

СИНДРОМ ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИИ ПРИ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

И.А. Курмуков, Ш.Р. Кашия

Отделение реанимации и интенсивной терапии № 5 (терапевтическое) РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Ключевые слова: гиперкальциемия, симптомы, лечение, бисфосфонаты, гемофильтрация

Гиперкальциемия, развившаяся на фоне онкологического заболевания, значительно ухудшает непосредственный прогноз: около половины пациентов с клинически значимой гиперкальциемией умирают в течение 1 мес [1], при этом степень выраженности гиперкальциемии и ее симптомов вовсе не свидетельствует об инкурабельности самого онкологического заболевания. Другими словами, гиперкальциемия сама по себе является независимым фактором неблагоприятного прогноза. С другой стороны, гиперкальциемия — довольно частое электролитное нарушение, выявляемое при биохимическом исследовании у 20–30% больных, страдающих злокачественными новообразованиями, при этом в большинстве случаев уровень общего кальция крови повышается умеренно (до 3,0 ммоль/л) и гиперкальциемия протекает бессимптомно. До середины 1990-х гг. гиперкальциемия осложняла течение заболевания 1/3 больных множественной миеломой (ММ) и 2/3 больных острым Т-лимфобластным лейкозом, ассоциированным с Т-лимфотропным вирусом человека 1-го типа (HTLV-1). В последнее десятилетие в странах, где для профилактики костных осложнений стали активно применять бисфосфонаты, частота гиперкальциемии при этих заболеваниях несколько снизилась. Тело «среднего» человека содержит около 1000 г кальция, причем 990 г связано с костной тканью, около 9 г находится во внутриклеточном пространстве, 0,75 г — в интерстициальном пространстве и только 0,25 г (т.е. 0,025% от общего количества кальция тела) — в плазме крови. Уровень общего кальция сыворотки (а именно общий кальций определяется в большинстве лабораторий) не всегда отражает истинное нарушение баланса этого электролита, поскольку биологические эффекты кальция зависят от величины его ионизированной («свободной») фракции. В норме около 40% кальция сыворотки находится в физиологически активной ионизированной форме, около 50% связано с белками крови (в основном с альбумином) и до 10% образует комплексы с анионами (бикарбонатом, фосфатом, цитратом и др.). Доля ионизированного кальция увеличивается при гипоальбуминемии, а снижается при гиперпротеинемии [2] (в большей степени при гипериммунноглобулинемии, как это бывает, например, при ММ) и особенно при гиперальбуминемии. Известные «корригирующие» формулы достаточно надежны для учета изменений, связанных с колебанием уровня альбумина крови (каждый грамм альбумина связывает 0,08 мг, т.е. около 0,002 ммоль кальция крови), но не для других белковых фракций. Поэтому пациент с выраженной гиперпротеинемией и симптомами гиперкальциемии нуждается в прямом (лабораторном) определении свободного (ионизированного) кальция крови. У больного, страдающего онкологическим заболеванием, обычно не требуется исключать возможные неонкологические причины повышения уровня

кальция: вероятность неонкологической причины гиперкальциемии не превышает при этом 9% [3]. Если все же имеются обоснованные сомнения по поводу связи гиперкальциемии с опухолевым заболеванием, полезно учесть, что самая частая неонкологическая причина гиперкальциемии — первичный гиперпаратиреоз, другие причины (в том числе саркоидоз и гранулематоз Вегенера, с которыми иногда приходится дифференцировать лимфомы) обуславливают менее 10% случаев гиперкальциемии. Для гиперпаратиреоза характерно медленное стойкое повышение уровня кальция крови со скудной симптоматикой (хроническая гиперкальциемия); для подтверждения сопутствующего гиперпаратиреоза необходимо определение уровня паратиреоидного гормона [4]. Дифференцировать гиперкальциемию, связанную с саркоидозом и гранулематозом Вегенера либо лимфомой, позволяет уровень 1,25-дигидроксивитамина D₃ (этот анализ, впрочем, рутинным в практике онкологических стационаров нашей страны не является). К сожалению, иногда упускаются из виду неочевидные ятрогенные причины гиперкальциемии (например, прием тиазидных диуретиков, таких как гипотиазид, бринальдикс, или широко рекламируемых поливитаминных комплексов с минеральными добавками). Некоторое повышение уровня кальция в крови (причем преимущественно ионизированной формы) происходит при ацидозе. Дополнительные данные о наличии остеодеструктивного процесса как причины повышения уровня кальция крови могут быть получены при рентгеновском или радионуклидном исследовании скелета. При лимфомах, продуцирующих 1,25-дигидроксивитамин D₃, и в половине случаев ММ лучевыми методами может быть выявлен выраженный остеопороз без метастатического поражения скелета (при ММ такой гуморальный механизм остеолита связан с продукцией миеломными клетками паратгормонподобного белка — parathyroid hormone-related protein, PTHrP).

Патологические симптомы гиперкальциемии появляются обычно при уровне общего кальция крови выше 3,0 ммоль/л [5]. Симптомы гиперкальциемии неспецифичны и нередко описываются у онкологических больных далеки от современной медицины термином «раковая интоксикация». Между тем совокупность симптомов и их динамика в большинстве случаев способствуют правильной диагностике гиперкальциемии уже на этапе сбора анамнеза и физикального осмотра. Это тем более важно, что определение уровня кальция пока еще не входит в стандартный набор биохимических параметров, оцениваемых у всех онкологических (да и неонкологических) больных и проводится только при обоснованном подозрении на гиперкальциемию.

Психоневрологические расстройства при умеренной гиперкальциемии характеризуются снижением эффективности интеллектуальной деятельности, эмоцио-

нальной неустойчивостью, быстрой утомляемостью. При дальнейшем росте уровня кальция сомноления закономерно сменяется сопором и комой. Мышечная гипотония и снижение нервно-мышечной возбудимости при увеличении уровня кальция могут приводить к периферическим парезам и параличу. Характерны начальная полиурия (осмодиурез поддерживается кальциурией) и полидипсия, однако по мере прогрессирования слабости, нарушений сознания, появления тошноты и рвоты, препятствующих восполнению потери жидкости, развиваются дегидратация, олигурия и почечная недостаточность.

Сердечно-сосудистые проявления гиперкальциемии variabelьны и зависят не только от уровня кальция крови, но и от сопутствующей кардиальной патологии. Сократимость миокарда, как правило, увеличивается с ростом уровня кальция крови до 3,2—3,4 ммоль/л, при дальнейшем увеличении концентрации кальция сократимость миокарда снижается. По мере повышения уровня кальция крови закономерно снижается автоматизм и укорачивается длительность систолы желудочков. В связи с укорочением рефрактерного периода повышается вероятность возникновения аритмии, чему способствует и часто сопровождающая гиперкальциемию гипокалиемия. Несмотря на дегидратацию и сниженный внутрисосудистый объем при обследовании пациента часто выявляют артериальную гипертензию в отсутствие тахикардии. При увеличении кальция выше 3,3 ммоль/л типичным (и часто единственным!) изменением на ЭКГ становится укорочение интервала QT, редко фиксируемое при рутинном описании. Атриовентрикулярная блокада развивается обычно при уровне кальция 3,3—4,0 ммоль/л, при уровне выше 4,0 ммоль/л резко возрастает риск внезапной остановки сердца.

Тяжесть проявлений гиперкальциемии зависит не только от ее выраженности, но и от некоторых других факторов. Существенную роль в развитии жизнеугрожающих осложнений играет высокая скорость нарастания гиперкальциемии. Так, медленно развивающейся тяжелой (общий кальций крови выше 3,3 ммоль/л) хронической гиперкальциемии при первичном гиперпаратиреозе сопутствуют, как правило, минимальные неврологические расстройства и уролитиаз, тогда как быстрое увеличение концентрации кальция до того же уровня, что характерно для гиперкальциемии опухолевой этиологии, часто сопровождается развитием комы и почечной недостаточности. Значительно хуже переносят гиперкальциемию пожилые пациенты. Существенное ухудшение психического статуса у больных с тяжелой гиперкальциемией может возникнуть вследствие применения обычных доз седативных препаратов или наркотических анальгетиков (используемых, например, в связи с болями в пораженных костях).

При онкологических заболеваниях повышение уровня кальция крови в подавляющем большинстве случаев связано с разрушением костной ткани (основного депо кальция в организме), а не с избыточным его введением или первичным нарушением экскреции. Остеолиз может быть следствием непосредственного разрушения кости опухолевыми клетками, стимуляции остеокластов в зоне костных метастазов опухоли либо секреции опухолевыми клетками (локализованными вне кости) гуморальных факторов, стимулирующих пролиферацию и активность остеокластов. Иногда у одного и того же больного определяется сочетание этих механизмов остеолита (и вызванной им гиперкальциемии). При онкогематологических забо-

леваниях обычно выявляются два последних механизма (их также называют «остеолитический» и «гуморальный» соответственно). Вопрос патофизиологии остеолита при злокачественных опухолях в последние годы изучается очень интенсивно. Идентифицировано немало веществ, выделяемых опухолевыми клетками и стимулирующих пролиферацию и активность остеокластов. Так, клетки ММ выделяют более десятка подобных субстанций, в том числе лиганд активатора рецептора ядерного фактора-κВ (receptor activator of nuclear factor-κB ligand, RANKL), фактор некроза опухоли-α, фактор некроза опухоли-β, интерлейкины (ИЛ) 1β, 6, металлопротеиназы 1, 2 и 9-го типов, лимфотоксин, РТНГР и т.д. Установлено, что RANKL играет ключевую роль в активации остеокластов, именно через него реализуется действие большинства других гуморальных факторов остеолита как при нормальном остеогенезе, так и при патологии.

В долгосрочной перспективе лучшим вариантом контроля гиперкальциемии является эффективная противоопухолевая терапия. Однако мероприятия, направленные на купирование симптомов гиперкальциемии и контроль уровня кальция крови, позволяют выиграть время, создать условия для проведения противоопухолевого лечения и предотвратить смерть пациента непосредственно от гиперкальциемии. Современная терапия гиперкальциемии, основой которой стали бисфосфонаты, позволяет в большинстве случаев контролировать гиперкальциемию даже при неэффективности противоопухолевого лечения.

Показанием к немедленному лечению является уровень общего кальция крови более 3 ммоль/л (корригированный при выраженной гипо- или гиперальбуминемии), сопровождающийся клиническими симптомами, либо уровень общего кальция выше 3,8 ммоль/л (даже без клинических проявлений). Должен быть приостановлен прием препаратов, снижающих экскрецию кальция (тиазидные диуретики), уменьшающих почечный кровоток (нестероидные противовоспалительные средства) и, разумеется, препаратов, вызывающих гиперкальциемию (препараты кальция, витамин D, ретиноиды). Первичная терапия направлена на регидратацию (т.е. восстановление интерстициального объема жидкости), восстановление внутрисосудистого объема жидкости и стимуляцию экскреции кальция с мочой. У больных с сохраненной водовыделительной функцией почек в отсутствие сердечной недостаточности общепринятым методом регидратации и восстановления внутрисосудистого объема жидкости является внутривенное введение физиологического раствора со скоростью 200—500 мл/ч до тех пор, пока темп мочеиспускания не составит 200—300 мл/ч. С этого момента темп инфузии может быть уменьшен до 100—200 мл/ч. Поскольку уровень калия и магния крови у пациентов с гиперкальциемией, как правило, снижен, а водно-солевой диурез способствует потере не только кальция, но и калия и магния, в переливаемый пациенту физиологический раствор обычно требуется вводить соли этих электролитов. Гидратация и поддержание высокого диуреза сами по себе способствуют снижению уровня кальция крови на 20—40% и приводят к его временной нормализации у трети больных. Применение петлевых диуретиков (фуросемид, буметанид и др.) не повышает эффективность гидратационной терапии в плане снижения уровня кальция и не должно быть рутинным. Использование диуретиков при лечении гипер-

кальциемии, иногда в высоких дозах (например, фуросемид 1—2 мг/кг внутривенно), оправдано только при олигоанурии, сохраняющейся несмотря на достаточную гидратацию, или осложнениях избыточной гидратации.

Основными препаратами, уменьшающими резорбцию костной ткани и снижающими уровень кальция крови, в настоящее время стали бисфосфонаты (синтетические аналоги пирофосфата, устойчивые к воздействию пирофосфатазы). Связываясь с молекулами костного матрикса, бисфосфонаты подавляют метаболическую активность остеокластов, что приводит к уменьшению резорбции костной ткани и соответственно снижению экстракции из нее кальция [6]. В настоящее время при гиперкальциемии применяются препараты на основе этидроновой, клодроновой, памидроновой, ибандроновой и золендроновой кислот. Преимуществом азотсодержащих бисфосфонатов, определившим их широкое использование, являются высокая эффективность (гиперкальциемия купируется у 80—100% больных) и низкая токсичность (для бисфосфонатов III поколения — менее 2% серьезных осложнений). Терапевтический эффект бисфосфонатов развивается в течение 2—4 сут, а минимальный уровень кальция отмечается обычно на 4—7-е сутки после введения препарата. Даже при неэффективной противоопухолевой терапии нормокальциемия, достигнутая после введения бисфосфонатов, сохраняется от 1 до 3 нед и может поддерживаться многократным повторным введением бисфосфонатов. В России бисфосфонаты доступны, в том числе и препараты III поколения (ибандроновая кислота — бондронат, золендроновая кислота — зомета), зарегистрированные для лечения как опухолевого поражения костей, так и гиперкальциемии.

Бисфосфонаты при гиперкальциемии должны применяться как можно раньше, уже в процессе регидратации. Для лечения тяжелой гиперкальциемии бисфосфонаты назначают внутривенно, длительность инфузии разных бисфосфонатов различна (и оговорена в инструкции к конкретному препарату). Например, зомету в дозе 4 мг вводят не быстрее чем за 15 мин, Бондронат в дозе 2—6 мг — в течение 1 ч. В случае отсутствия эффекта от первой дозы бисфосфоната возможно повторное применение через 5—7 дней. Бисфосфонаты потенциально нефротоксичны [7], поэтому их применение при почечной недостаточности требует осторожности и коррекции дозы, а при тяжелой почечной недостаточности не рекомендуется. Исключением является бондронат, применение

которого в терапевтических дозах дополнительного повреждения почек не вызывает [8]. Доза зометы при нарушенной функции почек может быть скорректирована следующим образом [9]: при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) 50—60 мл/мин — 3,5 мг, при СКФ 40—49 мл/мин — 3,3 мг, при СКФ 30—39 мл/мин — 3 мг, при СКФ менее 30 мл/мин использование зометы не рекомендуется. Бондронат может применяться в дозе 6 мг при СКФ выше 30 мл/мин; при СКФ менее 30 мл/мин доза должна быть уменьшена до 2 мг.

Другие препараты, вызывающие снижение уровня кальция крови, — кальцитонин (миакальцик) [10], нитрат галлия и пликамицин — в настоящее время применяются почти исключительно при неэффективности или непереносимости бисфосфонатов. Нитрат галлия и пликамицин в России недоступны. Некоторое самостоятельное значение сохраняет кальцитонин (миакальцик), действие которого при подкожном или внутримышечном введении в дозе 8 МЕ развивается уже через 2—4 ч, а максимальный эффект (при повторных введениях каждые 6 ч в той же дозе) — через 24—48 ч после начала лечения. Комбинированное применение кальцитонина и одного из современных бисфосфонатов позволяет использовать преимущества обоих препаратов при небольшом увеличении частоты побочных эффектов. Применять кальцитонин дольше 2 сут нецелесообразно, поскольку гипокальциемический эффект препарата при длительном применении быстро уменьшается.

В чрезвычайных условиях тяжелой гиперкальциемии для уменьшения концентрации свободного (ионизированного) кальция крови могут использоваться хелаты, являющиеся штатными средствами консервации донорской крови (например, EDTA в дозе 10—50 мг/кг, вводимый внутривенно в течение 4 ч и более).

Если олигурическая почечная недостаточность или застойная сердечная недостаточность, не поддающиеся консервативной терапии, делают описанную выше терапию невозможной, пациентам с перспективой дальнейшей противоопухолевой терапии следует рассмотреть возможность проведения гемодиализа (или гемофильтрации). Применение диализата (в случае гемофильтрации — замещающего раствора) с низким содержанием кальция позволяет привести кальций крови к норме уже за одну стандартную процедуру, контролируя его концентрацию ежедневными или более редкими повторными сеансами диализа [11].

Л и т е р а т у р а

1. Ralston S.H., Gallagher S.J., Patel U. et al. Cancer-associated hypercalcemia: morbidity and mortality: clinical experience in 126 treated patients. *Ann Intern Med* 1990;112:499—504.
2. John R., Oleesky D., Issa B. et al. Pseudohypercalcaemia in two patients with IgM paraproteinaemia. *Ann Clin Biochem* 1997; 34:694—6.
3. Stewart A.F. Hypercalcemia Associated with Cancer. *N Engl J Med* 2005;352:373—9.
4. Bilezikian J.P., Silverberg S.J. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med* 2004;350: 1746—51.
5. LeBoff M.S., Mikulec K.H. Hypercalcemia: clinical manifestations, pathogenesis, diagnosis, and management. In: M.J. Favus (eds.). *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 5th ed. Washington D.C., American Society for Bone and Mineral Research; 2003. p. 225—30.
6. Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocr Rev* 1998;19:80—100.
7. Markowitz G.S., Fine P.L., Stack J.I. et al. Toxic acute tubular necrosis following treatment with zoledronate (Zometa). *Kidney Int* 2003;64:281—9.
8. Pecherstorfer M., Steinhilber E.U., Rizzoli R. et al. Efficacy and safety of ibandronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a randomized multicentric comparison to pamidronate. *Support Care Cancer* 2003;11:539—47.
9. von Moos R. Bisphosphonate Treatment Recommendations for Oncologists. *The Oncologist* 2005;10 (Suppl 1):19—24.
10. Binstock M.L., Mundy G.R. Effect of calcitonin and glucocorticoids in combination on the hypercalcemia of malignancy. *Ann Intern Med* 1980;93:269—72.
11. Koo W.S., Jeon D.S., Ahn S.J. et al. Calcium-free hemodialysis for the management of hypercalcemia. *Nephron* 1996;72:424—8.