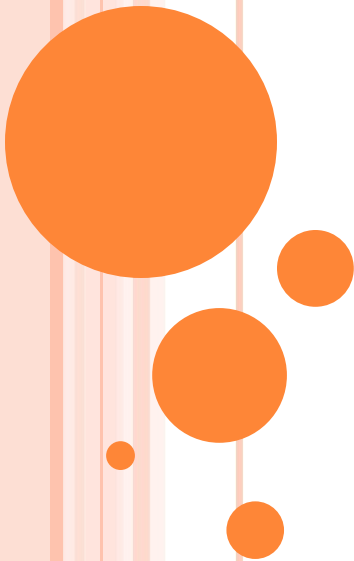


სიმსივნის ლიზის სინდრომი

ჰემატოლოგის რეკომენდაცია



სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი
ნინო შარაშენიძე
ჰემატოლოგი

რა არის სიმსივნის ლიზისის სინდრომი

- სიმსივნის ლიზისის სინდრომი ესაა სიმსივნური უჯრედების სწრაფი დაშლის სინდრომი, რომელიც თავის მხრივ წარმოადგენს საპასუხო და ადექვატურ რეაქციას ქიმიოთერაპიაზე.
- ერთი შეხედვით, სამედიცინო თვალსაზრისით ესაა სასურველი შედეგი.

თუმცა სიმსივნის ლიზისის სინდრომი წარმოადგენს უკიდურესად მძიმე , ხშირ შემთხვევაში სიცოცხლესთან შეუთავსებელ გართულებას ადამიანის ორგანიზმისთვის.



რაში მდგომარეობს სიმსივნის
ლიზისის სინდრომის საშიშროება
რომელით თავის თავში აერთიანებს
რამოდენიმე მნიშვნელოვან
სიმპტომს და მექანიზმს



სიმპტომი

- **ჰიპერგლიკემია** . ანუ ქსოვილის დაშლის შედეგად კალიუმის სწრაფი გადმოტყორცნა სისხლში. სწორედ ჰიპერკალემია ხდება უხშირესი მიზეზი გულის უეცარი გაჩერების
- **ჰიპერფოსფორემია**
- **ჰიპოკალცემია**. გამოთავისუფლებული კალციუმი ძალიან სწრაფად უკავშირდება გამოთავისუფლებულ ფოსფორს და წარმოქმნის ცუდად ხსნად ნაერთს. შესაბამისად პერიფერიულ სისხლში სწრაფად ვითარდება ჰიპოკალცემია
- **ჰიპერურიკემია** - არაბუნებრივად მაღალი და ორგანიზმისთვის უჩვეულო შარდმჟავა მარილების დაგროვება



კლინიკური გამოვლინება

- ჰიპერკალემია

კლინიკურად ვლინდება: გულისრევა, ანორექსია, ღებინება, დიარეა, ნერვ-კუნთოვანი და კარდიოლოგიური დარღვევები;

- ჰიპერფოსფატემია

კლინიკურად ვლინდება: გულისრევა, ღებინება, დიარეა, ლეთარგია, კრამპები.

- ჰიპოკალცემია

კლინიკურად ვლინდება:

კუნთოვანი (კრამპები და სპაზმები, პარესთეზიები), კარდიოვასკულური (ვენტრიკულური არითმია, ბლოკი, ჰიპოტენზია, გახანგრძლივებული QT ინტერვალი)

ნევროლოგიური დარღვევები (კონფუზია, დელირიუმი, ჰალუცინაციები)



TLS-ის ლაბორატორიული დეფინიცია ემყარება

შარდმჟავა	>476მიკრომოლ/ლ ან საწისი დონიდან 25%-ით ზრდა
კალიუმი	>6მმოლ/ლ ან საწისი დონიდან 25%-ით ზრდა
კალციუმი	<1,75მმოლ/ლ ან საწისი დონიდან 25%-ით ზრდა
ფოსფატი	>1.45მმოლ/ლ ან საწისი დონიდან 25%-ით ზრდა



დამატებითი კრიტერიუმები:

- LDH-ის მატება.
 - კრეატინინის მომატება ნორმაზე 1,5-ჯერ და მეტი
 - შარდოვანას რაოდენობრივი მომატება
 - შარდის Ph <5
 - ეკგ: არითმია.
-
- TLS-ად ითვლება მდგომარეობა თუ დადებითია ჩამოთვლილი კრიტერიუმებიდან მინიმუმ 2 მაჩვენებელი



- მაღალი რისკი:
- ბარკიტის ლიმფომა ან ბარკიტის მსგავსი ლიმფომა;
- ლიმფობლასტური ლიმფომა;
- ALL ლეიკოციტით $>100.0 \times 10^9/l$
- AML ლეიკოციტით $>100.0 \times 10^9/l$
- CML ლეიკოციტით $>100.0 \times 10^9/l$
- ან თუ ლეიკოციტი $<100.0 \times 10^9/l$ და LDH ნორმაზე მაღალია ორჯერ;
- მაღალავთვისებიანობის ლიმფომა „ბალკი“ დაზიანებით, რაც გულისხმობს სიმსივნურ წარმონაქმნს >10 სმ და LDH-ის მატება ნორმაზე 2-ჯერ მაღლა.
- ნაწლავის სიმსივნე III IV სტადია



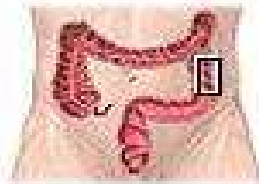
რისკ-ფაქტორები:

- დიდი სიმსივნური მასა;
- მაღალი ავთვისებიანობის სიმსივნეები სწრაფი პროლიფერაციით
- ანამნეზში არსებული თირკმლის უკმარისობა ან საკუთრივ სიმსივნის გამო განვითარებული თირკმლის უკმარისობა.
- ხანდაზმული ასაკი
- მკურნალობა სპეციფიკური აგენტებით.
- რამოდენიმე მედიკამენტის, რომელიც ზრდის სისხლში შარდმჟავას დონეს, ერთდროული გამოყენება.

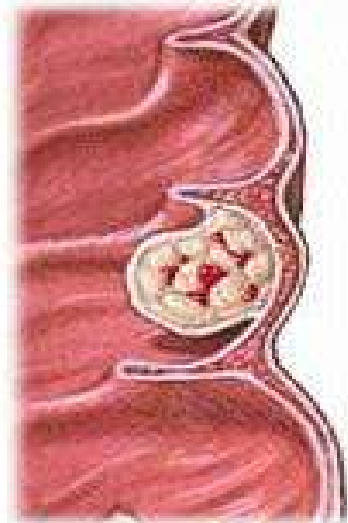
ალკოჰოლი, ასკორბინის მჟავა, ასპირინი, კოფეინი, ცისპლატინი, დიაზოქსიდი, თიაზიდები, ადრენალინი, ეთამბუტოლი, ლევოდოპა, მეთილდოპა, ნიკოტინის მჟავა, პირაზინამიდი, ფენოთიაზინები და თეოფილინი.



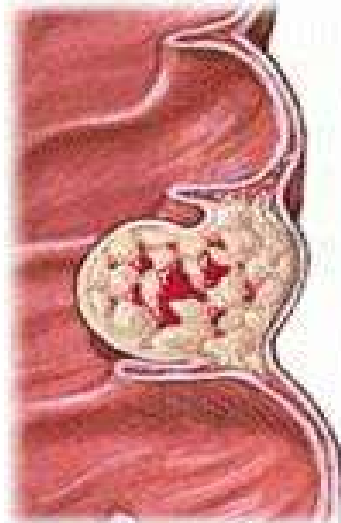
ნაწლავის სიმსივნე



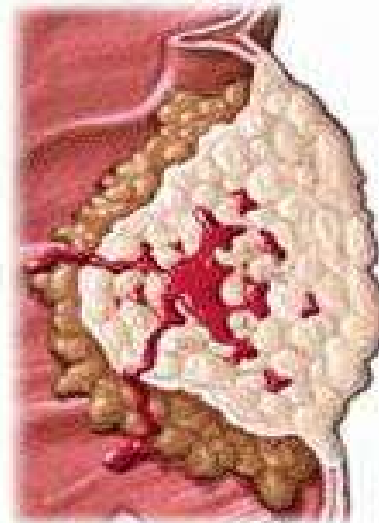
Стадии рака кишечника



Стадия 2



Стадия 3



Стадия 4



მოსაზრება იმის შესახებ, რომ
სიმსივნის ლიზისის სინდრომი
შეიძლება განვითარდეს
ქიმიოთერაპიის მოგვიანებით
ეტაპზე მცდარია.

სიმსივნის ლიზისის სინდრომი
როგორც წესი ვითარდება
ქიმიოთერაპიის პროცედურების
დაწყებიდან **პირველ 24 საათში**.



დიაგნოზი:

პირველ რიგში ქიმიოთერაპიის დაწყებამდე დეტალურად უნდა გამოვიკვლიოთ სისხლის და შარდის შემდეგი მაჩვენებლები.

- Ca, K, Na, ფოსფორი, შარდმჟავა, კრეატინინი, შარდმჟავა მარილები სისხლში.
განსაკუთრებულად მნიშვნელოვანია 24 საათიან ინტერვალში დიურეზის გამოკვლევა. მიღებული და გამოყოფილი შარდის რაოდენობა.
- სამკურნალო პროცედურების დაწყებამდე ისაზღვრება არტერიული წნევა, გროვდება დეტალური ანამნეზი - განსაკუთრებით გულ-სისხლძარღვთა სისტემის მხრივ და ფასდება ნევროლოგიური სტატუსი.



აღნიშნული მაჩვენებლები აუცილებელია შეფასდეს
შემდგომში ყოველ 4 საათში პროცედურის
დაწყებიდან პირველი 24 საათის განმავლობაში
განსაკუთრებით.

მნიშვნელოვანი ცვლილებების შემთხვევაში,
არასათანადო და არადროული დახმარების
პირობებში, სიმსივნის ლიზისის სინდრომი
სწრაფად ვითარდება.

შემთხვევათა თითქმის 45% დგება ლეტალური
გამოსავალი.



როგორია სიმსივნის ლიზისის განვითარების მექანიზმი?

- ქიმიოთერაპიის გავლენით სიმსივნური უჯრედების მემბრანები სწრაფად იშლება, რის შედეგადაც სისხლის მიმოქცევის სისტემაში სწრაფად ხვდება **ელექტროლიტები და მეტაბოლური ცვლის პროდუქტები**.
- სიმსივნური ქსოვილის დაშლის შედეგად გამოთავისუფლებული ნივთიერებების პლაზმური კლირენსი მნიშვნელოვნად დაბალია, ვიდრე დრო, რომლის განმავლობაშიც მათი დრენირება ხდება სისხლში. **სწორედ ეს დისბალანსი ქმნის საფუძველს იმ ჯაჭვური რეაქციისა, რომელსაც საბოლოოდ მივყავართ ურთულეს მეტაბოლურ დარღვევებთან.**



პირველადი კლინიკური გამოვლინება

- ძილიანობა
- კლონური კრუნჩხვები (ჯერ კიდევ უშუალოდ ქიმიოთერაპიის პროცესში. უნდა ითქვას, რომ კრუნჩხვები არის იშვიათი და მცირევადიანი)
- არითმია
- ღვიძლის, ფილტვის და სუნთქვის მწვავე უკმარისობა
- მინერალური დისბალანსი და მისი შედეგი არითმია, ასისტოლია და გულის უეცარი გაჩერება.

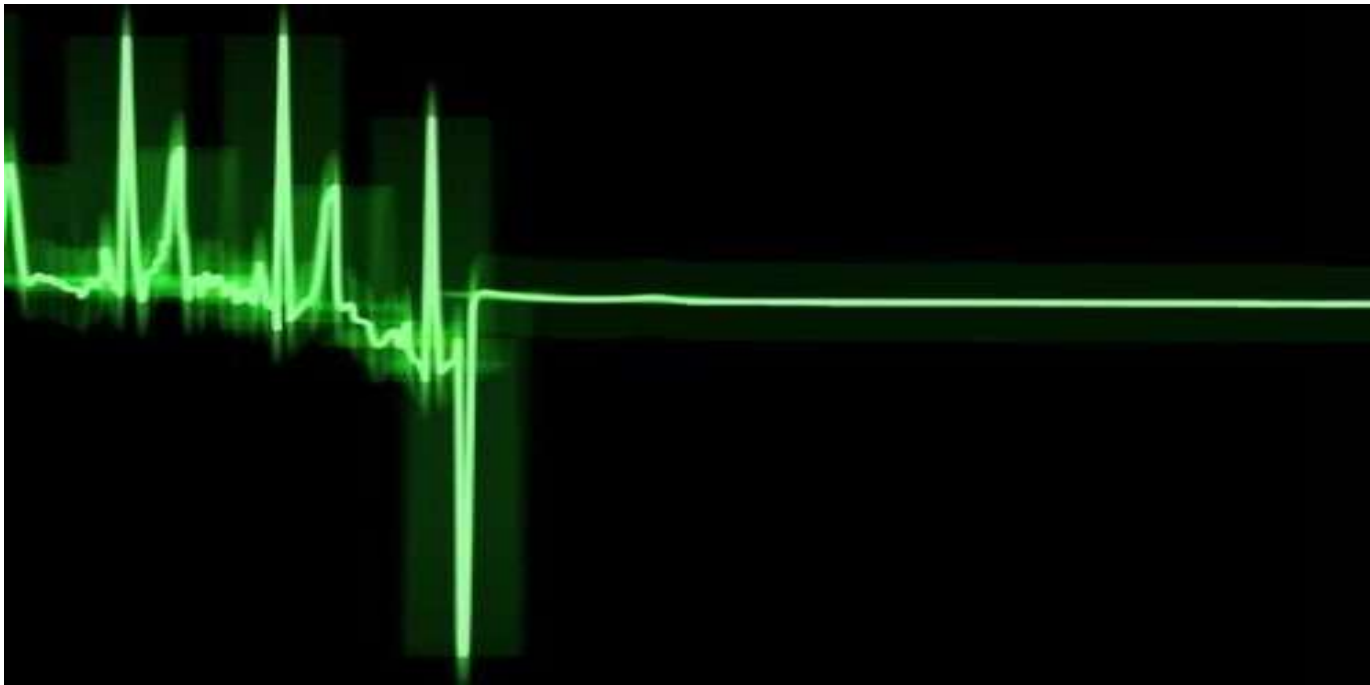


გართულებები



1. უეცარი სიკვდილი - გულის გაჩერება

მინერალური დისბალანსის პირობებში სწრაფად ვითარდება გულის კუმშვადობის დაქვეითება, რასაც საბოლოოდ მიყვავართ არტერიულ ჰიპოტონიამდე. ვითარდება ლაქტატ აციდოზი (ანუ ირღვევა ქსოვილოვანი პერფუზია) და ვითარდება ოქსიდაციური სტრესი.



2. თირკმლის მწვავე უკმარისობა

--მეტაბოლიზმის შედეგად (უპირატესად ღვიძლში) ნუკლეინის მჟავებიდან სინთეზირდება შარდმჟავა ქსანტინი და ჰიპოქსანტინი.

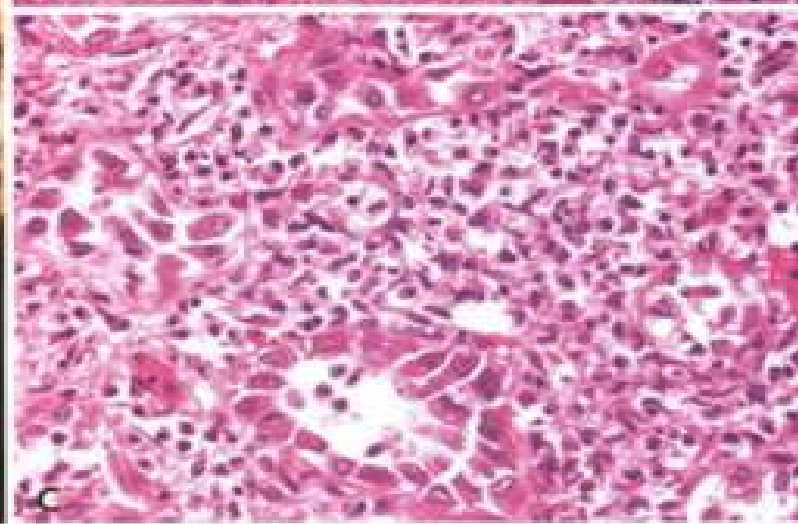
--ლაქტატ-აციდოზის, არტერიული ჰიპოტონიის, ანთებითი პროცესების აქტიურობის პირობებში გაძნელებულია თირკმლის მიერ ციტოლიზის პროდუქტების გამოყოფა. შარდმჟავას ძნელად ხსნადი მარილები (ურატები) ქსანტინი და ჰიპოქსანტინი გროვდებიან (გამოკრისტალდებიან) თირკმლის უჯრედებში და ვითარდება ურატული ნეფროპათია.

--დამატებით ნეფროკალცინოზის მიზეზი ხდება კალციუმის ფოსფატები.

--ურატებისა და ფოსფატების კრისტალიზაციას თან ახლავს ანთებითი რეაქცია, რაც თავის მხრივ იწვევს თირკმლის ქსოვილის შეშუპებას და შესაბამისად თირკმლის სადინრების ობსტრუქციას.

საყურადღებოა ის ფაქტი, რომ თირკმლის დაზიანების ხარისხი უპირატესად ისაზღვრება გლომერულური ფილტრაციის ხარისხით და სადღეღამისო დიურეზით. ნაკლებად კრეატინინის რაოდენობით.





3. კაპილარების დაზიანების სინდრომი

Sistemis capillary leak syndrome- SCLS

- კაპილარების დიდი განვადობა ხასიათდება სიმპტომთა ტრიადით:
- ჰიპოალბუმინემია
- ჰიპონატრემია
- ჰიპოვოლემია.

აღნიშნული სინდრომი ყველაზე ხშირად ვითარდება ლიმფოიდური რიგის ლეიკემიების დროს.

ერთ-ერთ მთავარ მიზეზს წარმოადგენს ციტოკინების ვაზოაქტიური სუბსტანციების სწრაფი გადმოტყორცნა მასიური ციტოლიზის ფონზე.

შედეგად ვითარდება ჰიპოტენზია და ტუბულარული ნეფროზი.



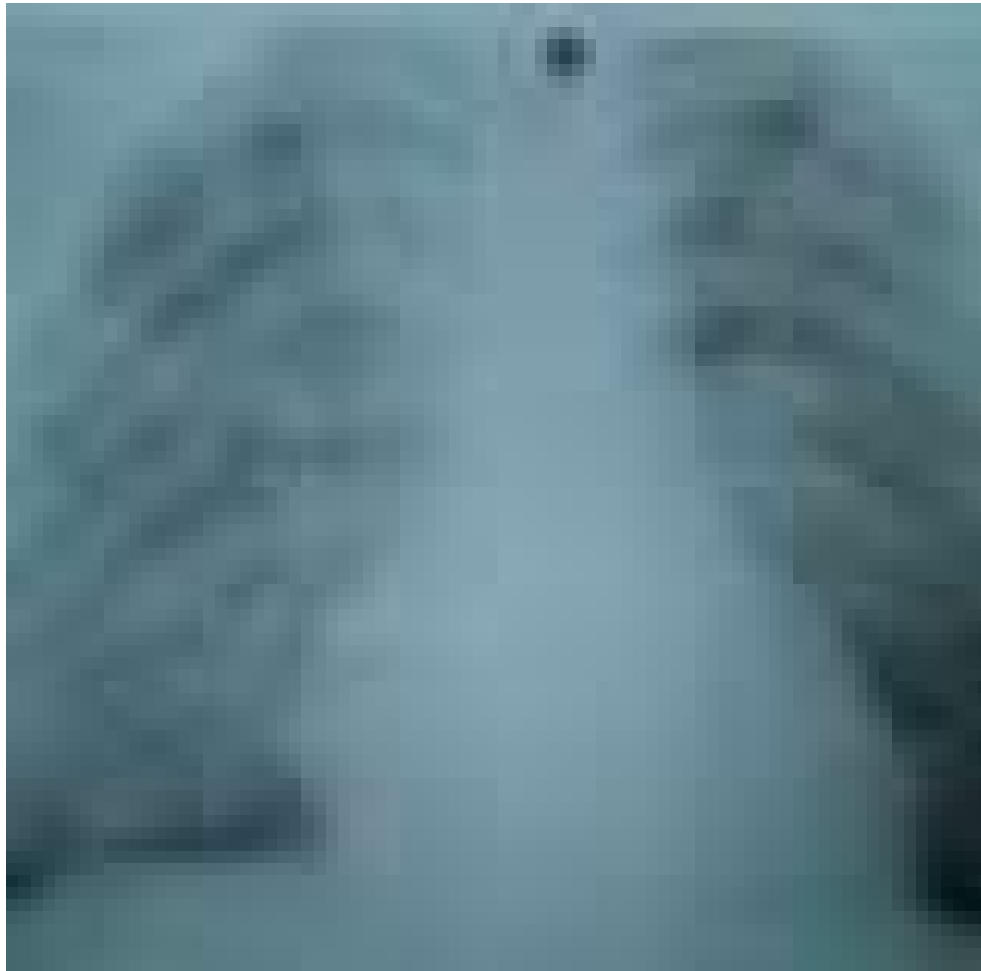
4. ფილტვის მწვავე დაზიანება და უკმარისობა

უპირატესად გვხვდება მიელოპროლიფერაციული დაავადებების დროს, პრომიელოციტური ლეიკემიის, მონობლასტური და მიელო-მონობლასტური ლეიკემიის დროს. აღნიშნული პათოლოგია ვითარდება ჰიპერლეიკოციტოზის პირობებში.

სიმსივნური უჯრედებიდან ტოქსიური სუბსტანციების და ციტოკინების გამოთავისუფლების შედეგად ვითარდება სისხლძარღვის კედლის შევიწროვება, რაც თავის მხრივ ხდება საფუძველი ინტრაპულმონური ჰემორაგიის და დისტრეს სინდრომის.



ფილტვის მწვავე უკმარისობა



5. სისტემური ანთების სინდრომი.

სისხლის მიმოქცევის სისტემაში გადმოიტყორცნება ციტოკინები და ვაზოაქტიური ნივთიერებები, რომლებიც ააქტიურებენ უჯრედის ენდოთელს და აზიანებენ მას. შემდგომში ხდება ანთებითი რეაქციის იმუნური მექანიზმის აქტივაცია.

შედეგად ირღვევა ქსოვილოვანი პერფუზია, ვითარდება ქსოვილოვანი აციდოზი- საბოლოოდ ჰიპოქსია და ჰიპოვოლემია.



6. ნერვული სისტემის მწვავე დაზიანება.

მეტაბოლური, ჰემოდინამიკური, რესპირატორული და რენალური დარღვევები იწვევს ნერვული სისტემის სწრაფ დაზიანებას.

ვითარდება თავის ტვინის შეშუპება, კრუნჩხვა, ცნობიერების დათრგუნვა და კომა.

კრუნჩხვა განპირობებულია როგორც მეტაბოლური დარღვევებით, ასევე ჰიპოკალცემიით, ჰიპერფოსფატემიით და ტვინის ქერქის ფუნქციის დარღვევით.



სიმსივნის ლიზისის სინდრომის კლასიფიკაცია განისაზღვრება
კაირო ბიშოპის კლასიფიკაციის 5 საფეხურით.

1. გავრცელებული სიმსივნე
ორგანოების ინფილტრაცია
განსაკუთრებულად დიდი სიმსივნური კერა
ძვლის ტვინის დაზიანება
2. მაღალპროლიფერაციული სიმსივნე და LDH
მაღალი მაჩვენებელი
3. ქიმიოთერაპიისადმი მაღალი მგრძნობელობა და
მაღალდოზირებული ქიმიოთერაპია.
4. უკვე არსებული ორგანოპათია და ქრონიკული
დაავადებები
5. მინერალური დისბალანსი ქიმიოთერაპიის
დაწყებამდე.



- 3 და მეტი მიზეზის არსებობა უკვე ქმნის საფუძვლს მოსალოდნელი სიმსივნის ღირისის განვითარების მაღალი ალბათობის.
- 4 მიზეზი - კომატოზური მდგომარეობა
- 5 მიზეზის არსებობა - სავარაუდო სიკვდილი.



დაავადებათა ჩამონათვალი, რომლის დროსაც ყველაზე ხშირად ვითარდება სიმსივნის ღიზისის სინდრომი.

- ბერკიტის ლიმფომა
- ლიმფობლასტური ლიმფომა
- დიფუზური მსხვილუჯრედული ლიმფომა
- მიელო-მონობლასტური ლეიკემია
- პრომიელოციტური ლეიკემია
- ქრონიკული ლიმფოციტური ლეიკემია, როცა ლეიკოციტების რაოდენობა $100,0 \cdot 10^9$ ლ აღემატება.



პრევენცია
სიმსივნის ლიზისის სინდრომის პრევენციის ოქროს
სტანდარტს წარმოადგენს:

- **ინფუზიური თერაპია.** პირველადი მოცულობა საინფუზიო ხსნარის შეადგენს 3ლ/მ². საჭიროების შემთხვევაში შეიძლება რაოდენობა გაიზარდოს 5ლ/მ²-მდე.
- - რინგერი, 5% გლუკოზა და 0.9% NaCl. არავითარ შემთხვევაში K შემცველი ხსნარი. ი.ვ. გამოყენებული სითხეების რაოდენობა უნდა შეესაბამებოდეს შარდის გამოყოფას (შარდი უნდა გამოიყოს 100მლ/მ²/სთში);
- თუ დიურეზი არაადექვატურია უმჯობესია გამოვიყენოთ **მარყუჟოვანი დიურეტიკები**



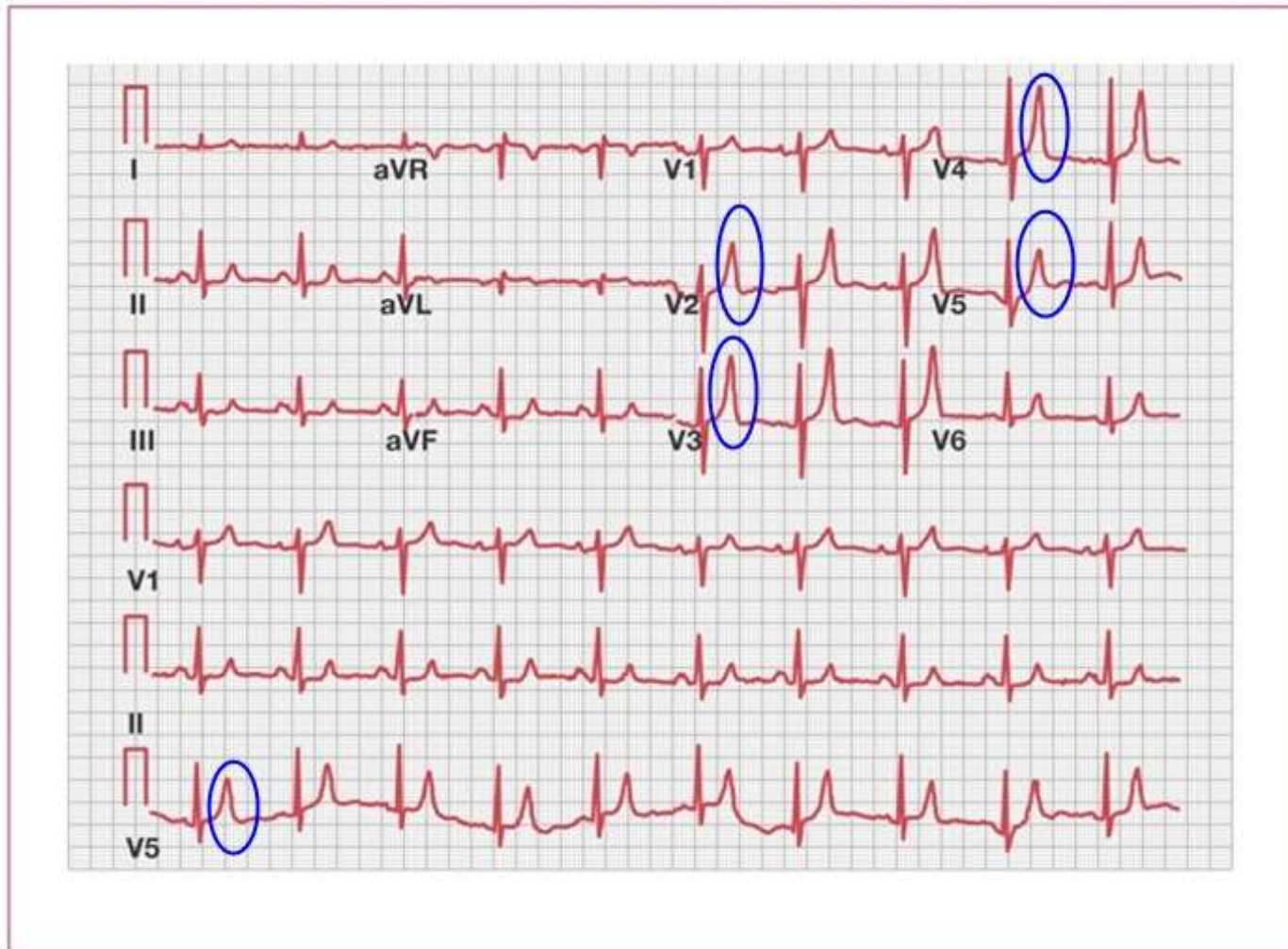
- **შარდმდენი პრეპარატები**- უპირატესად ფუროსემიდი 1-10მგ/კგ სადღეღამისოდ. თუმცა შარდმდენი გამოიყენება მხოლოდ დიურეზის დაქვეითების შემთხვევაში.
- **შარდის ალკალიზაცია**. ნატრიუმის ბიკარბონატი 40-80მმოლ/ლ-ზე. ვიდრე შარდის PH არ მიაღწევს 7. ბიკარბონატი იძლევა საშუალებას ურატების დაშლის, აუმჯობესებს თირკმელის ქსოვილის სისხლის მომარაგებას, გადააყავს კალიუმი უჯრედში და ასტაბილურებს მიოკარდს.
- **ფოსფორის შემცველი პროდუქტების და პრეპარატების სრული შეზღუდვა.**
- **ლეიკოფერეზის გამოყენება**
- **ქსანთინოქსიდაზას ინჰიბიტორების გამოყენება** (ალოპურინოლი, მილურიტი, ადენურიკი)



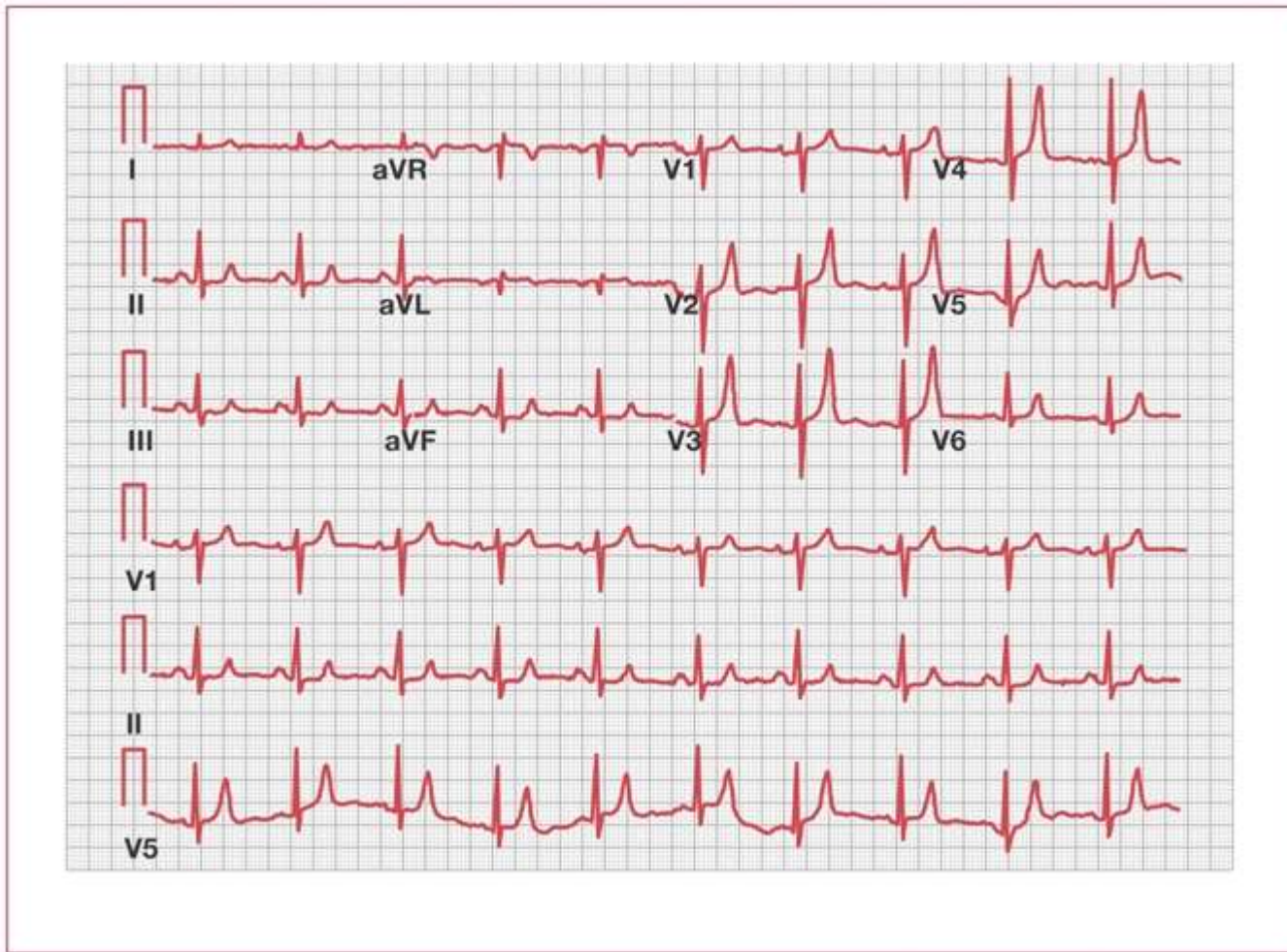
- მაქსიმალურად უნდა შევიკავოთ თავი **ერიტროციტარული მასის ტრანსფუზიისგან**, განსაკუთრებით მაღალი ლეიკოციტოზის დროს, რათა თავიდან ავიცილოთ ვისკოზური სინდრომი.
- **ჰიპერკალემიის დროული და ადექვატური მართვა** (10% გლუკოზა ინსულინით, ნატრიუმის ბიკარბონატი და მთელ რიგ შემთხვევებში დიალიზი).
- ელექტროკარდიოგრამაზე **QRS** კომპლექსის გახანგრძლივების შემთხვევაში, ან T მაღალი კბილის დროს ი.ვ ნაკადად შეჰყავთ 10% კალციუმის გლუკონატი. თუმცა აღნიშნული პროცედურა სახიფათოა მოსალოდნელი ბრადიკარდიის თვალსაზრისით.



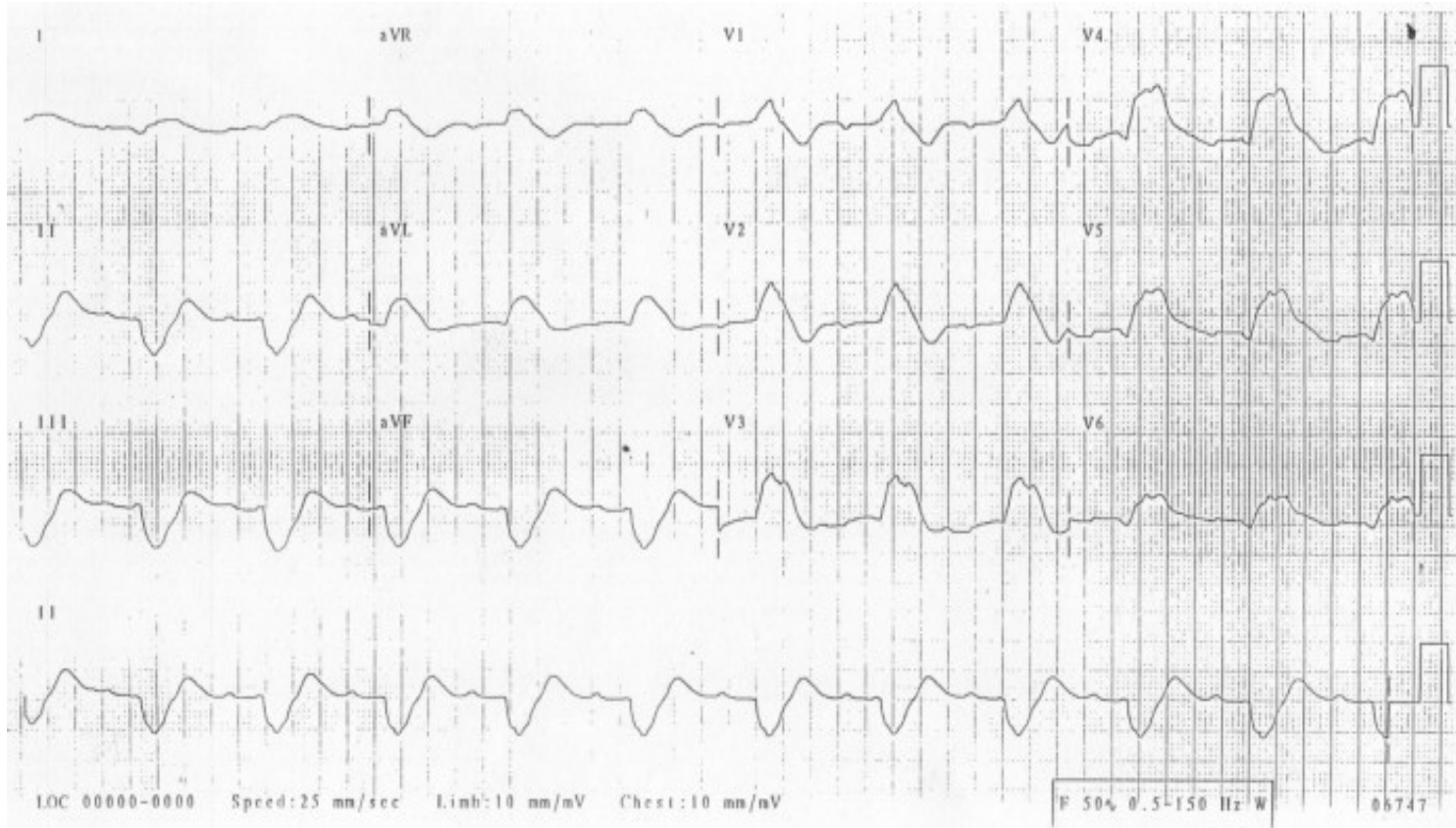
მაღალი T კბილი



ელექტროკარდიოგრამა ჰიპერკალემია



ელექტრო კარდიოგრამა ჰიპერკალემია



ჰემატოლოგიაში არჩევის თერაპია

ქსანთინოქსიდაზას ინჰიბიტორები

ალოპურინოლი

მილურიტი

ახალი თაობა - ადენურიკი



- პრეპარატები წარმოადგენს ქსანთინოქსიდაზას მაღალსელექტიურ ინჰიბიტორს. ისინი თრგუნავენ პურინების კატაბოლიზმის პროცესს. მათი ინჰიბიცია ამცირებს შარდმჟავას დონეს (კარდიოვასკულარული რისკის ფაქტორი) და ოქსიდაციურ სტრესს სისხლძარღვებში.
- მედიკამენტები ეფექტურია თირკმელების მსუბუქი და საშუალო უკმარისობის მქონე პაციენტებში.
- მედიკამენტები (გამონაკლისი ადენურიკი) საჭიროებენ დოზის კორექციას თირკმელების მსუბუქი და საშუალო უკმარისობის მქონეახალგაზრდაა საშუალო ასაკის პაციენტებში.
- ნაკლებად საჭიროებენ დოზის კორექციას ხანში შესულ პაციენტებში
- ზოგადად მათი გამოყენება შესაძლებელია არასტეროიდულ ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდებთან, ვარფარინთან, ჰიდროქლორთიადიზთან და ანტაციდებთან ერთად.



პაციენტებს, ალერგიით ალოპურიინოლზე,
შეთავაზებულ უნდა იქნეს რასბურიკაზა.

- რასბურიკაზას საპროფილაქტიკო ლიცენზირებული დოზაა

0,2მგ/კგ დღეში ი.ვ. მაქსიმუმ 7 დღე.

რასბურიკაზა 7,5მგ ი.ვ. + Sol.NaCl 0,9% 50ml 30 წუთის განმავლობაში ინფუზია ერთჯერადად ქიმიოთერაპიამდე 30-60წუთით ადრე.

- მეორე დოზა გამოყენებულ შეიძლება იქნას ინდივიდუალურ შემთხვევებში.

თუმცა პრაქტიკის გათვალისწინებით მაღალი რისკის პაციენტებში უპირატესობა მიენიჭა პრეპარატის ერთჯერადად გამოყენებას.



ამრიგად შეიძლება ითქვას,
რომ სიმსივნის ლიზისის
სინდრომი ესაა უკიდურესად
მძიმე გართულება, რომლის
თავიდან აცილება
გაცილებით ადვილია, ვიდრე
მისი მართვა.

