

## Химиотерапия опухолевых заболеваний системы крови у больных с острой дыхательной недостаточностью

Г. М. Галстян, С. А. Кесельман, В. М. Городецкий, М. Ж. Алексанян, Т. Н. Моисеева, С. М. Куликов, Э. Г. Гемдзян, Е. Н. Паровичникова, В. Г. Савченко

### Chemotherapy of patients with hematological malignancies and acute respiratory failure

G. M. Galstyan, S. A. Keselman, V. M. Gorodetskiy, M. G. Alexanyan, T. N. Moiseyeva, S. M. Kulikov, E. G. Gemdzhyan, E. N. Parovichnikova, V. G. Savchenko

#### SUMMARY

**Aim.** To investigate the efficacy of chemotherapy in patients with hematological malignancies and acute respiratory failure.

**Patients and methods.** 73 patients with hematological malignancies and acute respiratory failure (ARF), who received intravenous chemotherapy, were included in this retrospective study: 10 patients with obstructive ARF and 63 patients with hypoxemic ARF.

**Results.** All patients with obstructive ARF were suffering from malignant lymphomas. The causes of obstruction were: tracheal and bronchial compression by tumor, lymph nodes, affected thyroid gland, superior vena cava syndrome, lesions of soft tissues of the neck and breast. The patency of airways was provided by translaryngeal intubation in 6 patients and tracheostomy in 3 patients. After chemotherapy patency of airways was restored in 9 patients. ICU survival was 90 %, hospital survival was 70 %. In hypoxemic ARF duration of lung injury was shorter in patients with leukemia than in patients with myeloma and lymphomas ( $2.5 \pm 5.3$  vs  $12.8 \pm 30.6$  vs  $21 \pm 10.2$  days). Noninvasive ventilation was required in 22 patients; controlled mechanical ventilation (CMV) — in 39 patients. Successful outcome of CMV was achieved in 13 (33.3 %) patients. The most frequent complications were sepsis (60 %), septic shock (27 %), bacteriemia (16 %). In patients with lymphomas and myeloma sepsis and septic shock appeared more frequent than in patients with leukemia. 28-day survival rates in patients with leukemia, lymphomas and myeloma were 60 %, 60 % and 75 %.

**Conclusion.** The patients with tumor obstructive ARF required urgent chemotherapy. Method of choice for patency of airways is translaryngeal intubation. In patients with hypoxemic ARF during chemotherapy unfavorable prognostic factors were impairment of consciousness, CMV, renal failure, absence of response to chemotherapy.

#### Keywords

hematological malignancies, obstruction, acute respiratory failure, chemotherapy, controlled mechanical ventilation, sepsis, procalcitonin, neutropenia, acute renal failure, bacteriemia.

Hematology Research Center of RAMS, Moscow

Контакты: ggalst@rambler.ru

Принято в печать: 16 марта 2010 г.

#### РЕФЕРАТ

**Цель.** Исследовать эффективность полихимиотерапии (ПХТ) у больных гемобластозами в условиях острой дыхательной недостаточности (ОДН). **Материалы и методы.** В ретроспективное исследование включено 73 больных гемобластозами, у которых возникла необходимость проведения ПХТ на фоне ОДН: 10 больных с обструктивной ОДН и 63 — с паренхиматозной ОДН.

**Результаты.** Все больные с обструктивной ОДН страдали злокачественными лимфомами. Причины нарушения проходимости дыхательных путей были следующие: сдавление трахеи или бронхов опухолью, лимфоузлами, пораженной цитовидной железой, синдром верхней полой вены, опухолевое поражение мягких тканей шеи и грудной клетки. Пройодимость дыхательных путей обеспечена у 9 пациентов: у 6 — трансларингеальной интубацией трахеи, у 3 — трахеостомией. После начала ПХТ у 9 больных восстановилась проходимость дыхательных путей. Выживаемость в отделении реанимации составила 90 %, внутрибольничная выживаемость — 70 %. При паренхиматозной ОДН длительность легочного поражения у больных лейкозами была меньше, чем у больных с миеломой и лимфомами ( $2,5 \pm 5,3$ ,  $12,8 \pm 30,6$  и  $21 \pm 10,2$  сут соответственно). Неинвазивная вентиляция легких проводилась у 22 пациентов, ИВЛ — у 39; ИВЛ успешно завершена в 13 (33,3 %) случаях. Наиболее частые осложнения: сепсис (60 %), септический шок (27 %), бактериемия (16 %). При лимфомах и миеломе сепсис встречался в 2 раза чаще, септический шок в 4 раза чаще, чем при лейкозах. 28-дневная выживаемость при лейкозах, лимфомах и миеломе составила соответственно 60, 60 и 75 %.

**Заключение.** Больные с обструктивной ОДН нуждаются в незамедлительном начале химиотерапии. Метод выбора для обеспечения проходимости дыхательных путей — трансларингеальная интубация трахеи. При паренхиматозной ОДН неблагоприятными прогностическими факторами являются нарушения сознания, ИВЛ, почечная недостаточность, отсутствие ответа на химиотерапию.

#### Ключевые слова

опухолевые заболевания системы крови, обструкция, острая дыхательная недостаточность, химиотерапия, искусственная вентиляция легких, сепсис, прокальцитонин, агранулоцитоз, острая почечная недостаточность, бактериемия.

#### ВВЕДЕНИЕ

Интенсивная терапия больных с заболеваниями системы крови — новая область гематологии и реаниматологии. Ее появление связано с успехами со-

временной противоопухолевой химиотерапии, которая позволила добиться излечения многих опухолевых заболеваний системы крови, считавшихся ранее фатальными. Повышение эффективности лечения достигнуто благодаря

усилению агрессивности химиотерапии, применению трансплантации стволовых гемопоэтических клеток, что, однако, сопровождается ростом числа угрожающих жизни 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 31–59 % случаев [3–10]. Протекает ОДН у больных гемобластомами тяжело, смертность среди этого контингента пациентов достигает 62–85 % [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, достигавшую 80–95 %, 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]. 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 гемобластомами 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 56 % случаев, а после химиотерапии — в 28 %. 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]. По данным Б. Т. Джумабаевой и соавт. [22], среди больных с первичной медиастинальной В-клеточной лимфомой при компьютерной томографии сдавление трахеи и главных бронхов выявлялось в 79 % случаев. В Детском медицинском центре Израиля у больных с впервые диагностированными лимфопролиферативными заболеваниями, протекавшими с поражением лимфоузлов средостения (лимфома Беркитта, лимфома Ходжкина, Т-клеточная лимфома), частота угрожающей жизни обструкции дыхательных путей составляла 5,2 % [23].

Обструкция дыхательных путей резко меняет клиническую картину заболевания и осложняет ведение больного. Появление кашля, удушья, невозможность принять горизонтальное положение затрудняют проведение диагностических мероприятий, в частности выполнение биопсии, катетеризации центральных вен и т. д.

Единый подход к ведению таких больных отсутствует, а большая часть сообщений носит характер отдельных клинических наблюдений, авторы которых использовали самые различные схемы противоопухолевой терапии и методики обеспечения проходимости дыхательных путей [23–29]. Эффективность и отдаленные результаты лечения этой категории больных не проанализированы.

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 [32–34], 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 настоящей работы — исследовать возможности и эффективность проведения противоопухолевой терапии у больных с опухолевыми заболеваниями системы крови в условиях ОДН, выявить у них прогностические факторы.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ историй болезни больных гемобластомами, госпитализированных в отделение реанимации (ОР) ГНЦ РАМН (Москва) за период с 1995 по 2007 г., у которых химиотерапия проводилась в условиях ОДН.

Всего в исследование включено 73 больных, из них у 10 (4 мужчины и 6 женщин) была обструктивная ОДН, обусловленная угрожающей жизни опухолевой обструкцией дыхательных путей, у 63 (34 женщины и 29 мужчин) — паренхиматозная ОДН. Возраст больных с обструктивной ОДН составил от 20 до 64 лет (в среднем  $45 \pm 17,5$  года). Возраст больных с паренхиматозной ОДН был от 16 до 75 лет (в среднем  $42,3 \pm 16,7$  года).

В зависимости от нозологической формы пациенты с паренхиматозной ОДН были разделены на три группы: первую группу составили 40 больных острыми лейкоза-

ми (у 36 из них острые миелоидные лейкозы, у 4 — острый лимфобластный лейкоз), вторую — 15 больных с лимфомами (у 14 — неходжкинские лимфомы, у 1 — лимфома Ходжкина), третью — 8 больных с множественной миеломой. Как видно из данных табл. 1, по возрасту группы были достаточно однородны.

Диагноз опухолевого заболевания системы крови устанавливался на основании данных исследования периферической крови, аспирата и трепанобиопсии костного мозга, биоптата лимфоузлов [1]. Поражение легких гемобластозом 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 с числом дыханий более 30 в минуту, артериальная гипоксемия (оценивалась по коэффициенту  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  — отношению парциального давления кислорода в артериальной крови ( $\text{PaO}_2$ ) к фракции вдыхаемого кислорода ( $\text{FiO}_2$ ),  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ ).

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 сепсисом понимали генерализованный инфекционный процесс, характеризующийся множественными органами поражениями, обусловленными сочетанием инфекции и острого диссеминированного внутрисосудистого свертыва-

ния 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 волевическую 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  $0,5 \times 10^9/\text{л}$  или количество лейкоцитов менее  $0,5 \times 10^9/\text{л}$ .

У включенных в исследование больных кроме демографических показателей и нозологической формы гемобластоза регистрировали сроки от госпитализации в стационар до перевода в ОР, длительность (по данным анамнеза) легочного поражения до развития ОДН и перевода в ОР, наличие гиперлейкоцитоза, сроки проведения и результаты химиотерапии, время наступления и длительность агранулоцитоза, причины возникновения обструкции дыхательных путей. Анализировали основные критические синдромы, причины поражения легких, выраженность артериальной гипоксемии, характер респираторной поддержки, эпизоды сепсиса, септического шока, результаты посевов крови и БАЛ, уровень прокальцитонина сыворотки крови, потребность в инотропной терапии, заместительной почечной терапии, выживаемость. Тяжесть состояния больных оценивали по шкале APACHE II, степень нарушения сознания — по шкале Глазго [36].

Сывороточный уровень прокальцитонина определялся иммунохроматографическим методом с помощью наборов PCT-Q (фирма Brahms, Германия).

При выявлении локальной или системной инфекции назначалась эмпирическая антибиотическая терапия. После-

Таблица 1. Сравнительная характеристика групп больных гемобластозами

Параметр	Группы			Уровень значимости
	Острые лейкозы (n = 40)	Лимфомы (n = 15)	Множественная миелома (n = 8)	
Возраст, годы	40,5 ± 17,2	42,6 ± 16,9	49,8 ± 13	
Длительность госпитализации до перевода в ОИТ, дни	3,1 ± 3,3	10 ± 15,7	5,6 ± 9,4	$p_{1-2} = 0,01$
Длительность легочного анамнеза до развития ОДН, дни	2,5 ± 5,3	12,8 ± 30,6	21 ± 10,2	$p_{1-2} = 0,043$ ; $p_{3-3} = 0,0001$
Начало ПХТ от момента перевода в ОИТ, дни	1,5 ± 0,5	1,75 ± 3,1	8,3 ± 10,9	$p_{1-3} = 0,02$ ; $p_{2-3} = 0,023$
Число больных с агранулоцитозом	26 (65 %)	10 (66,7 %)	5 (62,5 %)	
Начало агранулоцитоза от момента перевода в ОИТ, дни	4,7 ± 3,0	17,4 ± 17,2	13,4 ± 11,1	$p_{1-2} = 0,0001$ ; $p_{1-3} = 0,001$
Длительность агранулоцитоза, дни	7,1 ± 6,1	9,1 ± 9,8	2,6 ± 1,1	
APACHE II	23,7 ± 4,4	22,7 ± 2,9	23,7 ± 5,2	
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$	175,8 ± 51,9	209,1 ± 64,4	171 ± 78,5	
Число больных на ИВЛ	20 (50 %)	13 (86,7 %)	6 (75 %)	$p_{1-2} = 0,029$
Число больных, у которых успешно завершена ИВЛ (% от числа больных на ИВЛ)	5 (25 %)	6 (46,1 %)	2 (33,3 %)	
Микробиологически доказанные пневмонии, n	19 (47,5 %)	8 (53,3 %)	8 (100 %)	$p_{2-3} = 0,063$ ; $p_{1-3} = 0,019$
Длительность ИВЛ, дни	9,9 ± 8,5	20,2 ± 21,6	26,3 ± 20,7	$p_{1-2} = 0,064$ ; $p_{1-3} = 0,008$
Частота выявления прокальцитонина сыворотки $\geq 10$ нг/мл	34,6 %	50 %	100 %	$p_{1-3} = 0,028$
Клинически диагностированный сепсис, n	18 (45 %)	13 (86,7 %)	7 (87,5 %)	$p_{1-2} = 0,013$ ; $p_{1-3} = 0,0047$
Септический шок, n	5 (12,5 %)	8 (53,3 %)	4 (50 %)	$p_{1-2} = 0,005$ ; $p_{1-3} = 0,047$
Бактериемия, n	4 (10 %)	2 (13,3 %)	4 (50 %)	$p_{1-3} = 0,024$
Длительность пребывания в ОИТ, дни	10,8 ± 8,3	34,7 ± 37,5	27,8 ± 20	$p_{1-2} = 0,001$ ; $p_{1-3} = 0,001$
Выживаемость в ОИТ, n	24 (60 %)	6 (40 %)	4 (50 %)	
28-дневная выживаемость, n	24 (60 %)	9 (60 %)	6 (75 %)	

дующую коррекцию проводили по результатам микробиологических исследований.

При развитии гипоксемической ОДН больным проводили ингаляции кислорода через маску Вентури или маску с резервуаром. Если гипоксемия не корригировалась, применяли неинвазивную вентиляцию легких в режиме двухуровневой поддержки давлением респиратором Bi-PAP Vision (Respironics Inc., США). При неэффективности неинвазивной вентиляции или при наличии противопоказаний к ее использованию выполняли интубацию трахеи и проводили ИВЛ.

При развитии ОПН показаниями к проведению гемодиализа или гемодиализации были гиперкалиемия, нарушение водовыделительной функции почек, азотемия.

При массивном цитолитическом синдроме с 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  $20 \times 10^9/\text{л}$  (в дозе не менее 1 ед./10 кг массы тела). Трансфузии свежесамороженной 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 6.0). Данные представлены в виде среднего значения  $\pm$  стандартное отклонение, а также в виде максимального значения, минимального значения, медианы.

### Обструктивная ОДН

Во всех случаях основным диагнозом, установленным согласно принятым критериям [1], была та или иная опухоль лимфатической системы (табл. 2).

В ОР было переведено 6 больных в течение первых суток после госпитализации, 2 — в течение первых 10 сут, и лишь у 2 больных угрожающая жизни обструкция развилась спустя 3 и 4 нед. после поступления в стационар соответственно. Тяжесть состояния при поступлении в ОР по шкале APACHE II составляла  $17,1 \pm 5,6$  балла.

У всех больных перевод в ОР был обусловлен угрозой обструкции дыхательных путей, появлением стридора. При этом парциальное давление углекислого газа в артериальной крови ( $\text{PaCO}_2$ ) оставалось в пределах нормы. Ко времени развития обструктивного синдрома количество лейкоцитов составляло от  $5,0$  до  $26,0 \times 10^9/\text{л}$  (в среднем  $11,9 \pm 6,5 \times 10^9/\text{л}$ ), агранулоцитоза не было ни в одном случае. Уровень тромбоцитов колебался от  $68$  до  $418 \times 10^9/\text{л}$  (в среднем  $230,3 \pm 109,5 \times 10^9/\text{л}$ ). Лейкемизация отмечалась лишь у 1 больной с Т-лимфобластной лимфомой (бластные клетки в крови и в костном мозге составляли 10 и 66 % соответственно).

*Причиной нарушения проходимости дыхательных путей* во всех случаях явилось сдавление трахеи и/или крупных бронхов извне опухолевыми массами в средостении, увеличенными лимфоузлами или пораженной щитовидной железой. В 5 случаях нарушению проходимости дыхательных путей сопутствовал синдром верхней полой вены с отеком мягких тканей шеи. У 1 больной с Т-клеточной лимфомой отмечалось опухолевое поражение мягких тканей шеи и грудной клетки с их отеком и индукцией, в другом случае помимо сдавления дыхательных путей вентиляционные на-

Таблица 2. Характеристика больных с обструктивной ОДН

Пациент №	Пол	Возраст, лет	Диагноз	Причина обструкции	Доступ к трахее	Режим химиотерапии [13]	APACHE II, баллы
1	М	30	Лимфома Ходжкина, лакунарно-клеточный вариант с поражением лимфоузлов средостения, легких, плевры, крупных сосудов, шейных лимфоузлов, VI ребра справа, угла левой лопатки	Сдавление трахеи, СВПВ	НТИ	М-BACOD	17
2	М	35	Лимфома Ходжкина, неуточненный вариант с поражением шейно-надключичных, внутригрудных, подмышечных лимфоузлов	Отек шеи, сдавление трахеи	НТИ	Деха-BEAM	19
3	Ж	64	Диффузная В-крупноклеточная лимфома щитовидной железы с вовлечением лимфоузлов средостения, парез левого диафрагмального нерва и левого возвратного нерва	Сдавление трахеи и гортани, парез диафрагмального и возвратного нервов	НТИ	СНОР	26
4	Ж	62	Т-клеточная лимфома кожи с распространением на подкожную жировую клетчатку, мягкие ткани шеи и грудной стенки	Сдавление трахеи, отек шеи, ротоглотки, СВПВ	ОТИ	Лучевая терапия, CMED	17
5	Ж	23	Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома средостения	Сдавление трахеи, СВПВ	Нет	СНОД	7
6	Ж	20	Т-лимфобластная лимфома с поражением лимфоузлов средостения с лейкоемизацией	Сдавление трахеи, СВПВ	ТС	Схема Hoeltzer	12
7	Ж	59	Диффузная В-крупноклеточная лимфома с поражением лимфоузлов средостения, легких, периферических, абдоминальных лимфоузлов, слизистой двенадцатиперстной кишки	Сдавление трахеи, СВПВ	ТС	СНОР	20
8	М	38	Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома средостения с вовлечением правого легкого, перикарда, сдавлением трахеи	Сдавление трахеи, правого промежуточного бронха, прорастание в ткань легкого, прорастание в аорту, перикард, правое легкое, СВПВ	ОТИ	СНОД	11
9	Ж	60	Диффузная В-крупноклеточная лимфома с поражением внутригрудных, внутрибрюшных лимфоузлов, миндалин, печени, селезенки, костного мозга	Обструкция глотки увеличенными миндалинами	ОТИ	ЦФ + Декса	21
10	М	59	Диффузная В-крупноклеточная лимфома щитовидной железы	Сдавление гортани и трахеи	ТС, Multiflex	NHL-BFM	17

**Сокращения:** СВПВ — синдром верхней полой вены; НТИ — назотрахеальная интубация; ОТИ — оротрахеальная интубация; ТС — трахеостомия; ЦФ — циклофосфан; Декса — дексаметазон.

рушения усугублялись парезом возвратного и диафрагмального нервов (см. табл. 2).

**Пройодимость дыхательных путей** в 9 случаях была обеспечена интубацией трахеи, у 1 больной проходимость дыхательных путей поддерживалась с помощью неинвазивной масочной вентиляции легких в режиме поддержки давлением. Вследствие отека, сдавления опухолью, невозможности выполнения прямой ларингоскопии, а также из-за риска развития осложнений во время проведения вводной анестезии 3 из 10 больных были интубированы при сохраненном сознании под местной анестезией с помощью фибробронхоскопа. У 6 пациентов для проведения ИВЛ применена трансларингеальная (оротрахеальная или назотрахеальная) интубация трахеи. Трахеостомия выполнена у 3 больных, причем в 2 случаях она была сделана до перевода в ГНЦ РАМН (см. табл. 2). Поскольку у 1 из больных лимфомой щитовидной железы уровень стеноза находился выше трахеостомического отверстия, трахеостомическая трубка в последующем была заменена трубкой, поддерживающей стойкую стому, — Tracheostoma-Platzhalter-Set (TPS) Multiflex (Rusch, Германия) [37]. Закрытие наружного отверстия трубки Multiflex позволяло уже на ранних этапах выполнять физиологическую деканюляцию, что давало возможность оценивать проходимость дыхательных путей и позволяло больному дышать периодически через естественные дыхательные пути.

#### Диагностика

У 7 из 10 больных угрожающая жизни обструкция дыхательных путей развилась в дебюте лимфопрлиферативного заболевания, при этом в 6 случаях предварительный морфологический диагноз отсутствовал. У 3 больных нарушение проходимости дыхательных путей развилось при первом рецидиве опухоли.

Для верификации диагноза у 2 пациентов выполнена биопсия щитовидной железы, у 3 — биопсированы лимфоузлы (в 2 случаях шейные, в 1 — паховые), у 1 больного с опухолью средостения материал для исследования был получен при торакокопии. Во всех случаях диагностические мероприятия сопровождались осложнениями: у 2 пациентов на следующие сутки после биопсии шейных лимфоузлов, у 2 других после биопсии щитовидной железы усилился отек мягких тканей шеи. Во всех 4 случаях для поддержания проходимости дыхательных путей потребовалась интубация трахеи и ИВЛ. Больному, подвергнутому торакокопической биопсии, из-за нарастания дыхательной недостаточности ИВЛ пришлось продолжить.

У 4 из 10 больных диагноз был установлен еще до развития угрожающей жизни обструкции дыхательных путей (см. табл. 2).

Таким образом, у всех больных биопсия позволила поставить диагноз (перечень диагнозов представлен в табл. 2).

Полихимиотерапия (ПХТ) в условиях ОР была проведена всем больным (см. табл. 2): в 9 случаях курс был начат в течение первых 3 дней, а в одном — через 5 дней после появления клинических признаков обструкции дыхательных путей.

У 4 больных, у которых при развитии клинических признаков обструкции дыхательных путей точный диагноз еще не был поставлен, ПХТ по схеме СНОР/СНОД [1] была начата по витальным показаниям до завершения обследования, что позволило добиться улучшения проходимости дыхательных путей. В дальнейшем после верификации варианта заболевания и перевода из ОР схема ПХТ была изменена с учетом окончательного диагноза.

Трое больных, у которых обструкция дыхательных путей развилась на фоне рецидива опухоли или неэффективности

проводимого лечения, были переведены на более интенсивные схемы ПХТ, в частности на Деха-ВЕАМ [1].

ПХТ у 9 из 10 больных была начата уже в условиях проведения респираторной поддержки, поскольку в связи с нарушением проходимости дыхательных путей 9 из 10 пациентов на  $1,5 \pm 1,5$  сут были интубированы и подключены к респиратору ИВЛ. У 1 больной проходимость дыхательных путей поддерживалась с помощью неинвазивной масочной вентиляции легких в режиме поддержки давлением. У 2 пациентов в связи с тяжестью состояния, почечной недостаточностью дозы препаратов в курсах ПХТ были редуцированы.

ПХТ закончена во время лечения больных в ОР в 5 из 10 случаев. 4 пациентов выписаны из ОР раньше, чем закончился курс ПХТ. 1 больная умерла во время проведения курса ПХТ. Миелотоксический агранулоцитоз развился в 2 случаях (соответственно на 6-е и 9-е сутки пребывания в ОР), через сутки эти больные в связи с улучшением состояния были переведены в гематологическое отделение и помещены в изоляторы для больных с агранулоцитозом.

#### Осложнения

Пневмония в процессе обследования диагностирована у 5 больных, у 4 из них наряду с вентиляционными нарушениями развилась паренхиматозная ОДН ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ , в среднем  $218 \pm 36,7$ ). В процессе лечения у всех, кроме одной умершей больной, коэффициент  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  стал выше 300. В БАЛ в 1 случае выявлен коагулазанегативный стафилококк, в 1 — синегнойная палочка, еще в одном — грамотрицательная палочка.

Сепсис клинически диагностирован у 3 пациентов, бактериемия выявлена у 1 больного (*S. epidermidis*), септический шок — у 1 больной. Инотропные и вазопрессорные препараты вводились двум пациенткам: больной с септическим шоком и больной после сердечно-легочной реанимации в течение 126 и 37 ч соответственно.

Острая почечная недостаточность развилась у 2 больных, но в обоих случаях гемодиализ не потребовался. Нарушения ритма сердца (фибрилляция, асистолия) отмечены у 2 больных. Нарушение сознания (до 8 баллов по шкале Глазго) зарегистрировано у 1 больной, течение болезни у нее осложнилось менингоэнцефалитом, вызванным *Enterococcus spp.*

У одной больной, у которой трахеостомия была выполнена до перевода в ГНЦ РАМН, в последующем развился рубцовый стеноз трахеи.

У пациента с лимфомой щитовидной железы трахеостомия была выполнена в области опухолевого поражения трахеи и пищевода до поступления в ГНЦ РАМН. Трахеостомия осложнилась повреждением пораженной опухолью мембранозной части трахеи и образованием трахеопищеводного свища. После проведения химиотерапии и ликвидации опухолевого стеноза трахеостомическая трубка была заменена на трубку, поддерживающую стойкую стому (Multiflex) [37]. При этом в просвете трахеи не было манжетки, позволяющей изолировать дыхательные пути, больной мог дышать через естественные дыхательные пути, у него была сохранена фонация. В то же время сохранялась возможность ежедневно санировать гортань больному через эту трубку, выполнять регулярные фибробронхоскопии. Для уменьшения риска аспирации желудочным содержимым в ГНЦ РАМН ему была установлена гастростома, через которую для энтерального питания проведен интестинальный зонд, а гастростомическая трубка для постоянного опорожнения желудка была установлена на отток. Такая система была сохранена в течение нескольких месяцев до постепенного спонтанного закрытия трахеопищеводного свища. За это время при крат-

ковременных ухудшениях состояния больного после курсов химиотерапии (развитие мукозита, паренхиматозной ОДН) трубку, поддерживающую стойкую стому, заменяли традиционной трахеостомической трубкой и проводили ИВЛ. После стабилизации состояния вновь устанавливали трубку, поддерживающую стойкую стому.

Среди других осложнений, наблюдавшихся во время лечения в ОР, следует отметить острую асфиксию, асистолию, сердечно-легочную недостаточность (1 случай), кровотечение из язвы двенадцатиперстной кишки, возникшей на месте опухолевого образования после ПХТ (1 случай), постинъекционный абсцесс на предплечье (1 случай), выраженный гипотиреоз (3 случая).

### Исходы

После начала ПХТ (у 1 больной — в сочетании с лучевой терапией) у 9 пациентов восстановилась проходимость дыхательных путей. В ОР из 9 пациентов умерла только 1 больная, у которой обструкция дыхательных путей осложнилась двусторонней пневмонией, паренхиматозной ОДН, менингоэнцефалитом, ОПН, грамположительным сепсисом, септическим шоком. У остальных больных была успешно завершена респираторная поддержка (ИВЛ, неинвазивная вентиляция легких), они были экстубированы/деканюлированы и выписаны из реанимационного отделения. Продолжительность ИВЛ составила от 3 до 8 дней (в среднем  $5,8 \pm 1,7$  дня), длительность пребывания в ОР — от 3 до 20 дней (в среднем  $8,8 \pm 5,1$  дня).

Выживаемость в ОР составила 90 %, внутрибольничная выживаемость — 70 %, 28-дневная выживаемость — 90 %, 3-летняя выживаемость — 24 %. Медиана выживаемости составила 11 мес. Причиной смерти больных в отдаленном периоде была прогрессия основного заболевания, ни в одном случае не было рецидива обструкции дыхательных путей.

### Паренхиматозная ОДН

При поступлении в ГНЦ РАМН у 8 больных уже в приемном покое была выявлена ОДН, потребовавшая их немедленно перевода в ОР. У 55 больных ОДН развивалась в различные сроки вплоть до 56 сут госпитализации (медиана 2,1 сут). Длительность госпитализации до перевода в ОР у пациентов с острыми лейкозами была значительно меньше, чем у пациентов с лимфомами (см. табл. 1). Первые симптомы поражения легких появились в сроки от 12 ч до 120 дней (медиана 1 день) до перевода больных гемобластомами в ОР. Анамнестически длительность легочного поражения у пациентов с острыми лейкозами была короче, чем у пациентов с множественной миеломой и лимфомами (см. табл. 1).

Причинами развития ОДН у 17 (27 %) из 63 больных был ретиноидный синдром, у 14 (22,2 %) — диффузное поражение легких гемобластомами (у 2 — при множественной миеломе, у 6 — при остром миелоидном лейкозе, у 6 — при лимфоме). Диагноз опухолевого поражения легких в 6 случаях подтвержден при биопсии легкого, в 8 — обнаружением бластных клеток в БАЛ. 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 49 (77,8 %) пациентов. Фибробронхоскопия с БАЛ выполнена у 53 из 63 больных. При микробиологическом исследовании БАЛ у 18 (34 %) из 53 больных флоры не обнаружено. У 35 (66 %) пациентов в БАЛ выявлены патогены: у 10 — *Pneumocystis carinii*, у 6 — грибковая пневмония (в т. ч. легочный аспергиллез в 3 случаях), у 12 — грамтри-

кательная флора (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterobacteriaceae spp.*), у 15 — грамположительная флора. Вирусные пневмонии выявлены у 11 больных. У всех пациентов с множественной миеломой в БАЛ выявлены патогены, при лейкозах и лимфомах инфекционные возбудители в лаваже определялись реже (табл. 1).

Среди больных острыми миелоидными лейкозами у 12 человек был гиперлейкоцитоз от 41 до  $285 \times 10^9/\text{л}$  (медиана  $123 \times 10^9/\text{л}$ ). У этих больных артериальная гипоксемия развилась либо на фоне гиперлейкоцитоза, либо после начала курса химиотерапии и развития цитолитического синдрома.

Всем 63 больным с ОДН проводилась химиотерапия согласно принятым протоколам [1]. У 57 пациентов опухолевое заболевание системы крови было диагностировано впервые, и им проводился индукционный курс химиотерапии. Лишь 6 (9,5 %) из 63 больных проходили химиотерапию по поводу рецидива заболевания. У 46 пациентов курс химиотерапии проводился в полных дозах, у 17 пациентов в связи с сопутствующей патологией (ОПН и/или печеночная недостаточность) дозы химиопрепаратов были снижены.

Химиотерапия была начата у 13 больных за 1–3 дня до перевода в ОР и продолжена уже в ОР в условиях ОДН; у 50 больных химиотерапия была начата на фоне уже имевшейся ОДН в течение 1–43 дней после поступления в ОР (медиана 2 дня). При этом у пациентов с острыми лейкозами и лимфомами химиотерапия была начата раньше, чем у пациентов с множественной миеломой (см. табл. 1).

В результате проводимой химиотерапии у 41 (65,1 %) из 63 больных в течение 1–52 дней (медиана 6 дней) после поступления в ОР развился агранулоцитоз. Длительность агранулоцитоза составила от 1 до 35 дней (медиана 4 дня). По частоте развития агранулоцитоза и его длительности группы пациентов (см. табл. 1) статистически значимо не различались. Однако у больных острыми лейкозами агранулоцитоз развился раньше, чем у пациентов с лимфомами и множественной миеломой (см. табл. 1).

Тяжесть состояния больных, выраженная по шкале APACHE II, составила  $23,5 \pm 4,2$  балла. Коэффициент  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  был равен  $182,1 \pm 60,5$ . По тяжести состояния и выраженности артериальной гипоксемии группы пациентов значимо не различались (см. табл. 1).

Только оксигенотерапия проводилась 16 больным в течение от 2 до 20 дней (медиана 6 дней). Неинвазивная вентиляция легких выполнена у 39 больных: у 22 больных от 12 ч до 5 дней (медиана 2 дня), у 8 из них неинвазивная вентиляция была успешно завершена. Однако у 14 (63,6 %) пациентов она оказалась неэффективной, они были интубированы и переведены на ИВЛ.

ИВЛ проводилась у 39 больных. Сроки перевода пациентов на ИВЛ после поступления в ОР колебались от 1 до 18 дней (медиана 3 дня). У 3 больных показанием к переводу на ИВЛ стало нарушение сознания вследствие кровоизлияния в головной мозг, в остальных случаях показанием к проведению ИВЛ была прогрессия ОДН. Длительность ИВЛ составила от 12 ч до 90 дней (медиана 7 дней). ИВЛ у пациентов с лимфомами и множественной миеломой проводилась чаще и более длительно, чем у больных острыми лейкозами (см. табл. 1). ИВЛ успешно завершена в 13 (33,3 %) из 39 случаев. Не выявлено статистически значимых различий в частоте успешно завершённой ИВЛ среди больных острыми лейкозами (25 %), лимфомами (46,1 %) и множественной миеломой (33,3 %) (см. табл. 1).

Наиболее часто при лечении ОДН возникали инфекционные осложнения. Из 63 больных клинически сепсис был диагностирован у 38 (60,3 %), септический

шок — у 17 (27,0 %), бактериемия — у 10 (15,9 %) больных. В посевах крови в 2 случаях обнаружены *Acinetobacter baumannii*, в одном — *Pseudomonas aeruginosa*, по одному случаю — сочетание *Acinetobacter baumannii* с *Enterococcus spp.* и *Pseudomonas aeruginosa* с *Enterococcus spp.*, в 5 случаях — грамположительная флора (стафилококки, стрептококки). При лимфомах и множественной миеломе сепсис встречался почти в 2 раза чаще, а септический шок почти в 4 раза чаще, чем при острых лейкозах (см. табл. 1). Чаще, чем при острых лейкозах, выявлялась при множественной миеломе и бактериемия (см. табл. 1). Большую частоту инфекционных осложнений подтверждает и сывороточный уровень прокальцитонина выше 10 нг/мл, свидетельствующий о тяжелой бактериальной инфекции. Концентрация прокальцитонина более 10 нг/мл выявлялась во всех случаях при множественной миеломе, в 50 % случаев при лимфомах и примерно в 1/3 случаев при острых лейкозах (см. табл. 1).

Другим частым осложнением была ОПН, которая развивалась у 31 (49,2 %) из 63 больных в разные сроки (от 1 до 56 дней, медиана 1 день) пребывания в ОР. У 21 из них проводилось лечение гемодиализом или гемодиализацией.

Печеночная дисфункция выявлена у 6 больных, ни в одном случае она не была тяжелой.

Нарушения сознания (8–13 баллов по шкале Глазго) установлены у 13 пациентов. Их причинами в 2 случаях был нейролейкоз, в 4 — нарушение мозгового кровообращения, в 2 — бактериальный и вирусный энцефалиты, в 2 — пост-реанимационная болезнь, в 1 — сепсис.

Среди других неинфекционных осложнений встречались желудочно-кишечные кровотечения (4 случая), панкреатит (2 случая) и нарушения сердечного ритма (3 случая).

Группа выживших больных не отличалась от группы умерших ни по исходной тяжести состояния по шкале АРАСНЕ II ( $23,9 \pm 4,0$  vs  $23,8 \pm 4,4$  балла), ни по исходной выраженности гипоксемии по  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  ( $188,8 \pm 51,0$  vs  $174,3 \pm 70,2$ ). Более того, после завершения химиотерапии у большинства больных наблюдалось даже утяжеление состояния, выражавшееся в увеличении по шкале АРАСНЕ II до  $26,2 \pm 4,9$  балла. Однако к моменту выписки из ОР в группе выживших тяжесть состояния по АРАСНЕ II становилась меньше, в то время как в группе умерших она нарастала, а различия между выжившими и умершими стали статистически значимыми ( $14,6 \pm 3,8$  vs  $31,6 \pm 6,8$  балла). Коэффициент  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  к окончанию пребывания в ОР значимо ( $p = 0,01$ ) уменьшился в группе выживших и не изменялся в группе умерших ( $343,5 \pm 56,8$  vs  $172,9 \pm 93,0$  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 ( $7,5 \pm 7,8$  vs  $6,6 \pm 5,9$  сут).

Длительность пребывания больных в ОР составила от 2 до 150 сут ( $18,5 \pm 22,7$  сут). Срок пребывания в ОР больных острыми лейкозами был в 2–3 раза меньше, чем пациентов с лимфомами и множественной миеломой (см. табл. 1). Пациенты с микробиологически доказанной инфекцией (33 человека) находились в ОР дольше, чем пациенты (30 человек), у которых не было выявлено возбудителей ( $22,1 \pm 18,0$  vs  $12,2 \pm 11,3$  сут;  $p = 0,01$ ). Выживаемость в ОР больных с доказанной и недоказанной инфекцией статистически значимо не различалась ( $45,4$  vs  $66,7$  %;  $p = 0,140$ ).

Общая выживаемость больных в ОР составила 55,6 % (35 из 63 больных). Значения общей выживаемости в группах пациентов с разными нозологиями статистически значимо не различались. Общая 28-дневная выживаемость составила 62 %, 3-летняя общая выживаемость больных с паренхиматозной ОДН, прошедших ОР, — 20 %.

**Таблица 3.** Факторы, связанные с летальностью в ОИТ, по результатам логистического регрессионного анализа

Фактор	Отношение шансов	95% доверительный интервал	<i>p</i>
ИВЛ	34,58	3,76–317,91	0,002
ОПН	6,17	1,48–25,79	0,014

**Таблица 4.** Факторы, связанные с длительностью жизни в ОИТ, по результатам анализа выживаемости с применением модели пропорционального риска Кокса

Фактор	Относительный риск	95% доверительный интервал	<i>p</i>
ИВЛ	5,25	1,06–95,41	0,04
ОПН	1,90	0,82–5,23	0,14

С помощью частотного анализа таблиц сопряженности выявлены следующие статистически значимо связанные с летальностью в ОР показатели: клинически установленный диагноз сепсиса ( $p = 0,01$ ), септический шок ( $p = 0,01$ ), доказанная инфекция ( $p = 0,05$ ), сывороточный уровень прокальцитонина более 10 нг/мл, нарушения функции печени ( $p = 0,05$ ), ОПН и проведение заместительной почечной терапии ( $p = 0,01$ ), ИВЛ ( $p = 0,01$ ), нарушения сознания ( $p = 0,01$ ), эффективность проводимой терапии гемобласта к 30 дням пребывания в ОР ( $p = 0,01$ ).

Отобранные частотным анализом показатели были также проанализированы с помощью пошаговых процедур логистического анализа. В результате получено, что с летальностью статистически значимо связаны только такие факторы, как наличие ИВЛ и ОПН, причем влияние на летальность фактора ИВЛ значительно сильнее, чем влияние ОПН (табл. 3).

В проведенном логистическом анализе целевым параметром являлась летальность в ОР, т. е. дихотомический параметр, характеризующий жизненный статус больного при выписке из ОР. Для проверки его результатов дальнейшего анализа в качестве целевого параметра был подвергнут такой непрерывный показатель, как длительность жизни. Для этого были применены методы анализа выживаемости с использованием модели пропорциональных рисков Кокса.

В результате пошагового анализа с применением модели Кокса получено, что на выживаемость в ОР наиболее сильно влияют те же факторы, которые были отобраны пошаговой логистической процедурой анализа, — наличие ИВЛ и ОПН (табл. 4).

Статистически незначимой оказалась связь выживаемости с такими показателями, как наличие агранулоцитоза, количество бластных клеток в костном мозге, исходная тяжесть состояния по шкале АРАСНЕ II и выраженность артериальной гипоксемии.

О роли эффективности контроля опухолевого роста с помощью химиотерапии свидетельствует тот факт, что у 87 % пациентов, которые были выписаны из ОР к 60-му дню наблюдения, достигнуты либо ремиссия гемобластоза, либо уменьшение опухоли. Умершие больные либо «не дожили» до ремиссии заболевания, либо химиотерапия у них оказалась неэффективной.

#### **Сравнение выживаемости при паренхиматозной и обструктивной ОДН**

Как видно на рис. 1, если в течение первого месяца лечения выживаемость больных с обструктивной ОДН ( $90$  vs  $62$  %;  $p < 0,001$ ) значительно превышала таковую у больных с паренхиматозной ОДН, то через 3 года кривые их выживаемости практически сравнялись (соответственно 15 и 20 %).

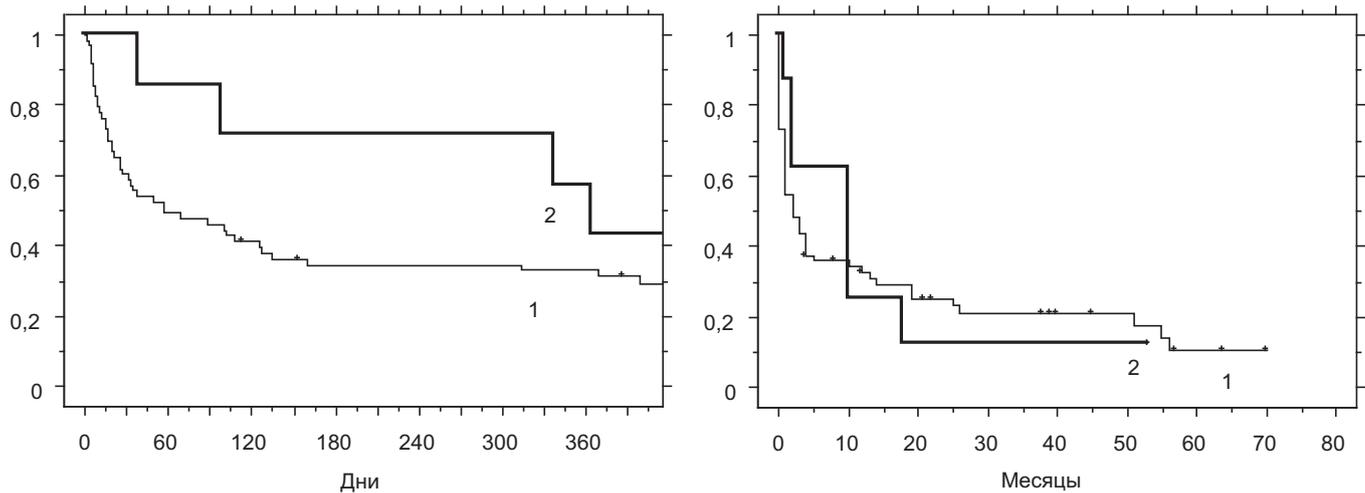


Рис. 1. Сравнение кривых выживаемости больных с паренхиматозной (кривая 1) и обструктивной ОДН (кривая 2), которым проводилась химиотерапия

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Химиотерапия при обструктивной ОДН

Обструкция дыхательных путей у больных с лимфатическими опухолями может возникнуть по различным причинам и на разных уровнях. Среди наблюдавшихся нами пациентов локализация сужения дыхательных путей и ее причины были следующими: обструкция глотки увеличенными миндалинами, сдавление гортани и верхней трети трахеи опухолью щитовидной железы, сдавление трахеи и крупных бронхов опухолью средостения. В отдельных случаях обструкция усугублялась опухолевой инфильтрацией кожи и подкожной клетчатки, а также отеком мягких тканей, вызванным синдромом верхней полой вены или последствиями биопсии лимфоузлов. Вентиляционная недостаточность иногда сочеталась с поражением возвратных и диафрагмальных нервов. Помимо описанных причин имеются сообщения о нарушениях проходимости трахеи и бронхов, вызванных первичной лимфатической опухолью слизистых оболочек [25, 38]. Однако в нашей практике такие случаи не встречались.

Самой частой лимфатической опухолью щитовидной железы является диффузная В-крупноклеточная лимфома, которая и была диагностирована у обоих наблюдавшихся нами больных. Следует отметить, что опухоли лимфатической системы составляют всего лишь 1–5 % всех новообразований щитовидной железы. Различные признаки обструкции дыхательных путей имеются у 40 % пациентов с лимфомами щитовидной железы, в 30–34 % случаев развивается стрidor [24, 39–41]. Нередко лимфатические опухоли щитовидной железы протекают под маской хронического аутоиммунного тиреоидита, и лишь увеличение размера органа с быстро прогрессирующей обструкцией дыхательных путей становится показанием к диагностической биопсии, проясняющей истинную природу процесса [42].

Обструкция дыхательных путей вследствие поражения миндалин выявлена нами только у 1 больной. Изолированное поражение миндалин лимфатической опухолью встречается редко. Как и в случае с щитовидной железой, у подавляющего большинства (> 80 %) больных с изолированной лимфатической опухолью миндалин диагностируют диффузную В-крупноклеточную лимфому. Среди первичных лимфатических опухолей этой же локализации встречаются также MALT-лимфомы (из лимфоидной ткани слизистых оболочек), различные Т/НК-клеточные лимфомы, лимфомы маргинальной и мантийной зон. Следует отметить, что при лимфоме мантийной зоны миндалин крайне редко бывают

единственным очагом опухолевого роста. При этой опухоли поражение миндалин гораздо чаще выявляется на фоне генерализованного процесса с вовлечением как лимфатических, так и нелимфатических органов [43]. В силу анатомических особенностей кольца Вальдейера опухоли миндалин закономерно приводят к развитию дисфагии и нарушению проходимости дыхательных путей (частота обструкции дыхательных путей при лимфатических опухолях вальдейерова кольца достигает 68 %) [43]. Описан случай периферической Т-клеточной лимфомы миндалин, впервые проявившейся синдромом ночного апноэ [44].

Значительно чаще нарушение проходимости дыхательных путей обусловлено обструкцией трахеи и крупных бронхов. Их обструкция может быть вызвана как первичной лимфатической опухолью трахеи и бронхов, так и первичной или метастатической опухолью средостения.

Первичные лимфатические опухоли трахеи крайне редки. При анализе 425 случаев опухолей трахеи за период между 1930 и 1989 г. описан только 1 случай (0,23 %) лимфомы [45]. Несмотря на свою редкость, эти опухоли представляют большую опасность, т. к. лимфатические опухоли трахеи часто вызывают угрожающую жизни обструкцию. Первичные эндобронхиальные лимфомы регистрируются несколько чаще эндотрахеальных, но прижизненно диагностируются редко. Отчасти это обусловлено тем, что бронхоскопия выполняется только у больных, предъявляющих жалобы. По данным аутопсий эндобронхиальная лимфома чаще поражает крупные бронхи [22].

Среди наблюдавшихся нами пациентов с новообразованиями лимфатической системы чаще всего встречалось сдавление трахеи и крупных бронхов медиастинальной опухолью. Выделяют так называемый синдром критической медиастинальной массы, при котором опухоль не только угрожает проходимости дыхательных путей, но и ведет к обструкции верхней полой вены, снижению фракции выброса правого желудочка и правожелудочковой недостаточности, а также компрессии легочной артерии и миокарда [46]. В этих условиях обеспечение проходимости дыхательных путей представляет собой сложную задачу.

Проходимость дыхательных путей при их обструкции лимфатической опухолью может быть обеспечена разными способами. У большинства больных мы использовали трансларингеальную (оротрахеальную или назотрахеальную) интубацию. Однако применение общей анестезии, миорелаксантов для интубации трахеи в этих случаях опасно. Введение анестетиков в условиях фиксированного сниженного сердечного выброса может привести к еще

большой депрессии миокарда и неэффективному кровообращению. Релаксация гладких мышц ведет к ослаблению мышечно-хрящевого скелета дыхательных путей, что может усугубить их сдавление извне, а вследствие паралича диафрагмы снижается нормальный градиент трансплеврального давления, поддерживающий дилатацию дыхательных путей [47, 48].

Фактором риска возникновения острой обструкции при общей анестезии служит выявленное до операции уменьшение поперечного сечения трахеи более чем на 35–50 % и скорости экспираторного потока более чем на 50 % [46]. Кроме того, вследствие деформации, отека, смещения анатомических ориентиров при прямой ларингоскопии может не визуализироваться голосовая щель, поэтому выполнение интубации становится невозможным. Но даже при успешной интубации трахеи уровень стеноза может оказаться дистальнее интубационной трубки, и проходимость дыхательных путей при этом не будет обеспечена [26]. Поэтому более безопасным считается выполнение интубации трахеи под местной анестезией по фибробронхоскопу при сохраненном сознании больного и в наиболее комфортном для него положении. Кроме того, фибробронхоскопия позволяет оценить уровень и выраженность стеноза дыхательных путей.

Среди наблюдавшихся нами больных почти у половины необходимые диагностические манипуляции привели к ухудшению состояния и нарастанию обструктивного синдрома, несмотря на то что проводились они в условиях местной анестезии. Описан случай, когда у женщины на 34-й неделе беременности в связи с выявленной опухолью средостения, сдавившей трахею, родоразрешение после интубации трахеи было проведено в положении полусидя, поскольку в положении лежа невозможно было обеспечить вентиляцию легких. После успешного родоразрешения больной выполнили биопсию опухоли средостения, при которой была диагностирована диффузная В-крупноклеточная лимфома [49].

Лишь в одном случае нам удалось избежать интубации трахеи, поддерживая проходимость дыхательных путей с помощью неинвазивной вентиляции легких. Описан случай использования с этой целью ларингеальной маски [50]. В одном случае для поддержания проходимости дыхательных путей нами впервые была использована трубка, сохраняющая стойкую стому [37]. Применение этой трубки стало возможным, поскольку уровень стеноза трахеи был значительно выше трахеостомы, установленного до поступления больного в наше учреждение.

Анализируя результаты использования различных методов для обеспечения проходимости дыхательных путей, следует отметить, что среди наблюдавшихся нами больных трахеостомия, по нашему мнению, была оправдана лишь в 1 из 10 случаев, когда ситуация осложнилась синегнойным сепсисом и паренхиматозной дыхательной недостаточностью. У остальных 2 больных трахеостома была установлена до поступления в наше учреждение, причем в обоих случаях операция спровоцировала тяжелые осложнения (трахеопищеводный свищ, рубцовый стеноз трахеи). При обструктивной дыхательной недостаточности мы предпочитаем воздерживаться от трахеостомии так долго, как это возможно. Это обусловлено несколькими причинами. Во-первых, обструктивной дыхательной недостаточности часто сопутствует синдром верхней полой вены, дислокация трахеи, а также отек и воспалительная инфильтрация мягких тканей в зоне потенциального хирургического вмешательства. Все это делает процедуру трахеостомии крайне опасной. Во-вторых, зона обструкции нередко оказывается ниже уровня, на котором

обычно выполняется трахеостомия. Примером может служить случай, когда у пациента с большой опухолевой массой в средостении трахеостомии пришлось выполнять на внутригрудном отделе трахеи [51, 52].

Однако основная причина, по которой мы стараемся воздерживаться от трахеостомии, заключается в высокой химио- и радиочувствительности новообразований лимфатической системы, позволяющей надеяться на быстрое уменьшение опухоли и восстановление проходимости дыхательных путей [1]. Начатая по витальным показаниям ПХТ у больных с лимфомами позволяет быстро улучшить проходимость дыхательных путей. В случаях, когда обструкция возникла в результате прогрессии опухоли на фоне устойчивости к проводимому лечению или в рецидиве заболевания, интенсификация ПХТ или сочетание ее с лучевой терапией также приводили к быстрой ликвидации обструкции. О быстром восстановлении проходимости дыхательных путей у пациентов с лимфатическими опухолями сообщают и другие авторы [25, 26, 28, 53].

Описаны и другие методы восстановления проходимости дыхательных путей у больных с лимфомами: абляция опухоли с помощью лазера [27, 53, 54], лучевой терапии [41], частичная резекция при ригидной бронхоскопии [26], стентирование трахеи [29, 51], резекция долей или субтотальная резекция пораженной щитовидной железы [24, 41]. В наших наблюдениях во всех случаях удалось восстановить проходимость дыхательных путей с помощью противоопухолевой терапии, поэтому подобные инвазивные методы восстановления проходимости дыхательных путей, на наш взгляд, должны применяться лишь в тех случаях, когда не удается достичь эффекта с помощью консервативного лечения.

#### **Химиотерапия при паренхиматозной ОДН**

Как показало проведенное исследование, ОДН у больных острыми лейкозами развивается стремительнее, чем у больных с лимфомами и множественной миеломой: у них в 5–8 раз короче легочный анамнез, в 3 раза меньше срок от госпитализации в стационар до развития ОДН. Возможно, это обусловлено различными причинами поражения легких при острых лейкозах, лимфомах и множественной миеломе. При острых лейкозах наряду с инфекционными большая роль принадлежит неинфекционным причинам поражения легких. Среди обследованных нами пациентов с острыми лейкозами наиболее частыми причинами ОДН были гиперлейкоцитоз и ретиноидный синдром. Некоторые авторы высказывают мнение, что появление очаговых изменений в легких у больных с гиперлейкоцитозом всегда должно наводить на мысль о возможном лейкозном поражении легких [14, 55, 56]. Частота развития легочных лейкостазов при гиперлейкоцитозе более  $100 \times 10^9/\text{л}$  составляет от 27 до 46 % [57, 58], они чаще возникают при острых нелимфобластных, чем лимфобластных лейкозах [59]. При лейкостазах возникает частичная или полная обструкция просвета сосудов агрегатами лейкозных клеток и тромбами, острое нарушение перфузии в легких, выявляемое при скинтиграфии [60], что может быть ошибочно расценено как тромбоэмболия легочной артерии [61]. Помимо обструкции сосудов при гистологическом исследовании в легочной ткани при гиперлейкоцитозе выявляется диффузная инфильтрация бластными клетками интерстиция, альвеол, межальвеолярных перегородок и их отек [62, 63]. В этих случаях улучшение состояния больных удается достичь только после химиотерапии и снижения уровня лейкоцитов [63]. В то же время химиотерапия и цитолитический синдром также могут привести к поражению легких. При описании осложнений массивного ци-

толиза большинство авторов уделяют основное внимание возможности развития ОПН, гиперкалиемии, гиперурикемии [64]. Меньше известно о поражении легких при массивном цитолизе. Имеются лишь единичные клинические наблюдения ОДН при цитолизе, при которых в ткани легких гистологически описываются альвеолярные повреждения, кровоизлияния [62, 65, 66]. Поражение легких при цитолизе обусловлено действием молекул адгезии, цитокинов и других белков, синтезируемых лейкоцитами и высвобождаемых при их лизисе, что приводит к агрегации лейкоцитарных тромбов, эндотелиальным и альвеолярным повреждениям [62]. Сходные механизмы поражения легких имеют место при ретиноидном синдроме. Частота ретиноидного синдрома среди больных острым промиелоцитарным лейкозом при приеме полностью транс-ретиноевой кислоты может достигать 68 % [67]. При гистологическом исследовании легких у больных, умерших от ретиноидного синдрома, выявляются внутриальвеолярные миелоидные инфилтраты, отек, эксудация фибрина, легочный капиллярит, диффузные альвеолярные кровоизлияния [68]. Среди возможных патогенетических механизмов поражения легких при ретиноидном синдроме рассматривают повышенную экспрессию молекул адгезии на опухолевых промиелоцитах, высвобождение из них таких медиаторов воспаления, как катепсин G и серотониновые протеазы, вызывающих повышение проницаемости легочных капилляров [67].

В нашем исследовании быстрой прогрессией гемобластоза, вовлечением легких в опухолевый процесс объясняется необходимость более раннего начала химиотерапии, более быстрое развитие агранулоцитоза у больных острыми лейкозами, чем у больных с миеломой и лимфомами.

Наиболее частыми причинами развития ОДН были инфекционные поражения легких, причем клинически пневмонии диагностировались чаще, чем подтверждались затем микробиологическими исследованиями. В 34 % случаев при исследовании БАЛ у больных с подозрением на пневмонию нам не удалось выявить патогенной флоры. Наши данные подтверждаются результатами других исследователей, которые при клинически диагностированной пневмонии у больных гемобластозами не смогли ее подтвердить микробиологическим исследованием в 24 (45 %) из 53 случаев, причем особенно сложно было установить этиологию поражения легких у пациентов после высокодозной химиотерапии [69].

Инфекционные осложнения у больных гемобластозами в ОР во многом определяют их прогноз. По данным различных авторов, у этого контингента пациентов бактериемия выявлялась в 18–22 % случаев [7, 9, 70], септический шок — в 19–33 % [3, 33 69]. В нашем исследовании эти осложнения встречались соответственно в 16 и 27 % случаев, однако имелись большие различия в частоте и тяжести инфекционных осложнений у больных различными гемобластозами. Частота микробиологически доказанных пневмоний, сепсиса, бактериемий, септического шока, высокого уровня прокальцитонина была больше среди пациентов с множественной миеломой и лимфомами по сравнению с больными острыми лейкозами. При этом продолжительность периода агранулоцитоза у этих групп больных значительно не различалась. Указанные различия можно объяснить как особенностями самих гемобластозов, так и проводимой соответствующей химиотерапией. Нарушение секреции иммуноглобулинов, включение в курсы химиотерапии помимо цитостатических препаратов глюкокортикостероидных гормонов, препаратов подавляющих функцию лимфоцитов, приводит к тому, что при лимфомах и множественной миеломе страдает не только клеточный, но и гуморальный иммунитет. Именно поэто-

му пациенты с миеломой и лимфомами более подвержены инфекционным осложнениям, которые требуют более длительной терапии, чем неинфекционные легочные поражения. Отсюда более чем в 2 раза большая продолжительность ИВЛ и длительность пребывания в ОР пациентов с множественной миеломой и лимфомами по сравнению с больными острыми лейкозами.

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, приводящую 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. Нами специально взят для оценки результативности химиотерапии срок 30 дней, поскольку за это время у большинства больных химиотерапия уже окончена и можно объективно оценить ее эффект. К концу второго месяца лечения у 87 % выживших больных была достигнута ремиссия. Можно предположить, что пациенты, у которых не был получен положительный результат от химиотерапии, не дожили до момента возможного наступления этого эффекта. Этим обстоятельством можно объяснить результат, полученный бельгийскими исследователями [71]. В их исследовании больные гемобластозами, госпитализированные по поводу тяжелого сепсиса и септического шока, которые в течение последних 3 нед. до госпитализации получали химиотерапию, имели общую смертность в ОР и 28-дневную смертность ниже, чем те больные, которым химиотерапия не проводилась (33 vs 48 % и 41 vs 57 % соответственно;  $p = 0,04$ ) [71]. О том, что отсутствие ремиссии или ответа на химиотерапию связано с более высокой летальностью больных гемобластозами, которым проводилась интенсивная сопроводительная терапия, упоминали и другие авторы [4, 9, 72]. Эти данные противоречат результатам исследования P. Massion и соавт. [73], изучавших смертность больных гемобластозами, которым проводилась интенсивная терапия в зависимости от состояния основного заболевания. Оказалось, что прогноз гемобластоза не влиял ни на смертность в ОР, ни на внутрибольничную смертность, ни даже на 6-месячную смертность. Лишь при длительных сроках наблюдения, превышавших 1 год, было установлено влияние основного заболевания на смертность. Авторы делают вывод, что кратковременный прогноз у больных гемобластозами определяется только критическим синдромом, но не состоянием основного заболевания. В наше исследование были включены только те пациенты, которым химиотерапия проводилась по жизненным показаниям, т. е. лица, которые по основному заболеванию относились к категории прогностически неблагоприятных (гиперлейкоцитоз, лейкозное поражение легких и т. д.). Поскольку у многих из них критическое состояние было обусловлено тяжестью или прогрессией гемо-

бластоза, результат его лечения определял краткосрочный прогноз. Чрезвычайно важен тот факт, что больные, выписанные из ОР, имели отдаленную общую выживаемость, соответствующую общей выживаемости, известной для данной нозологической формы гемобластоза.

Для оценки тяжести состояния и прогноза в интенсивной терапии используется шкала АРАСНЕ II [36]. Эта шкала может применяться для стратификации прогноза у больных гемобластозами [74], но даже при одинаковых баллах по этой шкале смертность среди онкогематологических больных выше, чем среди пациентов без злокачественных новообразований [72, 74]. Это означает, что в ОР прогноз у больных гемобластозами хуже, чем у пациентов с общесоматическими заболеваниями. Результаты нашего исследования доказывают, что исходная тяжесть состояния по шкале АРАСНЕ II не является статистически значимым фактором для стратификации прогноза у данной категории пациентов. Более того, тяжесть состояния больных по шкале АРАСНЕ II увеличивалась во время проведения химиотерапии и развития миелотоксического агранулоцитоза. Также не является значимой исходная артериальная гипоксемия. Следовательно, исходная тяжесть состояния по шкале АРАСНЕ II и исходная артериальная гипоксемия не могут быть причиной отказа в проведении интенсивной терапии ОДН одновременно с назначением химиотерапии у больных гемобластозами.

Какие же факторы влияют на неблагоприятный исход интенсивной терапии ОДН у больных гемобластозами после проведенной в этих условиях химиотерапии? Мы проанализировали влияние на выживаемость в ОР различных факторов двумя статистическими методами: частотным анализом и логистической регрессией.

Фактором, статистически значимо связанным с летальным исходом в ОР у больных гемобластозами с ОДН, является нарушение сознания.

Другими факторами, которые ассоциируются с летальностью в ОР, служат клинически установленные диагнозы сепсиса и септического шока. Результаты других исследований, в которых показано, что сепсис и септический шок связаны с высокой летальностью у больных гемобластозами [3, 4, 72], подтверждают это. Присоединением тяжелой бактериальной инфекции объясняется и более частое выявление в нашем исследовании в группе умерших больных сывороточного уровня прокальцитонина более 10 нг/мл. Бактериemia во многих работах [8, 70, 75] расценивается как неблагоприятный прогностический фактор у больных гемобластозами. Однако в отдельных исследованиях бактериemia служила благоприятным прогностическим фактором (среди выживших больных гемобластозами положительные посевы крови выявлялись чаще, чем среди умерших) [7, 9]. Авторы объясняют это тем, что идентификация патогена позволила назначить больным соответствующую антибактериальную терапию и предотвратить развитие у них органной патологии [7].

Поскольку развитие инфекционных осложнений у пациентов с онкогематологическими заболеваниями часто связано с нейтропенией, важно отметить, что для данной группы пациентов, которым проводилась химиотерапия в условиях ОР, вклад в летальность такого фактора, как агранулоцитоз, оказался незначимым как по результатам логистической регрессии, так и частотного анализа. Более того, не установлено влияния на летальность и такого фактора, как продолжительность агранулоцитоза. Данные литературы в отношении влияния агранулоцитоза на смертность больных гемобластозами в ОР противоречивы. Наряду с сообщениями о его неблагоприятном влиянии [9, 74] имеются данные, что он сам

по себе не является предиктором летального исхода у больных гемобластозами в ОР [4, 12, 76]. В нашем исследовании агранулоцитоз после химиотерапии развился у большинства пациентов. У части из них (например, пациенты с гиперлейкоцитозом, ретиноидным синдромом) развитие агранулоцитоза сопровождалось разрешением ОДН, и они выписывались из ОР.

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 62–85 % [5, 12–14, 76, 77]. Методом респираторной поддержки, позволившим снизить летальность, стала неинвазивная вентиляция легких [4]. В нашем исследовании неинвазивная вентиляция легких позволила купировать ОДН без перевода на ИВЛ у 8 больных. Смертность при использовании ИВЛ составила 67 %, т. е., несмотря на проводимую химиотерапию, у 33 % больных в условиях проведения ИВЛ и ПХТ удалось достичь показателей, сопоставимых с результатами других исследований, в которых химиотерапия не проводилась вовсе.

Фактором, связанным с неблагоприятным исходом в ОР, является ОПН. В ОР у больных гемобластозами ОПН встречается в 4 раза чаще, чем у пациентов без онкогематологических заболеваний [78]. По данным D. D. Venoit и соавт. [78], 23 % больных гемобластозами, госпитализированных в ОР, нуждались в проведении заместительной почечной терапии. В нашем исследовании заместительная почечная терапия потребовалась в 33 % случаев, т. е. каждому третьему больному. Непосредственно от ОПН не умер ни один пациент, тем не менее ОПН утяжеляет состояние больных.

Сравнивая эффективность лечения при обструктивной и паренхиматозной ОДН, следует отметить, что у больных, у которых ПХТ была начата в условиях угрожающей жизни обструкции дыхательных путей и ИВЛ, 28-дневная выживаемость составила 90 % по сравнению с 62 % у пациентов с паренхиматозной ОДН. Однако 3-летняя выживаемость среди пациентов с обеими формами ОДН сравнивалась (15 % — при обструктивной и 20 % — при паренхиматозной). Это обусловлено тем, что многие злокачественные новообразования лимфатической системы на фоне химиотерапии уменьшаются в размере иногда довольно быстро, но достичь полной ремиссии, служащей неперенным условием хорошего долгосрочного прогноза, удается не всегда.

Таким образом, если краткосрочный прогноз при проведении химиотерапии у больных с ОДН зависит как от эффективности интенсивной поддерживающей терапии, так и от ответа опухоли на химиотерапию, то долгосрочный прогноз полностью определяется только биологией опухоли и эффективностью проводимого химиотерапевтического лечения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Руководство по гематологии. Под ред. А.И. Воробьева. М.: Ньюдиамед, 2002.
2. Buchner T. Acute leukemia. *Curr. Opin. Hematol.* 1993; 172–82.
3. Lamia B., Hellot M.-F., Girault C. et al. Changes in severity and organ failure scores as prognostic factors in onco-hematological 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 J. M., 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.

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 D.D., Vandewoude K.H., Decruyenaere J.M. 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 A.O., Kseibi E., Bander J.J. et al. Outcome and Prognostic Factors of Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients Admitted to a Medical ICU. *Chest* 2004; 126: 1604–11.
9. Depuydt P.O., Benoit D.D., Vandewoude K.H. et al. Outcome in Noninvasively and Invasively Ventilated Hematologic Patients With Acute Respiratory Failure. *Chest* 2004; 126: 1299–306.
10. Городецкий В.М., Шулуто Е.М., Галстян Г.М. Рождение и современное состояние реанимационной гематологии. *Гематол. и трансфузиол.* 2001; 3: 59–64.
11. Azoulay E., Alberti C., Bornstain 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. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2003: 48.
14. Горелов В.Г. Эффективность искусственной вентиляции легких при острой дыхательной недостаточности у больных гемобластозами: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1994: 23.
15. Crawford S.W., Petersen F.B. Long-term survival from respiratory failure after marrow transplantation for malignancy. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145: 510–4.
16. Schuster D.P. 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 C.J., 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 J.J., Dhainaut J.F. 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 N.J., Sorhage F., Bach A.M. 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; 48(4): 11–3.
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 R.S., Gauger P.G., 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 C.M., Ross P. Jr. Endobronchial Presentation of Hodgkin Lymphoma: A Review of the Literature. *Ann. Thorac. Surg.* 2003; 76: 967–72.
28. Oghalai J.S., Giannoni C., Donovan D.T. et al. Aggressive cervical lymphoma presenting as airway obstruction. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1999; 120: 610–3.
29. Huang I.A., Hsia S.H., Wu C.T. 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 кровотока. *Тер. арх.* 2002; 4: 25–35.
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 D.D., Depuydt P.O., Vandewoude K.H. 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., Fieux 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: 109–23.
36. Knaus W.A., Draper E.A., Wagner D.P., Zimmerman J.E. 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 трахеостому. *Инфек. в хир.* 2007; 5(4): 50–4.
38. Lee I.-J., Kim S.H., Koo S.H. 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 K.J., Michalaki V.J., 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 M.L.H., Seldenrijk C.A., de Maat C.E.M. Primary thyroid lymphoma. 1998; 52: 75–8.
43. Quinones-Avila M.P., Gonzalez-Longoria A.A., Admirand J.H., Medeiros L.J. Hodgkin Lymphoma Involving Waldeyer Ring. A Clinicopathologic Study of 22 Cases. *Am. J. Clin. Pathol.* 2005; 123: 651–6.
44. Gomez-Merino E., Arriero J.M., 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 N.L., Urba W., Grossbard M.L. Primary tracheal non-Hodgkin's lymphoma: a case report and review of the literature. *Cancer* 1996; 77: 2332–8.
46. Shamberger R.C. Preanesthetic evaluation of children with anterior mediastinal masses. *Semin. Pediatr. Surg.* 1999; 8: 61–8.
47. Neuman G.G., Weingarten A.E., Abramowitz R.M. et al. The anesthetic management of the patient with an anterior mediastinal mass. *Anesthesiology* 1984; 60: 144–7.
48. Weinbroum A.A., Kidron A., Mohr R. et al. Multidisciplinary management of life-threatening tracheal obstruction. *Resuscitation* 2005; 64: 115–7.
49. Lai Y.Y., Ho H.C. Total airway occlusion in a parturient with a mediastinal mass after anesthetic induction—a case report. *Acta Anaesthesiol. Taiwan* 2006; 44: 127–30.
50. Hattamer S.J., Dodds T.M. Use of the laryngeal mask airway in managing a patient with a large anterior mediastinal mass: a case report. *AANA J.* 1996; 64: 497–500.
51. Maipang T., Singha S., Panjapiyakul C., Totemchokchyakam P. Mediastinal tracheostomy. *Am. J. Surg.* 1996; 171: 581–6.
52. ul Huda A., Siddiqui K.M., Khan F.H. Emergency airway management Emergency airway management of a patient with mediastinal mass. *J. Pak. Med. Assoc.* 2007; 57: 152–4.
53. Louie B.E., Harlock J., Hosein A., Miller J.D. Laser therapy for an obstructing primary tracheal lymphoma in a patient with AIDS. *Can. Respir. J.* 2005; 12: 86–8.
54. Taber S.W., Buschemeyer W.C., Fingar V.H., Wieman T.J. The treatment of malignant endobronchial obstruction with laser ablation. *Surgery* 1999; 126: 730–5.
55. Kovalski R., Hansen-Flaschen J., Lodato R.F., Pietra G.G. 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 A.M. 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 T.J., Johnson J.W., 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 N.J., Pui C.H. 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 D.A., Hurwitz C.G., Olmstead J.I. Pulmonary leukostasis mimicking pulmonary embolism. *Leukem. Res.* 1999; 24: 175–8.
62. Wu Y.-K., Huang Y.-C., Huang S.-F. et al. Acute Respiratory Distress Syndrome Caused by Leukemic Infiltration of the Lung. *J. Formos. Med. Assoc.* 2008; 107: 419–23.
63. Vernant J.R., 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 P.H. 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.

66. Eltabbakh G.H., Awtrey C.S., Walker P. Adult respiratory distress syndrome after extensive cytoreductive surgery. A case report. *J. Reprod. Med.* 2000; 45: 51–4.
67. Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н., Исаев В.Г. и др. Биологические особенности и лечение острого промиелоцитарного лейкоза. *Тер. арх.* 1998; 7: 5–11.
68. Tallman M.S., Andersen J.W., Schiffer C.A. et al. Clinical description of 44 patients with acute promyelocytic leukemia who developed the retinoic acid syndrome. *Blood* 2000; 95: 90–5.
69. Gruson D., Vargas F., Hilbert G. et al. Predictive factors of intensive care unit admission in patients with haematological malignancies and pneumonia. *Intens. Care Med.* 2004; 30: 965–71.
70. Norgaard M., Larsson H., Pedersen G. et al. Risk of bacteraemia and mortality in patients with haematological malignancies. *Clin. Microbiol. Infect.* 2006; 12: 217–23.
71. Vandijck D.M., Benoit D.D., Depuydt P.O. et al. Impact of recent intravenous chemotherapy on outcome in severe sepsis and septic shock patients with hematological malignancies. *Intens. Care Med.* 2008; 34: 847–55.
72. Lloyd-Thomas A.R., Wright I., Lister T.A., Hinds C.J. Prognosis for patients receiving intensive care for life-threatening medical complications of haematological malignancy. *Br. Med. J.* 1988; 296: 1025–9.
73. Massion P.B., Dive A.M., Doyen C. et al. Prognosis of hematologic malignancies does not predict intensive care unit mortality. *Crit. Care Med.* 2002; 30: 2260–70.
74. Johnson M.H., Gordon P.W., Fitzgerald F.T. Stratification of prognosis in granulocytopenic patients with hematologic malignancies using the APACHE-II severity of illness score. *Crit. Care Med.* 1986; 14: 693–7.
75. Pagano L., Tacconelli E., Tumbarello M. et al. Bacteremia in patients with hematological malignancies. analysis of risk factors, etiological agents and prognostic indicators. *Haematologica* 1997; 82: 415–9.
76. Owczuk R., Wujtewicz M.A., Sawicka W., Wadrzyk A., Wujtewicz M. Patients with haematological malignancies requiring invasive mechanical ventilation: differences between survivors and non-survivors in intensive care unit. *Suppl. Care Cancer* 2005; 13: 332–8.
77. Rabe C., Mey U., Paashauss M. Outcome of Patients With Acute Myeloid Leukemia and Pulmonary Infiltrates Requiring Invasive Mechanical Ventilation—A Retrospective Analysis. *J. Crit. Care* 2004; 19: 29–35.
78. Benoit D.D., Hoste E.A., Depuydt P.O. et al. Outcome in critically ill medical patients treated with renal replacement therapy for acute renal failure: comparison between patients with and those without haematological malignancies. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005; 20: 552–8.

