

Клинические рекомендации по профилактике и лечению синдрома лизиса опухоли у детей и подростков

Г.А. Новичкова, В.В. Птушкин, А.Г. Румянцев

ФГБУ ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, Москва;
ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России, Москва

Контакты: Вадим Вадимович Птушкин vadimvadim@inbox.ru

Применение эффективной химиотерапии, приводящей к быстрому разрушению неоплазированных клеток, нередко сопровождается крайне опасным осложнением — синдромом лизиса опухоли (СЛО). СЛО характеризуется рядом метаболических расстройств, вызванных массивным высвобождением в кровоток клеточных компонентов вследствие быстрого лизиса. Это осложнение чаще встречается при лекарственном лечении химиочувствительных опухолей — гемобластозов, таких как острый лимфобластный лейкоз или лимфома Беркитта. СЛО также может спонтанно развиваться при массивных опухолях других типов, отличающихся быстрой пролиферацией, даже в отсутствие химиотерапии. 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, гипокальциемии и уремии. Кристаллизация мочевой кислоты или фосфата кальция в почечных канальцах может нарушить функцию почек и привести к острой почечной недостаточности и даже смерти. Современные знания о патофизиологии, предрасполагающих факторах и показателях прогноза СЛО позволяют выделить больных группы высокого риска. Разработка действенных методов профилактики в группах высокого риска — гидратация, мониторинг уровня электролитов и мочевой кислоты, назначение препаратов, замедляющих высвобождение мочевой кислоты (аллопуринол) или способствующих ее быстрому разложению (расбуриказа), дают возможность значительно уменьшить число пациентов с этим грозным осложнением.

В настоящих рекомендациях суммированы современные стандарты профилактики СЛО у пациентов с высоким риском развития данного осложнения, а также изложены подходы к лечению развившегося СЛО.

Ключевые слова: синдром лизиса опухоли, химиотерапия, осложнения, почечная недостаточность, аллопуринол, расбуриказа

Clinical guidelines for the prevention and treatment of tumor lysis syndrome in children and adolescents

G.A. Novichkova, V.V. Ptushkin, A.G. Rumyantsev

Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Ministry of Health of Russia, Moscow;
N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

Effective chemotherapy leading to rapid neoplastic cell disintegration is commonly accompanied by the too dangerous complication — tumor lysis syndrome (TLS). The latter is characterized by a number of metabolic disorders caused by the massive release of cell components into the bloodstream due to rapid lysis. This complication is more frequently encountered in the medical treatment of drug-susceptible tumors — hemoblastoses, such as acute lymphoblastic leukemia or Burkitt's lymphoma. TLS may also spontaneously develop in massive tumors of other types distinguished by rapid proliferation even in the absence of chemotherapy. The basis for TLS pathogenesis is the overload and decompensation of release systems for intracellular metabolites including nucleic acids, proteins, phosphorus, and potassium, which may give rise to hyperuricemia, hyperkalemia, hyperphosphatemia, hypocalcemia, and uremia. Crystallization of uric acid or calcium phosphate in the renal tubules may impair renal function and lead to acute renal failure and even death.

The current knowledge about the pathophysiology, predisposing factors, and predictors of TLS allow high-risk patients to be identified. The development of effective prevention methods in high-risk groups, such as hydration; monitoring of electrolyte and uric acid levels, use of drugs that delay the release of uric acid (allopurinol) or promote its rapid disintegration (rasburicase) allow a considerable decline in the number of patients with this menacing complication.

These guidelines summarize the current standards for TLS prevention in patients at high risk for this complication and outline approaches to treating evolving TLS.

Key words: tumor lysis syndrome, chemotherapy, complications, renal failure, allopurinol, rasburicase

Введение

Синдром лизиса опухоли (СЛО) характеризуется рядом метаболических расстройств, вызванных массивным и резким высвобождением клеточных ком-

понентов в кровоток вследствие быстрого лизиса опухолевых клеток [1]. Чаще всего СЛО возникает при гемобластозах, таких как острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) или лимфома Беркитта, после начала цито-

токсической терапии. СЛО также может спонтанно развиваться при опухолях других типов, отличающихся быстрой пролиферацией, большой массой или высокой чувствительностью к цитостатикам. Гомеостатические механизмы могут не справиться с выбросом внутриклеточных метаболитов, включающих нуклеиновые кислоты, белки, фосфор и калий, что может привести к гиперурикемии, гиперкалиемии, гиперфосфатемии, гипокальциемии и уремии. Кристаллизация мочевой кислоты или фосфата кальция в почечных канальцах может нарушить функцию почек. В некоторых случаях СЛО приводит к острой почечной недостаточности и даже смерти.

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 наблюдение за уровнем электролитов на фоне химиотерапии (ХТ) и, при необходимости, начало более активного лечения.

Патогенез и клинические проявления

При высокой скорости пролиферации опухолевых клеток, большой массе опухоли и высокой чувствительности ее к ХТ введение цитостатиков, цитолитических антител и/или начало лучевой терапии могут вызвать быстрый распад опухолевых клеток с высвобождением в кровоток большого количества клеточного содержимого, включающего анионы, катионы, белки и нуклеиновые кислоты. Высвобождение и последующий катаболизм нуклеиновых кислот может привести к гиперурикемии [1]. Пуриновые нуклеотиды катаболизируются ксантиноксидазой до гипоксантина, затем ксантина и, наконец, до мочевой кислоты (рис. 1). В обычных условиях мочевая кислота выводится почками со скоростью около 500 мг/сут [2]. 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 [3]. При гиперурикемии, по мере того как повышается концентрация мочевой кислоты, возрастает вероятность ее кристаллизации и выпадения в осадок. Выпадение мочевой кислоты в канальцах почек может привести к почечной недостаточности [4].

При ретроспективном анализе данных 83 больных с неходжкинскими лимфомами (НХЛ), которые проходили лечение с 1995 по 2000 г. в Henry Ford Hospital, M.S. Cairo et al. [2] обнаружили связь между концентрацией мочевой кислоты и риском СЛО или нарушения функции почек. Под СЛО понимали одновременное отклонение от нормы содержания 2 и более из следующих соединений: мочевая кислота, креатинин, фосфат, кальций и калий. Относительный риск СЛО

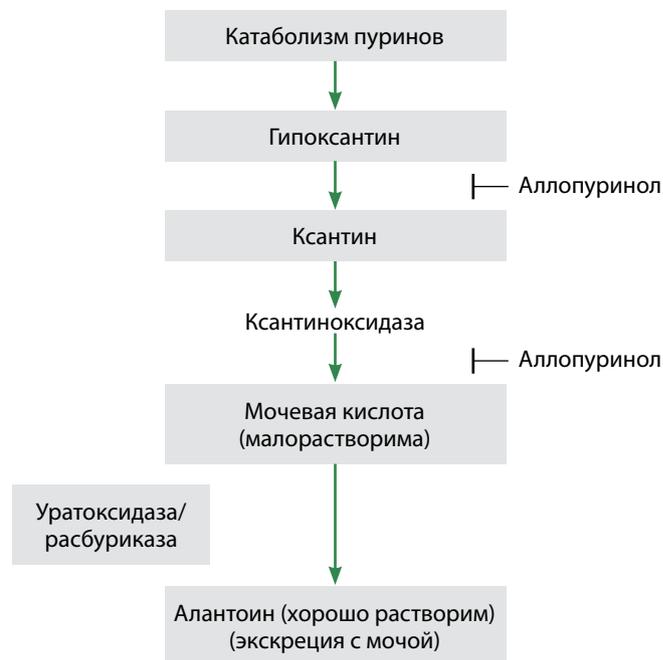


Рис. 1. Катаболизм пуринов. Пурины превращаются в гипоксантин и ксантин с помощью ксантиноксидазы, которую ингибирует аллопуринол. Затем гипоксантин и ксантин трансформируются в мочевую кислоту – конечный продукт обмена пуринов у человека. Однако, в отличие от человека, у большинства других млекопитающих имеется энзим уратоксидаза, превращающая мочевую кислоту в более растворимый аллантоин. Расбуриказа представляет собой рекомбинантную форму уратоксидазы

был статистически значимо выше у больных с высоким (8 мг/дл и более) содержанием мочевой кислоты по сравнению с теми, у кого этот показатель был средним (> 4, но < 8 мг/дл; относительный риск (ОР) – 4,03; $p < 0,0001$), а у них, в свою очередь, – по сравнению с пациентами с низким содержанием мочевой кислоты (< 4 мг/дл; ОР – 11,66; $p < 0,0001$). Кроме того, риск нарушений функции почек статистически значимо возрастал у больных с высоким уровнем мочевой кислоты по сравнению с теми, у кого ее уровень был низким или средним (ОР – 10,7; $p < 0,00009$). Логистический регрессионный анализ выявил, что при повышении концентрации мочевой кислоты на 1 мг/дл риск СЛО возрастает в 1,75 раза ($p < 0,0001$), а риск нарушения функции почек – в 2,21 раза ($p < 0,0012$).

В клетках злокачественных опухолей концентрация фосфора может быть в 4 раза выше, чем в нормальных клетках, и быстрое высвобождение этих запасов может привести к гиперфосфатемии (> 2,1 ммоль/л у детей и > 1,45 ммоль/л у взрослых) [5]. Первыми реагируют почки, увеличивая экскрецию фосфора с мочой и уменьшая его реабсорбцию в канальцах. Однако в конце концов канальцевый механизм транспорта оказывается перегруженным, в результате чего концентрация фосфора в сыворотке начинает возрастать. При развитии почечной недостаточности (вследствие

осаждения мочевой кислоты или других осложнений) гиперфосфатемия еще более усугубляется [6]. Тяжелая гиперфосфатемия проявляется тошнотой, рвотой, диареей, спутанностью сознания или эпилептическими припадками. При повышении концентрации кальция и фосфора в несколько раз увеличивается риск осаждения кальция фосфата, поэтому гиперфосфатемия повышает риск его отложения в почечных канальцах, что может привести к почечной недостаточности или усугубить ее течение, создавая порочный круг. Кроме того, осаждение кальция может вызвать вторичную гипокальциемию, в том числе с клиническими проявлениями [7]. В тяжелых случаях гипокальциемия приводит к аритмиям, артериальной гипотонии, тетании и мышечным спазмам [8].

Быстрое высвобождение калия ведет к гиперкалиемии, выраженность которой усугубляется почечной недостаточностью. Гиперкалиемия может возникать и вторично, вследствие введения чрезмерных количеств калия во время инфузионной терапии. Повышенное содержание калия способствует развитию аритмий, таких как желудочковая тахикардия или фибрилляция, и остановке сердца. Высокое содержание калия вызывает также нейромышечные эффекты, в том числе спазмы и парестезии.

СЛО часто сопровождается уремией (патологически повышенное содержание азота мочевины крови). К возникновению уремии могут приводить различные механизмы, чаще всего – выпадение кристаллов мочевой кислоты в почечных канальцах [4]. Тем не менее уремия может быть вызвана осаждением кальция фосфата, кристаллизацией ксантина, опухолевой инфильтрацией почек, обструкцией мочевых путей, вызванной опухолью, нефротоксическим действием ХТ и/или острым сепсисом.

Клинические проявления СЛО включают тошноту, рвоту, диарею, снижение аппетита, спутанность сознания, отеки, перегрузку жидкостью, гематурию, сердечную недостаточность, аритмии, эпилептические припадки, мышечные спазмы, тетанию, обмороки и, возможно, внезапную смерть. Перечисленные симптомы обычно появляются через 12–72 ч после начала индукционной ХТ, но могут возникнуть и до ее начала. Осложнения СЛО могут снижать эффективность ХТ или препятствовать ее проведению.

Классификация

Хотя имеется согласованное мнение относительно метаболических нарушений, составляющих СЛО, нет общепринятой системы классификации этого синдрома и деления 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 Com-

mon Terminology Criteria for Adverse Events). K.R. Hande и G.C. Garrow [5] 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 недостатков. 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 с СЛО, а также тех, у кого СЛО развился до начала лечения или позднее 4 сут от его начала.

Чтобы преодолеть эти недостатки, M.S. Cairo и M. Bishop [2] разработали систему определения КСЛО и ЛСЛО на основе модифицированной классификации Hande–Garrow. Эта классификация и система степеней тяжести используются в продолжающемся исследовании ANHL01P1, проводимом Children’s Oncology Group. В нем участвуют дети с впервые выявленными В-клеточными лимфомами поздних стадий (стадии III/IV, поражение костного мозга или центральной нервной системы). В соответствии с критериями Cairo и Bishop диагноз ЛСЛО устанавливается в том случае, если при поступлении содержание 2 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 (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 (табл. 2). ЛСЛО не разделяют на степени тяжести (см. табл. 1); тяжесть КСЛО определяют по максимально выраженному клиническому проявлению (см. табл. 2).

Таблица 1. Определение ЛСЛО по Cairo–Bishop

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 2 лабораторных показателей и определяться в течение 3 сут до или 7 сут после цитотоксической терапии.

Таблица 2. Определение КСЛО и его степени тяжести по Cairo–Bishop

Осложнение	Степень тяжести					
	0	I	II	III	IV	V
Креатинин ^{a, b}	< 1,5 × ВГН	1,5 × ВГН	> 1,5–3,0 × ВГН	> 3–6 × ВГН	> 6 × ВГН	Смерть
Аритмия ^a	Нет	Вмешательство не показано	Показано не экстренное вмешательство	С клиническими проявлениями, не полностью устраняется лекарственными средствами или устраняется аппаратом (например, дефибрилятором)	Угрожает жизни (например, аритмия, сопровождающаяся сердечной недостаточностью, гипотензией, обмороком, шоком)	Смерть
Эпилептические припадки ^a	Нет	–	Один короткий генерализованный припадок; припадок (припадки), хорошо поддающийся лечению антиконвульсантами, или нечастые фокальные моторные припадки, которые не мешают выполнять повседневные дела	Припадки с нарушением сознания; плохо контролируемые припадки; генерализованные припадки, возникающие несмотря на медикаментозное лечение	Затянувшиеся повторные или плохо поддающиеся лечению припадки любого вида (например, эпилептический статус, не поддающаяся лечению эпилепсия)	Смерть

Примечание. КСЛО – это ЛСЛО в сочетании по меньшей мере с одним клиническим осложнением. ВГН – верхняя граница нормы;

^a – без прямой или вероятной связи с лекарственным препаратом; ^b – в отсутствие специфичных для данной лаборатории границ нормы ВГН креатинина можно определить следующим образом: для мальчиков и девочек > 1 года и < 12 лет – 61,6 мкмоль/л; для юношей и девушек > 12 лет и < 16 лет – 88 мкмоль/л; в возрасте старше 16 лет: девушки – 105,6 мкмоль/л, юноши – 114,4 мкмоль/л.

Частота и факторы риска

СЛО чаще всего наблюдается у больных НХЛ и другими гемобластозами, особенно лимфомой Беркитта, ОЛЛ и острым миелоидным лейкозом (ОМЛ). Согласно данным одного исследования, в котором были проанализированы 102 случая лечения детей с поздними стадиями НХЛ, ЛСЛО обнаружен у 42 % больных, хотя клинически значимые расстройства, включая опасные для жизни или требующие специфического лечения, отмечены только в 6 % случаев [5]. Во втором исследовании, которое включило 1791 больного НХЛ, участвующих в 2 многоцентровых испытаниях, СЛО зарегистрирован у 78 (4,4 %) детей [8]. В подгруппе, объединившей больных лейкозом Беркитта и лимфомой Беркитта, частота СЛО достигла 8,4 %, а в подгруппе больных лейкозом Беркитта – 26,4 %, следовательно, риск данного синдрома при лейкозе Беркитта наивысший. В третьем исследовании метаболические нарушения, соответствующие СЛО, отмечены у 27 % из 30 больных (медиана возраста – 11 лет, диапазон – 2–30 лет) с лимфомой Беркитта (6 случаев гиперкалиемии, 2 – гипокальциемии и 1 – лактат-ацидоза), причем 4 больных умерли, из них 2 – предположительно от гиперкалиемии [4].

Четвертое, ретроспективное исследование было предназначено для оценки частоты гиперурикемии и СЛО, а также затрат на лечение 755 больных (433 взрослых, 322 ребенка из Бельгии, Нидерландов, Испании и Великобритании) с острыми лейкозами [9]. Гиперурикемия была определена как содержание в крови мочевой

кислоты, превышающее 6,5 мг/дл (371 мкмоль/л) у детей или 7–7,5 мг/дл (400–450 мкмоль/л) у взрослых. Общая частота гиперурикемии и СЛО (ЛСЛО и КСЛО) составила 18,9 % и 5 % соответственно. У больных ОМЛ эти показатели были равны 14,7 % и 3,4 %, ОЛЛ – 21,4 % и 5,2 %, НХЛ – 19,6 % и 6,1 % соответственно. Среди взрослых и детей частота гиперурикемии составила 18,9 %, в то время как частота СЛО – 4,8 % и 5,3 % соответственно.

При других гемобластозах, включая хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), индолентные НХЛ и промиелоцитарный лейкоз, СЛО наблюдается реже. При ретроспективном анализе данных 6137 больных ХЛЛ, получавших флударабин, СЛО заподозрен у 26 (0,42 %) пациентов, а его клинические или лабораторные проявления отмечены в 20 (0,33 %) случаях [8]. Кроме того, сообщалось о развитии СЛО у больных НХЛ на фоне лечения ритуксимабом – моноклональным антителом к CD20. Согласно анализу, проведенному после регистрации ритуксимаба и включившему 36 000 больных, получавших лечение с ноября 1997 по май 1999 г., частота СЛО составила 0,04–0,05 %. С повышенным риском СЛО были связаны большое количество циркулирующих опухолевых клеток (25 000/мкл и более) или большая масса опухоли [9]. Хотя данный синдром встречается редко, анализ литературы выявил 45 описаний случаев СЛО у больных с солидными опухолями, причем каждый третий из этих больных умер [5]. Наконец, демографические особенности участников 2 крупных международных исследований, посвящен-

ных изучению расбуриказы в качестве инициального лечения больных с высоким риском СЛО, указывают на значительный риск этого синдрома у детей и взрослых с лейкозами и лимфомами, включая ОЛЛ, ОМЛ, хронический миелолейкоз, ХЛЛ и НХЛ [10, 11] (табл. 3).

Риск развития СЛО повышают некоторые особенности опухоли: высокая скорость пролиферации клеток, большая масса опухоли, высокая чувствительность к ХТ и повышенная активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Видимо, ЛДГ – это маркер распада [3, 12–14]. К развитию СЛО предрасполагают и некоторые состояния, такие 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 (табл. 4, 5). К группе низкого риска относятся больные с индолентными НХЛ или другими медленно растущими злокачественными опухолями. При диффузной крупноклеточной лимфоме и других быстро растущих опухолях риск СЛО промежуточный. Группу высокого риска составляют больные лейкозом или лимфомой Беркитта, лимфобластной лимфомой. При ОЛЛ, ОМЛ и ХЛЛ при определении группы риска ориентируются на содержание лейкоцитов.

Профилактика и лечение

Тяжесть осложнений СЛО диктует необходимость профилактики данного синдрома в группе высокого риска, а также быстрых лечебных мероприятий при появлении симптомов. Ключевыми моментами в про-

филактике и лечении СЛО служат распознавание факторов риска, тщательное наблюдение за больными и адекватные вмешательства.

Введение жидкости

Активное введение жидкости и поддержание адекватного диуреза составляют основу профилактики и лечения СЛО. Введение жидкости в сочетании с высокой скоростью диуреза способствует экскреции мочевой кислоты и фосфата за счет увеличения объема внутрисосудистой жидкости, почечного кровотока и клубочковой фильтрации [15]. Для поддержания адекватного диуреза могут потребоваться диуретики, однако эти препараты противопоказаны при гиповолемии и обструкции мочевых путей.

Ощелачивание

Ранее для профилактики и лечения СЛО вводили натрия бикарбонат для ощелачивания мочи (например, на фоне использования аллопуринола) [16]. Однако при использовании рекомбинантной уратоксидазы (расбуриказы) ощелачивание не рекомендуется. 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 [3]. Но хотя ощелачивание мочи облегчает экскрецию мочевой кислоты, оно мало влияет на растворимость ксантина и гипоксантина [15, 17]. Кроме того, ксантин отличается низкой растворимостью: 5 мг/дл – при pH 5,0; 13 мг/дл – при pH 7,0 [6]. В случаях, когда уровень этих метаболитов возрастает, например при лечении аллопуринолом, возможно выпадение кристаллов ксантина в канальцах почек, что

Таблица 3. Злокачественные новообразования, при которых высок риск СЛО [11]

Опухоль	Дети (n = 682)		Взрослые (n = 387)		Всего (n = 1069)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ОЛЛ	433	63,0	73	19,0	506	47,0
ОМЛ	74	11,0	104	27,0	178	17,0
ХЛЛ	0	0,0	37	10,0	37	3,5
Хронический миелолейкоз	6	0,9	36	9,0	42	4,0
НХЛ	122	18,0	109	28,0	231	22,0
Лимфома Ходжкина	8	1,2	6	1,6	14	1,3
Множественная миелома	0	0,0	15	3,9	15	1,4
Другие гемобласты	5	0,7	3	0,7	8	0,7
Солідные опухоли	34	5,0	4	1,0	38	3,6

Примечание. Согласно данным исследования по оценке безопасности и эффективности расбуриказы у больных с гиперурикемией или риском ее развития.

Таблица 4. Факторы риска СЛО

Параметр	Фактор риска
Тип опухоли	Лимфома Беркитта Лимфобластная лимфома Диффузная крупноклеточная лимфома ОЛЛ Солидные опухоли с высокой скоростью пролиферации и быстрым ответом на лечение
Масса опухолевых клеток/распространенность опухоли	Крупная опухоль (> 10 см) Повышение ЛДГ (> 2 × ВГН) Лейкоцитоз (> 25 000/мкл)
Функция почек	Исходно существующая почечная недостаточность Олигурия
Исходное содержание мочевой кислоты	Содержание мочевой кислоты в сыворотке или плазме > 450 мкмоль/л (7,5 мг/дл)
Эффективная и быстрая циторедуктивная терапия	Специфическая терапия определяется типом опухоли

может привести к острой почечной недостаточности. В экспериментах на крысах J. D. Conger et al. [7] обнаружили, что повышение диуреза — это наиболее эффективная стратегия профилактики обструкции мочевых путей, вызываемой уратами. Если диурез не повышен, увеличение рН мочи более 7,0 не позволяет предупредить кристаллизацию мочевой кислоты. Поэтому, учитывая возможные осложнения ощелачивания, такие как метаболический алкалоз и осаждение фосфата кальция, а также недостаток ясных свидетельств в пользу ощелачивания, использовать натрия бикарбонат для профилактики и лечения СЛО в настоящее время не рекомендуется.

Таблица 5. Стратификация больных по степени риска

Вид опухоли	Риск		
	высокий	промежуточный	низкий
НХЛ	Лимфома и лейкоз Беркитта, лимфобластная лимфома	Диффузная В-крупноклеточная лимфома	Индолентная НХЛ
ОЛЛ	Лейкоциты > 100 000	Лейкоциты 50 000–100 000	Лейкоциты < 50 000
ОМЛ	Лейкоциты > 50 000, монобласты	Лейкоциты 10 000–50 000	Лейкоциты < 10 000
ХЛЛ		Лейкоциты 10 000–100 000; лечение флударабином	Лейкоциты < 10 000
Другие гемобластозы (включая хронический миелолейкоз и множественную миелому) и солидные опухоли		Быстрая пролиферация, ожидается быстрый ответ на терапию	Остальные больные

Аллопуринол

Один из способов профилактики и борьбы с гиперурикемией, связанной с СЛО, основан на блокаде преобразования ксантина и гипоксантина в мочевую кислоту (см. рис. 1). Аллопуринол представляет собой аналог ксантина, который после превращения *in vivo* в оксипуринол действует как конкурентный ингибитор ксантиноксидазы, тем самым блокируя биотрансформацию метаболитов пуринов в мочевую кислоту. Показано, что применение аллопуринола подавляет образование мочевой кислоты и снижает частоту обструкции мочевых путей, вызванной выпадением в осадок мочевой кислоты, у больных из группы риска развития СЛО [18].

Аллопуринол для приема внутрь применяется с 1965 г. В ретроспективном анализе, включившем 1172 больных, получавших аллопуринол внутривенно (в/в), продемонстрировано, что активность аллопуринола при в/в и пероральном введении сопоставима [19]. При в/в введении аллопуринол снижает повышенный уровень мочевой кислоты у 57 % взрослых (среднее время до наступления эффекта — 5 сут) и стабилизирует этот уровень еще у 30 % пациентов (среднее время до наступления эффекта — 2 сут). В аналогичной ситуации у детей уровень мочевой кислоты снижался в 88 % и стабилизировался в 7 % случаев (в обоих случаях среднее время до наступления эффекта составило 1 сут). При назначении аллопуринола профилактически при угрозе развития СЛО он препятствует повышению уровня мочевой кислоты у 93 % взрослых и 92 % детей. В 10 случаях отмечены легкие или умеренные кожные аллергические реакции.

Несмотря на то что аллопуринол эффективен в профилактике и лечении гиперурикемии и связанных с ней осложнений при угрозе развития СЛО, есть несколько обстоятельств, ограничивающих его использование. Во-первых, действие аллопуринола основано на ингибировании синтеза мочевой кислоты, поэтому препарат не снижает уровень мочевой кислоты, синтезированной до его введения. Поскольку до снижения

уровня мочевой кислоты может пройти несколько дней [19], возможно потребуются отсрочка введения цитостатиков, которые могут усугубить уже имеющуюся гиперурикемию. Во-вторых, аллопуринол ингибирует ксантиноксидазу, тем самым блокируя катаболизм ксантина и гипоксантина, за счет чего уровень этих метаболитов возрастает [18]. В результате возможно выпадение кристаллов ксантина в почечных канальцах — ситуация, угрожающая развитием острой обструкции мочевых путей. В-третьих, аллопуринол также замедляет выведение противоопухолевых средств — аналогов пурина, которые часто используются в лечении лейкозов (например, 6-меркаптопурин и азатиоприн). Следовательно, при одновременном назначении с аллопуринолом дозы этих средств приходится снижать [20]. В отличие от уратоксидазы аллопуринол снижал скорость выведения высоких доз метотрексата вследствие ухудшения функции почек у этих больных. Аллопуринол нельзя сочетать с капецитабином. Наконец, аллопуринол вызывает аллергические реакции, которые могут проявляться кожной сыпью или повышением температуры тела.

Нерекомбинантная уратоксидаза (урикозим)

Второй способ борьбы с гиперурикемией заключается в ускорении катаболизма мочевой кислоты. У большинства млекопитающих имеется фермент уратоксидаза, превращающая мочевую кислоту в аллантоин, который в 5–10 раз лучше растворяется в моче, чем мочевая кислота, H_2O_2 и CO_2 [21]. У человека этот фермент отсутствует из-за нонсенс-мутации в кодирующем регионе хромосомы 1. Нерекомбинантная форма уратоксидазы с высокой специфической активностью изначально была выделена из *Aspergillus flavus* [10, 11]. P. Kissel et al. [22] сообщили о результатах исследования I–II фазы, в котором участвовал 61 взрослый пациент: нерекомбинантная уратоксидаза в дозе 800 ЕД/сут снижала концентрацию мочевой кислоты в крови и увеличивала экскрецию аллантоина. Второе исследование, проведенное G. Masega et al. [23], продемонстрировало эффективность нерекомбинантной уратоксидазы у 30 детей, больных лейкозом. Побочные эффекты включали аллергические реакции и метгемоглобинемию у лиц с недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФД) [24].

С.Н. Pui et al. [25] доложили результаты исследования, включившего 134 детей, которые получали нерекомбинантную уратоксидазу с 1994 по 1996 г. По сравнению с историческим контролем (больные, получавшие гипергидратацию в сочетании с аллопуринолом) нерекомбинантная уратоксидаза быстрее снижала уровень мочевой кислоты. После 2 дней лечения нерекомбинантной уратоксидазой почти у 50 % больных концентрация уратов упала ниже 1 мг/дл, в то время как у больных, получавших аллопуринол, такая кон-

центрация отмечена лишь в 2 % случаев ($p < 0,001$). Кроме того, в группе больных, получавших уратоксидазу, была статистически значимо ниже медиана концентрации уратов в крови (0,6 vs 2,3 мг/дл; $p < 0,001$), креатинина (0,5 vs 0,7 мг/дл; $p = 0,01$) и азота мочевины крови (11 vs 24 мг/дл; $p < 0,001$). Однако у 4,5 % больных после первого введения возникли аллергические реакции, вероятно, за счет примесей в препарате уратоксидазы; у 1 больного развилась метгемоглобинемия. Позднее С. Patte et al. [26] сообщили, что на фоне использования нерекомбинантной уратоксидазы частота связанных с СЛЮ метаболических нарушений у 57 больных с поздними стадиями лимфомы Беркитта и В-клеточного ОЛЛ составила 8,5 %, диализ потребовался лишь 1,7 % больных.

Рекомбинантная уратоксидаза (расбуриказ)

В настоящее время ген *Aspergillus flavus*, кодирующий уратоксидазу, клонирован и внедрен в модифицированный штамм *Saccharomyces cerevisiae*, что позволило производить очищенный рекомбинантный фермент (расбуриказу), тем самым снижая риск аллергических реакций на примеси при очищении нативного фермента. Период полувыведения расбуриказы равен примерно 16 и 21 ч при использовании доз 0,15 и 0,2 мг/кг соответственно. При изучении площади под фармакокинетической кривой кумуляции не обнаружено.

С.Н. Pui et al. [27] доложили результаты исследования I–II фазы, в котором изучали эффективность и безопасность расбуриказы у 131 больного в возрасте до 20 лет (медиана 7 лет), имеющих риск развития гиперурикемии. Включенные в исследование больные страдали В-линейным ОЛЛ ($n = 62$), Т-клеточным ОЛЛ ($n = 33$), поздними стадиями НХЛ ($n = 30$), В-клеточным ОЛЛ ($n = 5$) или ОМЛ ($n = 1$). Расбуриказу назначали на 5–7 дней, а ХТ можно было проводить через 4 ч после начала введения расбуриказы. В фазе подбора начальной дозы было определено, что эффективная доза равна 0,2 мг/кг и ее можно вводить каждые 12 ч в течение первых 48 ч исследования. У 65 больных, поступивших с гиперурикемией, медиана содержания мочевой кислоты в плазме снизилась с 9,7 (начало исследования) до 1 мг/дл (после лечения расбуриказой). У остальных 66 больных она снизилась с 4,3 до 0,5 мг/дл ($p = 0,0001$). Медиана суточного содержания мочевой кислоты на фоне введения расбуриказы сохранялась на уровне 0,5 мг/дл. Содержание в сыворотке фосфора снизилось до нормы в течение 48 ч и статистически значимо уменьшалось у больных с гиперурикемией в течение 4 дней ($p = 0,0003$). Креатинин сыворотки снижался статистически значимо по прошествии 24 ч как у больных с гиперурикемией, так и без нее ($p = 0,0003$ и $p = 0,02$ соответственно). Важно отметить, что ни одному больному не потребовался диализ и ни у одного из них не отмечено серьезных симптомов СЛЮ, а также

серьезных нежелательных явлений, несмотря на то что у 17 больных появились антитела к расбуриказе.

В открытом многоцентровом исследовании S.C. Goldman et al. [16] сравнили введение расбуриказы с приемом аллопуринола внутрь у 52 детей с лимфомой ($n = 39$) или лейкозом ($n = 13$) с высоким риском развития СЛЮ. Все больные получали около 3 л/м² жидкости в сутки. На момент начала исследования среднее содержание мочевого кислоты в группе расбуриказы составило 7,1 мг/дл, в группе аллопуринола — 7,8 мг/дл. Средняя площадь под кривой «концентрация мочевого кислоты в плазме — время» в группе расбуриказы была статистически значимо ниже (128 ± 70 мг/дл/ч), чем в группе аллопуринола (329 ± 129 мг/дл/ч; $p < 0,0001$). Экспозиция мочевого кислоты в группе расбуриказы была в 2,6 раза ниже, чем в группе аллопуринола. Кроме того, в течение 4 ч после введения первой дозы расбуриказы содержание мочевого кислоты в плазме снизилось на 86 %, а после введения аллопуринола — лишь на 12 % ($p < 0,0001$). В группе расбуриказы в течение 4 сут среднее содержание креатинина уменьшилось с 1,44 до 1,02 нормального значения, в то время как в группе аллопуринола за тот же период содержание креатинина возросло с 1,32 до 1,47 нормального значения. У 1 больного, получавшего расбуриказу, возник тяжелый гемолиз. Ни одного случая недостаточности Г-6-ФД не отмечено.

В исследовании Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte изучалась эффективность и безопасность профилактического назначения расбуриказы во время первого курса ХТ у 100 взрослых больных с агрессивными формами НХЛ [28]. Больные получали 0,2 мг/кг/сут расбуриказы в течение 3–7 сут, начиная с первого дня ХТ или за сутки до нее. На момент начала исследования гиперурикемия (более 450 ммоль/л, или 7,56 мг/дл, мочевого кислоты) имела у 12 % больных. После первого введения расбуриказы содержание мочевого кислоты снижалось в течение 4 ч, и у всех пациентов, получавших расбуриказу не менее 3 дней, нормальное содержание мочевого кислоты сохранялось на протяжении всего цикла ХТ. Кроме того, не отмечено повышения концентрации креатинина, ни одному больному не потребовался диализ. Содержание других метаболитов, включая фосфор, кальций и калий, также контролировалось в течение исследования. Лечение расбуриказой переносилось хорошо, однако в 3 случаях его пришлось вскоре отменить из-за повышения активности печеночных ферментов III степени.

Фармакоэкономические аспекты почечной недостаточности, гемодиализа и синдрома лизиса опухоли

Помимо связанных с почечной недостаточностью осложнений и летальности необходимо учитывать и ее экономические последствия. S. Candrilli et al. [29] про-

анализировали выборку Health Care Utilization Project National Inpatient Sample за 1999 г., включившую примерно 7 млн эпикризов из 20 % муниципальных больниц США, причем около 600 000 больных, чьи данные вошли в анализ, страдали гемобластомами. При развитии острой почечной недостаточности, требующей диализа, средний срок госпитализации составил 21 день, а средние расходы на каждого больного — 51 990 долларов США. Для сравнения: у больных без острой почечной недостаточности средний срок госпитализации был равен 7 дням, а средние затраты — 9978 долларам. Европейский анализ данных 788 больных, проведенный L. Annemans et al. [4], также показал увеличение затрат на лечение в случае развития СЛЮ. В последнем исследовании средняя стоимость дополнительных медицинских мероприятий у больных с гиперурикемией, но без СЛЮ составила 672 евро, а при наличии гиперурикемии и СЛЮ затраты оказались примерно в 11 раз выше (7342 евро; $p < 0,0001$).

Таким образом, профилактика почечной недостаточности и/или гиперурикемии и СЛЮ должна привести к сокращению затрат на медицинскую помощь. Общеввропейский анализ, проведенный L. Annemans et al. [30], показал экономическую оправданность затрат на профилактику гиперурикемии/СЛЮ с помощью расбуриказы. В этом исследовании дополнительные затраты на профилактику делили на среднее количество сохраненных лет жизни и получали таким образом инкрементное отношение рентабельности, или расчетные затраты на сохраненный год жизни, — меру экономической значимости лечения расбуриказой. У детей с более высокой ожидаемой продолжительностью жизни рентабельность на сохраненный год жизни колебалась от 425 до 3054 евро в зависимости от страны; у взрослых, страдающих НХЛ или ОЛЛ, рентабельность профилактики варьировала от 23 794 до 41 383 евро на сохраненный год жизни.

Рекомендации

После анализа последних клинических данных и существующих стандартных подходов к профилактике и лечению СЛЮ в группах риска Группа экспертов сформулировала следующие рекомендации. Группа определила уровень доказательности и степень обоснованности рекомендаций на основе систематической оценки значимости клинических данных (табл. 6).

Рекомендации по ведению больных из групп высокого, промежуточного и низкого риска

Детям из группы высокого риска показано активное лечение; в группе низкого риска можно ограничиться наблюдением; группа промежуточного риска до сих пор точно не определена, то же относится и к мероприятиям в этой группе (рис. 2). Наилучшая стратегия борьбы с СЛЮ — это профилактика. Перво-

Таблица 6. Уровень доказательности и степень обоснованности рекомендаций

Уровень или степень	Тип доказательности/степень обоснованности
Уровень	
I	Данные получены в результате метаанализа большого количества хорошо спланированных контролируемых исследований. Рандомизированные исследования с небольшим количеством ложноположительных или ложноотрицательных результатов (высокая мощность)
II	Данные получены по крайней мере в одном хорошо спланированном экспериментальном исследовании. Рандомизированные исследования с большим количеством ложноположительных или ложноотрицательных результатов (низкая мощность)
III	Данные получены в хорошо спланированных квазиэкспериментальных исследованиях, таких как нерандомизированные исследования, контролируемые исследования с одной группой, исследования «до и после», когортные исследования или исследования типа «случай-контроль»
IV	Данные получены в хорошо спланированных неэкспериментальных исследованиях, таких как сравнительное и корреляционное описание, а также исследования отдельных случаев
V	Данные получены из описания клинических случаев и примеров
Степень	
A	Имеются доказательства I типа или согласующиеся результаты большого количества исследований II, III или IV типа
B	Имеются доказательства II, III или IV типа, и эти данные в целом не противоречат друг другу
C	Имеются доказательства II, III или IV типа, но эти данные противоречивы
D	Эмпирические доказательства минимальны или отсутствуют

очередное значение при этом имеет введение достаточного количества жидкости и поддержание адекватного диуреза.

У детей из группы высокого риска наряду с введением жидкости следует применять расбуриказу. Кроме того, этих больных нужно поместить в отделение интенсивной терапии или аналогичное, где можно орга-

низовать их мониторируемое наблюдение. Если имеется достаточное количество среднего медперсонала, ребенка можно оставить в обычном отделении под тщательным наблюдением при условии, что в случае ухудшения его состояния можно будет быстро осуществить перевод в отделение интенсивной терапии. Необходимо также уведомить нефролога о том, что больному может потребоваться диализ. Отсрочка противоопухолевой терапии до тех пор, пока не будут выполнены эти условия, поможет предупредить СЛЮ и его осложнения, но вследствие агрессивной природы многих опухолей решение нередко приходится принимать индивидуально, основываясь на состоянии больного (уровень доказательности II; степень обоснованности рекомендаций A).

При низком риске ограничиваются наблюдением. Оптимальная тактика в отношении больных из группы промежуточного риска уточняется, но если, несмотря на профилактическое применение аллопуринола, гиперурикемия все же возникла, рекомендуется назначение расбуриказы. В группе высокого риска показано активное лечение. Всем больным с промежуточным или высоким риском, а также больным с СЛЮ показано введение больших объемов жидкости. Расбуриказа рекомендуется для борьбы с гиперурикемией, связанной с СЛЮ, а также для начального лечения детей с высоким риском СЛЮ.

У детей из группы промежуточного риска помимо введения жидкости можно применять аллопуринол



Рис. 2. Алгоритм профилактики и лечения гиперурикемии

в качестве начального гипоурикемического лечения, которое описано выше в разделе «Применение аллопуринола». Альтернативой является введение одной дозы расбуриказы [31] (уровень доказательности V; степень обоснованности рекомендаций D).

Согласно решению Группы экспертов у детей с низкой вероятностью СЛЮ показана выжидательная тактика с тщательным наблюдением (уровень доказательности V; степень обоснованности рекомендаций D).

Вышеприведенные рекомендации справедливы и для взрослых, хотя FDA не одобрило расбуриказу для использования у взрослых и престарелых больных. Группа экспертов отметила, что в Европе расбуриказу применяли на начальном этапе лечения взрослых из групп высокого и промежуточного риска (уровень доказательности V; степень обоснованности рекомендаций B).

Лечение гиперурикемии

Введение жидкости. Как отмечалось выше, основным методом профилактики и лечения СЛЮ остается введение адекватного количества жидкости. Всем больным из групп высокого и промежуточного риска, а также пациентам с ЛСЛЮ или КСЛЮ показано введение большого количества жидкости, за исключением больных с почечной недостаточностью или олигурией. Важно добиться адекватного диуреза, т.е. выделения количества мочи, равного объему вводимой жидкости.

Детям в/в вводят 2–3 л/м²/сут (или 200 мл/кг/сут при массе тела до 10 кг; объем корректируют в зависимости от возраста больного, функции сердца и диуреза), причем 1/4 этого количества должен составлять 0,9 % раствор натрия хлорида, а остальное – 5 % раствор глюкозы. Тщательно следят за диурезом, поддерживая его на уровне 80–100 мл/м²/ч (при массе тела до 10 кг – 4–6 мл/кг/ч) [2]. Если признаков острой обструкции мочевых путей или гиповолемии нет, при необходимости можно назначить диуретики, чтобы поддержать диурез в пределах указанного диапазона. Из-за риска гиперкалиемии, гиперфосфатемии и/или выпадения осадка кальция фосфата растворы для в/в введения поначалу не должны содержать калий, кальций и фосфат. Кроме того, необходимо следить за тем, чтобы плотность мочи не превышала 1,010 [6] (уровень доказательности V; степень обоснованности рекомендаций D).

Рекомендации по проведению гидратации у взрослых такие же, как у детей. Объем вводимой жидкости должен превышать физиологическую потребность в 1–2 раза, а скорость диуреза составлять примерно 80–100 мл/м²/ч (уровень доказательности V; степень обоснованности рекомендаций D).

Ощелачивание. Исторически ощелачивание назначалось детям, получающим лечение по поводу гиперурикемии, особенно аллопуринол, чтобы облегчить

экскрецию мочевой кислоты в мочу. Однако такой подход в настоящее время не рекомендуется, поскольку нет четких доказательств его эффективности. Более того, ощелачивание повышает риск выпадения кристаллов кальция фосфата. 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. Группа экспертов не смогла прийти к единому мнению относительно ощелачивания у больных, получавших аллопуринол. Применению натрия бикарбоната у этой категории больных могут препятствовать высокие показатели pH мочи и уровень фосфата. На фоне лечения расбуриказой ощелачивания не требуется (уровень доказательности V; степень обоснованности рекомендаций D).

Применение аллопуринола

Применение аллопуринола может рассматриваться как вариант профилактики СЛЮ у больных с промежуточным риском (табл. 7). Аллопуринол противопоказан при аллергии к этому препарату в анамнезе, а также при развитии тяжелых аллергических реакций на его введение.

Детям аллопуринол назначают внутрь в дозе 50–100 мг/м² каждые 8 ч (максимальная суточная доза –

Таблица 7. Гипоурикемические средства [2]

Средство	Рекомендации
Аллопуринол	100 мг/м ² внутрь каждые 8 ч (суточная доза 10 мг/кг делится на 3 приема каждые 8 ч; максимальная суточная доза – 800 мг) или 200–400 мг/м ² /сут в/в за 1–3 введения (максимальная суточная доза 600 мг). При почечной недостаточности дозу снижают на 50 % и более. На фоне лечения аллопуринолом дозу 6-меркаптопурина и/или азатиоприна снижают на 65–75 %. При совместном применении с аллопуринолом может потребоваться коррекция доз дикумарола, тиазидных диуретиков, хлорпропамида, циклоспорина
Расбуриказ	Противопоказана при недостаточности Г-6-ФД, а также при наличии в анамнезе анафилактического шока, аллергических реакций, гемолиза или метгемоглобинемии в ответ на введение расбуриказы или любого из наполнителей. Вводят в/в в течение 30 мин, дозы приведены в табл. 8. Регулярно определяют содержание мочевой кислоты, и на его основе корректируют дозу; пробу крови сразу же помещают на лед, чтобы избежать разрушения расбуриказой мочевой кислоты <i>ex vivo</i> . В 10 % случаев появляются антитела к расбуриказе

300 мг/м²) или 10 мг/кг/сут, разделенные таким образом, чтобы обеспечить прием каждые 8 ч (максимальная суточная доза – 800 мг). Если больной не может принимать аллопуринол внутрь, его можно назначить в/в в дозе 200–400 мг/м²/сут, разделенные на 1–3 введения (максимальная суточная доза – 600 мг) [19, 31].

У больных из группы промежуточного риска лечение аллопуринолом должно быть начато не позднее чем за 12–24 ч до начала индукционной ХТ. Лечение продолжают до нормализации уровня мочевой кислоты и уменьшения массы опухолевых клеток, а также содержания лейкоцитов и других лабораторных показателей до значений, соответствующих низкому риску развития СЛЮ (см. табл. 7). Необходимо подчеркнуть, что аллопуринол тормозит синтез мочевой кислоты и не влияет на мочевую кислоту, образовавшуюся до его применения. Следовательно, у больных с уже имеющейся гиперурикемией (> 450 мкмоль/л, или 7,5 мг/дл) предпочтительно проводить лечение расбуриказой (уровень доказательности II; степень обоснованности рекомендаций В).

Аллопуринол также повышает концентрацию в сыворотке предшественников мочевой кислоты – ксантина и гипоксантина [18]. Из-за низкой растворимости ксантина в моче существует риск выпадения кристаллов ксантина в почечных канальцах, что может вызвать их острую обструкцию. Кроме того, аллопуринол замедляет разрушение и других пуринов, особенно 6-меркаптопурина, поэтому при совместном применении с аллопуринолом рекомендуется снизить дозу 6-меркаптопурина и/или азатиоприна на 50–70 %.

Поскольку аллопуринол выводится почками, у больных с почечной недостаточностью рекомендуется снизить его дозу на 50 %. Возможно лекарственное взаимодействие с дикумаролом, урикозурическими средствами, тиазидными диуретиками, ампициллином/амоксциллином, циклофосфамидом и другими цитостатиками, хлорпропамидом и циклоспорином.

Рекомендации по дозам и введению аллопуринола у взрослых такие же, как у детей. Лечение аллопуринолом нужно начать за 1–2 дня до индукционной ХТ и продолжать в течение 3–7 дней, ориентируясь на

риск СЛЮ (уровень доказательности II; степень обоснованности рекомендаций В).

Применение расбуриказы

Рекомбинантная уратоксидаза (расбуриказа) показана детям с гиперурикемией, связанной с ЛСЛЮ или КСЛЮ, а также для начального лечения больных с высоким риском СЛЮ (см. табл. 5). Больным из группы промежуточного риска расбуриказа рекомендуется, если гиперурикемия возникла несмотря на профилактическое применение аллопуринола (уровень доказательности II; степень обоснованности рекомендаций В).

Расбуриказа противопоказана больным с недостаточностью Г-6-ФД (некоторые пациенты из стран Африки, Средиземноморья или Юго-Восточной Азии), беременным и кормящим женщинам [21]. Предварительная диагностика недостаточности Г-6-ФД строится на тщательном сборе анамнеза (особое внимание обращают на лекарственную гемолитическую анемию в анамнезе и этническую принадлежность) и полуколичественных лабораторных пробах. Для постановки окончательного диагноза рекомендуются такие исследования, как определение никотинамидадениндинуклеотидфосфата в эритроцитах. Опыт применения расбуриказы у больных с бронхиальной астмой или выраженными атопическими реакциями в анамнезе ограничен.

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. Однако данные исследований, в которых расбуриказа использовалась еще до одобрения FDA инструкции по ее применению, свидетельствуют о том, что препарат эффективен и в меньших дозах и при меньшей длительности применения. Таким образом, согласно практическому опыту экспертов, доза расбуриказы должна составлять 0,1–0,2 мг/кг в зависимости от того, предполагается ли ее использовать для профилактики или для лечения (табл. 8). Длительность лечения может колебаться от 1 до 7 дней [13, 14, 27, 28, 32]; в исследовании, в котором у 1069 больных расбуриказу приме-

Таблица 8. Рекомендуемые дозы расбуриказы

Риск СЛЮ	Исходное содержание мочевой кислоты		Доза, мг/кг	Продолжительность ^a
	мг/дл	ммоль/л		
Высокий	> 7,5	450	0,20	Определяется содержанием мочевой кислоты в плазме
Промежуточный	< 7,5	450	0,15	Определяется содержанием мочевой кислоты в плазме
Низкий	< 7,5	450	0,1 ^b	Определяется по клиническим признакам

Примечание. ^a – средняя длительность терапии составляет 2 дня, но может колебаться от 1 до 7 дней;

^b – по меньшей мере в одном из клинических исследований с успехом применялись более низкие дозы – до 0,05 мг/кг.

няли до ее регистрации, средняя длительность лечения составила 3 дня [14]. Важно регулярно определять содержание мочевой кислоты и использовать руководство по коррекции доз расбуриказы. В некоторых случаях, например при массивном лизисе опухоли, частоту введения необходимо повысить до 2 раз в сутки. Длительность лечения зависит от содержания мочевой кислоты в плазме и должна определяться лечащим врачом. Если содержание мочевой кислоты низкое или не определяется, введение расбуриказы не показано.

Серьезные побочные реакции встречаются редко и включают анафилактический шок, сыпь, гемолиз, метгемоглобинемию, лихорадку, нейтропению (в сочетании с лихорадкой и без нее), расстройства дыхания, сепсис и мукозит. Другие побочные реакции: тошнота, рвота, повышение температуры тела, головная боль и диарея.

При комнатной температуре расбуриказа разрушает мочевую кислоту в пробах крови, тем самым снижая точность измерений. Поэтому пробу крови после взятия сразу помещают на лед и держат в таких условиях до завершения анализа, который желательнее провести в ближайшие 4 ч с момента получения материала.

Рекомендации по применению расбуриказы у взрослых такие же, как у детей. Аллергия в анамнезе не является противопоказанием к назначению расбуриказы в отличие от гиперчувствительности к уратоксидазе. Данных по использованию расбуриказы в подобных

случаях очень мало, так как этих больных исключали из клинических исследований. Однако описания отдельных случаев показывают, что расбуриказа может применяться у больных с аллергией в анамнезе без серьезных нежелательных явлений; клиническое исследование, включающее этих больных, продолжается.

Согласно решению Группы экспертов после начала лечения расбуриказой в последующем применении аллопуринола нет необходимости. Однако в настоящее время нет данных о том, улучшается или ухудшается исход лечения, если после использования расбуриказы назначается аллопуринол. Этот вопрос изучается в проходящем в настоящее время исследовании.

Лечение гиперфосфатемии

Особую значимость лечение гиперфосфатемии имеет у детей (табл. 9).

Если симптомы гиперфосфатемии отсутствуют, лечение начинают с того, что прекращают инфузии растворов, содержащих фосфат, поддерживают адекватную гидратацию и начинают вводить препараты, связывающие фосфат. При тяжелой гиперфосфатемии прибегают к гемодиализу, перитонеальному диализу или непрерывной вено-венозной гемофильтрации (уровень доказательности V; степень обоснованности рекомендаций D).

Назначают алюминия гидроксид перорально или через назогастральный зонд; суточную дозу 50–150 мг/кг

Таблица 9. Коррекция электролитных нарушений [14]

Нарушение	Рекомендации
Гиперфосфатемия	
Умеренная, > 2,1 ммоль/л	Избегать введения фосфата в/в. Назначить средство, связывающее фосфат
Тяжелая	Диализ, НАВГф, НВВГф, НАВГд, НВВГд
Гипокальциемия, < 1,75 ммоль/л	
Бессимптомная	Лечения не требуется
С клиническими проявлениями	Кальция глюконат 50–100 мг/кг в/в медленно под контролем электрокардиограммы (ЭКГ)
Гиперкалиемия	
Умеренная и бессимптомная, > 6 ммоль/л	Избегать введения калия в/в и внутрь. Мониторирование ЭКГ и сердечного ритма. Полистиролсульфонат натрия
Тяжелая (> 7 ммоль/л) и/или с клиническими проявлениями	Вышеперечисленное + при опасных для жизни аритмиях – 100–200 мг/кг глюконата кальция в/в медленно. Инсулин короткого действия (0,1 ЕД/кг в/в) + 25 % раствор глюкозы (2 мл/кг в/в). Может назначаться бикарбонат натрия (1–2 мЭкв/кг в/в струйно), чтобы стимулировать перемещение калия внутрь клеток. При этом бикарбонат натрия и препараты кальция нельзя вводить через один катетер или систему для инфузий. Диализ
Почечная недостаточность (уремия)	Коррекция водно-электролитного баланса. Коррекция содержания мочевой кислоты и фосфата. Коррекция доз препаратов, которые выводятся почками. Гемодиализ или перитонеальный диализ. Гемофильтрация (НАВГф, НВВГф, НАВГд, НВВГд)

Примечание. НАВГф – непрерывная артериовенозная гемофильтрация; НВВГф – непрерывная вено-венозная гемофильтрация; НАВГд – непрерывный артериовенозный гемодиализ; НВВГд – непрерывный вено-венозный гемодиализ.

делят так, чтобы обеспечить прием каждые 6 ч [2]. Прием алюминия гидроксида должен быть ограничен 1–2 сут, чтобы избежать его кумулятивной токсичности. Если ребенок отказывается принимать препарат из-за неприятного вкуса, в качестве альтернативы можно использовать другие средства, связывающие фосфат, например кальция карбонат (при низком содержании кальция в сыворотке), севеламера гидрохлорид и лантана гидрохлорид [33]. Кальция карбонат противопоказан при повышенном содержании кальция в сыворотке. Гемодиализ обеспечивает лучший клиренс фосфата, чем непрерывная вено-венозная гемофильтрация или перитонеальный диализ [34].

Вышеприведенные рекомендации справедливы и для взрослых (уровень доказательности V; степень обоснованности рекомендаций D).

Лечение гиперкалиемии

При сохраняющемся риске СЛО детям нельзя давать внутрь и вводить в/в растворы, содержащие калий (см. табл. 9). При содержании калия в сыворотке более 7,0–7,5 мЭкв/л или расширении комплекса QRS требуется принятие экстренных мер.

При отсутствии симптомов гиперкалиемии стандартом лечения служит полистиролсульфонат натрия; его вводят в дозе 1 г/кг вместе с 50 % раствором сорбита внутрь или ректально. У больных с нейтропенией последнего пути введения нужно избегать [2]. При наличии симптомов гиперкалиемии рекомендуется более активная тактика, например введение инсулина короткого действия (0,1 ЕД/кг в/в) и глюкозы (инфузия 25 % раствора в дозе 2 мг/кг) [2]. Для стимуляции притока калия внутрь клеток можно ввести натрия бикарбонат (1–2 мЭкв/кг в/в струйно). Для устранения аритмий, угрожающих жизни, можно использовать 100–200 мг/кг кальция глюконата в виде медленной инфузии под контролем ЭКГ. Необходимо подчеркнуть, что натрия бикарбонат и препараты кальция нельзя смешивать, вводя через одну систему для инфузий или один венозный катетер (уровень доказательности V; степень обоснованности рекомендаций D).

Повышенное содержание калия необходимо сразу же подтвердить, взяв еще одну пробу крови, чтобы исключить псевдогиперкалиемию, вызванную гемолизом. Показано тщательное наблюдение за ЭКГ и ритмом сердца, а также концентрацией электролитов.

Вышеприведенные рекомендации справедливы и для взрослых (уровень доказательности V; степень обоснованности рекомендаций D).

Лечение гипокальциемии

При отсутствии у ребенка симптомов гипокальциемии вмешательства не рекомендуются [2] (см. табл. 9). При гипокальциемии с клиническими проявлениями можно использовать кальция глюконат в дозе 50–100 мг/кг,

который вводят в/в медленно под контролем ЭКГ (уровень доказательности V; степень обоснованности рекомендаций D).

Необходимо соблюдать осторожность, поскольку повышенная концентрация кальция увеличивает риск осаждения кальция фосфата с последующей обструкцией почечных канальцев [2]. При высоком содержании фосфата Группа экспертов рекомендует проконсультироваться у нефролога.

Вышеприведенные рекомендации справедливы и для взрослых (уровень доказательности V; степень обоснованности рекомендаций D).

Рекомендации по наблюдению (варианты и оценка клинических исследований и методов)

После начала ХТ у детей из группы высокого риска клинические и лабораторные параметры СЛО проверяют каждые 4–6 ч. Параметры СЛО включают содержание мочевой кислоты, фосфата, калия, кальция, креатинина и ЛДГ, а также объем вводимой жидкости и диурез. Во всех случаях содержание мочевой кислоты определяют через 4 ч после введения расбуриказы, а затем — каждые 6–8 ч до разрешения СЛО, например до нормализации активности ЛДГ (уровень доказательности V; степень обоснованности рекомендаций D).

В случаях высокого риска СЛО (например, у больных с лимфомой Беркитта) по возможности перед началом ХТ следует обеспечить условия для быстрого перевода в отделение интенсивной терапии.

За взрослыми больными с промежуточным риском СЛО Группа экспертов рекомендует наблюдать по меньшей мере 24 ч после завершения ХТ. В случае полихимиотерапии, когда различные препараты вводятся в течение нескольких дней, в первом цикле наблюдение продолжают в течение 24 ч после введения последнего препарата. Если расбуриказа не использовалась, содержание электролитов определяют через 8 ч после ХТ, что может потребовать госпитализации на 1 ночь. Группа экспертов заключила, что, если СЛО не развился в течение 2 сут, вероятность его возникновения, по существу, нулевая (уровень доказательности V; степень обоснованности рекомендаций D).

Рекомендации по использованию диализа

У детей с высоким риском СЛО цитотоксическую ХТ можно проводить только в том случае, если имеется доступ к диализу. Хотя с введением в практику расбуриказы частота выполнения диализа снизилась, эта процедура требуется 3 % больных (1,5 % детей и 5 % взрослых) [14]. Поэтому о наличии больных с высоким риском следует заранее известить нефролога. Группа экспертов рекомендует немедленно проконсультироваться с нефрологом в следующих случаях: низкий диурез, содержание фосфата остается на одном уровне или растет либо возникает гипокальциемия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Van den Berghe G. Purine and pyrimidine metabolism between millennia: what has been accomplished, what has to be done? *Adv Exp Med Biol* 2000;486:1–4.
2. Cairo M.S., Bishop M. Tumour lysis syndrome: New therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol* 2004;127:3–11.
3. Wössmann 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;82:160–5.
4. Annemans L., Moeremans K., Lamotte M. et al. Incidence, medical resource utilisation and costs of hyperuricemia and tumour lysis syndrome in patients with acute leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in four European countries. *Leuk Lymphoma* 2003;44:77–83.
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.
6. McCroskey R.D., Mosher D.F., Spencer C.D. et al. Acute tumor lysis syndrome and treatment response in patients treated for refractory chronic lymphocytic leukemia with short-course, high-dose cytosine arabinoside, cisplatin, and etoposide. *Cancer* 1990;66:246–50.
7. Conger J.D., Falk S.A. Intrarenal dynamics in the pathogenesis and prevention of acute urate nephropathy. *J Clin Invest* 1977;59:786–93.
8. Cheson B.D., Frame J.N., Vena D. et al. Tumor lysis syndrome: an uncommon complication of fludarabine therapy of chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 1998;16:2313–20.
9. Kunkel L., Wong A., Maneatis T. et al. Optimizing the use of rituximab for treatment of B-cell non-Hodgkin's lymphoma: a benefit-risk update. *Semin Oncol* 2000;27(6 Suppl 12):53–61.
10. Laboureur P., Langlois C. [Urate oxidase of *Aspergillus flavus*. I. Isolation, purification, properties]. *Bull Soc Chim Biol (Paris)* 1968;50:811–25.
11. Laboureur P., Langlois C. [Urate oxidase of *Aspergillus flavus*. II. Metabolism, inhibition, specificity]. *Bull Soc Chim Biol (Paris)* 1968;50:827–41.
12. Baeksgaard L., Sorensen J.B. Acute tumor lysis syndrome in solid tumors: a case report and review of the literature. *Cancer Chemother Pharmacol* 2003;51:187–92.
13. Bosly A., Sonet A., Pinkerton C.R. et al. Rasburicase (recombinant urate oxidase) for the management of hyperuricemia in patients with cancer: report of an international compassionate use study. *Cancer* 2003;98:1048–54.
14. Jeha S., Kantarjian H., Irwin D. et al. Efficacy and safety of rasburicase, a recombinant urate oxidase (Elitek), in the management of malignancy-associated hyperuricemia in pediatric and adult patients: final results of a multicenter compassionate use trial. *Leukemia* 2005;19:34–8.
15. Jones D.P., Mahmoud H., Chesney R.W. Tumor lysis syndrome: pathogenesis and management. *Pediatr Nephrol* 1995;9:206–12.
16. Goldman S.C., Holcenberg J.S., Finklestein J.Z. et al. A randomized comparison between rasburicase and allopurinol in children with lymphoma or leukemia at high risk for tumor lysis. *Blood* 2001;97:2998–3003.
17. Ten Harkel A.D., Kist-Van Holthe J.E., Van Weel M. et al. Alkalinization and the tumor lysis syndrome. *Med Pediatr Oncol* 1998;31:27–8.
18. Spector T. Inhibition of urate production by allopurinol. *Biochem Pharmacol* 1977;26:355–8.
19. Smalley R.V., Guaspari A., Haase-Statz S. et al. Allopurinol: intravenous use for prevention and treatment of hyperuricemia. *J Clin Oncol* 2000;18:1758–63.
20. Jeha S. Tumor lysis syndrome. *Semin Hematol* 2001;38(4 Suppl 10):4–8.
21. Yeldandi A.V., Yeldandi V., Kumar S. et al. Molecular evolution of the urate oxidase-encoding gene in hominoid primates: nonsense mutations. *Gene* 1991;109:281–4.
22. Kissel P., Lamarche M., Royer R. Modification of uricaemia and the excretion of uric acid nitrogen by an enzyme of fungal origin. *Nature* 1968;217:72–4.
23. Masera G., Jankovic M., Zurlo M.G. et al. Urate-oxidase prophylaxis of uric acid-induced renal damage in childhood leukemia. *J Pediatr* 1982;100:152–5.
24. Ducros J., Saingra S., Rampal M. et al. Hemolytic anemia due to G6PD deficiency and urate oxidase in a kidney-transplant patient. *Clin Nephrol* 1991;35:89–90.
25. Pui C.H., Relling M.V., Lascombes F. et al. Urate oxidase in prevention and treatment of hyperuricemia associated with lymphoid malignancies. *Leukemia* 1997;11:1813–6.
26. Patte C., Sakiroglu O., Sommelet D. European experience in the treatment of hyperuricemia. *Semin Hematol* 2001;38(4 Suppl 10):9–12.
27. Pui C.H., Mahmoud H.H., Wiley J.M. et al. Recombinant urate oxidase for the prophylaxis or treatment of hyperuricemia in patients with leukemia or lymphoma. *J Clin Oncol* 2001;19:697–704.
28. Coiffier B., Mounier N., Bologna S. et al. Efficacy and safety of rasburicase (recombinant urate oxidase) for the prevention and treatment of hyperuricemia during induction chemotherapy of aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Results of the GRAAL1 (Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte Trial on Rasburicase Activity in Adult Lymphoma) study. *J Clin Oncol* 2003;21:4402–6.
29. Candrilli S., Bell T., Irish W. et al. A comparison of inpatient length of stay and costs among patients with hematological malignancies (excluding Hodgkin's disease) associated with and without acute renal failure. *Clin Lymph Myeloma* 2008;8:44–51.
30. Annemans L., Moeremans K., Lamotte M. et al. Pan-European multicentre economic evaluation of recombinant urate oxidase (rasburicase) in prevention and treatment of hyperuricaemia and tumour lysis syndrome in haematological cancer patients. *Support Care Cancer* 2003;11:249–57.
31. Feusner J., Farber M.S. Role of intravenous allopurinol in the management of acute tumor lysis syndrome. *Semin Oncol* 2001;28(2 Suppl 5):13–8.
32. Pui C.H., Jeha S., Irwin D., Camitta B. Recombinant urate oxidase (rasburicase) in the prevention and treatment of malignancy-associated hyperuricemia in pediatric and adult patients: results of a compassionate-use trial. *Leukemia* 2001;15:1505–9.
33. Friedman E.A. An introduction to phosphate binders for the treatment of hyperphosphatemia in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2005;96: S2–S6.
34. Ueng S. Rasburicase (Elitek): a novel agent for tumor lysis syndrome. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2005;18:275–9.