

Место синдрома распада опухоли среди причин смерти больных онкогематологическими заболеваниями (на примере Пензенской области)

Е.В. Комарова, М.Г. Федорова, Е.К. Пивцаева, С.К. Трифонова

*Пензенский государственный университет
440026, г. Пенза, ул. Красная, 40*

Резюме

Несмотря на активное развитие диагностики, терапии и накопление знаний в онкологии, показатели смертности от злокачественных новообразований (ЗНО) по сей день сохраняются высокими по всему миру. Причина заключается в несвоевременности постановки диагноза, оказания помощи и некорректности назначенной терапии, с которой, помимо возможной неэффективности лечения, тесно связано развитие жизнеугрожающего состояния: синдрома распада опухоли (СРО). Цель исследования – определить распространенность СРО в зависимости от вида диагностированного ЗНО у пациентов онкологического профиля на примере данных Пензенской области за 2021–2023 гг. **Материал и методы.** Проанализированы данные Региональной информационно-аналитической медицинской системы «ПроМед». Смертность изучалась в период с 2021 по 2023 г. **Результаты.** Зафиксировано 16 случаев смертей от ЗНО, сопровождающихся СРО, что составляет 0,4 % от общего числа летальных случаев вследствие ЗНО. В основном СРО сопровождал ЗНО легких и бронхов – 25 % случаев, ЗНО сигмовидной кишки – 12,5 % и ЗНО гортани – 12,5 % от общего числа случаев СРО за указанный период, несмотря на показания глобальной статистики с указанием наибольшей частоты встречаемости СРО среди гематологических и лимфопролиферативных видов рака. **Заключение.** Установлено преобладание СРО при ЗНО легких, бронхов, гортани и сигмовидной кишки. СРО крайне редко сопровождает ЗНО. Увеличение частоты выявления СРО за 2021–2023 гг. показывает совершенствование методов диагностики синдрома.

Ключевые слова: синдром распада опухоли, смертность, метаболиты, терапия.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки. Трифонова С.К., e-mail: sofatrifonova13@gmail.com

Для цитирования. Комарова Е.В., Федорова М.Г., Пивцаева Е.К., Трифонова С.К. Место синдрома распада опухоли среди причин смерти больных онкогематологическими заболеваниями (на примере Пензенской области). *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(3):147–152. doi: 10.18699/SSMJ20250317

The place of tumor lysis syndrome among causes of death in patients with oncohematological diseases (on the example of the Penza region)

E.V. Komarova, M.G. Fedorova, E.K. Pivtsaeva, S.K. Trifonova

*Penza State University
440026, Penza, Krasnaya st., 40*

Resume

Despite the active development of diagnostics, therapy and accumulation of knowledge in oncology, mortality rates from malignant neoplasms remain high all over the world to this day. The reason is the untimely diagnosis, provision of assistance and incorrectness of the prescribed therapy. The latter, in addition to the possible ineffectiveness of treatment, is closely associated with the development of a life-threatening condition: tumor lysis syndrome (TLS). Aim of the study was to determine the prevalence of TLS depending on the type of diagnosed malignant neoplasm in cancer patients using the example of data from the Penza region for 2021–2023. **Material and methods.** The data of the Regional Information and Analytical Medical System “ProMed” were analyzed. Mortality was studied during the period from 2021 to 2023. **Results.** There were 16 cases of deaths from malignant neoplasms accompanied by TLS, which constitutes 0.4% of the

total number of deaths due to malignant neoplasms. TLS mainly accompanied malignant neoplasms of the lungs and bronchi – 25 % of cases, malignant neoplasms of the sigmoid colon – 12.5 % and malignant neoplasms of the larynx – 12.5 % of the total number of TLS cases for the specified period, despite global statistics indicating the highest incidence of TLS among hematological and lymphoproliferative types of cancer. **Conclusion.** The prevalence of TLS in malignant neoplasms of the lungs, bronchi, larynx and sigmoid colon has been established. TLS extremely rarely accompanies malignant neoplasms. The increase in the frequency of detection of tumor disintegration syndrome in 2021–2023 shows the improvement of diagnostic methods for the syndrome.

Key words: tumor lysis syndrome, mortality, metabolites, therapy.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence author. Trifonova S.K., e-mail: sofatrifonova13@gmail.com

Citation. Komarova E.V., Fedorova M.G., Pivtsaeva E.K., Trifonova S.K. The place of tumor lysis syndrome among causes of death in patients with oncohematological diseases (on the example of the Penza region). *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(3):147–152. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250317

Введение

Синдром распада опухоли (СРО), E88.3, представляет собой совокупность метаболических нарушений, возникающих в качестве осложнения агрессивной терапии злокачественного новообразования (ЗНО) – массивного разрушения опухоли и отравления организма метаболитами погибших клеток. Данная реакция связана с тем, что клетки активно развивающихся опухолей в течение своей жизни из-за необходимости поддержания интенсивного метаболизма накапливают пурины, калий, фосфаты, кальций, которые высвобождаются при массивной гибели опухоли. Их количество во много раз превышает гомеостатические возможности организма, что приводит к тяжелой интоксикации. В первую очередь страдают почки, не способные справиться с избытком метаболитов, и развивается острая почечная недостаточность (ОПН) – одна из основных причин смерти пациента при СРО.

Данный синдром чаще развивается в отношении интенсивно пролиферирующих новообразований, например, гематобластозов и лимфо-пролиферативных опухолей, поскольку в связи с активным количественным ростом атипичных клеток увеличивается скорость накопления метаболитов. Однако на практике встречаются случаи СРО, связанные с агрессивной терапией иных ЗНО. Предполагается, что разрушение опухоли у данных пациентов обусловлено еще и активацией иммунной системы – выраженным лейкоцитозом и цитотоксическим действием [1].

Этиология и патогенез

СРО возникает из совокупности реакций организма на выброс клеточных метаболитов. Для того чтобы рассмотреть течение патологии, необходимо оценить влияние каждого из активных ве-

ществ на здоровые клетки организма. Основными метаболитами-маркерами, указывающими на интенсивность распада клеток, служат повышение уровня ЛДГ, гиперурикемия, гиперкалиемия, гиперфосфатемия, гипокальциемия [2, 3].

ЛДГ, фермент анаэробного метаболического пути, участвует в выработке клетками АТФ. Примечательно, что даже при достаточном кровоснабжении клетки злокачественных опухолей производят энергию с помощью активного гликолиза, а не с использованием кислорода и цикла Кребса, что связывают с нарушением функции митохондрий при малигнизации (эффект Варбурга) [4]. При массовой гибели клеток опухоли в кровь высвобождается большое количество ЛДГ, не свойственное организму, что служит маркером начала развития СРО.

Повышение уровня мочевой кислоты, или гиперурикемия, связано с увеличением выброса и распада пуриновых оснований. Разрушение клетки сопровождается выделением во внеклеточное пространство ее содержимого, в том числе ДНК. Избыток пуринов приводит к активации их метаболизма, конечным продуктом которого является мочевая кислота. В норме это соединение выводится почками, однако при СРО и ряде прочих заболеваний ее содержание превышает оптимальное в десятки раз. Метаболиты накапливаются в почках в избытке без возможности выведения. Мочевая кислота оказывает повреждающее действие на функцию почек, что предшествует развитию нефропатии. Гиперурикемия способствует гиалинозу приносящих артериол, сопровождаемая дисфункцией эндотелия, активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и возникновением порочного круга. Кроме того, мочевая кислота в избытке оказывает провоспалительное действие, индуцируя продукцию ИЛ-6 и фактора некроза опухоли α . Локальные патологические

изменения в нефронах усиливаются, ускоряется развитие ОПН, что провоцирует развитие синдрома системного воспалительного ответа [5].

Следующей проблемой при СРО становится гиперкалиемия. В норме содержание катионов калия превалирует в клетке по сравнению с экстрацеллюлярным матриксом, что играет важную роль в передаче возбуждения. При увеличении их концентрации во внеклеточном пространстве нарушается процесс деполяризации мембран и формирование потенциала действия. Чаще всего при гиперкалиемии развиваются патологические состояния кардиомиоцитов и скелетной мускулатуры. Нарушения в проводящей системе сердца приводят к развитию брадикардии и различных блокад, все подтипы мышечных волокон теряют свой тонус. Отмечается атония кишечника, падение давления в сосудистом русле и отягощение почечной недостаточности [6]. Таким образом, можно сделать вывод: причиной гиперкалиемии служит не только разрушение опухолевых клеток, но и почечная недостаточность, вызывающая снижение экскреции данного иона.

На развитие недостаточности влияет также гиперфосфатемия – увеличение уровня фосфатов в сыворотке крови. Опухолевые клетки характеризуются способностью к повышенному накоплению фосфатов. При их распаде избыточный фосфор связывается с сывороточным кальцием с развитием гипокальциемии и образованием нерастворимых кристаллов солей. Их осаждение в почечных канальцах приводит к нефрокальцинозу и некрозу клеток, что также ведет к снижению клубочковой фильтрации и ухудшению выведения метаболитов. Наряду с гиперфосфатемией в крови снижается содержание ионов кальция, так как значительная их часть расходуется на нейтрализацию фосфатных групп. Как и калий, кальций играет важную роль в нервно-мышечной передаче. Особое влияние эти ионы оказывают на сокращение мускулатуры, поэтому при их недостатке развивается выраженная мышечная слабость, тремор и судороги, аритмии, падение тонуса сосудистой стенки и парез кишечника [4, 7].

При выделении в кровь избытка перечисленных метаболитов в почках развивается некроз эндотелиоцитов канальцев, повреждаются приносящие артериолы, что запускает порочный круг. Компенсированное нагнетание давления приводит к ишемии паренхимы и скорому развитию ОПН, азотемии и уремической коме на фоне отека мозга.

Клиническая картина

Несмотря на разнообразие новообразований и их проявлений, в силу однотипности процесса

симптомы у пациентов с СРО являются клинически схожими. Степень их выраженности варьирует в зависимости от концентрации продуктов распада опухоли и степени органной дисфункции.

Клинические проявления СРО можно поделить на несколько больших групп: почечные проявления, сердечные проявления, мышечные проявления, прочие проявления СРО. Среди почечных патологий ведущее место занимает ОПН (N17), от которой погибают около 85 % диагностируемых больных. Развитие этой патологии связано с гиперурикемией и гиперфосфатемией. Ведущим звеном патогенеза является тубулоэксиксис – очаговый некроз канальцев с деструкцией базальных мембран, к которому приводит нарушение гемодинамики в приносящей артериоле. Следствием является резкое уменьшение эффективного фильтрационного давления и скорости клубочковой фильтрации. К клиническим проявлениям ОПН относят уремию, которая сопровождается задержкой метаболитов в жидкостях организма. ОПН считается потенциально обратимым явлением, однако часто ее последствия, например интоксикация, приводят к полиорганной патологии и смерти [2].

Сердечные проявления развиваются преимущественно из-за гиперкалиемии. Нарушение проводимости и возбудимости миокарда ведет к развитию аритмий, появлению АВ- и СА-блокад (I44.0–I44.7) и фатальной аритмии, или фибрилляции желудочков (I49.0). Нарушения ритма являются прямым следствием гиперкалиемии и требуют немедленного медицинского вмешательства. Из-за нарушения нервно-мышечного проведения вследствие гипокальциемии и гиперкалиемии развиваются также мышечные проявления: кратковременные тонические судороги, мышечная слабость, дыхательная недостаточность, вызванные гипокальциемией; тошнота, рвота, парестезии кишечника, вызванные гиперкалиемией.

К прочим проявлениям СРО можно отнести более редкие клинические симптомы. Накопление метаболитов из-за угнетения клубочковой фильтрации приводит к метаболическому ацидозу и церебральным нарушениям – сонливости, тошноте, спутанности сознания и коматозным состояниям. В связи с активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы поврежденными почками возникает риск развития гипертонического криза и отека головного мозга (G93.6). Острая кровопотеря при повреждении сосудов опухоли ведет к анемии и геморрагическому шоку – еще одному жизнеугрожающему состоянию [8].

Лабораторные данные говорят о развитии СРО у 50 % онкологических больных, что свя-

зано с лизисом новообразования, индуцированной терапией, или является следствием само-разрушения опухоли. Клинические проявления встречаются примерно у 16 % больных с данным синдромом, и примерно у 27 % больных СРО сопровождается летальным исходом.

Цель исследования – выявить место СРО среди причин смерти онкологических больных, определение распространенности СРО в зависимости от вида диагностированного ЗНО у пациентов онкологического профиля на примере данных Пензенской области за 2021–2023 гг.

Материал и методы

Работа выполнена на базе ГБОУ ВО «Пензенский государственный университет». В качестве источника данных использована региональная информационно-аналитическая медицинская система «ПроМед», использующаяся в медицинских учреждениях Пензенской области для сбора, хранения и обработки медицинской, экономической и статистической информации. Анализ смертности проведен по данным свидетельств о смерти. Для поперечного статистического анализа использовалась информация, указанная в графах «непосредственная причина смерти» и «прочие важные состояния, способствовавшие смерти». Период регистрации летальных случаев – с ноября 2021 г. по ноябрь 2023 г.

Результаты и их обсуждение

Диагностика СРО в лечебных учреждениях

СРО является жизнеугрожающим состоянием и часто сопровождает терапию больных онкогематологическими заболеваниями. При разработке и проведении лечения ЗНО специалист должен отслеживать лабораторные показатели и общее состояние пациента. С этой целью разработан принцип определения СРО, получивший название метода Каиро и Бишоп, согласно которому признаком развития у пациента лабораторной формы СРО является возникающее в течение семи дней после цитотоксической терапии или оперативного вмешательства отклонение содержания двух и более биомаркеров от нормы: моче-вая кислота ≥ 476 ммоль/л, калий $\geq 6,0$ ммоль/л, фосфор $\geq 2,1$ ммоль/л у детей и $\geq 1,45$ ммоль/л у взрослых, кальций $\leq 1,75$ ммоль/л. Критерием развития клинической формы СРО является наличие лабораторного подтверждения СРО и не менее одного из следующих симптомов: содержание креатинина $\geq 1,5$ раза превышает верхнюю границу возрастной нормы, анурия, кардиальные аритмии, судороги [9].

Для подтверждения актуальности проблемы рассмотрим случай развития СРО у больного онкогематологическим заболеванием, находившегося на лечении. Пациент 64 лет поступил в отделение онкохирургии с гепатоцеллюлярной карциномой и рядом сопутствующих печеночных патологий, включая хронический гепатит В, на поэтапную гепатэктомии. После проведения первой операции, в ходе которой был перевязан участок воротной вены, прилежащий к новообразованию, у больного развилась анурия. Лабораторные показатели выявили повышение уровня калия до 5,4 ммоль/л, мочевой кислоты до 609 ммоль/л, фосфора до 2,52 ммоль/л и снижение содержания кальция до 1,98 ммоль/л. Концентрация креатинина была значительно больше верхней границы возрастной нормы.

Учитывая гиперурикемию, гиперфосфатемию вместе с повышением уровня креатинина и развитием анурии, по классификации Каиро и Бишоп пациенту диагностирована клиническая форма СРО. Предположительно, данное состояние возникло из-за окислительного стресса, вызванного ограничением притока крови к печени во время операции и перевязкой воротной вены, что являлось целью первого этапа гепатэктомии. Опухоль подверглась острой ишемии, в результате чего содержимое поврежденных опухолевых клеток попало в системный кровоток.

Плановая терапия была прекращена для стабилизации состояния больного в отделении реанимации. После проведения инфузионной терапии и гемодиализа уже в первый день отмечено положительное изменение показателей пациента. Для лечения гиперурикемии назначен курс расбуриказы – препарата на основе уратоксидазы. Диурез улучшился и стал выше 2,0 мл/кг/ч со второго дня. Пациент провел неделю в отделении интенсивной терапии, после чего плановое лечение было возобновлено. Вторая операция прошла успешно. Рецидивов СРО не замечено. Функция почек пациента впоследствии улучшилась, уровень креатинина приблизился к нормальному. При дальнейшей реабилитации больной почувствовал себя восстановленным и вернулся домой через несколько недель после второй операции [10].

Из приведенного выше случая следует, что СРО, являясь препятствием для проведения длительной запланированной терапии для онкологических, – это контролируемый и поддающийся лечению процесс. Основной задачей врача является своевременное выявление признаков СРО и коррекция дальнейших действий для спасения жизни больного.

Обсуждение

Частота встречаемости СРО при гематологических видах рака варьирует от 21,1 до 75,5 %, при этом летальность составляет 27 %. При солидных опухолях СРО встречается реже, что, однако, может быть связано с недостаточностью диагностики синдрома при солидном раке, смертность же составляет до 40 %. Статистические данные о частоте встречаемости СРО в качестве непосредственной причины смерти отсутствуют, что может быть связано с поздней диагностикой синдрома и сложностью дифференциальной диагностики [1, 11].

Анализ данных о причинах смерти населения по Пензенской области показал, что в период с 2021 по 2023 г. зарегистрировано 3573 случая, когда ЗНО являлись либо первоначальной причиной смерти, либо сопутствующим патологическим состоянием. Из них 16 случаев сопровождалось СРО, что составляет 0,4 %. Наиболее распространен синдром среди ЗНО легких, бронхов (С34), что составляет 25 % от общего числа случаев СРО за период с 2021 по 2023 г., а также ЗНО сигмовидной кишки (С18), что составляет 12,5 %, и гортани (С32), что также составляет 12,5 %, несмотря на показания глобальной статистики с указанием наибольшей частоты встречаемости СРО у пациентов с гематологическими и лимфо-пролиферативными видами рака [8]. К оставшимся 50 % СРО (по одному случаю, 6,25 %) относятся печеночно-клеточный рак (С22), вторичное ЗНО других уточненных локализаций (С79), ЗНО большой срамной губы (С51), ЗНО кожи (С44), ЗНО соединительной и мягких тканей грудной клетки (С49), ЗНО языка (С01), ЗНО передней части дна полости рта (С04), ЗНО тела матки (С54).

Заключение

Поскольку СРО является тяжелым жизнеугрожающим состоянием, часто сопровождающим агрессивную терапию ЗНО, знание о нем и его своевременное определение значительно снизят смертность среди больных онкогематологическими заболеваниями. Для адекватной лабораторной и клинической диагностики СРО разработаны специальные шкалы, позволяющие отследить начальный этап развития патологии и скорректировать терапию. И хотя на данный момент разработаны методы купирования синдрома, лучшим способом борьбы с СРО является его профилактика, так как восстановление электролитного баланса организма требует остановки основного лечения и экстренного подбора подходящей для конкретного пациента терапии. Врач-онколог должен адекватно оценивать возможно-

сти назначаемых препаратов и прогнозировать не только возможное развитие, но и деградацию опухоли. Пациенты с высоким риском развития синдрома должны находиться на мониторинге в стационарных условиях и получать необходимые поддерживающие препараты для предотвращения возникновения патологии.

Согласно результатам проведенного исследования, СРО не имеет значимости в связи с низкой долей встречаемости среди других причин смерти онкологических больных, что составляет лишь 0,4 % от общей смертности за 2021–2023 гг.

Список литературы / References

1. Koura S., Parekh V., Parikh A.D., Kaur K., Dunn B.K. Spontaneous tumor lysis syndrome secondary to metastatic small cell lung cancer. *Cureus*. 2023;15(2):e34557. doi: 10.7759/cureus.34557
2. Cao L., Zhang W. Tumor lysis syndrome in a patient with advanced lung squamous cell carcinoma undergoing combined therapy with a programmed cell death protein 1 inhibitor and first-line chemotherapy: A case report. *Oncol. Lett.* 2024;28(2):380. doi: 10.3892/ol.2024.14513
3. Myint Z.W., Cho B.B., Tebit E.V., Goodner S.A., Stelow E.B., Weiss G.R., Fracasso P.M. Tumor lysis syndrome in a patient with metastatic non-small cell lung cancer: case report and literature review. *Cancer Treat. Commun.* 2015;4:10–14. doi: 10.1016/j.ctrc.2015.03.002
4. Lu J., Tan M., Cai Q. The Warburg effect in tumor progression: mitochondrial oxidative metabolism as an anti-metastasis mechanism. *Cancer Lett.* 2015;356(2 Pt A):156–164. doi: 10.1016/j.canlet.2014.04.001
5. Елисеева М.Е., Елисеев М.С. Гиперурикемия как фактор риска развития патологии почек и перспективы уратснижающей терапии. *Эффектив. фармакотерапия*. 2019;(15):26–30. doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-23-26-30
- Eliseeva M.E., Eliseev M.S. Hyperuricemia as a risk factor for development of renal pathology and the prospects for urate lowering therapy. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2019;(15):26–30. [In Russian]. doi: 10.33978/2307-3586-2019-15-23-26-30
6. Lupușoru G., Ailincăi I., Frățilă G., Ungureanu O., Andronesi A., Lupușoru M., Banu M., Văcăroiu I., Dina C., Sinescu I. Tumor lysis syndrome: an endless challenge in onco-nephrology. *Biomedicines*. 2022;10(5):1012. doi: 10.3390/biomedicines10051012
7. Alqurashi R.M., Tamim H.H., Alsubhi Z.D., Alzahrani A.A., Tashkandi E. Tumor lysis syndrome in patients with solid tumors: a systematic review of reported cases. *Cureus*. 2022;14(10):e30652. doi: 10.7759/cureus.30652
8. Матинян Н.В., Валиев Т.Т., Мартынов Л.А., Акимов В.П., Ковалева Е.А., Буйденко Ю.В. Синдром

острого лизиса опухоли: современное состояние проблемы. *Онкогематология*. 2022;17(4):185–195. doi: 10.17650/1818-8345-2022-17-4-185-195

Matinyan N.V., Valiev T.T., Martynov L.A., Aki-mov V.P., Kovaleva E.A., Bujdenok Yu.V. Tumor lysis syndrome: modern aspects of the problem. *Onkogematologiya = Oncohematology*. 2022;17(4):185–195. [In Russian]. doi: 10.17650/1818-8345-2022-17-4-185-195

9. Belay Y., Yirdaw K., Enawgaw B. Tumor lysis syndrome in patients with hematological ma-

lignancies. *J. Oncol.* 2017;2017:9684909. doi: 10.1155/2017/9684909

10. Cheung H.H., She W.H., Yap D.Y., Tsang S.H., Cheung T.T. A case report of tumor lysis syndrome after stage-one ALPPS. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(10):e29040. doi: 10.1097/MD.00000000000029040

11. Rivera-Gamma S., Davis M.E. CE: tumor lysis syndrome: an oncologic emergency. *Am. J. Nurs.* 2023;123(3):30–35. doi: 10.1097/01.NAJ.0000920996.75505.c2

Сведения об авторах:

Комарова Екатерина Валентиновна, к.б.н., ORCID: 0000-0002-1333-0151, e-mail: ekaterina-log@inbox.ru

Федорова Мария Геннадьевна, к.м.н., ORCID: 0000-0003-4177-8460, e-mail: fedorovamerry@gmail.com

Пивцаева Елизавета Константиновна, ORCID: 0009-0008-8720-4570, e-mail: Pivtsaeva_liza13@mail.ru

Трифонов Софья Константиновна, ORCID: 0009-0002-7361-5738, e-mail: sofatrifonova13@gmail.com

Information about the authors:

Ekaterina V. Komarova, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-1333-0151, e-mail: ekaterina-log@inbox.ru

Mariya G. Fedorova, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-4177-8460, e-mail: fedorovamerry@gmail.com

Elizaveta K. Pivtsaeva, ORCID: 0009-0008-8720-4570, e-mail: Pivtsaeva_liza13@mail.ru

Sofia K. Trifonova, ORCID: 0009-0002-7361-5738, e-mail: sofatrifonova13@gmail.com

Поступила в редакцию 12.12.2024

После доработки 26.03.2025

Принята к публикации 24.04.2025

Received 12.12.2024

Revision received 26.03.2025

Accepted 24.04.2025