

Christine N. Duncan • Julie-An M. Talano • Jennifer A. McArthur
Editors

**CRITICAL CARE OF THE PEDIATRIC
IMMUNOCOMPROMISED
HEMATOLOGY/ONCOLOGY
PATIENT**

An Evidence-Based Guide

 Springer

НЕОТЛОЖНАЯ ПОМОЩЬ ИММУНОКОМПРОМЕТИРОВАННЫМ ПАЦИЕНТАМ В ДЕТСКОЙ ОНКОГЕМАТОЛОГИИ

Под редакцией

Кристины Н. Дункан,
Джули-Эн М. Талано,
Дженнифер А. МакАртур

Перевод с английского под редакцией

профессора Г.А. Новичковой,
И.Г. Хамина



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2022

Оглавление

Авторский коллектив.....	7
Список сокращений и условных обозначений.....	10
Часть I. Предрасполагающие заболевания и специфические аспекты критических состояний.....	15
Глава 1. Эволюция принципов интенсивной помощи иммунокомпрометированным детям с гематологическими и онкологическими заболеваниями.....	17
<i>Кристин Н. Дункан</i>	
Глава 2. Диагностика острого лейкоза и осложнения, связанные с его лечением	23
<i>Лорен Поммерт, Стивен Маргосян, Майкл Бурк</i>	
Глава 3. Неотложные нейроонкологические состояния	47
<i>Джессика Клаймер, Питер Э. Мэнли</i>	
Глава 4. Экстракраниальные солидные опухоли.....	62
<i>Хилари С. Шрайбер, Джеймс С. Киллинджер</i>	
Глава 5. Первичные иммунодефициты.....	77
<i>Файхан Алроки, Абдулрахман Альсултан, Мухаммед Эсса</i>	
Глава 6. Неотложная помощь детям с серповидноклеточной анемией.....	96
<i>Толулопа Розанво, Дженнифер А. МакАртур, Наташа Арчер</i>	
Глава 7. Синдромы недостаточности костного мозга	121
<i>Саджад Хазал, Хорхе Рикардо Гальвес Сильва, Моника Такар, Дэвид Марголис</i>	
Глава 8. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток и клеточная терапия	137
<i>Прити Тевари, Раджиндер Баджва, Агне Тарасевичуте, Джерелин Моффет, Дэвид МакКолл, Крис М. Махадео</i>	
Глава 9. Диагностика и лечение гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза в отделении интенсивной терапии	195
<i>Мелисса Хайнс, Нил Бхатт, Джули-Ан М. Талано</i>	

Часть II. Лечение критических состояний	225
Глава 10. Ранняя диагностика критического состояния	227
<i>Ася Агульник</i>	
Глава 11. Острая дыхательная недостаточность и ее лечение.....	239
<i>Пракадешвари Раджапреяр, Уитни Копп, Эдриенн Рэндольф</i>	
Глава 12. Дисфункция сердца у детей с онкогематологическими заболеваниями и после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток	257
<i>Саад Гафур, Маршай Джеймс, Джейсон Голдберг, Дженнифер А. МакАртур</i>	
Глава 13. Острое повреждение почек и заместительная почечная терапия у иммунокомпрометированных детей	284
<i>Джозеф Анджело, Айше А. Арикан</i>	
Глава 14. Интенсивная терапия: сепсис, локальные и генерализованные инфекции.....	302
<i>Кейтлин Херли, Мэтт Зинтер</i>	
Глава 15. Экстракорпоральная мембранная оксигенация у иммунокомпрометированных пациентов с гематологическими и онкологическими заболеваниями.....	327
<i>Роберт А. Ниблер, Лесли Э. Леманн</i>	
Глава 16. Фармакологические аспекты.....	345
<i>Стейси Альбукерке</i>	
Глава 17. Психосоциальная и паллиативная помощь	354
<i>Сара Тарквини, Кэндис Чоу, Кристина Ульрих</i>	
Глава 18. Делирий	380
<i>Чани Траубе</i>	
Глава 19. Аспекты работы медицинской сестры	392
<i>Бриенна Лири, Барбара Кукковиа, Коллин Никсон</i>	
Предметный указатель.....	471

Часть I

**Предрасполагающие заболевания
и специфические аспекты
критических состояний**

Глава 1

Эволюция принципов интенсивной помощи иммунокомпрометированным детям с гематологическими и онкологическими заболеваниями

Кристин Н. Дункан

Доля иммунокомпрометированных детей и подростков, страдающих гематологическими или онкологическими заболеваниями, среди пациентов педиатрических отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) невелика, однако уровень смертности этих больных непропорционально высок. По данным одного моноцентрового исследования среди 1278 пациентов, обратившихся в детскую онкогематологическую службу в течение 11-летнего периода, частота госпитализации составила 4,2%, а общая смертность в ОРИТ — 38,9% [1]. Факторами риска госпитализации в ОРИТ были более старший возраст, наличие незлокачественного заболевания и трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в анамнезе. В более позднем ретроспективном многоцентровом когортном исследовании при анализе почти 250 000 последовательных госпитализаций в ОРИТ, обнаруженных в базе данных Virtual PICU Systems, было зафиксировано 10 365 пациентов со злокачественными новообразованиями, которые были госпитализированы в ОРИТ по причинам, не связанным с оперативными вмешательствами [2]. В структуре общей летальности в педиатрических реанимациях онкологические заболевания составили 11,4% всех летальных исходов, а летальность у детей с онкологической патологией — 6,8% [у пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), — 43%]; при этом у пациентов без злокачественных новообразований летальность составляла 2,4%.

Данных об исходах лечения пациентов, поступивших в ОРИТ с доброкачественными гематологическими или иммунологическими заболеваниями, немного, за исключением тех, кому выполняли ТГСК. Сведений о пациентах со злокачественными заболеваниями гораздо больше, причем наиболее убедительные данные имеются о тех, кому выполняли ТГСК. Выживаемость детей с гематологическими и онкологическими заболеваниями в последние годы улучшилась, несмотря на то что она остается выше, чем у других категорий пациентов педиатрических ОРИТ (табл. 1.1). В метаанализе динамики летальности с течением времени детей, получавших лечение в ОРИТ после ТГСК, было

показано значительное снижение смертности, связанное с годом включения в анализ; аналогичные результаты были и в крупном моноцентровом исследовании, сравнивавшем результаты лечения во времени [3, 4]. Однако сопоставлять показатели смертности в разных исследованиях следует с осторожностью. Опубликованные данные касаются почти исключительно ретроспективных исследований с разными критериями включения. Некоторые исследования охватывали только пациентов с наивысшим ожидаемым риском неблагоприятного исхода, в частности пациентов после ТГСК, находящихся на аппарате ИВЛ, в то время как в другие включали всех пациентов с онкологическими диагнозами, поступивших в ОРИТ по любым показаниям.

Таблица 1.1. Опубликованные данные по смертности пациентов с онкогематологическими заболеваниями и реципиентов гемопоэтических стволовых клеток во времени

Ссылка	Период исследования	Популяция	Число пациентов ОРИТ	Смертность в ОРИТ, %
Hayes et al. [5]	1987–1997	ТГСК	39	73
Hallahan et al. [6]	1987–1996	Онкология и ТГСК	150	27
Diaz De Heredia et al. [7]	1991–1995	ТГСК	31	45
Lamas et al. [8]	1991–2000	ТГСК	44	70
Kache et al. [9]	1992–2004	ТГСК	81	82 (1992–1999) 41 (2000–2004)
Cheuk et al. [10]	1992–2002	ТГСК	19	84
Diaz et al. [11]	1993–2001	ТГСК	42	69
Jacobe et al. [12]	1994–1998	ТГСК	40	44
Heying et al. [13]	1995–1999	Онкология (без ТГСК)	48	25
Tamburro et al. [4]	1996–2004	Онкология и ТГСК	329	41
Tomaske et al. [14]	1998–2001	ТГСК	26	58
Gonzalez-Vincent et al. [15]	1998–2002	ТГСК	36	53
Hassan et al. [16]	1998–2008	ТГСК	19	17
Faraci et al. [1]	1999–2010	Гематология/ онкология	54	39

Окончание таблицы 1.1

Ссылка	Период исследования	Популяция	Число пациентов ОРИТ	Смертность в ОРИТ, %
Asperberro et al. [17]	2000–2006	ТГСК	53	51
Bartram et al. [18]	2000–2008	Серповидноклеточная анемия (СКА)	46	7
Chima et al. [19]	2004–2010	ТГСК	155	37
Duncan et al. [20]	2005–2006	ТГСК	129	38
Zinter et al. [21]	2009–2012	ТГСК	1102	16.2
Zinter et al. [2]	2009–2012	Онкология	10 365	6,8
Rowan et al. [22]	2009–2014	ТГСК	222	60

Более высокие результаты лечения данной группы пациентов обусловлены рядом причин, включающих научные достижения в области интенсивной терапии, гематологии, онкологии и ТГСК. Не менее важны успехи, касающиеся достижений в области сопроводительной терапии и лечения инфекционных заболеваний.

Тяжесть состояния иммунокомпрометированных пациентов с гематологическим или онкологическим диагнозом, госпитализированных в ОРИТ, может быть различной, варьируя от плановой госпитализации для проведения оперативного вмешательства до экстренной госпитализации при стремительном ухудшении состояния ребенка. Значителен также спектр причин для развития критического состояния у пациентов этой группы: инфекции, недостаточность различных органов, осложнения основного заболевания и т.д. При лечении критического состояния у иммунокомпрометированных детей и подростков необходимо в первую очередь руководствоваться терапией основного заболевания, которую получает пациент. Основные принципы интенсивной терапии, используемые для стабилизации тяжелых гематологических и онкологических пациентов, в большинстве случаев аналогичны тем, которые применяют при других заболеваниях в педиатрии. Однако в дальнейшем лечение в значительной степени определяется не только причинами, потребовавшими проведения интенсивной терапии, но и уникальными особенностями основной патологии. Например, ранняя помощь ребенку с СКА с острым нарушением дыхания может быть аналогична лечению пациента с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) или с тяжелым комбинированным иммунодефицитом. Но после первичной стабилизации состояния пациента знание особенностей основного заболевания становится ключом к последующим диагностическим и терапевтическим этапам. В этом примере у пациента с СКА причиной респираторного дистресса можно рассматривать «острый грудной синдром» (ОГС; вазоокклюзионный криз). Понятно, что эта патология отсутствовала бы в списке потенциальных причин респираторного дистресса у ребенка с лейко-

зом, для которого основным этиологическим фактором, скорее всего, была бы инфекция.

Очень важно учитывать терапию, которую получает ребенок для лечения основного заболевания, поскольку она может в значительной степени влиять на критическое состояние или само неотложное состояние может быть прямым результатом воздействия такой терапии. Ярким примером может служить тот факт, что у детей после ТГСК могут развиваться недостаточность различных органов, кровотечение, инфекции, реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) и другие токсические эффекты, связанные с недавней или перенесенной в прошлом терапией, в дополнение к основному заболеванию.

Цель этой книги — дать понимание специфических аспектов различных диагнозов и методов лечения, которые оказывают влияние на интенсивную терапию иммунокомпрометированных гематологических и онкологических пациентов. Нельзя ожидать от сотрудников ОРИТ всеобъемлющих знаний обо всех заболеваниях и методах лечения, используемых у пациентов этой группы, а от гематологов-онкологов — полного понимания достижений интенсивной терапии. Это особенно верно в контексте быстро меняющихся подходов в области педиатрической гематологической и онкологической помощи. За последние годы были разработаны и стали широко применяться молекулярные таргетные препараты, лечение Т-лимфоцитами с химерным антигенным рецептором (CAR-T-клеточная терапия) и генная терапия. Все эти и другие новые методы лечения становятся факторами уникального риска. Из-за сложности диагностики и лечения онкогематологических заболеваний помощь этим пациентам необходимо оказывать в рамках сотрудничества между ОРИТ и врачами — онкологами-гематологами. Далее в этой книге мы рассмотрим различные модели мультидисциплинарного подхода к лечению.

Многие исследовательские ассоциации, в том числе «Исследователи острых повреждений легких и сепсиса у детей» (Pediatric Acute Lung Injury, Sepsis Investigators) и Ассоциация гематологов и специалистов по пересадке костного мозга у детей (Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium), уделяют большое внимание лечению иммунокомпрометированных пациентов с гематологическими и онкологическими заболеваниями. Деятельность этих и других врачебных сообществ крайне важна как пример совместной работы над улучшением выживаемости данной уязвимой группы пациентов.

Список литературы

1. Faraci M., Bagnasco F., Giardino S. et al. Intensive care unit admission in children with malignant or nonmalignant disease: incidence, outcome, and prognostic factors: a single-center experience // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2014. Vol. 36, N 7. P. e403–409. DOI: 10.1097/MPH.0000000000000048.
2. Zinter M.S., DuBois S.G., Spicer A. et al. Pediatric cancer type predicts infection rate, need for critical care intervention, and mortality in the pediatric intensive care unit // *Intensive Care Med.* 2014. Vol. 40, N 10. P. 1536–1544. DOI: 10.1007/s00134-014-3389-2.

3. van Gestel J.P., Bollen C.W., van der Tweel I. et al. Intensive care unit mortality trends in children after hematopoietic stem cell transplantation: a meta-regression analysis // *Crit. Care Med.* 2008. Vol. 36, N 10. P. 2898–2904. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318186a34a.
4. Tamburro R.F., Barfield R.C., Shaffer M.L. et al. Changes in outcomes (1996–2004) for pediatric oncology and hematopoietic stem cell transplant patients requiring invasive mechanical ventilation // *Pediatr. Crit. Care Med.* 2008. Vol. 9, N 3. P. 270–277. DOI: 10.1097/PCC.0b013e31816c7260.
5. Hayes C., Lush R.J., Cornish J.M. et al. The outcome of children requiring admission to an intensive care unit following bone marrow transplantation // *Br. J. Haematol.* 1998. Vol. 102, N 3. P. 666–670.
6. Hallahan A.R., Shaw P.J., Rowell G. et al. Improved outcomes of children with malignancy admitted to a pediatric intensive care unit // *Crit. Care Med.* 2000. Vol. 28, N 11. P. 3718–3721.
7. Diaz de Heredia C., Moreno A., Olive T. et al. Role of the intensive care unit in children undergoing bone marrow transplantation with life-threatening complications // *Bone Marrow Transplant.* 1999. Vol. 24, N 2. P. 163–168. DOI: 10.1038/sj.bmt.1701874.
8. Lamas A., Otheo E., Ros P. et al. Prognosis of child recipients of hematopoietic stem cell transplantation requiring intensive care // *Intensive Care Med.* 2003. Vol. 29, N 1. P. 91–96. DOI: 10.1007/s00134-002-1549-2.
9. Kache S., Weiss I.K., Moore T.B. Changing outcomes for children requiring intensive care following hematopoietic stem cell transplantation // *Pediatr. Transplant.* 2006. Vol. 10, N 3. P. 299–303. DOI: 10.1111/j.1399-3046.2005.00453.x.
10. Cheuk D.K., Ha S.Y., Lee S.L. et al. Prognostic factors in children requiring admission to an intensive care unit after hematopoietic stem cell transplant // *Hematol. Oncol.* 2004. Vol. 22, N 1. P. 1–9. DOI: 10.1002/hon.724.
11. Diaz M.A., Vicent M.G., Prudencio M. et al. Predicting factors for admission to an intensive care unit and clinical outcome in pediatric patients receiving hematopoietic stem cell transplantation // *Haematologica.* 2002. Vol. 87, N 3. P. 292–298.
12. Jacobe S.J., Hassan A., Veys P., Mok Q. Outcome of children requiring admission to an intensive care unit after bone marrow transplantation // *Crit. Care Med.* 2003. Vol. 31, N 5. P. 1299–1305. DOI: 10.1097/01.CCM.0000060011.88230.C8.
13. Heying R., Schneider D.T., Korholz D. et al. Efficacy and outcome of intensive care in pediatric oncologic patients // *Crit. Care Med.* 2001. Vol. 29, N 12. P. 2276–2280.
14. Tomaske M., Bosk A., Eyrich M. et al. Risks of mortality in children admitted to the paediatric intensive care unit after haematopoietic stem cell transplantation // *Br. J. Haematol.* 2003. Vol. 121, N 6. P. 886–891.
15. Gonzalez-Vicent M., Marin C., Madero L. et al. Risk score for pediatric intensive care unit admission in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation and analysis of predictive factors for survival // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2005. Vol. 27, N 10. P. 526–531.
16. Hassan N.E., Mageed A.S., Sanfilippo D.J. et al. Risk factors associated with pediatric intensive care unit admission and mortality after pediatric stem cell transplant: possible role of renal involvement // *World J. Pediatr.* 2013. Vol. 9, N 2. P. 140–145. DOI: 10.1007/s12519-012-0391-z.
17. Aspesberro F., Guthrie K.A., Woolfrey A.E. et al. Outcome of pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients requiring mechanical ventilation // *J. Intensive Care Med.* 2014. Vol. 29, N 1. P. 31–37. DOI: 10.1177/0885066612457343.
18. Bartram J.L., Thein S.L., Gardner K. et al. Outcome of children with sickle cell disease admitted to intensive care — a single institution experience // *Br. J. Haematol.* 2010. Vol. 150, N 5. P. 614–617. DOI 10.1111/j.1365-2141.2010.08272.x.

19. Chima R.S., Daniels R.C., Kim M.O. et al. Improved outcomes for stem cell transplant recipients requiring pediatric intensive care // *Pediatric. Crit. Care Med.* 2012. Vol. 13, N 6. P. e336–342. DOI: 10.1097/PCC.0b013e318253c945.
20. Duncan C.N., Lehmann L.E., Cheifetz I.M. et al. Clinical outcomes of children receiving intensive cardiopulmonary support during hematopoietic stem cell transplant // *Pediatr. Crit. Care Med.* 2013. Vol. 14, N 3. P. 261–267. DOI: 10.1097/PCC.0b013e3182720601.
21. Zinter M.S., Dvorak C.C., Spicer A. et al. New insights into multicenter PICU mortality among pediatric hematopoietic stem cell transplant patients // *Crit. Care Med.* 2015. Vol. 43, N 9. P. 1986–1994. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001085.
22. Rowan C.M., Gertz S.J., McArthur J. et al. Invasive mechanical ventilation and mortality in pediatric hematopoietic stem cell transplantation: a multicenter study // *Pediatr. Crit. Care Med.* 2016. Vol. 17, N 4. P. 294–302. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000673.