

Синдром острого лизиса опухоли: современное состояние проблемы

Н.В. Матинян^{1,2}, Т.Т. Валиев¹, Л.А. Мартынов¹, В.П. Акимов¹, Е.А. Ковалева¹, Ю.В. Буйденко¹

¹НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Тимур Теймурович Валиев timurvaliev@mail.ru

Введение. Синдром острого лизиса опухоли (СОЛО) осложняет лечение высокоагрессивных лейкозов, лимфом у детей и сопровождается летальным исходом в 21,4 % тяжелых случаев. В основе СОЛО лежит распад опухолевых клеток, при котором объем продуктов распада превышает экскреторные возможности почек. В группу риска развития СОЛО входят пациенты с острым лимфобластным лейкозом, сопровождающимся гиперлейкоцитозом (более $100 \times 10^9/\text{л}$), и неходжкинскими лимфомами с большой опухолевой массой (III–IV стадии заболевания). Развитие острой почечной, а затем полиорганной недостаточности заставляет проводить интенсивный мониторинг клинико-биохимических маркеров СОЛО и разрабатывать оптимальную тактику ведения пациента совместно анестезиологом-реаниматологом и детским онкологом-гематологом.

Цель исследования – обобщить данные литературы и собственный клинический опыт диагностики и лечения СОЛО в детской онкогематологии.

Материалы и методы. Проанализированы данные литературы о диагностике и лечении СОЛО у детей с онкогематологическими заболеваниями. Обобщен собственный клинический опыт с января 2009 г. по январь 2022 г.

Результаты. Среди 379 пациентов с острым лимфобластным лейкозом и неходжкинскими лимфомами, составляющих группу риска развития СОЛО, консервативная терапия СОЛО выполнена 350 (93,4 %) больным, из них в 31 (8,8 %) случае потребовалось проведение гемодиализа для элиминации продуктов распада опухоли. Среднее число процедур гемодиализа – 3 (1–15). Тем не менее, несмотря на весь комплекс лечебных мероприятий, присоединение инфекционных и полиорганных осложнений стало причиной летального исхода 7 (22,6 %) из 31 больного. Большинство (5 из 7) фатальных случаев отмечены в период с 2009 по 2013 г., с 2014 по 2022 г. зарегистрировано 2 летальных исхода, обусловленных СОЛО. У 24 (77,4 %) пациентов признаки СОЛО были успешно купированы, больные продолжили противоопухолевое лечение. При наблюдении за больными в течение 6 лет (от 7 мес до 13 лет) признаков рецидива заболевания, а также почечной дисфункции не отмечено.

Заключение. Профилактика и лечение СОЛО, включающие проведение циторедуктивной префазы, инфузионную терапию, аллопуринол и расбуриказу, а при неэффективности – гемодиализ, являются основой современной интенсивной терапии опухолей системы крови у детей. Дополнительное изучение патогенетических механизмов развития СОЛО, определение ключевых мишеней лекарственной терапии и мультидисциплинарный подход в лечении онкогематологических больных крайне прогностически неблагоприятной группы с распространенными стадиями опухолевого процесса – возможные составляющие дальнейшего повышения эффективности терапии СОЛО.

Ключевые слова: синдром острого лизиса опухоли, лейкоз, лимфома, гиперлейкоцитоз, интенсивная терапия, гемодиализ, дети

Для цитирования: Матинян Н.В., Валиев Т.Т., Мартынов Л.А. и др. Синдром острого лизиса опухоли: современное состояние проблемы. Онкогематология 2022;17(4):185–95. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-185-195

Tumour lysis syndrome: modern aspects of the problem

N.V. Matinyan^{1,2}, T.T. Valiev¹, L.A. Martynov¹, V.P. Akimov¹, E.A. Kovaleva¹, Yu.V. Buidenok¹

¹Pediatric Oncology and Hematology Research Institute, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

Contacts: Timur Teymurazovich Valiev timurvaliev@mail.ru

Background. Acute tumor lysis syndrome (ATLS) complicates the treatment of highly aggressive leukemias and lymphomas in children and leads to death in 21.4 % of severe cases. ATLS is based on the death of tumor cells, so the volume of decay products exceeds the excretory capacity of the kidneys. The ATLS risk group includes patients with acute lymphoblastic leukemia accompanied by hyperleukocytosis (above $100 \times 10^9/\text{L}$) and non-Hodgkin's lymphomas with a large tumor mass (stage III–IV of the disease). The development of acute renal and then multiple organ failure require intensive monitoring of ATLS clinical and biochemical markers and the development of optimal patient management tactics jointly by an intensive care physician and a pediatric oncologist-hematologist.

Aim. To summarize the literature and our own clinical experience in the diagnosis and treatment of ATLS in pediatric oncohematology.

Materials and methods. The literature data on the diagnosis and treatment of ATLS in children with oncohematological diseases were analyzed. Summarized own clinical experience from January 2009 to January 2022.

Results. Of 379 patients with acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin's lymphomas, who are at risk for developing ATLS, 350 (93.4 %) patients underwent conservative ATLS therapy, of which in 31 (8.8 %) cases, hemodiafiltration was required to eliminate tumor decay products. The average number of hemodiafiltration procedures is 3 (from 1 to 15). Nevertheless, despite the whole range of therapeutic measures, the addition of infectious and multiple organ complications caused death in 7 (22.6 %) of 31 patients. Most (5 out of 7) fatal cases occurred between 2009 and 2013, and the number of lethal cases because of ATLS from 2014 to 2022 years were only 2. In 24 (77.4 %) patients, the signs of ATLS were successfully managed, the patients continued antitumor treatment. When observing patients for 6 years (from 7 months to 13 years), there were no signs of disease relapse, as well as renal dysfunction.

Conclusion. Prevention and treatment of ATLS, including cytoreductive prephase, infusion therapy, allopurinol and rasburicase, and in case of ineffectiveness, hemodiafiltration is the basis of modern intensive therapy for hematological malignancies in children. Additional study of the pathogenetic mechanisms of ATLS development, identification of key targets of drug therapy, and a multidisciplinary approach in the treatment of an extremely unfavorable group of oncohematological patients with advanced stages of the tumor process are possible components for further increasing the effectiveness of ATLS therapy.

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

For citation: Matinyan N.V., Valiev T.T., Martynov L.A. et al. Tumour lysis syndrome: modern aspects of the problem. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2022;17(4):185–95. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-185-195

Введение

Злокачественные опухоли системы крови у детей представлены высокоагрессивными вариантами, которые на этапе диагностики и проведения программной химиотерапии могут осложняться развитием жизнеугрожающих состояний. Однократное поступление в отделение реанимации и интенсивной терапии требуется как минимум 40 % детей с опухолевыми заболеваниями. Смертность в этой группе больных составляет 27,8 % [1].

В связи с высоким пролиферативным потенциалом при лимфомах у детей заболевание диагностируется уже в достаточно диссеминированной (III–IV) стадии. При лейкозах частота гиперлейкоцитоза (более $100 \times 10^9/\text{л}$) составляет 13,5 % [2]. Поздние стадии и гиперлейкоцитоз отражают большой опухолевый объем при гемобластозах у детей. После установления клинического диагноза первые этапы терапии могут осложниться синдромом острого лизиса опухоли (СОЛО), и понимание риска возможных осложнений позволяет эффективно проводить превентивные и лечебные мероприятия, минимизировать неблагоприятные исходы, поэтому эффективное междисциплинарное взаимодействие детского онколога/онколога-гематолога и анестезиолога-реаниматолога является ключом к успеху в решении сложных клинических задач [3, 4].

Цель исследования — обобщение данных литературы и собственного клинического опыта диагностики

и лечения такого жизнеугрожающего состояния в детской онкогематологии, как СОЛО.

Синдром острого лизиса опухоли (синонимы: тумор-лизис-синдром, синдром острого распада опухоли) представляет собой жизнеугрожающий симптомокомплекс клинического состояния и электролитно-метаболических нарушений, возникающий в результате стремительного распада большой опухолевой массы и высвобождения клеточного содержимого в системный кровоток.

Этиология и патогенез

Синдром острого лизиса опухоли может возникнуть спонтанно или на начальном этапе индукционной цитостатической (в том числе гормональной) терапии у больных острыми лейкозами (с гиперлейкоцитозом более $100 \times 10^9/\text{л}$), неходжкинскими лимфомами (поздние стадии заболевания) и гораздо реже — у больных с 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]. Чаше в клинической практике СОЛО встречается на этапе начала противоопухолевого лечения, когда в результате высокой чувствительности новообразования к цитостатическим препаратам происходит стремительный распад опухолевых клеток.

Лабораторные признаки СОЛО регистрируются у 4,4–53,6 % детей с лейкозами и лимфомами, тогда как выраженные клинические проявления наблюдаются у 15,9 %. Следует отметить, что частота летальных исходов достигает 21,4 % [7]. 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. На рис. 1 представлена схема развития патологических изменений, основу которых составляет спонтанный и/или индуцированный терапией лизис опухолевых клеток у детей с онкогематологическими заболеваниями.

Клиническая картина

Симптомы СОЛО варьируются 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, обусловленные гиперкалиемией;
- «субклинические» аритмии: на электрокардиограмме отмечаются нарушение сердечного ритма, увеличение амплитуды зубца Т, удлинение комплекса QRS;
- остановка сердечной деятельности вследствие фатальной аритмии при гиперкалиемии;
- острая почечная недостаточность, которая связана с гиперурикемией (мочекислая, или уратная, нефропатия) и/или гиперфосфатемией (фосфатная нефропатия). В обоих случаях первично поражаются почечные каналы. Риск развития острого почечного повреждения 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 скорректированы до начала химиотерапии;
- тяжелая дыхательная недостаточность, обусловленная уменьшением объема функциональной легочной ткани при объемных образованиях переднего средостения.

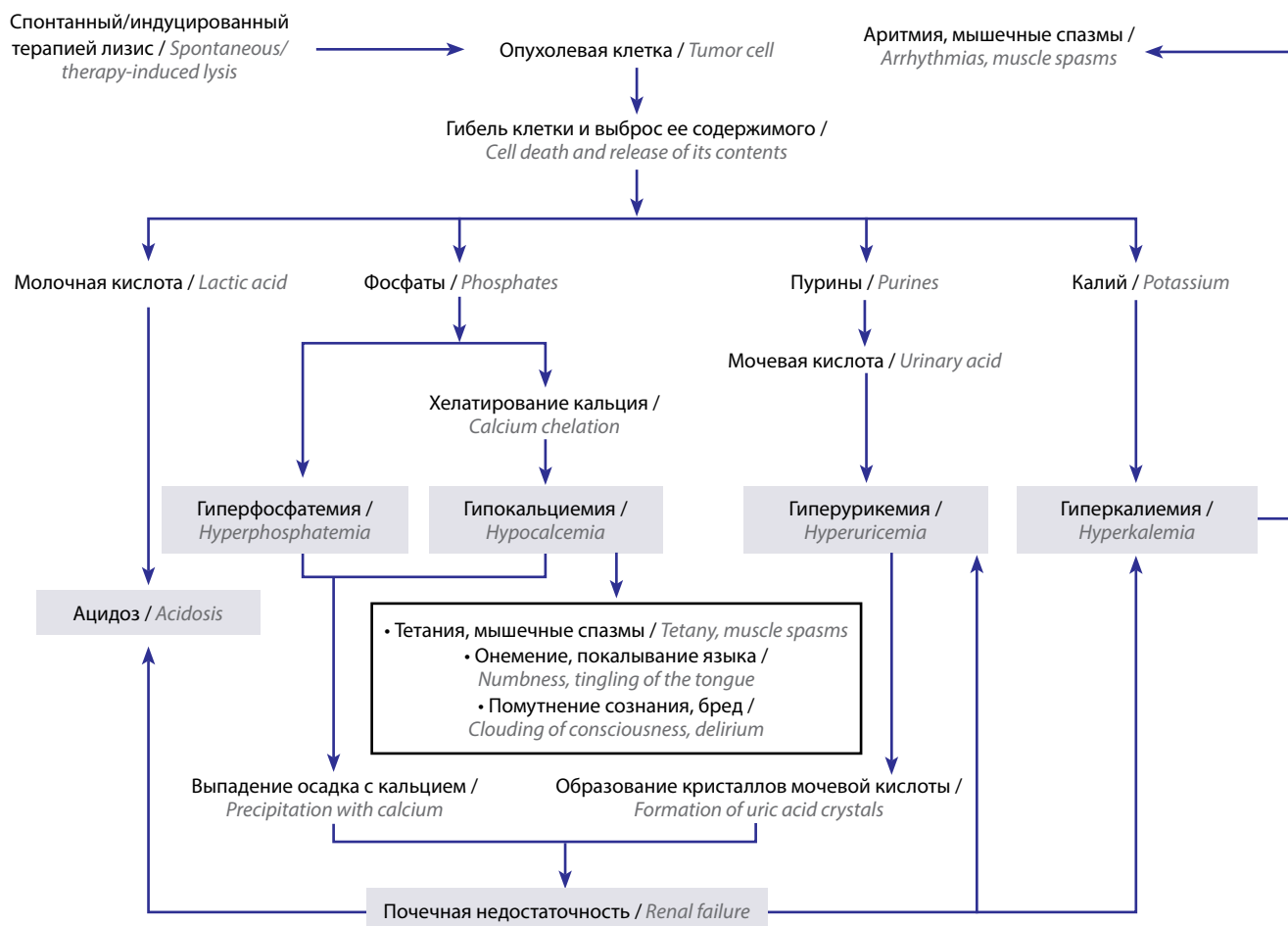


Рис. 1. Патогенетические механизмы синдрома острого лизиса опухоли и их клинические проявления
Fig. 1. Pathogenetic mechanisms of acute tumor lysis syndrome and its clinical manifestations

Профилактика и лечение

Основой лечения СОЛО являются активная гидратация и коррекция биохимических нарушений, для этого применяют растворы глюкозы 5 %, натрия хлорида 0,9 % (без K^+ , фосфатов и Ca^{2+}), исключительно растворы, которые не содержат ионы калия. Общий объем инфузии составляет 3000–5000 мл/м², что позволяет повысить внутрисосудистый объем и скорость клубочковой фильтрации. Больным, получающим большой объем инфузии, проводится 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 назначается фуросемид. Введение петлевых диуретиков необходимо для поддержания диуреза (фуросемид 10 мг/кг/сут), но оно противопоказано при гиповолемии или обструктивной уropатии. По мере опухолевого распада происходит повышение содержания мочевой кислоты в сыворотке крови. Гиперурикемия констатируется при уровне мочевой кислоты в крови >476 мкмоль/л. Мочевая кислота кристаллизуется в почечных канальцах, вызывая острую обструктивную нефропатию и дисфункцию почек. Активная внутривенная гидратация помогает улучшить ренальную экскрецию. Наряду с мочевой кислотой происходит повышение содержания ксантина и гипоксантина, растворимость которых в щелочной среде увеличивается. В этих целях возможно подщелачивание вводимых инфузионных растворов гидрокарбонатом натрия 100–200 ммоль/м²/сут. Однако щелочная реакция мочи способствует образованию в канальцах нерастворимого фосфата кальция, поэтому после начала химиотерапии введение гидрокарбоната натрия следует начинать только при декомпенсированном ацидозе.

Аллопуринол ингибирует фермент ксантиноксидазу и препятствует превращению ксантина в мочевую кислоту. 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 аллопуринола: 300–400 мг/м²/сут или 10 мг/кг каждые 8 ч (максимум 800 мг/сут). У детей с массой <10 кг доза аллопуринола составляет 3,3 мг/кг каждые 8 ч.

При уровне мочевой кислоты более 500 мкмоль/л показано введение расбуриказы, которая катализирует ферментативное окисление мочевой кислоты в неактивный и растворимый метаболит — аллантоин. Режим введения расбуриказы: 0,2 мг/кг + натрия хлорид 0,9 % — 50,0 мл внутривенно в течение 30 мин. В случаях сохранения повышенного уровня мочевой кислоты в сыворотке крови возможно повторное введение расбуриказы. После этого уровень мочевой кислоты снижается достаточно быстро, поэтому контроль показателей мочевой кислоты рекомендуется провести через 4 ч. Несмотря на высокую эффективность расбуриказы, описаны редкие осложнения (частота

составляет менее 1 %): анафилактические реакции, гемолитическая анемия [8–10].

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 калия в сыворотке крови 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. В случаях клинко-инструментально диагностированной аритмии показано внутривенное введение кальция глюконата 10 % из расчета 100–200 мг/кг.

Коррекция гипокальциемии (вторичной по отношению к гиперфосфатемии) проводится только при появлении ее симптомов и крайне осторожно. Это связано с высоким риском образования нерастворимого фосфата кальция и кальцификации мягких тканей.

При вторичной гиперфосфатемии (содержание фосфора в крови превышает 2,1 ммоль/л) проводится активная гидратация. Также показано пероральное применение гидроксида алюминия 50–150 мг/кг каждые 6 ч. При остро развившейся гиперфосфатемии проводится гемодиализ или вено-венозная гемодиализация (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 быстрой элиминации фосфатов и мочевой кислоты. Абсолютные показания к проведению гемодиализа/ГДФ: анурия, не поддающиеся консервативному лечению гиперурикемия, гиперкалиемия (калия в сыворотке крови более 6,5 ммоль/л), гиперфосфатемия, тяжелая почечная недостаточность. При этом острое почечное повреждение вследствие уратной нефропатии является обратимым.

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

Появление выраженной острой дыхательной недостаточности означает состояние, при котором максимальное напряжение всех компенсаторных систем организма неспособно обеспечить адекватное его насыщение кислородом и выведение углекислого газа. Клиническими признаками острой дыхательной недостаточности являются одышка, цианоз, увеличение частоты сердечных сокращений, вовлечение в акт дыхания вспомогательной мускулатуры (втяжение межреберий, над- и подключичных ямок), умеренное снижение артериального давления (АД), изменение частоты

Таблица 1. Терапевтическая тактика при основных клинико-лабораторных и инструментальных проявлениях синдрома острого лизиса опухоли
Table 1. Therapeutic tactics for the main clinical, laboratory and instrumental manifestations of acute tumor lysis syndrome

Патологическое состояние Pathological condition	Принципы мониторинга и терапии Principles of monitoring and therapy
Распад опухолевых клеток Decay of tumor cells	Инфузионная терапия (без K^+ , фосфора и Ca^{2+}) в объеме 3 л/м ² /сут (или 200 мл/кг/сут, если масса ребенка <10 кг) Infusion therapy (without K^+ , phosphorus and Ca^{2+}) in a volume of 3 L/m ² /day (or 200 mL/kg/day if the child weighs <10 kg)
	Поддержание темпа диуреза на уровне >100 мл/м ² /ч (или >3 мл/кг/ч, если масса ребенка <10 кг) с удельным весом мочи <1,010 г/мл Maintaining a urine output of >100 mL/m ² /h (or >3 mL/kg/h if the child weighs <10 kg) with urine specific gravity <1.010 g/mL
	Стимуляция диуреза фуросемидом 0,5–1 мг/кг (до 10 мг/кг/сут) внутривенно. Следует помнить, что фуросемид противопоказан пациентам с гиповолемией или обструктивной уропатией Stimulation of diuresis with furosemide 0.5–1 mg/kg (up to 10 mg/kg/day) intravenously. Of note, furosemide is contraindicated in patients with hypovolemia or obstructive uropathy
Электролитные нарушения Electrolyte disorders	Контроль уровней мочевой кислоты, фосфора, калия, мочевины, креатинина и лактатдегидрогеназы каждые 4–6 ч Monitor uric acid, phosphorus, potassium, urea, creatinine, and lactate dehydrogenase levels every 4 to 6 hours
Гиперурикемия >476 мкмоль/л, или 8 мг/дл, или увеличение на 25 % и более по сравнению с исходным уровнем Hyperuricemia >476 μmol/L or 8 mg/dL or 25 % or more increase from baseline	Аллопуринол в дозе 50–100 мг/м ² каждые 8 ч; не более 300 мг/м ² /сут или по 10 мг/кг/сут, разделенные каждые 8 ч – максимальная доза 800 мг/сут Allopurinol at a dose of 50–100 mg/m ² every 8 hours; no more than 300 mg/m ² /day or 10 mg/kg/day divided every 8 hours – maximum dose 800 mg/day
	Уратоксидаза (расбуриказа) 0,2 мг/кг 1–2 раза в сутки внутривенно Urate oxidase (rasburicase) 0.2 mg/kg intravenously once or twice a day
Гиперкалиемию >6,0 ммоль/л или увеличение на 25 % и более по сравнению с исходным уровнем Hyperkalemia >6.0 mmol/L or an increase of 25 % or more from baseline	Бессимптомно: сульфонат полистирола натрия 1 г/кг с сорбитолом 50 % Asymptomatic: sodium polystyrene sulfonate 1 g/kg with sorbitol 50 %
	При симптомах: инсулин 0,1 Ед/кг внутривенно и раствор декстрозы 25 % 2 мл/кг или натрия бикарбонат 1–2 мЭкв/кг внутривенно Symptomatic: insulin 0.1 U/kg intravenously and dextrose 25 % 2 mL/kg or sodium bicarbonate 1–2 mEq/kg intravenously
	При аритмии: кальция глюконат 100–200 мг/кг путем медленного внутривенного введения (в отдельный просвет центрального венозного катетера, не смешивать с бикарбонатом натрия) For arrhythmias: calcium gluconate 100–200 mg/kg by slow intravenous injection (in a separate lumen of the central venous catheter, do not mix with sodium bicarbonate)
Гиперфосфатемия >2,1 ммоль/л или увеличение на 25 % и более по сравнению с исходным уровнем Hyperphosphatemia >2.1 mmol/L or 25 % or more increase from baseline	Фосфатсвязывающие препараты: гидроксид алюминия 50–150 мг/кг каждые 6 ч <i>per os</i> Phosphate binding agents: aluminum hydroxide 50–150 mg/kg every 6 hours <i>per os</i>
	Гемодиализ/гемодиализация при тяжелом состоянии и выраженных электролитных расстройствах Hemodialysis/hemodiafiltration in severe condition and severe electrolyte disorders
Гипокальциемия <1,75 ммоль/л или уменьшение на 25 % и более по сравнению с исходным уровнем Hypocalcemia <1.75 mmol/L or 25 % or more decrease from baseline	При симптомах: глюконат кальция 50–100 мг/кг внутривенно Symptomatic: calcium gluconate 50–100 mg/kg intravenously
Заместительная почечная терапия (гемодиализ/гемодиализация) Renal replacement therapy (hemodialysis/hemodiafiltration)	Показания: • нарушение функции почек; • перегрузка объемом; • стойкие электролитные нарушения, которые не поддаются медикаментозному лечению; • уремия Indications: • impaired renal function; • volume overload; • persistent electrolyte disturbances not respond to medical treatment; • uremia

и глубины дыхательных движений (при $pO_2 < 60$ мм рт. ст. и/или $pCO_2 > 45$ мм рт. ст.), возникает необходимость проведения неинвазивной или инвазивной вентиляции легких в зависимости от степени и выраженности дыхательной недостаточности.

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

При СОЛО наряду с повышением концентрации ионов калия, фосфора, мочевой кислоты происходит рост уровня лактата в сыворотке крови [11]. Традиционно лактацидоз этиологически включает 2 категории: тип А и тип В. Лактацидоз 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. Лактацидоз типа В имеет место при нормальной тканевой перфузии и оксигенации. Лактат типа В высвобождается из опухолевых клеток при спонтанном или лекарственно-индуцированном лизисе. Однако не только противоопухолевые лекарственные препараты способны вызывать повышение в сыворотке крови концентрации лактата типа В. Например, метформин, теофиллин, ацетаминофен, салицилаты, адреналин, норадреналин способствуют росту концентрации лактата типа В.

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

С января 2009 г. по январь 2022 г. в отделении химиотерапии гемобластозов НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (далее — НИИ ДООиГ) получили лечение 379 больных с впервые установленным диагнозом острого лимфобластного лейкоза и неходжкинской лимфомы — теми нозологическими формами, лечение которых наиболее часто осложняется развитием СОЛО. Биохимические признаки СОЛО отмечены в 350 (93,4 %) случаях и были представлены сочетанием следующих показателей: гиперкалиемия 5,5–6,5 ммоль/л, гиперфосфатемия 1,7–2,1 ммоль/л, гиперурикемия 476–570 мкмоль/л, повышение уровня ЛДГ на 25 % и более от исходного. Консервативная терапия, включавшая назначение аллопуринола, инфузионных растворов в объеме 3000–4000 мл/м²/сут (под контролем форсированного диуреза), начало противоопухолевого лечения с циторедуктивной префазы, позволила эффективно купировать СОЛО.

У 31 (8,8 %) из 350 пациентов консервативная тактика лечения СОЛО оказалась неэффективной, что потребовало проведения сеансов ГДФ (табл. 2).

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов с синдромом острого лизиса опухоли

Table 2. Clinical characteristics of patients with acute tumor lysis syndrome

Показатель Parameter	Значение Value
Средний возраст (диапазон) Median age (range)	7,5 года (10 мес–16 лет) 7.5 years (10 months–16 years)
Пол, n (%): Gender, n (%): мужской male женский female	25 (80,6) 6 (19,4)
Диагноз, n (%): Diagnosis, n (%): острый лимфобластный лейкоз acute lymphoblastic leukemia неходжкинская лимфома non-Hodgkin's lymphoma	11 (35,5) 20 (64,5)
Среднее количество сеансов гемодиализации (диапазон) Average number of hemodialysis procedures (range)	3 (1–15)

Среди 31 пациента с СОЛО преобладали больные неходжкинской лимфомой (как правило, лимфомой Беркитта IV стадии) — 20 (64,5 %), больных острым лимфобластным лейкозом с гиперлейкоцитозом выше 100×10^9 /л было 11 (35,5 %). Показаниями для проведения ГДФ явилась острая почечная недостаточность (анурия) в сочетании с гиперкалиемией (уровень калия в сыворотке крови более 6,5 ммоль/л), гиперфосфатемией (уровень фосфора в сыворотке крови более 2 ммоль/л), не поддающаяся консервативной терапии.

Введение расбуриказы было проведено 5 (16,1 %) пациентам по заключению врачебного консилиума. В 4 из 5 случаев достаточно было 1 введения препарата для нормализации уровня мочевой кислоты. Всем 4 больным не потребовалась дальнейшая ГДФ. Одному больному расбуриказу вводилась дважды, но, несмотря на нормализацию уровня мочевой кислоты крови, консервативная терапия гиперкалиемии и гиперфосфатемии оказалась безуспешной, что потребовало проведения ГДФ (3 сеанса).

Для примера успешного лечения СОЛО у пациента с лимфомой Беркитта приводим клинический случай.

Клинический случай

Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографии ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

Больной С., 4 лет, заболел 24–26 июля 2019 г.: на коже спины появились элементы сыпи. В течение суток отмечено распространение сыпи на коже конечностей,

передней брюшной стенки. Ребенок был осмотрен педиатром, заподозрен дерматит, рекомендована терапия преднизолоном. На фоне приема преднизолона 27–28 июля 2019 г. появились жалобы на вздутие и увеличение размера живота. С 29–30 июля 2019 г. состояние пациента ухудшилось: нарастала слабость, снизился аппетит, появились боли в животе. По месту жительства были выполнены магнитно-резонансная томография и рентгеновская компьютерная томография органов брюшной полости, по результатам которых выявлено увеличение лимфатических узлов брюшной полости. С подозрением на лимфому ребенок был направлен в НИИ ДОиГ для дообследования и определения лечебной тактики.

При поступлении больного в отделение химиотерапии гемобластозов НИИ ДОиГ (05.08.2019) состояние оценено как тяжелое, обусловлено лимфопролиферативным, интоксикационным синдромами, кахексией. Кожные покровы бледные, умеренно влажные; на туловище и конечностях — элементы пятнисто-папулезной сыпи с тенденцией к слиянию, выражен кожный зуд (рис. 2). Периферические лимфатические узлы при осмотре и пальпации не увеличены. Аускультативно в легких дыхание жесткое, хорошо проводится во все отделы, хрипов нет; частота дыхания 22 в минуту. Гемодинамика стабильная, АД 100/70 мм рт. ст., пульс 98 уд/мин. Живот резко увеличен в размере за счет опухоли. При пальпации в центральных и боковых отделах живота определялось опухолевое образование, плотное, ограниченно подвижное. Печень при пальпации и перкуссии +2,5 см из-под края реберной дуги, селезенка +1 см. Стула не было в течение 2 сут. Мочеиспускание регулярное, безболезненное. Диурез в достаточном объеме.

При обследовании (05.08.2019) в общем анализе крови: количество лейкоцитов $11,17 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов $473 \times 10^9/\text{л}$, концентрация гемоглобина 100 г/л. Лейко-



Рис. 2. Внешний вид больного лимфомой Беркитта. Живот увеличен в размере, на коже элементы сыпи (результат редкого поражения при лимфоме Беркитта) (фото представлено с согласия родителей пациента)

Fig. 2. Patient with Burkitt's lymphoma. The abdomen is enlarged, there are elements of a rash on the skin (rare manifestation of Burkitt's lymphoma) (photo provided with the consent of the patient's parents)

цитарная формула не изменена. В биохимическом анализе крови: уровни глюкозы 3,3 ммоль/л, мочевины 6,7 ммоль/л, креатинина 56 мкмоль/л, мочевой кислоты 801 ммоль/л, общего билирубина 3,7 мкмоль/л, активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) 15,5 Ед/л, аспаратаминотрансферазы (АСТ) 139 Ед/л, ЛДГ 7163 Ед/л, содержание калия 4,89 ммоль/л, фосфора 0,9 ммоль/л.

При проведении рентгеновской компьютерной томографии органов грудной клетки и брюшной полости (06.08.2019) установлено, что вся полость живота заполнена конгломератом, представленным измененными петлями тонкой кишки, утолщенными большим и малым сальниками, узловыми образованиями на брюшине, брыжейках тонкой и сигмовидной кишок, увеличенными лимфатическими узлами брюшной полости, в том числе в области ворот печени и селезенки. Диаметр отдельных опухолевых узлов достигал 4 см. Конгломерат распространялся в забрюшинное пространство с вовлечением лимфатических узлов. Протяженность конгломерата составляла 30 см. Стенка толстой кишки не изменена. Конгломерат увеличенных лимфатических узлов сдавливал почечные артерии, смещал мочевой пузырь вправо и вниз, почки и селезенку — кзади, поджелудочную железу — кзади и влево. Печень, поджелудочная железа, правая и левая почки, селезенка без очаговых изменений; чашечно-лоханочная система не расширена. Концентрационная и выделительная функции почек не снижены. В полости живота межпетельно и свободно выявлялось небольшое количество жидкости (рис. 3).

На фоне обогащенного и деформированного легочного рисунка очаговые и инфильтративные изменения в легких по данным рентгеновской компьютерной томографии не выявлены. Внутригрудные лимфатические узлы не увеличены. Жидкость и газ в плевральных полостях не определялись. В области переднего реберно-диафрагмального синуса, справа на плевре, выявлялись единичные узлы до 1 см в диаметре.

По данным миелограммы признаков поражения костного мозга не отмечено. При цитологическом исследовании спинномозговой жидкости опухолевые клетки не обнаружены.

В целях получения образцов новообразования для последующего гистологического и иммуногистохимического исследований пациенту была назначена лапароскопическая биопсия лимфатических узлов брюшной полости. В операционной перед проведением биопсии были взяты анализы крови. В общем анализе крови: количество эритроцитов $3,33 \times 10^{12}/\text{л}$, тромбоцитов $512 \times 10^9/\text{л}$, лейкоцитов $13,5 \times 10^9/\text{л}$, уровень гемоглобина 94 г/л. Результаты исследования кислотно-щелочного состояния и газов крови: рН 7,39, рСО₂ 31 мм рт. ст., рО₂ 32 мм рт. ст., уровни натрия 137 ммоль/л, калия 3,7 ммоль/л, глюкозы 3,2 ммоль/л, лактата — 7,6 ммоль/л. В биохимическом анализе крови: активность АЛТ 24,15 Ед/л, АСТ 247,78 Ед/л, уровни креатинина 56,84 мкмоль/л, общего билирубина 10,11 мкмоль/л, общего белка 71,54 г/л.

При обеспечении лапароскопической биопсии проводилась общая ингаляционная анестезия с интубацией



Рис. 3. Рентгеновская компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным контрастированием: общий вид опухолевого конгломерата, занимающего всю полость живота (обозначен стрелками)

Fig. 3. CT scan of the abdomen with intravenous contrast: general view of the tumor conglomerate occupying the entire abdominal cavity (indicated by arrows)

трахеи и искусственной вентиляцией легких. Перед интубацией внутривенно вводили дексаметазон 4 мг (продолжает и потенцирует действие анальгетиков, обладает антиэметическим свойством), раствор фентанила 0,005 % 1,0 мл; в целях облегчения ларингоскопии назначили миорелаксант — раствор рокурония бромид 10 мг. По данным электрокардиомонитора регистрировался синусовый ритм с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 125 уд/мин.

Через 45 мин от начала операции: АД 95/76 мм рт. ст., ЧСС 120 уд/мин, SpO_2 99 %. В анализе кислотно-щелочного состояния по данным лабораторного мониторинга: pH 7,22, pCO_2 53 мм рт. ст., pO_2 45 мм рт. ст., содержание натрия 126 ммоль/л, калия 6,6 ммоль/л, кальция 0,91 ммоль/л, глюкозы 2,9 ммоль/л, лактата 11,4 ммоль/л. С учетом резкого роста уровня калия заподозрен СОЛЮ.

Начата инфузионная терапия внутривенно: натрия хлорид 0,9 % 15 мл/кг/ч, фуросемид 0,5 мл, раствор кальция глюконата 10 % 10 мл, раствор глюкозы 40 % 10 мл. По данным электрокардиомонитора после завершения операции отмечена фибрилляция желудочков. Выполнена дефибрилляция — J30, J50, J100 последовательно. Назначены: лидокаин 40 мг + 40 мг внутривенно дробно; амиодарон 100 мг + 100 мг внутривенно капельно, дробно; раствор кальция глюконата 10 % 5 мл + 5 мл внутривенно; раствор глюкозы 40 % 10 мл + 10 мл внутривенно. Выполнена поддержка гемодинамики растворами норэпинефрина и эпинефрина. Через 30 мин на фоне интенсивной терапии данные электрокардиомонитора: узловой ритм с ЧСС 78–88 уд/мин, АД 80/40 мм рт. ст., SpO_2 100 % (рис. 4). По данным биохимического анализа крови отмечено нарастание гиперкалиемии (до 9 ммоль/л) и лактатацидоза (уровень лактата 15 ммоль/л, pH 6,86; дефицит оснований — 24).

С учетом прогрессивного увеличения уровня калия (с 6,6 ммоль/л через 45 мин от начала операции до 9 ммоль/л через 120 мин) и лактата (с 11,4 ммоль/л через 45 мин от начала операции до 15 ммоль/л через 120 мин), выраженного метаболического ацидоза (pH 6,86) было принято решение об экстренном проведении ГДФ в целях снижения уровня калия, предположительно поступающего из распадающейся опухоли.

Через 40 мин после начала ГДФ наблюдались первые эпизоды синусового ритма, еще через 40 мин — снижение уровня калия до 6,6 ммоль/л и лактата до 9,2 ммоль/л. Полное восстановление синусового ритма, стабилизация гемодинамики (АД 100/55 мм рт. ст., ЧСС 100 уд/мин) отмечены через 2 ч от начала процедуры ГДФ.

Интраоперационно выполнен забор асцитической жидкости для цитологического исследования, по результатам которого найдены бластные клетки с выраженной базофилией и вакуолизацией цитоплазмы. При цитологическом исследовании биоптата опухолевого конгломерата брюшной полости определялись клетки

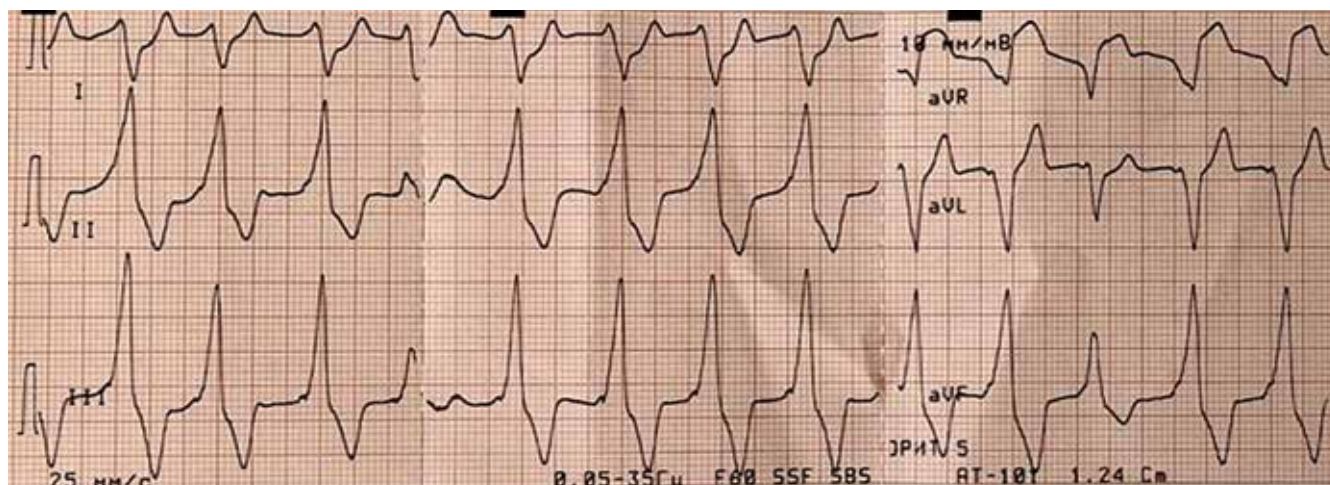


Рис. 4. Узловой ритм регулярный, с частотой сердечных сокращений 83 уд/мин. Признаки гиперкалиемии

Fig. 4. Nodal rhythm, regular, with a heart rate of 83/min. Signs of hyperkalemia

эпителия, макрофаги, клетки мезотелия, единичные укрупненные сохранные клетки, как разрозненно лежащие, так и в виде единичных скоплений с нежной структурой хроматина, выраженной базофилией и вакуолизацией цитоплазмы.

В связи с неясным генезом кожных элементов сыпи проведена биопсия кожи, мазки-отпечатки биоптата направили на цитологическое исследование, которое позволило определить скопления бластных клеток с нежной структурой хроматина, округлыми ядрами, выраженной базофилией и вакуолизацией цитоплазмы. Цитологический материал соответствовал лимфоме Беркитта.

По результатам гистологического исследования биоптата кожи и опухолевого образования брюшной полости картина оказалась идентичной и была представлена диффузной пролиферацией лимфоидных клеток средних размеров с бластной структурой хроматина. Привлекало внимание обилие митозов и макрофагов, фагоцитирующих апоптотические тельца. Гистологическая картина соответствовала классическому варианту лимфомы Беркитта.

С учетом морфоиммунологической верификации диагноза, результатов инструментальных методов обследования установлен клинический диагноз: лимфома Беркитта с поражением лимфатических узлов брюшной полости, забрюшинного пространства, брыжейки, тонкой и сигмовидной кишок, кожи, плевры; асцит; III стадия, 4-я группа риска; СОЛО.

В отделении реанимации и интенсивной терапии начата циторедуктивная префаза протокола B-NHL-BFM 95. В связи с высоким уровнем азотемии, ферментемии и цитологией проведена заместительная почечная терапия (3 сеанса ГДФ). Максимальные уровни биохимических показателей за курс лечения у пациента составляли: ЛДГ 24826 Ед/л, АСТ 5830 Ед/л, АЛТ 3230 Ед/л, фосфор 3,98 ммоль/л.

С учетом инициального повышения уровня мочевой кислоты (по данным биохимического анализа крови 801 ммоль/л) вводили расбуриказу. Это позволило уже после первого ее введения в сочетании с комплексной поддерживающей терапией снизить уровень мочевой кислоты до 375 ммоль/л. На 2-й день противоопухолевой терапии отмечены выраженный регресс кожных проявлений, уменьшение размера живота.

Дальнейшая тактика терапии соответствовала протоколу B-NHL-BFM 95 (блок АА с ритуксимабом). С учетом крайне тяжелого состояния больного, признаков почечной недостаточности, асцита дозу метотрексата редуцировали на 50 %. Постхимиотерапевтический период осложнился развитием аплазии кроветворения, парезом кишечника, двусторонней пневмонией, клостридиальным сепсисом, что потребовало антибактериальной, гемотрансфузионной, инфузионной и этиотропной терапии. В целях соблюдения тайминга терапии и снижения неблагоприятного прогностического влияния удлинения межкурсового ин-

тервала на 15-й день перерыва после блока АА был введен ритуксимаб.

Второй блок полихимиотерапии (ВВ) начал на 21-й день перерыва после первого блока. По данным клинико-инструментального обследования, проведенного перед блоком ВВ, признаков опухолевого процесса не отмечено, что позволило констатировать полный эффект. Программа лечения была продолжена и включала еще 5 консолидирующих блоков интенсивной полихимиотерапии. На сегодняшний день (26.07.2022) больной полностью завершил программное лечение и находится в 1-й полной ремиссии, которая продолжается уже почти 3 года.

Обсуждение

Представленный клинический пример демонстрирует успех ведения пациента мультидисциплинарной командой, когда грамотное сочетание противоопухолевой и интенсивной поддерживающей терапии позволило провести полихимиотерапию и купировать развившиеся осложнения.

Тем не менее, несмотря на весь спектр консервативной терапии, применение современных лекарственных препаратов, способствующих выведению мочевой кислоты (расбуриказа и аллопуринол), использование ГДФ, летальный исход у онкогематологических больных с СОЛО, по нашим данным, отмечен в 7 (22,6 %) случаях. Большинство (5 из 7) фатальных случаев зарегистрировано в период с 2009 по 2013 г., с 2014 по 2022 г. отмечено 2 летальных исхода, обусловленных СОЛО. Присоединение инфекционных осложнений на фоне течения высокозлокачественного онкологического процесса и СОЛО зафиксировано у 3 (9,7 %) пациентов и во всех 3 случаях возбудителем оказались полирезистентные бактерии. Следовательно, непосредственно спонтанный или индуцированный опухолевый лизис с развитием полиорганной недостаточности, не поддающийся коррекции, стал причиной смерти у 4 (12,9 %) больных.

Все 24 (77,4 %) пациента с острым лимфобластным лейкозом и гиперлейкоцитозом, неходжкинской лимфомой IV стадии, перенесшие СОЛО и ГДФ, живы. При наблюдении за ними в течение в среднем 6 лет (от 7 мес до 13 лет) признаков почечной дисфункции нет.

Заключение

Синдром острого лизиса опухоли является жизнеугрожающим состоянием при лечении лейкозов и лимфом у детей. Факторами риска развития СОЛО являются гиперлейкоцитоз более $100 \times 10^9/\text{л}$ и большая опухолевая масса (как правило, соответствующая III–IV стадии заболевания). Консервативная профилактика СОЛО (инфузионная терапия, применение аллопуринола и расбуриказы, начало противоопухолевого лечения с циторедуктивной префазы) оказывается эффективной у 93,4 % больных. Тем не менее у 8,8 % пациентов СОЛО приобретает стремительный характер

с невозможностью консервативно корректировать показатели калия, фосфора, мочевой кислоты, признаки острого почечного повреждения, что требует проведения ГДФ. Необходимость проведения интенсивной терапии и противоопухолевого лечения сопровождается присоединением инфекционных осложнений, полиорганной недостаточности, что повышает вероятность летального исхода, по нашему опыту и данным литературы, до 21,4–22,6 %.

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 пациентов с высокостепенными онкогематологическими заболеваниями позволят более результативно проводить лечение такого жизнеугрожающего осложнения, как СОЛО.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wösten-van Asperen R.M., van Gestel J.P.J., van Grotel M. et al. 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):266–74.
Valiev T.T., Matinyan N.V., Petina O.A. et al. Multidisciplinary approach and highintensity therapy of severe acute tumor lysis syndrome in a 4-year-old child with Burkitt lymphoma. *Pediatrics Journal named after G.N. Speransky* 2020;99(4):266–74. (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., Valiev T.T., Atskov K.V. et al. Intensive care of Burkitt's lymphoma: two case reports. *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology* 2007;52(1):41–3. (In Russ.)
5. Dhar M., Prakash S., Pandey V., Pai V.K. 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. Cheung W.L., Hon K.L., Fung C.M., Leung A.K. Tumor lysis syndrome in childhood malignancies. *Drugs Context* 2020;9:2019-8-2. DOI: 10.7573/dic.2019-8-2
8. 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
9. 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
10. Cairo M.S., Thompson S., Tangirala K., Eaddy M.T. 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
11. Freidenburg A.S., Brandoff D.E., Schiffman F.J. Type B lactic acidosis as a severe metabolic complication in lymphoma and leukemia: a case series from a single institution and literature review. *Medicine* 2007;86(4):225–32. DOI: 10.1097/MD.0b013e318125759a

Вклад авторов

Н.В. Матинян, Т.Т. Валиев, Л.А. Мартынов, В.П. Акимов, Е.А. Ковалева, Ю.В. Буйденко: разработка дизайна исследования, анализ данных литературы по теме статьи, предоставление материалов, написание текста статьи, окончательное одобрение текста статьи.

Authors' contributions

N.V. Matinyan, T.T. Valiev, L.A. Martynov, V.P. Akimov, E.A. Kovaleva, Yu.V. Buidenok: study design development, review of publications on the article topic, providing materials, article writing, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.В. Матинян / N.V. Matinyan: <https://orcid.org/0000-0001-7805-5616>
Т.Т. Валиев / T.T. Valiev: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>
Л.А. Мартынов / L.A. Martynov: <https://orcid.org/0000-0001-9013-2370>
В.П. Акимов / V.P. Akimov: <https://orcid.org/0000-0002-2064-1716>
Е.А. Ковалева / E.A. Kovaleva: <https://orcid.org/0000-0002-9086-7526>
Ю.В. Буйденко / Yu.V. Buidenok: <https://orcid.org/0000-0002-0480-8467>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Родители пациентов подписали информированное согласие на участие детей в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia.

There is given the parental informed consent to the children's participation in the study.