

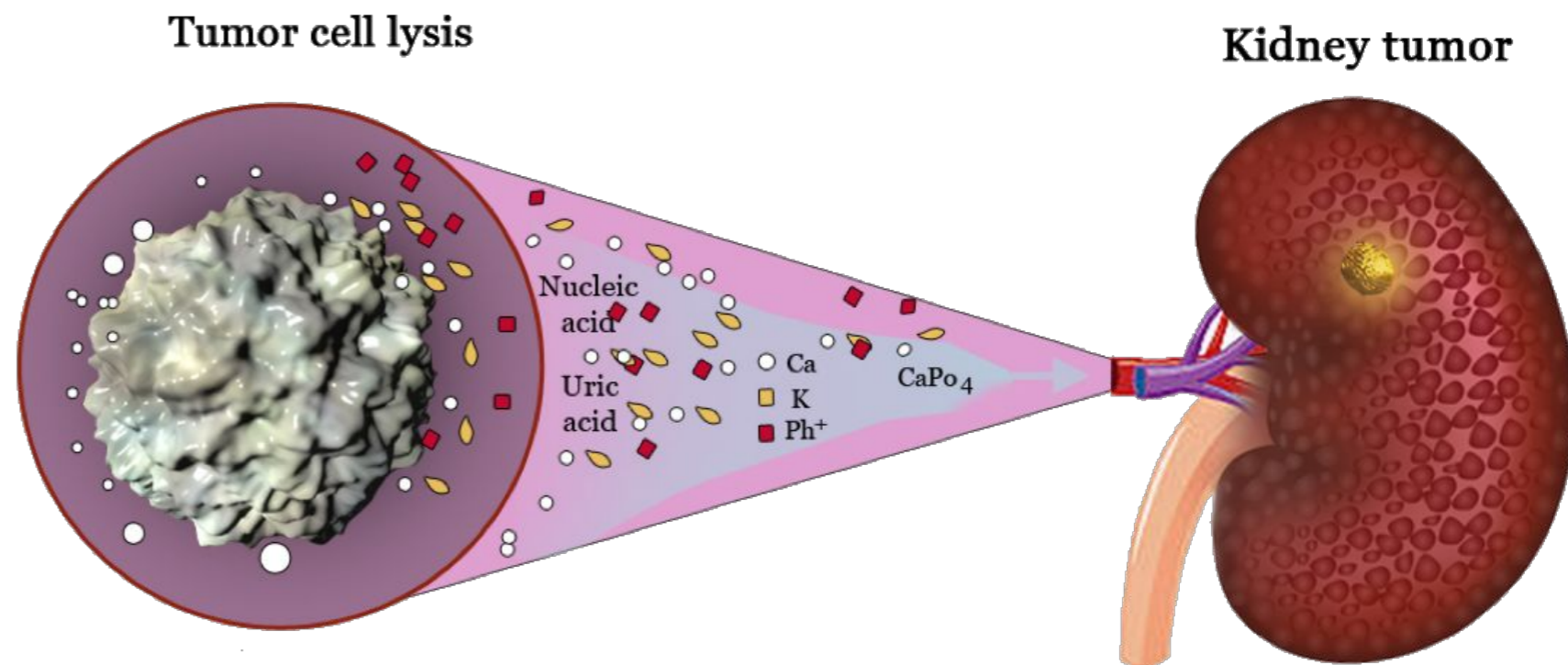
Синдром острого лизиса опухоли Acute Tumor Lysis Syndrom

Корнеева Мария Игоревна
Педиатрический факультет 2.5.01В
Кафедра гематологии, онкологии и лучевой терапии педиатрического факультета
Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н. И. Пирогова
Москва 2018 год



Синдром острого лизиса опухоли (СОЛО)

Критическое состояние в онкологии, вызванное спонтанным, либо индуцированным специфической терапией острым, массивным цитолизом опухолевых клеток с высвобождением внутриклеточных компонентов, характеризующееся метаболическими изменениями, острым повреждением почек и приводящее к жизнеугрожающим осложнениям, почечной недостаточности и смерти.



Факторы опухоли, влияющие на риск развития СОЛО

1) Распространённый опухолевый процесс:

- Большие опухоли
- Инфильтрация органов
- Вовлечение костного мозга

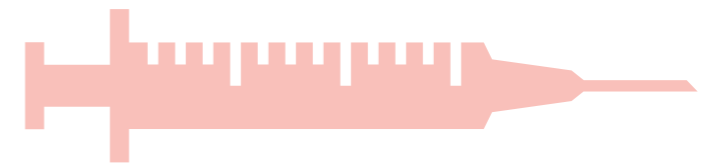
2) Высокопролиферирующие опухоли (лимфома Беркита, лимфобластная лимфома, острые лейкозы)

3) Опухоли высокочувствительные к терапии опухоли

4) Интенсивность инициальной терапии

По вероятности развития СОЛО у детей:

- Лимфома Беркита
- Лимфобластная лимфома
- Острый лейкоз
- Семинома
- Медуллобластома
- Нейробластома



Метотрексат, Флударабин,
Митоксантрон и др.

Факторы пациента, влияющие на риск развития СОЛО

- Предшествующая хроническая почечная недостаточность
- Острая почечная недостаточность на фоне приема нефротоксичных препаратов
- Наличие патологии со стороны сердечно-сосудистой системы
- Слабый ответ на гидратацию и попытки форсировать диурез
- Важнейший предиктор СЛО - повышение уровня сывороточной ЛДГ, мочевой кислоты и креатинина до начала химиотерапии

Патогенез синдрома острого лизиса опухоли

Нарушения гомеостаза при СОЛО
связаны с массивным
высвобождением клеточного
содержимого и продуктов
дегенерации клеток в системный
кровооток

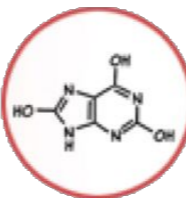
Калий > 6 ммоль/л
Мочевая кислота > 25% от
исходного уровня
Фосфор > 2,1 ммоль/л у детей
> 1,45 ммоль/л у взрослых
Кальций < 2,1 - 2,5 ммоль/л



K^+

Hyperkalemia :

High Potassium Levels in the Blood



Hyperuricemia :

Excess Uric Acid in the Blood

PO_4^-

Hyperphosphatemia :

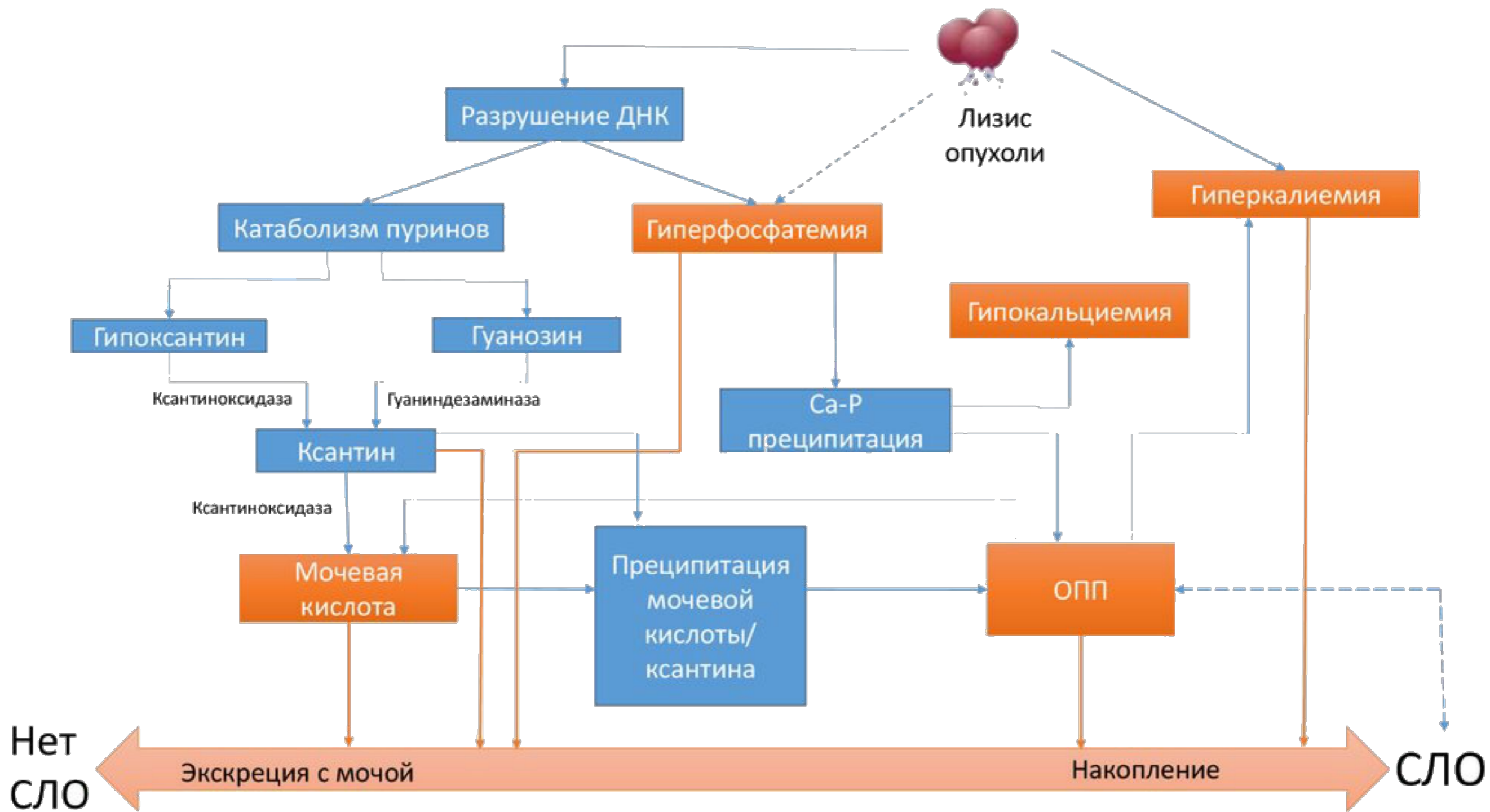
High Blood Phosphate Levels

Ca^{2+}

Hypocalcemia :

Low Calcium Levels in the Blood

Патогенез синдрома острого лизиса опухоли



Патогенез синдрома острого лизиса опухоли



Гиперурикемия

Нуклеиновые кислоты → гипоксантин, ксантин → (ксантинооксидаза) мочевой кислоты + лактатацидоз (pH < 5,0-5,4) → моновалентные ураты (нерастворимые кристаллы) → обструкция дистальных отделов почечных канальцев, лоханки, мочеточников → мочекислая нефропатия, азотемия, олигурическая ОПН



Гиперкалиемиа

Массивный цитолиз → неспособность почек вывести избыток К → нейромышечные нарушения → нарушения сердечного ритма (асистолии)
Ухудшает уратную нефропатию



Гиперфосфатемия

Повышение P в плазме крови → снижение реабсорбции P в почках и кишечнике (ингибировать синтеза 25-гидроксикальцеферола, кальцитриола), повышение экскреции с мочой → P + Ca → преципитация фосфата кальция в канальцевом отделе нефрона → нефрокальциноз и гипокальциемия

Патогенез синдрома острого лизиса опухоли



Гипокальциемия

Гиперфосфатемия → связывание P с Ca → образование внутрисосудистых и внутритканевых комплексов кальция и фосфора;

Снижение паратиреоидного гормона на фоне ПХТ → гипокальциемия → сердечно-сосудистые нарушения



**винкристин,
випезид,
аминогликозиды,
амфотерицин,
диуретики
(фуросемид)**

Клинические проявления синдрома острого лизиса опухоли

- Видимые признаки спустя 48 - 72 часа после начала лечения
- Тошнота, рвота, слабость, усталость, артралгии, потемнение мочи

Симптомы, связанные с особенностями метаболических нарушений

Сердечно-сосудистая система

- застойная сердечная недостаточность
- Нарушение проводимости
- Гипотония
- Внезапная сердечная смерть
- ЭКГ: расширение комплекса QRS, удлинение интервала Q-T (гипокальциемия), острый T, аритмия

Нервная система (Гипокальциемия)

- онемение, покалывание
- мышечные судороги, подергивания
- Прогрессия вплоть до эпилептиформных припадков, как следствие снижения порога возбудимости
- Психотический синдром, галлюцинации
- Поражение головного мозга
- Крушение сознания вплоть до комы (гиперурикемия)

Клинические проявления синдрома острого лизиса опухоли

Желудочно-кишечный тракт

- Тошнота
- Рвота
- Диарея
- Спастические нарушения в различных отделах ЖКТ

Органы зрения

- Отёк диска зрительного нерва, регрессирующий после нормализации уровня Са
- Ретробульбарный неврит с односторонней потерей зрения

Мочевыделительная система (ОПН)

- Генерализованный отечный синдром
- Олигоанурия
- Боли в спине
- Гематурия
- Артериальная гипертензия

Синдром системного поражения капилляров

- Триада симптомов за счёт повышения проницаемости: гипоальбунемия, гипонатриемия, гиповолемия
- Осложнения: гипотензия, СОПЛ, тубулярный некроз

Клинические проявления синдрома острого лизиса опухоли

Синдром системной воспалительной реакции

- Нарушение перфузии тканей
- Тканевый ацидоз
- Гипоксия
- Гиповолемия

Острое повреждение легких

- Сосудистый стаз и интрапульмонарные геморрагии
- Острый дистресс синдром

Лабораторные проявления синдрома острого лизиса опухоли

- **Гиперкалиемия:** Калий > 6 ммоль/л (> 8 ммоль/л - нарушение сердечного ритма)
- **Гиперурикемия:** Мочевая кислота $> 25\%$ от исходного уровня
- **Гиперфосфатемия:** Фосфор $> 2,1$ ммоль/л у детей $> 1,45$ ммоль/л у взрослых
- **Гипокальциемия:** Кальций $< 2,1 - 2,5$ ммоль



Показания к проведению гемодиализа: уровень K^+ > 7 ммоль/л и тенденцию к повышению несмотря на гипергидратацию и диуретики; Уровень фосфора > 10 мг/100 мл (5ммоль/л) либо продукт $Ca \times P > 6,4$ ммоль/л; Повышение креатинина в 10 раз от верхней границы нормы; уровень мочевой кислоты 10 мг/дл

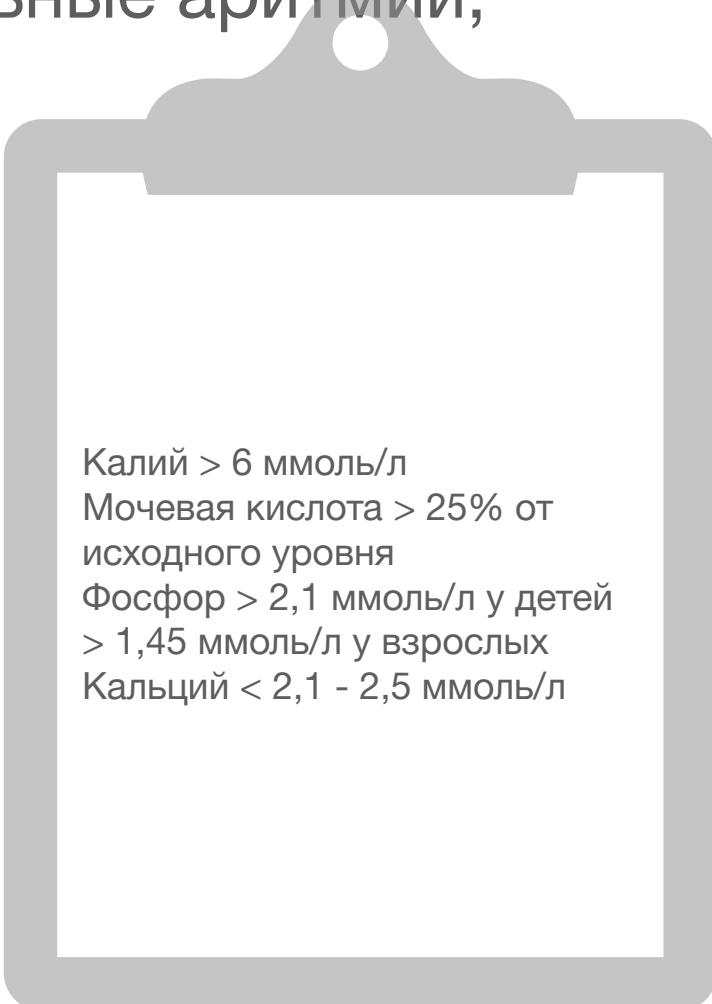
Группы риска развития синдрома лизиса опухоли

Высокий риск	Низкий риск
<ul style="list-style-type: none">- ОЛЛ и агрессивные лимфомы- Другие гематологические опухоли с лейкоцитозом $> 50 \cdot 10^9/\text{л}$- Большая масса опухоли- ЛДГ $> 2N$- Дегенерация и нарушения функции почек- Опухолевая инфильтрация почек	<ul style="list-style-type: none">- Негематологические опухоли- Низкая ЛДГ- Небольшая масса опухоли- Отсутствие гиперлейкоцитоза- Нормоволемия и нормальная функция почек

Классификация СОЛО (Каиро-Бишоп)

- **Лабораторный СОЛО:** отклонение 2-х и более показателей в сыворотке крови на 25% в период 3 дня до и семь дней после начала химиотерапии
- **Клинический СОЛО:** наличие лабораторного СОЛО в сочетании хотя бы с одним из клинических симптомов (кардинальные аритмии, судороги)

Степени СОЛО	Креатинина	Аритмия	Судороги
I	> 1,5 раза верхней границы	Асимптоматическая, не требует вмешательства	Сознание не нарушено, короткие судороги
II	> в 1,5 - 3,0	Плановая коррекция	Короткие генерализованные судороги
III	> в 3,0 - 6,0	Срочное вмешательство	Мультиформные судороги без ответа на терапию
IV	> в 6,0	Острое нарушение гемодинамики	Длительные, повторяющиеся, жизнеугрожающие



Калий > 6 ммоль/л
Мочевая кислота > 25% от исходного уровня
Фосфор > 2,1 ммоль/л у детей
> 1,45 ммоль/л у взрослых
Кальций < 2,1 - 2,5 ммоль/л

Лечение синдрома острого лизиса опухоли

1. **Инициальный контроль** (выявление отеков, наличие спазмов, сведения о диурезе, pH мочи, состав мочевых кристаллов, биохимический контроль)
2. **Коррекция дегидратации и обеспечение диуреза.** (ЦВД < 30 - гиповолемия, болюсное введение растворов не содержащих фосфаты до достижения должного уровня; далее инфузионная терапия в режиме гипергидратации 4000-4500 мл/м², 200 мл/кг дети массой менее 10 кг/сут., фуросемид 1мл/кг каждые 4-6 ч. после коррекции гиповолемия, дигоксин 0,45 мг/кг в случае неэффективности фуросемида)
3. **Профилактика гиперурикемии и образования преципитатов мочевой кислоты в почечных канальцах.** (Введение NaHCO₃ 8,4% 6мл/час вместе с базисной инфузией → pH 7,0 (моча)) **Важно дополнительное введение хлоридов!!! - «алкалоз без защёлкивания» высокая реабсорбция бикарбоната в условиях гипохлоремии; Аллопуринол 500 мг/м² (макс 800) 3 раза/сутки пациентам низкой группы риска; Расбукиназа (Уратоксидаза) 0,05-0,2 мг/кг каждые 6 ч. Пациентам высокой группы риска)**

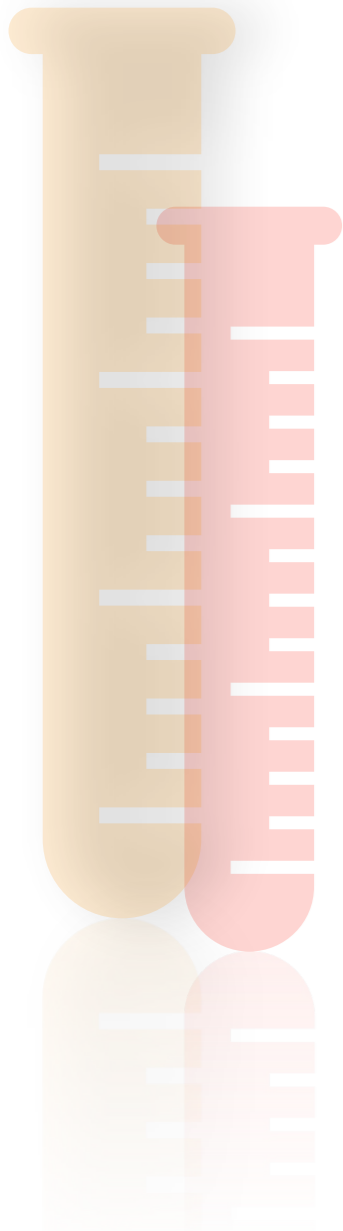


NB! должное ЦВД > 50
хлор > 20 ммоль/л; pH мочи в норме имеет кислую среду, поэтому необходимый уровень pH 7,0 - 7,28

Лечение синдрома острого лизиса опухоли

Коррекция электролитных нарушений:

- Гиперфосфатемия (препараты гидроокиси алюминия по 10 мл 4 р/д; введение кальция пациентам с гиперфосфатемией противопоказано!!! Гемодиализ в случае неадекватной коррекции)
- Гипокалиемия (мониторинг 3-6 раз в сутки; $K < 6$ ммоль/л - форсирование диуреза и ионообменные смолы Kayexalate 10-15 г 4 р/д; наличие ЭКГ изменений - 10% глюконат кальция 0,5 мл/кг)
- Гипомагниемия (25% р-р сульфата магния 0,1 -0,2 мл/кг)
- Гемодиализ при неэффективности вышеуказанных мероприятий



Мониторинг при подозрении на СОЛ и в период максимального риска

- Постепенное наращивание дозы химиотерапии
- Контроль АД, пульса, ЭКГ, аритмии, синдрома Труссо
- Контроль спазмов, судорог
- Контроль диуреза и наличия отеков несколько раз в день
- Кровь: электролиты, мочевины, креатинин, мочевая кислота 3-6 раз в день
- Моча: кристаллурия, клиренс креатинина 1 раз в день
- pH мочи каждый час

Нежелательные явления СОЛ

- Ранняя смерть (17-70% в структуре летальности осложнений на фоне лечения злокачественных заболеваний)
- Ухудшение преморбидного фона
- Необходимость проведения интенсивной сопроводительной терапии
- Модификация специфической терапии и, как следствие, увеличение вероятности рецидива

Синдром лизиса опухоли
легче предотвратить, чем
лечить

Спасибо за внимание!!!