

<https://doi.org/10.29296/25877305-2018-08-11>

Успешное лечение декомпенсированного лактат-ацидоза у ребенка после высокодозной химиотерапии

А. Сотников, доктор медицинских наук,
Е. Громова, доктор медицинских наук,
О. Петина

Национальный медицинский исследовательский центр
онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва

E-mail: abc@mail.ru

Представлен случай успешной комплексной интенсивной терапии ребенка с остеосаркомой, перенесшего лекарственное лечение с применением высоких доз метотрексата, которое осложнилось развитием тяжелого сепсиса с полиорганной недостаточностью, анурией, декомпенсированным лактат-ацидозом и выраженной гемодинамической нестабильностью. Наряду с консервативными методами лечения был применен метод экстракорпоральной детоксикации.

Ключевые слова: онкология, лактат-ацидоз, интенсивная терапия, остеосаркома, высокодозная химиотерапия.

Для цитирования: Сотников А., Громова, Е. Петина О. Успешное лечение декомпенсированного лактат-ацидоза у ребенка после высокодозной химиотерапии // Врач. – 2018; 29 (8): 44–48. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-08-11>

На долю остеосаркомы приходится 50–70% всех злокачественных опухолей костей, на долю саркомы Юинга – 25% [1, 2]. Лечебная тактика при остеосаркоме за последние 20–25 лет существенно изменилась – практически перестала использоваться лучевая терапия, лекарственное лечение применяется в режиме неoadъювантной и адъювантной полихимиотерапии (ПХТ) [3, 4]. Ведущим же методом лечения остается хирургическое вмешательство. Программы химиотерапии (ХТ), использующиеся при лечении остеосаркомы, различаются как по набору цитостатиков (чаще других используются различные сочетания антрациклиновых антибиотиков, препаратов платины, высоких доз метотрексата, ифосфамида, этопозида), так и по их дозам и срокам проведения ХТ [5–7].

Приводим клинический пример.

Ребенок Т., 11 лет, с диагнозом остеосаркомы левой малоберцовой кости поступил в хирургическое отделение опухолей опорно-двигательного аппарата НИИ детской онкологии и гематологии

Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России для обследования и лечения. Проведен первый курс ПХТ по схеме АР: в 1–2-е сутки – цисплатин 120 мг внутривенно капельно в течение 24 ч, далее на 3–4-е сутки – доксорубин 90 мг внутривенно капельно в течение 24 ч. На 15-е сутки от начала терапии возникли осложнения в виде лейкопении III степени: снижение содержания лейкоцитов до уровня $<2 \cdot 10^9/\text{л}$, тромбоцитопения II степени – снижение содержания тромбоцитов до уровня $<50 \cdot 10^9/\text{л}$. На 21-е сутки после восстановления показателей крови проведен 2-й курс ПХТ по схеме с применением высоких доз метотрексата (метотрексат – 20 мг внутривенно капельно в течение 4 ч) и по схеме АР (цисплатин – 117 мг внутривенно капельно в течение 24 ч; доксорубин – 89 мг внутривенно капельно в течение 24 ч). На 14-й день курса ПХТ развились гематологическая токсичность IV степени (л. $<1 \cdot 10^9/\text{л}$, н. $<0,5 \cdot 10^9/\text{л}$), выраженные электролитные нарушения: гипонатриемия – 127,1 ммоль/л (в норме – 136–148 ммоль/л), гипокалиемия – 2,77 ммоль/л (в норме – 3,5–5,5 ммоль/л), гипохлоремия – 93,1 ммоль/л (в норме – 98–107 ммоль/л), гипокальциемия – 1,67 ммоль/л (в норме – 2,2–2,5 ммоль/л), геморрагический синдром в виде кровоизлияний на коже и из слизистых оболочек. На 45-е сутки от начала 2-го курса ПХТ состояние пациента ухудшилось. Развилась левосторонняя нижнедолевая пневмония, подтвержденная рентгенологически. ЭКГ выявила синусовую тахикардию, гипертрофию миокарда левого желудочка, нарушение реполяризации, отклонение электрической оси сердца влево.

В связи с ухудшением состояния, нарастающей дыхательной недостаточностью, энцефалопатией, быстро нарастающим отеком синдромом ребенок переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). На момент поступления пациента в ОРИТ состояние тяжелое. Отмечается конституциональное ожирение (масса тела – 87 кг, рост – 171 см). Пациент в сознании, заторможен, вял. Кожные покровы смуглые, на коже верхних конечностей – экхимозы, слизистые оболочки полости рта – с явлениями стоматита. Наблюдаются выраженная отечность верхних и нижних конечностей, пастозность кожи передней брюшной стенки. Носовое дыхание не затруднено. Аускультативно в легких дыхание с жестким оттенком, проводится во все отделы, ослаблено в нижних отделах слева, хрипы не выслушиваются. Частота дыхания – 24–28 в минуту, сатурация (SpO_2) (в) – 92–95%, частота сердечных сокраще-

ний (ЧСС) – 116 в минуту, тоны сердца глухие, ритмичные, ритм синусовый по данным монитора, АД – 123/60 мм рт. ст. Живот вздут, при пальпации безболезненный, перистальтика сомнительная, самостоятельного стула не было в течение 7 сут. На момент поступления в ОРИТ отмечается олигурия.

Начата интенсивная терапия: инфузионная, антибактериальная, оксигенотерапия. Несмотря на интенсивную терапию, состояние ребенка к 46-м суткам от начала 2-го курса ПХТ прогрессивно ухудшалось. Сознание – глубокий сонор. Аускультативно: дыхание жесткое, проводится во все отделы, ослаблено в нижних отделах, появились грубые влажные хрипы с 2 сторон, отмечены снижение SpO₂ до 81–83%, нарастание одышки до 30 в минуту, в связи с чем пациент переведен на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). Режим pressure control: PEEP – 9 см вод. ст.; PC – 17 см вод. ст.; FiO₂ – 60%; SpO₂ – 97–100%. Проводилась постоянная внутривенная седация 1% пропофолом в дозе до 16 мл/ч.

С учетом нестабильных показателей гемодинамики (АД – 75/25 мм рт. ст, ЧСС – 130 в минуту) назначен норадреналин в дозе до 0,25 мкг/кг/мин. В общем анализе крови – панцитопения: л. – 1,6 · 10⁹/л, тр. – 27 · 10⁹/л, Нб – 67 г/л. По назогастральному зонду – поступление обильного геморрагического отделяемого. Начата трансфузия свежезамороженной плазмы, тромбоконцентрата, консервативная гемостатическая терапия (этамзилат – 500 мг, транексамовая кислота – 1000 мг, аprotинин – 300 тыс. ед.). Ввиду наличия геморрагического отделяемого по назогастральному зонду выполнена эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС): выявлены эрозивно-геморрагический рефлюкс-эзофагит с признаками состоявшегося кровотечения, выраженный пилороспазм.

В связи с нарастающей энцефалопатией консультирован неврологом. Заключение: клиническая картина умеренно выраженного отека головного мозга в рамках диффузного отечного синдрома.

Несмотря на терапию, состояние больного продолжало оставаться тяжелым. На 2-е сутки

пребывания в ОРИТ отмечена отрицательная динамика. В связи с нарастающей дыхательной недостаточностью больной переведен на ИВЛ в режиме pressure control: PEEP – 8 см вод. ст.; PC – 16 см вод. ст.; FiO₂ – 60%; SpO₂ – 97–100%. Ввиду сердечной и сосудистой недостаточности потребовалось введение симпатомиметиков (допамин – 2,6 мкг/кг/мин, норадреналин – 1,6 мкг/кг/мин). Центральное венозное давление сохранялось на уровне 26–28 см вод. ст. Несмотря на стимуляцию диуреза, в течение 12 ч сохранялись анурия, выраженные генерализованные отеки. В анализах крови (табл. 1–4) отмечены азотемия (креатинин – 162 ммоль/л, мочевины – 23 ммоль/л), декомпенсированный и резистентный к консервативной терапии лактацидоз – LA (лактат – 26 ммоль/л; BE – 20 ммоль/л, pH – 7,15). На фоне тромбоцитопении (63 · 10⁹/л) появилось обильное геморрагическое отделяемое по назогастральному зонду. При ЭГДС выявлено диффузное кровотечение из эрозий в абдоминальном сегменте пищевода и в области кардиоэзофагеального перехода. С учетом край-

Таблица 1

Трансфузионная терапия за время пребывания пациента в ОРИТ

Компонент крови	Объем, дозы
СЗП	7
Тромбоконцентрат	10
Эритроцитарная взвесь	8

Примечание. СЗП – свежезамороженная плазма.

Таблица 2

Показатели биохимического анализа крови в динамике за время пребывания в ОРИТ

Показатель	1-е сутки	4-е сутки	7-е сутки	11-е сутки	13-е сутки	18-е сутки	30-е сутки
Глюкоза, ммоль/л	7,65	15,55	7,02	6,04	5,08	6,71	15,4
Мочевина, ммоль/л	12,71	12,12	30,74	43,18	36,41	9	7,99
Креатинин, мкмоль/л	–	77,2	178,6	164,5	111,8	46,1	48,1
Общий белок, г/л	53,2	67,5	58,1	70,4	71,5	55,1	52
Альбумин, г/л	–	51,5	36,4	33,7	43,3	35,8	37,9
АЛТ, Ед/л	9	435	50	12	10	19	25
АСТ, Ед/л	10	1448	57	24	17	33	23
ЛДГ, Ед/л	317	7120	1491	1295	928	1100	477
PSP, пг/мл	934	2330	1664	904	713	993	–
PCT, нг/мл	0,5	3	0,5	0,45	0,41	0,5	–
СРБ, мг/л	11,2	26,2	18,3	7,8	21	161	12,2

Примечание. АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ЛДТ – лактатдегидрогеназа; PSP – пресепсин; PCT – прокальцитонин.

не тяжелого состояния больного, обусловленного септическим процессом, ЛА, анурией, несмотря на высокий риск геморрагических, тромботических и гемодинамических нарушений, принято решение о необходимости включения в комплекс интенсивной терапии экстракорпоральной детоксикации (ЭКД) по витальным показаниям.

После установки больному перфузионного катетера в правую бедренную вену начата гемодиафильтрация на аппарате Multifiltrat с использованием КИТ 8 (фильтр av 1000) и стандартного набора магистралей. С учетом нормокалиемии применены растворы субститута с содержанием калия 4 ммоль/л. Процедура выполнялась при скорости кровотока 260 мл/мин, скорости подачи диализата и субститута — по 2800 мл/ч; управляемая гипокоагуляция с учетом продолжающегося снижения уровня тромбоцитов и под ежесекундным контролем показателя активированного частичного тромбопластинового времени составляла 50–100 ЕД/ч. Переносимость гемодиафильтрации расценивалась как удовлетворительная. Процедура продолжалась 21 ч с объемом

ультрафильтрации 5600 мл, завершена в связи с необходимостью введения фильтрующихся лекарственных средств, в том числе антибактериальных. К концу гемодиафильтрации состояние больного продолжало оставаться крайне тяжелым, однако удалось снизить дозу норадреналина до 0,03 мкг/кг/мин; уровень лактата составил 6 ммоль/л, ВЕ — 2,3 ммоль/л, рН — 7,5. Уровень пресепсина в крови — 2330 пг/мл.

В течение 1 нед пациенту проведено еще 4 процедуры гемодиафильтрации, продолжительность каждой — от 4 до 6 ч. Гемодинамическая и субъективная переносимость ЭКД удовлетворительная. С 3-х суток отмечено прогрессивное восстановление водовыделительной функции почек. В связи со снижением уровня тромбоцитов до 21 см вод. ст. управляемой гипокоагуляции нефракционированным гепарином не проводилось, признаков тромбоза системы, как и геморрагических осложнений, не отмечено. Применялись антибактериальная, инфузионно-трансфузионная, симптоматическая терапия, энтеральное и парентеральное питание, тщательный контроль лабораторных данных. На фоне лечения в течение последующих

14 дней состояние пациента прогрессивно улучшалось, наблюдалась регрессия симптомов полиорганной недостаточности, стабилизировались лабораторные показатели, нормализовались уровни прокальцитонина, пресепсина, С-реактивного белка (СРБ). Сознание восстановилось достаточно быстро, однако отмечалась легкая дизартрия; сохранялись выраженное диффузное снижение мышечного тонуса, преимущественно в нижних конечностях, болевая гиперестезия по типу «гольфов и перчаток»; сухожильные рефлексы равные. Патологические знаки отсутствовали. Пациент был переведен на самостоятельное дыхание, показатели гемодинамики стабилизировались.

Впоследствии, учитывая распространенность опухолерого про-

Таблица 3

Показатели общего анализа крови в динамике за время пребывания в ОРИТ

Показатель	1-е сутки	4-е сутки	7-е сутки	11-е сутки	13-е сутки	18-е сутки	30-е сутки
Hb, г/л	7,4	7,6	11	6,5	8,4	7,6	150
Ht, %	22,7	23,2	33,6	19	25,5	23,2	23,1
Эр., 10 ¹² /л	2,61	2,59	3,89	2,13	2,85	2,58	2,89
Тр., 10 ⁹ /л	33	66	21	52	36	61	240
Л., 10 ⁹ /л	2,6	15,1	18,4	10,1	5,1	3,9	12,2

Таблица 4

Показатели кислотно-щелочного состояния (капилляр) в динамике за время пребывания в ОРИТ

Показатель	3-и сутки	4-е сутки	7-е сутки	11-е сутки	13-е сутки	18-е сутки	30-е сутки
рН	7,419	7,301	7,166	7,489	7,433	7,387	7,415
рСО ₂ , мм рт. ст.	35,8	55,5	74,2	31,4	36,2	29,7	31,3
рО ₂ , мм рт. ст.	92	223	133	63	241	86	77
К ⁺ , ммоль/л	3,33	3,8	4,1	4,0	3,99	3,93	4,83
Na ⁺ , ммоль/л	142,5	144	137	135	138	137,2	132
Cl ⁻ , ммоль/л	103,0	105,0	105	103	106	104,9	104,4
Лас, ммоль/л	26	6,3	3,2	1,7	1,5	1,13	1,73
ABE, ммоль/л	-19,6	0	-4,5	1,1	0,1	-5,9	-3,5
SBE, ммоль/л	-19,6	0,9	-2	0,3	0,3	-7,4	-4,7
HCO ₃ (P), ммоль/л	7,6	27,4	26,8	23,9	24,2	17,9	20

Примечание. ABE — истинные (актуальные) бикарбонаты, SBE — стандартные бикарбонаты.

цесса, невозможность проведения дальнейшей ПХТ из-за развившихся на фоне 2 курсов неоадьювантной ХТ осложнений – сохраняющихся явлений левосторонней полисегментарной пневмонии, а также диагностированного после перевода в профильное отделение синдрома Гийена–Барре (острая демиелинизирующая воспалительная полинейропатия аутоиммунной этиологии; характерный признак – периферические параличи и белково-клеточная диссоциация в ликворе, в большинстве случаев) – пациенту выполнено оперативное вмешательство в объеме резекции малоберцовой кости. После оперативного вмешательства пациент был выписан для проведения реабилитационного лечения.

Главной причиной молочнокислого ацидоза считают шок (кардиогенный или септический). Однако при сепсисе возможно развитие ЛА и без артериальной гипотензии и других клинических симптомов шока. Гиперлактацидемия при шоке возникает из-за интенсивного образования молочной кислоты и снижения способности печени к ее переработке, т.е. способности превращать лактат в глюкозу и гликоген. Угнетение метаболизма лактата может быть результатом нарушения печеночного кровообращения вследствие падения АД при шоке. Накопление в крови молочной кислоты при любом виде шока считается плохим прогностическим признаком. Этиология клинически значимого ЛА включает в себя печеночную недостаточность, тяжелую травму, опухолевые заболевания, дефицит тиамин, гипофосфатемию, гипогликемию и пр. [8].

В основе патогенеза ЛА лежит гипоксия. В условиях недостаточности кислорода происходит активация анаэробного пути гликолиза, что сопровождается накоплением избытков молочной кислоты. Одновременно в условиях гипоксии тормозится ресинтез лактата в гликоген.

Уровень сывороточной концентрации лактата более 4 ммоль/л считается жизнеугрожающим. По данным ретроспективного анализа историй болезни 11 тыс. пациентов, независимо от этиологии ЛА ассоциирован с достоверно худшим прогнозом выживаемости: так, госпитальная летальность составила 5% у больных без ЛА и 20% – у больных с ЛА [9]. У онкологических больных развитие ЛА обусловлено собственно опухолевым процессом, ХТ, в частности введением метотрексата, а также нарушением функции печени и почек, в том числе латентным, не сопровождающимся существенными изменениями биохимических показателей. Декомпенсированный ЛА развивается чаще (до 87% случаев) в группе пациентов гематологического профиля; соотношение числа взрослых и детей с ЛА – соответственно 81/19% [10–12]. Данные литературы у больных с солидными опухолями единичны и ограничиваются описанием отдельных случаев [13]. Интенсивная терапия пациентов с декомпенсированным ЛА направлена

на улучшение оксигенации тканей и устранение дефицита оснований [14].

ЭКД занимает одно из лидирующих мест в списке мероприятий интенсивной терапии больных с ЛА [15]. В качестве одного из наиболее простых и доступных методов ЭКД рекомендуется гемодиализ, однако при наличии у пациента с ЛА признаков полиорганной дисфункции и (или) сепсиса, источников повышенного катаболизма, распада, синдрома лизиса опухоли, сопровождающихся накоплением в крови и тканях токсичных субстанций с разной молекулярной массой, патогномично выполнение гемо(диа)фильтрации [16, 17]. Независимо от этиологии ЛА и модальности ЭКД ее применение наряду с консервативными методами лечения сопровождается достоверно более высокой выживаемостью, особенно при достижении высокого клиренса лактата в первые 6 ч после начала интенсивной терапии [18].

В описываемом клиническом наблюдении в связи с наличием у больного тяжелого сепсиса с полиорганной недостаточностью, анурией, декомпенсированным и резистентным к консервативной терапии ЛА и выраженной гемодинамической нестабильностью наиболее эффективным и безопасным вариантом ЭКД являлась продленная гемодиализация.

Данное клиническое наблюдение представлено, чтобы показать, что, несмотря на адекватное мониторирование лабораторных показателей (уровень выведения метатрексата по часам), спектр осложнений в процессе агрессивной противоопухолевой терапии может быть широк и не всегда предсказуем. Интенсивная терапия онкологических больных вообще и детей особенно в связи с высоким уровнем метаболизма и стремительным развитием осложнений должна быть комплексной и включать в себя при необходимости методы ЭКД.

* * *

Источник финансирования

Исследование и проведение работы проводилось без внешнего финансирования.

Конфликт интересов

Авторы статьи подтверждают отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Вклад авторов:

Петина О.А.: сбор материала и обработка данных, использованных в статье;
Сотников А.В.: корректировка и участие в подборе материала, использованного в статье;
Громова Е.Г.: корректировка и участие в подборе материала, использованного в статье.

Благодарности

Всему коллективу НИИ Детской онкологии и гематологии, а также особенно коллективу отделения анестезиологии и реанимации НИИ Детской онкологии и гематологии и ОРИТ №2 НИИ Клинической онкологии.

Литература

1. Smeland S., Bruland O., Hjorth L. Results of the Scandinavian Sarcoma Group XIV protocol for classical osteosarcoma: 63 patients with a minimum flow up of 4 years // *Acta Orthop.* – 2011; 82 (2): 211–6. DOI:10.3109/17453674.2011.566141.
2. Семенова А.И. Саркома Юинга: характеристика заболевания, особенности диагностики, лечебная тактика // *Практ. онкология.* – 2010; 11 (1): 45–52.
3. Иванова Н.М., Савлаев К.Ф., Шварова А.В. и др. Предварительные результаты высокодозной терапии метотрексатом остеосаркомы у детей // *Детская онкология.* – 2006; 4: 30–5.
4. Мачак Г.Н., Соколовский В.А., Соловьев Ю.Н. и др. Роль предоперационной химиотерапии в органосохраняющем лечении остеосарком конечностей // *Вместе против рака.* – 2007; 3–4: 9–16.
5. Dotan A., Dadia S., Bickels J. et al. Expandable endoprosthesis for limb-sparing surgery in children: long-term results // *J. Child Orthop.* – 2010; 4 (5): 391–400.
6. Ferrari S., Bertoni F., Mercuri M. et al. Predictive factors of disease-free survival for non-metastatic osteosarcoma of the extremity: an analysis of 300 patients treated at the Rizzoli Institute // *Ann. Oncol.* – 2001; 12: 1145–50.
7. Lewis I., Nooij M., Whelan J. et al. Improvement in histologic response but not survival in osteosarcoma patients treated with intensified chemotherapy: a randomized phase III trial of the European Osteosarcoma Intergroup // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2007; 99 (2): 112–28.
8. Gunnerson K., Saul M., Kellum J. Lactic versus nonlactic metabolic acidosis: outcomes in critically ill patients // *Crit. Care.* – 2003; 7: 17.
9. Shahpori R., Stelfox H. Occurrence and adverse effect on outcome of hyperlactatemia in the critically ill // *Crit. Care.* – 2009; 13: R90.
10. Ruiz J., Singh A., Hart P. Type B Lactic Acidosis Secondary to Malignancy: Case Report, Review of Published Cases, Insights into Pathogenesis, and Prospects for Therapy // *Sci. World J.* – 2011; 11: 1316–24.
11. Svahn J., Schiaffino M., Caruso U. et al. Severe lactic acidosis due to thiamine deficiency in a patient with B-cell leukemia/lymphoma on total parenteral nutrition during high-dose methotrexate therapy // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* – 2003; 25: 965–8.
12. Manuel B., Suresh V., Saphwat E. Refractory metabolic acidosis in small cell cancer of the lung // *South. Med. J.* – 2006; 99: 782–3.
13. de Groot R., Sprenger R., Imholz A. et al. Type B lactic acidosis in solid malignancies // *Neth. J. Med.* – 2011; 69: 120–3.
14. Luft F. Lactic Acidosis Update for Critical Care Clinicians // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2001; 12: 15–9.
15. Levraut J., Ciebiera J., Jambou P. et al. Effect of continuous venovenous hemofiltration with dialysis on lactate clearance in critically ill patients // *Crit. Care Med.* – 1997; 25 (1): 58–62.
16. Honore P., Spapen H. Prognosis of extremely severe lactic acidosis in metformin-treated patients with septic shock: continuous renal replacement therapy in the spotlight! // *Crit. Care.* – 2016; 20: 127.
17. Prikis, M., Bhasin, V., Young, M. et al. Sustained low-efficiency dialysis as a treatment modality in a patient with lymphoma-associated lactic acidosis // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2007; 22: 2383–5.
18. Nguen H., Rivers E., Knoblich B. et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock // *Crit. Care Med.* – 2004; 32 (8): 1637–42.

SUCCESSFUL TREATMENT FOR DECOMPENSATED LACTIC ACIDOSIS IN A CHILD AFTER HIGH-DOSE CHEMOTHERAPY

A. Sotnikov, MD; E. Gromova, MD; O. Petina

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow

The paper describes a case of successful combination intensive care of a child with os-teosarcoma, who had received drug treatment with high-dose methotrexate, which was compli-cated by severe sepsis with multiple organ failure, anuria, decompensated lactic acidosis, and severe hemodynamic instability. Extracorporeal detoxification was used along with medical treatments.

Key words: oncology, lactic acidosis, intensive care, osteosarcoma, high-dose chemotherapy.

For citation: Sotnikov A., Gromova E., Petina O. Successful treatment for decompensated lactic acidosis in a child after high-dose chemotherapy // *Vrach.* – 2018; 29 (8): 44–48. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-08-11>