

СИНДРОМ ОСТРОГО ЛИЗИСА ОПУХОЛИ – АКТУАЛЬНАЯ МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНАЯ ПРОБЛЕМА ДЕТСКОЙ ОНКОГЕМАТОЛОГИИ

Матинян Н.В.^{1,2,*}, Белоусова Е.И.¹, Валиев Т.Т.¹

¹НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 115522, Москва, Россия

²ФГБОУ «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Синдром острого лизиса опухоли (СОЛО) является жизнеугрожающим осложнением терапии у детей с высокоагрессивными неходжкинскими лимфомами (III–IV стадии) и острыми лейкозами, протекающими с гиперлейкоцитозом выше $100 \times 10^9/\text{л}$.

Цель — обзор литературы, посвященной диагностике, профилактике и лечению СОЛО у детей с опухолевыми заболеваниями системы крови.

Основные сведения. Проведен поиск данных в медицинских информационных системах PubMed, ResearchGate и Elibrary с использованием ключевых слов «синдром лизиса опухоли», «синдром острого лизиса опухоли», «злокачественные лимфопролиферативные заболевания у детей» и «злокачественные новообразования у детей», ограничения поиска — клинические исследования, оригинальные статьи и литературные обзоры по изучаемому вопросу для лиц от рождения до 18 лет. Критериям поиска удовлетворяли 24 клинических исследования и 38 обзоров. СОЛО характеризовался острыми электролитными и метаболическими нарушениями, при отсутствии терапии приводил к полиорганной недостаточности и летальному исходу. Для успешного лечения необходимо раннее выявление факторов риска развития СОЛО. Профилактика и лечение СОЛО включает проведение циторедуктивной предфазы, инфузционной терапии, назначение аллопуринола и/или расбуриказы, при неэффективности консервативной терапии проводят гемодиафильтрацию.

Ключевые слова: синдром острого лизиса опухоли, лейкозы, лимфомы, злокачественные новообразования, интенсивная терапия, гемодиафильтрация, дети

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Матинян Н.В., Белоусова Е.И., Валиев Т.Т. Синдром острого лизиса опухоли — актуальная мультидисциплинарная проблема детской онкогематологии. Гематология и трансфузиология. 2024; 69(1):66–78. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-1-66-78>

ACUTE TUMOR LYSIS SYNDROME – AN URGENT MULTIDISCIPLINARY PROBLEM IN PEDIATRIC HEMATOLOGY

Matinyan N.V.^{1,2,*}, Belousova Y. I.¹, Valiev T.T.¹

¹ Pediatric Oncology and Hematology Research Institute, Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of Russia, 115522, Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, 117997, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Acute tumor lysis syndrome (ATLS) is a life-threatening complication of treatment in children with highly aggressive lymphomas (III–IV stages) and acute leukemias accompanied by hyperleukocytosis (above $100 \times 10^9/L$).

Aim. To conduct a literature review on the diagnosis, prevention and treatment of acute tumor lysis syndrome in pediatric diseases of the blood system.

Main findings. Data was searched in PubMed, ResearchGate and Elibrary using the keywords tumor lysis syndrome, acute tumor lysis syndrome, malignant lymphoproliferative diseases in children and malignant neoplasms in children, limited to clinical trials, original articles and reviews on individuals from birth to 18 years of age. The search criteria were met by 24 clinical trials and 38 literature reviews. ATLS was characterized by acute electrolyte and metabolic disorders, and in the absence of therapy led to multiple organ failure and death. The prevention and treatment of ATLS includes cytoreductive prephase, infusion therapy, and/or allopurinol or rasburicase. If conservative therapy proves ineffective, hemodiafiltration is performed.

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

Conflict of interest: The authors declare that there is no conflict of interest.

Financial disclosure: The study had no sponsorship.

For citation: Matinyan N.V., Belousova Y. I., Valiev T.T. Acute tumor lysis syndrome – an urgent multidisciplinary problem in pediatric hematology. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2024; 69(1):66–78 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2024-69-1-66-78>

Введение

Синдром острого лизиса опухоли (СОЛО) представляет собой неотложное состояние в онкогематологии, характеризующееся гиперурикемией, гиперкалиемией, гиперфосфатемией, гипокальциемией и метаболическим ацидозом. СОЛО вызван быстрым распадом злокачественных клеток с массивным выбросом в кровь внутриклеточного содержимого: калия, фосфатов, нукleinовых кислот, цитокинов [1], что может сопровождаться системной воспалительной реакцией, запускаемой цитокинами, высвобождаемыми из опухолевых клеток. СОЛО индуцируется цитотоксической терапией и появляется в первые 48–72 ч после ее начала, а первые лабораторные признаки обычно наблюдаются уже через 6–24 ч после ее начала. Однако СОЛО может возникнуть и спонтанно при быстро пролиферирующих гематологических новообразованиях высокой степени злокачественности: лим-

фома Беркитта, анапластическая крупноклеточная или диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфомы, а также острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) с гиперлейкоцитозом выше $100 \times 10^9/L$. При остром миелоидном лейкозе (ОМЛ) риск СОЛО существенно возрастает при лейкоцитозе более $50 \times 10^9/L$ [2]. Среди множества предикторов летальности обращает на себя внимание сочетание СОЛО и острого почечного повреждения (ОПП) [3]. СОЛО представляет собой серьезную проблему, связанную с высокой смертностью у детей с лейкозами и лимфомами. Важно распознавать факторы риска и инициировать превентивное лечение [4].

Цель — обзор литературы, посвященной диагностике, профилактике и лечению синдрома острого лизиса опухоли у детей с опухолевыми заболеваниями системы крови.

Материалы и методы

Для оценки современного состояния проблемы, касающейся диагностики и лечения СОЛО у детей с онкогематологическими заболеваниями, проведен поиск в медицинских системах PubMed, ResearchGate и Elibrary с 1983 г. по 2023 г. с использованием ключевых слов «синдром лизиса опухоли», «синдром острого лизиса опухоли», «злокачественные лимфопролиферативные заболевания у детей» и «злокачественные новообразования у детей» с ограничением по категории: рандомизированные клинические исследования и обзоры среди детей от рождения до 18 лет. Всего было выявлено 312 исследований, однако критериям поиска соответствовали 24 клинических исследования и 38 обзоров, которые вошли в основу, но анализ не ограничивался ими.

Определение СОЛО

Лабораторные критерии СОЛО были предложены в 1993 г. K. R. Hande и G. C. Garrow [5], чтобы упорядочить критерии установки диагноза. Данные критерии включали повышение значений лабораторных показателей в крови кальция, мочевой кислоты, калия или фосфора на 25% от нормального по сравнению с исходными значениями в течение 4 дней после начала противоопухолевой терапии. Критерии были дополнены в 2004 г., когда M. S. Cairo и M. Bishop [6] предложили включить больных с опухолями и метаболическими нарушениями, возникшими до начала противоопухолевого лекарственного лечения (спонтанный СОЛО): лабораторные критерии диагностики предполагали наличие двух и более изолированных метаболических нарушений в сыворотке крови при поступлении. В 2011 г. S. C. Howard и соавт. [7] предложили, чтобы два или более аномальных лабораторных значения присутствовали одновременно, поскольку отклонения, развившиеся в более позднее время, могут быть не связаны с СОЛО. Рекомендовали включить в клинические критерии СОЛО и симптоматическую гипокальциемию. Сывороточная концентрация кальция может быть важным индикатором связывания фосфата кальция и его преципитации в тканях. Повышенная активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке крови является суррогатным биомаркером быстрого обновления опухолевых клеток, который хотя и важен для оценки риска СОЛО, как и младенческий возраст, и лейкоцитоз, однако не относится к диагностическим критериям [8]. M. S. Cairo и M. Bishop [6] также предложили систему оценки тяжести клинического СОЛО. Всего существует 5 степеней (от 0 до 5), которые варьируют от отсутствия проявлений до летального исхода. Критерии диагностики клинического СОЛО требуют наличия лабораторных признаков СОЛО плюс одного или нескольких клинических осложнений, которыми могут быть почечная недостаточность, сердечные аритмии, судороги или внезапная смерть.

Эпидемиология и патогенез

СОЛО встречается в 20–40% случаев опухолевых заболеваний системы крови [4]. В других исследованиях при детском ОЛЛ зарегистрированная частота СОЛО варьирует от 10 до 39% [9, 10]. Столь широкий диапазон частоты СОЛО можно объяснить отсутствием стандартных критериев диагностики СОЛО, различиями в протоколах профилактики и когортах больных, разницей в возрасте и стадии заболевания, отсроченной диагностикой и началом химиотерапии, а также отсутствием в ряде стран эффективной профилактической терапии (например, расбуриказы) [10, 11]. СОЛО может возникнуть спонтанно или в первые часы и дни противоопухолевого лекарственного лечения у больных острыми лейкозами, протекающими с гиперлейкоцитозом более $100 \times 10^9/\text{л}$ при ОЛЛ и более $50 \times 10^9/\text{л}$ при ОМЛ, высокоагgressивными неходжкинскими лимфомами (III–IV стадии заболевания), которые характеризуются высокой чувствительностью к лечению [12]. Спонтанный опухолевый лизис возможен во время проведения лапароскопической биопсии опухоли при лимфоме Беркита, когда вследствие выполнения манипуляции происходит повышение давления в брюшной полости [2, 13]. В клинической практике СОЛО встречается на этапе начала цитостатического лечения, когда в результате высокой чувствительности клеток опухоли к химиопрепаратам происходит массивный распад опухолевых клеток.

В биохимическом анализе крови при СОЛО у 4,4–53,6% детей с лейкозами и лимфомами отмечаются выраженные метаболические расстройства: повышение сывороточных концентраций калия, фосфора, гипоксантина, ксантина, мочевой кислоты, молочной кислоты [14]. Лизис опухолевых клеток приводит к высвобождению большого количества калия, основного внутриклеточного иона, в кровоток (рис. 1) [15]. Гиперкалиемия является наиболее быстро развивающимся и приводящим к фатальным последствиям проявлением СОЛО. Часто возникает в течение 6 ч после начала химиотерапии [16]. Начальные проявления гиперкалиемии включают нервно-мышечные эффекты, такие как мышечная слабость и парестезии, нарушения в работе сердца, регистрируемые на электрокардиограмме (остроКонечные зубцы Т, удлинение интервала PR и QRS), с развитием аритмии, желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков или остановки сердца [17].

Большинство случаев СОЛО протекает с преобладанием гиперфосфатемии (80%) и гиперурикемии (53%) [18]. Это обусловлено тем, что опухолевые клетки могут содержать в 4 раза больше внутриклеточного фосфата по сравнению с нормальными зрелыми лимфоидными клетками [5]. Быстрое повышение содержания фосфатов в крови приводит к нарушению выделительной функции почек и гиперфосфате-

мии. Симптомы гиперфосфатемии включают тошноту, рвоту, диарею и судороги. Связывание фосфатов с катионами кальция, а также снижение содержания кальцитриола приводят к гипокальциемии. Тяжелая гипокальциемия проявляется развитием гипотензии, аритмии и мышечных судорог [19]. При отсутствии высокоэффективных гипоурикемических препаратов преципитация фосфата кальция становится основной причиной острого повреждения почек при СОЛО [20]. Лизированные опухолевые клетки выделяют пуриновые нуклеиновые кислоты, которые метаболизируются в ксантины. Затем ксантины метаболизируются в мочевую кислоту ксантиноксидазой печени, что приводит

к гиперурикемии. Гиперурикемия является значимым фактором риска развития СОЛО [21].

Мочевая кислота, как и ксантины, плохо растворяется в воде, что приводит к осаждению кристаллов мочевой кислоты в почечных канальцах, вызывая их обструкцию и уратную нефропатию [22]. Снижение канальцевого кровотока и гемоконцентрация также способствуют кристаллизации мочевой кислоты. ОПП возникает в том числе и при высвобождении цитокинов, которые вызывают синдром системной воспалительной реакции, и в итоге — полиорганическую недостаточность, опухолевой инфильтрации почек, нефротоксичности лекарственных препаратов, сепсисе и ранее существовавшей

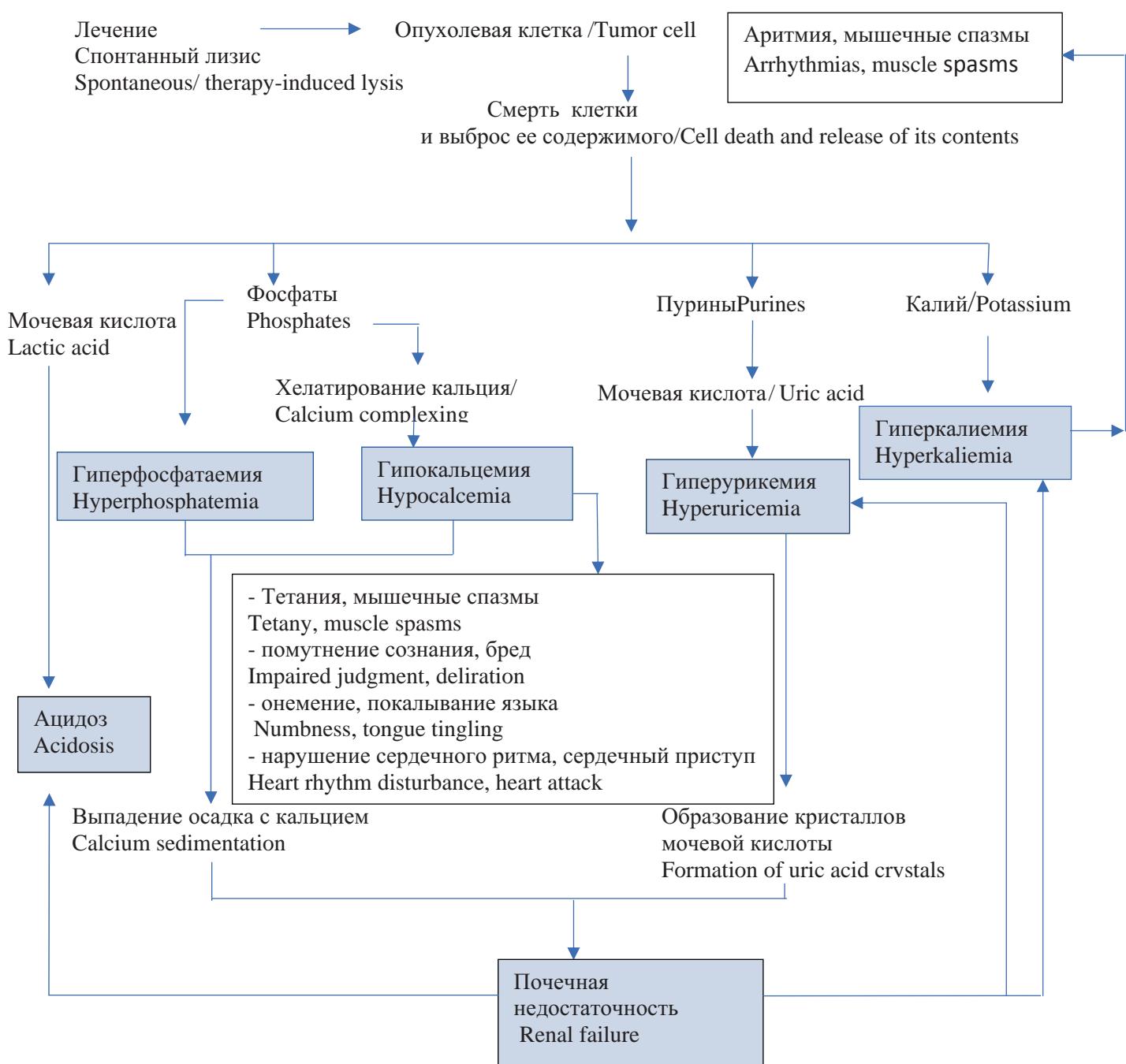


Рисунок 1. Патогенетические и клинические проявления СОЛО
Figure 1. Pathogenetic mechanisms of ATLS and its clinical manifestations

почечной дисфункции. Часто ОПП сопровождается анемией и тромбоцитопенией [23].

Клинические проявления СОЛО

Клинические проявления СОЛО зависят от выраженности гиперкалиемии, гиперфосфатемии, концентрации продуктов распада опухоли, скорости опухолевого распада и степени выраженности органной дисфункции. У больных с высоким риском СОЛО возможно развитие кратковременных тонических судорог, сонливости, тошноты, рвоты, мышечной слабости и парестезии, нарушения ритма сердца, в том числе и «субклинические» аритмии: на электрокардиограмме отмечаются нарушения сердечного ритма, увеличение амплитуды зубца Т, удлинение комплекса QRS с возможным развитием фатальной аритмии [24, 25]; снижение темпов диуреза [26]. У 64% больных СОЛО сопровождается ОПП [27]. Гиперфосфатемия менее распространена при спонтанном, чем индуцированном СОЛО [21]. В обоих случаях первично поражаются почечные канальцы.

Риск развития ОПП повышен у больных с предшествующим нарушением функции почек, опухолевым поражением почечной паренхимы, применением нефротоксичных препаратов (ванкомицин, аминогликозиды, рентгеноконтрастные вещества), а также при метаболическом ацидозе гидратации, которые не были корректированы до начала противоопухолевого лекарственного лечения; Дыхательная недостаточность при СОЛО развивается из-за уменьшения объема функциональной легочной ткани при объемных образованиях переднего средостения либо при развитии ОРДС [28]. Критерии, специфические для определения ОРДС у детей, представлены в рекомендациях P-ARDS [29]. Основные патологические события при СОЛО и способы их коррекции приведены в таблице 1.

Профилактика и лечение

Профилактика риска развития СОЛО должна начинаться со стратификации, когда каждый больной лейкозом или неходжкинской лимфомой должен быть оценен с точки зрения пролиферативного потенциала опухоли, степени нарастания опухолевой массы, состояния органов и систем и степени их дисфункции. Категория промежуточного риска СОЛО включает: 1) неходжкинские лимфомы на ранних стадиях, с небольшой опухолевой массой или с низким потенциалом пролиферации (ЛДГ < 2 верхних пределов нормы) и 2) острые лейкозы с низким/нормальным количеством лейкоцитов [31]. Категория высокого риска СОЛО включает больных лимфомой Беркитта, другими высокоаггрессивными неходжкинскими лимфомами, В-клеточным острым лимфобластным лейкозом, редко — ОМЛ с выраженным лейкоцитозом

($>50 \times 10^9 / \text{л}$). При острых лейкозах наиболее важным фактором риска развития СОЛО является гиперлейкоцитоз $\geq 100 \times 10^9 / \text{л}$ или $< 100 \times 10^9 / \text{л}$, но с высокой активностью (более 2 норм) ЛДГ в сыворотке [32].

Лечение СОЛО включает гидратацию, которая помогает улучшить ренальную экскрецию. Для этого применяют растворы натрия хлорида 0,9% (без калия, фосфатов и кальция) [33]. Длительность гидратации не должна быть менее 7 дней, необходимо начинать ее за 24–48 ч до химиотерапии и продолжать в течение 24–48 ч после завершения противоопухолевого лекарственного лечения [8]. Общий объем инфузии составляет 3000 мл/м²/сут, у детей с массой тела до 10 кг — 200 мл/кг/сут (для достижения диуретического ритма 3 мл/кг/час или 100 мл/м²/час).

Если адекватный диурез не достигается, можно использовать диуретики (фуросемид из расчета 1 мг/кг внутривенно каждые 6 ч), кроме случаев обструктивной уропатии или гиповолемии. Это позволяет повысить внутрисосудистый объем и клубочковую фильтрацию. Контроль диуреза проводится каждые 2–4 ч, при этом основной темп диуреза должен быть $\geq 100 \text{ мл}/\text{м}^2/\text{ч}$. При задержке жидкости более 400 мл/м² за 4 ч назначают фуросемид [34]. Концепция о том, что агрессивная внутривенная гидратация может уменьшить тяжесть ОПП или ускорить восстановление функции почек, не подтверждена. Однако увеличение объема инфузий несет в себе риск перегрузки жидкостью с сопутствующими клиническими последствиями [35].

Помимо гиперкалиемии, грозные последствия для жизни больного несет гиперурикемия (концентрация мочевой кислоты в крови более 476 мкмоль/л). Кристаллы мочевой кислоты вызывают ОПП [36]. Щелочная реакция мочи, возникающая при СОЛО, способствует осаждению в почечных канальцах нерастворимых солей кальция, что еще больше усугубляет ОПП. В связи с этим защелачивание в настоящее время не рекомендуется (исключение составляют случаи декомпенсированного ацидоза) [37]. Ощелачивание противопоказано больным, получающим расбуриказу [38].

Аллопуринол является обязательным препаратом для профилактики и лечения СОЛО. Механизм действия аллопуринола заключается в подавлении фермента ксантиноксидазы, что препятствует превращению ксантина в мочевую кислоту. Аллопуринол назначают по возможности за 1–2 дня до начала цитостатической терапии и продолжают после проведения химиотерапии до исчезновения признаков массивного лизиса [32]. Аллопуринол выводится почками, что обуславливает необходимость снижения дозы при почечной дисфункции и значительно ограничивает число больных, у которых лечение может принести пользу. Побочные эффекты обычно легкие и включают зудя-

Таблица 1. Лечебная тактика при основных проявлениях СОЛО
Table 1. Therapeutic tactics for the main manifestations of ATLS

Патологические состояния Pathological condition	Рекомендации по лечению Treatment recommendations
Лизис опухолевых клеток Tumor cells lysis	Инфузионная терапия (без добавления калия, фосфора или кальция) в объеме 3 л/м²/сут или 200 мл/кг/сут, если масса тела ребенка <10 кг Infusion therapy (without potassium, phosphorus and calcium) in volume of 3 l/m ² /day or 200 ml/kg/day, if kid's body weight <10 kg Обеспечение темпа диуреза более 100 мл/м²/ч (или > 3 мл/кг/ч, если масса тела ребенка <10 кг) с удельным весом мочи < 1,010 г/мл Support of diuresis level more than 100 ml/m ² /day (or > 3 ml/kg/hour, if kid's body weight <10 kg) with urine specific gravity < 1,010 g/ml Введение фуросемида в дозе 0,5–1 мг/кг в/в (противопоказан при гиповолемии или обструктивной уропатии) Furosemide 0,5–1 mg/kg i.v. (contraindicated in case of hypovolemia or obstructive uropathy)
Электролитные нарушения Electrolyte disorders	Лабораторный контроль концентраций мочевой кислоты, фосфора, калия, мочевины, креатинина и ЛДГ каждые 4–6 ч Laboratory control of uric acid, phosphorus, potassium, urine, creatinine and LDH each 4–6h Аллопуринол в дозе 50–100 мг/м² каждые 8 ч; не более 300 мг/м²/сут (максимальная доза 800 мг/сут) Allopurinol in 50–100 mg/m ² each 8 h; no more than 300 mg/m ² /day (maximum dose 800 mg/day) Уратоксидаза (расбуриказа) в дозе 0,2 мг/кг 1–2 раза/сут внутривенно Urate oxidase (rasburicase) 0,2 mg/kg 1–2 times a day intravenously
Гиперкалиемия более 6,0 ммоль/л или увеличение на 25 % и более по сравнению с исходным значением* Hyperkalemia more 6,0 mmol/L or increase up to 25% and more from the initial level	При отсутствии симптомов: сульфонат полистирола натрия (1 г/кг с сорбитолом 50%) If the symptoms are absent: sodium polystyrene sulfonate (1g/kg with sorbitol 50%) При наличии симптомов: инсулин в дозе 0,1 ЕД/кг внутривенно и 25 % раствор декстрозы 2 мл/кг или натрия бикарбонат от 1 до 2 ЕД/кг внутривенно If the symptoms are present: insulin 0,1 U/kg intravenously and 25% solution of dextrose 2 ml/kg or sodium bicarbonate from 1 to 2 U/kg intravenously Аритмии: кальция глюконат в дозе 100–200 мг/кг внутривенно медленно (в отдельный просвет центрального венозного катетера, не смешивать с бикарбонатом натрия) Arrhythmias: calcium gluconate 100–200 mg/kg intravenously slowly (in separate central venous line, not mix with sodium bicarbonate)
Гиперфосфатемия более 2,1 ммоль/л или увеличение на 25 % и более по сравнению с исходным значением Hyperphosphatemia more 2,1 mmol/l or increase up to 25% and more from the initial level	Гидроксид алюминия в дозе 50–150 мг/кг/сут внутрь Aluminium hydroxide 50–150 mg/kg/day per os Гемодиализ/гемодиафильтрация при некорригируемых выраженных электролитных расстройствах Hemodialysis/hemodiafiltration in cases of uncorrected significant electrolyte disorders
Гипокальциемия менее 1,75 ммоль/л или уменьшение на 25 % и более по сравнению с исходным значением Hypocalcemia less 1,75 mmol/L or decrease up to 25% and more from the initial level	Глюконат кальция в дозе 50–100 мг/кг внутривенно Calcium gluconate 50–100 mg/kg intravenously
Заместительная почечная терапия (гемодиализ/гемодиафильтрация) Renal replacement therapy (hemodialysis/hemodiafiltration)	Показания: <ul style="list-style-type: none"> — нарушение функции почек; — перегрузка организма объемом жидкости; — стойкие некорригируемые электролитные нарушения; — уремия <p>Indications:</p> <ul style="list-style-type: none"> — impaired renal function — fluid volume overload — uremia

Примечание: * В настоящее время под гиперурикемией понимается повышение сывороточной концентрации мочевой кислоты, при котором в физиологических условиях происходит ее кристаллизация (>6,0 мг/дл или >360 мкмоль/л). Данный показатель един для лиц обоего пола.

В большинстве работ в качестве критерия гиперурикемии использовали значения >420 мкмоль/л для мужчин и >360 мкмоль/л для женщин [30].

Note: * Currently, hyperuricemia is serum blood increased uric acid level when in physiologic condition it becomes a crystallization (>6,0 mg/dL or >360 μmol/L). This uric acid level is the same in both sexes. In the most studies as criteria of hyperuricemia is a level >420 μmol/L for man and >360 μmol/L for woman [30].

щую сыпь, диарею, лейкопению и тромбоцитопению, встречающиеся у 3–5% больных; однако были описаны более тяжелые кожные реакции гиперчувствительности, острый интерстициальный нефрит и ксантиновая нефропатия [39].

При сывороточной концентрации мочевой кислоты в крови более 476 мкмоль/л показано введение расбуриказы. Расбуриказа представляет собой рекомбинантную уратоксидазу, продукирующую генетически модифицированными *Saccharomyces cerevisiae*. Она снижает концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови, превращая ее в неактивный метаболит аллантоин, в 10 раз более растворимый в воде и выделяющийся с мочой [40]. В отличие от аллопуринола ее действие является немедленным, с быстрым снижением концентрации кислоты в сыворотке крови. В отличие от аллопуринола, нет необходимости в коррекции дозы расбуриказы у больных с нарушением функции почек [1]. Препарат следует вводить за 4–24 ч до начала химиотерапии больным с высоким риском развития ОПП или с уже существующим СОЛО. Режим введения расбуриказы: 0,2 мг/кг + NaCl 0,9% — 50,0 мл внутривенно в течение 30 мин. В случаях сохранения повышенной концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови возможно повторное введение расбуриказы с последующим контролем концентрации мочевой кислоты через 4 ч [3]. При введении расбуриказы описаны редкие (с частотой менее 1%) осложнения: анафилактические реакции, гемолитическая анемия и метгемоглобинемия у больных с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы [41–43]. У любого больного с клиническими симптомами гиперчувствительности препарат следует немедленно отменить и воздержаться от последующего применения [44].

Еще одним жизнеугрожающим состоянием, развивающимся при СОЛО, является гиперкалиемия. С целью купирования гиперкалиемии рекомендовано проведение инфузационной терапии, поддержание высокого темпа диуреза, гидратации и коррекции ацидоза. Если концентрация калия в крови превышает 6,0 ммоль/л, то вводят инсулин в дозе 0,1 ед/кг внутривенно вместе с раствором глюкозы 10–25% в дозе 2 мл/кг или натрия бикарбонат 1–2 мэкв/кг внутривенно. При развитии аритмии необходимо внутривенное введение 10% кальция глюконата из расчета 100–200 мг/кг [45].

Гиперfosфатемию диагностируют при концентрации фосфора в крови выше 2,1 ммоль/л или $\geq 4,5$ мг/дл. Помимо активной гидратации показано пероральное применение гидроксида алюминия 50–150 мг/кг каждые 6 ч в течение двух дней или гидрокарбонат кальция во время еды в дозах 50 мг/кг/день (2 г/день). В случаях остро развившейся гиперфосфатемии проводят гемодиализ или вено-венозную гемодиафильтрацию (ВВГДФ). С заместительной целью при гипомагниемии вводят магния сульфат из расче-

та 0,2–0,8 ммоль/кг/сут [46]. Биохимические маркеры СОЛО включают калий, фосфаты, кальций, мочевую кислоту, креатинин, ЛДГ и подлежат контролю каждые 4–6 ч на протяжении как минимум 2 дней от начала противоопухолевого лекарственного лечения. При отсутствии эффекта от медикаментозной коррекции клинико-лабораторных симптомов СОЛО проводят заместительную почечную терапию (ЗПТ). Показания к проведению ЗПТ приведены в таблице 2, а стадии ОПП — в таблице 3.

Для больных с тяжелым СОЛО непрерывная ВВГДФ является наиболее предпочтительным методом [48]. Непрерывная ЗПТ (непрерывная ВВГДФ у детей и непрерывный низкоточный гемодиализ у детей) может ускорить восстановление почек по сравнению с интермиттирующим гемодиализом. На сегодняшний день методом выбора ЗПТ у больных с нестабильной гемодинамикой являются продолжительные или продленные методы ЗПТ [49]. Прерывистый гемодиализ проводится только у больных с тяжелой гиперкалиемией и тяжелой гиперурикемией, поскольку обеспечивает лучший контроль объема жидкости. Нет различий между непрерывной ЗПТ и прерывистым гемодиализом по влиянию на смертность и развитие гипотензии [50]. При отсроченном начале ЗПТ (до появления абсолютных показаний или спустя 12 ч после развития 3-й стадии ОПП) ее эффект был существенно хуже [51]. В то время как при раннем начале ЗПТ (в течение 8 ч после установки диагноза 2-й стадии ОПП по KDIGO) отмечалось снижение смертности в течение первых 90 дней, а также продолжительности ЗПТ и длительности пребывания больного в стационаре [52]. При этом ОПП вследствие уратной нефропатии является обратимой. Перitoneальный диализ не рекомендуется для лечения СОЛО [45].

Острая дыхательная недостаточность (ОДН), обусловленная СОЛО, но не инфекцией, и ассоциирующаяся с тяжелым острым респираторным дистресс-синдромом (как вероятное следствие гиперпродукции цитокинов), встречается редко [53]. Клиническими признаками ОДН являются 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 PaO_2 менее 60 мм рт. ст. и/или PaCO_2 более 45 мм рт. ст.), что требует проведения неинвазивной вентиляции легких или искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в зависимости от степени и выраженности дыхательной недостаточности. При неэффективности ИВЛ и высокочастотной вентиляции легких следует рассмотреть возможность проведения вено-венозной экстракорпоральной мембранных оксигенации (ЭКМО), которая помогает поддерживать газообмен [54]. ЭКМО может

Таблица 2. Абсолютные и относительные показания для начала заместительной почечной терапии (рекомендации KDIGO) [47]
Table 2. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury [47]

Показатель Parameter	Характеристика Characteristic	Показание к заместительной почечной терапии Indication for renal replacement therapy
Метаболические нарушения <i>Metabolic disorder</i>	Мочевина > 27 ммоль/л <i>Urea > 27 mmol/L</i>	Относительное <i>Relative</i>
	Мочевина > 35,7 ммоль/л <i>Urea > 35,7 mmol/L</i>	Абсолютное <i>Invariable</i>
	Гиперкалиемия > 6 ммоль/л <i>Hyperkaliemia > 6 mmol/L</i>	Относительное <i>Relative</i>
	Гиперкалиемия > 6 ммоль/л и ЭКГ нарушения <i>Hyperkaliemia > 6 mmol/L and ECG disorders</i>	Абсолютное <i>Invariable</i>
	Дизнатриемия <i>Disnatriemia</i>	Относительное <i>Relative</i>
	Гипермагниемия > 4 ммоль/л с анурией и отсутствием глубоких сухожильных рефлексов <i>Hypermagniemia > 4 mmol/L with anuria and absence of deep tendon reflexes</i>	Абсолютное <i>Invariable</i>
Ацидоз <i>Acidosis</i>	pH > 7,15	Относительное <i>Relative</i>
	pH < 7,5	Абсолютное <i>Invariable</i>
	Лактатацидоз на фоне приема метформина <i>Lactic acidosis in association with metformin</i>	Абсолютное <i>Invariable</i>
Олигурия/анурия <i>Oliguria/anuria</i>	KDIGO 2 стадия/stage	Относительное <i>Relative</i>
	KDIGO 3 стадия/stage	Относительное <i>Relative</i>
Гиперволемия <i>Hypervolemia</i>	Ответ на терапию диуретиками есть <i>Diuretic treatment response is recorded</i>	Относительное <i>Relative</i>
	Ответа на терапию диуретиками нет <i>Diuretic treatment response is absent</i>	Абсолютное <i>Invariable</i>

Таблица 3. Стадии острого почечного повреждения по KDIGO

Table 3. KDIGO stages for acute renal injury [47]

Стадия Stage	Концентрация креатинина в сыворотке Creatinine concentration in blood serum	Объем мочи Urinary volume
1	В 1,5–1,9 раза выше исходной или повышение на ≥0,3 мг/дл ($\geq 26,5 \text{ мкмоль/л}$) <i>In 1.5–1.9 times more than initial level or increase on $>0.3 \text{ mg/dL} (>26.5 \mu\text{mol/L})$</i>	<0,5 мл/кг/час за 6–12 часов <i><0.5 mL/kg/hour for 6–12 hours</i>
2	В 2,0–2,9 раза выше исходной <i>In 2.0–2.9 times more than initial</i>	<0,5 мл/кг/час за > 12 часов <i><0.5 mL/kg/hour for > 12 hours</i>
3	В 3,0 раза выше исходного <i>In 3.0 times more than initial level</i> ИЛИ/OR повышение до ≥4,0 мг/дл ($\geq 353,6 \text{ мкмоль/л}$) <i>increase up to $>4.0 \text{ mg/dL} (>353.6 \mu\text{mol/L})$</i> ИЛИ/OR Начало заместительной почечной терапии <i>Start of renal replacement therapy</i> ИЛИ/OR У больных < 8 лет снижение СКФ до <35 мл/мин/1,73 м² <i>In patients < 8 years of age, GFR decrease up to $<35 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$</i>	<0,3 мл/кг/час за ≥ 24 часа <i><0.3 mL/kg/hour for ≥ 24 hours</i> ИЛИ/OR анурия в течение ≥ 12 часов <i>anuria for ≥ 12 hours</i>

Примечание: СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Notes: GFR — glomerular filtration rate.

использоваться у больных с СОЛО до их стабилизации. Тяжелое состояние и особенности терапевтического ведения больных с СОЛО повышают риск осложнений ЭКМО, в частности кровотечений и инфекций [55]. По данным Организации экстракорпорального жизнеобеспечения, международной некоммерческой организации, которая ведет всемирный реестр ЭКМО, абсолютных противопоказаний к назначению химиотерапии во время ЭКМО нет [56].

При СОЛО помимо повышения концентрации ионов калия, фосфора, мочевой кислоты, происходит увеличение содержания лактата в сыворотке крови. Лактатацидоз развивается в результате того, что опухолевые клетки переключают свой метаболизм глюкозы с окислительного кислород-зависимого пути на гликолитический тип, также известный как «эффект Варбурга» [57, 58].

Следовательно, понимание и дополнительное изучение биохимических, иммунологических, молекулярно-биологических механизмов развития СОЛО, кинетики опухолевой клетки позволяют своевременно прогнозировать и эффективно справляться с данным жизнеугрожающим состоянием, развивающимся у больных опухолевыми заболеваниями системы крови. Определение ключевых метаболических дисфункций диктует показания к назначению современного арсенала лекарственных препаратов и экстракорпоральных методов.

Литература

1. 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.
2. Gangireddy M., Shrimanker I., Nookala V.K., Peroutka K.A. Spontaneous tumor lysis syndrome in diffuse largeB-cell lymphoma: early diagnosis and management. *Cureus.* 2019; 11(5): e4679.
3. Abdel-Nabey M., Chaba A., Serre J., et al. Tumor lysis syndrome, acute kidney injury and disease-free survival in critically ill patients requiring urgent chemotherapy. *Ann Intensive Care.* 2022; 12(1): 15. DOI: 10.1186/s13613-022-00990-1.
4. Alakel N., Middeke J.M., Schetelig J., Bornhauser M. Prevention and treatment of tumor lysis syndrome, and the efficacy and role of rasburicase. *Onco Targets Ther.* 2017; 10: 597–605.
5. Hande K.R., Garrow G.C. Acute tumor lysis syndrome in patients with high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Med.* 1993; 94: 133–9. DOI: 10.1016/0002-9343(93)90174-N.
6. Cairo M.S., Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol.* 2004; 127: 311. DOI: 10.1111/j.13652141.2004.05094.x.
7. Howard S.C., Jones D.P., Pui C.H. The tumor lysis syndrome. *N Engl J Med.* 2011;364:1844–54. DOI: 10.1056/NEJMra0904569.
8. Xue Y., Chen J., Gao S., et al. Clinical characteristics of tumor lysis syndrome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Sci Rep.* 2021 May 6; 11(1): 9656. DOI: 10.1038/s41598-021-88912-2.
9. Baqari S.A., Haque A., Ashraf M.S., et al. Clinical profile and short-term outcome of pediatric hyperleukocytic acute leukemia from a developing country. *J Coll Physician Surg Pak.* 2017; 27(7): 450–4.

Таким образом, СОЛО представляет собой жизнегрозящее состояние в онкогематологии, развивающееся у больных острыми лейкозами, протекающими с гиперлейкоцитозом выше $100 \times 10^9/\text{л}$ при ОЛЛ и выше $50 \times 10^9/\text{л}$ при ОМЛ, и высокоаггрессивными неоджинскими лимфомами с большой опухолевой массой. Консервативная профилактика и лечение СОЛО включают инфузционную терапию, аллопуринол и расбуриказу. Важно начинать противоопухолевое лекарственное лечение с циторедуктивной префазы, предотвращающей экстремально быстрое разрушение опухолевых клеток. Подобная тактика оказывается эффективной у 93,4% больных. В 8,8% случаев СОЛО приобретает стремительный характер с невозможностью консервативно корректировать нарастающие электролитные и метаболические нарушения, в результате чего нарастают признаки ОПП и требуется проведение ЗПТ. Проведение интенсивной терапии и цитостатического лекарственного лечения на фоне опухоль-ассоциированного иммунодефицита и органных дисфункций сопровождается присоединением инфекционных осложнений, что повышает вероятность летального исхода. Превентивная госпитализация больных с высоким риском СОЛО в отделение реанимации и интенсивной терапии позволяет эффективнее корректировать водно-электролитные нарушения, осуществлять тщательный мониторинг витальных функций в тесном сотрудничестве гематологов, реаниматологов, онкологов.

References

1. 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.
2. Gangireddy M., Shrimanker I., Nookala V.K., Peroutka K.A. Spontaneous tumor lysis syndrome in diffuse largeB-cell lymphoma: early diagnosis and management. *Cureus.* 2019; 11(5): e4679.
3. Abdel-Nabey M., Chaba A., Serre J., et al. Tumor lysis syndrome, acute kidney injury and disease-free survival in critically ill patients requiring urgent chemotherapy. *Ann Intensive Care.* 2022; 12(1): 15. DOI: 10.1186/s13613-022-00990-1.
4. Alakel N., Middeke J.M., Schetelig J., Bornhauser M. Prevention and treatment of tumor lysis syndrome, and the efficacy and role of rasburicase. *Onco Targets Ther.* 2017; 10: 597–605.
5. Hande K.R., Garrow G.C. Acute tumor lysis syndrome in patients with high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Med.* 1993; 94: 133–9. DOI: 10.1016/0002-9343(93)90174-N.
6. Cairo M.S., Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol.* 2004; 127: 311. DOI: 10.1111/j.13652141.2004.05094.x.
7. Howard S.C., Jones D.P., Pui C.H. The tumor lysis syndrome. *N Engl J Med.* 2011;364:1844–54. DOI: 10.1056/NEJMra0904569.
8. Xue Y., Chen J., Gao S., et al. Clinical characteristics of tumor lysis syndrome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Sci Rep.* 2021 May 6; 11(1): 9656. DOI: 10.1038/s41598-021-88912-2.
9. Baqari S.A., Haque A., Ashraf M.S., et al. Clinical profile and short-term outcome of pediatric hyperleukocytic acute leukemia from a developing country. *J Coll Physician Surg Pak.* 2017; 27(7): 450–4.

10. Khan M.I., Naseem L., Manzoor R., Yasmeen N. Mortality Analysis in Children during Induction Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. JIMDC. 2017; 6(2): 69–72.
11. Bahoush G.R., Yazdi E., Ansari S.H., et al. Identification of children With Acute Lymphoblastic Leukemia at Low Risk for Tumor Lysis Syndrome. J Blood Disorder Transfus. 2015; 6: 318. DOI: 10.4172/2155-9864.1000318.
12. Saeed F., Vadsaria K., Siddiqui D.F., et al. Tumour Lysis Syndrome in children with hematological cancers: Experience at a tertiary care hospital in Karachi. J Pak Med Assoc. 2018; 68: 1625–30.
13. 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.
14. 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.
15. Howard S.C. Tumor lysis syndrome. N Engl J Med. 2011 May 12; 364(19): 1844–54. DOI: 10.1056/NEJMra0904569.
16. Locatelli F., Rossi F. Incidence and pathogenesis of tumor lysis syndrome. In: Ronco C, Rodeghiero, Eds. Hyperuricemic Syndromes: Pathophysiology and Therapy. Basel: KARGER; 2004. P. 61–8.
17. Durfee E.M., Tumor Lysis Syndrome. Crit Care Nurse. 2022; 42(3): 19–25.
18. Tasmeen R., Islam A., Alam S.T., Begum M. Tumor Lysis Syndrome and Hyperleukocytosis in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia in a Tertiary Care Hospital. Mymensingh Med J. 2017; 26(4): 906–12.
19. Arachchige D.T., McClure J. Electrolyte disorders in the critically ill Anaesth Intensive Care Med. 2020; 21(3): 147–53.
20. Meraz-Munoz A., Langote A., Jhaveri K., et al. Acute Kidney Injury in the Patient with Diagnostics. 2021; 11(4): 611. DOI: 10.3390/diagnostics11040611.
21. Gopakumar K.G., Seetharam S., Km J.K., et al. Risk-based management strategy and outcomes of tumor lysis syndrome in children with leukemia/lymphoma: Analysis from a resource-limited setting. Pediatr Blood Cancer. 2018; 65(12): e27401. DOI: 10.1002/pbc.27401.
22. Najjari A., Shahbazmohammadi H., Omidinia E., Movafagh A.M. The Effective Control of Hyperuricemia in Cancer Patients: A New Recombinant Conjugated Variant of Urate Oxidase. Asian Pac J Cancer Prev. 2021 Feb 1; 22(2): 627–32. DOI: 10.31557/APJCP.2021.22.2.627.
23. Kitchlu A., McArthur E., Amir E. Acute Kidney Injury in Patients Receiving Systemic Treatment for Cancer: A Population-based Cohort Study. JNCI J. Natl. Cancer Inst. 2019; 111: 727–36. DOI: 10.1093/jnci/djy167.
24. McCullough P.A., Beaver T.M., Bennett-Guerrero E., et al. Acute and chronic cardiovascular effects of hyperkalemia: New insights into prevention and clinical management. Rev Cardiovasc Med. 2014; 15(1): 11–23.
25. Burns, R.A., Topoz I., Reynolds S.L. Tumor lysis syndrome: risk factors, diagnosis, and management. Pediatr. Emerg. Care. 2014; 30(8): 571–6.
26. Kidney Disease Improving Global Outcomes KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney Int. Suppl. 2012; 2: 1–138.
27. Darmon M., Vincent F., Camous L., et al. Tumour lysis syndrome and acute kidney injury in high-risk haematology patients in the rasburicase era. A prospective multicentre study from the Groupe de Recherche en Reanimation Respiratoire et Onco-Hematologique. Br. J. Haematol. 2013; 162(4): 489–97.
28. Maude S.L., Laetsch T.W., Buechner J., et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. N Engl J Med. 2018; 378(5): 439–48.
29. Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Pediatric acute respiratory distress syndrome: consensus recommendations from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. Pediatr. Crit. Care Med. 2015; 16: 428–39. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000350.
10. Khan M.I., Naseem L., Manzoor R., Yasmeen N. Mortality Analysis in Children during Induction Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. JIMDC. 2017; 6(2): 69–72.
11. Bahoush G.R., Yazdi E., Ansari S.H., et al. Identification of children With Acute Lymphoblastic Leukemia at Low Risk for Tumor Lysis Syndrome. J Blood Disorder Transfus. 2015; 6: 318. DOI: 10.4172/2155-9864.1000318.
12. Saeed F., Vadsaria K., Siddiqui D.F., et al. Tumour Lysis Syndrome in children with hematological cancers: Experience at a tertiary care hospital in Karachi. J Pak Med Assoc. 2018; 68: 1625–30.
13. 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.
14. 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.
15. Howard S.C. Tumor lysis syndrome. N Engl J Med. 2011 May 12; 364(19): 1844–54. DOI: 10.1056/NEJMra0904569.
16. Locatelli F., Rossi F. Incidence and pathogenesis of tumor lysis syndrome. In: Ronco C, Rodeghiero, Eds. Hyperuricemic Syndromes: Pathophysiology and Therapy. Basel: KARGER; 2004. P. 61–8.
17. Durfee E.M., Tumor Lysis Syndrome. Crit Care Nurse. 2022; 42(3): 19–25.
18. Tasmeen R., Islam A., Alam S.T., Begum M. Tumor Lysis Syndrome and Hyperleukocytosis in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia in a Tertiary Care Hospital. Mymensingh Med J. 2017; 26(4): 906–12.
19. Arachchige D.T., McClure J. Electrolyte disorders in the critically ill Anaesth Intensive Care Med. 2020; 21(3): 147–53.
20. Meraz-Munoz A., Langote A., Jhaveri K., et al. Acute Kidney Injury in the Patient with Diagnostics. 2021; 11(4): 611. DOI: 10.3390/diagnostics11040611.
21. Gopakumar K.G., Seetharam S., Km J.K., et al. Risk-based management strategy and outcomes of tumor lysis syndrome in children with leukemia/lymphoma: Analysis from a resource-limited setting. Pediatr Blood Cancer. 2018; 65(12): e27401. DOI: 10.1002/pbc.27401.
22. Najjari A., Shahbazmohammadi H., Omidinia E., Movafagh A.M. The Effective Control of Hyperuricemia in Cancer Patients: A New Recombinant Conjugated Variant of Urate Oxidase. Asian Pac J Cancer Prev. 2021 Feb 1; 22(2): 627–32. DOI: 10.31557/APJCP.2021.22.2.627.
23. Kitchlu A., McArthur E., Amir E. Acute Kidney Injury in Patients Receiving Systemic Treatment for Cancer: A Population-based Cohort Study. JNCI J. Natl. Cancer Inst. 2019; 111: 727–36. DOI: 10.1093/jnci/djy167.
24. McCullough P.A., Beaver T.M., Bennett-Guerrero E., et al. Acute and chronic cardiovascular effects of hyperkalemia: New insights into prevention and clinical management. Rev Cardiovasc Med. 2014; 15(1): 11–23.
25. Burns, R.A., Topoz I., Reynolds S.L. Tumor lysis syndrome: risk factors, diagnosis, and management. Pediatr. Emerg. Care. 2014; 30(8): 571–6.
26. Kidney Disease Improving Global Outcomes KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney Int. Suppl. 2012; 2: 1–138.
27. Darmon M., Vincent F., Camous L., et al. Tumour lysis syndrome and acute kidney injury in high-risk haematology patients in the rasburicase era. A prospective multicentre study from the Groupe de Recherche en Reanimation Respiratoire et Onco-Hematologique. Br. J. Haematol. 2013; 162(4): 489–97.
28. Maude S.L., Laetsch T.W., Buechner J., et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. N Engl J Med. 2018; 378(5): 439–48.
29. Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Pediatric acute respiratory distress syndrome: consensus recommendations from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. Pediatr. Crit. Care Med. 2015; 16: 428–39. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000350.

30. Мазуров В.И., Мартынов А.И., Жернакова Ю.В. Гиперурикемия: экспертный взгляд на проблему. Инновационная фармакотерапия. 2022; 6(10): 36–40.
31. Tambaro F.P., Wierda W.G. Tumour lysis syndrome in patients with chronic lymphocytic leukaemia treated with BCL-2 inhibitors: risk factors, prophylaxis, and treatment recommendations. *Lancet Haematol.* 2020; 7(2):e168–76.
32. McBride A., Trifilio S., Baxter N., et al. Managing tumor lysis syndrome in the era of novel cancer therapies. *J Adv Pract Oncol.* 2017; 8(7): 705–20.
33. Canet E., Zafrani L., Lambert J., et al. Acute kidney injury in patients with newly diagnosed high-grade hematological malignancies: impact on remission and survival. *PLoS ONE.* 2013; 8(2): e55870.
34. Cómo citar: Comité Nacional de Hematología, Oncología y Medicina Transfusional. Recomendaciones para el manejo de la lisis tumoral. *Arch Argent Pediatr.* 2020; 118(2): S59–63.
35. Flood K., Rozmus J., Skippen P., et al. Fluid overload and acute kidney injury in children with tumor lysis syndrome. *Pediatr Blood Cancer.* 2021; 68(12): e29255. DOI: 10.1002/pbc.29255.
36. Ahsan Ejaz A., Pourafshar N., Mohandas R., et al. Uric acid and the prediction models of tumor lysis syndrome in AML. *PLoS ONE.* 2015; 10 (3): e0119497. DOI: 10.1371/journal.pone.0119497.
37. Jones G.L., Will A., Jackson G.H., et al. Guidelines for the management of tumour lysis syndrome in adults and children with haematological malignancies on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol.* 2015; 169: 661–71.
38. Coiffier B., Altman A., Pui C.H., et al. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 2767–78.
39. Cheuk D.K., Chiang A.K., Chan G.C., Ha S.Y. Urate oxidase for the prevention and treatment of tumour lysis syndrome in children with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Mar 8; 3(3): CD006945. DOI: 10.1002/14651858.CD006945.
40. Seidemann K., Meyer U., Jansen P., et al. Impaired renal function and tumor lysis syndrome in pediatric patients with non-Hodgkin lymphoma and B-ALL. Observations from the BFM trial. *Klin Padiatr.* 1998; 210: 279–84.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. Relling M.V., McDonagh E.M., Chang T., et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines for rasburicase therapy in the context of G6PD deficiency genotype. *Clin Pharmacol Ther.* 2014; 96(2): 169–74.
45. Новичкова Г.А., Птушкин В.В., Румянцев А.Г. Клинические рекомендации по профилактике и лечению синдрома лизиса опухоли у детей и подростков. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2014; 1: 37–50.
46. 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.
47. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl.* 2012; 2: 1–138.
48. Tan H.K., Bellomo R., M'Pis D.A., Ronco C. Phosphatemic control during acute renal failure: intermittent hemodialysis versus continuous hemodiafiltration. *Int J Artif Organs.* 2001; 24(4): 186–91.
30. Mazurov V.I., Martinov A.I., Gernakova Yu.V. Hyperuricemia: expert view on the problem. *Innovationnaya pfarmakoterapiya.* 2022; 6(10): 36–40. (In Russian).
31. Tambaro F.P., Wierda W.G. Tumour lysis syndrome in patients with chronic lymphocytic leukaemia treated with BCL-2 inhibitors: risk factors, prophylaxis, and treatment recommendations. *Lancet Haematol.* 2020; 7(2): e168–76.
32. McBride A., Trifilio S., Baxter N., et al. Managing tumor lysis syndrome in the era of novel cancer therapies. *J Adv Pract Oncol.* 2017; 8(7): 705–20.
33. Canet E., Zafrani L., Lambert J., et al. Acute kidney injury in patients with newly diagnosed high-grade hematological malignancies: impact on remission and survival. *PLoS ONE.* 2013; 8(2): e55870.
34. Cómo citar: Comité Nacional de Hematología, Oncología y Medicina Transfusional. Recomendaciones para el manejo de la lisis tumoral. *Arch Argent Pediatr.* 2020; 118(2): S59–63.
35. Flood K., Rozmus J., Skippen P., et al. Fluid overload and acute kidney injury in children with tumor lysis syndrome. *Pediatr Blood Cancer.* 2021; 68(12): e29255. DOI: 10.1002/pbc.29255.
36. Ahsan Ejaz A., Pourafshar N., Mohandas R., et al. Uric acid and the prediction models of tumor lysis syndrome in AML. *PLoS ONE.* 2015; 10(3): e0119497. DOI: 10.1371/journal.pone.0119497.
37. Jones G.L., Will A., Jackson G.H., et al. Guidelines for the management of tumour lysis syndrome in adults and children with haematological malignancies on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol.* 2015; 169: 661–71.
38. Coiffier B., Altman A., Pui C.H., et al. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 2767–78.
39. Cheuk D.K., Chiang A.K., Chan G.C., Ha S.Y. Urate oxidase for the prevention and treatment of tumour lysis syndrome in children with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Mar 8; 3(3): CD006945. DOI: 10.1002/14651858.CD006945.
40. Seidemann K., Meyer U., Jansen P., et al. Impaired renal function and tumor lysis syndrome in pediatric patients with non-Hodgkin lymphoma and B-ALL. Observations from the BFM trial. *Klin Padiatr.* 1998; 210: 279–84.
41. 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): 309–313.
42. 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.
43. 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.
44. Relling M.V., McDonagh E.M., Chang T., et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines for rasburicase therapy in the context of G6PD deficiency genotype. *Clin Pharmacol Ther.* 2014; 96(2): 169–74.
45. Novichkova G.A., Ptushkin V.V., Rumyantsev A.G. Clinical guidelines for the prevention and treatment of tumor lysis syndrome in children and adolescents. *Rossiyskiy Gurnal Detskoy gematologii i onkologii.* 2014; 1: 37–50. (In Russian).
46. 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.
47. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl.* 2012; 2: 1–138.
48. Tan H.K., Bellomo R., M'Pis D.A., Ronco C. Phosphatemic control during acute renal failure: intermittent hemodialysis versus continuous hemodiafiltration. *Int J Artif Organs.* 2001; 24(4): 186–91.

49. Рей С.И., Бердников Г.А., Васина Н.В. Острое почечное повреждение 2020: эпидемиология, критерии диагностики, показания, сроки начала и модальность заместительной почечной терапии. Анетезиология и реаниматология. 2020; 5: 63–9. DOI: 10.17116/anaesthesiology202005163.
50. Ye Z., Wang Y., Ge L., et al. Comparing Renal Replacement Therapy Modalities in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Crit Care Explor. 2021; 3(5): e0399. DOI: 10.1097/CCE.0000000000000399.
51. Gaudry S., Hajage D., Martin-Lefevre L., et al. Comparison of two delayed strategies for renal replacement therapy initiation for severe acute kidney injury (AKIKI 2): a multicentre, open-label, randomised, controlled trial. Lancet. 2021; 397(10281): 1293–300. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00350-0.
52. Zarbock A., Kellum J.A., Schmidt C., et al. Effect of Early vs Delayed Initiation of Renal Replacement Therapy on Mortality in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury: The ELAIN Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016; 315(20): 2190–9. DOI: 10.1001/jama.2016.5828.
53. Macaluso A., Genova S., Maringhini S., et al. Acute respiratory distress syndrome associated with tumor lysis syndrome in a child with acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Rep. 2015; 7(1): 5760. DOI: 10.4081/pr.2015.5760.
54. Pavlushkov E., Berman M., Valchanov K. Cannulation techniques for extracorporeal life support. Ann Transl Med. 2017; 5: 70. DOI: 10.21037/atm.2016.11.47.
55. Lee SW, Kim YS, Hong G.J. Extracorporeal membrane oxygenation as a rescue therapy for acute respiratory failure during chemotherapy in a patient with acute myeloid leukemia. Thorac Dis. 2017; 9: 133–7. DOI: 10.21037/jtd.2017.02.23
56. ELSO guidelines. Extracorporeal life support organization. <https://www.elso.org/resources/guidelines.aspx> 2020
57. Wang C., Lv Z., Zhang Y. Type B lactic acidosis associated with diffuse large B-cell lymphoma and the Warburg effect. J Int Med Res. 2022; 50(1): 3000605211067749. DOI: 10.1177/03000605211067749.
58. Ziegler C., Volkov L., Marnai R., et al. Lactic acidosis and hypoglycemia as markers of disease progression of multiple myeloma: A case report. EJHaem. 202; 2(3): 539–44. DOI: 10.1002/jha2.176.
49. Rey S.I., Berdnikov G.A., Vasina N.V. Acute kidney injury in 2020: epidemiology, diagnostic criteria, indications, timing and modality of renal replacement therapy. Anestesiologiya i Reanimatologiya. 2020; 5: 63–9. (In Russian). DOI: 10.17116/anaesthesiology202005163.
50. Ye Z., Wang Y., Ge L., et al. Comparing Renal Replacement Therapy Modalities in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Crit Care Explor. 2021; 3(5): e0399. DOI: 10.1097/CCE.0000000000000399.
51. Gaudry S., Hajage D., Martin-Lefevre L., et al. Comparison of two delayed strategies for renal replacement therapy initiation for severe acute kidney injury (AKIKI 2): a multicentre, open-label, randomised, controlled trial. Lancet. 2021; 397(10281): 1293–300. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00350-0.
52. Zarbock A., Kellum J.A., Schmidt C., et al. Effect of Early vs Delayed Initiation of Renal Replacement Therapy on Mortality in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury: The ELAIN Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016; 315(20): 2190–9. DOI: 10.1001/jama.2016.5828.
53. Macaluso A., Genova S., Maringhini S., et al. Acute respiratory distress syndrome associated with tumor lysis syndrome in a child with acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Rep. 2015; 7(1): 5760. DOI: 10.4081/pr.2015.5760.
54. Pavlushkov E., Berman M., Valchanov K. Cannulation techniques for extracorporeal life support. Ann Transl Med. 2017; 5: 70. DOI: 10.21037/atm.2016.11.47.
55. Lee SW, Kim YS, Hong G.J. Extracorporeal membrane oxygenation as a rescue therapy for acute respiratory failure during chemotherapy in a patient with acute myeloid leukemia. Thorac Dis. 2017; 9: 133–7. DOI: 10.21037/jtd.2017.02.23
56. ELSO guidelines. Extracorporeal life support organization. <https://www.elso.org/resources/guidelines.aspx> 2020
57. Wang C., Lv Z., Zhang Y. Type B lactic acidosis associated with diffuse large B-cell lymphoma and the Warburg effect. J Int Med Res. 2022; 50(1): 3000605211067749. DOI: 10.1177/03000605211067749.
58. Ziegler C., Volkov L., Marnai R., et al. Lactic acidosis and hypoglycemia as markers of disease progression of multiple myeloma: A case report. EJHaem. 202; 2(3): 539–44. DOI: 10.1002/jha2.176.

Информация об авторах

Матинян Нуне Вануниевна*, доктор медицинских наук, заведующая отделом анестезиологии и реанимации НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры детской анестезиологии и интенсивной терапии ФДПО ФГБОУ «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: n.matinyan@ronc.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7805-5616>

Белоусова Екатерина Игоревна, кандидат медицинских наук, анестезиолог-реаниматолог отдела анестезиологии и реанимации НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: moyra_526@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9602-3052>

Information about the authors

Nune V. Matinyan*, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of anesthesiology and reanimation of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin; Professor of the Department of Pediatric anesthesiology and intensive care of Pirogov Russian National Research Medical University,
e-mail: n.matinyan@ronc.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7805-5616>

Ekaterina I. Belousova, Cand. Sci. (Med.), intensivist of the Department of anesthesiology and reanimation of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin,
e-mail: moyra_526@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9602-3052>

Валиев Тимур Теймуразович, доктор медицинских наук, заведующий отделением детской онкологии и гематологии (химиотерапии гемобластозов) № 1 НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: timurvaliev@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

* Автор, ответственный за переписку

Поступила: 09.01.2024

Принята к печати: 19.02.2024

Timur T. Valiev, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Pediatric Oncology and Hematology (Chemotherapy of Hemoblastosis) No.1 of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin,
e-mail: timurvaliev@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

* Corresponding author

Received 09 Jan 2024

Accepted 19 Feb 2024