

Профилактика и лечение синдрома лизиса опухоли

Синдром лизиса опухоли (СЛО) - сложный патогенетический комплекс, включающий электролитные, метаболические нарушения и мочекислую канальцевую нефропатию, приводящую к развитию острой почечной недостаточности (ОПН). При массивном распаде опухолевых клеток происходит высвобождение калия, фосфора, продуктов распада пуринов (ксантина, гипоксантина и мочевой кислоты), что приводит к развитию гиперкалиемии, гиперурикемии, гиперфосфатемии, гипокальциемии, возникновению и прогрессированию метаболического ацидоза. К факторам риска развития СЛО относятся большая опухолевая масса, ЛДГ >1500 Е/л и опухолевое поражение костного мозга. СЛО наиболее часто возникает при острых лейкозах с гиперлейкоцитозом и при лимфоме Беркитта, реже – при диффузной В-крупноклеточной лимфоме, лимфоме из клеток мантийной зоны. СЛО может развиваться как на фоне начала использования химиотерапии, так и спонтанно, что объясняется не только высокой чувствительностью к химиотерапии и пролиферативной активностью опухолевых клеток, но и их повышенной способностью к апоптозу, например, при лимфоме Беркитта.

Гиперкалиемия является наиболее тяжелым и опасным проявлением СЛО и развивается, как правило, на 1-3 сутки химиотерапии. Известно, что 98% от общего количества калия в организме располагается внутриклеточно, поскольку под действием Na,K-АТФазы в плазматической мембране происходит активный перенос калия внутрь клетки. При распаде опухолевых клеток весь внутриклеточный калий перемещается в межклеточное пространство и затем в кровяное русло. Возникает гиперкалиемия, клинически проявляющаяся резкой мышечной слабостью, анорексией, диареей, тошнотой, рвотой, парестезиями. Критическая гиперкалиемия (>6-7 ммоль/л) приводит к нарушению проводимости и ритма сердца с возможной остановкой сердечной деятельности. При умеренной гиперкалиемии на электрокардиограмме выявляются высокий зубец Т с заостренной вершиной и узким основанием, наиболее выраженный в грудных отведениях V2-V4. При нарастании гиперкалиемии амплитуда зубца Р снижается, интервал P-R удлиняется, а затем зубец Р исчезает совсем. Комплекс QRS расширяется и деформируется, как при блокаде ножек пучка Гиса. Появляется желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков и, наконец, в конечной стадии – желудочковая асистолия. При специфическом поражении почек, хронических заболеваниях почек, ОПН, ацидозе гиперкалиемия, как проявление СЛО, развивается быстрее и корригируется труднее.

Гиперурикемия развивается при высокочувствительных к лекарственной терапии опухолях в первые сутки химиотерапии при быстром уменьшении размеров опухолевых очагов с массивным распадом опухолевых клеток. Опухолевая активность и ускоренный внутриклеточный обмен обуславливают повышенное интрацеллюлярное содержание метаболитов нуклеиновых кислот – пуриновых оснований (ксантина и гипоксантина), которые под действием ксантинооксидазы превращаются в мочевую кислоту. При разрушении клеток ее содержание в крови резко возрастает и может достигать 18 г/сут (в норме 2 г/сут). Мочевая кислота выпадает в осадок в гломерулярном аппарате почек (канальцы первого порядка, где кислая Рh мочи), развивается мочекислая нефропатия и ОПН. Основными патогенетическими механизмами в формировании ОПН являются мочекислая нефропатия и гиповолемия (кислая среда, повышенное содержание мочевой кислоты на фоне дефицита жидкости приводит к ее отложению в виде кристаллов в мочевых путях с последующим развитием ОПН).

Гиперфосфатемия развивается на 1-2 сутки химиотерапии. В результате распада опухолевых масс внутриклеточный фосфор переходит во внеклеточное пространство и далее в кровяное русло. При превышении почечного порога экскреции фосфора развивается гиперфосфатемия, клинически проявляющаяся судорогами, аритмией. Опухолевые клетки содержат значительно большее количество внутриклеточного фосфора, чем нормальные лимфоциты. В связи с этим при разрушении опухоли выделившийся фосфор подвергается повторному использованию и участвует в синтезе новых опухолевых клеток. При увеличении содержания фосфора и кальция в кровяном русле происходит преципитация фосфата кальция с последующим развитием гипокальциемии. В клинике наблюдаются аритмии, судороги, реже ОПН в результате развития острого нефрокальциноза, связанного с отложением фосфата кальция в почечных канальцах.

Основными принципами терапии СЛО являются гидратация, коррекция метаболических нарушений и лечение ОПН. Гипергидратацию из расчета 1500-3000 мл/м² в сутки в/в проводят, начиная за 1-2 дня до начала химиотерапии и завершая через 3-5 дней после ее окончания. Для оценки состояния водного баланса, предотвращения волемиической перегрузки необходимо ежедневное взвешивание пациента, контроль центрального венозного давления 2 раза в день, диуреза и баланса жидкости каждые 6 часов. Почасовой диурез должен составлять 200-250 мл. При недостаточном мочевыделении показана стимуляция лазиксом в дозе от 1 до 10 мг/кг, при сопутствующей гипоальбуминемии проводят заместительную терапию альбумином. Если проводимые мероприятия недостаточно эффективны, возможно применение допамина в почечной дозе (3-5 мкг/кг/мин). Критерием адекватной волемической нагрузки является показатель плотности мочи менее 1010 г/л.

С целью своевременной коррекции электролитных и биохимических нарушений в период распада опухоли необходим контроль за уровнем калия, кальция, креатинина, мочевины, мочевой кислоты, общего белка, альбуминов фосфатов в сыворотке крови, определение Ph мочи 1-2 раза в день.

При угрожающей гиперкалиемии необходимо проведение гемодиализа, являющегося наиболее эффективным средством для снижения содержания калия в сыворотке крови. К консервативным мероприятиям коррекции гиперкалиемии относят введение препаратов кальция, концентрированной глюкозы с инсулином, натрия бикарбоната. Ионы кальция по влиянию на сердце являются антагонистами ионов калия. Глюконат или хлорид кальция 10% - 10-20 мл вводится внутривенно очень медленно. При отсутствии эффекта возможно повторное введение через 5-10 минут. Действие препаратов кальция начинается через несколько минут после внутривенного введения и продолжается в течение 20-30 минут. Концентрированная глюкоза стимулирует трансклеточный переход калия, его поглощение клетками печени и мышечными волокнами скелетной мускулатуры. Обычно вводится 500 мл 20% глюкозы с 20 ЕД инсулина в течение 1 часа. Натрия бикарбонат также потенцирует внутриклеточный переход ионов калия, однако его нельзя назначать одновременно с препаратами кальция в связи с возможностью связывания ионов кальция.

С целью предотвращения гиперурикемии при большой опухолевой массе, интенсивной химиотерапии всегда должна предшествовать предфаза, помогающая постепенно сократить

опухолевую массу и предотвратить развитие СЛО. С целью предотвращения преобразования ксантина и гипоксантина в мочевую кислоту назначают аллопуринол, являющийся структурным аналогом гипоксантина. Аллопуринол ингибирует ксантиноксидазу, что приводит к снижению образования мочевой кислоты. Препарат назначается внутрь в дозе 600 мг в сутки за 1-3 дня до начала предфазы и далее непрерывно в течение курсов химиотерапии до момента максимального сокращения размеров опухолевых очагов, после чего доза аллопуринола сокращается до 300 мг в сутки и используется до окончания химиотерапии. Для повышения растворимости мочевой кислоты необходима щелочная среда. С этой целью назначается 4% раствор натрия гидрокарбоната из расчета 15-25 мл/час либо круглосуточно в виде непрерывной инфузии, либо болюсными введениями 4-6 раз в сутки в течение всей предфазы и 1-го курса химиотерапии. Как правило, вышеуказанной дозы достаточно для адекватного ощелачивания мочи, Ph которой должен быть 7,0 и более. Контроль следует проводить не реже 1 раза в сутки с целью коррекции дозы вводимого гидрокарбоната натрия.

Тяжелый СЛО часто осложняется развитием гипокоагуляционной фазы синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), требующего массивной заместительной терапии свежезамороженной плазмой (не менее 1000 мл 2 раза в день), концентратами тромбоцитов, нередко, проведения плазмафереза.

Профилактика и лечение синдрома лизиса опухоли

1. Howard SC, Jones DP, Pui C-H. The Tumor Lysis Syndrome. N Engl J Med. 2011;364(19):1844-1854
2. Wilson FP, Berns JS. Tumor Lysis Syndrome: New Challenges and Recent Advances. Adv Chronic Kidney Dis., 2014;21(1):18-26
3. Mirrakhimov AE, Ali AM, Khan M, Barbaryan A. Tumor Lysis Syndrome in Solid Tumors: An up to Date Review of the Literature. Rare Tumors. 2014;6(2):5389
4. Sarno J. Prevention and Management of Tumor Lysis Syndrome in Adults With Malignancy. J Adv Pract Oncol. 2013;4(2):101-106
5. Pession A, Masetti R, Gaidano G. et al. Risk evaluation, prophylaxis, and treatment of tumor lysis syndrome: consensus of an Italian expert panel. Adv Ther. 2011;28(8):684-97
6. Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, Younes A. TLS Expert Panel. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: an expert TLS panel consensus. Br J Haematol. 2010;149(4):578-86
7. Aldoss IT, Weisenburger DD, Fu K, et al. Adult Burkitt lymphoma: advances in diagnosis and treatment. Oncology (Williston Park). 2008;22(13):1508-17