

## **Глава 7**

# **НЕОТЛОЖНЫЕ СОСТОЯНИЯ В ОНКОЛОГИИ. КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ**

7.1 Компрессия спинного мозга

7.2 Синдром верхней полой вены

7.3 Гиперкальциемия

7.4 Синдром распада опухоли

7.5 Анафилаксия

7.6 Отек головного мозга

7.7 Использованная литература – 16 источников

Неотложные состояния в онкологии могут связаны:

- с распространением опухолевого процесса (компрессия спинного мозга, синдром верхней полой вены, гиперкальциемия);
- слечением противоопухолевыми агентами (синдром распада опухоли, анафилаксия).

## 7.1 Компрессия спинного мозга

Компрессия спинного мозга – тяжелое и частое осложнение онкологического заболевания, которая обусловлена сдавлением спинного мозга метастазами в эпидуральное пространство, повреждающим действием костными фрагментами, интрамедулярными метастазами, смещением позвонков. Поражение эпидурального пространства происходит различными путями. Типичным вариантом является метастаз в тело позвонка с последующей инвазией в переднее эпидуральное пространство. Наиболее часто бывает при метастатическом раке молочной и предстательной желез, раке легкого, почки, опухоли желудочно-кишечного тракта. Паравертебральные опухоли могут проникать в спинномозговой канал путем непосредственного распространения через межпозвоночные отверстия. Этот путь является типичным для неходжкинской лимфомы, лимфогранулематоза.

Принципиально сдавление спинного мозга может наблюдаться на любом уровне, однако, часто бывает на уровне грудного отдела (70%), реже – поясничного (20%) и шейного (10%).

**Клиника** компрессии спинного мозга характеризуется тетрадой клинических симптомов:

- болями (локального или радикулярного характера), обусловленные растяжением или сдавлением периостальных рецепторов или компрессией позвонка, усиливающиеся при кашле, чихании, подтягивании;
- прогрессирующей мышечной слабостью, которая чаще проявляется жалобами на тяжесть, “одеревенение” нижних конечностей, их “волочение” при ходьбе;
- дисфункцией вегетативной нервной системы, проявляющейся в виде острых или постепенно нарастающих нарушений функции органов малого таза;
- нарушением чувствительности по типу парестезии, анестезии и ощущения холода.

### **Диагностика:**

- неврологическое и физикальное (перкуссия позвоночника, оценка двигательной и сенсорной слабости, пассивное сгибание шеи, подъем выпрямленной ноги, “булавочная” проба от пальцев стопы до головы для установления чувствительности;
- рентгенологическое исследование позвоночника в прямой и боковой проекциях, при котором выявляют изменение тела позвонка на уровне компрессии спинного мозга);
- магнитно-резонансная томография (МРТ) является лучшим методом диагностики, компьютерная томография (КТ) с контрастированием – его альтернатива. Эти исследования являются стандартом для диагностики компрессии спинного мозга;
- при установке диагноза можно начинать с в/в введением дексаметазона, который уменьшает отек спинного мозга.

**Лечение.** Как только диагностирована компрессия спинного мозга, следует безотлагательно начать лечение, так как нередко выраженная слабость в течение нескольких часов может перейти в необратимую параллелию.

Неотложные мероприятия:

- иммобилизация позвоночника, если таковой не было, с помощью жесткого щита, специальных ортопедических корсетов, воротников;
- назначение кортикостероидных гормонов, способствующих уменьшению отека спинного мозга (высокие дозы дексаметазона по следующей схеме: однократное в/в введение 20 мг дексаметазона с последующим ежедневным применением его перорально по 8 мг в течение 10 дней, затем по 4 мг в сутки в течение 2 недель, затем – поддерживающая доза 2 мг постоянно);
- параллельно с дексаметазоном назначаются мочегонные, препараты калия, сосудистые препараты (трентал);
- при наличии радиочувствительной первичной опухоли (рак молочной и предстательной желез, множественная миелома, лимфома, мелкоклеточный рак легкого, при стабильности позвоночника применяется лучевая терапия, по 4 Гр. ежедневно в течение 3 дней, затем по 2-265 Гр. ежедневно до СОД 40-45 Гр. Лучевая терапия позволяет добиться положительного лечебного эффекта в 30-50% случаев (В.М.Моисеенко с соавт., 1997, D.M. Abraham, C. Allegra, 2001).
- При наличии клинических признаков нестабильности позвоночника, сдавление нервных стволов вследствие прямого распространения опухоли, расположенный паравертебрально, непереносимые боли, нечувствительные к лучевой терапии (рак почки, аденокарцинома ЖКТ) применяется хирургическое лечение. Стандартной операцией считается декомпрессионная ламинэктомия. Некоторыми исследователями предлагаются операции резекции тел позвонков с последующим их протезированием метастатическими или синтетическими пластинками.
- Когда нельзя проводить ни лучевую терапию, ни оперативное лечение при опухолях, чувствительных к цитостатикам, применяется моно- или полихимиотерапия.

## 7.2 Синдром верхней полой вены (СВПВ)

Синдром верхней полой вены (СВПВ) – неотложное состояние, связанное с нарушением кровообращения в бассейне верхней полой вены. Причиной развития СВПВ являются три основных патологических процесса:

- сдавление вены извне;
- прорастание стенки вены злокачественной опухолью;
- тромбоз верхней полой вены.

К злокачественным опухолям, которые наиболее часто (80-90%) осложняются СВПВ, относятся следующие:

- неходжкинские лимфомы в переднем средостении;
- рак правого легкого;
- метастатические формы рака молочной железы, яичка;
- меланома;
- саркома, особенно злокачественная фиброзная гистiocитoма.

**Клиника.** Пациенты с СВПВ обычно жалуются на удушье, ортопноэ, ночные приступы удушья, отечность лица, шеи, верхних конечностей, иногда на осиплость голоса, кашель, дисфагию, боли в грудной клетке, обмороки. При дополнительных исследованиях можно выявить развитие коллатералей в грудной клетке выше уровня пережатия.

**Диагностика.** Для диагностики СВГВ может быть достаточно данных клиники и физикального обследования. При отсутствии морфологического диагноза необходимо проведение всех возможных исследований для верификации диагноза (цитологическое исследование мокроты, бронхоскопия, медиастиноскопия, пункционная биопсия под контролем КТ и рентгенологическое исследование грудной клетки, включая КТ, доплеровское ультразвуковое исследование сонных и надключичных вен).

**Лечение.** Экстренные симптоматические мероприятия необходимо направить на спасение жизни больного, обеспечивать поступление воздуха в легкие, ликвидировать непроходимость верхней полой вены и сдавление органов средостения. Кроме покоя, возвышенного положения, оксигенотерапии, иногда могут потребоваться трахеостомия, интубация, введение противосудорожных средств. Показано применение диуретиков (фуросемид, маннитол) и кортикостероидов.

Лучевая терапия укрупненными фракциями (по 4-5 Гр.) за несколько дней с последующим снижением до стандартных доз до СОД 40-45 Гр. (рак молочной железы, рак предстательной железы).

Противоопухолевую химиотерапию в качестве первой линии предпочтительнее проводить при наличии опухолей, высокочувствительных к цитостатикам (лимфопрлиферативные опухоли, миелома, герминогенные опухоли, мелкоклеточный рак легкого).

Наилучшим методом лечения является последовательное применение химиотерапии, а затем облучение.

При тромбозе показано лечение антикоагулянтами или фибринолитическими препаратами. Лечение лучше начинать с применения стрептокиназы – 250000 ед. в/в струйно в течение более чем за 30 минут, затем назначаются гепарин.

### 7.3 Гиперкальциемия

**Гиперкальциемия** – наиболее частое угрожающее жизни нарушение метаболизма при распространенных злокачественных опухолях (рак молочной железы, рак предстательной железы, рак легкого, множественная миелома). Известны два механизма развития этого осложнения:

- локальная метастатическая деструкция кости;
- генерализованный остеолит, обусловленный выделением опухолью гуморальных факторов (парагормональный белок).

В обоих случаях наблюдается усиление костной резорбции. Непосредственная локальная инвазия костной ткани опухолевыми клетками, активированными остеокластами, стимулирует высвобождение кальция в кровь до уровня, который превышает экскреторные возможности почек.

Костная резорбция усугубляется цитокинами, которые продуцируются инвазивными опухолевыми клетками.

**Симптоматика и лабораторные данные.** Достаточно рано могут выявляться полиурия и никтурия, вызванные нарушением концентрационной функции почек. Общие симптомы – анорексия, тошнота, мышечная слабость, запоры, быстрая утомляемость. Гиперкальциемия может вызвать серьезное обезвоживание, азотемию, ступор, кому и сердечно-сосудистый коллапс.

Вместе с гиперкальциемией в лабораторных анализах можно выявить гипокальциемию и повышение креатинина крови.



В основном клинические симптомы появляются при уровне кальция в сыворотке крови выше 2,9-3,0 ммоль/л. Тяжелой принято считать гиперкальциемию 3,7 ммоль/л или выше. Это требует неотложного лечения. Когда уровень кальция становится равным 3,7-4,0 ммоль/л или выше, развивается кома и остановка сердца.

**Лечение.** Больные с гиперкальциемией требуют постоянного мониторинга показателей: гемодинамики, диуреза, водного и электролитного баланса, креатинина, мочевины крови. Многими авторами предложена следующая схема лечения (В.Б. Кондратьев с соавт., 2000, Bilezikian J.P. et. al, 1992):

- регидратация: введение 0,9% раствора натрия хлорида в количестве 3-6 л в первые 24 часа;

- после восстановления объема циркулирующей крови можно форсировать диурез. Вливание в/в 250-500 мл раствора хлорида натрия с введением по 20-40 мг фуросемида каждые 2-4 часа в зависимости от количества выводимого кальция с мочой и содержания кальция в сыворотке крови.

- бисфосфонаты (сильные ингибиторы процесса нормальной и патологической резорбции кости остеокластами), которые связывают фосфат на поверхности кальциевых кристаллов и замедляют их растворение, тем самым задерживают процесс резорбции. К бисфосфонатам относятся бонефос, аредия.

Один из этих препаратов вводится внутривенно капельно после первых этапов регидратации. Бонефос вводится в дозе 1500 мг в сутки или по 300 мг в течение 4 часов с 1-го по 5- день каждые 3 недели. Последующее длительное применение препарата в дозе 1800 мг в сутки в капсулах;

- кортикостероиды – преднизалон 40-100 мг в/в каждые 8 ч с последующим применением препарата по 15-30 мг в сутки.

#### 7.4 Синдром распада опухоли

Синдром распада опухоли, который может наблюдаться при любой опухоли в случае ее быстрой регрессии и массивного некроза опухоли в результате лучевой и химиотерапии. Массивный распад опухоли влечет за собой высвобождение большого количества продуктов распада опухоли. В протоплазме клеток содержится много калия, фосфора, пуринов и других веществ, которые наводняют межклеточные пространства после лизиса клеток злокачественной опухоли. Такое внезапное поступление большого количества продуктов клеточного распада может превысить способность организма к их выведению, что естественно приводит к острому нарушению электролитного и кислотно-щелочного равновесия.

Синдром распада опухоли – ургентное состояние, характеризующееся развитием лактат-ацидоза и электролитных нарушений (Fleming D.R. et. al, 1992), появлением гиперкалемии, гиперфосфатемии и гиперкальциемии.

Этот синдром наблюдается в следующих случаях:

- быстро пролиферирующие опухоли с наличием большого объема опухолевой массы;
- острые лейкозы;
- лимфомы высокой степени злокачественности;
- некоторые солидные недифференцированные опухоли.

Электролитный дисбаланс чаще приводит к почечной недостаточности. Повышенная концентрация мочевой кислоты в крови, выпадение ее в осадок в со-

бирательных почечных трубочках, лоханках, мочеточниках сопровождается острой мочекишечной обструкцией мочевыводящих путей, что и является основной причиной в патогенезе азотемии, что может привести к летальному исходу.

**Клиника.** Для синдрома распада опухоли характерны следующие основные симптомы:

- со стороны нервной системы нарушение сознания (вплоть до комы), парестезии, тетанические судороги;
- со стороны сердечно-сосудистой системы – брадикардия, аритмия, фибриляция желудочков, на ЭКГ признаки: высокий Т-зубец, сглаженный Р-зубец, расширение комплекса QRS, удлинение интервала Q-T;
- со стороны желудочно-кишечного тракта – кишечная непроходимость от спазмы гладкой мускулатуры;
- со стороны мочевыделительной системы: азотемия, почечная недостаточность.

**Профилактика и лечение.** Перед началом химиотерапии лейкозов, лимфом, солидных опухолей с большим объемом опухолевой массы необходимо рекомендовать обильное питье, прегидратационную терапию в течение 24-48 часов, введение аллопуринола по 300 мг/сут в течение нескольких дней. Во время проведения химиотерапии желателен мониторинг диуреза, гемодинамики, содержание в сыворотке крови мочевой кислоты, креатинина, калия, кальция, фосфора, ЭКГ, коррекция любых метаболических нарушений.

При гиперфосфатемии средней степени рекомендуется прием гидроксида алюминия в дозе 300-600 мг, при тяжелой – в/в введение 1-3 физиологического раствора, гемодиализ.

При гиперкальциемии прием препаратов кальция перорально. Парентерально в/в введение 10% раствора глюконата кальция по 5-10 мл в течение 10 минут или инфузия в течение 20 минут. Слишком быстрое введение может вызвать ощущение жара, сердцебиение или даже коллапс. Обязателен мониторинг содержания в сыворотке крови кальция каждые 4-6 часов.

При гиперкалемии необходимо прекратить поступление калия в организм. В неотложных состояниях показаны:

- инфузия кальция глюконата 10% раствора 10-30 мл;
- внутривенное введение 50 мл 50% раствора глюкозы с добавлением 10 ЕД. цинк-инсулина в течение более 5 минут;
- инфузия раствора 4,2-8,4 %  $\text{NaHCO}_3$  200-300 мл;
- препарат Кау-Exalate (ионно-обменная смола 25-50 гр. внутрь, запить 50 мл 70% раствора сорбитола или 50 мл этого препарата в прямую кишку в 20% растворе сорбитола;
- при нарушении функции почек – перитонеальный диализ или гемодиализ.
- При гиперурикемии рекомендуется прием аллопуринола по 600-900 мг/сут в течение нескольких дней под контролем содержания мочевой кислоты в крови, гидратационную терапию, введение диуретиков, в тяжелых случаях целесообразно проведение гемодиализа (С.А.Проценко, 2004).

## 7.5 Анафилаксия

**Анафилаксия** – одно из самых угрожающих, хотя и редких осложнений, может явиться побочным эффектом химиотерапии. Анафилаксия – повышенная реакция иммунитета, связанная с повышением выброса иммуноглобулина Е. Эта непредвиденная ситуация может возникнуть у онкологических больных, которые принимают

препараты из сыворотки крови, бактериальные препараты, например, аспарагиназу, антибиотики, цитостатики, контрастные вещества на основе йода и МКА (которые имеют мышинные компоненты). Фактически любое лекарство может привести к гиперреакции, заканчивающейся анафилаксией.

**Клиника.** Клинические проявления включают беспокойство, диспноэ, пресинкопический синдром. Возможно возникновение крапивницы, зуда по всему телу, и, наконец, бронхоспазма и ангионевротического отека дыхательных путей. Периферийная вазодилатация может закончиться значимой гипотензией.

**Экстренная помощь.** Пациенты должны быть быстро обследованы на предмет проходимости дыхательных путей. При нарушении дыхания должен даваться дополнительно кислород. Может понадобиться эндотрахеальная интубация. Если имеет место серьезный гортанный отек в качестве причины нарушения дыхания, а не бронхоспазм, необходимо проведение трахеостомии.

**Лечение.** Назначается эфедрин в дозе 0,3-0,5 мг в/в каждые 10 минут при серьезных реакциях с гортанным синдромом, выраженным бронхоспазмом или гипотонии, максимум три дозы (1 мг); для менее выраженных реакций – доза 0,2-03 мл 1:1000 эфедрина подкожно с 2-кратным повторением каждые 15 минут; в случае угрожающей жизни анафилаксии – 0,5 мг (5 мл 1:10000 раствора вводится внутривенно; эта доза может повторяться 1 раз в 10 минут, если необходимо).

Жидкости для внутривенного вливания (изотонический солевой раствор или раствор Рингера) могут применяться при гипотонии. Гипотония, которая не купируется этими мерами, требует использование вазопрессоров, как, например, дофамин.

При бронхоспазме можно использовать аэрозоли с альбутеролом или метапротеренолом.

При крапивнице применяется циметидин в дозе 300 мг внутривенно. Этот препарат используется для предотвращения реакции от паклитаксела, однако при тяжелой анафилаксии практического значения не имеет.

## 7.6 Отек головного мозга

Внутричерепные метастазы злокачественных опухолей обычно сопровождаются целым рядом неврологических симптомов, включающая головную боль, нарушение зрения, признаки нарушения черепно-мозговых нервов, очаговые дыхательные и чувствительные расстройства, нарушение координации и эпилептические припадки.

Угрожающее жизни осложнение – ущемление ствола головного мозга.

**Диагностика.** Анамнез с постепенным развитием неврологической симптоматики более соответствует метастатическому процессу, внезапное начало чаще встречается при цереброваскулярной патологии. Для обнаружения метастатических очагов и определения протяженности отека головного мозга преимущество имеет МРТ. У больных, имеющих очаговую симптоматику, головную боль, изменение сознания, не должна проводиться люмбальная пункция.

Если установлено наличие отека головного мозга, лечение надо начать с терапии дексаметазоном в дозе 20-30 мг в/в, по 6 мг в/в или перорально 4 раза в день.

Пациенты с выраженным отеком головного мозга, угрожающим жизни, с повышенным внутричерепным давлением или ущемлением ствола головного мозга так же должны получать маннитол в дозе 50-100 г (в 20-25% растворе) в/в в течение 30 минут. Вливания можно повторять каждые 6 часов под контролем электролитов крови. При выражен-

ном отеке головного мозга производится интубация с целью гипервентиляции и уменьшения давления углекислого газа до 25-30 мм рт. ст., чтобы снизить внутричерепное давление.

При стабилизации состояния проводится лучевая терапия метастатического очага, при некоторых опухолях она используется с химиотерапией. У пациентов с легко доступными очагами показано оперативное удаление метастаза.

## 7.7 Используемая литература

1. Кондратьев В.Б., Мартынюк В.В., Ли Л.А. Метастазы в кости: осложненные формы, гиперкальциемия, синдром компрессии спинного мозга, медикаментозное лечение. //Практическая онкология, 2000, № 2, с. 43-45.
2. Моисеенко В.М., Семиглазов В.Ф., Тюляндин С.А. Современное лекарственное лечение местно распространенного и метастатического рака молочной железы. СПб., 1997, с. 180-181, с. 197-200.
3. Проценко С.А. Неотложные состояния в онкологии. Практическая онкология: избранные лекции. Под ред. С.А.Тюляндина, В.М.Моисеенко., СПб., 2004, с. 751-758.
4. Поддубная И.В., Орел Н.Ф., Егоров Г.Н. Побочные реакции и осложнения противоопухолевой лекарственной терапии. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний под ред. Н.И.Переводчиковой. М., 2005, с. 581-612.
5. Ярбо У.Д., Борнштейн Р.С. Срочная медицинская помощь в онкологии. Перевод с англ. Москва, 1985., с. 49-75; 196-243.
6. Abeloff M.D. Clinical oncology, 2 nd ed. New Jork: Churchill Livingstone, 1999.
7. Abraham J., Allegra C. Bethesda handbook of clinical oncology. Philadelphia (USA), 2001. p. 483-493.
8. Bilezikian J.P. Management of acute hypercalcemia. New Engl. J.Med., 1992 vol 326 p. 1196-1203.
9. Boogerd W., van der Sande J.J. Diagnosis and treatment of spinal cord compression in malignant disease. Cancer Treat. Rew., 1993. vol 19, p.129-150
10. Byrne T.N. Spinal cord compression from epidural metastases. New. Engl. J.Med., 1992. Vol 327 p. 614-619.
11. Fleming D.R., Doukas M.A. Acute tumor lysis syndrome in hematologic malignancies. Leuk Lymphoma, 1992, v. 8 p. 315-318.
12. Loblaw D.A., Laperriere N.J. Emergency treatment of malignant extradural spinal cord compression: an evidencebased guideline. J.Clin. Oncol., 1998 vol. 16 p. 1613-1624.
13. Ostler P.J., Clarke D.P.,Watkinson A.F. et. al. Superior vena cava obstruction: a modern management strategy. Clin oncol., 1997. vol. 9. p. 83-89.
14. Patel V., Jgwebe T., Mast H. et. al. Superior vena cava syndrome current concepts of management. New Engl. J. Med., 1995 vol. 92. p. 9-245-248.
15. Ralston S.H., Gallacher S.I., Patel U. et. al. Comparison of three intravenous bisphosphonates in cancer – associated hypercalcemia. Lancet, 1989. vol. 2. p. 1180-1182.
16. Tolcott J.A., Stomper P.C., Drislane F.W. et. al. Assessing suspected spinal cord compression: a multidisciplinary outcomes analysis of 342 episodes. Support Care Cancer, 1999, vol. 7. p. 31-38.