

# Клініко-лабораторна характеристика синдрому масивного цитолізу пухлин

С.В. Видиборець<sup>1</sup>, С.М. Гайдукова<sup>1</sup>, О.І. Ременнік<sup>2</sup>, А.О. Андріяка<sup>2</sup>, І.Р. Гартовська<sup>2</sup>, Є.О. Борисенко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, м. Київ

<sup>2</sup>КЗ КОР «Київський обласний онкологічний диспансер»

Синдром масивного цитолізу пухлини (СМЦП) – стан, за якого швидке руйнування пухлинних клітин призводить до загрози життю пацієнта, супроводжується гіперурикемією, гіперфосфатемією, гіперкаліємією, гіпокальціємією і нерідко гострою нирковою недостатністю. Не дивлячись на те, що патогенетичні механізми цього стану досить непогано вивчені та розроблені більш систематизовані терапевтичні заходи, смертність від СМЦП залишається високою. Раннє виявлення хворих з груп підвищеного ризику та запобігання розвитку даного ускладнення – нагальна проблема.

СМЦП частіше спостерігається у хворих з пухлинами лімфоїдної тканини, гострими лейкозами, проте зустрічається і при солідних пухлинах. Під час проведення хіміотерапії пацієнти з групи підвищеного ризику повинні перебувати під ретельним наглядом, необхідні щоденний моніторинг маси тіла, визначення концентрації сечової кислоти, рівня електролітів. Метаболічні та електrolітні порушення можуть погіршуватись приєднанням ниркової недостатності. Без своєчасної та адекватної терапії СМЦП може призвести до загибелі хворого. Рання діагностика та терапія зменшують ризик летальних ускладнень.

**Ключові слова:** синдром масивного цитолізу пухлини, хіміотерапія, гіперкаліємія, гіперфосфатемія, гіперурикемія, гостра ниркова недостатність, цитоліз, пухлина, гострий лейкоз.

За останні десятиріччя значно змінилась тактика лікування онкологічних і онкогематологічних захворювань, що призвело до суттєвого зростання відсотка одужування хворих. Виникає необхідність більш ретельної уваги до станів, що можуть виникати під час терапії хіміопрепаратами. Є нагальна потреба у розробленні нових ефективних методів покращення супроводжуючої терапії. Синдром масивного цитолізу пухлини (СМЦП) – це критичний стан, що супроводжується гострим порушенням метаболізму та проявляється гіперурикемією, гіперкаліємією, гіпокальціємією, лактоацидозом, гіперфосфатемією та розвитком гострої ниркової недостатності (ГНН) [1–3, 13, 15]. У доступній науковій літературі за останній час, на жаль, при проведенні наукового пошуку не виявлено узагальнюючих робіт, у яких би було всебічно висвітлено проблему СМЦП у гематології та онкології.

**Мета роботи:** систематизація та узагальнення даних стосовно лабораторних характеристик СМЦП та його клінічних проявів.

Найчастіше СМЦП виникає при гострих лейкозах (ГЛ), особливо формах, що перебігають із гіперлейкоцитозом, та лімфомах, особливо при лімфомі Беркітта. Під час ретроспективного аналізу 180 випадків захворювання крупноклітинними лімфомами високого ступеня злоякісності частота виникнення СМЦП становила 42%, хоч клінічно значущі прояви спостерігались лише у 6% пацієнтів [10, 12, 16].

При інших захворюваннях (хронічний лімфолейкоз, парапротеїнемія, плазмоцитомі) СМЦП розвивається значно рідше. Зустрічаються поодинокі повідомлення про означене ускладнення при хворобі Ходжкіна, бластному кризі

хронічного мієлолейкозу, ідіопатичному мієлофіброзі [1, 2, 14–16]. Зафіксовані випадки масивного клітинного розпаду при солітарних пухлинах (рак легень, рак грудної залози), раку шлунка [1, 5, 7, 8, 10, 15]. Відомі факти щодо розвитку важкого СМЦП у хворого з гострим лімфобластним лейкозом у перші дні терапії високими дозами преднізолону, що потребувало проведення гемодіалізу [3]. Не дивлячись на розроблені протоколи супроводжуючої терапії з профілактики та лікування СМЦП, ГНН розвивається на тлі циторедуктивної терапії у 25% дітей, які хворі на лімфому Беркітта та ГЛ [13].

Хворі з гіповолемією, зниженням швидкості клубочкової фільтрації, кислої реакції сечі, наявності гіперурикемії, ниркової недостатності належать до групи підвищеного ризику. Додатковими факторами ризику виникнення СМЦП є велика пухлинна маса, підвищення концентрації лактатдегідрогенази понад 1500 ОД/л, масивне ураження кісткового мозку та висока чутливість пухлини до хіміотерапевтичних препаратів [1, 2].

Підвищення концентрації сечової кислоти у плазмі крові є причиною розвитку ГНН у 12% хворих на гемобластози [1, 16].

Доведено наявність кореляційного зв'язку між розвитком синдрому масивного цитолізу пухлини та інверсією 16-ї хромосоми inv(16)(p16;q22) [7]. Відомо, що inv(16) асоціюється з гіперлейкоцитозом, органомегалією, лімфаденопатією та залученням центральної нервової системи (нейролейкемія), а будь-яка аномалія цієї хромосоми обумовлює розвиток гіперлейкоцитозу [7, 9]. Було показано *in vitro*, що у таких лейкемічних біластичних клітин більш висока проліферативна активність та підвищена чутливість до цитарабіну. У клінічних спостереженнях це підтверджено вищою частотою повних ремісій та більш тривалою безрецидивною виживаністю пацієнтів [7].

Перше уведення протипухлинних препаратів хворим з великою пухлинною масою, високою проліферативною активністю та чутливістю до цитостатичних препаратів часто спричинює швидке потрапляння у міжклітинний простір та судинне русло продуктів розпаду пухлинних клітин: внутрішньоклітинних аніонів, катіонів, метаболітів білків та нуклеїнових кислот. Упровадження нових, більш ефективних терапевтичних підходів в гематології (застосування високодозової хіміотерапії, моноклональних антитіл), зумовлює збільшення ризику цитолітичних та токсичних ускладнень.

Після уведення цитостатиків відбувається розпад пухлинних клітин, що проявляється швидким вивільненням внутрішньоклітинного калію (гіперкаліємія), фосфору (гіперфосфатемія), зниженням концентрації кальцію (гіпокальціємія). Розпад великої кількості нуклеїнових кислот зумовлює підвищення концентрації сечової кислоти (гіперурикемія). Наведені вище фактори можуть призводити до розвитку уремії та ГНН [4, 6].

Основними клінічними симптомами СМЦП є нудота, блювання, порушення свідомості аж до коми, оліго- чи анурія, симптоми гіпергідратації, застійна серцева недостатність, порушення серцевого ритму, судом чи навіть раптова смерть. Прояви зазвичай розвиваються протягом

12–72 год після початку введення цитостатичних препаратів, але можуть з'явитись і до початку хіміотерапії внаслідок спонтанного розпаду пухлини [1, 2]. Лабораторні порушення, як правило, представлені гіперкаліємією, гіперфосфатемією, гіпокальціємією, гіперурикемією, уремією, метаболічним ацидозом.

**Гіперкаліємія.** Гіперкаліємія може розвинути у перші 6–72 год після початку хіміотерапії і є найбільш серйозною та ранньою ознакою СМЦП [4, 6, 13]. Калій в основному перебуває у середині клітини. Гіперкаліємія виникає у результаті вивільнення великої кількості калію з пухлинних клітин, перевищення екскреторних можливостей нирок та є загрозливим для життя ускладненням синдрому масивного цитолізу пухлини. Виникаючи первинно через лізис пухлинних клітин, гіперкаліємія потім посилюється внаслідок розвитку уремії [1, 2, 12, 13]. Хронічна чи ГНН, ацидоз, що їх супроводжують, посилюють гіперкаліємію. Клінічно гіперкаліємія проявляється слабкістю, м'язовими судомами, парестезіями, нудотою, блюванням, діареєю та анорексією. Виражена гіперкаліємія (>7,0 ммоль/л) може спричинити важкі uszkodження скелетних м'язів та серцевого м'язу. На електрокардіограмі можуть з'явитись розширення комплексу QRS та гострий зубець T. Гіперкаліємію необхідно коригувати терміново, до виникнення фатальних порушень ритму серця [2].

**Гіперфосфатемія.** Гіперфосфатемія розвивається протягом 24–48 год після початку хіміотерапії та характеризується підвищенням концентрації фосфору в крові (>2,1 ммоль/л) [1, 2]. У результаті швидкого вивільнення фосфатів із пухлинних клітин, що розпадаються, виникає гіперфосфатемія. При цьому концентрація органічного та неорганічного фосфору може у 4 рази перевищувати нормальні показники [12].

У відповідь на підвищення концентрації фосфору в плазмі знижується його каналцева реабсорбція та збільшується екскреція фосфатів з сечею. Транспортні механізми каналців виснажуються, що призводить до підвищення концентрації фосфору в плазмі. Розвиток ГНН та ацидоз, що її супроводжує призводить до посилення гіперфосфатемії [4, 6]. Клінічними проявами можуть бути нудота, блювання, діарея, м'язові судоми, тетанія, порушення ритму серця. За підвищеної концентрації фосфору може відбуватись відкладання фосфату кальцію у тканинах, що призводить до гіпокальціємії, нефрокальцинозу, відкладанню фосфорно-кальцієвих солей у ниркових каналцях з реактивним запаленням. Означене зумовлює розвиток гострої обструкції сечовивідних шляхів з явищами ГНН.

**Гіпокальціємія** характеризується зниженням концентрації загального кальцію в сироватці крові (<1,75 ммоль/л) та виникає внаслідок гіперфосфатемії. На тлі гіпокальціємії може відбуватись відкладання фосфорно-кальцієвих солей у каналцевому відділі нефрону, що може призвести до розвитку ГНН [4, 11, 13]. До важких ускладнень гіпокальціємії відносять розвиток катаракти, набряк сосочку зорового нерва та іноді неврит зорового нерва. Критичне зниження вмісту кальцію супроводжується м'язовими, кардіальними та неврологічними ускладненнями, може проявлятися спазмом мускулатури, парестезіями, тетанією, шлуночковими аритміями (збільшенням сегментів QT та ST на ЕКГ), брадикардією, гіпотензією, галюцинаціями, делірієм [1, 2]. У деяких випадках може розвиватись гіперкальціємія, яка має симптоматичний характер, зокрема, у пацієнтів із множинною мієломою, плазмочитобластним лейкозом [12].

**Гіперурикемія.** У нормі сечова кислота продукується у печінці в результаті анаеробного метаболізму глюкози та амінокислот. Сечова кислота погано розчиняється у воді, понад 98–99% сечової кислоти знаходиться в іонізованій формі у вигляді мононатрієвого урату. Кисла реакція сечі сприяє

преципітації сечової кислоти в каналцях нирок [6]. У фізіологічних умовах нирки щоденно виводять 400–600 мг сечової кислоти (близько 60%), інші 30–40% виділяються через травний тракт. Розпад пухлинних клітин супроводжується швидким вивільненням та руйнуванням нуклеїнових кислот, що призводить до підвищення вмісту сечової кислоти в крові. Нуклеїнові кислоти розпадаються до гіпоксантину та ксантину, і далі за допомогою ферменту ксантиноксидази – до сечової кислоти [6, 11, 13].

Гіперурикемія характеризується підвищенням концентрації сечової кислоти (>476 мкмоль/л) та виникає у результаті розпаду великої кількості нуклеїнових кислот зі зруйнованих пухлинних клітин. Коли концентрація сечової кислоти у сироватці крові перевищує можливості виділення її здоровими нирками, розвивається гіперурикемія, що погіршується підвищенням вмісту лактату в крові (лактатацидоз). За наявності кислої реакції сечі кристали сечової кислоти відкладаються в тубулярному апараті нирки (дисгальному відділі каналців). Це призводить до гострої обструкції сечовивідних шляхів, порушенню ниркового кровотоку, каналцевої ішемії та зниженню ниркової функції. Клінічними проявами також можуть бути больовий синдром, підвищення артеріального тиску, порушення свідомості аж до коми, набряковий синдром, гематурія, олігурія, анурія, азотемія, каналцевий ацидоз [1, 2, 12]. Сечокисла кристалурія може призводити також до анурії внаслідок білатеральної обструкції сечовивідних шляхів уратними конкрементами [10, 13, 16].

**Уремія** є загальним проявом СМЦП. Окрім відкладання кристалів сечової кислоти, фосфорно-кальцієвих солей, причиною уремії можуть бути інфільтрація нирок пухлинними клітинами (особливо при гострих лейкозах, що перебігають з гіперлейкоцитозом), пухлинна обструктивна нефропатія; нефропатія, спричинена ліками; сепсис та синдром дисемінованого внутрішньосудинного зсідання крові. Хворі, які початково мають функціональні порушення нирок, схильні до розвитку СМЦП та більш вразливі до його ушкоджуючих ефектів.

Ураховуючи важкі прояви СМЦП, раннє виявлення, запобігання та активна своєчасна терапія гострого розпаду пухлини та асоційованої з ним сечокислої нефропатії є важливим завданням.

Профілактика обов'язково має входити до всіх схем проведення хіміотерапії. Проте не завжди профілактичних заходів виявляється достатньо, у таких випадках розвивається СМЦП.

## ВИСНОВКИ

1. Синдром масивного цитолізу пухлини (СМЦП) є станом, що загрожує життю пацієнта, за якого швидке руйнування пухлинних клітин призводить до гіперурикемії, гіперфосфатемії, гіперкаліємії, гіпокальціємії і нерідко до гострої ниркової недостатності. Не дивлячись на те, що патогенетичні механізми цього стану досить непогано вивчені та розроблені більш систематизовані терапевтичні заходи, смертність від СМЦП залишається високою. Раннє виявлення хворих груп підвищеного ризику та запобігання розвитку цього ускладнення – найважливіше завдання.

2. СМЦП частіше спостерігається у хворих з лімфатичними пухлинами, гострих лейкозах, проте зустрічається і при солідних пухлинах.

3. Під час проведення хіміотерапії пацієнти з групи підвищеного ризику повинні перебувати під ретельним наглядом, необхідні щоденні контроль маси тіла, визначення концентрації сечової кислоти, рівня електролітів. Метаболічні та електролітні порушення можуть погіршуватись нирковою недостатністю.

**Клинико-лабораторная характеристика синдрома массивного цитолиза опухоли**

**С.В. Выдыборец, С.Н. Гайдукова, О.И. Ременник, А.А. Андрияка, И.Р. Гартовская, Е.А. Борисенко**

Синдром массивного цитолиза опухоли (СМЦО) является угрожающим жизни состоянием, при котором быстрое разрушение опухолевых клеток приводит к гиперурикемии, гиперфосфатемии, гиперкалиемии, гипокальциемии, и часто к острой почечной недостаточности. Несмотря на то, что патогенетические механизмы этого состояния хорошо изучены и разработаны более систематизированные терапевтические подходы, смертность больных от СМЦО остается высокой. Раннее выявление больных из группы повышенного риска и предотвращение развития этого состояния – крайне важная задача.

Этот синдром чаще наблюдается у больных с лимфатическими опухолями, острым лейкозом, но встречается и при солидных опухолях. Во время проведения химиотерапии пациенты группы повышенного риска должны находиться под более тщательным наблюдением, необходимы ежедневный контроль массы тела, определение концентрации мочевой кислоты, уровня электролитов. Метаболические и электролитные нарушения могут усугубляться почечной недостаточностью. Без своевременной и адекватной терапии СМЦО может привести к гибели больного. Ранняя диагностика и терапия уменьшают риск смертельных осложнений.

**Ключевые слова:** синдром массивного цитолиза опухоли, химиотерапия, гиперкалиемия, гиперфосфатемия, гиперурикемия, острая почечная недостаточность, цитолиз, опухоли, острый лейкоз.

**Clinical and laboratory characteristics of syndrome of massive tumor cytolysis**

**S.V. Vydyborets, S.N. Gaidukova, O.I. Remennyk, A.A. Andriiaka, I.R. Gartovs'ka, E.A. Borysenko**

The syndrome of massive tumor cytolysis is a life-threatening state in which rapid destruction of tumor cells leads to hyperuricemia, hyperphosphataemia, hyperkalemia, hypocalcemia, and, often, to acute renal failure. Despite the fact that the pathogenetic mechanisms of this condition are well studied and more systematized therapeutic approaches are developed, the death rate of patients from the Syndrome of massive tumor cytolysis remains high. Early detection of patients from the high-risk group and prevention of the development of this condition is an extremely important task.

This syndrome is more common in patients with lymphatic tumors, acute leukemia, but also in solid tumors. During the chemotherapy, patients from the high-risk group should be under closer supervision, daily monitoring of body weight, determination of the concentration of uric acid, and the level of electrolytes are necessary. Metabolic and electrolyte disorders can be aggravated by renal insufficiency. Without timely and adequate therapy, the syndrome of massive tumor cytolysis can lead to the death of the patient. Early diagnosis and therapy reduce the risk of fatal complications.

**Key words:** syndrome of massive tumor cytolysis, chemotherapy, hyperpotassemia, hyperphosphatemia, hyperuricemia, acute renal failure, cytolysis, tumor, acute leucemia.

**Сведения об авторах**

**Выдыборец Станислав Владимирович** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (044) 483-16-61

**Гайдукова Светлана Николаевна** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (044) 483-16-61

**Ременник Олег Исаакович** – КЗ КОР «Киевский областной онкологический диспансер, 04107, г. Киев, ул. Багговутовская, 1а; тел.: (044) 483-16-61

**Андрияка Артем Александрович** – КЗ КОР «Киевский областной онкологический диспансер, 04107, г. Киев, ул. Багговутовская, 1а; тел.: (044) 483-16-61

**Гартовская Ирина Радомировна** – КЗ КОР «Киевский областной онкологический диспансер, 04107, г. Киев, ул. Багговутовская, 1а; тел.: (044) 483-16-61

**Борисенко Евгения Александровна** – КЗ КОР «Киевский областной онкологический диспансер, 04107, г. Киев, ул. Багговутовская, 1а; тел.: (044) 483-16-61

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Гематология: национальное руководство / под ред. О.А. Рукавицына. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 776 с.
2. Клиническая онкогематология: руководство для врачей / под ред. М.А. Волковой. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: АОА «Издательство «Медицина», 2007. – 1120 с.
3. Acute tumor lysis syndrome following a single-dose corticosteroids in children with acute lymphoblastic leukemia / A. Duzova, M. Cetin, F. Gumruk et al. // Eur. J. Haematol. – 2001. – Vol. 66, № 2. – P. 404–407.
4. Adiyanti S.S. Acute kidney injury (AKI) biomarker / S.S. Adiyanti, T. Loho // Acta Med. Indones. – 2012. – № 1. – P. 200–208.
5. Cario M.S. Tumor lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification / M.S. Cario, M. Bishop // Br. J. Hematol. – 2004. – Vol. 127, № 1. – P. 3–11.
6. Clinical biomarkers in kidney diseases / F. Bonomini, E. Foglio, L.F. Rodella, R. Rezzani // Front. Biosci. – 2010. – № 2. – P. 591–615.
7. Fulminant tumor lysis syndrome in acute myelogenous leukemia with inv (16)(p13;q22) / M.D. Seftel, H. Bruyere, M. Copland et al. // Eur. J. Hematol. – 2002. – Vol. 69, № 2. – P. 193–199.
8. Hande K.R. Acute tumor lysis syndrome in patients with high-grade non-hodgkin's lymphoma / K.R. Hande, G.G. Garrow // Am. J. Med. – 1993. – Vol. 94, № 1. – P. 133–139.
9. Hyperleukocytic leukemias: a review of pathophysiology, clinical presentation and management / P. Porcu, L.D. Cripe, E.W. Ng et al. // Leukemia and Lymphoma. – 2000. – Vol. 39, № 1. – P. 1–18.
10. Jena S. Tumor lysis syndrome / Jena S. // Semin.Oncol. – 2001. – Vol. 38, (suppl.10). – P. 4–8.
11. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease // Kidney inter., Suppl. – 2012. – Vol. 2 / [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.kidney-international.org&2012KDIGO340>.
12. Novik A. Patient-reported outcomes in hematology: guidelines / Ed.: A. Novik, S. Salek, T. Ionova. – Genoa: Forum F service editore, 2012. – 196 p.
13. Sharma A. Renal functional reserve and renal recovery after acute kidney injury / A. Sharma, M.J. Mucino, C. Ronco // Nephron. Clin. Pract. – 2014. – Vol. 127, № 1. – P. 94–100.
14. Sile S. Acute renal failure secondary to spontaneous acute tumor lysis syndrome in myelofibrosis / S. Sile, B.M. Wall / Am. J. Kidney Dis. – 2001. – Vol. 38, № 4. – E21.
15. Spontaneous acute tumor lysis syndrome with advanced gastric cancer / I.S. Woo, J.S. Kim, M.J. Part et al. // J. Korean Med. Sci. – 2001. – Vol. 16, № 1. – P. 115–118.
16. Tumor lysis syndrome: pathogenesis and treatment / D.P. Jones, H. Mahmoud et al. // Pediatr. Nephrol. – 2000. – Vol. 9. – P. 206–212.

Статья поступила в редакцию 02.10.17