

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 19.09.2019
Принята к печати 18.11.2019

Контактная информация:

Калинина Ирина Игоревна, врач-гематолог отделения детской гематологии/онкологии НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России.
Адрес: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: irina.kalinina@fccho-moscow.ru

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-1-116-121

Гиперлейкоцитоз у детей с острым миелоидным лейкозом

Н.В. Захаров¹, И.И. Калинина², Д.А. Венёв², Т.Ю. Салимова², Д.А. Евсеев², О.В. Горонкова², А.А. Масчан²

¹ КГБУ «Красноярский краевой клинический центр охраны матери и детства» Минздрава России, Красноярск

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Статья представляет собой анализ последних публикаций, посвященных гиперлейкоцитозу при остром миелоидном лейкозе у детей. Подробно рассмотрены механизмы развития жизнеугрожающих осложнений, сопровождающих гиперлейкоцитоз. В данном обзоре литературы авторы акцентируют внимание на адекватности и сроках проведения терапии таких жизнеугрожающих осложнений гиперлейкоцитоза, как лейкостаз, ДВС-синдром, синдром острого лизиса опухоли. Авторы подчеркивают, что в лечении гиперлейкоцитоза важное место, помимо специфической терапии, занимает сопроводительная терапия в условиях отделения интенсивной терапии. Обсуждается место заменных гемотрансфузий и лейкофереза в составе сопроводительной терапии.

Ключевые слова: дети, острый миелоидный лейкоз, гиперлейкоцитоз, химиотерапия

Захаров Н.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2020; 19 (1): 116–121.

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-1-116-121

Hyperleucocytosis in children with acute myeloid leukemia

N.V. Zacharov¹, I.I. Kalinina², D.A. Venev², T.Y. Salimova², D.A. Evseev², O.V. Goronkova², A.A. Maschan²

¹ Krasnoyarsk Clinical Center of maternity and childhood, Krasnoyarsk

² Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

This article presents analysis of recent publications on hyperleukocytosis in children with AML. The mechanisms of the development of life-threatening complications accompanying hyperleukocytosis are analyzed in detail. In this review of the literature, the authors focus on the adequacy and timing of therapy for such life-threatening complications of hyperleukocytosis as leukostasis, DIC, and acute tumor lysis syndrome. The authors emphasize that in the treatment of hyperleukocytosis an important place, in addition to specific therapy, is taken by the accompanying therapy in the intensive care unit. The place of replacement blood transfusions and leukopheresis as part of the accompanying therapy is discussed.

Key words: children, acute myeloid leukemia, chemotherapy

Zacharov N.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology, 2020; 19 (1): 116–121.

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-1-116-121

© 2020 by «D. Rogachev NMRCPHO»

Received 19.09.2019

Accepted 18.11.2019

Correspondence:

Irina I. Kalinina, MD, Pediatrician Hematologist, Department of Pediatric Hematology/Oncology of Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation.
Address: Russia 117997, Moscow, Samory Mashela st., 1
E-mail: irina.kalinina@fccho-moscow.ru

Гиперлейкоцитоз (ГЛ) при остром миелоидном лейкозе (ОМЛ) может привести к лейкостазу – угрожающему жизни осложнению, вызванному адгезией лейкоэмических клеток в капиллярах [1, 2]. ГЛ является критерием «высокого риска» лейкозного процесса, способствует повышению летальности из-за метаболических нарушений, обусловленных массивным распадом опухолевых клеток – синдром опухолевого лизиса (СОЛ), а также нарушением мозгового и легочного кровообращения вследствие лейкостаза. Осложнения лейкостаза – это прогрессирующие неврологические и респираторные нарушения, обусловленные инфильтрацией мелких сосудов и их окклюзией бластными клетками [3–6].

В отсутствие лечения прогрессирует гипервязкость крови, вызванная высоким уровнем лейкоцитов, что может привести к полиорганной недостаточности и смерти. Около 10–20% больных с лейкостазом

погибают от интракраниальных кровоизлияний и дыхательной недостаточности [6–8], обусловленных массивной агрегацией бластных клеток в микросудистом русле легких, головного мозга и других органов; при легочном лейкостазе поражаются также паренхима и альвеолы (рисунк).

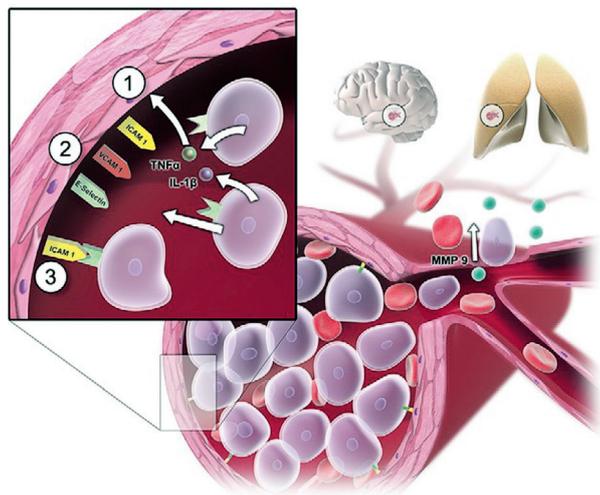
Склеивание миелобластов – причина механической обструкции мелких сосудов – приводит к нарушению перфузии в микроциркуляторном русле в головном мозге, легких. Тканевая инвазия миелобластов опосредуется металлопротеиназами (ММП-9), которые экспрессируются на клеточной поверхности и секретируются во внеклеточный матрикс. Клиническая симптоматика включает геморрагический синдром, тахи- и диспноэ, гипоксию, инфильтративные изменения в легких и дыхательную недостаточность. Со стороны центральной нервной системы (ЦНС) наблюдаются ментальные расстрой-

Рисунок

Патогенетические механизмы лейкостаза [6]: **шаг 1** – секреция цитокинов (TNF α , IL – 1 β) миелобластами; **шаг 2** – активация эндотелиальных рецепторов адгезии (ICAM 1, VCAM 1, E-selectin); **шаг 3** – адгезия миелобластов на эндотелии

Figure

Pathogenetic mechanisms of leukostasis [6]: **step 1** – cytokines secretion (TNF α , IL – 1 β) by myeloblasts; **step 2** – endothelial adhesion receptors activation (ICAM 1, VCAM 1, E-selectin); **step 3** – endothelial myeloblasts adhesion



ства, атаксия, диплопия, нарушения слуха, хорея либо сомноленция; офтальмологические нарушения – отек дисков зрительных нервов, кровоизлияния и экссудаты в сетчатке с возможной ее отслойкой, тромбоз вен глазного дна. Возможны кардиоваскулярные нарушения в виде прогрессирующей сердечной недостаточности, стенокардии и аритмии.

Наибольший риск развития лейкостаза наблюдается у детей с М5 вариантом ОМЛ. Известно, что монобласты обладают более высокой, чем другие лейкоэмические бластные клетки, способностью к адгезии, инвазии и выживаемости в тканях, а также более высокой метаболической активностью и продукцией большого числа цитокинов и литических ферментов, усугубляющих нарушения, вызванные монобластами в тканях почек, легких и головного мозга [6, 7, 9].

Патогенетические механизмы лейкостаза

Начальная фаза нормальной лейкоцитарной адгезии в месте воспаления опосредована селектинами, которые взаимодействуют с интегринами для распределения лейкоцитов вдоль сосудистого эндотелия [6, 10–12]. Лейкоциты подвергаются воздействию воспалительных медиаторов, которые активируют интегрин и облегчают интегрин-опосредованную адгезию. Эндотелий воздействует на воспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли (TNF α , интерлейкин (IL)-1 β или IL-4), которые требуются для экспрессии эндотелиальных адгезионных рецепторов, способных поддерживать лейкоцитарный пул. Адгезия миелобластов к эндо-

телию, активируемому цитокинами, опосредована E-селектином, ICAM-1 и VCAM-1 (рисунок).

Распространение бластных клеток в экстрамедуллярных очагах при лейкостазе – одна из проблем при лечении пациентов с ОМЛ. Миелобласты могут способствовать их собственной адгезии к неактивированному сосудистому эндотелию, что может сыграть важную роль в патогенезе лейкостаза и тканевой инвазии [6, 13–15].

На основании вышеизложенного можно сделать следующие выводы:

- экспрессия адгезионных рецепторов среди подтипов ОМЛ М0–М5 (по FAB-классификации) сильно гетерогенная;
- адгезия лейкоэмических клеток к TNF- α -активированным эндотелиальным клеткам опосредована селектинами и интегринами;
- миелобласты постепенно накапливаются на неактивированном эндотелии, индуцируя экспрессию рецептора адгезии эндотелиальных клеток, включая E-селектин, P-селектин, VCAM-1 и ICAM-1;
- секреция цитокинов миелобластами и адгезия лейкозных бластных клеток к эндотелиальным клеткам с помощью специфических адгезионных рецепторов играют важную роль в развитии лейкостаза.

Высокое количество лейкоцитов может вызывать три основных осложнения: синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), СОЛ и лейкостаз.

Развитие ДВС – это заключительное проявление активации системы гемостаза с включением всех его звеньев. При этом происходит процесс усиленной внутрисосудистой коагуляции – в крови присутствует значительное количество тромбина, вызывающего системную активацию и последующее потребление «факторов-субстратов» (фибриногена, протромбина, факторов V, VIII и др.), антикоагулянтов и тромбоцитов; происходит частичная обструкция наиболее мелких сосудов с ишемическими нарушениями в органах, где в дальнейшем обнаруживают реактивный фибринолиз.

Лечение ДВС-синдрома включает:

- поддержание адекватного внутрисосудистого объема (минимизация эффектов любого тромбоза);
- ранние и повторные трансфузии больших количеств свежезамороженной плазмы (СЗП) – 20 мл/кг/сут; у взрослых – не менее 800–1000 мл/сут;
- повторные переливания тромбомассы (40 мл на 10 кг массы);
- криопреципитат – 5 мл/кг при кровотечении и сниженном уровне фибриногена (< 1 г/л).

При лечении ДВС-синдрома не рекомендуется гепаринотерапия путем длительных инфузий под контролем АЧТВ [16–18].

Синдром острого лизиса – это комплекс нарушений в результате массивного распада опухолевых клеток и высвобождения в плазму и периферические ткани внутриклеточного содержимого и метаболитов.

Метаболические нарушения:

- в результате лизиса клеток происходит массивный выброс во внеклеточное пространство следующих субстанций: калия, фосфатов, дериватов пуриновых и пиримидиновых оснований, вазоактивных веществ, лактата;
- соединение внеклеточного кальция с фосфатами приводит к образованию слаборастворимых фосфатов кальция и опосредованно – к снижению уровня кальция – гипокальциемии.

Гемодинамические нарушения. Гиперкалиемия в результате острого нарушения проводимости вызывает нарушения сердечного ритма вплоть до остановки сердца. Гиперфосфатемия, лактацидоз, гипокальциемия приводят к снижению сократительной функции миокарда и как результат – снижению сердечного выброса с развитием артериальной гипотензии.

Острое повреждение почек. В результате метаболизма, преимущественно в печени, из дериватов нуклеиновых кислот в избыточном количестве образуются мочевая кислота, ксантины и гипоксантины. В условиях лактат-ацидоза, гипотензии, активации воспалительных реакций выведение почками продуктов массивного цитолиза замедлено. Слаборастворимые соли мочевой кислоты (ураты), ксантины и гипоксантины выпадают в осадок в кислой среде, преципитируют в почечных канальцах (уратная нефропатия).

Фосфаты кальция выпадают в осадок в щелочной среде и преципитируют также в почечных канальцах (нефрокальциноз). Кристаллизация уратов и фосфатов в канальцах сопровождается выбросом медиаторов воспалительных реакций, приводящих к отеку, вазоконстрикции и дополнительной обструкции почечных канальцев. Процесс чаще всего усугубляется поражением самих почек лейкоэмическими клетками; результат – необратимые изменения в почечных канальцах, их некроз.

Профилактика СОЛ включает:

- проведение гипергидратации – 3 л/м²/сут с форсированным диурезом (> 2 мл/кг/ч) и профилактическим приемом аллопуринола в дозе 10 мг/кг/сут;
- алкализация мочи: назначают бикарбонат натрия – 40–80 ммоль/л до достижения pH 7 в моче с целью улучшить растворение уратов и почечный

кровоток, что способствует переходу калия в клетку и стабилизирует миокард;

- гиперурикемия может привести к поражению почек, поэтому назначают аллопуринол – 10 мг/кг/сут, *per os*, или расбуриказу (фастуртек) – 0,2 мг/кг/сут, внутривенно, в зависимости от уровня мочевой кислоты. Аллопуринол – менее дорогостоящий препарат, но его применяют только с целью предотвращения синтеза новой мочевой кислоты; в случае выраженной гиперурикемии и СОЛ назначают расбуриказу (уратоксидазу), которая эффективно снижает уровень мочевой кислоты путем ферментативной деградации даже после однократного применения.

Консервативное лечение гиперкалиемии проводят при уровне калия выше верхней границы нормы. При неэффективности терапии показан срочный гемодиализ [6, 19, 20].

Лейкостаз развивается при участии двух основных механизмов. Реологическая модель основана на механическом нарушении в потоке крови за счет увеличения вязкости в микроциркуляции [1, 2, 5]. С одной стороны, миелоидные бласты больше, чем лимфоидные или поверхностные гранулоциты, с другой – лейкозные бласты значительно менее деформируемы, чем зрелые лейкоциты, – это объясняет более высокий уровень лейкостатических осложнений при ОМЛ, в отличие от острого лимфобластного, хронического миелоидного или хронического лимфоцитарного лейкозов [18, 21]. Кроме того, цитокиновое эндотелиальное повреждение, последующее кровоизлияние, гипоксическое повреждение и экстравазация при ОМЛ путем последовательного повреждения ткани матричными металлопротеазами могут вносить свой вклад в патогенез лейкостаза [22–24].

Терапия гиперлейкоцитоза

Учитывая жизнеугрожающие осложнения, связанные с развитием лейкостаза, специфическую терапию при ОМЛ с ГЛ следует начинать незамедлительно, под контролем врачей – гематологов и реаниматологов. Важна также роль сопроводительной терапии, особенно гемотрансфузионная терапия и терапии неотложных состояний, вплоть до проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ), почечной заместительной терапии.

Специфическая терапия. Международных рекомендаций по проведению циторедуктивной фазы индукции не существует. Посиндромная терапия лейкостатических осложнений требует госпитализации в отделения интенсивной терапии и не всегда эффективна, поэтому их профилактика представляется наиболее важной при лечении детей с риском развития лейкостаза.

Известно, что химиотерапия со стандартными дозами цитозара (Ага-С) зачастую провоцирует развитие синдрома лейкостаза, поэтому с целью его профилактики используют: лейкаферез, обменные переливания крови и циторедукцию, направленную на постепенное снижение количества бластов в крови. Один из популярных режимов циторедукции – комбинация 6-тигуанина в дозе 40 мг/м²/сут и Ага-С в той же дозе. Альтернативный метод – назначение гидроксимочевины в дозе 40 мг/кг/сут [17, 25]. Группа исследователей госпиталя *St. Jude* использует в индукции ремиссии кладрибин, обладающий наибольшей эффективностью в отношении М5-варианта [26], что, по их мнению, становится причиной низкой смертности больных с гиперлейкоцитозом [27].

В случае ГЛ при остром промиелоцитарном лейкозе (ОПЛ, М3-вариант ОМЛ) рекомендуют незамедлительно начинать специфическую терапию весаноидом и вводить антрациклины; некоторые авторы предлагают использовать триоксид мышьяка [6, 28, 29]. В качестве дополнительной патогенетической терапии применяют:

- дексаметазон в дозе 0,6–0,8 мг/кг/сут, внутривенно, на три введения, до тех пор, пока уровень лейкоцитов в гемограмме не достигнет $20 \times 10^9/\text{л}$;
- трентал – 20 мг/кг/сут, постоянной инфузией;
- при заместительных трансфузиях эритроцитов уровень гемоглобина не должен превышать 70 г/л.

Дексаметазон используют как дополнение к химиотерапии в целях уменьшения продукции цитокинов, агрегации бластов к эндотелиальным клеткам и накопления бластов в интерстиции. Применение дексаметазона целесообразно при респираторном дистресс-синдроме легких (РДС), в основе которого лежат факторы, приводящие к тому, что в интерстициальной ткани легких и капиллярах органа в большом количестве собираются активированные лейкоциты и тромбоциты, происходит выделение множества биологически активных веществ: простагландинов, протеиназ, лейкотриенов, токсических кислородных радикалов, которые повреждают альвеолярный эпителий и эндотелий сосудов, меняют реактивность сосудов, тонус бронхиальной мускулатуры, способствуют развитию фиброза. В результате увеличивается проницаемость сосудов, происходит спазм легочных капилляров, повышается давление внутри них. Фиксируется выраженное пропотевание плазмы и эритроцитов в альвеолы и интерстициальную ткань легких, развиваются отек легких и ателектаз. Основным методом терапии острого РДС – ИВЛ. Поскольку в основе повреждения легких при РДС лежат воспалительные процессы, логично пред-

положить, что применение противовоспалительных средств, прежде всего кортикостероидов, может улучшать результаты лечения. Применение преднизолона в максимальной дозе 30 мг/кг/сут может играть положительную роль при развитии РДС [30–32]. Однако нельзя забывать, что прием дексаметазона увеличивает риск инфекционных осложнений у больных с ОМЛ, поэтому в протоколе ОМЛ–ММ–2006 продолжительность введения дексаметазона ограничена – до достижения уровня лейкоцитов $20 \times 10^9/\text{л}$. В качестве сопроводительной терапии необходимо применение антисекреторных препаратов (омез, нексиум) и противогрибковая профилактика, направленная против плесневых грибов (позаконазол, вориконазол) [33].

Трентал® – вазодилатирующий препарат, улучшающий микроциркуляцию, ангиопротектор, производное ксантина. Трентал® улучшает реологические свойства крови (текучесть) за счет воздействия на патологически измененную деформируемость эритроцитов, ингибируя агрегацию тромбоцитов и снижая повышенную вязкость крови. Улучшает микроциркуляцию в зонах нарушенного кровообращения.

Тактика заменных гемотрансфузий. С целью уменьшения вязкости крови и как следствие лейкостатического поражения органов рекомендовано уменьшить количество гемотрансфузий на этапе проведения индукционной терапии. Уровень гемоглобина для пациентов с ГЛ не должен превышать 70 г/л. Трансфузии тромбоконцентрата и СЗП следует проводить по строгим показаниям при развитии ДВС-синдрома и/или геморрагических осложнений.

Лейкаферез – этот термин происходит от греческого «отнять». Приняты стандарты для лечения ДВС и СОЛ, при этом использование лейкафереза при гиперлейкоцитозе в циторедукции по-прежнему остается темой дебатов. Лейкаферез при ГЛ основан на принципе быстрого удаления излишних лейкоцитов механическим способом. Механическое удаление лейкоцитов в процессе лейкафереза стало общедоступно во многих гематологических центрах. Если аферезное оборудование отсутствует, производят заменное переливание крови и/или плазмы – этот метод можно использовать в качестве альтернативной стратегии уменьшения количества лейкоцитов [16, 6]. В современных устройствах афереза (сепараторы клеток крови) лейкоциты и их предшественники отделяются от крови пациента путем центрифугирования. При одиночном лейкаферезе количество лейкоцитов может быть уменьшено в пределах от 10 до 70% [34].

Эффективность лейкафереза для уменьшения количества лейкоцитов была показана в нескольких клинических испытаниях, однако есть две основные

причины, по которым использование лейкафереза у пациентов с ГЛ все еще находится в стадии обсуждения. Во-первых, основная часть лейкоцитарной массы опухоли находится в костном мозге – эти клетки быстро мобилизуются в периферическую кровь после успешного лейкафереза [25, 35]. Второе, более важное условие состоит в том, что благоприятный клинический эффект на ранних этапах индукционной терапии не был показан в клинических испытаниях. Результаты проведенных исследований нельзя обобщать из-за гетерогенности представленной популяции пациентов. При сравнении пациентов, которым был выполнен лейкаферез, и пациентов тех учреждений, где используют политику «никогда» или «иногда», положительных эффектов не доказано. Исследователи не наблюдали связи между процентом пациентов, получавших лейкаферез, и частотой ранней смерти [6, 36, 37].

Лейкаферез повторяют ежедневно до исчезновения симптомов лейкостаза и снижения уровня лейкоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$. Циторедуктивные методы лечения следует использовать незамедлительно при диагностике ОМЛ, их нельзя отсрочить или отложить из-за проведения процедуры лейкафереза. Профилактический лейкаферез не имеет преимуществ по сравнению с интенсивной индукционной химиотерапией и поддерживающей терапией, в том числе у пациентов с СОЛ. При ОПЛ лейкаферез может привести к коагулопатии и увеличить частоту осложнений, поэтому не рекомендован.

Эффективное сокращение уровня лейкоцитов и хорошо переносимая процедура делают лейкаферез возможным методом терапии, однако необходимость дополнительного доступа, использование антико-

агулянтов, усугубляющих риск геморрагических осложнений у пациентов с ДВС и тромбоцитопенией, а также электролитный дисбаланс затрудняют применение данной процедуры, особенно у детей младшей возрастной группы [6, 16, 29, 36].

ВЫВОДЫ

Несмотря на повышение эффективности терапии ОМЛ за счет проведения высокодозной ПХТ и ТГСК, а также сопроводительной терапии, пациенты с высоким инициальным числом лейкоцитов представляют особую популяцию больных, характеризующихся высокой частотой развития фатальных осложнений, таких как лейкостаз, РДС, СОЛ, ДВС, что требует незамедлительного проведения интенсивной терапии, желателен в условиях ОРИТ. Специфическую терапию таким пациентам необходимо начинать незамедлительно, с момента установления диагноза. Обсуждается вопрос о необходимости лейкофереза и заменных переливаний крови в составе сопроводительной терапии.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Kalinina I.I. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0813-5626>

Venyov D.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0183-1530>

Salimova T.Yu. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2958-1705>

Evseev D.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8610-0624>

Goronkova O.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8571-5395>

Maschan A.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0016-6698>

Литература

- McKee L.C., Collins R.D. Intravascular leukocyte thrombi and aggregates as a cause of morbidity and mortality in leukemia. *Med (United States)*. 1974.
- Lichtman M.A., Rowe J.M. Hyperleukocytic Leukemias: Rheological, Clinical, and Therapeutic Considerations. *Blood* 1982; 60: 279–83.
- Chim C.S., Ooi C. The irreplaceable image. *Haematologica* 2001; 86: 1231.
- Kaminsky D.A., Hurwitz C.G., Olmstead J.I. Pulmonary leukostasis mimicking pulmonary embolism. *Leuk Res* 2000. DOI: 10.1016/S0145-2126(99)00162-9
- Stucki A., Rivier A.S., Gikic M., Monai N., Schapira M., Spertini O. Endothelial cell activation by myeloblasts: Molecular mechanisms of leukostasis and leukemic cell dissemination. *Blood* 2001; 97 (7): 2121–9.
- Röllig C., Ehninger G. How I treat hyperleukocytosis in acute myeloid leukemia. *Blood* 2015; 125 (21): 3246–52.
- Creutzig U., Ritter J., Budde M., Sutor A., Schellong G. Early deaths due to hemorrhage and leukostasis in childhood acute myelogenous leukemia. Associations with hyperleukocytosis and acute monocytic leukemia. *Cancer* 1987; 60 (12): 3071–9.
- Würthner J.U., Köhler G., Behringer D., Lindemann A., Mertelsmann R., Lübbert M. Leukostasis followed by hemorrhage complicating the initiation of chemotherapy in patients with acute myeloid leukemia and hyperleukocytosis: A clinicopathologic report of four cases. *Cancer* 1999; 85 (2): 368–74.
- Campana D., Pui C.H. Childhood Leukemia. In: *Abeloff's Clinical Oncology: Fifth Edition* 2014; 1849–72.e11.
- Steeber D.A., Campbell M.A., Basit A., Ley K., Tedder T.F. Optimal selectin-mediated rolling of leukocytes during inflammation in vivo requires intercellular adhesion molecule-1 expression. *Proc Natl Acad Sci* 1998; 95 (13): 7562–7. DOI: 10.1073/pnas.95.13.7562
- Vestweber D., Blanks J.E. Mechanisms That Regulate the Function of the Selectins and Their Ligands. *Physiol Rev* 1999.

- DOI: 10.1152/physrev.1999.79.1.181
12. Kansas G.S. Selectins and their ligands: current concepts and controversies. *Blood* 1996; 88: 3259–87.
 13. Lowenberg B., Downing J.R., Burnett A. Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 1999 Sep; 341 (14): 1051–62.
 14. Extermann M., Bacchi M., Monai N., Fopp M., Fey M., Tichelli A., et al. Relationship Between Cleaved L-Selectin Levels and the Outcome of Acute Myeloid Leukemia. *Blood* 1998; 92: 3115–22.
 15. Byrd J.C., Weiss R.B., Arthur D.C., Lawrence D., Baer M.R., Davey F. et al. Extramedullary leukemia adversely affects hematologic complete remission rate and overall survival in patients with t(8;21)(q22;q22): Results from Cancer and Leukemia Group B 8461. *J Clin Oncol* 1997; 15 (2): 466–75.
 16. Ganzel C., Becker J., Mintz P.D., Lazarus H.M., Rowe J.M. Hyperleukocytosis, leukostasis and leukapheresis: Practice management. *Blood Rev* 2012; 26 (3): 117–22.
 17. Levi M., Toh C.H., Thachil J., Watson H.G. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. *Br J Haematol* 2009; 145 (1): 24–33.
 18. Porcu P., Cripe L., Ng E., Bhatia S., Danielson C., Orazi A., et al. Hyperleukocytic leukemias and leukostasis: A review of pathophysiology, clinical presentation and management. *Leukemia and Lymphoma* 2000; DOI: 10.3109/10428190009053534
 19. Coiffier B., Altman A., Pui C.H., Younes A., Cairo M.S. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: An evidence-based review. *J Clin Oncol* 2008; 26 (16): 2767–78.
 20. Darmon M., Guichard I., Vincent F. Rasburicase and tumor lysis syndrome: Lower dosage, consideration of indications, and hyperhydration. *J Clin Oncol* 2011; 29 (3): e67–e68, author reply 69.
 21. Bunin N.J., Pui C.H. Differing complications of hyperleukocytosis in children with acute lymphoblastic or acute non-lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1985; 3 (12): 1590–5.
 22. Hatfield K.J., Reikvam H., Bruserud O. The crosstalk between the matrix metalloprotease system and the chemokine network in acute myeloid leukemia. *Curr Med Chem* 2010; 17 (36): 4448–61.
 23. Hatfield K.J., Bedringsaas S.L., Rynning A., Gjertsen B.T., Bruserud O. Hypoxia increases HIF-1 α expression and constitutive cytokine release by primary human acute myeloid leukaemia cells. *Eur Cytokine Netw* 2010; 21 (3): 154–64.
 24. Paupert J., De Mas V.M., Demur C., Salles B., Muller C. Cell-surface MMP-9 regulates the invasive capacity of leukemia blast cells with monocytic features. *Cell Cycle* 2008; 7 (8): 1047–53.
 25. Porcu P., Farag S., Marcucci G., Cataland S.R., Kennedy M.S., Bissell M. Leukocytoreduction for acute leukemia. *Ther Apher* 2002; 1: 15–23.
 26. Robak T., Wrzesien-Kus A., Lech-Maranda E., Kowal M., Dmoszynska A. Combination regimen of cladribine (2-Chlorodeoxyadenosine), cytarabine and G-CSF (CLAG) as induction therapy for patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma* 2000; 1–2: 121–9.
 27. Krance R.A., Krance R.A., Hurwitz C.A., Head D.R., Raimondi S.C., Behm F.G., et al. Experience with 2-chlorodeoxyadenosine in previously untreated children with newly diagnosed acute myeloid leukemia and myelodysplastic diseases. *J Clin Oncol* 2001; 11: 2804–11.
 28. De Botton S., Dombret H., Sanz M., San Miguel J., Caillot D., Zittoun R. Incidence, clinical features, and outcome of all trans-retinoic acid syndrome in 413 cases of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1998; 92: 2712–8.
 29. Adès L., Guerci A., Raffoux E., Sanz M., Chevallier P., Lapusan S., et al. Very long-term outcome of acute promyelocytic leukemia after treatment with all-trans retinoic acid and chemotherapy: The European APL Group experience. *Blood* 2010; 115: 1690–6.
 30. Azoulay É., Canet E., Raffoux E., Lengline E., Lemiale V., Vincent F., et al. Dexamethasone in patients with acute lung injury from acute monocytic leukaemia. *Eur Respir J* 2012; 39 (3): 648–53.
 31. Meduri G., Headley A., Golden E., Carson S., Umberger R., Kelso T., Tolley E. Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome: A randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 1998; 280: 159–65.
 32. Mercat A., Diehl J., Michard F., Anguel N., Teboul J., Labrousse J., et al. Extending inspiratory time in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2001; 29 (1): 40–4.
 33. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Самочатова Е.В. Сопроводительная терапия и контроль инфекций при гематологических и онкологических заболеваниях. – М.: Медпрактика-М, 2009.
 34. Holig K., Moog R. Leukocyte depletion by therapeutic leukocytapheresis in patients with leukemia. *Transfusion Medicine and Hemotherapy* 2012; 39 (4): 241–5.
 35. Bruserud O., Liseth K., Stamnesfet S., Cacic D.L., Melve G., Kristoffersen E., et al. Hyperleukocytosis and leukocytapheresis in acute leukaemias: Experience from a single centre and review of the literature of leukocytapheresis in acute myeloid leukaemia. *Transfus Med* 2013; 23 (6): 397–406.
 36. Pastore F., Pastore A., Wittmann G., Hiddemann W., Spiekermann K. The role of therapeutic leukapheresis in hyperleukocytotic AML. *PLoS One*, 2014; 9(4): e95062.
 37. Oberoi S., Lehrnbecher Th., Phillips B., Hitzler J., Ethier M.-C., Beyene J., et al. Leukapheresis and low-dose chemotherapy do not reduce early mortality in acute myeloid leukemia hyperleukocytosis: A systematic review and meta-analysis. *Leuk Res* 2014; 38 (4): 460–8.