

Синдром Острого Лизиса Опухоли (СОЛО, СОЛ).

I. Определение

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

Нежелательные явления СОЛО:

- Ранняя смерть
- Ухудшение преморбидного фона
- Необходимость проведения интенсивной сопроводительной терапии
- Модификация специфической терапии и, как следствие, увеличение вероятности рецидива

II. Патофизиология

Патогенез СОЛ обусловлен метаболическими, гемодинамическими, респираторными и ренальными нарушениями.

Метаболические нарушения.

- В результате лизиса клеток происходит массивный выброс во внеклеточное пространство следующих субстанций: калия, фосфатов, дериватов пуриновых и пиримидиновых оснований, вазоактивных веществ, лактата.
- Соединение внеклеточного кальция с фосфатами приводит к образованию слаборастворимых фосфатов кальция, и, опосредованно, к снижению уровня кальция – гипокальциемии.

Гемодинамические нарушения.

Гиперкалиемия в результате острого нарушения проводимости приводит к нарушениям сердечного ритма, острой остановке сердца.

Снижение сократительной функции миокарда, приводящее к снижению сердечного выброса с развитием артериальной гипотензии, является следствием:

- метаболических изменений (гиперфосфатемии, лактат-ацидоза, гипокальциемии),
- активации воспалительных реакций и выбросом провоспалительных цитокинов (активации фибробластов, выброса паратиреоидного гормона, эндovasкулярной кальцификации, выброса вазоактивных субстанций)
- Нарушения тканевой перфузии (лактат-ацидоза)
- Оксидативного стресса

Острое повреждение почек (Acute Kidney Injury - AKI).

В результате метаболизма, преимущественно в печени, из дериватов нуклеиновых кислот образуется в избыточном количестве мочевая кислота, ксантины и гипоксантины.

В условиях лактат-ацидоза, гипотензии, активации воспалительных реакций выведение почками продуктов массивного цитолиза замедлено. Слаборастворимые соли мочевой кислоты (**ураты**), **ксантины и гипоксантины выпадают в осадок в кислой среде**, преципитируют в почечных канальцах. (Уратная нефропатия)

Фосфаты кальция выпадают в осадок в щелочной среде, также преципитируют в почечных канальцах. (Нефрокальциноз).

Кристаллизация уратов и фосфатов в канальцах сопровождается выбросом медиаторов воспалительных реакций, приводящих к отеку, вазоконстрикции и дополнительной обструкции почечных канальцев.

Процесс чаще всего усугубляется поражением самих почек патологическим процессом.

Результатом являются необратимые изменения в почечных канальцах, их некроз.

Клинически степень повреждения почек определяется, главным образом, уровнем клубочковой фильтрации и почасового диуреза, в меньшей степени уровнем креатинина.

Синдром системного повреждение капилляров (Systemic Capillary Leak Syndrome - SCLS).

Повышенная проницаемость капилляров характеризуется триадой симптомов: гипоальбуминемия, гипонатриемия, гиповолемия. Возникает чаще при некоторых формах нелимфобластных лейкозов. Одной из причин является выброс цитокинов и вазоактивных субстанций на фоне массивного цитолиза. Осложнения – гипотензия, СОПЛ, тубулярный некроз.

Острое повреждение легких (пальмонарный синдром).

Чаще встречается при миелопролиферативных неопластических процессах: промиелоцитарном (t(15,16), монобластном, миеломонобластном (inv16) лейкозах. Обусловлен выходом из клеток активных токсических субстанций, цитокинов, прокоагулянтов (t:15,16). При гиперлейкоцитозе наряду с интрапальмональным внутрисосудистым стазом возникают интрапальмональные геморрагии. Результат – острый дистресс-синдром.

Синдром системной воспалительной реакции (SIRS).

Выброс в кровотоки цитокинов и вазоактивных веществ, активирующих эндотелиальные клетки, а также прямое повреждение эндотелия приводит к активации иммунных механизмов воспалительных реакций. Результат – нарушение перфузии тканей, тканевой ацидоз, в конечном итоге – гипоксия и гиповолемия.

Острое поражение нервной системы .

На фоне метаболических, гемодинамических, респираторных и ренальных расстройств возникает поражение нервной системы, отек головного мозга, клинически проявляющееся судорожным синдромом, нарушением сознания вплоть до комы. Судороги обусловлены как метаболическими расстройствами – гипокальциемия (тетания), гиперфосфатемия, так и центральными общемозговыми нарушениями.

III. Классификация СОЛО:

Согласно классификации Общих Критериев Терминологии Нежелательных Явлений (СТСАЕ version 4.02)ⁱ различают 3, 4 и 5 степени СОЛО:

3 – СОЛО

4 – жизнеугрожающие состояния, требующие интенсивных мероприятий

5- смерть

Согласно клинической классификации Каиро-Бишопа различают лабораторный и клинический СОЛО.

Лабораторный СОЛО (Каиро-Бишоп)ⁱⁱ

Критерием наличия лабораторного СОЛО является отклонения 2-х и более биохимических показателей в сыворотке крови на 25% в период: 3 дня до начала и в течении 7 дней от начала химиотерапии:

- Мочевой кислоты ≥ 8 mg/dL , либо \uparrow на 25% от первоначального уровня
- Калия ≥ 6 mEq/L , либо \uparrow на 25% от первоначального уровня
- Фосфора $\geq 6,5$ mg/dL (дети) и $\geq 4,5$ mg/dL (взрослые), либо \uparrow на 25% от первоначального уровня
- Кальция ≤ 7 mg/dL , либо \downarrow на 25% от первоначального уровня

Клинический СОЛО (Каиро-Бишоп)ⁱⁱⁱ

Критерием клинического СОЛО является наличие лабораторного СОЛО в сочетании хотя бы с одним из следующих симптомов:

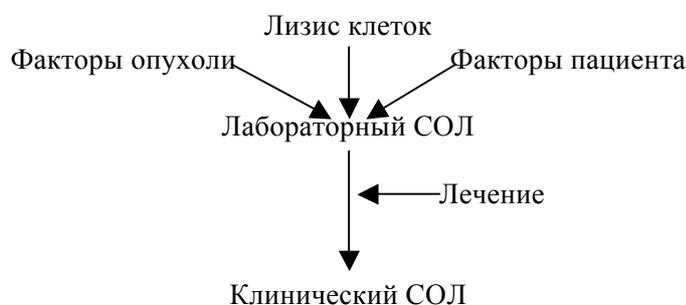
- ↑Креатинина \geq в 1,5 раза верхней границы возрастной нормы (не связанное с применением нефротоксичных препаратов, например амфотерицина)
- Кардиальные аритмии/внезапная смерть
- Судороги

Степени клинического СОЛ (Каиро-Бишоп)^{iv}

Степени СОЛО	Креатинин	Аритмия	Судороги
I	> в 1,5 раза верхней границы	Асимптоматическая. Вмешательство не требуется	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, несмотря на противосудорожную терапию
IV	> в 6,0	Острое нарушение гемодинамики	Жизнеугрожающие длительные повторяющиеся судороги

IV. Факторы риска

Факторы риска для развития Лабораторного и Клинического СОЛО^v



Факторы опухоли, влияющие на риск развития СОЛ:

1. Распространенный опухолевый процесс:
 - Большие опухоли
 - Инфильтрация органов
 - Вовлечение костного мозга (лейкозы)
2. Высокопролиферирующие опухоли: ЛДГ – маркер
3. Высокохимиочувствительные опухоли:
 - Лимфома Беркитта
 - Лимфобластная лимфома
 - Острые лейкозы
4. Высокочувствительные опухоли к современным таргетным препаратам
5. Интенсивность инициальной терапии

По вероятности развития СОЛО у детей:

1. Лимфома Беркита
2. Лимфобластная лимфома
3. Острый лейкоз
4. Семинома
5. Медуллобластома
6. Нейробластома

Факторы риска пациента^{vi}

Сопутствующая патология:

- ХПН
- Подагра
- Гипертония
- Использование нефротоксичных препаратов

В дебюте заболевания:

- Гиперурикемия
- Дегидратация
- Олигурия
- ОПН
- Кислая реакция мочи

Риск развития клинического СОЛО^{vii}

По совокупности критериев факторов больного и опухоли различают:

- Высокий риск - > 5% вероятности
- Средний риск - от 1% до 5% вероятности
- Низкий риск - < 1% вероятности

Стратификации риска для клинического СОЛО^{viii}

Заболевание	Высокий риск	Средний риск	Низкий риск
НХЛ	Беркит- либо лимфобластная лимфома	Диффузная крупноклеточная лимфома	Индолентная НХЛ
ОЛЛ	Лейкоциты $\geq 100\ 000$	Лейкоциты 10 000-50 000	Лейкоциты $\leq 10\ 000$
ХЛЛ		Лейкоциты 10 000-100 000, терапия флюдарабином	Лейкоциты $\leq 10\ 000$
ХМЛ, ММ, солидные опухоли		Быстрая пролиферация с возможным быстрым ответом на терапию	Остальные пациенты

V. Ведение больных с риском развития клинического СОЛО

Общим подходом ведения больных является клиническое наблюдение и мониторинг.

При низком риске достаточно только клиническое наблюдение и мониторинг.

При среднем и высоком риске необходимо лечение: гидратация, начальная терапия аллопуринолом. В случае гиперурикемии используется алкализация с коррекцией в зависимости от уровня фосфора. (См. раздел VI - лечение).

Если в учреждении доступна разбурिकाза, то она используется у пациентов высокого и среднего рисков. Алкализация в этом случае не проводится!

Мониторинг включает контроль следующих показателей:

- контроль введенной и выделенной жидкости,
- вес пациента,

- уровень калия, натрия, фосфора, кальция, креатинина и мочевины, мочевой кислоты и ЛДГ
- клинический анализ мочи
- по показаниям – общий белок, глюкоза и др.

С регулярностью каждые 6 часов при высоком и среднем и дважды в сутки при низком и очень низком риске.

- Контроль ЭКГ
- Клинический анализ крови

однократно в сутки и по показаниям чаще.

Мониторинг гемодинамики и дыхания, пульсоксиметрия, капнография проводится согласно общепринятым рекомендациям в детской реаниматологии.

Олигоанурией считается снижение диуреза менее 50 мл/м²/час, несмотря на применение фуросемида в дозе 10 мг/кг/сут и скорость введения жидкости 130-200 мл/м²/час.^{ix}

V. Принципы лечения осложнений

Перед началом специфической терапии необходимо убедиться в отсутствии обструкции обоих мочеточников.

Золотым стандартом лечения и профилактики СОЛО является инфузионная терапия, т.е. терапия направленная на увеличение объема первичной мочи. Диурез должен быть более 2 мл/кг/час.

Специфическая терапия прерывается при возникновении жизненно-опасных осложнений.

- Инфузионная терапия:
Начальный объем жидкости – 3 л/м²/сут.
Состав: изотоническая гидратация - 5% глюкоза/физиологический р-р 0,9% = 1/1.
Инфузия без калия для любого риска!
При необходимости следует увеличить внутривенно вводимую жидкости до 5 л/м²/сут.
- **Алкализация мочи.** Бикарбонат натрия – 40-80 ммоль/л до достижения рН мочи 7 (либо 100ммоль/м²/сутки в параллельной инфузии). Бикарбонат способствует лучшему растворению уратов, улучшает почечный кровоток, способствует переходу калия в клетку и стабилизирует миокард.
Алкализация не проводится при высоком уровне фосфора в крови, необходимо иметь кислую реакцию мочи для уменьшения образования нерастворимых фосфатов кальция.
* При применении разбуриказы алкализация мочи не проводится.
- **Аллопуринол** 10 мг/кг/сутки (ингибирует образование мочевой кислоты и гипоксантина из ксантина, действует через ксантин-оксидазу).
Недостатки: не действует на уже образовавшуюся мочевую кислоту, требует 3-дневного приема до начала химиотерапии.
- **Разбуриказа** – урат-оксидаза – переводит мочевую кислоту в растворимый аллантаин.
Побочные явления: метгемоглобинообразование (у больных с дефицитом метгемоглобинредуктазы), острый гемолиз (у больных с дефицитом Г6ФДГ) и анафилаксия. Препарат в нашей стране пока не зарегистрирован. Является стандартом ведения СОЛО в группах высокого и среднего риска за рубежом. Противопоказанием является наличие у больного либо подозрение на врожденный дефицит Г6ФДГ.
- Фуросемид 1-10 мг/кг/сутки. Применение **диуретиков** показано только при сниженном диурезе.
- Ограничение поступления фосфора и связывание его в кишечнике (гидроксид алюминия)
- Использование лейкафереза в отдельных случаях при гиперлейкоцитозе
- Избегать переливания эритроцитарной массы, особенно при гиперлейкоцитозе у больных с нелимфобластными лейкозами во избежании увеличения вязкости крови.

- Консервативное лечение гиперкалиемии проводится при повышении уровня калия выше верхней границы нормы. Направлено – на проведение K^+ в клетку и профилактики трансминерализации. (10% Глюкоза с инсулином, либо без инсулина, Кальций глюконат 10%, Бикарбонат натрия, фуросемид, увеличение скорости введения изотонических растворов). При неэффективности терапии – срочный гемодиализ.
- При удлинении на ЭКГ комплекса QRS, либо появление высокого зубца Т (признаки гиперкалиемии): в/в струйно вводится Кальций глюконат 10% 0,5-1мл/кг медленно (осторожно: осложнение – брадикардия). В/в струйно медленно – бикарбонат натрия 2 ммоль/кг.
- **Показания к проведению гемодиализа^x**

Уровень K^+ ≥ 7 Ммоль/л; K^+ ≥ 6 Ммоль/л и тенденция к повышению, несмотря на гипергидратацию и диуретики

Уровень фосфора ≥ 10 мг/100мл (5 ммоль/л)^б

либо продукт $Ca \times P \geq 6,4$ ммоль/л

Креатинин \uparrow в 10 раз от верхней границы нормы

Уровень мочевой кислоты 10 мг/дл

- Все жизнеугрожающие осложнения лечатся по общепринятым методикам.

ⁱ Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE) U.S. Dep of HHS, NIH NCI. Pub date: May 28, 2009

ⁱⁱ Cairo MS et al. *Br J Haematol*. 2004;127:3-11)

ⁱⁱⁱ Cairo MS et al. *Br J Haematol*. 2004;127:3-11)

^{iv} Cairo MS et al. *Br J Haematol* 2010 149:576-586

^v Howard SC, Pui C -H. *LeukLymphoma*. 2006;47:782-785.

^{vi} Howard SC, Pui C -H. *LeukLymphoma*. 2006;47:782-785.

^{vii} Cairo MS et al. *Br J Haematol* 2010 149:576-586

^{viii} Coiffier. *Clin Oncol*. 2008;26:2767

^{ix} NHL-BFM 95 Therapieprotokoll, supportivetherapie Marz 1996: 164-167

^x Там же