

Баженов Алексей Валерьевич

РОЛЬ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ
ЛЕЙКОЗАМИ

14.01.21 – гематология и переливание крови

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

МОСКВА 2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении
«Национальный медицинский исследовательский центр гематологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

Доктор медицинских наук **Паровичникова Елена Николаевна**

Доктор медицинских наук **Галстян Геннадий Мартинович**

Официальные оппоненты:

Семочкин Сергей Вячеславович – доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии, федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Сотников Анатолий Вячеславович – доктор медицинских наук, заведующий центром анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства Российской Федерации

Ведущая организация: «Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена» – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «29» января 2020 года в 13.00 часов

На заседании диссертационного совета Д 208.135.01 при федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 125176, г. Москва, Новый Зыковский проезд, 4

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на сайте blood.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2019 года

Ученый секретарь диссертационного совета,

Кандидат медицинских наук

Сысоева Елена Павловна

Актуальность темы исследования

У больных острыми лейкозами (ОЛ) во время химиотерапевтического лечения могут возникать жизнеугрожающие состояния, в связи с чем они нуждаются в переводе в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [Halpern A.B. и соавт., 2017; Jackson K. и соавт., 2013; Schellongowski P. и соавт., 2011; Roze des Ordonis и соавт., 2010].

Однако отношение к интенсивной терапии больных острыми лейкозами было не всегда однозначным: в 1980-х гг. летальность в ОРИТ больных острыми лейкозами достигала 95%, поэтому в связи с неблагоприятным прогнозом им нередко отказывали в переводе в ОРИТ [Schuster D.P. и соавт., 1983; Lloyd-Thomas A.R. и соавт., 1986]. Но даже у больных, которые были выписаны из ОРИТ, внутрибольничная летальность в 1980-1990 гг. достигала 82 – 90% [Ashkenazi K. H. и соавт., 1986; Lloyd-Thomas A.R. и соавт., 1986]. Поэтому, к концу 1980–х годов сформировалось мнение о безнадежности лечения в ОРИТ больных ОЛ [Jastremski M.S. и соавт., 1984; Schuster D.P. и соавт., 1983; Lloyd-Thomas A.R. и соавт., 1986; Estora R. и соавт., 1984].

В 2000-х гг. одновременно, с успехами противоопухолевого лечения острых лейкозов было достигнуто уменьшение летальности больных острыми лейкозами в ОРИТ до 40-50% [Tacccone и соавт., 2009; Namendys-Silva S.A. и соавт., 2013; Halpern A.B. и соавт., 2017], поэтому начиная с 2000–ых годов, сформировалось представление о необходимости проведения интенсивной терапии онкогематологических больных в полном объеме [Benoit D.D. и соавт., 2003; Azoulay E. и соавт., 2006; Doig C.J. и соавт., 2006]. С началом применения неинвазивной вентиляции легких (НИВЛ) [Azoulay E. и соавт., 2001; Depuydt P.O. и соавт., 2004], исходы респираторной поддержки онкогематологических больных с острой дыхательной недостаточностью (ОДН) улучшились, и летальность к 2000 г. стала составлять менее 50%. Смертность от септического шока (СШ) уменьшилась с 70 – 79% в 1990–ые до 52 – 55% в 2010 г. [Zuber B. и соавт., 2012; Larché J. и соавт., 2003]. Начиная с 1990–ых гг. появились сообщения о проведении химиотерапии (ХТ) одновременно с лечением жизнеугрожающих осложнений, что давало возможность не только справиться с критическими состояниями, но и

достичь ремиссии острого лейкоза [Галстян Г.М. и соавт., 2009; Azoulay E. и соавт. 2003]. Таким образом, необходимость оказания реанимационной помощи больным острым лейкозами в период индукции и консолидации стала очевидной. Однако остается неясным, каковы отдаленные результаты лечения больных острыми лейкозами, у которых возникли угрожающие жизни состояния. У больных, перенесших септический шок, длительную искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), острую почечную недостаточность (ОПН), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), не всегда протокол химиотерапевтического лечения можно выполнить в полном объеме: увеличиваются межкурсовые интервалы, снижаются дозы цитостатических препаратов, производится смена тактики лечения [Галстян Г.М. и соавт, 2009], а отклонение от программного лечения может явиться фактором неблагоприятного прогноза [Савченко В.Г. и соавт., 2014].

Поэтому представляется актуальным изучить результаты интенсивной терапии критических состояний, возникающих в дебюте заболевания у больных острыми лейкозами, и их отдаленный прогноз.

Степень разработанности темы диссертации

Больным с развившимися во время индукции ремиссии критическими состояниями не всегда представляется возможным полностью выполнить программу химиотерапевтического лечения, поэтому можно предположить, что у данной категории больных чаще развиваются рецидивы, и ухудшаются показатели общей и безрецидивной выживаемости по сравнению с больными, у которых не было жизнеугрожающих состояний в дебюте ОЛ и которым провели программное лечение острого лейкоза. Мало исследований, оценивающих влияние перенесенных критических состояний на отдаленный результат лечения, выводы их противоречивы.

Цель исследования

Оценить влияние интенсивной терапии критических состояний у больных с впервые выявленными острыми лейкозами на краткосрочные и отдаленные результаты химиотерапевтического лечения.

Задачи исследования

1) Оценить структуру критических состояний, в связи с которыми потребовался перевод в отделение реанимации больных впервые выявленными

острыми лейкозами и определить факторы риска развития жизнеугрожающих состояний.

2) Определить концентрацию провоспалительных маркеров у больных впервые выявленными острыми лейкозами.

3) Оценить результаты лечения критических состояний, потребовавших перевода в отделение реанимации больных впервые выявленными острыми лейкозами, определить факторы неблагоприятного исхода в отделении реанимации.

4) Изучить влияние жизнеугрожающих состояний, возникших в дебюте острого лейкоза, на тактику дальнейшего противоопухолевого лечения.

5) Оценить значимость перевода в отделение реанимации в дебюте заболевания больных острыми лейкозами на отдаленные результаты лечения

Научная новизна исследования

Впервые изучены отдаленные результаты лечения больных острыми лейкозами, у которых в дебюте заболевания возникли угрожающие жизни осложнения.

Методология и методы исследования

В основу методологии и теоретической части исследования легли данные, представленные в работах отечественных и зарубежных авторов, ведущих экспертов в области интенсивной терапии больных острыми лейкозами. Особое внимание уделялось исследованиям, в которых изучали долгосрочную выживаемость больных, у которых в дебюте заболевания развились жизнеугрожающие состояния. При изучении методов исследования влияния жизнеугрожающих состояний на отдаленную выживаемость применялись дескриптивные, системно-структурные, статистические методы. В ходе исследования и при изложении материала применялись общенаучные подходы. Объективность полученных результатов и выводов обеспечена за счет анализа обширного статистического материала.

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическая значимость данной работы заключается в том, что полученные результаты диссертационного исследования дополняют представление о роли и необходимости интенсивной терапии в лечении больных ОЛ. Практическая значимость данной работы заключается в том, что полученные

данные об эффективности проведения интенсивной терапии совместно с ХТ больных ОЛ в дебюте заболевания и отсутствие негативного влияния перенесенного лечения в ОРИТ на дальнейшие результаты терапии, могут быть использованы медицинскими учреждениями, которые занимаются лечением больных ОЛ.

Основные положения, выносимые на защиту

1. При проведении индукции ремиссии впервые выявленных острых лейкозов потребность в переводе в отделение реанимации возникает у 24,5% больных. Основными показаниями к переводу больных в отделение реанимации явились острая дыхательная недостаточность (47%), септический шок (17,6%), острые нарушения мозгового кровообращения (19,1%). Факторами риска развития жизнеугрожающих состояний у больных ОМЛ были: гиперлейкоцитоз, гипоальбуминемия, гипофибриногенемия, бластемия. Длительность заболевания до начала лечения была фактором риска развития жизнеугрожающих состояний у больных ОПЛ. У больных ОЛЛ факторы риска развития жизнеугрожающих состояний не выявлены.

2. В отделении реанимации умерли 31,8% больных ОЛ, переведённых во время проведения индукции ремиссии. Факторами неблагоприятного исхода больных острыми лейкозами в отделение реанимации явились: искусственная вентиляция легких, вазопрессорная поддержка. Агранулоцитоз явился фактором неблагоприятного исхода только у больных ОМЛ.

3. Отдаленные результаты лечения больных ОМЛ, перенесших жизнеугрожающие осложнения во время индукции ремиссии, значимо не различались по сравнению с больными ОМЛ, у которых критические синдромы не развивались: пятилетняя общая выживаемость составила 42,6% и 48,6% ($p = 0,953$), соответственно. Отдаленные результаты лечения больных ОЛЛ, перенесших жизнеугрожающие осложнения, хуже результатов лечения больных ОЛЛ, у которых критические синдромы во время индукции ремиссии не развивались: пятилетняя общая выживаемость составила 42% против 76% ($p = 0,0019$) соответственно, что объясняется более частыми инфекционными осложнениями на фоне постоянного цитостатического воздействия и кортикостероидной терапии.

4. Интенсивная терапия критических состояний, возникших у больных острыми лейкозами во время индукции ремиссии, – это единственный путь к их излечению, без нее невозможно полноценно реализовать индукционную химиотерапию у больных с жизнеугрожающими состояниями.

Степень достоверности и апробация результатов

Полученные в результате исследования выводы, их обоснованность и достоверность подтверждена изучением научной литературы и нормативной базы. Полученные результаты представлены в виде устных и стендовых докладов, тезисов на конгрессах, съездах и конференциях: IV Конгрессе гематологов России (Москва, 2018 г.), на 31-м конгрессе Европейского общества интенсивной и критической медицины (Париж, 2018 г.), на 32-м конгрессе Европейского общества интенсивной и критической медицины (Берлин, 2019 г.), на 58-м съезде Американского общества гематологов (Сан-Диего, 2016), на 59-м съезде Американского общества гематологов (Атланта, 2017), на 60-м съезде Американского общества гематологов (Сан-Диего, 2018), на 22-м конгрессе Европейского общества гематологов (Мадрид, 2017), на 23-м конгрессе Европейского общества гематологов (Стокгольм, 2018). На 23-м конгрессе Европейского общества гематологов (Амстердам, 2019).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 14 работ, из них 4 статей в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК РФ, 10 тезисов.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 146 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, включающего 200 работ. Текст диссертации иллюстрирован 27 рисунками и 36 таблицами.

Материалы и методы

Всего в работу были включены 307 больных ОЛ: 283 больных ОЛ включены в ретроспективное и проспективное исследования интенсивной терапии, 24 беременных женщины, больных ОЛ, включены в ретроспективное исследование. В исследование по изучению влияния интенсивной терапии на краткосрочную и отдаленную выживаемость больных ОЛ было включено 283

больных (131 мужчина и 152 женщины). Критерии включения: все больные в возрасте 17-60 лет с впервые выявленными ОЛ, поступившие в НМИЦ гематологии в период с 01.01.2013 по 01.08.2018. Время наблюдения за больными варьировало от 6 до 60 мес., 164 больных были включены в ретроспективное исследование и 119 - в проспективное исследование. Всех больных, включенных в исследование, делили на две группы: I – больные, у которых во время индукции ремиссии развились жизнеугрожающие состояния, потребовавшие перевода в ОРИТ (группа «Гематология + ОРИТ»); II – больные, которые не нуждались в переводе в ОРИТ во время проведения индукции ремиссии (группа «Гематология»). Регистрировали демографические показатели, принадлежность к группам молекулярно-цитогенетического риска, показатели гемограммы, количество бластных клеток в периферической крови и костном мозге (КМ), биохимические показатели крови, проводимую ХТ, выполнение трансплантации стволовых гемопоэтических клеток крови (ТГСК). Сравнивали краткосрочные и отдаленные результаты лечения у больных в группе «Гематология + ОРИТ» с группой «Гематология». Регистрировалась летальность в ОРИТ (рис. 1)

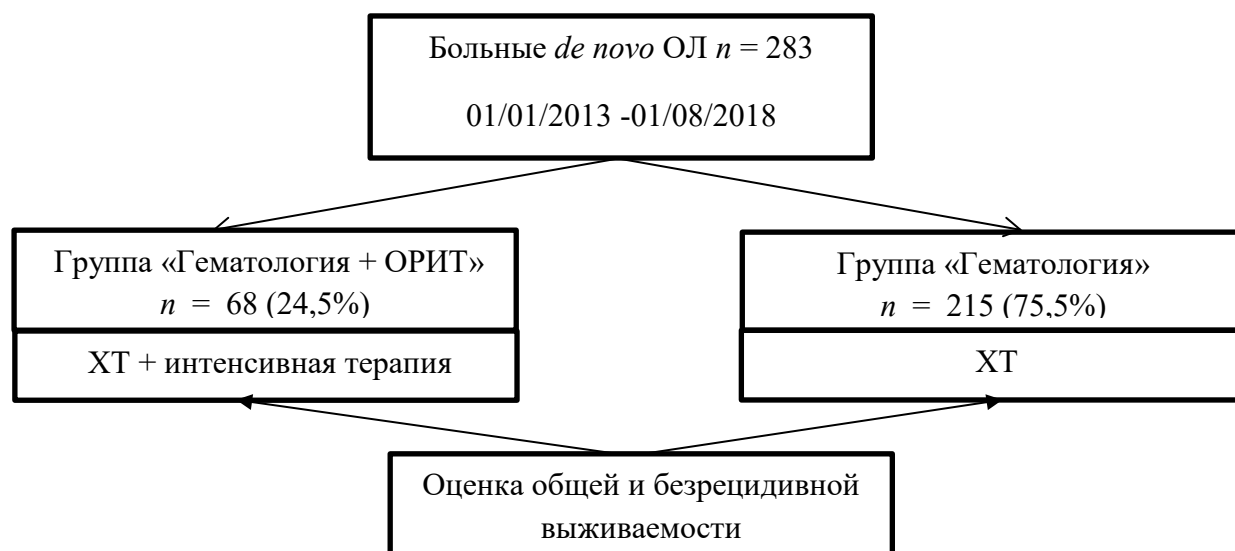


Рисунок 1. Дизайн исследования

Таблица 1. Общая характеристика больных ОЛ, включенных в исследование

Диагноз	Общее число больных, <i>n</i>	Мужской пол		Женский пол	
		Число больных, <i>n</i>	Возраст, годы, Ме (мин.-макс.)	Число больных, <i>n</i>	Возраст, годы, Ме (мин.-макс.)
ОМЛ	160	63	37 (18 – 60)	97	37 (17 – 60)
ОЛЛ	83	48	26 (17 – 55)	35	29 (17 – 55)
ОПЛ	40	20	33 (21 – 60)	20	37 (19 – 60)
Всего	283	131	33 (17 – 60)	152	33 (17 – 60)

Примечания. Ме – медиана.

Для анализа интенсивной терапии беременных, больных ОЛ, проведено ретроспективное исследование, в которое включили 24 беременных, больных ОЛ, у которых развились угрожающие жизни осложнения, потребовавшие их перевода в ОРИТ за период с 1996 по 2018 гг. Анализировали варианты ОЛ, проводимую ХТ, основные критические синдромы, причины их возникновения, сроки гестации, лечение ОЛ и осложнений, тактику родоразрешения, исходы беременности.

У всех больных впервые выявленными ОЛ определяли концентрацию прокальцитонина (ПКТ) сыворотки и пресепсина (ПСП) плазмы. Концентрацию ПКТ в измеряли количественным иммунолюминиметрическим методом (BRAHMS RST LIA, Германия) на приборе люминометр “Lumat 9507”. Измерение концентрации пресепсина проводили с помощью хемилюминесцентного иммуноферментного анализа (CLEIA PATHFAST, Япония) на приборе MITSUBISHI Chemical PATHFAST.

Статистический анализ. Материалы исследования подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Для сравнения клинко-лабораторных параметров в дебюте заболевания использовали непараметрический критерий Манна-Уитни, при анализе таблиц критерий Хи-квадрат, при сравнении оценок выживания, полученных методом Каплан-Майер, и вероятности развития критических состояний – лог-ранк критерий. Все оценки приводили с указанием 95% доверительного интервала. Для расчетов использовали статистический пакет SAS 9.4.

Результаты интенсивной терапии и прогноз у больных ОМЛ

Всего в НМИЦ гематологии поступили 160 больных ОМЛ (63 мужчины и 97 женщин). Во время проведения индукции ремиссии или до начала ХТ в связи с развившимся жизнеугрожающими состояниями в ОРИТ были переведены 44 (27,5%) из 160 больных. Больные в группах «Гематология + ОРИТ» и «Гематология» не различались по полу и возрасту. У больных в группе «Гематология + ОРИТ» было большее количество лейкоцитов, бластных клеток в КМ и периферической крови, более низкие концентрации гемоглобина крови, альбумина сыворотки и фибриногена плазмы, более высокая активность ЛДГ сыворотки. Концентрации пресепсина плазмы и прокальцитонина сыворотки у больных в исследуемых группах значимо не различались. Доля больных с гиперлейкоцитозом в дебюте заболевания была больше в группе «Гематология + ОРИТ», чем в группе «Гематология» (соответственно, 25% и 11%, $p = 0,006$). По результатам однофакторного событийного анализа, факторами риска развития жизнеугрожающих состояний были: гиперлейкоцитоз, количество бластных клеток в КМ $> 50\%$, сывороточная концентрация альбумина < 30 г/л, протромбин по Квику $< 60\%$, плазменная концентрация фибриногена < 2 г/л. Причинами перевода больных ($n = 44$) в ОРИТ явились: ОДН у 20 (47,7%) больных, СШ у 9 (20,4%), ОНМК по геморрагическому типу у 6 (13,6%), экстренное родоразрешение у 4 (9,1%), угнетение сознания в результате инфекции центральной нервной системы (ЦНС) у 2 (4,6%), жизнеугрожающие нарушения сердечного ритма у 2 (4,6%) больных. Во время пребывания в ОРИТ структура критических синдромов изменилась, и уже среди госпитализированных в ОРИТ ОДН была у 41 (93%) больных, СШ у 19 (43,2%), ОНМК по геморрагическому типу у 7 (15,9%), жизнеугрожающие нарушения сердечного ритма у 4 (9,1%), ОПН у 17 (38,6%), синдром лизиса опухоли у 4 (9,1%), геморрагический синдром у 5 (11,4%). У одного больного могли сочетаться два и более критических синдрома, чаще всего сочетались ОДН и СШ, что отмечено у 18 (40,1%) больных. Агранулоцитоз на момент поступления в ОРИТ был у 15 (34%) больных, а за время госпитализации развился у 32 (73%) больных.

Ранняя летальность. Больные находились на лечении в ОРИТ от 2 до 112 суток (медиана – 5 суток). Умерли 17 (38,6%) из 44 больных, находившихся в

ОРИТ, из них 2 больных умерли до начала ХТ, и один больной умер в ремиссии во время нахождения в ОРИТ. 28-дневная летальность в ОРИТ составила 39,1% (95% доверительный интервал (ДИ) 31,9 – 46,3%). Причинами летального исхода больных были СШ ($n = 13$), прогрессия ОДН ($n = 1$), ОНМК ($n = 3$). В группе больных «Гематология» не умер ни один больной во время проведения индукции ремиссии. Ранняя летальность больных ОМЛ, которым было начато программное лечение, составила 8,8%. Отклонение от программного лечения при проведении индукции ремиссии среди больных из группы «Гематология + ОРИТ» отмечено у 8 (29,6%) из 27 выживших больных (терапия малыми дозами цитазара, а среди больных из группы «Гематология» отклонения от протокола были у 10 (8,6%) из 116 больных ($p = 0,004$).

Прогноз и отдаленные результаты лечения больных ОМЛ. Пятилетняя ОВ в группе «Гематология + ОРИТ» составила 42,6% (95% ДИ: 31,9 – 53,3%), пятилетняя ОВ в группе «Гематология» - 48,6% (95% ДИ: 42,7 – 54,3%). Не обнаружено значимых различий ОВ больных в исследуемых группах ($p = 0,953$). Медиана ОВ в группе «Гематология + ОРИТ» составила 23,4 месяца, в группе «Гематология» медиана 28,6 месяца ($p = 0,953$) (рис.2).

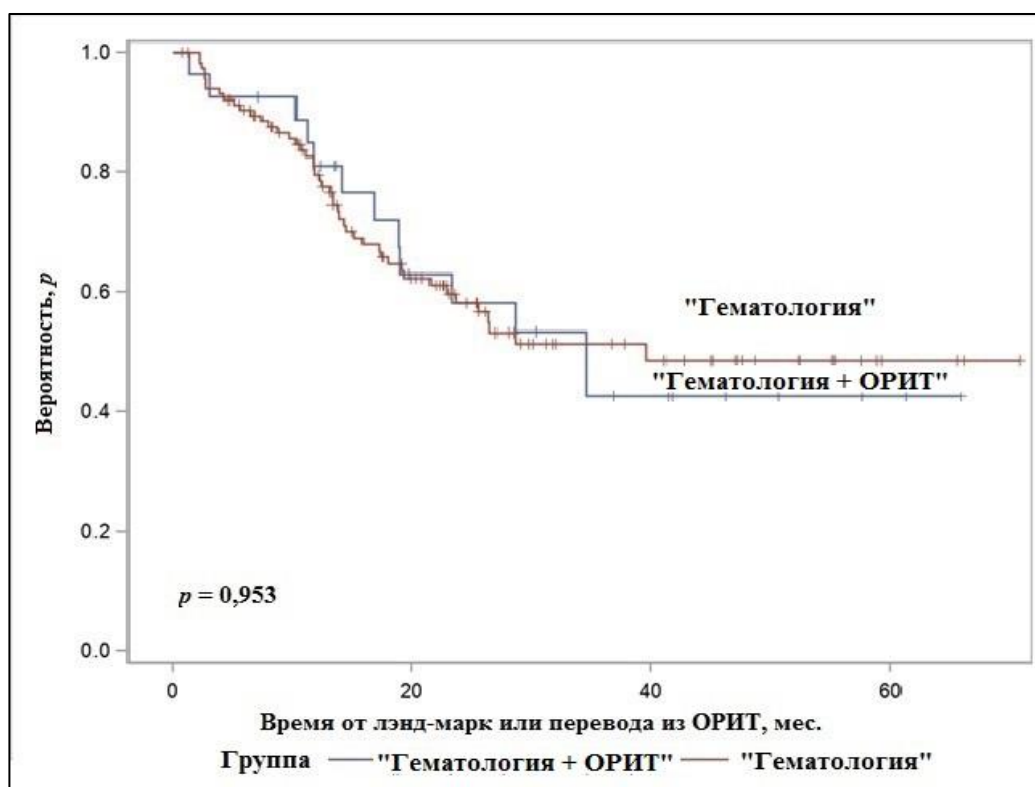


Рисунок 2. Общая выживаемость больных ОМЛ от лэнд-марк или перевода из ОРИТ

Отсутствовали значимые различия безрецидивной выживаемости (БРВ) больных в обеих группах ($p = 0,378$). Пятилетняя БРВ в группе «Гематология + ОРИТ» составила 39,3% (95% ДИ: 29,3 – 58,3%), пятилетняя БРВ в группе «Гематология» составила 49,0% (95% ДИ: 42,8 – 55,2%). Медиана БРВ в группе «Гематология + ОРИТ» составила 22,8 мес., в группе «Гематология» 16,4 мес. (рисунок 3).

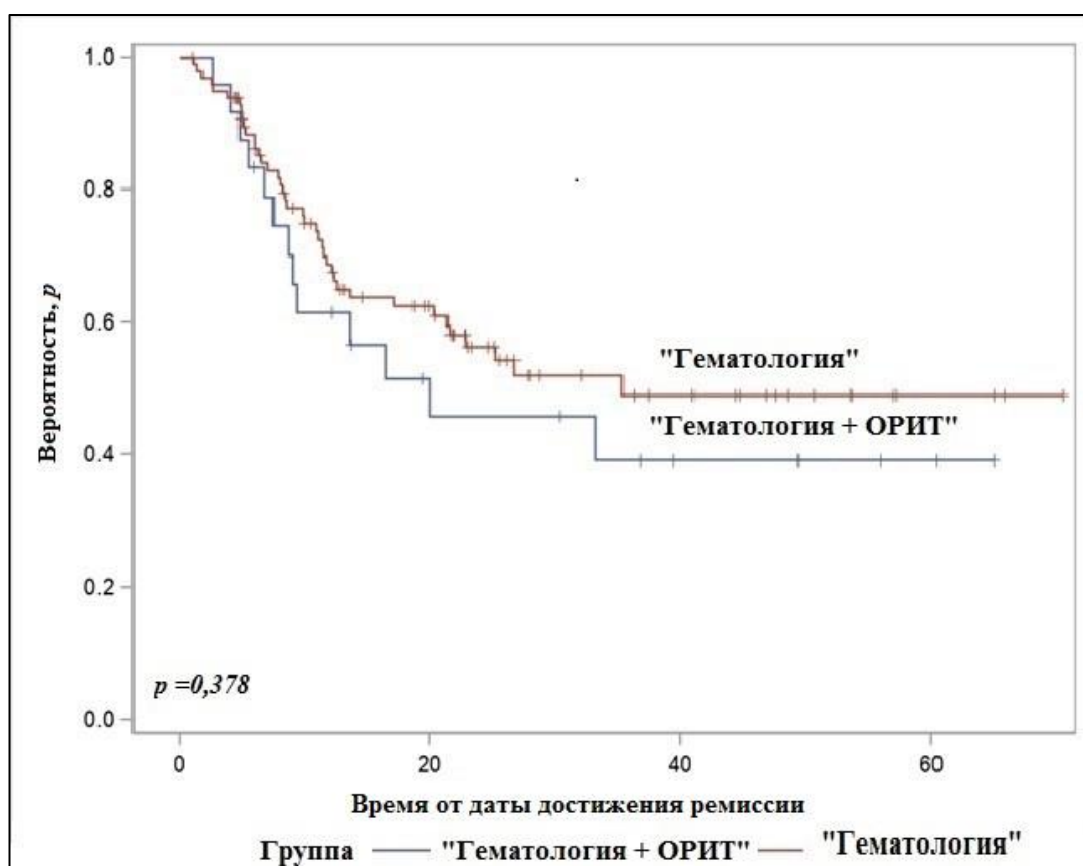


Рисунок 3. Безрецидивная выживаемость больных ОМЛ

Результаты интенсивной терапии и прогноз у больных ОЛЛ

За исследуемый период в НМИЦ гематологии поступили 83 (48 мужчин и 35 женщин) больных с впервые выявленным Rh–негативными ОЛЛ. Во время проведения индукции ремиссии ОЛЛ в связи с развившимся жизнеугрожающими состояниями в ОРИТ были переведены 16 (19,3%) из 83 больных. В дебюте заболевания не было различий в демографических и лабораторных показателях у больных в исследуемых группах. Однако среди больных, у которых развились жизнеугрожающие состояния, гиперлейкоцитоз встречался почти в два раза чаще: у 37,5% в группе «Гематология + ОРИТ» и у 20,8% в группе «Гематология» ($p =$

0,163). Длительность госпитализации в ОРИТ была от 1 до 32 суток (медиана 4 сут.).

Показаниями к переводу 16 больных ОЛЛ в ОРИТ были: ОДН у 7 (43%) больных, ОНМК по геморрагическому типу у 3 (18,5%), синдром лизиса опухоли у 3 (18,5%), СШ у 2 (13%), угнетение сознания в результате инфекции ЦНС у 1 (7%). Во время пребывания в ОРИТ структура критических синдромов изменилась, и уже среди госпитализированных в ОРИТ ОДН была у 10 (62,5%) больных, СШ у 4 (25%), ОПН у 5 (31%), синдром лизиса опухоли у 5 (31%), геморрагический синдром у 2 (13%). У одного больного могло быть одновременно два и более критических синдрома, чаще всего сочетались ОДН и СШ у 4 (25%) больных. Агранулоцитоз на момент поступления в ОРИТ был у 7 (43%) больных, а за время госпитализации развился у 10 (62,5%) больных.

Ранняя летальность. Больные находились в ОРИТ от 1 до 32 суток (медиана – 4 суток). В ОРИТ умер 1 (6,25%) из 16 больных ОЛЛ. Причиной летального исхода больного был СШ. 28-дневная летальность в ОРИТ составила 6,25% (95% ДИ 0,3 – 12,3%). Во время проведения индукции ремиссии не умер ни один из 67 больных ОЛЛ в группе «Гематология». Таким образом, ранняя летальность больных ОЛЛ составила 1,2%.

Прогноз и отдаленные результаты лечения больных ОЛЛ. Для оценки влияния критических синдромов и их лечения на отдаленный результат терапии ОЛЛ проведен сравнительный анализ выживаемости между больными, которые пережили госпитализацию в ОРИТ, и больными, которые в таковой не нуждались. ОВ в обеих группах значимо различалась ($p = 0,0019$). Пятилетняя ОВ в группе «Гематология + ОРИТ» составила 42% (95% ДИ: 27 – 57%), пятилетняя ОВ в группе «Гематология» составила 76% (95% ДИ: 69,1 – 82,9%). Медиана ОВ в группе «Гематология + ОРИТ» составила 32 месяца, в группе «Гематология» медиана не достигнута (рис. 4).

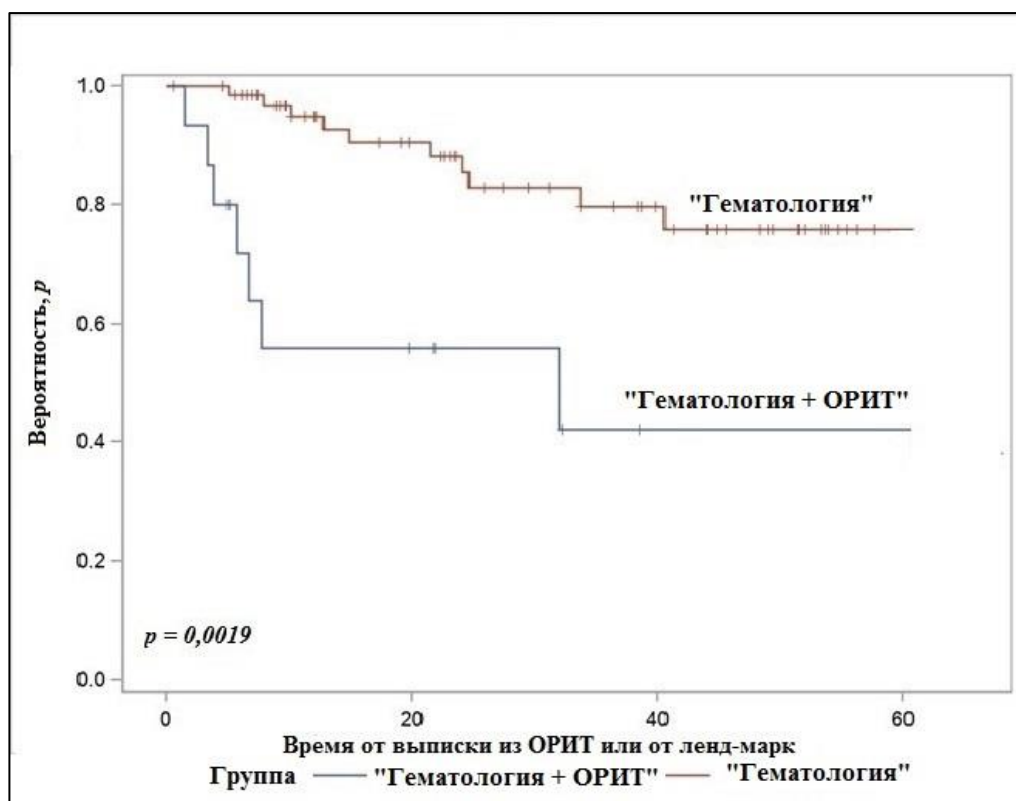


Рисунок 4. Общая выживаемость больных ОЛЛ от лэнд-марк или момента перевода из ОРИТ

С целью выявления причины различия ОВ больных ОЛЛ выполнен анализ событий у больных в различных группах в зависимости от причины смерти. Больные ОЛЛ умирали от прогрессии лейкоза (после рецидива или в результате первично-резистентного течения) или от инфекционных осложнений после достижения ремиссии ОЛЛ. В группе «Гематология + ОРИТ» после перевода из ОРИТ умерли 7 больных, причем 3 умерли, находясь в ремиссии, от тяжелых инфекционных осложнений: ОДН ($n = 1$), СШ ($n = 2$). Отдельно были проанализированы только умершие больные в группах «Гематология + ОРИТ» и «Гематология», в зависимости от причины смерти: от инфекционных осложнений (рисунок 5 А) и от прогрессии ОЛЛ после рецидива (рисунок 5 Б). При анализе отдаленных результатов лечения больных после перевода из ОРИТ летальность больных от прогрессии лейкоза не различалась в исследуемых группах ($p = 0,256$, рис. 5 Б), тогда как значительно выше ($p = 0,018$, рис. 5 А) была летальность от инфекционных осложнений у больных, которые перенесли жизнеугрожающие осложнения (из группы «Гематология + ОРИТ»).

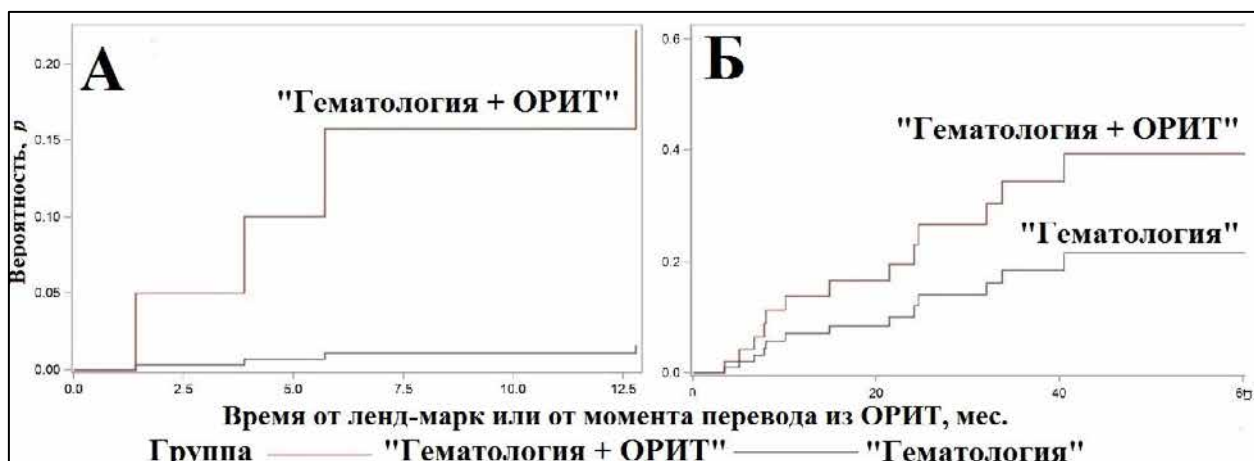


Рисунок 5. А – Анализ кумулятивной вероятности смерти от инфекционных осложнений у больных ОЛЛ, Б – анализ кумулятивной вероятности смерти от прогрессии ОЛЛ.

При анализе БРВ больных ОЛЛ в группах «Гематология + ОРИТ» и «Гематология» значимые различия не обнаружены ($p = 0,104$). Пятилетняя БРВ больных из группы «Гематология + ОРИТ» составляла 56,4% (95% ДИ: 41,6 – 71,2%), из группы «Гематология» – 42,6% (95% ДИ: 36,2 – 49,0%) (рис. 6).

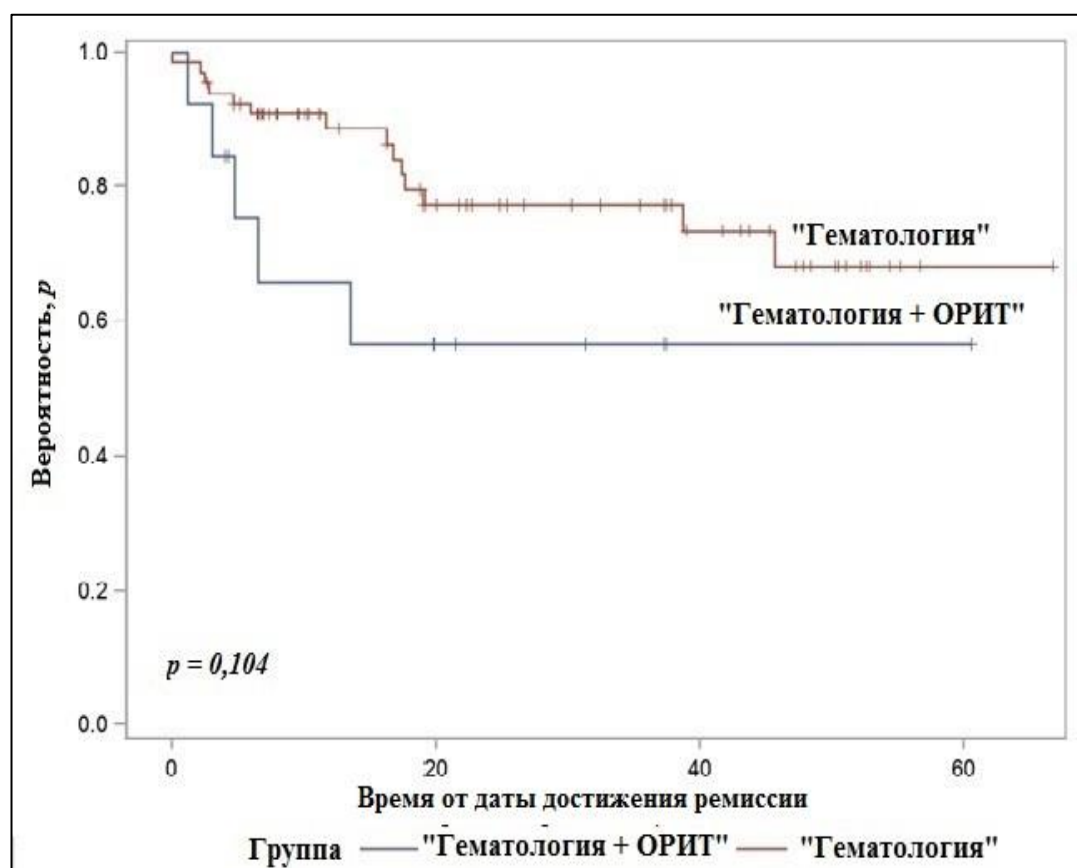


Рисунок 6. Безрецидивная выживаемость больных ОЛЛ

Результаты интенсивной терапии и прогноз у больных ОПЛ

За исследуемый период в НМИЦ гематологии поступили 40 больных ОПЛ (20 мужчин и 20 женщин). Во время проведения индукции ремиссии ОПЛ или до начала лечения в связи с жизнеугрожающими состояниями в ОРИТ были переведены 8 (20%) из 40 больных. Больные ОПЛ в обеих группах в дебюте заболевания не различались по демографическим и клинико-лабораторным показателям, за исключением большей активности ЛДГ сыворотки у больных, поступивших в ОРИТ: медиана 1843 ед/л у больных из группы «Гематология + ОРИТ» против 644 ед/л у больных из группы «Гематология» ($p = 0,049$). До госпитализации в НМИЦ гематологии в другом стационаре находились 4 (50%) больных из группы «Гематология + ОРИТ» и 5 (15,6%) из группы «Гематология» ($p = 0,05$). Длительность госпитализации в ОРИТ была от 1 до 42 суток (медиана 5 сут.).

Показаниями к переводу больных ОПЛ ($n = 8$) в ОРИТ были: ОДН у 5 (62,5%) больных, ОНМК по геморрагическому типу у 3 (37,5%). Геморрагический синдром в виде петехиальной сыпи на кожных покровах, гематом в местах пункций периферических вен присутствовал у всех больных. Во время пребывания в ОРИТ структура критических синдромов изменилась: ОДН была у 6 (75%) больных, СШ у 3 (37,5%), ОПН у 3 (37,5%). Встречалось сочетание двух и более критических синдромов у одного больного, чаще всего сочетались ОДН и СШ у 3 (37,5%) больных. Агранулоцитоз на момент поступления в ОРИТ был у 2 (25%) больных, а за время госпитализации развился у 6 (75%) больных.

Ранняя летальность. В ОРИТ умерли 4 (50%) из 8 больных ОПЛ. Причинами летального исхода были ОНМК по геморрагическому типу ($n = 2$), СШ ($n = 1$), инфаркт миокарда ($n = 1$). 28-дневная летальность в ОРИТ была 37,5% (95% ДИ: 20,4 – 54,6%). Во время проведения индукции ремиссии не умер ни один из 32 больных ОПЛ в группе «Гематология». Ранняя летальность больных ОПЛ, которым было начато программное лечение составила 7,5%.

Прогноз и отдаленные результаты лечения больных ОПЛ. Пятилетняя ОВ в группе «Гематология + ОРИТ» составила 100%, в группе «Гематология» – 86,8% (95% ДИ: 78,1 – 95,5%). Медиана не достигнута (рис. 7).

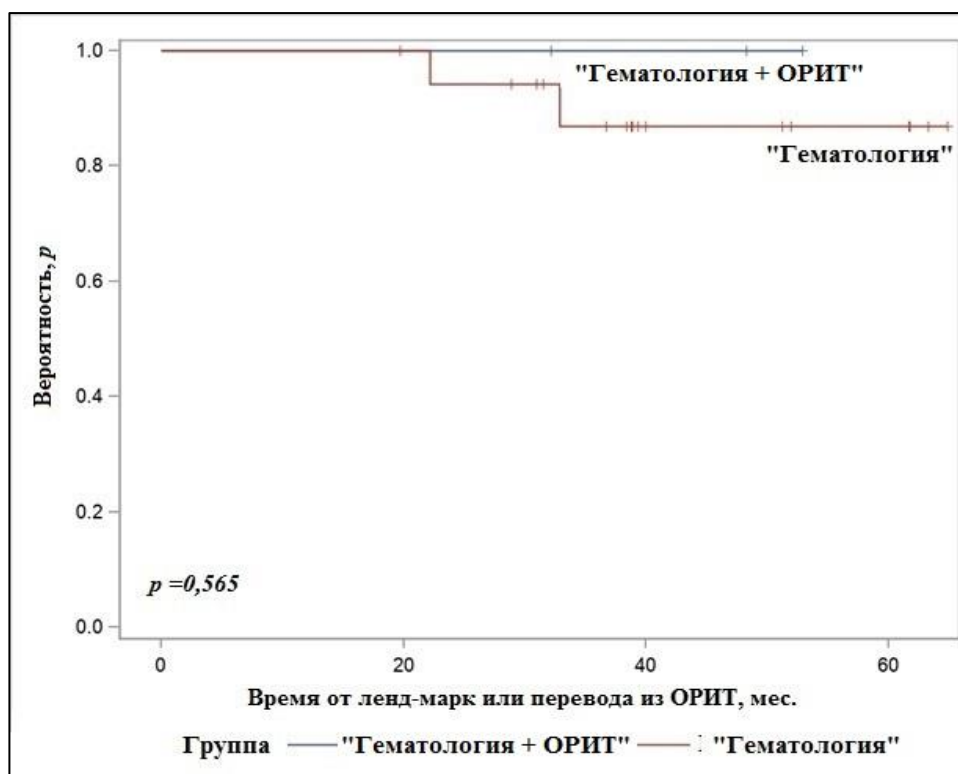


Рисунок 7. Общая выживаемость больных ОПЛ

При анализе БРВ больных ОПЛ из исследуемых групп значимые различия не обнаружены ($p = 0,053$). Пятилетняя БРВ больных из группы «Гематология + ОРИТ» составила 33,3% (95% ДИ: 6,3 – 60,5%), больных из группы «Гематология» – 88,5% (95% ДИ: 80,9 – 96,1%) (рис. 8).

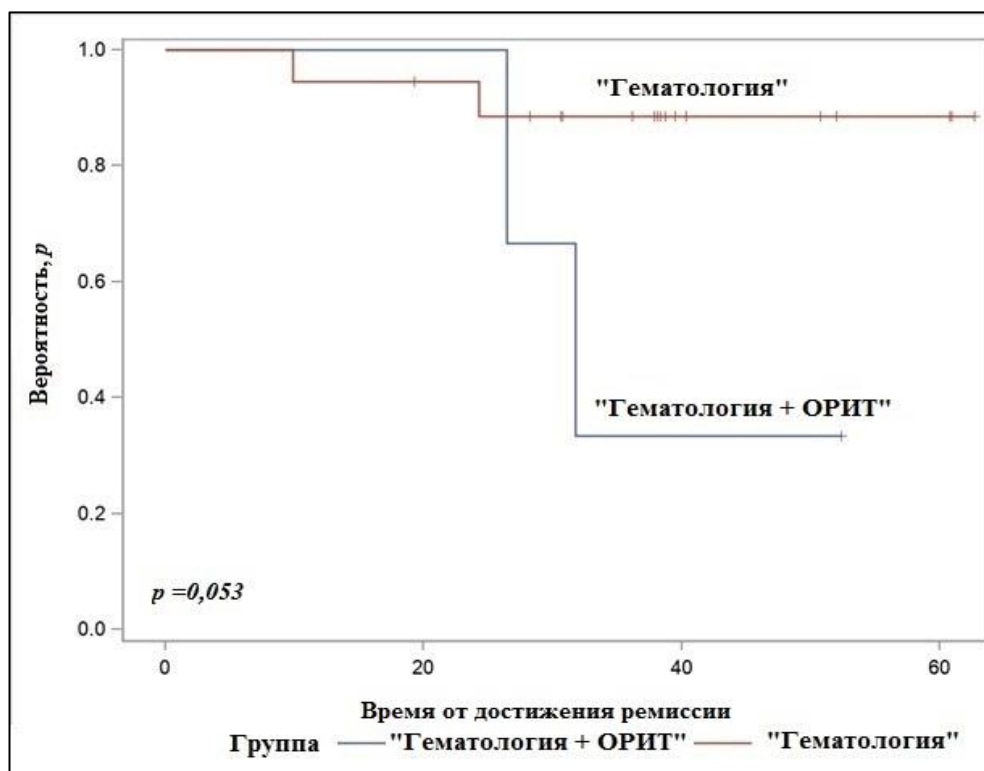


Рисунок 8. Безрецидивная выживаемость больных ОПЛ

Интенсивная терапия беременных больных ОЛ

В период с 1996 по 2018 гг. в ОРИТ НМИЦ гематологии были госпитализированы 24 женщины в связи с развитием жизнеугрожающих состояний, у которых ОЛ возник во время беременности. Всего беременные составили 1,6% больных от всех госпитализаций в ОРИТ больных ОЛ.

У 13 (54%) из 24 больных был ОМЛ, у 4 (17%) – ОПЛ, у 7 (29%) – ОЛЛ. На момент поступления в ОРИТ возраст больных составлял от 18 до 40 лет (медиана 30 лет), срок гестации – от 14 до 37 нед. (медиана - 32 нед.). У всех больных ОЛ был впервые выявлен во время беременности.

До развития угрожающих жизни осложнений 16 больным проводили индукцию ремиссии («7+3»; AIDA; «ОЛЛ-2009») в полном объеме без редукции доз химиотерапевтических препаратов. 14 больных находились в состоянии миелотоксического агранулоцитоза после индукционной ХТ. У всех женщин была анемия (гемоглобин от 65 г/л до 114 г/л, медиана – 80 г/л) и тромбоцитопения (тромбоциты от $10 \cdot 10^9/\text{л}$ до $140 \cdot 10^9/\text{л}$, медиана – $52 \cdot 10^9/\text{л}$).

Показаниями к переводу в ОРИТ беременных явились: ОДН у 17 (71%) больных, у 6 (25%) – сепсис и у одной больной (4%) - отслойка нормально расположенной плаценты на сроке 35 нед. Для верификации этиологии легочного поражения у 9 больных с ОДН при отсутствии клинического ответа на проводимую эмпирическую антибактериальную терапию был выполнен бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ), при этом у 3 из 9 (33%) в жидкости БАЛ выявлены *Pneumocystis jirovecii*, у 1 – цитомегаловирус, у 1 - *Acinetobacter baumannii*.

Из 24 госпитализированных в ОРИТ беременных 1 женщина умерла до родов в период проведения индукции ремиссии лейкоза, 1 женщина умерла на 5-ые сутки после самопроизвольного выкидыша, 3 женщины после лечения и улучшения состояния были переведены из ОРИТ в гематологическое отделение для дальнейшего лечения и вынашивания беременности, и в последующем родили здоровых, детей.

19 беременных с ОЛ, поступивших в ОРИТ в тяжелом состоянии, были экстренно родоразрешены путем кесаревого сечения в течение 1-2 сут. В одном случае показанием к экстренному родоразрешению явилась отслойка плаценты, в

остальных случаях экстренность определялось тяжелыми сопутствующими осложнениями – ОДН, сепсисом.

В 16 (84%) из 19 больных кесарево сечение проводили под общей анестезией, у 3 больных, у которых количество тромбоцитов крови было больше $110 \times 10^9/\text{л}$, кесарево сечение было произведено в условиях спинальной анестезии.

В ОРИТ от прогрессии ОДН умерли 3 из 24 больных, которые были переведены в ОРИТ в связи с жизнеугрожающими состояниями на фоне беременности и ОЛ. Одна больная умерла через сутки после оперативного родоразрешения от СШ и ОДН, которые развились до родоразрешения.

Две больные умерли до родоразрешения: у одной из них прогрессировала ОДН, вызванная пневмоцистной пневмонией, ей была начата ИВЛ. На сроке гестации 21 нед. произошел самопроизвольный выкидыш, и спустя 5 суток больная умерла от прогрессии ОДН. В другом случае смерть больной наступила в результате трансфузионно обусловленного повреждения легких после трансфузии концентрата тромбоцитов на сроке беременности 20 недель. Остальные больные были выписаны из отделения реанимации. Срок пребывания беременных в отделении реанимации составил от 2 до 39 сут., медиана 8 сут.

Из 24 детей 20 родились живыми (у двух беременных была антенатальная гибель плода, один самопроизвольный выкидыш на сроке 21 нед., в одном случае смерть вместе с матерью на сроке 20 нед.). При рождении состояние детей по шкале Апгар составляло 5-8 баллов, из них 1 ребенок умер через 11 дней после кесарева сечения от пневмонии и ОДН. Один ребенок родился с синдромом Дауна, остальные дети здоровы.

Полная ремиссия (ПР) у беременных, больных ОЛ, была достигнута у 71% больных, обращала на себя внимание высокая частота рецидивов у больных ОМЛ - 50%, несмотря на адекватную ХТ, проводимую в полном объеме.

Заключение

Каждый четвертый больной ОЛ (23,5%), переводился в ОРИТ во время индукции ремиссии. При анализе структуры критических состояний выявлено, что чаще всего больные переводились в связи с развитием ОДН 47% больных, с острым нарушением мозгового кровообращения – 19,1% больных и с септическим шоком 17,6% больных. Уже после перевода в ОРИТ структура критических

состояний претерпевала изменения, увеличивалось число больных с ОДН и СШ, встречались сочетания критических синдромов, чаще всего это СШ и ОДН.

Был произведен анализ клинико-лабораторных показателей больных в дебюте ОЛ с целью определения факторов развития жизнеугрожающих состояний. Выявлено, что наличие гиперлейкоцитоза, концентрация бластных клеток в КМ > 50% и в периферической крови > 25%, а также снижение концентрации альбумина в сыворотке < 30 г/л, фибриногена плазмы < 2 г/л, протромбина по Квику < 60% были факторами развития жизнеугрожающих состояний у больных ОМЛ. У больных ОЛЛ и ОПЛ таких факторов не выявлено.

В работе определена потребность в проведении различных методов жизнеобеспечения. Чаще всего проводилась респираторная поддержка – у 61% больных ОЛ, вазопрессорную поддержку проводили 38,3% больным, а заместительную почечную терапию 31% больным ОЛ.

Умерли в ОРИТ 26,5% больных. Факторами неблагоприятного исхода были потребность в ИВЛ, вазопрессорной поддержке и агранулоцитоз. Основными причинами смерти больных ОЛ в ОРИТ были СШ и ОДН.

Во время проведения интенсивной терапии по поводу развившихся критических синдромов больным в ОРИТ не прекращалась ХТ. Для оценки влияния госпитализации в ОРИТ на отдалённые результаты мы проанализировали ОВ и БРВ в группах «Гематология + ОРИТ» и «Гематология». Значимо не различалась пятилетняя ОВ больных ОМЛ из группы «Гематология + ОРИТ» и «Гематология» 42,6% и 48,6%, медиана ОВ в группе «Гематология + ОРИТ» составила 23,4 месяца, в группе «Гематология» – 28,6 месяца ($p = 0,953$). БРВ в этих группах также не различался. Пятилетняя ОВ больных ОЛЛ, перенёсших критические состояния, была хуже ОВ больных из группы «Гематология»: 42% и 76% ($p = 0,0019$), Основными причинами более высокой летальности переведённых из отделения реанимации больных ОЛЛ были инфекционные осложнения.

У беременных женщин, больных ОЛ, была определена структура критических синдромов, которая значимо не отличалась от таковой у больных ОЛ. Выявлено, что в 1/3 случаев причиной ОДН у беременных, больных ОЛ, являлась пневмоцистная пневмония. В ОРИТ умерло 12,5% беременных, больных ОЛ.

Интенсивная терапия критических состояний, возникших у больных ОЛ во время индукции ремиссии, – это нередко единственный путь к их излечению, в ней нуждается почти четверть больных ОЛ, без нее невозможно полноценно реализовать индукционную химиотерапию у больных с жизнеугрожающими состояниями. Пережившие госпитализацию в ОРИТ больные ОЛ имеют такие же шансы достижения ремиссии и такую же продолжительность жизни, как и остальные больные ОЛ, которым госпитализация в ОРИТ не потребовалась. В частности у больных ОЛЛ ОВ больных из групп «Гематология + ОРИТ» и «Гематология» различается, но нет различий в достижении и сохранении ремиссии.

Необходимость создания специализированных ОРИТ для гематологических больных обусловлена как высокой частотой развития критических осложнений во время индукционных курсов ХТ, так и успешным лечением этих осложнений и последующей благоприятной долгосрочной перспективой при достижении ремиссии заболевания. Настоящее исследование показало целесообразность одновременного проведения противоопухолевого лечения и интенсивной терапии больных ОЛ.

Достижение и поддержание ремиссии, равно как и удовлетворительное качество жизни, являются основными целями терапии больных ОЛ. Следовательно, помимо развития программ химиотерапевтического лечения, совершенствование сопроводительной и интенсивной терапии является необходимыми условиями уменьшения ранней летальности и тем самым увеличения доли больных, достигших ремиссии.

Выводы

1. Самыми частыми причинами перевода в отделение реанимации больных впервые выявленными острыми лейкозами являлись: острая дыхательная недостаточность (47%), острое нарушение мозгового кровообращения (19,1%) и септический шок (17,6%). Факторами риска развития жизнеугрожающих состояний у больных ОМЛ были: гиперлейкоцитоз, количество бластных клеток > 50%, концентрация альбумина сыворотки < 30 г/л, концентрация фибриногена плазмы < 2 г/л. Предшествующая госпитализация в другом стационаре до начала ХТ была фактором риска развития жизнеугрожающих состояний у больных ОЛЛ. У больных ОЛЛ факторы риска развития жизнеугрожающих состояний не выявлены

2. У больных в дебюте острого лейкоза повышение концентрации провоспалительных маркеров обусловлено инфекцией, а не опухолевым процессом.

3. При развитии критических состояний в дебюте острых лейкозов в респираторной поддержке нуждались 61,7% больных, в вазопрессорной терапии – 38,3%, в заместительной почечной терапии – 31%. Факторами неблагоприятного исхода в отделении реанимации были: потребность в искусственной вентиляции легких, вазопрессорной поддержке. Агранулоцитоз был фактором неблагоприятного исхода только для больных ОМЛ.

4. После лечения критических синдромов в отделении реанимации больные ОМЛ чаще нуждались в модификации химиотерапии, чем больные ОМЛ у которых критических синдромов не было. У больных острыми лейкозами, выписанных из отделения реанимации, не было различий в частоте развития рецидивов, частоте достижения ремиссии и проводимых трансплантаций стволовых клеток крови по сравнению с больными острыми лейкозами, которые не нуждались в лечении в отделении реанимации.

5. Пятилетняя общая выживаемость больных ОМЛ, у которых возникли жизнеугрожающие осложнения и у которых эти осложнения не возникали, значимо не различалась (42,6% и 48,6%, соответственно), в отличие от больных ОЛЛ, у которых эти показатели составили 42% и 76% ($p = 0,0001$) соответственно. Основными причинами более высокой летальности выписанных из отделения реанимации больных ОЛЛ были инфекционные осложнения.

Практические рекомендации

1. Представляется целесообразным создавать, специализированные отделения реанимации в крупных федеральных областных и городских гематологических центрах.

2. Зная потребность в интенсивной терапии для больных ОЛ и количестве поступающих больных ОЛ в стационар, можно рассчитать необходимое количество реанимационных коек для данного специализированного отделения реанимации.

3. Индукция ремиссии больных ОЛ должна проводиться в крупных гематологических центрах, в которых существует специализированное ОРИТ с

врачами-реаниматологами, имеющими опыт работы с этой категорией больных. Персонал для такого отделения должен быть знаком с особенностями лечения больных с нейтропенией и с нарушениями гемостаза.

4. С целью определения инфекции у больных с агранулоцитозом необходимо выполнение тестов, определяющих концентрацию провоспалительных маркеров, доступ к выполнению таких тестов должен быть в отделении реанимации круглосуточный, как и наличие круглосуточной службы бактериологического контроля и диагностики

Список работ опубликованных по теме

1. Баженов А.В., Галстян Г.М., Паровичникова Е.Н., Троицкая В.В., Кузьмина Л.А., Грибанова Е.О., Фидарова З.Т., Махиня С.А., Латышкевич О.А., Чабаева Ю.А., Куликов С.М., Савченко В.Г. Роль интенсивной терапии в лечении больных острыми миелоидными лейкозами. Терапевтический архив. – 2019.– Т.91.–№7.–С. 14-24
2. Галстян Г.М., Троицкая В.В., Паровичникова Е.Н., Баженов А.В., Спириин М.В., Махиня С.А., Мамонов В.Е., Клясова Г.А., Фидарова З.Т., Дроков М.Ю., Латышкевич О.А., Зверева А.В., Савченко В.Г. Интенсивная терапия угрожающих жизни осложнений у беременных с острыми лейкозами. Анестезиология и реаниматология. – 2017. – Т. 62. –№ 4.– С. 268-274.
3. Галстян Г.М., Баженов А.В., Данишян К.И., Соркина О.М., Аль-Ради Л.С., Коржова С.М., Клясова Г.А., Ковригина А.М. Роль спленэктомии в лечении острой дыхательной недостаточности у больной волосатоклеточным лейкозом. Гематология и трансфузиология.– 2017.– Т. 62.– № 1.– С. 51-54.
4. Галстян Г.М., Полеводова О.А., Баженов А.В., Троицкая В.В., Гаврилина О.А., Гительзон Д.Г., Васильев А.Э., Паровичникова Е.Н. Тромбогеморрагические осложнения при лечении больных острым лимфобластным лейкозом L-аспаргиназой. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2018. –Т. 11.– № 1.– С. 89-99.
5. Аль-Ради Л.С., Моисеева Т.Н., Галстян Г.М., Баженов А.В., Якутик И.А. Роль ингибирования BRAFV600E-киназы в лечении волосатоклеточного лейкоза. Гематология и трансфузиология. –2018.– Т. 63.– № S1. С. 38-39
6. Баженов А.В., Галстян Г.М., Паровичникова Е.Н., Троицкая В.В., Грибанова Е.О., Савченко В.Г. Интенсивная терапия больных острыми лейкозами во время индукции ремиссии. Гематология и трансфузиология. 2018. –Т. 63.– № S1.– С. 14.

7. Bazhenov A., Galstian G.M., Troitskaya V.V., Parovichnikova E.N., Makhinya S., Drovkov M.Yu., Latishkevich O., Zvereva A., Savchenko V.G. Outcomes of pregnant women with acute leukemia treated for life-threatening complication. *Blood*. 2016.– T. 128.– № 22.– C. 5976.
8. Bazhenov A., Galstian G.M., Pashkova M., Konova Z., Drovkov M.Y., Savchenko V. Stimulation of SCD-14 (presepsin) secretion by peripheral blood mononuclear cells after candida albicans lysate and lipopolysaccharide exposure. *Blood*. 2017.– T. 130.– № S1.–C. 4811
9. Bazhenov A., Parovichnikova E.N., Galstyan G.M., Troitskaya V.V., Gribanova E.O., Savchenko V.G. Long-terms outcomes of de novo acute myeloid leukemia patients with life threatening complications. *Blood*. –2018.– T. 132.– № S1. –P. 5898.
10. Troitskaya V., Parovichnikova E., Sokolov A., Kokhno A., Fidarova Z., Sidorova A., Gavrulina O., Galstyan G., Bazhenov A., Kuzmina L., Drovkov M., Makhinya S., Latishkevich O., Zvereva A., Olenov A., Korobitsyna O., Korobkin A., Savchenko V. Pregnancy accumulate unfavorable molecular genetic factors for acute myeloid leukemia and should be considered as a poor prognostic factor. *Haematologica*. 2017.– T. 102.– № S2.– C. 679-680.
11. Bazhenov A., Galstyan G.M., Parovichnikova E.N., Troitskaya V.V., Drovkov M.Yu., Savchenko V.G. Does the ICU admission of the de novo acute myeloid leukemia patient during remission induction have influence on the long-term outcome? *HemaSphere*. 2018. – T. 2.– № S1.– C. 794-795.
12. Bazhenov A., Galstyan G., Parovichnikova E., Troitskaya V. Intensive care of the life-threatening complication de novo acute lymphoblastic leukemia patients. *HemaSphere*. – 2019. –T. 3.– № S1. P. 4
13. Bazhenov A., Galstyan G., Parovichnikova E., Troitskaya V., Polevodova O., Makarova P., Savchenko V. The influence of ICU admission of the patients with the *de novo* acute myeloid leukemia on the long-term survival. *Intensive Care Medicine Experimental*. 2018.– T. 6.– № S2.– C. 442.
14. Bazhenov A., Galstyan G., Parovichnikova E., Troitskaya V., Chabaeva U., Kulikov S., Savchenko V. Comparison of outcomes of *de novo* acute lymphoblastic leukemia patients and acute myeloid leukemia patients who require intensive care unit admission. *Intensive Care Medicine Experimental*. 2019.– T. 7.– № S3.– C. 594.

Список сокращений

Алло-ТГСКК – трансплантация аллогенных стволовых клеток крови

БРВ – безрецидивная выживаемость

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

НИВЛ – неинвазивная вентиляция легких

ОВ – общая выживаемость

ОДН – острая дыхательная недостаточность

ОЛ – острый лейкоз

ОМЛ – острый миелоидный лейкоз

ОПН – острая почечная недостаточность

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

СШ – септический шок

ХТ – химиотерапия