Современный подход в диагностике и лечении синдрома острого лизиса опухоли у детей: обзор литературы

Н.В. Матинян[1, 2, *], Т.Т. Валиев[1], Л.А. Мартынов[1], В.П. Акимов[1], Е.А. Ковалева[1], Ю.В. Буйденок[1]

[1] *ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия*

[2] *ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия*

Реферат

АКТУАЛЬНОСТЬ: Синдром острого лизиса опухоли (СОЛО) осложняет лечение высокоагрессивных лейкозов, лимфом у детей и сопровождается летальным исходом у 21,4 % больных. В основе СОЛО лежит распад опухолевых клеток, при котором объем продуктов распада превышает экскреторные возможности почек. В группу риска СОЛО входят пациенты с острым лимфобластным лейкозом, сопровождающимся гиперлейкоцитозом (выше 100×10⁹/л) и неходжкинскими лимфомами с большой опухолевой массой (III–IV стадии заболевания). К настоящему времени объем тематических публикаций в агрегаторе медицинской базы данных PubMed не столь велик: за последние 10 лет насчитывает 12 статей, что делает задачу систематизации ранее накопленной и полученной в последнее время информации для практикующего врача еще более актуальной. **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:** Обобщение современной научной базы по диагностике и лечению СОЛО у детей. **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ:** Для освещения современной научной базы, касающейся диагностики и лечения СОЛО у детей с онкогематологическими заболеваниями, был проведен поиск в системах PubMed, ResearchGate, Web of Science Core Collection и Google Scholar за период с 2000 г. по август 2022 г. **РЕЗУЛЬТАТЫ:** В целом было обнаружено 94 статьи, из них 1 систематический обзор с метаанализом и 16 обзорных статей, соответствующих предъявляемым требованиям. **ВЫВОДЫ:** Консервативная профилактика СОЛО (инфузионная терапия, применение аллопуринола и расбуриказы, начало противоопухолевого лечения с циторедуктивной префазы) оказывается эффективной у 93,4–93,6 % больных. Однако, по некоторым данным, у 8,8–21,4 % пациентов СОЛО приобретает стремительный характер, сопровождаясь отсутствием возможности кон-

Current trends in the diagnosis and treatment of acute tumor lysis syndrome in children: a review

N.V. Matinyan[1, 2, *], T.T. Valiev[1], L.A. Martynov[1], V.P. Akimov[1], E.A. Kovaleva[1], Yu.V. Buidenok[1]

[1] *Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia*

[2] *Pirogov Russia National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russia*

Abstract

INTRODUCTION: Acute tumor lysis syndrome (ATLS) complicates the treatment of highly aggressive leukemia, lymphomas in children and is accompanied by a fatal outcome in 21.4 % of patients. The basis of ATLS is the decay of tumor cells, in which the volume of decay products exceeds the excretory capabilities of the kidneys. The ATLS risk group includes patients with acute lymphoblastic leukemia accompanied by hyperleukocytosis (above 100×10⁹/L) and non-Hodgkin's lymphomas with a large tumor mass (III–IV stages of the disease). To date, the volume of thematic publications in the aggregator of the PubMed medical database is not so large: over the past 10 years, there have been 12 articles, which makes the task of systematizing previously accumulated and recently received information even more relevant for the practitioner. **OBJECTIVE:** Generalization of the modern scientific base for the diagnosis and treatment of ATLS in children. **MATERIALS AND METHODS:** To highlight the modern scientific base concerning the diagnosis and treatment of ATLS in children with oncohematological diseases, a search was conducted in PubMed, Research Gate, Web of Science Core Collection and Google Scholar systems for the period from 2000 to August 2022. **RESULTS:** In total, 94 articles were found, including 1 systematic review with meta-analysis and 16 review articles that meet the requirements. **CONCLUSIONS:** Conservative ATLS prophylaxis is effective in 93.4–93.6 % of patients. However, in 8.8–21.4 % of patients, ATLS acquires a rapid character, accompanied by the lack of the ability to conservatively correct the indicators of potassium, phosphorus, uric acid. Additional study of the pathogenetic mechanisms of the complication, identification of key targets of drug therapy and a multidisciplinary approach in the treatment of an extremely prognostically unfavorable group of oncohematological patients with

© «Практическая медицина» 2023. Данная статья распространяется на условиях «открытого доступа», в соответствии с лицензией CC BY-NC-SA 4.0 («Attribution-NonCommercial-ShareAlike» / «Атрибуция-Некоммерчески-СохранениеУсловий» 4.0), которая разрешает неограниченное некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания автора и источника. Чтобы ознакомиться с полными условиями данной лицензии на русском языке, посетите сайт: https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ru

сервативно корригировать показатели калия, фосфора, мочевой кислоты. Дополнительное изучение патогенетических механизмов осложнения, определение ключевых мишеней лекарственной терапии и мультидисциплинарный подход в лечении крайне прогностически неблагоприятной группы онкогематологических больных с распространенными стадиями опухолевого процесса — возможные составляющие дальнейшего повышения эффективности терапии СОЛО.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: лейкоз, лимфома, интенсивная терапия, гемодиафильтрация, дети, синдром острого лизиса опухоли

* *Для корреспонденции*: Матинян Нуне Вануниевна — д-р мед. наук, профессор, заведующая отделением анестезиологии и реанимации НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия; e-mail: n9031990633@ya.ru

Для цитирования: Матинян Н.В., Валиев Т.Т., Мартынов Л.А., Акимов В.П., Ковалева Е.А., Буйденок Ю.В. Современный подход к диагностике и лечению синдрома острого лизиса опухоли у детей: обзор литературы. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2023;1:115–122. https://doi.org/10.21320/1818-474X-2023-1-115-122

Поступила: 23.08.2022
Принята к печати: 03.12.2022
Published online: 31.01.2023

advanced stages of the tumor process are possible components of further improving the effectiveness of ATLS therapy.

KEYWORDS: leukemia, lymphoma, intensive care, hemodiafiltration, children, acute tumor lysis syndrome

* *For correspondence*: Nune V. Matinyan — MD, PhD, professor, Head of Anesthesiology and intensive care department, Pediatric Oncology and Hematology Research Institute, Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia; e-mail: n9031990633@yandex.ru

For citation: Matinyan N.V., Valiev T.T., Martynov L.A., Akimov V.P., Kovaleva E.A., Buidenok Yu.V. Current trends in the diagnosis and treatment of acute tumor lysis syndrome in children: a review. Annals of Critical Care. 2023;1:115–122. https://doi.org/10.21320/1818-474X-2023-1-115-122

Received: 23.08.2022
Accepted: 03.12.2022
Дата онлайн-публикации: 31.01.2023

DOI: 10.21320/1818-474X-2023-1-115-122

Введение

Злокачественные опухоли системы крови у детей представлены высокоагрессивными вариантами, которые на этапе диагностики и проведения программной химиотерапии могут быть осложнены развитием жизнеугрожающих состояний. Особую настороженность вызывает тот факт, что 40 % детей с опухолевыми заболеваниями минимум однократно поступают в отделение реанимации и интенсивной терапии, а смертность в этой группе больных составляет 27,8 % [1].

Высокий пролиферативный потенциал лимфом и особенности течения болезни существенно влияют на верификацию диагноза, в связи с чем у педиатрических пациентов заболевание выявляют лишь в диссеминированной (III–IV) стадии. При лейкозах частота случаев с гиперлейкоцитозом выше 100×10^9/л составляет 13,5 % [2]. Обращает на себя внимание тот факт, что поздние стадии и гиперлейкоцитоз отражают большой опухолевый объем при гемобластозах у детей.

После установления клинического диагноза уже на первых этапах терапии может возникнуть такое осложнение, как тумор-лизис-синдром, синдром острого распада опухоли (СОЛО). Понимание вероятности неблагоприятного течения болезни позволяет эффективно проводить превентивные и лечебные мероприятия, минимизируя риски. В целом междисциплинарное взаимодействие детского онколога/онколога-гематолога и анестезиолога-реаниматолога можно назвать ключом к успеху в решении сложных клинических задач [3, 4].

Целью данной работы явилось обобщение современной научной базы по диагностике и лечению СОЛО у детей. К настоящему времени объем тематических публикаций в агрегаторе медицинской базы данных PubMed не столь велик: за последние 10 лет насчитывает 12 статей (в целом в базе содержится

94 статьи, касающиеся этой клинической проблемы в педиатрической популяции), что делает задачу систематизации ранее накопленной и полученной в последнее время информации для практикующего врача еще более актуальной.

Материалы и методы

Для освещения современной научной базы, касающейся диагностики и лечения СОЛО у детей с онкогематологическими заболеваниями, был проведен поиск в системах PubMed, ResearchGate, Web of Science Core Collection и Google Scholar за период с 2000 г. по август 2022 г. с использованием ключевых понятий «tumor lysis syndrome» (синдром лизиса опухоли), «acute tumor lysis syndrome» (синдром острого лизиса опухоли), «malignant lymphoproliferative diseases in children» (злокачественные лимфопролиферативные заболевания у детей), «malignant neoplasms in children» (злокачественные новообразования у детей). Ограничением по категории стали рандомизированные клинические испытания и обзоры в группах детей от рождения до 18 лет.

Критерии включения в обзор: дизайн (клинические исследования во всех публикуемых международных журналах без языковых или национальных ограничений); субъекты (дети с СОЛО).

Из выбранных статей исследователи извлекали следующие данные: фамилию, имя первого автора; наименование журнала; страну; год публикации; дизайн исследования; результаты и выводы исследования.

Результаты исследования

В процессе поиска было обнаружено 94 статьи, из них 1 систематический обзор с метаанализом и 16 обзорных статей, соответствующих предъявляемым требованиям.

Этиология и патогенез

СОЛО может возникнуть спонтанно или на начальном этапе индукционной цитостатической (в том числе гормональной) терапии у пациентов с острыми лейкозами, неходжкинскими лимфомами (поздние стадии заболевания) и гораздо реже — солидными опухолями (с большой опухолевой массой). Спонтанный опухолевый лизис описан также при проведении лапароскопической биопсии образования брюшной полости у больных лимфомой Беркитта, когда в ходе процедуры происходит повышение внутрибрюшного давления [5, 6]. Чаще всего в клинической практике СОЛО встречается именно на этапе старта противоопухолевого лечения, когда в результате высокой чувствительности новообразования к цитостатическим препаратам происходит стремительный распад опухолевых клеток.

Ряд авторов, таких как McDonnell C., Malik I.A., Osthaus W.A., Vassban E. et al., в своих публикациях описывают клинические случаи развития СОЛО в результате применения дексаметазона, причем несколько случаев закончились гибелью пациентов [7–10]. Несмотря на то что СОЛО, индуцированный дексаметазоном, кажется редким явлением, к применению этого препарата у пациентов онкологического профиля (или с подозрением на опухоли системы крови) необходимо относиться с большим вниманием и осторожностью.

Кроме того, триггерами СОЛО могут выступать и другие виды специфической противоопухолевой терапии. Так, Rostom A.Y. et al. (2000) и Schiffer N. et al. (1999) отмечают вероятность возникновения этого патологического состояния у пациентов, перенесших лучевую терапию [11, 12]. Причинами развития лизиса опухоли могут стать эмболизация сосудов [13], использование в лечении метода радиочастотной аблации [14, 15] и моноклональных антител [16]. В работе Fer M.F. et al. (1984) и литературном обзоре Castro M.P. et al. (1999) прослежена ассоциация между использованием интерферонов и возникновением СОЛО, а по мнению Deliliers G.L. et al. (2005), жизнеугрожающее осложнение может возникнуть в результате проведения высокодозной химиотерапии с трансплантацией стволовых клеток периферической крови [17–19].

В целом лабораторные признаки СОЛО регистрируются у 4,4–53,6 % детей с лейкозами и лимфомами, тогда как выраженные клинические проявления наблюдают у 15,9 %. Следует отметить, что частота летальных исходов, по данным Wing Lum Cheung et al. (2014), достигает 21,4 % [20]. Тяжелые метаболические расстройства возникают из-за разрушения клеточной мембраны опухолевых клеток и поступления в кровоток внутриклеточных электролитов (калия, фосфора) и продуктов обмена (гипоксантина, ксантина, мочевой кислоты, молочной кислоты) со скоростью, значительно превышающей их плазменный клиренс. В основе развития патологических изменений лежит спонтанный и/или терапия-индуцированный лизис опухолевых клеток у детей с онкогематологическими заболеваниями (рис. 1).

Клиническая картина

Симптомы СОЛО вариабельны и зависят от уровня гиперкалиемии, гиперфосфатемии, концентрации продуктов распада опухоли и степени органной дисфункции.

- Кратковременные тонические судороги, сонливость, тошнота, рвота, обусловленные гиперфосфатемией и вторичной гипокальциемией.
- Мышечная слабость и парестезии, возникающие вследствие гиперкалиемии.

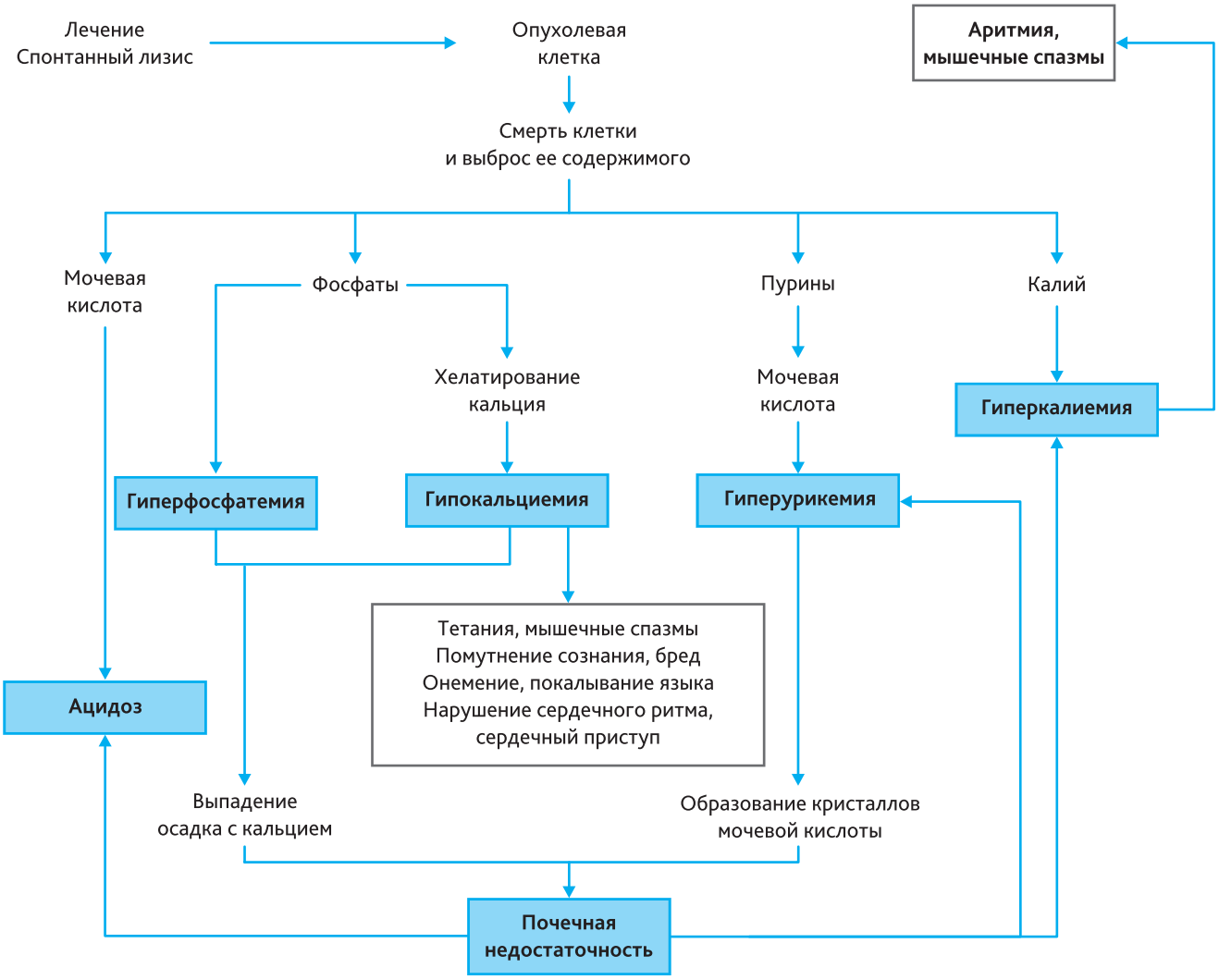

Рис. 1. Патогенетические механизмы СОЛО и их клинические проявления
Fig. 1. Pathogenetic mechanisms of ATLS and its clinical manifestations

- «Субклинические» аритмии: на электрокардиограмме отмечаются нарушение сердечного ритма, увеличение амплитуды зубца Т, удлинение комплекса QRS.
- Остановка сердечной деятельности в результате аритмии при гиперкалиемии.
- Тяжелая дыхательная недостаточность, обусловленная уменьшением объема функциональной легочной ткани при крупных образованиях переднего средостения.
- Острая почечная недостаточность, ассоциированная с гиперурикемией (мочекислая, или уратная, нефропатия) и/или гиперфосфатемией (фосфатная нефропатия). В обоих случаях первично поражаются почечные канальцы. Важно понимать, что риск острого почечного повреждения (ОПП) повышен у больных с предшествующим нарушением функции почек, опухолевым поражением почечной паренхимы, применением нефротоксичных препаратов (ванкомицин, аминогликозиды, рентгеноконтрастные препараты), а также при метаболическом ацидозе и дегидратации, которые не были корригированы до начала химиотерапии. Эти тезисы нашли подтверждение в работах Basile C. et al. (2003) и Громовой Е.Г. и соавт. (2007) [21, 22].

Профилактика и лечение

В качестве основы лечения СОЛО применяют активную гидратацию и коррекцию биохимических нарушений. Для этих целей показаны растворы глюкозы 5 %, натрия хлорида 0,9 % (без K+, фосфатов и Ca^{2+}). Важный критерий выбора средств — растворы не должны содержать ионы калия. Общий объем инфузии составляет 3000–5000 мл/м^2, что позволяет повысить внутрисосудистый объем и клубочковую фильтрацию.

Больным, получающим массивную инфузионную терапию, необходим контроль диуреза (каждые 2–4 ч), при этом основной темп диуреза должен быть ≥ 100 мл/м²/ч. При задержке жидкости более 400 мл/м² за 4 ч назначают фуросемид. Введение петлевых диуретиков необходимо использовать для поддержания диуреза (фуросемид 10 мг/кг/сут), однако метод противопоказан при гиповолемии или обструктивной уропатии.

По мере опухолевого распада происходит повышение содержания мочевой кислоты в сыворотке крови: кислота кристаллизуется в почечных канальцах, вызывая острую обструктивную нефропатию и дисфункцию почек. О гиперурикемии можно говорить при уровне мочевой кислоты в крови более 476 мкмоль/л, улучшить ренальную экскрецию помогает активная внутривенная гидратация. Также у пациентов наблюдают повышение содержания ксантина и гипоксантина, растворимость которых в щелочной среде увеличивается. Для достижения подобного эффекта растворимости возможно подщелачивание вводимых инфузионных растворов гидрокарбонатом натрия 100–200 ммоль/м²/сут. Однако щелочная реакция мочи способствует образованию в канальцах нерастворимого фосфата кальция. Именно поэтому, согласно данным Tazi I. et al. (2011) и Rampello E. et al. (2006), после старта химиотерапии введение гидрокарбоната натрия следует начинать только при декомпенсированном ацидозе [23, 24].

Аллопуринол ингибирует фермент ксантиноксидазу и препятствует превращению ксантина в мочевую кислоту. В связи с этими обстоятельствами препарат назначают до начала цитостатической терапии (при возможности за 1–2 дня). Прием аллопуринола следует продолжать и после проведения химиотерапии, вплоть до нормализации уровня мочевой кислоты и/или значимой редукции опухолевой массы. Режим дозирования препарата: 300–400 мг/м²/сут или 10 мг/кг каждые 8 ч (максимум 800 мг/сут). У детей с массой тела менее 10 кг доза аллопуринола составляет 3,3 мг/кг каждые 8 ч.

При уровне мочевой кислоты более 500 мкмоль/л показано введение расбуриказы, катализирующей ферментативное окисление мочевой кислоты в неактивный и растворимый метаболит — аллантоин [25–28]. Режим введения расбуриказы: 0,2 мг/кг в сочетании с NaCl 0,9 %, 50 мл внутривенно в течение 30 мин. В случаях сохранения повышенного уровня мочевой кислоты в сыворотке крови возможно повторное введение расбуриказы. После этого концентрация кислоты снижается достаточно быстро, в связи с чем необходим контроль ее показателей через 4 ч. Несмотря на высокую эффективность расбуриказы, описаны редкие осложнения (частота составляет менее 1 %): анафилактические реакции, гемолитическая анемия, что следует иметь в виду при составлении плана ведения педиатрического пациента [29–31].

Таким образом, за последние 10 лет благодаря проведенным исследованиям рекомендации изменились от ограниченного использования расбуриказы (МНН) даже у взрослых пациентов с высоким риском СОЛО [32] до четких показаний к терапии, когда аллопуринол следует использовать в качестве профилактики в случаях низкого риска, а уратоксидазу включать в лечебную стратегию пациентов при наличии средней и высокой степени риска [33].

Не менее тяжелые патогенетические процессы происходят в организме больного с СОЛО при повышении концентрации ионов калия. Консервативное лечение гиперкалиемии заключается в поддержании высокого уровня диуреза, гидратации и коррекции ацидоза. Если уровень сывороточного калия превышает 6,0 ммоль/л, вводится инсулин 0,1 ЕД/кг внутривенно с инфузией глюкозы 25 % в дозе 2 мл/кг или натрия бикарбонат 1–2 мЭкв/кг внутривенно. При верификации аритмии показано внутривенное введение 10 % кальция глюконата из расчета 100–200 мг/кг.

Коррекцию гипокальциемии (вторичной по отношению к гиперфосфатемии) проводят крайне осторожно и только при появлении ее симптомов. Такой подход обусловлен высоким риском образования нерастворимого фосфата кальция и кальцификации мягких тканей [20]. При вторичной гиперфосфатемии (содержание фосфора в крови превышает 2,1 ммоль/л) необходима активная гидратация. Также показано пероральное применение гидроксида алюминия 50–150 мг/кг каждые 6 ч. При остро развившейся гиперфосфатемии проводится гемодиализ или вено-венозная гемодиафильтрация (ГДФ). В случае развития гипомагниемии показано введение раствора магния сульфата из расчета 0,2–0,8 ммоль/кг/сут.

Эффективная и относительно быстрая коррекция метаболических расстройств возможна при заместительной почечной терапии (гемодиализ/ГДФ), которая способствует оперативной элиминации фосфатов и мочевой кислоты [34, 35]. Абсолютные показания к выполнению гемодиализа/ГДФ: анурия, не поддающиеся консервативному лечению гиперурикемия, гиперкалиемия (калий сыворотки крови более 6,5 ммоль/л), гиперфосфатемия, тяжелая почечная недостаточность. При этом ОПП, возникающее вследствие уратной нефропатии, обратимо.

Плазменные биохимические маркеры быстрого цитолиза (калий, фосфаты, кальций, мочевая кислота, креатинин, лактатдегидрогеназа) у пациентов с высоким риском развития СОЛО необходимо исследовать каждые 4–6 ч на протяжении минимум 2 дней после начала цитостатической терапии.

Появление выраженной острой дыхательной недостаточности означает состояние, при котором максимальное напряжение всех компенсаторных систем организма не способно обеспечить адекватное его насыщение кислородом и выведение углекислого газа. Клиническими признаками этого состояния служат одышка, цианоз, увеличение частоты сердечных сокращений, вовлечение в акт дыхания вспомогательной мускулатуры (втяжение

межреберий, над- и подключичных ямок), умеренное снижение артериального давления, изменение частоты и глубины дыхательных движений (при парциальном давлении кислорода (PaO_2) менее 60 мм рт. ст. и/или парциальном давлении углекислого газа ($PaCO_2$) более 45 мм рт. ст.). Необходимость проведения неинвазивной или инвазивной вентиляции легких возникает в зависимости от степени и выраженности дыхательной недостаточности.

Наряду с повышением концентрации ионов калия, фосфора, мочевой кислоты, при СОЛО происходит рост лактата в сыворотке крови [36]. Лактат-ацидоз этиологически включает две категории: тип А и тип В.

- Лактат-ацидоз типа А является результатом тканевой гипоксии с нарушением адекватной тканевой перфузии при геморрагическом, кардиогенном и септическом шоке. Состояние ассоциируется с острой гипотензией, которая может быть результатом травмы (в том числе хирургической), инфаркта/некроза (при инфаркте миокарда), или системной инфекции, вызывая кардиоваскулярный коллапс.
- Лактат-ацидоз типа В имеет место при нормальной тканевой перфузии и оксигенации. Лактат типа В высвобождается из опухолевых клеток при спонтанном или лекарственно-индуцированном лизисе (применение противоопухолевых средств, метформина, теофиллина, ацетаминофена, салицилатов, адреналина, норадреналина).

Основные патологические события при СОЛО и пути их коррекции представлены в табл. 1.

Таблица 1. Терапевтическая тактика при основных клинико-лабораторных и инструментальных проявлениях СОЛО

Table 1. Therapeutic tactics for the main clinical, laboratory and instrumental manifestations of ATLS

Патологические состояния	Принципы мониторинга и терапии
Распад опухолевых клеток	Инфузионная терапия (без K^+, фосфора или Ca^{2+}) в объеме 3 л/м²/сут или 200 мл/кг/сут, если масса тела ребенка < 10 кг)
	Поддержание темпа диуреза на уровне более 100 мл/м²/ч (или > 3 мл/кг/ч, если вес ребенка < 10 кг) с удельным весом мочи < 1,010 г/мл
	Стимуляция диуреза фуросемидом 0,5–1 мг/кг внутривенно. Следует помнить, что фуросемид противопоказан пациентам с гиповолемией или обструктивной уропатией
Электролитные нарушения	Контроль уровня мочевой кислоты, фосфора, калия, мочевины, креатинина и лактатдегидрогеназы каждые 4–6 ч
Гиперурикемия > 476 мкмоль/л или 8 мг/дл, или увеличение на 25 % и более по сравнению с исходным уровнем	Аллопуринол в дозе 50–100 мг/м² каждые 8 ч; не более 300 мг/м²/сут или по 10 мг/кг/сут, разделенные каждые 8 ч — максимальная доза 800 мг/сут
	Расбуриказа: 0,2 мг/кг, 1–2 раза/сут внутривенно
Гиперкалиемия > 6,0 ммоль/л или увеличение на 25 % и более по сравнению с исходным уровнем	Бессимптомно: полистиролсульфонат натрия (1 г/кг с сорбитолом 50 %) или кальция полистиролсульфонат — 15–30 г в 2–3 приема
	При симптомах: инсулин 0,1 ЕД/кг внутривенно и раствор декстрозы 25 % 2 мл/кг или натрия бикарбонат от 1 до 2 ЕД/кг внутривенно
	Аритмия: кальция глюконат 100–200 мг/кг путем медленного внутривенного введения (в отдельный просвет центрального венозного катетера, не смешивать с бикарбонатом натрия)
Гиперфосфатемия > 2,1 ммоль/л или увеличение на 25 % и более по сравнению с исходным уровнем	Фосфат-связывающие препараты: алюминия гидроксид 50–150 мг/кг/сут *per os*
	Гемодиализ/гемодиафильтрация при тяжелом состоянии и выраженных электролитных расстройствах
Гипокальциемия < 1,75 ммоль/л или уменьшение на 25 % и более по сравнению с исходным уровнем	При симптомах: глюконат кальция 50–100 мг/кг внутривенно
Заместительная почечная терапия (гемодиализ/гемодиафильтрация)	Показания: ■ нарушение функции почек; ■ перегрузка объемом; ■ стойкие электролитные нарушения, которые не поддаются медикаментозному лечению; ■ уремия

Понимание механизмов развития СОЛО, его факторов риска, своевременный клинико-лабораторный и инструментальный мониторинг витальных функций позволяют вовремя выявлять это жизнеугрожающее осложнение, а современный арсенал лекарственных препаратов и экстракорпоральных методов — проводить эффективную терапию.

Заключение

Проблема возникновения СОЛО у некоторых пациентов, проходящих лечение по поводу лейкозов и лимфом, — до сих пор одна из наиболее актуальных в практической работе специалистов педиатрического профиля. Консервативная профилактика СОЛО (инфузионная терапия, применение аллопуринола и расбуриказы, начало противоопухолевого лечения с циторедуктивной префазы) оказывается эффективной у 93,4–93,6 % больных [37]. Однако, по некоторым данным, у 8,8–21,4 % пациентов СОЛО приобретает стремительный характер, сопровождаясь отсутствием возможности консервативно корригировать показатели калия, фосфора, мочевой кислоты, ОПП [20]. Столь широкий статистический диапазон резистентности к лечению можно объяснить отсутствием стандартных критериев диагностики СОЛО, различиями в протоколах профилактики и когортах пациентов, разницей в возрасте и стадии заболевания, отсроченной диагностикой и началом химиотерапии, а также отсутствием в ряде стран эффективной профилактической терапии (например, расбуриказы). В свою очередь, необходимость проведения интенсивной терапии и противоопухолевого лечения сопровождается присоединением инфекционных осложнений, полиорганной недостаточности, что повышает вероятность летального исхода.

Дальнейшее изучение патогенетических механизмов развития СОЛО, создание лекарственных препаратов, эффективно действующих на ключевые этапы элиминации продуктов распада опухолевых клеток, наряду с мультидисциплинарным ведением крайне тяжелых больных злокачественными онкогематологическими заболеваниями, позволит увеличить результативность терапии и повысить выживаемость пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Все авторы в равной степени участвовали в разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

Author contribution. All authors according to the ICMJE criteria participated in the development of the concept of the article, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article.

Информация о финансировании. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ORCID авторов:

Матинян Н.В. — 0000-0001-7805-5616
Валиев Т.Т. — 0000-0002-1469-2365
Мартынов Л.А. — 0000-0001-9013-2370
Акимов В.П. — 0000-0002-2064-1716
Ковалева Е.А. — 0000-0002-9086-7526
Буйденок Ю.В. — 0000-0002-0480-8467

Литература/References

[1] *Wösten-van Asperen R.M., van Gestel J.P.J., van Grotel M.*, et al. POKER (PICU Oncology Kids in Europe Research group) research consortium. PICU mortality of children with cancer admitted to pediatric intensive care unit a systematic review and meta-analysis. Crit Rev Oncol Hematol. 2019; 142: 153–63. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2019.07.014

[2] *Park K.M., Yang E.J., Lee J.M.*, et al. Treatment Outcome in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia With Hyperleukocytosis in the Yeungnam Region of Korea: A Multicenter Retrospective Study. J Pediatr Hematol Oncol. 2020; 42(4): 275–80. DOI: 10.1097/MPH.0000000000001771

[3] *Валиев Т.Т., Матинян Н.В., Петина О.А.* и др. Мультидисциплинарный подход и высокоинтенсивная терапия тяжелого синдрома острого лизиса опухоли у ребенка 4 лет с лимфомой Беркитта. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2020; 99 (4): 266–75. DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-4-266-275 [*Valiev T.T., Matinyan N.V., Petina O.A.*, et al. Multidisciplinary approach and high-intensity therapy of severe acute tumor lysis syndrome in a 4-year-old child with Burkitt lymphoma. Pediatria n.a. G.N. Speransky. 2020; 99 (4): 266–75. DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-4-266-275 (In Russ)]

[4] *Барях Е.А., Валиев Т.Т., Яцков К.В.* и др. Интенсивная терапия лимфомы Беркитта: описание двух клинических случаев. Гематология и трансфузиология. 2007; 52(1): 41–3. [Baryakh E.A., Yatskov K.V., Valiev T.T., et al. Intensive care for Burkitt's lymphoma: two case reports. Russian journal of hematology and transfusiology. 2007; 52(1): 41–3. (In Russ)]

[5] *Dhar M., Prakash S., Pandey V.*, et al. Intraoperative tumor lysis syndrome in a child with Wilms' tumor. Anesth Essays Res. 2016; 10(1): 145–7. DOI: 10.4103/0259-1162.171446

[6] *Naeije G., Meert A.P., Deneft F.*, et al. B-cell lymphoma presenting with renal failure associated to spontaneous tumor lysis syndrome and urinary tract obstruction. J BUON. 2005; 10(3): 397–400.

[7] *McDonnell C., Barlow R., Campisi P.*, et al. Fatal peri-operative acute tumour lysis syndrome precipitated by dexamethasone. Anaesthesia. 2008; 63(6): 652–5. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2007.05436.x

[8] *Malik I.A., Abubakar S., Alam F.,* et al. Dexamethasone-induced tumor lysis syndrome in high-grade non-Hodgkin's lymphoma. South Med J. 1994; 87(3): 409–11. DOI: 10.1097/00007611-199403000-00024

[9] *Osthaus W.A., Linderkamp C., Bünte C.*, et al. Tumor lysis associated with dexamethasone use in a child with leukemia. Paediatr Anaesth. 2008; 18(3): 268–70. DOI: 10.1111/j.1460-9592.2008.02412.x

[10] *Vassban E., Zaina A., Braester A.*, et al. Acute tumor lysis syndrome induced by high-dose corticosteroids in a patient with chronic lymphatic leukemia. Ann Hematol 2001; 80(5): 314–5. DOI: 10.1007/s002770000276

[11] *Rostom A.Y., El-Hussainy G., Kandyl A.,* et al. Tumor lysis syndrome following hemibody irradiation for metastatic breast cancer. Ann Oncol. 2000; 11(10): 1349–51. DOI: 10.1023/a:1008347226743

[12] *Schiffer N., Cohen A., Lewinski U.H.* Severe tumor lysis syndrome following splenic irradiation. Am J Hematol. 1999; 60: 75–6. DOI: 10.1002/(sici)1096-8652(199901)60:1<75::aid-ajh14>3.0.co;2-2

[13] *Burney I.A.* Acute tumor lysis syndrome after transcatheter chemoembolization of hepatocellular carcinoma. South Med J. 1998; 91(5): 467–70. DOI: 10.1097/00007611-199805000-00012

[14] *Barry B.D., Kell M.R., Redmond H.P.* Tumor lysis syndrome following endoscopic radiofrequency interstitial thermal ablation of colorectal liver metastases. Surg Endosc. 2002; 16(7): 1109. DOI: 10.1007/s00464-001-4246-2

[15] *Lehner S.G., Gould J.E., Saad W.E.*, et al. Tumor lysis syndrome after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma. AJR Am J Roentgenol. 2005; 185(5): 1307–9. DOI: 10.2214/AJR.04.1265

[16] *Gersosimo R.J.* Monoclonal antibodies in the treatment of cancer, Part 2. Am J Health Syst. 2003; 60(16): 163–41. quiz 1642–3.

[17] *Fer M.F., Bottino G.C., Scerwin S.A.*, et al. Atypical tumor lysis syndrome in a patient with T cell lymphoma treated with recombinant leukocyte interferon. Am J Med. 1984; 77(5): 953–6. DOI: 10.1016/0002-9343(84)90550-3

[18] *Castro M.P., Van Auken J., Spencer-Cisek P.*, et al. Acute tumor lysis syndrome associated with concurrent biochemotherapy of metastatic melanoma: a case report and review of the literature. Cancer. 1999; 85(5): 1055–9.

[19] *Deliliers G.L., Analoro C.* Hyperuricemia and bone marrow transplantation. Contrib Nephrol. 2005; 147: 105–14. DOI: 10.1159/000082548

[20] *Wing Lum Cheung, Kam Lun Hon, Cheuk Man Fung*, et al. Tumor lysis syndrome in childhood malignancies. Drugs Context. 2020; 9: 2019-8-2. DOI: 10.7573/dic.2019-8-2

[21] *Basile C., Montanaro A.* An exceptionally severe hyperuricemia in acute renal failure caused by spontaneous tumor lysis syndrome (TLS). Ital Nefrol. 2003; 20(5): 525–8.

[22] *Громова Е.Г., Кузнецова Л.С.* Синдром лизиса опухоли: патогенез, клиника, профилактика, лечение. Онкогематология. 2007; 2(3): 61–4. [*Gromova E.G., Kuznetsova L.S.* Tumor lysis syndrome: pathogenesis, clinical onsets, prevention, treatment. Oncohematology. 2007; 2(3): 61–4. (In Russ)]

[23] *Tazi I., Nafl H., Elhoudzi J.,* et al. Management of pediatric tumor lysis syndrome. Arab J Nephrol Transplant. 2011; 4(3): 147–54. DOI: 10.4314/ajnt.v4i3.71027

[24] *Rampello E., Fricia T., Malaguarnera M.* The management of tumor lysis syndrome. Nat Clin Pract Oncol. 2006; 3(8): 438–47. DOI: 10.1038/ncponc0581

[25] *Wilson F.P., Berns J.S.* Tumor lysis syndrome: new challenges and recent advances. Adv Chronic Kidney Dis. 2014; 21(1): 18–26. DOI: 10.1053/j.ackd.2013.07.001

[26] *Sood A.R., Burry L.D., Cheng D.K.* Clarifying the role of rasburicase in tumor lysis syndrome. Pharmacotherapy. 2007; 27(1): 111–21. DOI: 10.1592/phco.27.1.111

[27] *Mayne N., Keady S., Thacker M.* Rasburicase in the prevention and treatment of tumour lysis syndrome. Intensive Crit Care Nurs. 2008; 24(1): 59–62. DOI: 10.1016/j.iccn.2007.06.002

[28] *Bose P., Qubaiah O.* A review of tumour lysis syndrome with targeted therapies and the role of rasburicase. J Clin Pharm Ther. 2011; 36(3): 299–326. DOI: 10.1111/j.1365-2710.2011.01260.x

[29] *Ibrahim U., Saqib A., Mohammad F.,* et al. Rasburicase-induced methemoglobinemia: The eyes do not see what the mind does not know. J Oncol Pharm Pract. 2018; 24(4): 309–13. DOI: 10.1177/1078155217701295

[30] *Allen K.C., Champlain A.H., Cotliar J.A.,* et al. Risk of anaphylaxis with repeated courses of rasburicase: a Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) project. Drug Saf. 2015; 38(2): 183–7. DOI: 10.1007/s40264-014-0255-7

[31] *Cairo M.S., Thompson S., Tangirala K.,* et al. A clinical and economic comparison of rasburicase and allopurinol in the treatment of patients with clinical or laboratory tumor lysis syndrome. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2017; 17(3): 173–8. DOI: 10.1016/j.clml.2016.11.003

[32] *Lopez-Olivo M.A., Pratt G., Palla S.L.,* et al. Rasburicase in tumor lysis syndrome of the adult: a systematic review and meta-analysis. Am J Kidney Dis. 2013; 62(3): 481–92. DOI: 10.1053/j.ajkd.2013.02.378

[33] *Cheung W.L., Hon K.L., Fung C.M.,* et al. Tumor lysis syndrome in childhood malignancies. Drugs Context. 2020; 9: 2019-8-2. DOI: 10.7573/dic.2019-8-2

[34] *Lupușoru G., Ailincăi I., Frățilă G.,* et al. Tumor Lysis Syndrome: An Endless Challenge in Onco-Nephrology. Biomedicines. 2022; 10(5): 1012. DOI: 10.3390/biomedicines10051012

[35] *Matuszkiewicz-Rowinska J., Malyszko J.* Prevention and Treatment of Tumor Lysis Syndrome in the Era of Onco-Nephrology Progress. Kidney Blood Press Res. 2020; 45(5): 645–60. DOI: 10.1159/000509934

[36] *Freidenburg A.S., Brandoff D.E.,* et al. Type B lactic acidosis as a severe metabolic complication in lymphoma and leukemia: a case series from a single institution and literature review. Medicine (Baltimore). 2007; 86(4): 225–32. DOI: 10.1097/MD.0b013e318125759a

[37] *Yu X., Liu L., Nie X.,* et al. The optimal single-dose regimen of rasburicase for management of tumour lysis syndrome in children and adults: a systematic review and meta-analysis. J Clin Pharm Ther. 2017; 42(1): 18–26. DOI: 10.1111/jcpt.12479