

СИНДРОМ ЛИЗИСА ОПУХОЛИ: ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

Ю.А. Харченко¹, И.П. Нагорный², В.Н. Дмитриев¹, А.Ю. Харченко³, А.Ю. Кашурников⁴

¹ Белгородский государственный национальный исследовательский университет, г. Белгород

² Белгородский онкологический диспансер, г. Белгород

³ ФГБОУ ВО «Белгородский государственный аграрный университет им. В.Я. Горина», г. Белгород

⁴ Государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы»

Цель исследования. Провести систематический анализ данных современной литературы, касающейся диагностики, классификации, оценки риска, тактики лечения синдрома лизиса опухоли.

Материал и методы. В обзор включены данные зарубежных и отечественных статей, опубликованных в PubMed по данной теме за последние 10 лет.

Результаты. Синдром быстрого лизиса опухоли (СЛО) — критическое состояние в онкологии, вызванное спонтанным либо индуцированным специфической терапией острым и массивным разрушением клеточной мембраны опухолевых клеток с высвобождением внутриклеточных компонентов. СЛО характеризуется метаболическими изменениями, острым повреждением почек, что приводит к жизнеугрожающим осложнениям, полиорганной недостаточности и смерти. В основе патогенеза СЛО лежит перегрузка и декомпенсация систем выведения внутриклеточных метаболитов, включающих нуклеиновые кислоты, белки, фосфор и калий, что может привести к гиперурикемии, гиперкалиемии, гиперфосфатемии и гипокальциемии.

Заключение. Современные знания о патофизиологии, предрасполагающих факторах и показателях прогноза СЛО позволяют выделить больных в группы высокого риска. В настоящей работе суммированы современные стандарты профилактики СЛО у пациентов с высоким риском развития данного осложнения, а также изложены подходы к лечению развившегося СЛО.

Ключевые слова: критические состояния в онкологии, синдром быстрого лизиса опухоли, гиперкалиемия, гиперурикемия, гиперфосфатемия.

TUMOR LYSIS SYNDROME: PROBLEM OVERVIEW

Yu.A. Kharchenko¹, I.P. Nagorniy², V.N. Dmitriev¹, A.Yu. Kharchenko³, A.Y. Kashurnikov⁴

¹ Belgorod state National Research University, Belgorod

² Belgorod Oncologic Dispensary, Belgorod

³ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Belgorod State Agricultural University named after V.Ya. Gorin», Belgorod

⁴ «Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department»

Objective of the study is to conduct systematic analysis of data of current literature related to diagnosis, classification, risk estimates of and treatment strategy for tumor lysis syndrome.

Materials and Methods. The review comprises data obtained from foreign and Russian scholarly articles found in PubMed on the subject published over the past 10 years.

Results. Acute tumor lysis syndrome (TLS) — is a critical condition in oncology, caused by spontaneous, or induced by specific therapy acute and massive disruption of cell membrane of tumor cells with the release of intracellular components and it is characterized by metabolic changes, acute kidney damage leading to life-threatening complications, multiple organ failure and death. Pathogenesis of tumor lysis syndrome (TLS) is based on overcharging and decompensation of the systems of excretion of intracellular metabolites, including nucleic acids, proteins, phosphorus and potassium, that can lead to hyperuricemia, hyperkalemia, hyperphosphatemia and hypercalcemia.

Conclusion. Up-to-date advanced knowledge on pathophysiology, predisposing factors and indicators of prognosis for tumor lysis syndrome (TLS) allow to identify patients of high risk group. The present work summarizes the most advanced standards of the prevention of tumor lysis syndrome (TLS) in patients at high risk for the development of this complication, as well as it outlines approaches to the treatment of progressing tumor lysis syndrome (TLS).

Keywords: critical conditions in oncology, acute tumor lysis syndrome, hyperkalemia, hyperuricemia, hyperphosphatemia.

Спонтанная или индуцированная противоопухолевым лечением гибель опухолевых клеток приводит к развитию ряда метаболических нарушений, обобщённо называемых синдромом быстрого распада опухоли (СБРО; синдром лизиса опухоли, СЛО; тумор-лизис синдром, ТЛС, TLS). Первое описание TLS было сделано двумя чешскими врачами Vedral и Polcak в 1929 г. [1]. СЛО представляет собой сложный патогенетический комплекс, включающий электролитные, метаболические нарушения и мочекислую канальцевую нефропатию, приводящую к развитию острой почечной недостаточности [2]. Хотя этот синдром может возникать вследствие гибели части клеток в интенсивно пролиферирующих опухолях, наиболее часто он является осложнением проводимой цитотоксической терапии и, таким образом, имеет ятрогенный характер. К основным видам противоопухолевого лечения, вызывающего развитие СБРО, относятся: химиотерапия, ионизирующее облучение, эмболизация сосудов, радиочастотная абляция, использование моноклональных антител и интерферона, высокодозная химиотерапия с трансплантацией стволовых клеток периферической крови.

Несмотря на то что существуют эффективные методы лечения, смертность при ТЛС остаётся в 15% установленных случаев, а треть пострадавших пациентов нуждается в гемодиализе [3]. К факторам риска развития этого угрожающего жизни больного осложнения относятся: наличие конгломератов лимфатических узлов, большие размеры метастазов, гепатоспленомегалия, лейкоцитоз, высокий уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и мочевой кислоты в сыворотке крови, нарушенная функция почек, применение нефротоксичных цитостатиков.

Лечение противоопухолевыми агентами приводит к гибели клеток и влечёт за собой высвобождение большого количества продуктов распада опухоли. В протоплазме клеток содержится много калия, фосфора, пуринов и других веществ, которые наводняют межклеточные пространства после лизиса клеток злокачественной опухоли [4]. Такое внезапное поступление большого количества продуктов клеточного распада может превысить способ-

ность организма к их выделению, что, естественно, приводит к острому нарушению электролитного и кислотно-щелочного равновесия.

Лавинообразное поступление пуриновых нуклеотидов из разрушенных клеток (гуанин и аденозин) и их последующее разрушение в печени в конце концов приводят к образованию мочевой кислоты. При этом кислое содержимое опухолевых клеток приводит к тому, что рН мочи снижается до 5,0–5,4, мочевая кислота кристаллизуется в почечной паренхиме, дистальных канальцах, собирательных трубочках, лоханках и мочеточниках. Возникают обструкция мочевыводящих путей, олигоанурия, азотемия и общая интоксикация организма.

В обычных условиях мочевая кислота выводится почками со скоростью около 500 мг/сут. Мочевая кислота имеет рКа 5,4–5,7 и плохо растворима в воде. В дистальных канальцах и собирательных трубочках почек рН мочи составляет около 5,0; растворимость мочевой кислоты при таком рН — приблизительно 15 мг/дл [2]. При гиперурикемии, по мере того как повышается концентрация мочевой кислоты, возрастает вероятность её кристаллизации и выпадения в осадок. Выпадение мочевой кислоты в канальцах почек может привести к почечной недостаточности [5, 6].

Такие особенности опухоли как высокая скорость пролиферации клеток, большая масса опухоли, высокая чувствительность к химиотерапии и повышенная активность ЛДГ повышают риск развития СЛО. Видимо, ЛДГ — это маркёр распада [7]. К развитию СЛО предрасполагают и такие состояния как имеющиеся уремия или гиперурикемия, сниженный диурез или кислая реакция мочи, обезвоживание, олигурия, анурия и почечная недостаточность. Данная информация позволяет разделить больных на группы низкого, промежуточного и высокого риска. Разделение основано на типе злокачественной опухоли, содержании лейкоцитов и варианте лечения [8].

В целом проявления СБРО значительно варьируют от бессимптомных отклонений от нормы лабораторных показателей до клинических симптомов электролитного дисбаланса. К наиболее характерным относятся:

• **со стороны сердечно-сосудистой системы:** брадикардия, дисфункция синусового узла, нарушения проводимости и сердечного ритма, вплоть до остановки сердечной деятельности в диастолическую фазу (при гиперкалиемии), изменения на ЭКГ (расширение комплекса *QRS*, удлинение интервала *Q-T*, высокие зубцы *T*);

• **со стороны нервной системы:** парестезии, тетанические и эпилептиформные судороги, изменение психики, нарушение сознания вплоть до развития комы;

• **со стороны мочевыделительной системы:** острая почечная недостаточность (при гиперурикемии и гиперфосфатемии), метаболический ацидоз (лактатацидоз);

• **со стороны желудочно-кишечного тракта:** тошнота, рвота, диарея, спазмы гладкой мускулатуры, кишечная непроходимость.

Хотя имеется согласованное мнение относительно метаболических нарушений, составляющих СЛО, нет общепринятой системы классификации этого синдрома и разделения его на стадии. В National Cancer Institute Common Toxicity Criteria 2.0 и Common Terminology Criteria for Adverse Events 3.0 СЛО относят к побочным эффектам III степени выраженности, а смерть — к побочным эффектам IV степени (имеется лишь в Common Terminology Criteria for Adverse Events). К.Р. Hande и G.C. Garrow [9] разделили СЛО на лабораторный (ЛСЛО) и клинический (КСЛО). Эта классификация позволяет отграничить больных, которым не требуется лечения, от больных с клиническими нарушениями, опасными для жизни. Тем не менее упомянутая классификация не лишена недо-

статков. Во-первых, необходимым условием является повышение лабораторных показателей на 25% по сравнению с нормой, при этом не учитываются исходно аномальные их значения. Во-вторых, классификация Hande–Garrow требует, чтобы изменения произошли в пределах 4 сут от начала лечения, что опять-таки не учитывает больных, поступивших со СЛО, а также тех, у кого СЛО развился до начала лечения или позднее 4 сут от его начала.

Для преодоления этих недостатков М.С. Cairo и М. Bishop [10] разработали систему определения КСЛО и ЛСЛО на основе модифицированной классификации Hande–Garrow. В соответствии с критериями Cairo и Bishop диагноз ЛСЛО устанавливается в том случае, если при поступлении больного содержание двух веществ и более (мочевой кислоты, калия, фосфата или кальция) выше или ниже нормы или если оно изменилось на 25% в пределах 3 сут до начала лечения либо 7 сут после него [11]. ЛСЛО не разделяют на степени тяжести (табл. 1). Для установления диагноза КСЛО требуется наличие ЛСЛО в сочетании по крайней мере с одним из следующих клинических состояний: почечная недостаточность, аритмия/внезапная смерть или эпилептический припадок; тяжесть КСЛО определяют по максимально выраженному клиническому проявлению (табл. 1).

Ключ к профилактике и лечению СЛО — это осведомленность о его причинах, физиологических последствиях и предрасполагающих факторах, а также выделение больных группы высокого риска. Важны также адекватные профилактические мероприятия, тщательное

Таблица 1

Определение ЛСЛО по Cairo–Bishop [12]

Показатель	Уровень	Изменение от исходного
Мочевая кислота	> 476 мкмоль/л, или 8 мг/дл	Повышение на 25%
Калий	> 6 ммоль/л, или 6 мг/л	Повышение на 25%
Фосфор	> 2,1 ммоль/л у детей или > 1,45 ммоль/л у взрослых	Повышение на 25%
Кальций	< 1,75 ммоль/л	Снижение на 25%

Примечание. Изменения должны касаться как минимум двух лабораторных показателей и определяться в течение 3 сут до или 7 сут после цитотоксической терапии.

наблюдение за уровнем электролитов на фоне химиотерапии и при необходимости начало более активного лечения [2, 8]. К основным мерам профилактики СБРО относятся адекватная или чаще избыточная гидратация, а также терапия препаратами, контролирующими уровень мочевой кислоты и фосфатов в сыворотке крови.

Постоянный мониторинг уровня мочевины, креатинина, мочевой кислоты и электролитов в сыворотке крови является обязательным условием современной противоопухолевой терапии. Регистрация минимальных изменений лабораторных показателей служит основанием для немедленного начала комплексной терапии СБРО.

Основой профилактики и лечения СЛО являются активное введение жидкости и поддержание адекватного диуреза [2, 13]. Адекватная или избыточная (в зарубежной литературе — агрессивная) гидратация является простым, но чрезвычайно эффективным лечебным мероприятием, которое следует начинать по меньшей мере за сутки до назначения противоопухолевых агентов [14]. Как правило, внутривенное введение изотонического раствора хлорида натрия со скоростью 3000 мл/м²/сут в сочетании с однократным введением 20 мг фуросемида обеспечивает форсирование диуреза и уменьшение концентрации мочевой кислоты, фосфатов и калия [15–17]. Результатом повышенной гидратации является значительное снижение риска образования кристаллов мочевой кислоты и/или фосфата кальция и их преципитации в почечных канальцах.

Принцип ощелачивания мочи с помощью внутривенного введения бикарбонатов в комплексной терапии СБРО остаётся спорным [18]. При использовании рекомбинантной уратоксидазы (расбуриказы) ощелачивание не рекомендуется [19]. Рациональное обоснование ощелачивания состоит в том, что при pH 5,0 растворимость мочевой кислоты составляет около 15 мг/дл, при pH 7,0 она возрастает примерно до 200 мг/дл. Но хотя ощелачивание мочи облегчает экскрецию мочевой кислоты, оно мало влияет на растворимость ксантина и гипок-

сантина. Кроме того, ксантин отличается низкой растворимостью: 5 мг/дл — при pH 5,0; 13 мг/дл — при pH 7,0. Когда уровень этих метаболитов возрастает, например при лечении аллопуринолом, вполне вероятно выпадение кристаллов ксантина в канальцах почек, что может привести к острой почечной недостаточности. Ощелачивание повышает риск выпадения кристаллов кальция фосфата [20]. Из-за этих возможных осложнений и отсутствия доказательств эффективности эксперты пришли к выводу, что ощелачивание показано только больным с метаболическим ацидозом; в этом случае вводится натрия бикарбонат согласно стандартам, принятым в данном лечебном учреждении. Ощелачивание лучше всего достигается добавлением 50 мл 8,4% раствора NaHCO₃ на каждый литр переливаемой жидкости (т.е. 50 ммоль NaHCO₃/л) [21].

Гиперкалиемия является одним из наиболее угрожающих жизни больного проявлений СБРО и поэтому требует немедленного и «агрессивного» лечения в сочетании с непрерывным мониторингом ЭКГ и лабораторных показателей [22]. Рекомендуется следующая лечебная тактика, направленная на снижение уровня калия в сыворотке за счёт его усиленного транспорта в клетки и выделения через почки и кишечник:

- у больных с умеренным (до 5,6 ммоль/л) повышением уровня калия в сыворотке крови проводится внутривенная гипергидратация физиологическим раствором хлорида натрия в сочетании с однократным введением 20 мг фуросемида;

- в неотложных ситуациях, когда уровень калия в сыворотке достигает 5,8–6,0 ммоль/л, показаны следующие лечебные мероприятия:

- а) медленное (в течение 3–5 мин) внутривенное струйное введение 10–30 мл 10% раствора глюконата кальция, который обеспечивает немедленный, но кратковременный эффект, купируя нарушения сердечного ритма, вызванные гиперкалиемией,

- б) внутривенное введение 200–300 мл 4,2–8,4% раствора бикарбоната натрия, который стимулирует возврат калия из сосудистого русла в клетки,

в) с этой же целью применяется медленное внутривенное струйное введение гипертонического раствора глюкозы (50 мл 40% раствора) в сочетании с 8 ЕД простого инсулина,

г) петлевые диуретики (фуросемид в дозе 20–40 мг внутривенно струйно), используемые на фоне усиленной гидратации, обеспечивают выведение избытка калия у больных без признаков острой почечной недостаточности. В случае развития почечной недостаточности показано выполнение гемодиализа,

д) катионообменная смола полистиролсульфонат натрия (Кауехалат, кайексалат) обменивает в желудочно-кишечном тракте калий на натрий: 1 г препарата связывает 1 ммоль калия, в результате высвобождается 2–3 ммоль натрия. Препарат назначают внутрь в дозе 20–50 г в 100 мл 20% раствора сорбитола (для предупреждения запора). Действие препарата наступает через 1–2 ч и длится 4–6 ч. Концентрация калия в плазме снижается на 0,5–1 ммоль/л. Полистиролсульфонат натрия можно вводить в виде клизмы (50 г препарата, 50 мл 70% раствора сорбитола, 150 мл воды). При применении кайексалата (как в сочетании с сорбитолом, так и без него) возможно возникновение изъязвлений и некроза толстого кишечника [23–26]. Поэтому при назначении препарата следует учитывать пользу и риск возможных осложнений.

Коррекция *гиперфосфатемии* и сопутствующей ей *гипокальциемии* производится путём назначения пероральных препаратов для связывания фосфатов, например гидроксида алюминия (по 30 мл 4 раза в сутки). Гидроксид алюминия, попадая из желудка в кишечник, связывает фосфаты (в норме выводятся в основном почками), образуя с ними нерастворимые соли и выводя их из организма вместе с калом. При тяжёлой гиперфосфатемии прибегают к гемодиализу, перитонеальному диализу или непрерывной вено-венозной гемофильтрации. Гемодиализ обеспечивает лучший клиренс фосфата, чем непрерывная вено-венозная гемофильтрация или перитонеальный диализ [8]. Коррекция гипокальциемии (вторичной по отношению к гиперфосфатемии) проводится только при появлении её сим-

птомов и крайне осторожно. Это связано с высоким риском образования нерастворимого фосфата кальция и кальцификации мягких тканей при кальциево-фосфатном произведении более $4,25 \text{ ммоль}^2/\text{л}^2$.

Гиперурикемия, или повышенное содержание в сыворотке крови мочевой кислоты также требует безотлагательного лечения, поскольку она играет основную роль в развитии острой почечной недостаточности. Основным препаратом, используемым для коррекции этого метаболического нарушения, является аллопуринол. Аллопуринол для приёма внутрь применяется с 1965 г. Показано, что он эффективно ингибирует синтез мочевой кислоты и снижает частоту обструкции мочевых путей, вызванную выпадением в осадок мочевой кислоты, у больных из группы риска развития СЛЮ. Аллопуринол, структурный изомер гипоксантина (природный пурин, встречающийся в организме человека), снижает уровень мочевой кислоты в сыворотке путём ингибирования ксантиноксидазы — фермента, ответственного за превращение гипоксантина в ксантин и далее в мочевую кислоту [14]. Блокирование ксантиноксидазы приводит к снижению продукции мочевой кислоты в организме, а также к повышению уровня гипоксантина и ксантина, которые превращаются в родственные пурины аденозин и гуанозин монофосфаты.

Активный метаболит мочевой кислоты — оксипуринол — также подавляет активность ксантиноксидазы [27]. Аллопуринол почти полностью метаболизируется в оксипуринол в течение 2 ч после орального введения, затем оксипуринол медленно выделяется почками за 18–30 ч. Ввиду этого оксипуринол считается ответственным за большинство эффектов приёма аллопуринола. Поскольку и аллопуринол, и оксипуринол ингибируют синтез мочевой кислоты, не влияя на уже имеющееся её количество, содержание этого вещества в сыворотке крови снижается не ранее чем через 48–72 ч от начала лечения.

Возможно применение аллопуринола как в таблетированной, так и в парентеральной лекарственной форме. Биодоступность таблетированного препарата не превышает 50%.

Наиболее часто он назначается в дозе 300 мг/сут (однократно или по 100 мг 3 раза в сутки) в течение 1–2 нед [28]. При подборе безопасной дозы аллопуринола у больных с нарушенной функцией почек необходимо учитывать значение клиренса креатинина: клиренс более 20 мл/мин — полная доза препарата; 10–20 мл/мин — 200 мг/сут, менее 10 мл/мин — 100 мг/сут.

Реже используются высокие (600–900 мг/сут) дозы аллопуринола. Альтернативным вариантом является внутривенное введение препарата алоприм (Aloprim) в дозе 200–400 мг/кв.м/сут.

К недостаткам аллопуринола относятся риск развития аллергических реакций (в первую очередь кожной сыпи и зуда), а также нарушение метаболизма ряда цитостатиков.

Аллопуринол противопоказан при аллергии к этому препарату в анамнезе, а также при развитии тяжёлых аллергических реакций на его введение.

Помимо аллопуринола в коррекции гиперурикемии применяются лекарственные препараты, являющиеся аналогами фермента уратоксидазы. Уратоксидаза катализирует превращение мочевой кислоты в аллантиин, для которого характерна высокая растворимость в моче (в 5–10 раз лучше растворяется, чем мочевая кислота), облегчающая его выведение из организма через почки [29]. В отличие от аллопуринола, блокирующего дальнейший синтез мочевой кислоты, уратоксидаза инициирует её непосредственное разрушение, поэтому может с успехом применяться при необходимости быстрого (в течение 3–4 ч) снижения уровня уратов в сыворотке крови.

Этот фермент принимает участие в метаболизме пуриновых оснований у большинства млекопитающих, однако у человека уратоксидаза отсутствует. В Италии и Франции уже более 20 лет для коррекции гиперурикемии используется препарат урикозим (Uricozime), нерекombinantный фермент уратоксидаза, полученный из *Aspergillus flavus*. Его применение в 4,5% случаев сопровождается развитием реакций гиперчувствительности. Помимо урикозима в США и странах Западной Европы

широко применяется препарат модифицированной рекомбинантной уратоксидазы — расбуриказа. Внутривенное введение расбуриказы приводит к быстрому метаболизму мочевой кислоты до гораздо более растворимого аллантиина, последний выводится с мочой [1]. Предполагается, что расбуриказа способствует растворению кристаллов мочевой кислоты и разрешению уже развившейся почечной недостаточности при синдроме быстрого распада опухоли [30]. Рекомендуемая доза расбуриказы, составляющая 0,15–0,20 мг/кг массы тела больного, вводится внутривенно каждые 12 ч в течение первых суток, затем — 1 раз в сутки, общая продолжительность терапии — 5 дней [19]. Увеличивается число данных, свидетельствующих об эффективности фиксированной однократной дозы расбуриказы [11, 31, 32]. FDA одобрило рекомендации по дозированию, согласно которым расбуриказа в дозе 0,15–0,2 мг/кг вводится 1 раз в сутки в 50 мл 0,9% раствора натрия хлорида в виде 30-минутной инфузии в течение 5 дней [8]. Период полувыведения расбуриказы равен примерно 16 и 21 ч при использовании доз 0,15 и 0,2 мг/кг соответственно. К осложнениям лечения относятся кожная сыпь, лёгкая тошнота и рвота, редко — реакции гиперчувствительности, вплоть до анафилактического шока. Антитела к препарату обнаруживаются у 10–20% больных.

Весомым преимуществом препаратов на основе уратоксидазы по сравнению с аллопуринолом является быстрое наступление эффекта, заключающееся в нормализации уровня мочевой кислоты. В частности, их назначение позволяет избежать отсрочек начала цитостатической терапии, что имеет особенное значение у больных с интенсивно пролиферирующими злокачественными новообразованиями.

Позднее начало или отсутствие своевременной коррекции гиперурикемии, как правило, приводит к развитию острой почечной недостаточности.

Эффективная и относительно быстрая коррекция метаболических расстройств возможна при проведении заместительной почечной терапии (гемодиализ или гемофильтрация), при

этом используют стандартные прописи диализующего раствора и субституата. Хотя с введением в практику расбуриказы частота выполнения диализа снизилась, эта процедура требуется 3% больных (1,5% детей и 5% взрослых) [8]. Цель гемодиализа и гемофильтрации — элиминация фосфатов и мочевой кислоты [34]. Для проведения процедуры необходимо соответствующим образом подобрать фильтр и длительность. Использование непрерывных методов заместительной почечной терапии и фильтров для диализа с более крупным размером пор позволяет быстрее высвободить молекулы, которые неэффективно удаляются обычным гемодиализом. Проведённое исследование, в котором сравнивались уровни фосфатов у взрослых пациентов с острым повреждением почек, получавших лечение либо обычным гемодиализом, либо непрерывной вено-венозной гемодиализацией, показало, что непрерывная вено-венозная гемодиализация более эффективно снижает содержание фосфатов [35]. Абсолютными показаниями к экстренному проведению гемодиализа или гемофильтрации являются неподдающиеся консервативному лечению:

- гиперурикемия (уровень мочевой кислоты выше 20 мг/100 мл);
- гиперкалиемию (калий сыворотки выше 6,5 ммоль/л);
- гиперфосфатемия;
- тяжёлая почечная недостаточность.

Острая почечная недостаточность вследствие уратной нефропатии при СБРО обратима. При нестабильности гемодинамических показателей целесообразен выбор в пользу гемофильтрации, являющейся гемодинамически более толерантной процедурой [36].

Синдром лизиса опухоли остаётся важной и предотвратимой причиной смерти у онкологических больных. Предотвращение TLS имеет первостепенное значение. Все клиницисты должны быть знакомы с лабораторными и клиническими особенностями TLS и стратегиями профилактики и лечения. Быстрая идентификация и коррекция метаболических нарушений, связанных с TLS, необходимы для предотвращения опасных для жизни осложнений, таких как почечная недостаточность, сердечные дисритмии, судороги и даже смерть из-за мультиорганной недостаточности.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ñamendys-Silva S.A., Arredondo-Armenta J.M., Plata-Menchaca E.P., Guevara-García H., García-Guillén F.J., Rivero-Sigarroa E., Herrera-Gómez A.* Tumor lysis syndrome in the emergency department: challenges and solutions // *Open Access Emerg Med.* 2015 Aug 20;7:39–44.
2. *Аль-Ради Л.С., Барях Е.А., Белоусова И.Э.* и др. (колл. авторов) Клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. — М., 2014. — 296 с.
3. *Graves E., Culligan D.* Tumour lysis syndrome: new territory for a familiar foe? // *British Journal of Haematology.* 2015;169(5):609–610.
4. *Davidson M.B., Thakkar S., Hix J.K., Bhandarkar N.D., Wong A., Schreiber M.J.* Pathophysiology, clinical consequences, and treatment of tumor lysis syndrome // *Am J Med.* 2004;116:546–554.
5. *Weeks A.C., Kimple M.E.* Spontaneous tumor lysis syndrome: a case report and critical evaluation of current diagnostic criteria and optimal treatment regimens // *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2015;3(3):2324709615603199.
6. *Catania V.E., Vecchio M., Malaguarnera M., Madeddu R., Malaguarnera G., Latteri S.* Tumor lysis syndrome in an extraskeletal osteosarcoma: A case report and review of the literature // *Journal of Medical Case Reports.* 2017;11:79.
7. *Wossmann W., Schrappe M., Meyer U., et al.* Incidence of tumor lysis syndrome in children with advanced stage Burkitt's lymphoma/leukemia before and after introduction of prophylactic use of urate oxidase // *Ann Hematol.* 2003;82:160–165.
8. *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 (РЖДГиО).* — 2014. — № 1. — С. 3–50.
9. *Hande K.R., Garrow G.C.* Acute tumor lysis syndrome in patients with high-grade non-Hodgkin's lymphoma // *American Journal of Medicine.* 1993;94(2):133–139.
10. *Cairo M.S., Bishop M.* Tumor lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification // *Br J Haematol.* 2004;127(1):3–11.

11. *Alakel N., Middeke J.M., Schetelig J., Bornhäuser M.* Prevention and treatment of tumor lysis syndrome, and the efficacy and role of rasburicase // *Onco Targets Ther.* 2017;10:597–605.
12. *Barnes L.L.* Risk and prevention strategies can help avert tumor lysis syndrome // *Pharmacy Today*, July 2016: 52–54.
13. *Coiffier B., Altman A., Pui C.-H., Younes A., Cairo M.S.* Guidelines for the Management of Pediatric and Adult Tumor Lysis Syndrome: An Evidence-Based Review // *J Clin Oncol.* 2008;26(16):2767–2778.
14. *Belay Y., Yirdaw K., Enawgaw B.* Tumor Lysis Syndrome in Patients with Hematological Malignancies // *Journal of Oncology*. 2017, Article ID 9684909. — 9 pp.
15. *Hochberg J., Cairo M.S.* Tumor lysis syndrome: current perspective // *Haematologica.* 2008;93(1):9–13.
16. *Will A., Tholouli E.* The clinical management of tumour lysis syndrome in haematological malignancies // *Br J Haematol.* 2011 Jul;154(1):3–13.
17. *Barnes L.L.* Risk and prevention strategies can help avert tumor lysis syndrome // *Pharmacy Today*, July 2016:52–54.
18. *Семенова А.И.* Гиперкальциемия и синдром распада опухоли // *Практическая онкология.* — 2006. — Т. 7. — № 2. — С. 101–107.
19. *Jones G.L., Will A., Jacson G.H., Webb N.J.A., Rule S.* Guidelines for the management of tumor lysis syndrome in adults and children with haematological malignancies on behalf of the British Committee for Standards in Haematology // *British Journal of Haematology.* 2015;169:661–671.
20. *Mirrakhimov A.E., Voore P., Khan M., Ali A.M.* Tumor lysis syndrome: A clinical review // *World Journal of Critical Care Medicine.* 2015;4(2):130–138. doi:10.5492/wjccm.v4.i2.130.
21. *Byrne J.L., Loughran C., Nicoll N.* Tumor Lysis Syndrome: Guideline for the prevention and management of — Review date august 2018.
22. *Halfdanarson T.R., Hogan W.J., Madsen B.E.* Emergencies in Hematology and Oncology // *Mayo Clin Proc.* 2017 Apr;92(4):609–641.
23. *Goutorbe P., Montcriol A., Lacroix G., Bordes J., Meaudre E., Souraud J.B.* Intestinal Necrosis Associated with Orally Administered Calcium Polystyrene Sulfonate Without Sorbitol // *Ann Pharmacother.* 2011 Feb;45(2):e13.
24. *Harel Z., Harel S., Shah P.S., Wald R., Perl J., Bell C.M.* Gastrointestinal adverse events with sodium polystyrene sulfonate (Kayexalate) use: a systematic review // *Am J Med.* 2013 Mar; 126(3):264.e9–24.
25. *Dunlap R.H., Martinez R.* Total colectomy for colon perforation after kayexalate administration: a case report and literature review of a rare complication // *Journal of Surgical Case Reports.* 2016; 2016 (10):rjw167.
26. *Sullivan K., Mead E., Finan M., Shia J.* Hyperkalemia Management in the Oncology Patient: A Case of Sodium Polystyrene Sulfate Induced Bowel Perforation // *J Anest & Inten Care Med.* 2017;3(2):555610.
27. *Wilson F.P., Berns J.S.* Tumor Lysis Syndrome: New Challenges and Recent Advances // *Advances in chronic kidney disease.* 2014;21(1):18–26.
28. *Kennedy L.D., Kooontz S., Rao K.* Emerging role of rasburicase in the management of increased plasma uric acid levels in patients with hematologic malignancies // *Journal of Blood Medicine.* 2011;2:1–6.
29. *Cheuk D.K.L., Chiang A.K.S., Chan G.C.F., Ha S.Y.* Urate oxidase for the prevention and treatment of tumour lysis syndrome in children with cancer // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2017.
30. *Cammalleri L., Malaguarnera M.* Rasburicase represents a new tool for hyperuricemia in tumor lysis syndrome and in gout // *Int. J. Med. Sci.* 2007;4:83–93.
31. *Feng X., Dong K., Pham D., Pence S., Inciardi J., Bhutada N.S.* Efficacy and cost of single-dose rasburicase in prevention and treatment of adult tumour lysis syndrome: a meta-analysis // *J Clin Pharm Ther.* 2013;38(4):301–308.
32. *McBride A., Lathon S.C., Boehmer L., Augustin K.M., Butler S.K., Westervelt P.* Comparative evaluation of single fixed dosing and weight-based dosing of rasburicase for tumor lysis syndrome // *Pharmacotherapy.* 2013;33(3):295–303.
33. *Wilson F.P., Berns J.S.* Onco-Nephrology: Tumor Lysis Syndrom // *Cli J Am Nephrol.* 2012;7:1730–1739.
34. *Howard S.C., Jones D.P., Pui C.-H.* The Tumor Lysis Syndrome // *The New England journal of medicine.* 2011;364(19):1844–1854.
35. *Громова Е.Г., Кузнецова Л.С.* Синдром лизиса опухоли: патогенез, клиника, профилактика, лечение // *Онкогематология.* — 2007. — № 3. — С. 61–64.
36. *Burns R.A., Topoz I., Reynolds S.L.* Tumor lysis syndrome: Risk factors, diagnosis, and management // *Pediatric Emergency Care.* 2014;30(8):571–576.

АВТОРЫ

Харченко Юрий Алексеевич, кандидат биологических наук, старший преподаватель кафедры факультетской хирургии, Медицинский институт, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», НИУ «БелГУ», 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, e-mail: kharchenko70@rambler.ru

Kharchenko Yuriy A., PhD, senior teacher of department of faculty surgery, Medical institute, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Belgorod National Research University», 308015, Belgorod, Pobedy St., 85, e-mail: kharchenko70@rambler.ru

Нагорный Игорь Пантелеевич, заведующий отделением анестезиологии и реанимации, ОГБУЗ «Белгородский онкологический диспансер», 308001, г. Белгород, ул. Куйбышева, 1, e-mail: onmountainaro@gmail.com

Nagorny Igor P., head of department of anesthesiology and resuscitation, OGBUZ «The Belgorod oncological clinic», 308001, Belgorod, st. of Kuibyshev, 1, e-mail: onmountainaro@gmail.com

Дмитриев Вадим Николаевич, доктор медицинских наук, доцент, заведующий отделением химиотерапии № 2, ОГБУЗ «Белгородский онкологический диспансер», 308001, г. Белгород, ул. Куйбышева, 1, e-mail: vadd@mail.ru

Dmitriev Vadim N., MD, the associate professor, head of department of chemotherapy No. 2, OGBUZ «The Belgorod oncological clinic», 308001, Belgorod, st. of Kuibyshev, 1, e-mail: vadd@mail.ru

Харченко Александр Юрьевич, магистрант кафедры прикладной информатики ФГБОУ ВО «Белгородский государственный аграрный университет имени В.Я. Горина», 308503, Белгородская обл., Белгородский р-н, п. Майский, ул. Вавилова, 1, e-mail: kharchenkoa97@yandex.ru

Kharchenko Alexander Y., undergraduate of department of applied information science «Belgorod State Agricultural University named after V. Gorin» (Belgorod SAU), 308503, Belgorod Region, Belgorod district, settlement Maiskii, Vavilov St., 1, e-mail: kharchenkoa97@yandex.ru

Кашурников Асан Юрьевич, Государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», 115088, Российская Федерация, г. Москва, Шарикоподшипниковская улица, д. 9. e-mail: sic4@ya.ru

Kashurnikov Asan Y., «Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department». Address: 9, Sharikopodshipnikovskaya street, Moscow, 115088, Russian Federation e-mail: sic4@ya.ru