

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
имени Н.Н. Петрова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России)
Отдел учебно-методической работы

**Ткаченко Е.В., Служев М.И., Глущенко В.А.,
Розенгард С.А., Веденин Я.О., Филатова Л.В.,
Волченков С.А., Каспаров Б.С., Рогачев М. В.,
Беляев А. М.**

**Синдром лизиса опухоли:
диагностика и лечение**

Учебное пособие

Санкт-Петербург
2025

УДК:616-006-001.2-07-08(07)

ББК:55.6я7

Ткаченко Е.В., Служев М.И., Глущенко В.А., Филатова Л.В., Волченков С.А, Каспаров Б.С., Рогачев М.В., Беляев А.М. Синдром лизиса опухоли: диагностика и лечение – Санкт-Петербург: НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, 2025. – 48 с.

ISBN 978-5-6051651-5-6

Рецензент: Шлык Ирина Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России

В учебном пособии освещаются клинические проявления и диагностические критерии синдрома лизиса опухоли. В пособии приведена подробная информация по патогенезу и этиологии синдрома лизиса опухоли, представлены примеры современных методов профилактики и лечения этого грозного осложнения.

Учебное пособие предназначено для врачей-онкологов, для врачей, работающих с онкологическими больными, для врачей анестезиологов-реаниматологов, для научных сотрудников, участвующих в процессах изучения различных проблем онкологических заболеваний, а также для обучающихся в системе высшего образования (аспирантура, ординатура, специалитет) и дополнительного профессионального образования (повышение квалификации, профессиональная переподготовка).

Утверждено
в качестве учебного пособия
Ученым советом ФГБУ «НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Петрова» Минздрава России
протокол № 6 от 27 мая 2025 г.

ISBN 978-5-6051651-5-6

© Ткаченко Е.В. Коллектив авторов, 2025

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений	5
Введение	6
Глава 1. Определение синдрома лизиса опухоли	7
1.1. Клинические проявления синдрома лизиса опухоли	7
1.2. Критерии синдрома лизиса опухоли Каиро-Бишопа	8
Глава 2. Патогенез синдрома лизиса опухоли	10
Глава 3. Этиология и факторы риска синдрома лизиса опухоли	13
3.1. Факторы риска синдрома лизиса опухоли	13
3.2. Гематологические злокачественные новообразования	14
3.3. Синдром лизиса опухоли в отдельных случаях	16
Глава 4. Стратификация риска развития синдрома лизиса опухоли	17
4.1. История создания системы стратификации синдрома лизиса опухоли	17
4.2. Риски развития синдрома лизиса опухоли	17
4.2.1. Высокий риск развития синдрома лизиса опухоли	17
4.2.2. Промежуточный риск развития синдрома лизиса опухоли	18
4.2.3. Низкий риск развития синдрома лизиса опухоли	19
4.3. Опухолевая стратификация риска развития синдрома лизиса опухоли	19
4.4. Прогностическая модель синдрома лизиса опухоли при остром лейкозе	21
Глава 5. Профилактика синдрома лизиса опухоли	25
5.1. Внутривенная гидратация	25
5.2. Гипоурикемические средства	26
5.3. Ограничения терапии синдрома лизиса опухоли	26
Глава 6. Лечение синдрома лизиса опухоли	30
6.1. Электролитные нарушения	30
6.2. Показания к заместительной почечной терапии	31
Заключение	33

Контрольные вопросы	34
Тестовые задания	36
Список литературы	46

Список сокращений

АКЛ	– анапластическая крупноклеточная лимфома
ВГН	– верхняя граница нормы
ДКВКЛ	– диффузная крупно-В-клеточная лимфома
КО	– ксантиноксидаза
ЛДГ	– лактатдегидрогеназа
ЛХ	– лимфома Ходжкина
МКЛ	– мантийноклеточная лимфома
МРЛ	– мелкоклеточный рак легкого
ОМЛ	– острый миелолейкоз
ОЛЛ	– острый лимфобластный лейкоз
ОПП	– острое повреждение почек
ПТКЛ	– периферическая Т-клеточная лимфома
СН	– сердечная недостаточность
СЛО	– синдром лизиса опухоли.
ТКЛВ	– Т-клеточная лимфома/лейкемия взрослых
ФЛ	– фолликулярная лимфома
ХМЛ	– хронический миелолейкоз
ХЛЛ	– хронический лимфоцитарный лейкоз
Bulky	– большая опухолевая нагрузка
СAR–Т терапия	– Т-клеточная терапия химерными антигенными рецепторами
MALT	– экстранодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны
pH	– мера определения кислотности водных растворов (водородный показатель)
WBC	– лейкоциты

Введение

Синдром лизиса опухоли – потенциально опасное для жизни состояние, которое возникает преимущественно у пациентов, проходящих цитотоксическое лечение по поводу быстро растущих злокачественных новообразований, но может встречаться и при других опухолях при использовании высокоэффективных таргетных препаратов.

Данный синдром характеризуется серьезными электролитными нарушениями, которые могут привести к сердечной аритмии и почечной недостаточности. В связи с этим необходимо обучение медицинского персонала по стратификации риска, выявлению и лечению этого синдрома.

Данное учебное пособие предназначено для использования в клинической практике врачами-онкологами, анестезиологами-реаниматологами, гематологами для предотвращения, раннего выявления и лечения синдрома лизиса опухоли, а также изучения методов безопасного введения препаратов с целью повышения качества оказания медицинской помощи.

Глава 1.

Определение синдрома лизиса опухоли

Синдром лизиса опухоли (СЛО) – это неотложное онкологическое состояние, вызванное массивным лизисом опухолевых клеток на фоне проведения противоопухолевого лекарственного лечения и характеризующееся выбросом в кровь большого количества калия, фосфатов и нуклеиновых кислот.

Синдром лизиса опухоли сопровождается припадками, аритмией, острым повреждением почек (ОПП) и мышечными спазмами.

1.1. Клинические проявления синдрома лизиса опухоли

Симптомы, связанные с синдромом лизиса опухоли, в значительной степени отражают сопутствующие метаболические нарушения (гиперкалиемию, гиперфосфатемию и гипокальциемию). К ним относятся:

- тошнота, рвота, диарея, анорексия;
- гематурия;
- сердечная недостаточность, сердечные аритмии;
- судороги, мышечные спазмы, тетания;
- летаргия, обмороки и возможная внезапная смерть.

Отложения мочевой кислоты или фосфата кальция обычно не вызывают симптомов со стороны мочевыводящих путей, хотя боль в боку может возникать при образовании камней в почечной лоханке или мочеточнике.

Анализ мочи обычно показывает наличие большого количества кристаллов мочевой кислоты или аморфных уратов в кислой моче, но иногда он относительно нормален из-за отсутствия выведения из нефронов (рис. 1).

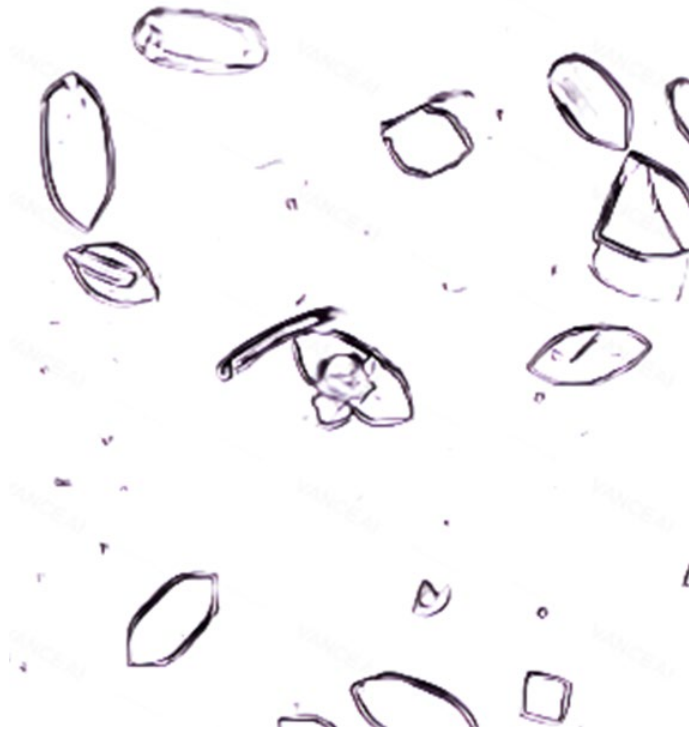


Рис. 1. Кристаллы мочевой кислоты в моче [оригинальный рисунок].

1.2. Критерии синдрома лизиса опухоли Каиро-Бишопа

Лабораторный синдром лизиса опухоли выставляется при изменении двух и более лабораторных показателей в течение трех дней до или в течение семи дней после проведения цитотоксической терапии [1].

К изменениям лабораторных показателей относятся: увеличение уровня мочевой кислоты, калия и фосфора и уменьшение уровня кальция (табл. 1).

Таблица 1

Лабораторные критерии синдрома лизиса опухоли
[оригинальная таблица]

Показатель	Значение	Изменение по сравнению с базовым уровнем
Мочевая кислота	≥ 476 мкмоль/л	Увеличение на 25 %
Калий	$\geq 6,0$ ммоль/л	Увеличение на 25 %
Фосфор	$\geq 2,1$ ммоль/л для детей или $\geq 1,45$ ммоль/л для взрослых	Увеличение на 25 %
Кальций	$\leq 1,75$ ммоль/л	Снижение на 25%

Клинический синдром лизиса опухоли выставляется при наличии лабораторного синдрома лизиса опухоли в комбинации с хотя бы 1 клиническим критерием: увеличение уровня креатинина, наличие аритмии или припадка (табл. 2) [1].

Таблица 2

Клинические критерии синдрома лизиса опухоли
[оригинальная таблица]

Осложнение	Степень тяжести					
	0	1	2	3	4	5
Креатинин	$\leq 1,5 \times$ ВГН	$1,5 \times$ ВГН	$> 1,5-3,0 \times$ ВГН	$> 3,0-6,0 \times$ ВГН	$> 6,0 \times$ ВГН	Смерть
Аритмия	-	Вмешательство не показано	Показано плановое вмешательство	Симптомная или неконтролируемая медикаментозно	Жизнеугрожающая (СН, гипотензия, синкопе, шок)	Смерть
Припадок	-	-	Однократный генерализованный или контролируемые препаратами	Изменение сознания или плохой медикаментозный контроль	Эпилептический статус, трудноизлечимая эпилепсия	Смерть

Примечания:

СЛЮ – синдром лизиса опухоли;

ВГН – верхняя граница нормы;

СН – сердечная недостаточность.

Глава 2. Патогенез синдрома лизиса опухоли

Патогенез синдрома лизиса опухоли обусловлен преимущественно тремя изменениями: гиперурикемией, гиперфосфатемией и гиперкалиемией.

Гиперурикемия является следствием катаболизма пуриновых нуклеиновых кислот до гипоксантина и ксантина, а затем до мочевой кислоты через фермент ксантиноксидаза (рис. 2 – *часть изображений сгенерированы с помощью нейросети «Кандинский»). Мочевая кислота плохо растворима в воде. И поэтому чрезмерная экскреция мочевой кислоты приводит к осаждению кристаллов в почечных канальцах и острому повреждению почек.



Рис. 2. Метаболизм пуриновых кислот: КО – ксантиноксидаза; А – опухолевые клетки рядом с кровеносным сосудом; Б – осаждение кристаллов в почке; В – кристаллы мочевой кислоты в моче [оригинальный рисунок].

Известно, что концентрация фосфора в опухолевых клетках в 4 раза выше, чем в здоровых клетках. Быстрый распад опухоли приводит к **гиперфосфатемии** (рис. 3 – *часть изображений сгенерированы с помощью нейросети «Кандинский»).



Рис. 3. Клинические проявления гиперфосфатемии: А – припадок; Б – осаждение кристаллов в почке; В – кристаллы фосфата кальция в моче [оригинальный рисунок].

При этом фосфаты связываются с кальцием, вызывая вторичную гипокальциемию, приводящую к тетании или судорогам. Отложения фосфата кальция (нефрокальциноз) приводят к острому повреждению почек (ОПП).

Гиперкалиемия является наиболее опасным и тяжелым осложнением синдрома лизиса опухоли. Она возникает на 1-3 сутки после проведения химиотерапии.

При распаде опухоли весь внутриклеточный калий (что составляет 98% всего калия в организме) попадает в кровь. И вызывает мышечную слабость, диарею, рвоту, аритмии (при уровне калия >6

ммоль/л).

На ЭКГ характерным изменением вначале является высокий зубец Т. При нарастании гиперкалиемии – уплощение зубца р, затем расширение комплекса QRS и, наконец, синусоида (рис. 4).



Рис. 4. Изменения на ЭКГ при гиперкалиемии: А – изменения ЭКГ (отсутствие зубца р, расширение комплекса QRS, высокий зубец Т); Б – стадии изменений на ЭКГ при нарастании гиперкалиемии [оригинальный рисунок].

Глава 3. Этиология и факторы риска синдрома лизиса опухоли

Рассмотрим этиологию и факторы риска синдрома лизиса опухоли.

3.1. Факторы риска синдрома лизиса опухоли

К опухолевым факторам риска относят:

- быстрый рост опухоли;
- высокую чувствительность опухоли к лечению;
- большую опухолевую массу (например, диаметр опухоли >10 см, уровень лейкоцитов $>50 \times 10^9/\text{л}$, ЛДГ до лечения в 2 раза и более выше верхней границы нормы, вовлечение костного мозга).

К факторам риска со стороны пациента относят:

- гиперурикемию (>446 мкмоль/л) и гиперфосфатемию ($>1,44$ мкмоль/л) ДО начала лечения;
- наличие нефропатии;
- олигурию и/или кислую рН мочи;
- обезвоживание, уменьшение объема или недостаточную гидратацию во время лечения.

Отдельно стоит отметить важность нарушения функции почек как фактора риска развития синдрома лизиса опухоли, которая была проиллюстрирована на примере 102 пациентов с неходжкинской лимфомой высокой степени злокачественности [2].

Пациенты с исходным уровнем креатинина сыворотки >132 мкмоль/л имели заметно более высокий уровень клинического синдрома лизиса опухоли, чем пациенты с более низким уровнем креатинина сыворотки (36% против 2%, $p=0,01$).

Пациенты с почечной недостаточностью подвергаются повышенному риску метаболических осложнений после химиотерапии и должны находиться под тщательным наблюдением.

3.2. Гематологические злокачественные новообразования

На рисунке 5 представлены данные из исследования по абсолютному количеству пациентов, у которых возник синдром лизиса в зависимости от типа злокачественного новообразования [1].

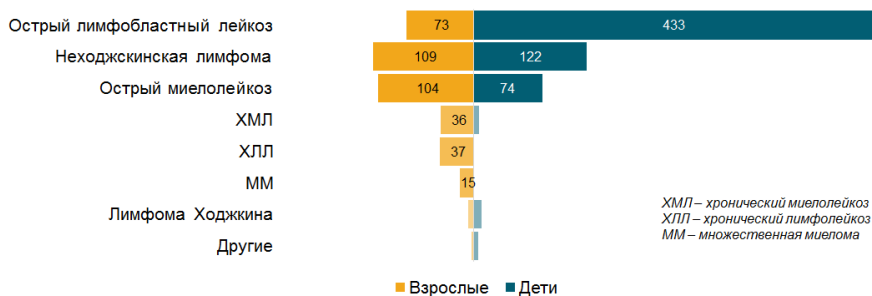


Рис. 5. Количество случаев синдрома лизиса опухоли по происхождению опухоли: слева (оранжевым) обозначены взрослые, справа (синим) – дети [оригинальный рисунок].

Топ 3 злокачественных новообразований, ассоциированных с синдромом лизиса опухоли у взрослых и детей, это острый лимфобластный лейкоз, неходжкинская лимфома и острый миелолейкоз. У взрослых также стоит помнить о синдроме лизиса опухоли при таких опухолях, как хронический миелолейкоз, хронический лимфолейкоз и множественная миелома.

Наиболее часто синдром лизиса опухоли встречается при неходжкинской лимфоме высокой степени злокачественности – 42% [2]. При лимфоме Беркитта [3] и остром миелоидном лейкозе [4] синдром лизиса опухоли встречается в 2 раза реже (табл. 3).

Таблица 3

Частота развития синдрома лизиса опухоли
[оригинальная таблица]

Тип опухоли	Общий СЛО	Лабораторный СЛО	Клинический СЛО
Неходжкинская лимфома высокой степени злокачественности	42%	36%	6%
Лимфома/Лейкоз Беркитта	30%	27%	12%
Острый миелоидный лейкоз	17%	12%	5%

Примечание: СЛО – синдром лизиса опухоли.

В связи с появлением ряда новых высокоэффективных таргетных препаратов синдром лизиса опухоли начал встречаться и при других злокачественных новообразованиях, которым этот синдром ранее был не свойственен [5]:

- венетоклак, ингибитор В-клеточной лимфомы 2, используемый при хроническом лимфоцитарном лейкозе и остром миелолейкозе [6, 7]. В некоторых случаях стратегия постепенного ступенчатого повышения дозы венетоклакса при хроническом лимфоцитарном лейкозе успешно использовалась в попытке снизить риск синдром лизиса опухоли;
- обинутузумаб (моноклональное антитело к CD20), которое одобрено для использования при рецидивирующей или рефрактерной диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфоме;
- Т-клеточная терапия химерными антигенными рецепторами (CAR-T терапия) при лимфоидных злокачественных новообразованиях [8].

3.3. Синдром лизиса опухоли в отдельных случаях

Синдром лизиса опухоли редко встречается при **солидных опухолях**. Факторы риска развития синдрома лизиса опухоли при солидных опухолях:

- высокочувствительные к химиотерапии опухоли;
- большая опухолевая нагрузка;
- лечение включает доцетаксел, пазопаниб или селперкатиниб;
- имеется почечная недостаточность или гиперурикемия.

Спонтанный синдром лизиса опухоли описан при неходжкинской лимфоме (у 3 из 33 пациентов) [9], остром лейкозе и по крайней мере у одной пациентки с воспалительным раком молочной железы [10].

Спонтанный синдром лизиса опухоли связан с гиперурикемией, но часто **без гиперфосфатемии** [11]. Это объясняется тем, что быстро растущие опухоли повторно используют фосфор для создания новых опухолевых клеток.

Синдром лизиса опухоли после химиотерапии обусловлен разрушением клеток. При этом отсутствует обратный захват фосфора и, следовательно, гиперфосфатемия.

Глава 4.

Стратификация риска развития синдрома лизиса опухоли

4.1. История создания системы стратификации синдрома лизиса опухоли

В 2008 году международная группа экспертов опубликовала научно обоснованные рекомендации по профилактике и лечению синдрома лизиса опухоли [1].

В 2010 году рекомендации по профилактике и лечению синдрома лизиса опухоли были уточнены и обновлены [12].

Была предложена система стратификации риска для развития синдрома лизиса опухоли с использованием типа злокачественного новообразования, тяжести заболевания, типа лечения, ожидаемого ответа на лечение и функции почек.

Рекомендуемая терапия варьировалась в зависимости от категории риска. И система стратификации, и конкретные рекомендации по лечению определялись консенсусным мнением. Ни один из них не был подтвержден в проспективно определенной группе пациентов.

4.2. Риски развития синдрома лизиса опухоли

Рассмотрим риски развития синдрома лизиса опухоли.

4.2.1. Высокий риск развития синдрома лизиса опухоли

Высокий риск развития синдрома лизиса опухоли характерен для следующих злокачественных новообразований [12]:

- любой лейкоз Беркитта, лимфома Беркитта III или IV стадии или лимфома Беркитта ранней стадии с показателями лактатдегидрогеназы (ЛДГ) ≥ 2 раза выше верхней границы нормы (ВГН);
- острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) с лейкоцитами (WBC) $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ и/или ЛДГ ≥ 2 раза ВГН;

- острый миелолейкоз (ОМЛ) с $WBC \geq 100 \times 10^9 / л$;
- лимфобластная лимфома III или IV стадии или лимфобластная лимфома ранней стадии, при ЛДГ ≥ 2 раза ВГН;
 - хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), лечение венетоклаксом и лимфатический узел (ЛУ) ≥ 10 см или ЛУ ≥ 5 см + лимфоциты $\geq 25 \times 10^9 / л$ и повышенный уровень мочевого кислоты;
 - Т-клеточная лимфома/лейкемия взрослых, диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, периферическая Т-клеточная лимфома, трансформированная лимфома или мантийноклеточная лимфома с ЛДГ $>$ ВГН и объемная опухолевая масса;
 - диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома у детей III или IV стадии с ЛДГ ≥ 2 раза ВГН;
 - пациенты с заболеванием промежуточного риска с почечной дисфункцией и/или поражением почек или уровнями мочевого кислоты, калия или фосфатов выше ВГН.

4.2.2. Промежуточный риск развития синдрома лизиса опухоли

Промежуточный риск развития синдрома лизиса опухоли характерен для следующих злокачественных новообразований [12]:

- Т-клеточная лимфома/лейкемия взрослых, диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, периферическая Т-клеточная лимфома, трансформированная лимфома или мантийноклеточная лимфома с ЛДГ $>$ ВГН, но без обширного заболевания;
- детская анапластическая крупноклеточная лимфома III или IV стадии с ЛДГ ≥ 2 раза ВГН;
- ОЛЛ с $WBC < 100 \times 10^9 / л$ и ЛДГ ≥ 2 раза ВГН;
- ОМЛ с WBC от $25 \times 10^9 / л$ до $100 \times 10^9 / л$ или ОМЛ с $WBC < 25 \times 10^9 / л$ и ЛДГ ≥ 2 раза ВГН;
- лимфобластная лимфома ранней стадии с ЛДГ < 2 ВГН;
- ХЛЛ, лечение флударабином, ритуксимабом, леналидомидом или венетоклаксом и ЛУ ≥ 5 см или лимфоцитами $\geq 25 \times 10^9 / л$ и/или $WBC \geq 50 \times 10^9 / л$;

- нейробластома, герминогенный рак и мелкоклеточный рак легких.

4.2.3. Низкий риск развития синдрома лизиса опухоли

Низкий риск развития синдрома лизиса опухоли характерен для следующих злокачественных новообразований [12]:

- ОМЛ с $WBC < 25 \times 10^9/\text{л}$ и ЛДГ < 2 ВГН;
- ХЛЛ с $WBC \leq 50 \times 10^9/\text{л}$ и не получает лечение флударабином, ритуксимабом или венетоклаксом;
- множественная миелома и хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ);
- другие неходжкинские лимфомы взрослых, не соответствующие критериям высокого или промежуточного риска, с ЛДГ в пределах нормы;
- другие солидные опухоли.

4.3. Опухолевая стратификация риска развития синдрома лизиса опухоли

В таблице 4 представлены риски развития синдрома лизиса опухоли в зависимости от типа опухоли, а также дополнительных характеристик (при наличии таковых для данного типа опухоли) [12].

Большинство солидных опухолей и множественная миелома по умолчанию имеют низкий риск (то есть менее 1%) развития синдрома лизиса опухоли.

Промежуточный риск имеют нейробластома, герминогенный рак и мелкоклеточный рак легкого. При этих опухолях риск изначально промежуточный (от 1 до 5%), а при наличии почечной недостаточности или электролитных нарушениях риск возрастает до высокого ($> 5\%$).

При хроническом лимфолейкозе степень риска зависит еще и от применяемой терапии.

Таблица 4

Риск синдрома лизиса опухоли при хроническом лейкозе, солидных опухолях и миеломе [оригинальная таблица]

Опухоль	Опухолевый риск	Риск при почечной недостаточности	Риск при мочевой кислоте, Фосфатах или K^+ >ВГН
СOLIDНЫЕ ОПУХОЛИ, МИЕЛОМА		-	-
ХМЛ	Низкий (<1%)	Промежуточный (1-5%)	-
ХЛЛ Алкилирующие агенты Таргетная или биотерапия			-
Нейробластома, герминогенная опухоль, МРЛ	Промежуточный (1-5%)	Высокий (>5%)	

Примечания: ХМЛ – хронический миелолейкоз; ХЛЛ – хронический лимфоцитарный лейкоз; ВГН – верхняя граница нормы; МРЛ – мелкоклеточный рак легкого.

Острые лейкозы, как правило, имеют высокий или промежуточный риск развития синдрома лизиса опухоли, который еще будет зависеть от уровня лейкоцитов и ЛДГ (табл. 5).

Исключение – острый миелоидный лейкоз с уровнем лейкоцитов не больше 25 и ЛДГ не выше 2 верхних границ норм – в этом случае риск изначально низкий.

Таблица 5

Риск синдрома лизиса опухоли при хроническом лейкозе, солидных опухолях и миеломе [оригинальная таблица]

Опухоль, Показатели пациента	Опухолевый риск	Риск при почечной недостаточности	Риск при мочевой кислоте, Фосфатах или K^+ >ВГН
ОМЛ WBC < 25*10 ⁹ /л ЛДГ < 2 ВГН ЛДГ ≥ 2 ВГН	Низкий (<1%)	Промежуточный (1-5%)	-
	Промежуточный (1-5%)	Высокий (>5%)	
25*10 ⁹ /л ≤ WBC < 100*10 ⁹ /л	Высокий (>5%)	-	-
ОЛЛ WBC < 100*10 ⁹ /л ЛДГ < 2 ВГН ЛДГ ≥ 2 ВГН	Промежуточный (1-5%)	Высокий (>5%)	
	Высокий (>5%)	-	-
WBC ≥ 100*10 ⁹ /л	Высокий (>5%)	-	-
Лимфома/Лейкоз Беркитта		-	-

Примечания: ОМЛ – острый миелолейкоз; ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз; WBC – лейкоциты; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; ВГН – верхняя граница нормы.

4.4. Прогностическая модель синдрома лизиса опухоли при остром лейкозе

Система оценки для прогнозирования СЛО была разработана и проверена на серии из 772 взрослых пациентов с ОМЛ [4].

Пациенты случайным образом разделены на 2 группы; прогностическая модель разработана в 1 группе и проверена на другой.

Независимыми факторами риска СЛО были: сывороточный ЛДГ выше ВГН, сывороточный креатинин ≥ 124 мкмоль/л, мочевиная кислота в сыворотке до лечения >446 мкмоль/л и количество лейкоцитов $\geq 25 \times 10^9$ /л.

Авторы присвоили этим факторам балльную оценку и разработали систему оценок для прогнозирования вероятности клинического СЛО:

- Оценка 0 – 0 процентов.
- Оценка 1 – 1,4 процента.
- Оценка 2 – 4,1 процента.
- Оценка 3 – 11,5 процента.
- Оценка 4 – 17,8 процента.
- Оценка 5 – 36,8 процента.
- Оценка 6 – 41,7 процента.

В целом эта модель сложна, и в ней отсутствуют стандартизированные рекомендации по поддерживающему лечению.

Большое количество лимфом [лимфома Ходжкина, фолликулярная лимфома, мелкоклеточная лимфома из В-клеток, лимфома из клеток мантии (не бластный вариант), MALT-лимфома, кожная Т-клеточная лимфома, лимфома маргинальной зоны] имеют изначально низкий риск синдрома лизиса опухоли, который увеличивается до промежуточного при почечной недостаточности (табл. 6) [12].

Исключение составляют лимфобластная лимфома (всегда высокий риск) и лимфома Беркитта на ранних стадиях (здесь риск промежуточный или высокий в зависимости от уровня ЛДГ).

Таблица 6

Риск синдрома лизиса опухоли при хроническом лейкозе, солидных опухолях и миеломе [оригинальная таблица]

Опухоль	Опухолевый риск	Риск при почечной недостаточности	Риск при мочево- й кислоте, Фосфатах или К* >ВГН
ЛХ, ФЛ, Мелкоклеточная лимфома В-клеток, Лимфома из клеток мантии (не бластный вариант), MALT, Кожная Т-клеточная лимфома, Лимфома маргинальной зоны	Низкий (<1%)	Промежуточный (1-5%)	-
Лимфобластная лимфома	Ранняя стадия ЛДГ<2 ВГН	Промежуточный (1-5%)	Высокий (>5%)
	ЛДГ≥2 ВГН	Высокий (>5%)	Высокий (>5%)
	Распространенная стадия	Высокий (>5%)	-

Примечания: ЛХ – лимфома Ходжкина; ФЛ – фолликулярная лимфома; MALT – экстранодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; ВГН – верхняя граница нормы.

В таблице 7 представлены риски развития синдрома лизиса опухоли при анапластической крупноклеточной лимфоме, Т-клеточной лимфоме/лейкемии взрослых, диффузной крупно-В-клеточной лимфоме, периферической Т-клеточной лимфоме, мантийноклеточной лимфоме [12].

В стратификации этих лимфом важную роль играет критерий дети/взрослые, стадия опухолевого процесса, в некоторых случаях уровень ЛДГ.

На данный момент доступен удобный калькулятор для оценки риска развития синдрома лизиса опухоли онлайн на сайте, ссылка на который указана на рисунке 6.

Для удобства и быстрого перехода по ссылке можете воспользоваться QR-кодом.

Следует отметить, что данный алгоритм стратификации риска развития синдрома лизиса опухоли не тестировался в проспективном исследовании, но основан на подробном обзоре литературы и консенсусе экспертов. Это лишь инструмент для помощи врачу и не является его заменой.

Риск синдрома лизиса опухоли при анапластической крупноклеточной лимфоме, Т-клеточной лимфоме/лейкемии взрослых, диффузной крупно-В-клеточной лимфоме, периферической Т-клеточной лимфоме, мантийноклеточной лимфоме [оригинальная таблица]

Опухоль		Опухолевый риск	Риск при почечной недостаточности	Риск при мочевой кислоте, Фосфатах или K^+ >ВГН	
АКЛ	Взрослые	Низкий (<1%)	Промежуточный (1-5%)	-	
	Дети	Стадия I/II	Промежуточный (1-5%)	Высокий (>5%)	
		Стадия III/IV	Низкий (<1%)	Промежуточный (1-5%)	-
ТКЛВ ДКВКЛ ПТКЛ МКЛ (бласт)	Взрослые	ЛДГ < ВГН	Промежуточный (1-5%)	Высокий (>5%)	
		ЛДГ > ВГН	Промежуточный (1-5%)	Высокий (>5%)	
	Дети	Стадия I/II	Низкий (<1%)	Промежуточный (1-5%)	-
		Стадия III/IV	ЛДГ < 2 ВГН	Промежуточный (1-5%)	Высокий (>5%)
			ЛДГ ≥ 2 ВГН	Высокий (>5%)	-

Примечания: АКЛ – анапластическая крупноклеточная лимфома; ТКЛВ – Т-клеточная лимфома/лейкемия взрослых; ДКВКЛ – диффузная крупно-В-клеточная лимфома; ПТКЛ – периферическая Т-клеточная лимфома; МКЛ – мантийноклеточная лимфома; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; ВГН – верхняя граница нормы; Bulky – большая опухолевая нагрузка.

Cancer Calc

Clinical tools for oncology professionals

Tumor Lysis Syndrome (TLS) Risk Assessment Tool

https://www.cancercalc.com/tls_risk_assessment.php

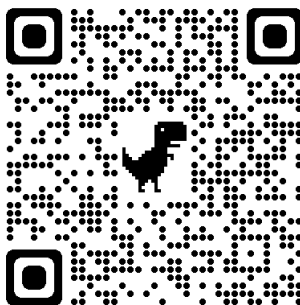


Рис. 6. Онлайн калькулятор риска развития синдрома лизиса опухоли [оригинальный рисунок].

Все окончательные решения должны приниматься только лечащим врачом с учетом всех индивидуальных особенностей пациента в каждом конкретном случае отдельно.

Глава 5. Профилактика синдрома лизиса опухоли

Рассмотрим методы профилактики синдрома лизиса опухоли.

5.1. Внутривенная гидратация

Внутривенная гидратация имеет основополагающее значение для профилактики и лечения синдрома лизиса опухоли [1]. Сочетание гидратации и усиленного оттока мочи способствует выведению мочевой кислоты и фосфатов за счет улучшения внутрисосудистого объема, почечного кровотока и клубочковой фильтрации.

Для поддержания адекватного диуреза может также потребоваться применение диуретиков, но использование диуретиков противопоказано пациентам с гиповолемией или обструктивной уропатией.

Целью внутривенной гидратации является улучшение почечной перфузии и клубочковой фильтрации, а также увеличение диуреза для сведения к минимуму вероятности осаждения мочевой кислоты или фосфата кальция в канальцах.

Используется раствор 5% декстрозы и $\frac{1}{4}$ изотонического физиологического раствора хлорида натрия (0,225%). Рекомендуемый объем составляет 2-3 л/м² в день внутривенно (или 200 мл/кг в день у детей с массой тела ≤ 10 кг). При наличии гипонатриемии и гиповолемии необходимо использовать вначале изотонический раствор хлорида натрия. Длительность внутривенной гидратации определяется временем, необходимым на устранение опухолевой нагрузки, гиперурикемии и гиперфосфатемии.

Петлевые диуретики используются для поддержания диуреза в диапазоне от 80 до 100 мл/м² в час (2 мл/кг в час для детей и взрослых, от 4 до 6 мл/кг в час, если ≤ 10 кг).

У пациентов с острым повреждением почек или сердечной дисфункцией требуется мониторинг показателей жизнедеятельности и диуреза. Диуретики противопоказаны при гиповолемии или обструктивной уропатии.

5.2. Гипоурикемические средства

Гиперурикемия является следствием катаболизма пуриновых нуклеиновых кислот до гипоксантина и ксантина, а затем до мочевой кислоты через фермент ксантиноксидаза. Одним из подходов к предотвращению и лечению гиперурикемии, связанной с синдромом лизиса опухоли, является блокирование превращения ксантина и гипоксантина в мочевую кислоту [1].

Аллопуринол представляет собой аналог ксантина, который при превращении *in vivo* в оксипуринол действует как конкурентный ингибитор ксантиноксидазы, тем самым блокируя превращение метаболитов пурина в мочевую кислоту. При использовании в качестве лечения пациентов с повышенным уровнем мочевой кислоты внутривенное введение аллопуринола снижало уровень мочевой кислоты у 57% взрослых пациентов (среднее время до ответа 5 дней) и стабилизировало уровень еще у 30% (среднее время до ответа 2 дня). При профилактическом применении у пациентов с риском развития синдрома лизиса опухоли он предотвращал повышение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови у 93% взрослых и 92% детей.

Аллопуринол используется для взрослых в дозе 100 мг/м² каждые 8 часов (максимум 800 мг/сутки), для детей 50-100 мг/м² каждые 8 часов (максимум 300 мг/м² в день) или 10 мг/кг в день разделенными дозами каждые 8 часов. Начало использования – за 24-48 часов до ХТ. Длительность – 3-7 дней до нормализации мочевой кислоты и ЛДГ.

5.3. Ограничения терапии синдрома лизиса опухоли

Ограничения использования аллопуринола:

1. Поскольку аллопуринол снижает образование мочевой кислоты, он неэффективен для снижения уровня мочевой кислоты, образовавшейся до лечения [1]. Поскольку снижение уровня мочевой кислоты может занять несколько дней, может потребоваться отсрочка противоопухолевой лекарственной терапии, которая потенциально может усугубить уже существовавшую гиперурикемию.

2. Аллопуринол ингибирует ксантиноксидазу, блокируя тем самым катаболизм ксантина и гипоксантина, что приводит к повышению уровня этих метаболитов. Это может привести к накоплению и осаждению кристаллов ксантина в почечных канальцах, что потенциально приведет к острой обструктивной уропатии.

3. Аллопуринол также снижает клиренс других химиотерапевтических препаратов, которые используются при лечении лейкоза, таких как 6-меркаптопурин и азатиоприн, что требует снижения дозы этих препаратов при одновременном использовании.

4. Аллопуринол также связан со снижением клиренса метотрексата в высоких дозах вследствие снижения функции почек у этих пациентов. Аллопуринол противопоказан в сочетании с циклофосфамидом и другими химиотерапевтическими препаратами из-за усиления подавления функции костного мозга.

5. Аллопуринол связан с реакциями гиперчувствительности, которые могут проявляться в виде кожной сыпи или повышения температуры. В исследовании по использованию аллопуринола с профилактической и лечебной целью с участием 1172 пациентов сообщалось о 10 случаях кожных или аллергических реакций легкой и умеренной степени.

Аллопуринол, блокируя ксантиноксидазу, приводит к ксантинурии и отложению его кристаллов в почках, что может привести к острому повреждению почек.

При наличии острого повреждения почек требуется редукция дозы аллопуринола на 50%.

При одновременном использовании с аллопуринолом требуется редукция доз меркаптопурина и азатиоприна до $1/3$ или даже $1/4$ дозы.

Аллопуринол может взаимодействовать с циклофосфамидом, бендамустином, метотрексатом в высоких дозах, ампициллином, амоксициллином, карбамазепином, петлевыми и тиазидными диуретиками.

Причины ограничения использования подщелачивания мочи

Использование бикарбоната натрия для подщелачивания мочи исторически рекомендовалось как часть стратегии профилактики и лечения синдрома лизиса опухоли (например, при использовании аллопуринола) [1].

Растворимость мочевой кислоты при pH 5,0 составляет примерно 15 мг/дл, тогда как при pH 7,0 она увеличивается примерно до 200 мг/дл, что дает основание для подщелачивания.

Однако, хотя pH мочи, равная 7,0, способствует выведению мочевой кислоты, она не существенно повышает растворимость ксантина и гипоксантина. Кроме того, ксантин имеет низкую растворимость (5 мг/дл при pH 5,0 и 13 мг/дл при pH 7,0).

В ситуациях, когда уровни этих метаболитов повышены, например, после лечения аллопуринолом, это может привести к осаждению кристаллов ксантина в почечных канальцах, что потенциально может привести к ксантинообструктивным уропатиям.

Единственное доступное экспериментальное исследование показало, что для снижения риска осаждения мочевой кислоты в мочевых путях гидратация физиологическим раствором сама по себе столь же эффективна, как и использование бикарбоната натрия [13]. В отсутствие повышенного диуреза повышение pH мочи до уровня более 7,0 является неэффективным для предотвращения кристаллизации мочевой кислоты.

Подщелачивание мочи имеет также дополнительный потенциальный недостаток, поскольку способствует отложению фосфата кальция в почках, сердце и других органах у пациентов, у которых после начала распада опухоли развивается выраженная гиперфосфатемия.

Таким образом, учитывая потенциальные осложнения, связанные с подщелачиванием, такие как метаболический алкалоз и преципитация фосфата кальция, а также отсутствие четких доказательств пользы, использование бикарбоната натрия для профилактики и лечения синдрома лизиса опухоли в настоящее время не рекомендуется.

В общем и целом, при низком риске развития синдрома лизиса

опухоли в качестве профилактики достаточно использовать внутривенную гидратацию, коррекцию электролитных нарушений (при наличии) и контроль анализов крови 1 раз в сутки (табл. 8).

Таблица 8

Профилактика синдрома лизиса опухоли в зависимости от риска синдрома лизиса опухоли [оригинальная таблица]

	Низкий риск	Промежуточный риск	Высокий риск	Установленный СЛО
В/в растворы	+	+	+	+
Аллопуринол	+/-	+	+	+
Лечение электролитных нарушений	+	+	+	+
Анализы	1 раз в день	Каждые 8-12 ч	Каждые 6-8 ч	Каждые 4-6 ч
Мониторинг функции сердца	-	-	+	+
Лечение в отделении интенсивной терапии	-	-	-	+
Диализ	-	-	-	+/-

При промежуточном риске обязательно добавляется аллопуринол, а контроль анализов производится 2-3 раза в день. При высоком риске требуется контроль анализов крови каждые 6-8 часов, а также мониторинг функции сердца.

Установленный синдром лизиса опухоли требует перевода пациента в отделение интенсивной терапии и возможное применение диализа.

Глава 6. Лечение синдрома лизиса опухоли

6.1. Электролитные нарушения

При умеренной гиперфосфатемии возможно использовать консервативные методы лечения: ограничение поступления фосфора с пищей, применение препаратов, которые связывают фосфор (например, ацетат или карбонат кальция, севеламер или гидроксид алюминия) [1]. При тяжелой гиперфосфатемии требуется использовать диализ (табл. 9).

Таблица 9

Тактика лечения при гиперфосфатемии [оригинальная таблица]

Умеренная ≥2,1 ммоль/л	Ограничение потребления фосфатов
	Связывают фосфат:
	Ацетат кальция Взрослые: 2–3 табл. (1334–2668 мг) с каждым приемом пищи; или
	Карбонат кальция Взрослые: 1–2 г с каждым приемом пищи; Детям 30–40 мг/кг; или
	Севеламер Взрослые: 0,8–1,6 г с каждым приемом пищи; Детям: 40–54 мг/кг; или
	Гидроксид алюминия Взрослые: 0,3–0,6 г с каждым приемом пищи; Детям: 12,5–37,5 мг/кг 4 р/д во время еды; (избегать применения у пациентов с почечной недостаточностью)
Тяжелая	Диализ

Коррекция уровня кальция требуется при наличии симптомов. Глюконат кальция вводят медленно под контролем ЭКГ; пациентам с острой гипокальциемией и гиперфосфатемией не следует назначать кальций до тех пор, пока гиперфосфатемия не будет устранена (если у них нет тетании или сердечной аритмии вследствие гипокальциемии) (табл. 10).

При умеренной гиперкалиемии достаточно избегать внутривенного и перорального приема калия и проводить мониторинг ЭКГ и сердечного ритма.

Выраженная гиперкалиемия, сопровождающаяся симптомами (наиболее опасное – аритмия), требует неотложных мер по коррекции.

Тактика лечения при гипокальциемии
[оригинальная таблица]

Бессимптомная	Терапия не показана
Симптомная	Глюконат кальция вводят медленно под контролем ЭКГ; пациентам с острой гипокальциемией и гиперфосфатемией не следует назначать кальций до тех пор, пока гиперфосфатемия не будет устранена (если у них нет тетании или сердечной аритмии вследствие гипокальциемии) Глюконат кальция Взрослые: 1 г (10 мл 10% раствора); Детям: 50-100 мг/кг. Медленная в/в инфузия (максимум 50–100 мг в минуту) в крупную вену. Можно повторить через 5–10 минут, если симптомы или изменения ЭКГ сохраняются.

При изменениях на ЭКГ (расширение комплекса QRS или потеря зубцов р) используют кальция глюконат. Можно также снизить уровень калия временно, переместив его внутрь клеток с помощью внутривенного введения инсулина и декстрозы. Также используют ингаляционный сальбутамол и диализ (табл. 10).

Тактика лечения при тяжелой ($\geq 7,0$ ммоль/л)
и/или симптомной гиперкалиемии [оригинальная таблица]

Изменения ЭКГ (расширение комплекса QRS или потеря зубцов р)	Глюконат кальция Взрослые: 1 г (10 мл 10% раствора); Детям: 50-100 мг/кг. Медленная внутривенная инфузия (максимум 50–100 мг в минуту) в крупную вену. Можно повторить через 5–10 минут, если изменения ЭКГ сохраняются
Чтобы временно переместить калий в клетки	Инсулин и декстроза в/в Взрослые: обычный инсулин (10 ЕД) в/в + 100 мл 50% декстрозы в/в; Детям: обычный инсулин (0,1 ЕД/кг) в/в + 25% декстрозы 0,5 г/кг (2 мл/кг) в/в в течение 30 минут. Можно повторить через 30-60 минут. Контроль уровня глюкозы!
Ацидемия	Бикарбонат натрия Взрослые: 45–50 мг-экв; Дети: 1–2 мг-экв/кг. Медленное в/в вливание в течение 5-10 минут
	Сальбутамол Взрослые: 10–20 мг в 4 мл физ. раствора, через небулайзер 20 минут или 10–20 вдохов через дозированный ингалятор в течение 10–20 минут; Детям: 0,1–0,3 мг/кг через небулайзер
Диализ	

6.2. Показания к заместительной почечной терапии

Показаниями к заместительной почечной терапии являются [1, 5, 14]:

- тяжелая олигурия или анурия;
- непреодолимая перегрузка жидкостью;

- стойкая гиперкалиемия;
- симптоматическая гипокальциемия, вызванная гиперфосфатемией;
- кальций-фосфатный продукт ≥ 70 мг²/дл².

Заключение

Синдром лизиса опухоли (СЛО) – неотложное онкологическое состояние с высоким риском летального исхода. Наиболее опасными осложнениями СЛО является аритмия и почечная недостаточность.

СЛО требует повышенного внимания от лечащего врача для быстрого принятия адекватных мер, направленных на коррекцию электролитных нарушений.

Для профилактики синдрома лизиса опухоли наиболее важным является грамотная оценка риска.

Для оценки риска в ежедневной клинической практике с целью повышения качества и безопасности медицинской помощи важно использовать доступные электронные ресурсы.

Контрольные вопросы

1. Определение синдрома лизиса опухоли.
2. Клинические проявления синдрома лизиса опухоли.
3. Критерии синдрома лизиса опухоли Каиро-Бишопа.
4. Лабораторный синдром лизиса опухоли.
5. Клинический синдром лизиса опухоли.
6. Патогенез синдрома лизиса опухоли.
7. Факторы риска синдрома лизиса опухоли.
8. Частота развития синдрома лизиса опухоли при гематологических злокачественных новообразованиях.
9. Синдром лизиса опухоли в отдельных случаях.
10. Спонтанный синдром лизиса опухоли.
11. История создания системы стратификации синдрома лизиса опухоли.
12. Высокий риск развития синдрома лизиса опухоли.
13. Промежуточный риск развития синдрома лизиса опухоли.
14. Низкий риск развития синдрома лизиса опухоли.
15. Опухолевая стратификация риска развития синдрома лизиса опухоли.
16. Риск синдрома лизиса опухоли при хроническом лейкозе, солидных опухолях и миеломе.
17. Прогностическая модель синдрома лизиса опухоли при остром лейкозе.
18. Риск синдрома лизиса опухоли при хроническом лейкозе, солидных опухолях и миеломе.
19. Риск синдрома лизиса опухоли при анапластической крупноклеточной лимфоме, Т-клеточной лимфоме/лейкемии взрослых, диффузной крупно-В-клеточной лимфоме, периферической Т-клеточной лимфоме, мантийноклеточной лимфоме.
20. Профилактика синдрома лизиса опухоли: внутривенная гидратация.
21. Профилактика синдрома лизиса опухоли: гипоурикемические средства.

22. Ограничения терапии синдрома лизиса опухоли.
23. Лечение синдрома лизиса опухоли.
24. Тактика лечения при гиперфосфатемии.
25. Тактика лечения при гипокальциемии.
26. Тактика лечения при тяжелой ($\geq 7,0$ ммоль/л) и/или симптомной гиперкалиемии.
27. Показания к заместительной почечной терапии.

Тестовые задания

Инструкция: выберите один правильный ответ

1. Лабораторный синдром лизиса опухоли выставляется

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	при изменении 1 и более лабораторного показателя в течение 7 дней до или в течение 3 дней после цитотоксической терапии	
б	при изменении 2 и более лабораторных показателей в течение 3 дней до или в течение 7 дней после цитотоксической терапии	+
в	при изменении 1 и более лабораторного показателя в течение 3 дней до или в течение 7 дней после цитотоксической терапии	
г	при изменении 2 и более лабораторных показателей в течение 7 дней до или в течение 3 дней после цитотоксической терапии	

2. Клинический синдром лизиса опухоли выставляется

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	при наличии лабораторного синдрома лизиса опухоли в комбинации с хотя бы 2 клиническими критериями: увеличение креатинина, аритмия или наличие припадка	
б	при наличии лабораторного синдрома лизиса опухоли в комбинации с хотя бы 1 клиническим критерием: увеличение креатинина, аритмия или наличие припадка	+
в	при наличии лабораторного синдрома лизиса опухоли в комбинации с 3 клиническими критериями: увеличение креатинина, аритмия и наличие припадка	
г	при наличии лабораторного синдрома лизиса опухоли	

3. Представлены результаты анализа крови 4 взрослых пациентов:

А. Мочевая кислота 215 мкмоль/л, калий 5 ммоль/л, фосфор 1,5 ммоль/л, кальций 2,0 ммоль/л.

Б. Мочевая кислота 480 мкмоль/л, калий 4,5 ммоль/л, фосфор 1,0 ммоль/л, кальций 1,9 ммоль/л.

В. Мочевая кислота 680 мкмоль/л, калий 7,8 ммоль/л, фосфор 3,5 ммоль/л, кальций 1,3 ммоль/л.

Г. Мочевая кислота 109 мкмоль/л, калий 4,3 ммоль/л, фосфор 1,5 ммоль/л, кальций 2,1 ммоль/л.

Лабораторный синдром лизиса опухоли присутствует у пациента:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	А	
б	Б	
в	В	+
г	Г	

4. Представлены результаты анализа крови 4 взрослых пациентов:

А. Мочевая кислота 490 мкмоль/л, калий 5,9 ммоль/л, фосфор 1,2 ммоль/л, кальций 2,1 ммоль/л.

Б. Мочевая кислота 710 мкмоль/л, калий 8,0 ммоль/л, фосфор 3,1 ммоль/л, кальций 1,2 ммоль/л.

В. Мочевая кислота 70 мкмоль/л, калий 5,1 ммоль/л, фосфор 2,1 ммоль/л, кальций 1,8 ммоль/л.

Г. Мочевая кислота 187 мкмоль/л, калий 3,7 ммоль/л, фосфор 0,7 ммоль/л, кальций 2,0 ммоль/л.

Лабораторный синдром лизиса опухоли присутствует у пациента:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	А	
б	Б	+
в	В	
г	Г	

5. 3 степень тяжести синдрома лизиса опухоли соответствует повышению уровню креатинина в крови выше верхней границы нормы в:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	1,5 раза	
б	1,5-3 раза	
в	3-6 раз	+
г	6 раз и более	

6. Какие изменения лабораторных показателей по сравнению с базовым уровнем корректны для выставления синдрома лизиса опухоли?

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	мочевая кислота – снижение на 25%, калий – увеличение на 25%, фосфор – увеличение на 25%, кальций – увеличение на 25%	
б	мочевая кислота – увеличение на 25%, калий – снижение на 25%, фосфор – снижение на 25%, кальций – снижение на 25%	
в	мочевая кислота – увеличение на 25%, калий – увеличение на 25%, фосфор – увеличение на 25%, кальций – увеличение на 25%	
г	мочевая кислота – увеличение на 25%, калий – увеличение на 25%, фосфор – увеличение на 25%, кальций – снижение на 25%	+

7. Мочевая кислота – это

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	продукт распада порфиринового кольца гемоглобина и других гемсодержащих белков в клетках ретикулоэндотелиальной системы, селезенке и печени	
б	конечный продукт белкового обмена, образующийся при распаде (катаболизме) белков	
в	конечный продукт катаболизма пуриновых нуклеиновых кислот через гипоксантин и ксантин с помощью фермента ксантинооксидазы	+
г	конечный продукт распада жиров	

8. При гиперкалиемии на ЭКГ наблюдается:

- А. Высокий зубец Т
- Б. Подъем сегмента ST
- В. Глубокий зубец Q
- Г. Расширение комплекса QRS
- Д. Уплотнение зубца р

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	А, Г, Д	+
б	Б, В, Д	
в	А, Б, В	
г	В, Г, Д	

9. Концентрация фосфора в опухолевых клетках выше, чем в здоровых клетках в:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	2 раза	
б	4 раза	+
в	10 раз	
г	15 раз	

10. Наиболее опасным и тяжелым лабораторным осложнением синдрома лизиса опухоли является:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	гиперфосфатемия	
б	гипокальциемия	
в	гиперкалиемия	+
г	гиперурикемия	

11. Представлены изменения на ЭКГ при нарастании гиперкалиемии:

- А. Уплотнение зубца р
- Б. Синусоида
- В. Расширение комплекса QRS
- Г. Высокий зубец Т

Какая правильная последовательность изменений на ЭКГ при нарастании гиперкалиемии?

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	АБВГ	
б	ВАГБ	
в	ГАВБ	+
г	ГБАВ	

12. После проведения химиотерапии при синдроме лизиса опухоли гиперкалиемия возникает через

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	1-3 дня	+
б	3-5 дней	
в	10-14 дней	
г	15-30 дней	

13. К опухолевым факторам риска синдрома лизиса опухоли относят:

- А. Быстрый рост
- Б. Большая опухолевая масса
- В. Нефропатия
- Г. Обезвоживание
- Д. Олигурия и/или кислая рН мочи
- Е. Высокая чувствительность к лечению
- Ж. Гиперурикемия и гиперфосфатемия до начала лечения

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	Б, В, Ж	
б	А, Б, Е	+
в	А, Г, Д	
г	В, Г, Е	

14. К факторам риска синдрома лизиса опухоли со стороны пациента относят:

- А. Быстрый рост
- Б. Большая опухолевая масса
- В. Нефропатия
- Г. Обезвоживание
- Д. Олигурия и/или кислая рН мочи
- Е. Высокая чувствительность к лечению
- Ж. Гиперурикемия и гиперфосфатемия до начала лечения

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	В, Г, Д, Ж	+
б	А, Б, Е, Д	
в	А, Г, Д, Ж	
г	Б, В, Г, Е	

15. Наибольшее количество случаев синдрома лизиса опухоли У ДЕТЕЙ обусловлено:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	хроническим миелолейкозом	
б	острым миелолейкозом	
в	неходжкинской лимфомой	
г	острым лимфобластным лейкозом	+

16. Венетоклакс является

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	моноклональным антителом к CD20, которое одобрено для использования при рецидивирующей или рефрактерной диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфоме	
б	ингибитором В-клеточной лимфомы, используемым при хроническом лимфоцитарном лейкозе и остром миелолейкозе	+
в	конъюгатом антитело-препаратом, направленным на CD30, которое одобрено для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной формой CD30-положительной лимфомы Ходжкина	
г	человеческим моноклональным антителом IgG1κ, которое связывается с белком CD38 и одобрено для терапии множественной миеломы	

17. Обинутузумаб является

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	моноклональным антителом к CD20, которое одобрено для использования при рецидивирующей или рефрактерной диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфоме	+
б	ингибитором В-клеточной лимфомы, используемым при Хроническом лимфоцитарном лейкозе и остром миелолейкозе	
в	конъюгатом антитело-препаратом, направленным на CD30, которое одобрено для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной формой CD30-положительной лимфомы Ходжкина	
г	человеческим моноклональным антителом IgG1κ, которое связывается с белком CD38 и одобрено для терапии множественной миеломы	

18. Отличительной лабораторной особенностью спонтанного синдрома лизиса опухоли является:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	гиперурикемия и гиперфосфатемия	
б	отсутствие гиперурикемии и гиперфосфатемии	
в	гиперфосфатемия и отсутствие гиперурикемии	
г	гиперурикемия и отсутствие гиперфосфатемии	+

19. При синдроме лизиса опухоли после химиотерапии в отличие от спонтанного синдрома лизиса опухоли наблюдается:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	гиперурикемия и гиперфосфатемия	+
б	отсутствие гиперурикемии и гиперфосфатемии	
в	гиперфосфатемия и отсутствие гиперурикемии	
г	гиперурикемия и отсутствие гиперфосфатемии	

20. Наибольшее количество случаев синдрома лизиса опухоли У ВЗРОСЛЫХ обусловлено:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	неходжкинской лимфомой и острым миелолейкозом	+
б	хроническим миелолейкозом и хроническим лимфолейкозом	
в	лимфомой Ходжкина и множественной миеломой	
г	нейробластомой и мелкоклеточным раком легкого	

21. При низком риске синдром лизиса опухоли встречается в

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	<1% случаев	+
б	1-5% случаев	
в	10% случаев	
г	20% случаев	

22. Низкий риск синдрома лизиса опухоли имеет:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	острый лимфобластный лейкоз	
б	лимфома Беркитта	
в	мелкоклеточный рак легкого	
г	множественная миелома	+

23. При промежуточном риске синдром лизиса опухоли встречается в

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	<1% случаев	
б	1-5% случаев	+
в	10% случаев	
г	20% случаев	

24. Промежуточный риск синдрома лизиса опухоли без почечной недостаточности и электролитных нарушений, при нормальном уровне лейкоцитов и ЛДГ имеют:

- А. Острый лимфобластный лейкоз
- Б. Лейкоз Беркитта
- В. Мелкоклеточный рак легкого
- Г. Множественная миелома
- Д. Острый миелобластный лейкоз
- Е. MALT-лимфома
- Ж. Лимфобластная лимфома ранней стадии

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	Б, Г, Д	
б	А, Б, Е	
в	А, В, Ж	+
г	В, Г, Е	

25. При высоком риске синдром лизиса опухоли встречается в

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	<1% случаев	
б	1-5% случаев	
в	>5% случаев	+
г	100% случаев	

26. Высокий риск синдрома лизиса опухоли имеют:
- А. Хронический миелолейкоз при почечной недостаточности
 - Б. Герминогенный рак при почечной недостаточности
 - В. Хронический лимфолейкоз при использовании таргетной терапии без почечной недостаточности
 - Г. Лейкоз Беркитта
 - Д. Лимфобластная лимфома распространенной стадии
 - Е. Лимфома Ходжкина при почечной недостаточности
 - Ж. Фолликулярная лимфома при почечной недостаточности

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	Б, Г, Д	+
б	А, Б, Е	
в	А, В, Ж	
г	В, Г, Е	

27. Для внутривенной гидратации для профилактики синдрома лизиса опухоли используется раствор:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	40 % декстрозы + 0,9% изотонического физиологического раствора хлорида натрия	
б	25 % декстрозы + $\frac{1}{4}$ изотонического физиологического раствора хлорида натрия (0,225%)	
в	10 % декстрозы + 0,9% изотонического физиологического раствора хлорида натрия	
г	5 % декстрозы + $\frac{1}{4}$ изотонического физиологического раствора хлорида натрия (0,225%)	+

28. Петлевые диуретики используются в профилактике синдрома лизиса для поддержания диуреза в диапазоне:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	160-180 мл/м ² в час	
б	120-140 мл/м ² в час	
в	80-100 мл/м ² в час	+
г	40-60 мл/м ² в час	

29. При использовании в качестве лечения пациентов с повышенным уровнем мочевой кислоты внутривенное введение аллопуринола снижало уровень мочевой кислоты

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	у 37% взрослых пациентов (среднее время до ответа 10 дней) и стабилизировало уровень еще у 10% (среднее время до ответа 3 дня)	
б	у 57% взрослых пациентов (среднее время до ответа 5 дней) и стабилизировало уровень еще у 30% (среднее время до ответа 2 дня)	+
в	у 77% взрослых пациентов (среднее время до ответа 5 дней) и стабилизировало уровень еще у 50% (среднее время до ответа 2 дня)	
г	у 97% взрослых пациентов (среднее время до ответа 10 дней) и стабилизировало уровень еще у 70% (среднее время до ответа 3 дня)	

30. При профилактике синдрома лизиса опухоли аллопуринол вводят:

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	за 24-48 часов до химиотерапии	+
б	за 12 часов до химиотерапии	
в	за 4 часа до химиотерапии	
г	после проведения химиотерапии	

Список литературы

1. 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 // *Journal of Clinical Oncology*. – 2008. – Vol. 26, № 16. – P. 2767-2778.

2. Hande K.R., Garrow G.C. Acute tumor lysis syndrome in patients with high-grade non-Hodgkin's lymphoma // *The American Journal of Medicine*. – 1993. – Vol. 94, № 2. – P. 133-139.

3. Wössmann W., Schrappe M., Meyer U., Zimmermann M., Reiter A. Incidence of tumor lysis syndrome in children with advanced stage Burkitt's lymphoma/leukemia before and after introduction of prophylactic use of urate oxidase // *Annals of Hematology*. – 2003. – Vol. 82, № 3. – P. 160-165.

4. Montesinos P., Lorenzo I., Martin G., Sanz J., Perez-Sirvent M.L., Martinez D., Orti G., Algarra L., Martinez J., Moscardo F., De La Rubia J., Jarque I., Sanz G., Sanz M.A. Tumor lysis syndrome in patients with acute myeloid leukemia: identification of risk factors and development of a predictive model // *Haematologica*. – 2008. – Vol. 93, № 1. – P. 67-74.

5. Howard S.C., Trifilio S., Gregory T.K., Baxter N., McBride A. Tumor lysis syndrome in the era of novel and targeted agents in patients with hematologic malignancies: a systematic review // *Annals of Hematology*. – 2016. – Vol. 95, № 4. – P. 563-573.

6. Roberts A.W., Davids M.S., Pagel J.M., Kahl B.S., Puvvada S.D., Gerecitano J.F., Kipps T.J., Anderson M.A., Brown J.R., Gressick L., Wong S., Dunbar M., Zhu M., Desai M.B., Cerri E., Heitner Enschede S., Humerickhouse R.A., Wierda W.G., Seymour J.F. Targeting BCL2 with Venetoclax in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia // *New England Journal of Medicine*. – 2016. – Vol. 374, № 4. – P. 311-322.

7. Roeker L.E., Fox C.P., Eyre T.A., Brander D.M., Allan J.N., Schuster S.J., Nabhan C., Hill B.T., Shah N.N., Lansigan F., Yazdy M., Cheson B.D., Lamanna N., Singavi A.K., Coombs C.C., Barr P.M., Skarbnik A.P.,

Shadman M., Ujjani C.S., Tuncer H.H., Winter A.M., Rhodes J., Dorsey C., Morse H., Kabel C., Pagel J.M., Williams A.M., Jacobs R., Goy A., Muralikrishnan S., Pearson L., Sitlinger A., Bailey N., Schuh A., Kirkwood A.A., Mato A.R. Tumor Lysis, Adverse Events, and Dose Adjustments in 297 Venetoclax-Treated CLL Patients in Routine Clinical Practice // *Clinical Cancer Research*. – 2019. – Vol. 25, № 14. – P. 4264-4270.

8. Maude S.L., Laetsch T.W., Buechner J., Rives S., Boyer M., Bittencourt H., Bader P., Verneris M.R., Stefanski H.E., Myers G.D., Qayed M., De Moerloose B., Hiramatsu H., Schlis K., Davis K.L., Martin P.L., Nemecek E.R., Yanik G.A., Peters C., Baruchel A., Boissel N., Mechinaud F., Balduzzi A., Krueger J., June C.H., Levine B.L., Wood P., Taran T., Leung M., Mueller K.T., Zhang Y., Sen K., Lebwohl D., Pulsipher M.A., Grupp S.A. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia // *New England Journal of Medicine*. – 2018. – Vol. 378, № 5. – P. 439-448.

9. Tsokos G.C., Balow J.E., Spiegel R.J., Magrath I.T. Renal and Metabolic Complications of Undifferentiated and Lymphoblastic Lymphomas // *Medicine*. – 1981. – Vol. 60, № 3. – P. 218-229.

10. Sklarin N.T., Markham M. Spontaneous Recurrent Tumor Lysis Syndrome in Breast Cancer // *American Journal of Clinical Oncology*. – 1995. – Vol. 18, № 1. – P. 71-73.

11. Kjellstrand C.M. Hyperuricemic Acute Renal Failure // *Archives of Internal Medicine*. – 1974. – Vol. 133, № 3. – P. 349.

12. Cairo M.S., Coiffier B., Reiter A., Younes A., on behalf of the TLS Expert Panel Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: an expert TLS panel consensus // *British Journal of Haematology*. – 2010. – Vol. 149, № 4. – P. 578-586.

13. Conger J.D., Falk S.A. Intrarenal dynamics in the pathogenesis and prevention of acute urate nephropathy // *Journal of Clinical Investigation*. – 1977. – Vol. 59, № 5. – P. 786-793.

14. Jones G.L., Will A., Jackson G.H., Webb N.J.A., Rule S., the British Committee for Standards in Haematology Guidelines for the management of tumour lysis syndrome in adults and children with haematological malignancies on behalf of the British Committee for Standards in Haematology // British Journal of Haematology. – 2015. – Vol. 169, № 5. – P. 661-671.

ISBN 978-5-6051651-5-6



Отпечатано в ООО «АРТЕК»,
СПб, 6-я линия В.О., д. 3/10
E-mail: artek-1@mail.ru, т. +7(911) 239-25-32
Подписано в печать 03.06.25
Формат 60x90/16. Тираж 50 экз.