

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

<b>Часть II. Лечение критических состояний .....</b>	<b>225</b>
<b>Глава 10.</b> Ранняя диагностика критического состояния .....	227
<i>Ася Агульник</i>	
<b>Глава 11.</b> Острая дыхательная недостаточность и ее лечение.....	239
<i>Пракадешвари Раджапреяр, Уитни Копп, Эдриенн Рэндольф</i>	
<b>Глава 12.</b> 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>	
<b>Глава 13.</b> Острое повреждение почек и заместительная почечная терапия у иммунокомпрометированных детей .....	284
<i>Джозеф Анджело, Айше А. Арикан</i>	
<b>Глава 14.</b> Интенсивная терапия: сепсис, локальные и генерализованные инфекции.....	302
<i>Кейтлин Херли, Мэтт Зинтер</i>	
<b>Глава 15.</b> Экстракорпоральная мембранная оксигенация у иммунокомпрометированных пациентов с гематологическими и онкологическими заболеваниями.....	327
<i>Роберт А. Ниблер, Лесли Э. Леманн</i>	
<b>Глава 16.</b> Фармакологические аспекты.....	345
<i>Стейси Альбукерке</i>	
<b>Глава 17.</b> Психосоциальная и паллиативная помощь .....	354
<i>Сара Тарквини, Кэндис Чоу, Кристина Ульрих</i>	
<b>Глава 18.</b> Делирий .....	380
<i>Чани Траубе</i>	
<b>Глава 19.</b> 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.