score-matching analysis.* Cancer Chemotherapy and Pharmacology. 2024; DOI: 10.1007/s00280-024-04737-6 ouci.dntb.gov.ua