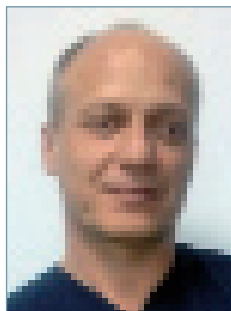


УДК 616-006.446.8-616-006.446.2

А.В. КОЛЕСНЕВ, Е.А. МЕРЕНКОВ

Корпоративный фонд «University Medical Center» Национальный научный центр онкологии и трансплантологии, г. Астана, Республика Казахстан

ХИМИОТЕРАПИЯ ГЕМОБЛАСТОЗОВ И АГРЕССИВНЫХ НЕХОДЖКИНСКИХ ЛИМФОМ У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ ПАРЕНХИМАТОЗНОЙ ОСТРОЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Колеснев А.В.

Статья посвящена повышению эффективности современных протоколов терапии острых лейкозов и неходжкинских лимфом, что связано с усилением агрессивности химиотерапевтического воздействия, широким использованием трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, как аутологичной, так и аллогенной.

Цель исследования. Исследовать возможности и эффективность проведения противоопухолевой терапии у больных с опухолевыми заболеваниями системы крови в условиях паренхиматозной острой дыхательной недостаточности (ОДН), выявить у них прогностические факторы.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ историй болезни больных гемобластозами, госпитализированных в отделение гематологии АО «ННЦОТ» за период с января 2015 по декабрь 2016 гг., у которых химиотерапия проводилась в условиях тяжелой паренхиматозной ОДН. Всего в исследование включено 103 пациента (72 женщины и 31 мужчина). Возраст больных с ОДН был от 16 до 65 лет (в среднем 35,3±10,7 года).

Результаты и обсуждение. При поступлении в отделение у 33 больных острым лейкозом уже в приемном покое была выявлена ОДН, потребовавшая их немедленного перевода в палату интенсивной терапии (ПИТ). У остальных больных ОДН развивалась в различные сроки вплоть до 36 суток госпитализации (медиана 2,1 сут). Длительность госпитализации до перевода в ПИТ у пациентов с острыми лейкозами была значительно меньше, чем у пациентов с лимфомами.

Выводы. Связь ИВЛ с летальным исходом подтверждена различными статистическими методами. В настоящее время, несмотря на применение современных респираторов, режимов вентиляции, смертность среди онкогематологических больных при проведении ИВЛ достигает 67,2-73,9%. Методом респираторной поддержки, позволившим снизить летальность, стали неинвазивная вентиляция легких и раннее использование ИВЛ. В нашем исследовании неинвазивная вентиляция легких позволила купировать ОДН без перевода на ИВЛ в единичном случае. В то же время ИВЛ является методом, который позволяет предупредить развитие микроателектазов, ухудшение дыхательной функции и прогрессирование острого легочного повреждения при сепсисе и лизисе опухоли.

Ключевые слова: острый лейкоз, лимфома неходжкинская, острая дыхательная недостаточность, искусственная вентиляция легких.

Повышение эффективности современных протоколов терапии острых лейкозов и неходжкинских лимфом связано с усилением агрессивности химиотерапевтического воздействия, широким использованием трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, как аутологичной, так и аллогенной. Обратной стороной этих успехов является увеличение общей токсичности лечения и количества жизнеугрожающих осложнений [1, 2].

Одним из наиболее тяжелых и частых осложнений, возникающих у больных с опухолевыми заболеваниями системы крови, является острая дыхательная недостаточность (ОДН). ОДН служит причиной перевода в отделение интенсивной терапии (ОИТ) больных с опухолевыми заболеваниями системы крови в 36,6–50,6% случаев [3-10]. Протекает ОДН у больных гемобластозами тяжело,

смертность среди этого контингента пациентов достигает 67,2-73,9% [3, 5, 8, 9, 11-14]. В одном из первых анализов эффективности искусственной вентиляции легких (ИВЛ) у больных гемобластомами было установлено, что 6-месячная выживаемость у них составляла 3% [15]. Принимая во внимание малую эффективность и большую стоимость лечения, высокую смертность, авторы усомнились в целесообразности проведения интенсивной терапии у этого контингента больных: «Все, что должно быть сделано, не всегда все, что может быть сделано» [16].

За прошедшее десятилетие взгляды на эту проблему коренным образом изменились. Выявлено, что исход критического состояния определяется прежде всего выраженностью органной патологии, эффективностью интенсивной терапии, а не характеристиками онкологического заболевания [17].

Контакты: Колеснев Александр Валерьевич, заведующий отделением онкогематологии и трансплантации костного мозга, Корпоративный фонд «University Medical Center» Национальный научный центр онкологии и трансплантологии, г. Астана, Республика Казахстан. Тел.: +7 701 586 54 36, e-mail: hematology.astana@gmail.com

Contacts: Alexander Valerievich Kolesnev, Head of the Department of Oncohematology and Bone Marrow Transplantation, Corporate fund "University Medical Center" National Scientific Center for Oncology and Transplantation, Astana c., Republic of Kazakhstan. Ph.: +7 701 586 54 36, e-mail: hematology.astana@gmail.com

При развитии угрожающих жизни состояний невозможно предсказать, каким образом они повлияют на длительную выживаемость больных [18]. Поэтому в настоящее время считается необходимым проведение интенсивной терапии у больных гемобластозами и лимфомами в полном объеме [14, 19]: «Сделать все, что может быть сделано», — призывают E. Azoulay и B. Afessa [20].

Однако задача сложнее, если ОДН возникает в дебюте или при рецидиве опухолевого заболевания системы крови, когда срочно необходимо начинать химиотерапию. Перед врачом встает дилемма: начать противоопухолевое лечение или попытаться сначала вылечить поражение легких? Цитостатическая химиотерапия потенциально может усугубить тяжесть состояния больного. С другой стороны, при прогрессирующем опухолевом росте нецелесообразно ожидать эффекта только от терапии дыхательной недостаточности, не проводя противоопухолевого лечения.

В то же время клинические проявления и прогноз ОДН у больных с онкогематологическими заболеваниями могут быть различными при разных формах дыхательной недостаточности. Различают обструктивную и паренхиматозную ОДН.

Обструктивная ОДН, обусловленная сдавлением дыхательных путей опухолевой массой, — редкое, но всегда серьезное осложнение гемобластозов. В подавляющем большинстве случаев эта форма дыхательной недостаточности возникает у больных с опухолями лимфатической системы. Нарушение проходимости дыхательных путей при опухолях лимфатической системы возникает значительно чаще, чем проявляется клинически. Еще реже обструкция дыхательных путей достигает степени, угрожающей жизни. В исследовании N. J. Vander и соавт. [21] у больных с лимфомой Ходжкина при компьютерной томографии деформация трахеи выявлялась в 30% случаев, в то же время с помощью функциональных тестов даже в отсутствие признаков дыхательной недостаточности нарушение проходимости дыхательных путей до начала лечения обнаруживалось в 22,1% случаев, а после химиотерапии — в 11,1%. Выявляемые вентиляционные нарушения при отсутствии сужения просвета дыхательных путей объясняются тем, что окружающие трахею лимфоузлы делают ее стенки ригидными, не позволяя им расширяться при отрицательном внутригрудном давлении во время вдоха, и замедляют скорость потока воздуха [21].

В исследованиях, проведенных в Гематологическом научном центре (ГНЦ) РАМН и охватывающих почти 13-летний период, показано, что в подавляющем числе случаев у больных гемобластомами возникает паренхиматозная ОДН. Частота обструктивной ОДН составила всего 5-6,5% всех случаев ОДН у больных гемобластомами [13, 14]. Возникла она, как правило, в дебюте опухолевого заболевания [2, 3, 22, 23].

Паренхиматозная ОДН у больных гемобластомами, нуждающихся в проведении химиотерапии, возникает вследствие как инфекционных, так и неинфекционных поражений легких [30, 31]. Но и у этого контингента пациентов до сих пор остается неясным, можно ли в условиях ОДН добиться положительного эффекта химиотерапии, каковы выживаемость больных, отдаленный прогноз, факторы,

влияющие на выживаемость. Единичные сообщения [32, 33, 34], в которых анализируются исходы и эффективность проведения интенсивной химиотерапии у онкогематологических больных, не отвечают на эти вопросы. Число наблюдений в этих работах невелико, группы гетерогенны как по нозологическим формам, так и по критическим синдромам, на фоне которых начиналась химиотерапия.

Цель работы — исследовать возможности и эффективность проведения противоопухолевой терапии у больных с опухолевыми заболеваниями системы крови в условиях паренхиматозной ОДН, выявить у них прогностические факторы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ историй болезни больных гемобластомами, госпитализированных в отделение гематологии АО «ННЦОТ» за период с января 2015 по декабрь 2016 гг., у которых химиотерапия проводилась в условиях тяжелой паренхиматозной ОДН. Всего в исследовании включено 103 пациента (72 женщины и 31 мужчина). Возраст больных с ОДН был от 16 до 65 лет (в среднем $35,3 \pm 10,7$ года).

В зависимости от нозологической формы пациенты с паренхиматозной ОДН были разделены на три группы: первую группу составили 42 больных с острым лимфобластным лейкозом, вторую — 8 больных с ходжкинскими лимфомами, третью — 53 больных с острым миелобластным лейкозом.

Диагноз опухолевого заболевания системы крови устанавливался на основании данных исследования периферической крови, аспирата и трепанобиопсии костного мозга, биоптата лимфоузлов [1]. Поражение легких гемобластомом считали верифицированным при выявлении опухолевого поражения в биоптате легкого. При обнаружении опухолевых клеток в бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ) диагноз опухолевого поражения легких расценивался как вероятностный, поскольку при наличии бластных клеток в периферической крови нельзя было исключить контаминацию лаважной жидкости кровью при проведении бронхоскопии.

Критериями паренхиматозной ОДН были одышка и тахипноэ 30 дыхательных движений в минуту, артериальная гипоксемия (оценивалась по респираторному индексу $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ — отношению парциального давления кислорода в артериальной крови (PaO_2) к фракции вдыхаемого кислорода (FiO_2), $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200-300$).

Острую почечную недостаточность (ОПН) диагностировали при повышении сывороточного уровня креатинина более 2 ммоль/л и/или при снижении диуреза менее 0,5 мл/кг/ч. Под печеночной дисфункцией понимали повышение сывороточного уровня аминотрансфераз и/или билирубина более чем в 2 раза выше нормы. Под тяжелым сепсисом понимали генерализованный инфекционный процесс, характеризующийся множественными органами поражениями, обусловленными сочетанием инфекции и острого диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови [35]. Получение положительных посевов крови не рассматривали в качестве обязательного условия подтверждения диагноза сепсиса. Септический шок диагностировали при выявлении тяжелого сепсиса, протекающего с артериальной гипотензией, сохраняющейся, несмотря на адекватную во-

лемическую терапию, и требующей для своей коррекции введения вазопрессорных и/или инотропных препаратов.

Агранулоцитозом считали состояние, при котором количество гранулоцитов в крови у больного было менее $0,5 \times 10^9$ /л.

Тяжесть состояния больных оценивали по шкале APACHE II, степень нарушения сознания — по шкале Глазго [36].

При выявлении локальной или системной инфекции назначалась эмпирическая антибиотическая терапия. Последующую коррекцию проводили по результатам микробиологических исследований.

При развитии гипоксемической ОДН больным проводили ингаляции кислорода через носовые катетеры, при неэффективности через лицевую маску. Если гипоксемия не корригировалась, применяли неинвазивную вентиляцию легких в режиме двухуровневой поддержки давлением в режиме BiPAP. Выявление синдрома острого легочного поражения при сепсисе с респираторным индексом менее 200 являлось показанием к интубации трахеи и проведению ИВЛ. В течение 1-3 суток от начала ИВЛ пациентам проводилась трахеостомия.

При развитии ОПН показаниями к проведению гемодиализа или гемодиализации были гиперкалиемия, нарушение водовыделительной функции почек, азотемия. При массивном цитолитическом синдроме целью элиминации продуктов клеточного распада проводили обменный плазмаферез или гемодиализацию. Нарушения гемостаза корригировали с помощью заместительной терапии компонентами крови. Трансфузию концентрата тромбоцитов выполняли при снижении их уровня в периферической крови менее 20×10^9 /л (в дозе не менее 1 лечебной дозы). Трансфузии свежезамороженной плазмы (в дозе не менее 10–15 мл/кг) проводились при наличии диссеминированного внутрисосудистого свертывания и геморрагического синдрома.

Показания к трансфузии эритроцитарной массы были индивидуальными.

Статистический анализ. Для оценки данных использованы методы описательной статистики, анализ таблиц сопряженности, логистический анализ и анализ выживаемости. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica (версия 7.0). Данные представлены в виде среднего значения \pm стандартное отклонение, а также в виде максимального значения, минимального значения, медианы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При поступлении в отделение у 33 больных острым лейкозом уже в приемном покое была выявлена ОДН, потребовавшая их немедленного перевода в палату интенсивной терапии (ПИТ). У остальных больных ОДН развивалась в различные сроки вплоть до 36 суток госпитализации (медиана 2,1 сут). Длительность госпитализации до перевода в ПИТ у пациентов с острыми лейкозами была значительно меньше, чем у пациентов с лимфомами. Первые симптомы поражения легких появились в сроки от 12 ч до 30 дней (медиана 1 день) до перевода больных гемобластомами в ПИТ. Анамнестически длительность легочного пораже-

ния у пациентов с острыми лейкозами была короче, чем у пациентов с множественной миеломой и лимфомами в среднем на 50%.

Причинами развития ОДН у 10 из 103 больных был ретиноидный синдром, у 19 - диффузное поражение легких гемобластомами (у 7 - при лимфобластном лейкозе, у 12 - при миелобластном лейкозе). Диагноз опухолевого поражения легких подтвержден обнаружением бластных клеток в БАЛ, а у пациента с множественной миеломой при аутопсии.

Помимо неинфекционных причин поражения легких у больных выявлялись и пневмонии, причем у одного и того же больного могли сочетаться инфекционные и неинфекционные причины поражения легких.

Клинически пневмония была диагностирована у 82 пациентов. Фибробронхоскопия с БАЛ выполнена всем больным. При микробиологическом исследовании БАЛ у 62 из 103 больных флоры не обнаружено. У 41 пациента в БАЛ выявлены следующие патогены: у 24 - грамотрицательная флора (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterobacteriaceae* spp.), у 17 - грамположительная флора. Пневмоцистная пневмония и инвазивный аспергиллез легких были диагностированы соответственно в 1 и 51 случаях на основании клинических данных и результатов компьютерной томографии грудного сегмента.

Среди больных острыми миелобластными лейкозами у 42 человек был гиперлейкоцитоз от 15 до 285 ± 10^9 /л (медиана 123 ± 10^9 /л). У этих больных артериальная гипоксемия усугублялась на фоне гиперлейкоцитоза либо после начала курса химиотерапии и развития цитолитического синдрома.

Всем больным с ОДН проводилась химиотерапия согласно принятым протоколам [1]. У 82 пациентов опухолевое заболевание системы крови было диагностировано впервые, и им проводился индукционный курс химиотерапии.

Лишь 21 пациент проходил химиотерапию по поводу рецидива заболевания. В результате проводимой химиотерапии у 51 больного в течение 1-20 дней (медиана 6 дней) после поступления в ПИТ развился агранулоцитоз. Длительность агранулоцитоза составила от 1 до 35 дней (медиана 4 дня). По частоте развития агранулоцитоза и его длительности группы пациентов статистически значимо не различались. Однако у больных острыми лейкозами агранулоцитоз развивался раньше, чем у пациентов с лимфомами.

Тяжесть состояния больных, выраженная по шкале APACHE II, составила $23,5 \pm 4,2$ балла. Коэффициент PaO_2 / FiO_2 был равен $182,1 \pm 60,5$. По тяжести состояния и выраженности артериальной гипоксемии группы пациентов значимо не различались.

Неинвазивная вентиляция легких выполнена у всех больных, у 29 из них неинвазивная вентиляция была успешно завершена. В большинстве случаев неинвазивная вентиляция легких была неэффективна, пациенты были интубированы и переведены на ИВЛ.

ИВЛ проводилась у 74 больных. Сроки перевода пациентов на ИВЛ после поступления в ОР колебались от 1 до 18 дней (медиана 3 дня). Показанием к проведению ИВЛ была прогрессия ОДН. Длительность ИВЛ составила от 24 ч до 30 дней (медиана 7 дней).

ИВЛ успешно завершена в 19 из 74 случаев. Не выявлено статистически значимых различий в частоте успешно

завершенной ИВЛ среди больных острыми лейкозами и лимфомами.

Группа выживших больных не отличалась от группы умерших ни по исходной тяжести состояния по шкале APACHE II (23,9±4,0 vs 23,8±4,4 балла), ни по исходной выраженности гипоксемии по PaO₂ / FiO₂ (188,8±51,0 vs 174,3±70,2). Более того, после завершения химиотерапии у большинства больных наблюдалось даже утяжеление состояния, выражавшееся в увеличении по шкале APACHE II до 26,2±4,9 балла. Коэффициент PaO₂/FiO₂ к окончанию пребывания в ПИТ значимо (p<0,01) уменьшился в группе выживших и не изменялся в группе умерших (343,5±56,8 vs 172,9±93,0 соответственно). Выжившие больные с ОДН не отличались статистически значимо от умерших ни по частоте возникновения агранулоцитоза (60,0 vs 71,4 %), ни по его продолжительности (7,5±7,8 vs 6,6±5,9 сут).

При анализе данных нашего исследования необходимо попытаться ответить на вопрос: не целесообразно ли сначала вылечить инфекцию и лишь затем начать химиотерапию? Подобная тактика вполне оправдана у больных в состоянии ремиссии либо у больных, которым показано плановое химиотерапевтическое лечение. Совершенно иная ситуация складывается в дебюте гемобластоза либо при его рецидиве, когда наряду с бурным ростом опухоли, обусловленным ею подавлением иммунитета, опухолевой инфильтрацией органов присоединяются инфекционные осложнения. В таких условиях нельзя вначале отдельно вылечить пневмонию, а затем начать лечение лейкозной инфильтрации легких либо «миеломного легкого», нельзя вначале вылечить сепсис и лишь затем начать лечить причину, приведшую к его развитию, например, опухолевый агранулоцитоз.

У этой категории больных интенсивная химиотерапия и интенсивная антибактериальная терапия должны проводиться одновременно! Именно положительный ответ на химиотерапию через месяц от начала лечения стал одним из факторов, ассоциирующимся с благоприятным прогнозом в обследованной нами группе пациентов.

Связь ИВЛ с летальным исходом подтверждена различными статистическими методами. В настоящее время, несмотря на применение современных респираторов, режимов вентиляции, смертность среди онкогематологических больных при проведении ИВЛ достигает 67,2-73,9% [5, 12, 13, 14, 76, 77]. Методом респираторной поддержки, позволившим снизить летальность, стали неинвазивная вентиляция легких и ранее использование ИВЛ [4]. В нашем исследовании неинвазивная вентиляция легких позволила купировать ОДН без перевода на ИВЛ в единичном случае. В то же время ИВЛ является методом, который позволяет предупредить развитие микроателектазов и ухудшение дыхательной функции и прогрессирование острого легочного повреждения при сепсисе и лизисе опухоли.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Окончательная версия рукописи была одобрена всеми

авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- 1 Руководство по гематологии. Под ред. А.И. Воробьева. - М.: Ньюдиамед, 2002 [*Rukovodstvo po gematologii. Pod red. A.I. Vorobyeva* [Manual on hematology. Ed. A.I. Vorobyeva. Moscow: Newmediamed; 2002]
- 2 Buchner T. Acute leukemia. *Curr. Opin. Hematol.* 1993;172-82
- 3 Lamia B, Hellot MF, Girault C, et al. Changes in severity and organ failure scores as prognostic factors in oncological malignancy patients admitted to the ICU. *Intens. Care Med.* 2006;32 1560-8
- 4 Azoulay E, Recher C, Alberti C, et al. Changing use of intensive care for hematological patients: the example of multiple myeloma. *Intens. Care Med.* 1999;25:1395-401
- 5 Evison JM, Rickenbacher P, Ritz R, et al. Intensive care unit admission in patients with haematological disease: incidence, outcome and prognostic factors. *Swiss Med. Wkly.* 2001;131:681-6. 41
- 6 Silfvast T, Pettila V, Ihalainen A, Elonen E. Multiple organ failure and outcome of critically ill patients with haematological malignancy. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2003;47:301-6
- 7 Benoit DD, Vandewoude KH, Decruyenaere JM et al. Outcome and early prognostic indicators in patients with a hematologic malignancy admitted to the intensive care unit for a life-threatening complication. *Crit. Care Med.* 2003;31:104-12
- 8 Soubani AO, Kseibi E, Bander JJ, et al. Outcome and Prognostic Factors of Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients Admitted to a Medical ICU. *Chest* 2004;126:1604-11
- 9 Depuydt PO, Benoit DD, Vandewoude KH et al. Outcome in Noninvasively and Invasively Ventilated Hematologic Patients With Acute Respiratory Failure. *Chest.* 2004;126:1299-306
- 10 Городецкий В.М., Шулуток Е.М., Галстян Г.М. Рождение и современное состояние реанимационной гематологии // Гематол. и трансфузиол. - 2001. - № 3. - С. 59-64 [Gorodetsky VM, Shulutko EM, Galstyan GM. Birth and current status of resuscitative hematology. *Gematol. i transfuziol.* = *Hematology and Transfusiology.* 2001;3;59-64 (In Russ.)]
- 11 Azoulay E, Alberti C, Bornstein C, et al. Improved survival in cancer patients requiring mechanical ventilatory support: Impact of noninvasive mechanical ventilatory support. *Crit. Care Med.* 2001; 29: 519-25
- 12 Kroschinsky F, Weise M, Illmer Th, et al. Outcome and prognostic features of intensive care unit treatment in patients with hematological malignancies. *Intens. Care Med.* 2002; 28: 1294-300
- 13 Галстян Г.М. Септический шок и острая дыхательная недостаточность в гематологической клинике: автореф. дисс.... д-ра мед. наук. - М., 2003. - 48 с. [Galstyan GM. *Septicheskiy shok i ostraya dykhatelnaya nedostatochnost v gematologicheskoy klinike: avtoref. diss.... D-r med. Nauk* [Septic shock and acute respiratory failure in the hematology clinic: author's abstract. diss. Doctor of Medical Sciences]. Moscow; 2003. P. 48]
- 14 Горелов В.Г. Эффективность искусственной вентиляции легких при острой дыхательной недостаточности у

- больных гемобластозами: автореф. дисс. канд. мед. наук. - М., 1994. - 23 с. [Gorelov VG. *Effektivnost iskusstvennoy ventilyatsii legkikh pri ostroy dykhatelnoy nedostatochnosti u bolnykh gemoblastozami: avtoref. diss. kand. med. Nauk* [Efficiency of artificial ventilation of lungs in acute respiratory failure in patients with hemoblastosis: author's abstract. diss. Candidate of Medical Sciences. Moscow; 1994. P. 23]
- 15 Crawford SW, Petersen FB. Long-term survival from respiratory failure after marrow transplantation for malignancy. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992;145:510-4
- 16 Schuster DP. Everything that should be done-not everything that can be done. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992;145: 508-9
- 17 Azoulay E, Moreau D, Alberti C, et al. Predictors of short-term mortality in critically ill patients with solid malignancies. *Intens. Care Med.* 2000;26:1817-23
- 18 Hinds CJ, Martin R, Quinton P. Intensive care for patients with medical complications of hematological malignancy: is it worth it? *Schweiz. Med. Wochenschr.* 1998;128:1467-73
- 19 Brunet F, Lanore JJ, Dhainaut JF, et al. Is intensive care justified for patients with haematological malignancies? *Intens. Care Med.* 1990;16:291-7
- 20 Azoulay E, Afessa B. The intensive care support of patients with malignancy: do everything that can be done. *Intens. Care Med.* 2006;32:3-5
- 21 Vander NJ, Sorhage F, Bach AM, et al. Abnormal Flow Volume Loops in Patients with intrathoracic Hodgkin's disease. *Chest.* 2000; 117:1256-61
- 22 Джумабаева Б.Т., Кременецкая А.М., Шавлохов В.С. и др. Сравнительный анализ эффективности терапии первичной медиастинальной В-клеточной лимфосаркомы программами 1, 2 и 3-й генерации // Гематол. и трансфузиол. - 2003. - Т. 48(4). - С. 11-3 [Dzhumabaeva BT, Kremenetska AM, Shavlohov VS, et al. Comparative analysis of the effectiveness of primary mediastinal B-cell lymphosarcoma therapy by 1st, 2nd and 3rd generation programs. *Gematol. i transfuziol. = Hematology and Transfusiology.* 2003;48(4):11-3] (In Russ.)
- 23 Ben-Ari J, Schonfeld T, Harlev E, et al. Life-Threatening Airway Obstruction Secondary to Mass in Children-A Preventable Event? *Pediatr. Emerg. Care* 2005;21:427-30
- 24 Sippel RS, Gauger PG, Angelos P, et al. Palliative Thyroidectomy for Malignant Lymphoma of the Thyroid. *Ann. Surg. Oncol.* 2002;9:907-11
- 25 Takami A, Okumura H, Maeda Y, et al. Primary Tracheal Lymphoma: Case Report and Literature Review. *Int. J. Hematol.* 2005;82:338-42
- 26 Frost I, Ross-Russell R, Bass S, Burke A. A rapidly advancing mediastinal mass-overcoming tracheobronchial obstruction. *Pediatr. Anesth.* 2007;17:893-6
- 27 Kiani B, Magro CM, Ross P Jr. Endobronchial Presentation of Hodgkin Lymphoma: A Review of the Literature. *Ann. Thorac. Surg.* 2003;76:967-72
- 28 Oghalai JS, Giannoni C, Donovan DT, et al. Aggressive cervical lymphoma presenting as airway obstruction. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1999;120:610-3
- 29 Huang IA, Hsia SH, Wu CT, et al. Combined chemotherapy and tracheobronchial stenting for life-threatening airway obstruction in a child with endobronchial non-Hodgkin lymphoma. *Pediatr. Hematol. Oncol.* 2004;21:725-9
- 30 Галстян Г.М., Городецкий В.М., Готман Л.Н. и др. Поражения легких при острой дыхательной недостаточности у больных с депрессиями кроветворения // Тер. арх. - 2002. - №4. - С. 25-35 [Galstyan GM, Gorodetsky VM, Gotman LN, et al. Lung infarction in acute respiratory failure in patients with hematopoiesis depressions. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archive.* 2002;4:25-35 (In Russ.)]
- 31 Ewig S, Clasmacher A, Ulrich B, et al. Pulmonary infiltrates in neutropenic patients with acute leukemia during chemotherapy. Outcome and prognosis. *Chest.* 1998;114: 444-51
- 32 Silfvast T, Pettila V, Ihalainen A, Elonen E. Multiple organ failure and outcome of critically ill patients with haematological malignancy. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2003;47:301-6
- 33 Benoit DD, Depuydt PO, Vandewoude KH, et al. Outcome in severely ill patients with hematological malignancies who received intravenous chemotherapy in the intensive care unit. *Intens. Care Med.* 2006;32:93-9
- 34 Azoulay E, Fioux F, Moreau D, et al. Acute monocytic leukaemia presenting as respiratory failure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003;167:1329-33
- 35 Воробьев А.И. Сепсис. Дискуссия за круглым столом // Тер. арх. - 1986. - № 3. - С. 109-23 [Vorobyov AI. Sepsis. Round table discussion. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archive.* 1986;3:109-23 (In Russ.)]
- 36 Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit. Care Med.* 1985;13:818-29
- 37 Галстян Г.М., Кесельман С.А., Фоломеев В.Н., Сотников В.Н. Использование устройства, сохраняющего стойкую трахеостомию // Инфек. в хир. - 2007. - Т. 5(4). - С. 50-4 [Galstyan GM, Keselman SA, Folomeev VN, Sotnikov VN. Use of a device that preserves a persistent tracheostomy. *Infektsii v khirurgii = Infections in surgery.* 2007;5(4):50-4 (In Russ.)]
- 38 Lee IJ, Kim SH, Koo SH, et al. Bronchus-Associated Lymphoid Tissue (BALT) Lymphoma of the Lung Showing Mosaic Pattern of Inhomogeneous Attenuation on Thin-section CT: A Case Report. *Korean J. Radiol.* 2000;1:159-61
- 39 Aozasa K, Inoue A, Tajima A, et al. Malignant lymphoma of the thyroid gland: Analysis of 79 patients with an emphasis on histologic prognostic factors. *Cancer.* 1986;58:100-4
- 40 Staunton H, Greening W. Clinical diagnosis of thyroid cancer. *BMJ.* 1973;4:532-5
- 41 Harrington KJ, Michalaki VJ, Vini L, et al. Management of non-Hodgkin's lymphoma of the thyroid: the Royal Marsden Hospital experience. *Br. J. Radiol.* 2005;78:405-10
- 42 Honing MLH, Seldenrijk CA, de Maat CEM. *Primary thyroid lymphoma.* 1998;52:75-8
- 43 Quinones-Avila MP, Gonzalez-Longoria AA, Admirand JH, Medeiros LJ. Hodgkin Lymphoma Involving Waldeyer Ring. A Clinicopathologic Study of 22 Cases. *Am. J. Clin. Pathol.* 2005;123:651-6
- 44 Gomez-Merino E, Arriero JM, Chiner E, et al. Obstructive Sleep Apnea Syndrome as First Manifestation of Pharyngeal Non-Hodgkin's Lymphoma. *Respiration.* 2003;70:107-9
- 45 Fidas P, Wright C, Harris NL, Urba W, Grossbard ML. Primary tracheal non-Hodgkin's lymphoma: a case report and review of the literature. *Cancer.* 1996;77:2332-8
- 46 Shamberger RC. Preanesthetic evaluation of children with

anterior mediastinal masses. *Semin. Pediatr. Surg.* 1999;8:61–8.

47 Neuman GG, Weingarten AE, Abramowitz RM, et al. The anesthetic management of the patient with an anterior mediastinal mass. *Anesthesiology.* 1984;60:144–7

48 Weinbroum AA, Kidron A, Mohr R, et al. Multidisciplinary management of life-threatening tracheal obstruction. *Resuscitation* 2005;64:115–7

49 Lai YY, Ho HC. Total airway occlusion in a parturient with a mediastinal mass after anesthetic induction—a case report. *Acta Anaesthesiol.* 2006;44:127–30

50 Hattamer SJ, Dodds TM. Use of the laryngeal mask airway in managing a patient with a large anterior mediastinal mass: a case report. *ANA J.* 1996;64:497–500

51 Maipang T, Singha S, Panjapiyakul C, Totemchokchayakarn P. Mediastinal tracheostomy. *Am. J. Surg.* 1996;171:581–6

52 ul Huda A, Siddiqui KM, Khan FH. Emergency airway management Emergency airway management of a patient with mediastinal mass. *J. Pak. Med. Assoc.* 2007;57:152–4

53 Louie BE, Harlock J, Hosein A, Miller JD. Laser therapy for an obstructing primary tracheal lymphoma in a patient with AIDS. *Can. Respir. J.* 2005;12:86–8

54 Taber SW, Buschemeyer WC, Fingar VH, Wieman TJ. The treatment of malignant endobronchial obstruction with laser ablation. *Surgery.* 1999;126:730–5

55 Kovalski R, Hansen-Flaschen J, Lodato RF, Pietra GG. Localized leukemic pulmonary infiltrates. Diagnosis by bronchoscopy and resolution with therapy. *Chest.* 1990;97:674–8

56 Meidenbauer N, Schlake G, Bross K, Andreesen R. Symptomatic leukemic infiltration of the lung in acute myeloid leukemia. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 1998;123:110–3

57 Marbello L, Ricci F, Nosari AM, et al. Outcome of hyperleukocytic adult acute myeloid leukaemia: A single-center retrospective study and review of literature. *Leukem. Res.* 2008;32:1221–7

58 Lester TJ, Johnson JW, Cuttner J. Pulmonary leukostasis as the single worst prognostic factor in patients with acute myelocytic leukemia and hyperleukocytosis. *Am. J. Med.* 1985;79:43–8

59 Bunin NJ, Pui CH. Differing Complications of Hyperleukocytosis in Children With Acute Lymphoblastic or Acute Nonlymphoblastic Leukemia. *J. Clin. Oncol.* 1985;3:1590–5

60 Szyper-Kravitz M, Strahilevitz J, Oren V, Lahav M. Pulmonary Leukostasis: Role of Perfusion Lung Scan in Diagnosis and Follow Up. *Am. J. Hematol.* 2001;67:136–8

61 Kaminsky DA, Hurwitz CG, Olmstead JI. Pulmonary leukostasis mimicking pulmonary embolism. *Leukem. Res.* 1999;24:175–8.

62 Wu YK, Huang YC, Huang SF, et al. Acute Respiratory Distress Syndrome Caused by Leukemic Infiltration of the Lung. *J. Formos. Med. Assoc.* 2008;107:419–23

63 Vernant JR, Brun B, Mannoni P, Dreyfus B. Respiratory distress of hyperleukocytic granulocytic leukemias. *Cancer.* 1979;44:264–8

64 Vaisban E, Zaina A, Braester A, et al. Acute tumor lysis syndrome induced by high-dose corticosteroids in a patient with chronic lymphatic leukemia. *Ann. Hematol.* 2001;80:314–5

65 Alonso O, Sugarbaker PH. Adult respiratory distress

syndrome occurring in two patients undergoing cytoreductive surgery plus perioperative intraperitoneal chemotherapy: case report and a review of the literature. *Am. Surg.* 2000;55:1032–6.42

66 Eltabbakh GH, Awtrey CS, Walker P. Adult respiratory distress syndrome after extensive cytoreductive surgery. A case report. *J. Reprod. Med.* 2000;45:51–4

ТҰЖЫРЫМ

А.В. КОЛЕСНЕВ, Е.А. МЕРЕНКОВ

«University Medical Center» корпоративтік қоры, Ұлттық онкология және трансплантология ғылыми орталығы, Астана қ., Қазақстан Республикасы

АУЫР ПАРЕНХИМАТОЗДЫ ТЫНЫС ЖЕТКІЛІКСІЗДІГІ БАР НАУҚАСТАРДАҒЫ АГРЕССИВТІ ХОДЖКИНЕМЕС ЛИМФОМАЛАРЫНЫҢ ЖӘНЕ ГЕМОБЛАСТОЗДАРЫНЫҢ ХИМИОТЕРАПИЯСЫ

Мақала химиотерапияның агрессивтілігіне, гемопэтикалық бағанды жасушалардың аллогенді және аутологиялық трансплантациясының кең қолдануына байланысты жедел лейкоздар мен ходжकिनемес лимфомаларды емдеудің заманауи хаттамаларын тиімділігін жоғарылатуға бағытталған.

Зерттеудің мақсаты. Паренхиматозды жедел тыныс жеткіліксіздігі (ЖТЖ) бар науқастардағы қан жүйесінің ісіктік ауруларында ісікке қарсы емнің тиімділігі мен мүмкіндіктерін зерттеп бағалау, олардың болжамдық факторларды анықтау.

Материал және әдістері. Зерттеу «ОТҰО» АҚ гематология бөліміне 2015 жылдың қаңтары мен 2016 жылдың желтоқсан айлары аралығында жатқызылған ауыр паренхиматозды тыныс жеткіліксіздігімен бірге гемобластоздармен ауыратын, химиятерапия қабылдап жатқан науқастарда жүргізілген. Зерттеуде барлығы 103 науқас (72 әйел және 31 ер адам). ЖТЖ ауыратын науқастардың жасы 16-дан 65-ке дейін (орта есеппен 35,3±10,7 жылдар).

Нәтижелері және талқылауы. Бөлімге түскен 33 науқаста қарқынды тепая бөліміне (ҚТБ) ауыстыруға талап етілетін жедел тыныс жеткіліксіздігі болған. Қалған науқастарда ЖТЖ госпитализациядан кейін 36-ыншы тәулікте дамығандар да болған (медиана 2,1 тәулік). ҚТБ ауыстырғанға дейінгі госпитализация ұзақтығы лимфомамен жатқан науқастарға қарағанда лейкозбен жатқан науқастарда азырақ.

Қорытынды. ЖӨВ —мен летальді нәтиженің байланысы түрлі статистикалық әдістермен расталды.

Қазіргі таңда заманауи респираторларды, вентиляция режимдерін қолданғанға қарамастан онкогематологиялық науқастарда ЖӨВ қолданғаннан кейінгі өлім 67,2-73,9% осындай жоғарғы нәтижеге жетіп отыр. Өлімнің азаюына респираторлы демеудің ішінен инвазивті емес өкпе вентиляциясы мен ЖӨВ ерте бастау септігін тигізіп отыр. Біздің зерттеуімізде инвазивті емес өкпе вентиляциясы оқшауланған дағдайда ЖТЖ —не ЖӨВ-сына ауыстырмай емнің қонуына ықпалын тигізді. Дегенмен ЖӨВ микроателектаздардың дамуын азайтатын, тыныс алу қызметінің нашарлауын төмендететін, сепсис пен ісік лизистері кезінде өкпеден жедел қан кетуді үдеттірмейтін әдіс ретінде қарастырылады.

Негізгі сөздер: жедел лейкоз, ходжकिनемес лимфома, жедел тыныс жеткіліксіздігі, жасанды өкпе вентиляциясы.

SUMMARY

A.B. KOLESNEV, Y.A. MERENKOV

Corporate fund "University Medical Center" National Scientific Center for Oncology and Transplantation, Astana c., Republic of Kazakhstan

CHEMOTHERAPY OF HEMOBLASTOSIS AND AGGRESSIVE NON-HODGKIN LYMPHOMES IN PATIENTS WITH HEAVY PARCHHEMATOUS ACUTE RESPIRATORY INSUFFICIENCY

The article is devoted to increasing the efficiency of modern

protocols for the therapy of acute leukemias and non-Hodgkin's lymphomas, which is associated with increased aggressiveness of chemotherapeutic treatment, wide use of hematopoietic stem cell transplantation, both autologous and allogeneic.

Objective. To investigate the possibilities and effectiveness of conducting antitumor therapy in patients with tumor diseases of the blood system in conditions of parenchymal acute respiratory failure (ODN), to identify prognostic factors.

Material and methods. A retrospective analysis of the histories of patients with hemoblastosis hospitalized in the department of hematology of NSCED for the period from January 2015 to December 2016, in which chemotherapy was performed in conditions of severe parenchymal obstruction, was carried out. A total of 103 patients were included in the study (72 women and 31 men). The age of patients with ODN was 16 to 65 years (mean 35.3 ± 10.7 years).

Results and discussion. When admission to the department in 33 patients with acute leukemia, already in the waiting room, ODN was detected, which required their immediate transfer to the intensive

care unit (ICU). In the remaining patients, ODN developed at various times up to 36 days of hospitalization (median 2.1 days). The length of hospitalization before transfer to PIT in patients with acute leukemia was significantly less than in patients with lymphomas.

Conclusions. The relationship between mechanical ventilation and fatal outcome is confirmed by various statistical methods. Currently, despite the use of modern respirators, ventilation modes, the mortality among oncohematological patients during ventilation is 67.2-73.9%. The method of respiratory support, which made it possible to reduce the lethality, was non-invasive lung ventilation and earlier use of mechanical ventilation. In our study, noninvasive ventilation allowed the ODN to be stopped without a transfer to the ventilator in a single case. At the same time, ventilation is a method that prevents the development of micro-teleclases and impairment of respiratory function and the progression of acute pulmonary injury in sepsis and tumor lysis

Key words: Acute leukemia, non-Hodgkin's lymphoma, Acute respiratory failure, artificial ventilation.

Для ссылки: Колеснев А.В., Меренков Е.А. Химиотерапия гемобластозов и агрессивных неходжкинских лимфом у пациентов с тяжелой паренхиматозной острой дыхательной недостаточностью // Medicine (Almaty). - 2017. - No 4 (178). - P. 212-218

Статья поступила в редакцию 06.04.2017 г.

Статья принята в печать 10.04.2017 г.

УДК 616.22-007.65-089.168.1

А.А. МУСТАФИН

Медицинский университет Астана, г. Астана, Республика Казахстан

ВЛИЯНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ НАЗАЛЬНОЙ АЭРОДИНАМИКИ НА НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ДЫХАНИЯ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

Изменения носовой аэродинамики могут привести к осложнениям со стороны дыхания до операции и в ближайшем периоде после операции по поводу искривления носовой перегородки.

Цель исследования. Изучить влияние нарушения назальной аэродинамики на изменения функции легких до операции и после нее.

Материал и методы. Основной материал исследования составляют клинические наблюдения и результаты специального обследования 102 больных с искривлением носовой перегородки.

Результаты и обсуждение. У пациентов с неизменной функцией носового дыхания на противоположной от искривления назальной перегородки стороне не наблюдалось нарушений ФВД. При выраженных нарушениях назальной аэродинамики на стороне искривления и несущественных его изменениях на противоположной полости, по-видимому, создаются условия для компенсации носового дыхания в целом. Поэтому изменения риноманометрических показателей не сопровождались существенными нарушениями функции внешнего дыхания. У пациентов с искривлением носовой перегородки при существенном двухстороннем нарушении назального дыхания риноманометрические исследования выявили уменьшение объемной скорости потока форсированной жизненной емкости легких (PEF50-75), что свидетельствовало об обструкции на уровне мелких бронхов, где происходят наиболее интимные процессы воздухообмена. Известно, что максимальная объемная скорость вдоха при 50% жизненной емкости легких (VC) в 1,5 раза больше, чем FEV50 выдоха, поскольку увеличение сопротивления воздушному потоку ограничивает его экспираторную часть. Однако у данной группы больных это соотношение уменьшалось из-за ограничения вдоха. По-видимому, данные изменения кривой «поток-объем» были обусловлены нарушением носового дыхания. Таким образом, ограничение воздушному потоку создавали условия для развития респираторных изменений. Уменьшенная эластическая сила легких приводила к сужению просвета мелких бронхов, развитию в них обструктивных процессов. Именно у этих больных при наличии сопутствующей патологии в виде ХОБЛ и бронхиальной астмы возникли осложнения со стороны легких в ближайшем послеоперационном периоде.

Вывод. Выявленные нами ринологические данные, показатели аэродинамики носа, ФВД у больных с ИНП при нарушениях назального дыхания являются важными для предоперационной диагностики и профилактики нарушений функции носового дыхания и газообмена.

Ключевые слова: назальная аэродинамика, жизненная емкость легких, искривление носовой перегородки, суммарное носовое сопротивление, суммарный объемный поток.