

Роль интенсивной терапии в лечении больных острыми миелоидными лейкозами

А.В. Баженов¹, Г.М. Галстян¹, Е.Н. Паровичникова¹, В.В. Троицкая¹, Л.А. Кузьмина¹, Е.О. Грибанова¹, З.Т. Фидарова¹, С.А. Махиня¹, О.А. Латышкевич², Ю.А. Чабаева¹, С.М. Куликов¹, В.Г. Савченко¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Центр планирования семьи и репродукции» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

Резюме

Цель. Индукция ремиссии у больных острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) может привести к угрожающим жизни осложнениям, требующим перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Цель работы – оценить влияние интенсивной терапии угрожающих жизни осложнений на краткосрочные и отдаленные результаты лечения больных ОМЛ.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включены больные с *de novo* ОМЛ старше 18 лет, которые были разделены на группы, кому потребовался перевод в ОРИТ (группа с ОРИТ) и не нуждавшихся в переводе в ОРИТ (группа без ОРИТ). Регистрировали структуру и результаты лечения критических синдромов, сравнивали между группами демографические показатели, молекулярно-цитогенетический риск, проводившуюся химиотерапию, краткосрочные и отдаленные результаты лечения ОМЛ. Использовали методы описательной статистики, вероятность дожития по методу Каплана–Мейера.

Результаты. В исследование включено 76 больных ОМЛ. Перевод в ОРИТ потребовался 37% больных. Причины перевода: острая дыхательная недостаточность (50%), септический шок (14,3%), нарушение мозгового кровообращения (17,9%), экстренное родоразрешение (10,7%), острая аритмия (7,1%). Пациенты группы с ОРИТ не отличались от пациентов группы без ОРИТ по возрасту, частоте цитогенетически неблагоприятных форм ОМЛ, но в группе с ОРИТ были более выраженные анемия, лейкоцитоз, большее количество бластных клеток в крови и костном мозге. Факторами неблагоприятного исхода в ОРИТ были септический шок и искусственная вентиляция легких. В группе ОРИТ 28-дневная общая выживаемость (ОВ) составила 64,3%, 5-летняя ОВ – 43,2%, 5-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) – 34%, медиана БРВ – 16,4 мес; в группе без ОРИТ – соответственно 100, 53, 44% и 23,5 мес ($p=0,504$).

Заключение. Отдаленные результаты лечения больных ОМЛ, которым понадобилась интенсивная терапия, значимо не отличаются от результатов лечения больных без этих осложнений.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз, интенсивная терапия, индукция ремиссии, отдаленные результаты лечения.

Для цитирования: Баженов А.В., Галстян Г.М., Паровичникова Е.Н. и др. Роль интенсивной терапии в лечении больных острыми миелоидными лейкозами. *Терапевтический архив*. 2019; 91 (7): 14–24. DOI: 10.26442/00403660.2019.07.000321

Role of the intensive care in treatment of patients with acute myeloid leukemia

A.V. Bazhenov¹, G.M. Galstyan¹, E.N. Parovichnikova¹, V.V. Troitskaya¹, L.A. Kuzmina¹, Z.T. Fidarova¹, E.O. Gribanova¹, S.A. Makhinya¹, O.A. Latyshkevich², U.A. Chabaeva¹, S.M. Kulikov¹, V.G. Savchenko¹

¹National Research Center for Hematology, Moscow, Russia;

²Center of Family Planning and Reproduction, Moscow, Russia

Aim. Remission induction can be associate, with the life threatening complications and transfer to ICU of *de novo* acute myeloid leukemia (AML) patients (pts). We evaluate influence of transfer to ICU and life threatening complication on early mortality and long-term survival of *de novo* AML pts.

Materials and methods. Retrospective study. All *de novo* AML pts younger than 60 years old admitted in the National Research Center for Hematology from 2013 to 2016 years were enrolled in the study. Patients were divided into 2 groups: pts who were required ICU admission during remission induction (ICU-pts) and pts who did not require ICU admission and received chemotherapy only in hematology ward (non-ICU pts). The reasons for ICU admissions and results of life support were analyzed. Overall survival (OS) were assessed by the Kaplan–Meier method, long rank value $p<0.05$ consider as significant. Univariate analysis was performed with χ^2 tests or Fisher's exact tests for categorical variables to find an independent ICU mortality predictor.

Results. In total 76 pts were included. 37% of pts required admission to ICU. Reasons for the ICU admissions were: acute respiratory failure (50%), septic shock (14.3%), cerebrovascular accident (17.9%), emergency caesarian section (10.7%), cardiac arrhythmia (7.1%). There were no difference in demography, group of risk (ELN) in ICU and non-ICU pts, but in ICU pts anemia, leukocytosis were more severe. Need for vasopressors and mechanical ventilations were mortality predictors. ICU survival rate was 63.4%. A landmark analysis for overall survival (OS) was performed for patients who survived after life threatening complication in ICU group: 5-year OS – 43.2%, 5-year disease free survival (DFS) – 34%. In non-ICU group 5-years OS – 53%, 5-year DSF – 44% ($p=0.504$).

Conclusion. After discharging from ICU the long-term prognosis of ICU-pts is not worse, than non-ICU pts.

Keywords: acute myeloid leukemia, ICU, remission induction, long-term survival.

For citation: Bazhenov A.V., Galstyan G.M., Parovichnikova E.N., et al. Role of the intensive care in treatment of patients with acute myeloid leukemia *Therapeutic Archive*. 2019; 91 (7): 14–24. DOI: 10.26442/00403660.2019.07.000321

алло-ТГСК – трансплантация аллогенных стволовых гемопоэтических клеток

БРВ – безрецидивная выживаемость

ДИ – доверительный интервал

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

МДЦ – малые дозы цитарабина

МРБ – минимальная резидуальная болезнь

НИВЛ – неинвазивная вентиляция легких

ОВ – общая выживаемость

ОДН – острая дыхательная недостаточность
 ОМЛ – острый миелоидный лейкоз
 ОПН – острая почечная недостаточность
 ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
 ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ОШ – отношение шансов
 ПР – полная ремиссия
 РРР – риск развития рецидива
 СШ – септический шок
 ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

В последние 20 лет отмечается рост заболеваемости острыми миелоидными лейкозами (ОМЛ) [1, 2]. В настоящее время полная ремиссия (ПР) достигается у 75–80% больных ОМЛ [3, 4]. Успехи в лечении ОМЛ достигнуты во многом за счет интенсификации противоопухолевой химиотерапии, трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [5]. Однако при проведении индукции ремиссии у больных ОМЛ могут возникнуть угрожающие жизни осложнения, требующие лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

В 1980–1990-х годах целесообразность перевода больных с опухолевыми заболеваниями системы крови в ОРИТ считалась спорной, поскольку при развитии критических состояний летальность среди них достигала 55–79% [6–12]. По данным F. Vigne и соавт., опубликованным в 1990 г., среди всех онкогематологических больных, которым потребовалось лечение в ОРИТ в связи с развитием жизнеугрожающих состояний, через год в живых осталось только 13,4% [13]. В исследовании E. Yau и соавт. из 92 переведенных в ОРИТ больных с опухолевыми заболеваниями си-

стемы крови в связи с развитием у них критических состояний через год в живых осталось только 14,1% [14]. Больные гемобластозами находились на лечении в ОРИТ в 2 раза дольше, среди них была выше летальность, а стоимость одного дня их лечения была в 20 раз больше по сравнению с больными без онкологических заболеваний [15, 16]. Высокие стоимость лечения и внутрибольничная летальность, неблагоприятный отдаленный прогноз больных гемобластозами, у которых развивались жизнеугрожающие состояния, долгое время ограничивали клиницистов в принятии решения о переводе этих больных в ОРИТ и проведении там химиотерапевтического лечения [6, 17–19].

В последнее десятилетие, благодаря совершенствованию методов интенсивной терапии, техники жизнеобеспечения и успехам в лечении гемобластозов, летальность онкогематологических больных в ОРИТ снизилась до 33–44% [20–23]. В исследованиях P. Massion и соавт. и C. Hind и соавт. показано, что неблагоприятный молекулярно-цитогенетический прогноз онкогематологического заболевания не ассоциировался с летальными исходами в ОРИТ [24, 25]. В то же время остается неясным, каковы отдаленные результаты лечения больных острыми лейкозами, у которых в дебюте заболевания возникли угрожающие жизни состояния [20].

Больным с развившимися во время индукции критическими состояниями, которые потребовали перевода в ОРИТ, не всегда представляется возможным полностью выполнить программу химиотерапевтического лечения: увеличиваются межкурсовые интервалы и снижается интенсивность химиотерапевтического воздействия в связи с тяжелыми инфекционными осложнениями, поэтому можно предположить, что у данной категории больных могут чаще развиваться рецидивы и ухудшаются показатели общей (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ) по сравнению с больными, у которых не было жизнеугрожающих состояний в дебюте заболевания и которым провели полноценное программное лечение острого лейкоза. В настоящее время существует мало исследований, оценивающих влияние перенесенных критических состояний больных острыми лейкозами на отдаленный результат лечения, выводы их противоречивы [22, 26–28].

Цель работы – оценить влияние интенсивной терапии угрожающих жизни осложнений на краткосрочные и отдаленные результаты лечения больных ОМЛ.

Материалы и методы

В ретроспективное исследование включены все больные с впервые выявленным ОМЛ в возрасте до 60 лет, поступившие в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (НМИЦ гематологии) в период с 01.01.2013 по 01.01.2016. Всем больным проводили программную терапию по протоколу ОМЛ-01.10: индукция ремиссии – 2 курса «7+3» (цитарабин

Сведения об авторах:

Галстян Геннадий Мартинович – д.м.н., зав. отд-нием реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; ORCID: 0000-0001-8818-8949

Паровичникова Елена Николаевна – д.м.н., зав. отд. химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; ORCID: 0000-0001-6177-3566

Троицкая Вера Витальевна – к.м.н., зав. отд-нием химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с круглосуточным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; ORCID: 0000-0002-4827-8947

Кузьмина Лариса Анатольевна – к.м.н., зав. отд-нием интенсивной высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга с круглосуточным и дневным стационарами в составе отдела химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; ORCID: 0000-0001-6201-6276

Грибанова Елена Олеговна – к.м.н., зав. отд-нием интенсивной высокодозной химиотерапии гематологических заболеваний с круглосуточным и дневным стационарами ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; ORCID: 0000-0002-4155-7820

Фидарова Залина Таймуразовна – к.м.н., зав. отд-нием химиотерапии гемобластозов и депрессий кроветворения с дневным стационаром ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; ORCID: 0000-0003-0934-6094

Махия Сергей Александрович – к.м.н., врач-гинеколог ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; ORCID: 0000-0001-9923-1711

Латышкевич Олег Александрович – к.м.н., врач-акушер-гинеколог, главный врач ГБУЗ «Центр планирования семьи и репродукции» Департамента здравоохранения города Москвы; ORCID: 0000-0002-3467-4236

Чабаева Юлия Александровна – сотрудник информационно-аналитического отд. ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; ORCID: 0000-0001-8044-598X

Куликов Сергей Михайлович – к.т.н., зав. информационно-аналитическим отд. ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; ORCID: 0000-0002-6288-7570

Савченко Валерий Григорьевич – акад. РАН, д.м.н., проф., генеральный директор ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; ORCID: 0000-0001-8188-5557

Контактная информация:

Баженов Алексей Валерьевич – аспирант отд-ния реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; тел.: 8(495)612-48-59, 8(926)730-80-11; e-mail: doctorbazhenov@gmail.com; ORCID: 0000-0001-9597-8148

200 мг/м² 1–7-й день, даунорубин 60 мг/м² 1–3-й день); консолидирующие курсы химиотерапии «7+3» с идарубицином 12 мг/м² во время 3-го курса и с митоксантроном 10 мг/м² во время 4-го курса (цитарабин вводился в 1–7-й день 200 мг/м² или 1 г/м² в зависимости от выбранного варианта консолидации), с последующим проведением поддерживающей терапии [29]. Показанием к трансплантации аллогенных стволовых гемопоэтических клеток (алло-ТГСК) считали достижение первой ПР, наличие НЛА-идентичного донора, промежуточный/неблагоприятный цитогенетический вариант заболевания. В случае прогрессии заболевания после первого индукционного курса (увеличение количества бластных клеток в костном мозге) модифицировали протокол на режим химиотерапии высокой интенсивности (НАМ и др.) [29]. Больных разделили на две группы: I – больные, у которых во время индукции ремиссии ОМЛ развились жизнеугрожающие состояния, потребовавшие перевода в ОРИТ (группа с ОРИТ); II – группа больных, которые не нуждались в переводе в ОРИТ во время проведения индукции ремиссии (группа без ОРИТ). У всех больных регистрировали демографические показатели, принадлежность к группам молекулярно-цитогенетического риска, показатели гемограммы, количество бластных клеток в периферической крови и костном мозге, биохимические показатели крови, проводимое химиотерапевтическое лечение, оценивали краткосрочный и долгосрочный результаты лечения. В группе больных с ОРИТ регистрировали также причину и структуру критических синдромов, потребность в проведении различных методов жизнеобеспечения, объем проводившейся терапии.

Основные понятия. Критические синдромы, которые являлись причинами перевода в ОРИТ: септический шок (СШ), острая дыхательная недостаточность (ОДН), острая почечная недостаточность (ОПН), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому или геморрагическому типу, синдром массивного лизиса опухоли.

Диагноз СШ устанавливался при выявлении сепсиса, протекающего с органной дисфункцией (более 2 баллов по шкале SOFA) и артериальной гипотензией, сохраняющейся, несмотря на внутривенное введение адекватных объемов жидкости, и требующей для своей коррекции введения инотропных и/или вазопрессорных препаратов, с повышением концентрации лактата артериальной крови более 2,0 ммоль/л [30]. Под артериальной гипотензией понимали снижение среднего артериального давления ниже 65 мм рт. ст. в течение более 1 ч. Выявление бактериемии не было обязательным условием для диагностики СШ.

ОДН определяли на основании следующих критериев: тахипноэ (число дыханий в покое более 30 в 1 мин), артериальная гипоксемия (парциальное давление кислорода в артериальной крови ниже 60 мм рт. ст. при дыхании воздухом или снижение PaO₂/FiO₂ <300); гиперкапния (повышение парциального давления углекислого газа в артериальной крови выше 50 мм рт. ст.) [31].

ОНМК диагностировали при внезапном появлении очаговой неврологической симптоматики (двигательной, речевой, чувствительной, координаторной, зрительной) и/или общемозговых нарушений (изменения сознания, головная боль, рвота). Диагноз подтверждали данными магнитно-резонансной и/или компьютерной томографии головного мозга, по результатам которых инсульт классифицировали как ишемический или геморрагический.

Под **ОПН** понимали повышение сывороточной концентрации креатинина >200 мкмоль/л и/или олигурию (диурез <0,5 мл/кг/ч).

Агранулоцитоз – общее количество гранулоцитов в периферической крови $\leq 0,5 \times 10^9/\text{л}$ [29].

Гиперлейкоцитоз – количество лейкоцитов $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ для ОМЛ и $\geq 10 \times 10^9/\text{л}$ при ОПЛ (острый промиелоцитарный лейкоз) [29].

Индукцией ремиссии считали два первых курса по программе «7+3» [29].

Под **ПР** ОМЛ понимали состояние, при котором после проведенной химиотерапии и восстановленном гемопоэзе в пунктате костного мозга обнаруживали не более 5% бластных клеток при нормальном соотношении всех ростков кроветворения и отсутствии экстрамедуллярных очагов лейкемического роста [29].

Рецидив ОМЛ диагностировали при обнаружении в пунктате костного мозга более 5% бластных клеток в любой момент после ранее достигнутой ремиссии. Рецидив считали ранним, если его регистрировали в течение года после установления ПР, поздним – если его диагностировали через год и более после установления ПР [29].

Под **минимальной резидуальной болезнью** (МРБ) понимали небольшую популяцию опухолевых клеток, которую невозможно зафиксировать с помощью световой микроскопии, но которая обнаруживается более тонкими методами исследования, выявляющими 1 лейкемическую клетку на 10^{4-6} исследуемых [29].

Отклонением от протокола химиотерапевтического лечения считали невыполнение программной терапии, а именно переход на менее интенсивные режимы химиотерапии: малые дозы цитарабина (МДЦ); прекращение выполнения протокола в связи с фатальными осложнениями. Переход на более интенсивный курс химиотерапии (НАМ и др.) не считали отклонением от протокола, а рассматривали как модификацию программного лечения [29].

Стратификация больных ОМЛ по группам молекулярно-генетического риска выполнена в соответствии с рекомендациями European LeukemiaNet (ELN) 2017 [5].

Результаты индукционной химиотерапии оценивали в каждой группе по числу больных, которые достигли ПР, учитывали раннюю летальность (смерть в течение первых двух индукционных курсов), число больных с рефрактерной формой ОМЛ (недостижение ПР после двух курсов индукции) и по числу больных, которые умерли в ремиссии. Для анализа влияния перенесенных критических состояний, которые потребовали перевод в ОРИТ, на отдаленные результаты лечения больных с ОМЛ сравнивали ОВ и БРВ, риск развития рецидива (РРР) в обеих группах.

Статистический анализ. В работе использованы классические методы статистического анализа: описательный, частотный, дисперсионный, событийный. Для сравнения клинико-лабораторных параметров в дебюте заболевания использовался непараметрический критерий Манна–Уитни, при анализе таблиц – критерий χ^2 , при сравнении оценок выживания и вероятности попадания в ОРИТ – лог-ранк критерий. Для анализа влияния перенесенных критических состояний, для лечения которых потребовался перевод в ОРИТ, на отдаленные результаты лечения ОМЛ использовался лэнд-марк-анализ ОВ. За начальную точку отсчета для группы пациентов, госпитализированных в ОРИТ и преодолевших критические состояния (выживших в ОРИТ), принята дата выписки из ОРИТ. Для группы пациентов, не госпитализированных в ОРИТ, за начальную точку принята медиана времени от начала лечения до выписки из ОРИТ пациентов, госпитализированных в ОРИТ и успешно преодолевших в ОРИТ критические состояния (выживших в ОРИТ). При расчете БРВ время до события определялось как временной интервал от даты ПР до даты

Таблица 1. Характеристика больных ОМЛ в дебюте заболевания

Параметр	Больные ОМЛ (n=76)	
	Группа с ОРИТ, n=28 (37%)	Группа без ОРИТ, n=48 (63%)
Возраст, медиана (мин–макс)	33 (20–58)	39 (20–60)
Пол, муж/жен	7/21	23/25
Активность ЛДГ, медиана (мин–макс), Ед/л	1056 (280–3822)	674 (263–4159)
Лейкоциты в крови, медиана (мин–макс), $\times 10^9/\text{л}$	23 (3,1–239)	5,4 (0,95–156)
Гиперлейкоцитоз, n (%)	6 (22)	3 (6)
Гемоглобин, медиана (мин–макс), г/л	79 (35–117)	88 (65–130)
Тромбоциты, медиана (мин–макс), $\times 10^9/\text{л}$	38 (3–290)	60 (17–410)
Бластные клетки в периферической крови, медиана (мин–макс), %	55 (15–96)	20 (2–94)
Бластные клетки в костном мозге, медиана (мин–макс), %	67,5 (25–96)	42(21–93)

Таблица 2. Факторы риска развития критических состояний у больных ОМЛ в дебюте заболевания

Исследуемый фактор	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОР (95% ДИ)	p	ОР (95% ДИ)	p
Возраст старше 35 лет	–	0,29	–	–
Концентрация сывороточной ЛДГ >750 Ед/л	2,314 (1,06–5,020)	0,03	–	–
Лейкоциты > $10 \times 10^9/\text{л}$	6,445 (2,23–18,67)	0,0006	5,351 (1,83–15,64)	0,0022
Наличие гиперлейкоцитоза	2,42 (0,98–5,97)	0,056	–	–
Количество бластных клеток в периферической крови >25%	3,05 (1,34–6,93)	0,0079	–	–
Количество бластных клеток в костном мозге >50%	5,24 (1,81–15,13)	0,0022	–	–
Тромбоциты < $40 \times 10^9/\text{л}$	–	0,16	–	–
Сывороточная концентрация альбумина <30 г/л	0,213 (0,1–0,45)	<0,0001	0,27 (0,13–0,56)	0,0007
Протромбин по Квику <60%	0,264 (0,13–0,56)	0,0005	–	–
Плазменная концентрация фибриногена <2 г/л	0,252 (0,12–0,53)	0,0003	–	–
Гемоглобин <80 г/л	0,39 (0,19–0,82)	0,01	–	–
Группа молекулярно- цитогенетического риска	–	0,37	–	–

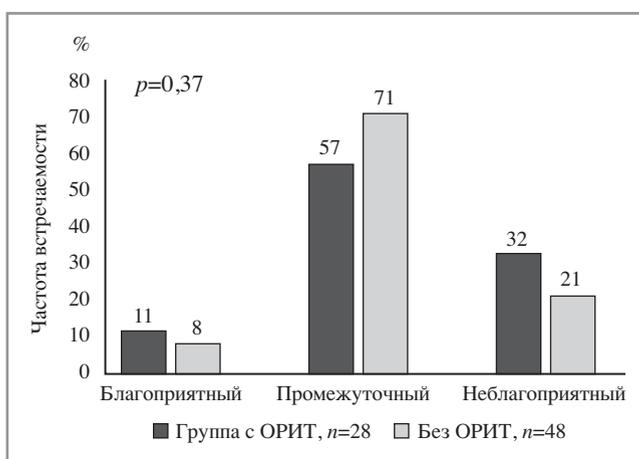


Рис. 1. Распределение больных по молекулярно-генетическим факторам риска.

рецидива или смерти в ПР. Пациенты, продолжающие жить в ПР, цензурировались по дате последнего контакта. При расчете вероятности рецидива время до события определялось как временной интервал от даты ПР до даты рецидива. Пациенты, умершие в ПР, цензурировались по дате смерти. Все оценки приводятся с указанием 95% доверительного интервала (ДИ).

Для расчетов использован статистический пакет SAS 9.4.

Результаты

Характеристика больных ОМЛ. Всего за 3 года в ФГБУ «НМИЦ гематологии» поступили 76 больных (30 мужчин и 46 женщин) с впервые выявленным ОМЛ в возрасте от 20 до 60 лет (медиана – 35 лет). В связи с развитием угрожающих жизни состояний 28 (37%) из 76 больных ОМЛ переведены в ОРИТ. Среди переведенных в ОРИТ было 7 (25%) мужчин и 21 (75%) женщина в возрасте от 20 до 58 лет (медиана – 33 года). Характеристика больных ОМЛ, которым потребовался и не потребовался перевод в ОРИТ, приведена в **табл. 1**.

В частоте выявления цитогенетически неблагоприятных форм между группами значимых различий не было (**рис. 1**).

Для оценки факторов риска развития критических состояний проведен событийный анализ, где исследуемым событием считали перевод в ОРИТ. Больные, не переведенные в реанимацию, цензурировались на момент последнего контакта; больные, умершие на ранних сроках до попадания в реанимацию, цензурировались на момент смерти. Результаты однофакторного и многофакторного событийного анализа приведены в **табл. 2**.

По результатам однофакторного анализа прогностически значимыми факторами при оценке вероятности попадания в отделение ОРИТ больных ОМЛ явились сывороточная активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) >750 Ед/л, лейкоцитоз > $10 \times 10^9/\text{л}$, количество бластных клеток в периферической крови более 25% и более 50% в костном мозге,

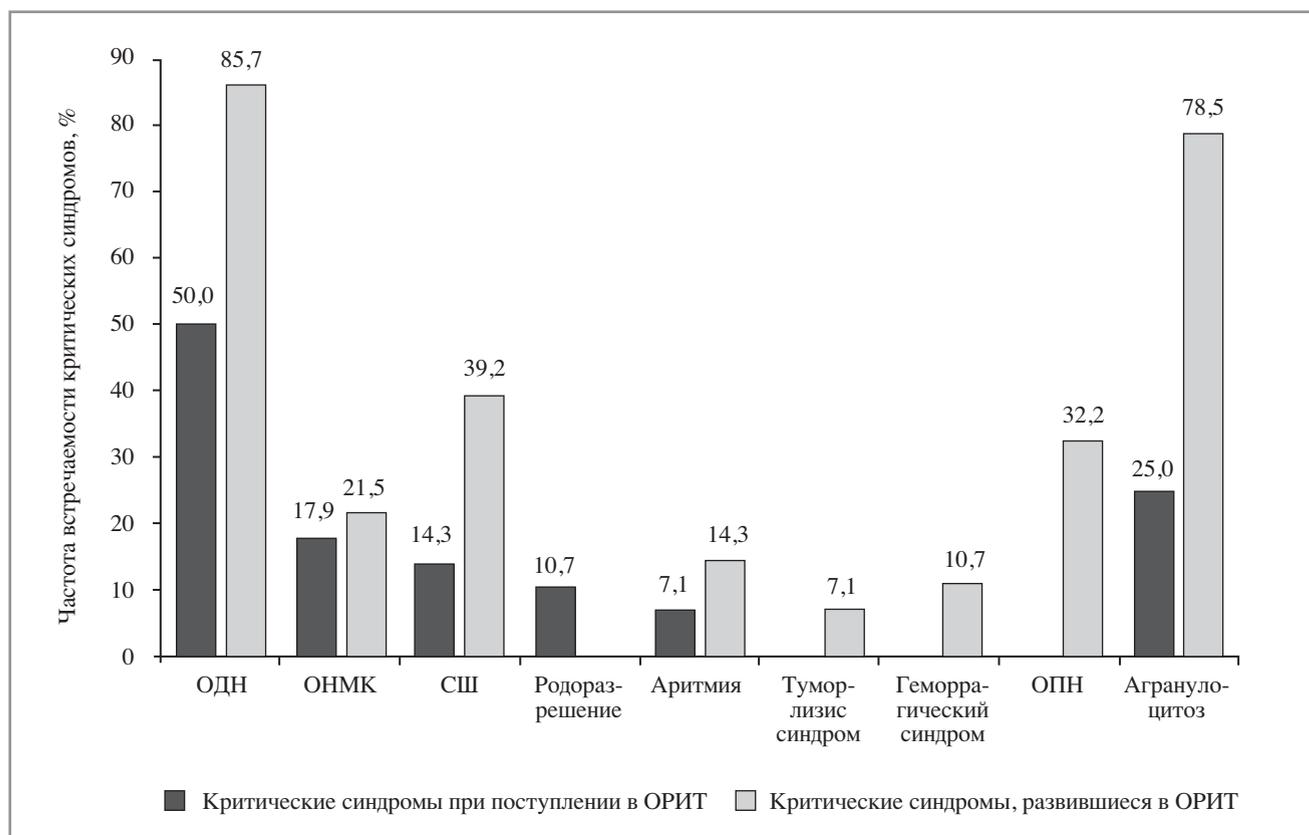


Рис. 2. Критические синдромы у больных ОМЛ при поступлении и во время пребывания в ОРИТ.



Рис. 3. Респираторная поддержка у больных ОМЛ.

концентрация сывороточного альбумина <30 г/л, протромбин по Квику <60%, плазменная концентрация фибриногена <2 г/л. По данным многофакторного анализа, наиболее значимыми независимыми факторами были концентрация сывороточного альбумина <30 г/л и лейкоцитоз >10×10⁹/л, поскольку остальные факторы достаточно сильно с ними коррелировали.

У больных ОМЛ жизнеугрожающие состояния, потребовавшие перевода в ОРИТ, развивались на 1–26-е (медиана – 3) сутки госпитализации в стационар.

Показания к переводу больных ОМЛ в ОРИТ: ОДН (n=14), ОНМК [по геморрагическому типу: кровоизлияния в вещество головного мозга (n=3), субдуральные гематомы (n=2)], СШ (n=4), экстренное родоразрешение у беременных женщин с ОМЛ (n=3), нарушения ритма и проводимости сердца (n=2). Однако во время пребывания в ОРИТ струк-

тура критических синдромов изменилась, и уже среди госпитализированных в ОРИТ ОДН была у 24 (85,7%) больных, СШ – у 11 (39,2%), ОНМК – у 6 (21,5%), генерализованный геморрагический синдром – у 3 (10,7%), ОПН – у 9 (32,2%), нарушения ритма сердца – у 4 (14,3%), синдром массивного лизиса опухоли – у 2 (7,1%). При поступлении в ОРИТ агранулоцитоз был у 7 (25%) больных, а за время пребывания в ОРИТ он регистрировался у 22 (78,5%) больных. У одного больного могло быть сочетание двух и более критических синдромов, чаще всего отмечалось сочетание ОДН и СШ – у 10 (35,7%) из 28 больных (рис. 2).

Лечение критических синдромов у больных ОМЛ. Из 28 больных 19 (67,8%) нуждались в респираторной поддержке – неинвазивной вентиляции легких (НИВЛ) или искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Причиной, вызвавшими ОДН, были синдром массивного лизиса опухоли

Таблица 3. Отклонения от химиотерапевтического протокола

Отклонение от протокола химиотерапевтического лечения	Группа с ОРИТ (n=26)	Группа без ОРИТ (n=48)	p
Отклонение от программного лечения (терапия малыми дозами цитарабина), n (%)	6 (23)	9 (18,7)	0,750
Модификация протокола (химиотерапия высокой интенсивности – НАМ), n (%)	2 (7,6)	7 (14,5)	0,380

Таблица 4. Частотный анализ факторов риска неблагоприятного исхода больных ОМЛ в ОРИТ в зависимости от факторов, ассоциированных с критическим состоянием

Оцениваемый фактор	ОШ	p
ИВЛ	>4,4*	0,044
Заместительная почечная терапия	–	0,26
Потребность в вазопрессорах	>1,44*	0,028
Гиперлейкоцитоз	–	0,28
Агранулоцитоз	–	0,26
Поступление в ОРИТ в течение 3 сут от момента госпитализации	–	0,87

*Точное значение отношения шансов (ОШ) посчитать невозможно, так как частота в одной из ячеек таблицы равна 0.

Таблица 5. Результаты индукционной терапии больных ОМЛ моложе 60 лет (n=74; из анализа исключены 2 больных, умерших до начала лечения ОМЛ) [n (%)]

Группа	Полная ремиссия	Первично-резистентное течение	Ранняя летальность
Без ОРИТ, n=48	39 (81)	9 (19)	0 (0)
С ОРИТ, n=26	17 (65)	1 (4)	8 (31)

Таблица 6. Постремиссионные события у больных ОМЛ

Событие/группа	С ОРИТ (n=17)	Без ОРИТ (n=39)	p
Рецидив, n (%)	10 (58)	17 (43)	0,295
Смерть в ПР, n (%)	0	2 (5,1)	–
Алло-ТГСК, n (%)	13 (76)	28 (71)	0,717

(n=2), пневмония (n=20), лейкостаз в легочных капиллярах при гиперлейкоцитозе (n=2), у одного больного могло быть одновременно несколько причин поражения легких. В связи с выраженной ОДН 11 из 19 больных в течение первых суток после перевода в ОРИТ выполнена интубация трахеи и начата ИВЛ. У 8 больных респираторную поддержку начали с НИВЛ, у 3 (37,5%) из них она была эффективной, и ОДН удалось успешно разрешить; у 5 больных НИВЛ оказалась неэффективной, им была начата ИВЛ (рис. 3).

Всего ИВЛ проводили 16 (57,2%) из 28 больных, переведенных в ОРИТ (см. рис. 3). ИВЛ успешно завершена у 37,5% (6 из 16 больных). Респираторную поддержку (ИВЛ и НИВЛ) проводили у 19 больных, которая успешно завершена у 47,7% (9 больных).

Вазопрессорную поддержку при лечении СШ в течение от 1 до 12 сут (медиана – 4 сут) проводили норадrenalином

либо комбинацией норадrenalина с терлипрессинном у 11 (39,3%) из 28 больных. Больные получали терлипрессин в дозе 1,3 мкг/кг/ч, доза норадrenalина варьировала от 0,1 до 5 мкг/кг/мин [32]. Вазопрессорная поддержка успешно завершена у 4 (36,6%) из 11 больных с СШ.

Заместительную почечную терапию проводили 9 (32,2%) из 28 больных, переведенных в ОРИТ: у 8 больных выполняли гемодиализ (от 1 до 4 сеансов), у 1 больного – гемодиализ. Показанием для проведения заместительной почечной терапии была ОПН в результате синдрома массивного лизиса опухоли или вследствие СШ. Выжили 3 (33,3%) из 9 больных, которым выполняли заместительную почечную терапию.

Химиотерапия ОМЛ у больных в критических состояниях. Из 28 больных 16 (57%) в ОРИТ начата или продолжена индукционная химиотерапия по программе «7+3», 2 больных умерли в ОРИТ до начала химиотерапии на вторые сутки госпитализации в ОРИТ, 10 больных поступили в перерыве между индукционными курсами. Из 16 больных, которым проводили химиотерапию в ОРИТ, 5 больных умерли в ОРИТ, у 10 из 11 оставшихся больных констатирована ПР.

Ранняя летальность. Больные находились в ОРИТ от 2 до 56 сут (медиана – 5 сут). В ОРИТ умерли 10 (35,7%) из 28 больных ОМЛ. Причинами летального исхода больных были СШ (n=5), прогрессирование ОДН (n=2), ОНМК (n=3). Ни один из 48 больных ОМЛ в группе без ОРИТ не умер. Таким образом, ранняя летальность больных ОМЛ составила 13,2% или 10,8% среди тех, кому было начато программное лечение ОМЛ.

После успешного лечения жизнеугрожающих состояний из ОРИТ в гематологические отделения выписаны 18 (64,3%) из 28 больных.

Всего 26 из 28 больных, госпитализированных в ОРИТ, получали химиотерапию. Отклонение от программного лечения при проведении индукции ремиссии среди больных, поступивших в ОРИТ, отмечено у 6 (23%) из 26 больных (терапия МДЦ). Среди больных, не поступавших в ОРИТ, отклонения от протокола были у 9 (18,7%) из 48 больных (табл. 3).

Прогноз. У больных, поступивших в ОРИТ, оценивался их жизненный статус на 5-е сутки пребывания в ОРИТ в зависимости от факторов, ассоциированных с критическим состоянием при поступлении. Из анализа исключены больные, умершие в течение 2 сут госпитализации в ОРИТ. Численность группы для оценки составила 26 человек. Результаты однофакторного частотного анализа приведены в табл. 4. Факторами неблагоприятного исхода в ОРИТ оказались потребность в ИВЛ и вазопрессорной поддержке.

При оценке достижения ПР из анализа исключены 2 больных, умерших до начала химиотерапии. ПР достигнута у 56 (76%) из 74 больных, включенных в исследование. Из 18 больных, у которых ремиссия не достигнута, 8 умерли во время индукции ремиссии, а у 10 больных отмечено резистентное течение ОМЛ. Доля больных, которые достигли ПР, в группе с ОРИТ была значимо ниже, чем в группе без ОРИТ (66,3% против 81%; p=0,042; табл. 5).

Отдаленные результаты лечения больных ОМЛ

Во время индукции ремиссии летальность наблюдалась только у больных, переведенных в ОРИТ. Постремиссионные события представлены в табл. 6. В группе больных с ОРИТ, несмотря на перенесенные жизнеугрожающие состояния, алло-ТГСК выполнялась с той же частотой, что и

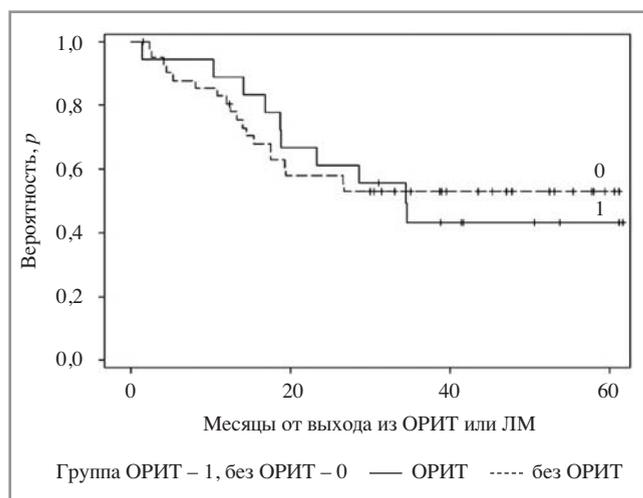


Рис. 4, а. Лэнд марк-анализ (ЛМ) ОВ больных ОМЛ, которым потребовался и не потребовался перевод в ОРИТ в дебюте заболевания.

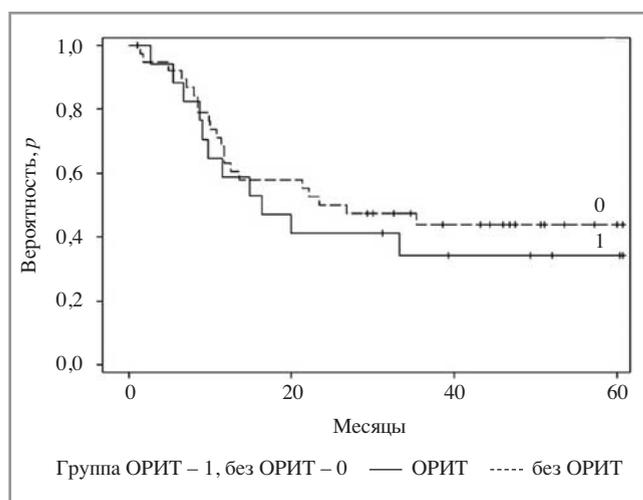


Рис. 4, б. БРВ больных ОМЛ, которым потребовался и не потребовался перевод в ОРИТ в дебюте заболевания.

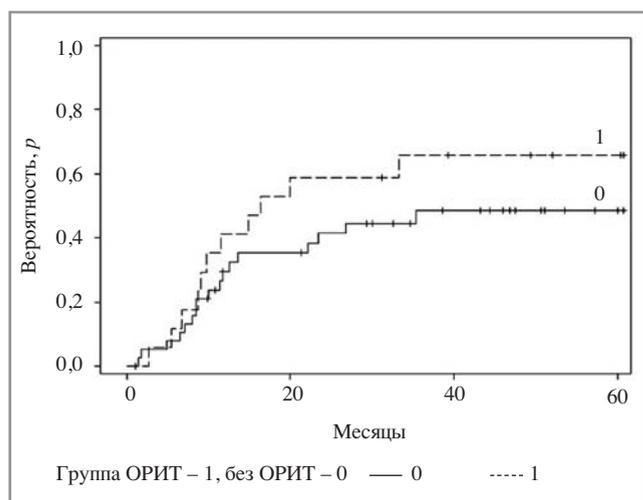


Рис. 4, в. Вероятность развития рецидива больных ОМЛ, которым потребовался и не потребовался перевод в ОРИТ в дебюте заболевания.

в группе без ОРИТ. Количество больных, которые умерли в ПР, и частота развития рецидива значимо не различались между группами.

Не обнаружено значимых различий ОВ пациентов в обеих группах ($p=0,86$). Пятилетняя ОВ в группе с ОРИТ составила 43,2% (95% ДИ 21,4–66,5%), 5-летняя ОВ в группе без ОРИТ – 52,8% (95% ДИ 37,4–67,9%). Медиана ОВ в группе с ОРИТ составила 34,5 мес, в группе без ОРИТ медиана не достигнута (**рис. 4, а**).

Отсутствовали значимые различия БРВ пациентов в обеих группах ($p=0,504$). Пятилетняя БРВ в группе с ОРИТ составила 34,3% (95% ДИ 13,9– 58,3%), 5-летняя БРВ в группе без ОРИТ – 43,98% (95% ДИ 21,0–60,0%). Медиана БРВ в группе без ОРИТ составила 23,47 мес, в группе с ОРИТ – 16,39 мес (**рис. 4, б**).

При анализе вероятности риска развития рецидива в группах с и без ОРИТ значимые различия не обнаружены ($p=0,24$). Вероятность получения рецидива к 5-летнему сроку у больных с ОРИТ составляет 65,7% (95% ДИ 95,2–26,6%), больных без ОРИТ – 48,5% (95% ДИ 31,1–65,3%; **рис. 4, в**).

Примером интенсивной терапии критических состояний при лечении ОМЛ может служить следующее клиническое наблюдение.

Большая П., 32 лет, во время пятой беременности (в анамнезе 2 родов) госпитализирована на сроке гестации 30–31 неделя в областной перинатальный центр, где выявлены гиперлейкоцитоз $200 \times 10^9/\text{л}$, анемия (гемоглобин 80 г/л) и тромбоцитопения $31 \times 10^9/\text{л}$. С подозрением на острый лейкоз больная экстренно переведена в ОРИТ НМИЦ гематологии, где в результате обследования установлен диагноз острого миелобластного лейкоза: в крови лейкоциты $254 \times 10^9/\text{л}$, бластные клетки 46%, в миелограмме – бластные клетки 64%, иммунофенотип бластных клеток – CD45^+ , CD11b^+ , CD11c^+ , HLA-DR^+ , CD13^+ , CD14low^+ , CD15^+ , CD33^+ , CD36^+ , CD64^+ , CD65^+ , CD66b^+ , Lysozyme^+ , CD4^+ , кариотип – 46XX. В пунктате спинномозговой жидкости обнаружен цитоз $96 \times 10^6/\text{л}$, из них 54% составляли бластные клетки, на основании чего диагностирована нейрорлейкемия. Учитывая признаки гипоксии плода и необходимость срочного начала химиотерапии, через 2 ч после поступления в ОРИТ пациентке выполнили кесарево сечение, кровопотеря составила 500 мл. Родился живой, недоношенный мальчик массой тела 1700 г, 7–8 баллов по шкале Апгар. Принимая во внимание гиперлейкоцитоз, сразу после операции больной начали терапию гидроксикарбимидом (6 г/сут), проведен лейкоцитаферез, после уменьшения количества лейкоцитов до $38 \times 10^9/\text{л}$ начата химиотерапия по программе «7+3» [33]. Для профилактики синдрома массивного лизиса опухоли выполнено 4 сеанса плазмафереза, для лечения нейрорлейкемии интратекально вводили метотрексат, цитарабин и дексаметазон [33]. Спустя сутки после родоразрешения появилась гипофибриногенемия до 1 г/л, развилось маточное кровотечение. Кровотечение остановлено трансфузиями концентратов тромбоцитов, криопреципитата, введением окситоцина. Через трое суток после операции появилась двусторонняя пневмония, ОДН, миелотоксический агранулоцитоз. В связи с ОДН больную перевели на ИВЛ, продолжена химиотерапия. Длительность агранулоцитоза составила 21 сут, ИВЛ проводили в течение 25 сут. На 13-е сутки после операции появилась клиническая картина эндометрита, из цервикального канала получен рост *Enterococcus gallinarum*, однако в условиях агранулоцитоза от оперативного вмешательства было решено воздержаться. Экстирпация матки без придатков выполнена после восстановления количества лейкоцитов до $1 \times 10^9/\text{л}$ на 26-й день госпитализации. При культуральном исследовании ткани

Таблица 7. Причины перевода в отделения интенсивной терапии онкогематологических больных в различных исследованиях

Авторы	Причины перевода в ОРИТ, %							Ссылка
	ОДН	Сепсис, СШ	Острая патология ЦНС	Нарушение ритма сердца	ОПН	Крово-течения	Прочее	
А.И. Воробьев, В.Г. Горелов, 1993	43	16	Н/д	Н/д	5	16	20	[55]
Г.М. Галстян, В.М. Городецкий, 2011	30	22	7	11	Н/д	Н/д	30	[56]
В. Lamina и соавт., 2006	51	36	13	Н/д	Н/д	Н/д	Н/д	[52]
J. Evison и соавт., 2001	31	19	8	10	Н/д	1	31	[43]
T. Silfvast и соавт., 2003	50	23	10	10	Н/д	Н/д	7	[49]
D. Benoit и соавт., 2003	39,5	18,5	17	13	Н/д	2	10	[18]
M. Grgić Medić и соавт., 2014	45	37	5	Н/д	Н/д	Н/д	13	[57]
Собственные данные	50	14	18	7	0	0	11	

Примечание. У одного больного могло быть одновременно несколько причин. Н/д – нет данных.

удаленной матки получен рост *Enterococcus gallinarum*, при микроскопическом исследовании ткани удаленной матки выявлены участки некроза, лимфоплазмочитарной и гранулоцитарной инфильтрации. Спустя 28 дней после начала химиотерапии диагностирована ремиссия (в костном мозге 5% бластных клеток), при контрольной люмбальной пункции – ликвор санирован. Спустя 39 сут после родоразрешения больная выписана из ОРИТ. В гематологическом отделении проведены курсы химиотерапии МДЦ, затем «7+3», «5+5» [33]. Учитывая молодой возраст, неблагоприятный прогноз основного заболевания, МРБ положительный статус и наличие неродственного НЛА-идентичного донора, запланирована алло-ТГСК [33]. Однако перед кондиционированием через 10 мес от начала заболевания выявлен рецидив заболевания. Больной провели противорецидивный курс и кондиционирование в миелоаблативном режиме, после которого за 2 сут до алло-ТГСК на фоне агранулоцитоза у больной развился СШ, вызванный *Escherichia coli*, флегмона мягких тканей наружных половых органов. Больная повторно переведена в ОРИТ, где, несмотря на инфекционные осложнения, перелили $5 \times 10^6/\text{кг}$ CD34⁺ клеток от неродственного донора. В связи с клинической картиной сепсиса, флегмоны мягких тканей в ОРИТ в течение 25 сут проводили массивную антибактериальную терапию. После регресса инфекционных осложнений больная выписана в отделение трансплантации костного мозга, где ей продолжили лечение. Период цитопении продлился 28 дней. Спустя еще месяц в удовлетворительном состоянии она выписана домой. В настоящее время сохраняется вторая ремиссия острого лейкоза, 100% донорский химеризм, ребенок жив и развивается в соответствии с возрастными нормами.

Обсуждение

В литературе имеется немало исследований о причинах госпитализации и результатах лечения больных ОМЛ в ОРИТ, значительно меньше исследований, анализирующих их дальнейшую судьбу [20–23]. Какова вероятность достижения ремиссии, продолжительности жизни у тех, кто пережил госпитализацию в ОРИТ? Существует мало таких исследований, в которых изучали отдаленный прогноз и выживаемость больных острыми лейкозами, у которых критические синдромы развились в дебюте заболевания [20]. Почему столь важно понимать, влияет ли развитие жизнеугрожающих состояний во время индукции ремиссии ОМЛ на отдаленный результат лечения? Зная, какая часть пациентов нуждаются в переводе в ОРИТ, можно планировать количество реанимационных коек, необходимых для

лечения больных острыми лейкозами. В нашем исследовании на этапе индукции ремиссии ОМЛ перевод в ОРИТ потребовался 37% больных. В университетской клинике г. Питтсбурга (США) из 122 больных ОМЛ во время проведения первого курса химиотерапии интенсивная терапия потребовалась 10 (8%) больным, однако во время всей индукции ремиссии, состоявшей из 2 циклов химиотерапии, в ОРИТ были переведены 27,5% больных [34]. По данным других авторов, доля больных с впервые выявленными острыми лейкозами, которым потребовался перевод в ОРИТ, варьировала от 10 до 30% [22, 27, 28, 35–37].

Структура показаний к переводу и критических синдромов у больных ОМЛ в ОРИТ в настоящем исследовании оказалась схожей с таковыми в работах других авторов (табл. 7).

Угрожающие жизни расстройства развивались прежде всего у больных исходно с более продвинутой формой ОМЛ: гиперлейкоцитоз, более выраженные анемия, тромбоцитопения, большое количество бластных клеток в крови и костном мозге, высокая активность ЛДГ. Гиперлейкоцитоз, хотя и статистически не значимо (очевидно за счет небольшой группы больных), но в 2 раза чаще встречался среди больных, переведенных в ОРИТ, чем у лечившихся только в гематологических отделениях. Таким образом, уже сама потребность в переводе в ОРИТ подразумевала некоторую негативную селекцию больных не только по тяжести состояния, но и по признакам более продвинутых стадий ОМЛ.

Ранняя летальность в настоящем исследовании составила 13,1% (или 10,8% больных, которым проводили программную химиотерапию), что несколько выше данных литературы, согласно которым она колеблется от 2 до 10% [38–40]. Вся ранняя летальность среди больных ОМЛ обусловлена смертельными исходами в ОРИТ, доля умерших больных в ОРИТ – 35,7%, что также согласуется с другими исследованиями, в которых летальность среди больных ОМЛ в ОРИТ составляла 30–84% [22, 28, 35–37, 41]. Прогностическое значение в ОРИТ имели характеристики критического синдрома (потребность в системах жизнеобеспечения – ИВЛ, вазопрессорах). О том, что потребность в ИВЛ и СШ являются факторами, обуславливающими неблагоприятный прогноз у онкогематологических больных в ОРИТ, сообщали многие авторы [37, 41–44]. Среди этих факторов следует особо выделить ИВЛ. В нашем исследовании успешное завершение ИВЛ было у 6 (37,5%) из 16 больных. Это лучше, чем во многих исследованиях, в которых среди больных ОМЛ, которым проводилась ИВЛ, в живых осталось от 8 до 45% [25, 36, 45–47]. В исследовании А. Rabbat и соавт. проведение ИВЛ у больных ОМЛ значимо повышало риск летального

исхода в 32 раза (ОШ 32,2, 95% ДИ 3,57–33,3; $p < 0,0001$) [46]. Лучшие результаты проведения ИВЛ в нашем исследовании можно объяснить тем, что у части больных ОДН в дебюте ОМЛ возникала вследствие неинфекционных причин (синдром лизиса опухоли, лейкостазы) и разрешалась за счет проведения химиотерапии, а в тех случаях, когда имелись инфекционные поражения легких, больные перед этим непродолжительное время находились в стационаре, чаще встречались полирезистентные микроорганизмы. Характеристики основного заболевания (гиперлейкоцитоз, неблагоприятный молекулярно-генетический вариант лейкоза) в нашем исследовании не имели прогностического значения. Это соответствует данным других авторов, согласно которым статус и прогноз основного заболевания не определяли исход критического состояния у онкогематологических больных [25, 46, 48]. В то же время, по другим данным, отсутствие ремиссии, рецидив заболевания, резистентность к химиотерапии ассоциировались с неблагоприятным прогнозом [37, 42, 49]. В наше исследование включены только больные с *de novo* ОМЛ, получавшие индукционную терапию. Мы не можем оценить эффективность химиотерапии у умерших больных, поскольку все они остались в состоянии миелотоксического агранулоцитоза, но из ОРИТ выписаны не только больные в ремиссии, но и 1 больной с первично-резистентным течением ОМЛ.

В отношении влияния нейтропении на выживаемость в ОРИТ мнения противоречивы. По некоторым данным [44, 48, 50, 51], нейтропения не определяет исход критического состояния у онкогематологических больных в отделении реанимации, по данным других авторов [18, 52, 53], нейтропения явилась фактором неблагоприятного исхода в ОРИТ. В нашем исследовании агранулоцитоз в ОРИТ был у большинства больных. Он не только не являлся фактором негативного прогноза, но, наоборот, был одним из условий благоприятного исхода, поскольку косвенно свидетельствовал об эффективности химиотерапии.

Несмотря на перенесенные критические состояния, у больных из группы ОРИТ химиотерапевтическое лечение ОМЛ модифицировалось не чаще, чем у больных, лечившихся только в гематологических отделениях ($p = 0,075$). При наблюдении в течение 3–5 лет ОВ и БРВ не различались между группами больных с ОРИТ и без. Сходные данные получены Р. Schellongowski и соавт., которые проанализировали результаты лечения 406 больных *de novo* ОМЛ [28]. В этом исследовании также не получено различий в 6-летней ОВ и БРВ у больных, которые пережили 30 дней после госпитализации в отделение интенсивной терапии, и больных, которые в ОРИТ не поступали. Более того, качество жизни онкогематологических больных, лечившихся в ОРИТ, через 18 мес не отличалось от такового у больных, которые не были в ОРИТ [14]. Полученные данные полностью меняют существовавшую ранее парадигму целесообразности проведения интенсивной терапии у онкогематологических больных: пережив критическое состояние во время индукции ремиссии, больные ОМЛ имели прогноз не хуже, чем не поступавшие в ОРИТ.

Таким образом, при развитии критических состояний интенсивная терапия больным ОМЛ должна оказываться в полном объеме. Однако подобная терапия должна проводиться либо в специализированных реанимационных отделениях, либо врачами-реаниматологами, имеющими опыт лечения онкогематологических больных. Если в гематологическое отделение на 60 коек (примерный коечный фонд крупной городской или областной больницы) поступает в год 20 больных с *de novo* ОМЛ, то реанимационная помощь ежегодно понадобится примерно 7–8 больным ОМЛ. Даже с учетом больных, у которых критические синдромы возникают в период проведения консолидации ремиссии, рецидива заболевания, создавать на базе этих больниц специализированные реанимационные отделения для такого количества больных нецелесообразно, поэтому в большинстве стационаров больных острыми лейкозами при возникновении у них критических синдромов либо лечат гематологи на месте, либо они переводятся в общие реанимационные отделения, в которых, как правило, нет опыта ведения таких больных, и результаты лечения хуже. Примером могут служить данные по лечению 286 больных *de novo* ОМЛ в муниципальных гематологических отделениях стационаров Москвы, где нет специализированных реанимационных отделений, и не секрет, что больные лейкозами неохотно переводятся в общие реанимационные отделения [54]. Ранняя летальность в этом исследовании составила 41,6%, т.е., гипотетически, это та доля больных, которой в нашем исследовании потребовался перевод в ОРИТ [54]. Но в нашем исследовании почти 2/3 этих больных остались живы и выписаны из ОРИТ. Поэтому представляется целесообразным создавать крупные федеральные гематологические специализированные центры, охватывающие большие популяции населения (например, несколько областей) – «онкогематологические хабы», в которых в полном объеме осуществлялась бы первичная диагностика, проведение индукции ремиссии, а также специализированная реанимационная помощь. Дальнейшая терапия может осуществляться уже в региональных гематологических стационарах.

Заключение

Интенсивная терапия критических состояний, возникших у больных ОМЛ во время индукции ремиссии, – это нередко единственный путь к их излечению, в ней нуждается более 1/3 больных ОМЛ, без нее невозможно полноценно реализовать индукционную химиотерапию у больных с жизнеугрожающими состояниями. Пережившие госпитализацию в ОРИТ больные ОМЛ имеют такие же шансы достижения ремиссии и такую же продолжительность жизни, как и остальные больные ОМЛ. Необходимость создания специализированных отделений интенсивной терапии для гематологических больных обусловлена как высокой частотой развития критических осложнений во время индукционных курсов химиотерапии, так и успешным лечением этих осложнений и последующей благоприятной долгосрочной перспективой при достижении ремиссии заболевания.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- McGuire S. World Cancer Report 2014. Geneva, Switzerland: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, WHO Press, 2015. *Adv Nutr An Int Rev J.* 2016;7(2):418-9. doi: 10.3945/an.116.012211
- Zidon D, Krilov L, Cohen E. Clinical Cancer Advances 2016: Annual Report on Progress Against Cancer From the American Society of

Clinical Oncology. *J Clin Oncol.* 2016;34(9):987-1011. doi: 10.1200/JCO.2015.65.8427

- Garcia-Manero G, Othus M, Pagel J. SWOG S1203: A Randomized Phase III Study of Standard Cytarabine Plus Daunorubicin (7+3) Therapy Versus Idarubicin with High Dose Cytarabine (IA) with or without

- Vorinostat (IA+V) in Younger Patients with Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia (AML). *Blood*. 2016;128(22). <http://www.bloodjournal.org/content/128/22/901?ssoc-checked=true>. Accessed March 6, 2018.
4. Burnett A, Russell N, Hills R. A randomized comparison of daunorubicin 90 mg/m² vs 60 mg/m² in AML induction: results from the UK NCRI AML17 trial in 1206 patients. *Blood*. 2015;125(25):3878-85. doi: 10.1182/blood-2015-01-623447
 5. Döhner H, Estey E, Grimwade D. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129(4):424-47. doi: 10.1182/blood-2016-08-733196
 6. Denardo S, Oye R, Bellamy P. Efficacy of intensive care for bone marrow transplant patients with respiratory failure. *Crit Care Med*. 1989;17(1):4-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2642401>. Accessed July 13, 2017.
 7. Schuster D. Everything that Should Be Done—Not Everything that Can Be Done. *Am Rev Respir Dis*. 1992;145(3):508-9. doi: 10.1164/ajrccm/145.3.508
 8. Turnbull A, Carlon G, Baron R, Sichel W, Young C, Howland W. The inverse relationship between cost and survival in the critically ill cancer patient. *Crit Care Med*. 1979;7(1):20-3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/104824>. Accessed July 11, 2017.
 9. Crawford S, Petersen F. Long-term Survival from Respiratory Failure after Marrow Transplantation for Malignancy. *Am Rev Respir Dis*. 1992;145(3):510-4. doi: 10.1164/ajrccm/145.3.510
 10. Lloyd-Thomas A, Wright I, Lister A, Hinds C. Prognosis of patients receiving intensive care for lifethreatening medical complications of haematological malignancy. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1988;296(6628):1025-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3130123>. Accessed July 5, 2017.
 11. Tack C, Santman F. Results of intensive care treatment in patients with hematologic malignancies; relation to infections. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1992;136(1):25-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1728759>. Accessed July 18, 2017.
 12. Lloyd-Thomas A, Dhaliwal H, Lister T, Hinds C. Intensive therapy for life-threatening medical complications of haematological malignancy. *Intensive Care Med*. 1986;12(4):317-24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3463606>. Accessed July 13, 2017.
 13. Brunet F, Lanore J, Dhainaut J. Is intensive care justified for patients with haematological malignancies? *Intensive Care Med*. 1990;16(5):291-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2212252>. Accessed July 5, 2017.
 14. Yau E, Rohatiner A, Lister T, Hinds C. Long term prognosis and quality of life following intensive care for life-threatening complications of haematological malignancy. *Br J Cancer*. 1991;64(5):938-42. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1931620>. Accessed July 15, 2017.
 15. Van Vliet M, Verburg I, Van Den Boogaard M. Trends in admission prevalence, illness severity and survival of haematological patients treated in Dutch intensive care units. *Intensive Care Med*. 2014;40(9):1275-84. doi: 10.1007/s00134-014-3373-x
 16. Abdul-Jabbar S, Bates I, Davies G, Shulman R. An analysis of medicine costs of adult patients on a critical care unit. *J Crit Care*. 2014;29(3):472.e7-e472.e12. doi: 10.1016/j.jcrc. 2013.12.014
 17. Schuster D, Marion J. Precedents for meaningful recovery during treatment in a medical intensive care unit. Outcome in patients with hematologic malignancy. *Am J Med*. 1983;75(3):402-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6577789>. Accessed July 13, 2017.
 18. Benoit D, Vandewoude K, Decruyenaere J, Hoste E, Colardyn F. 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(1):104-12. doi: 10.1097/01.CCM.0000038213.27741.30
 19. Moors I, Pène F, Lengline É, Benoit D. Urgent chemotherapy in hematological patients in the ICU. *Curr Opin Crit Care*. November 2015;1. doi: 10.1097/MCC.0000000000000254
 20. Azoulay E, Pène F, Darmon M, Lengliné E, Benoit D, Soares M. Managing critically ill hematology patients: Time to think differently. *Blood Rev*. 2015;29(6):359-67. doi: 10.1016/j.bl.re.2015.04.002
 21. Namendys-Silva S, González-Herrera M, García-Guillén F, Texcocano-Becerra J, Herrera-Gómez A. Outcome of critically ill patients with hematological malignancies. *Ann Hematol*. 2013;92(5):699-705. doi: 10.1007/s00277-013-1675-7
 22. Jackson K, Mollie P, Morris K, Butler J, Jackson D, Kruger P, Klein K, Kennedy G. Outcomes and prognostic factors for patients with acute myeloid leukemia admitted to the intensive care unit. *Leuk Lymphoma*. 2013;55(April):1-8. doi: 10.3109/10428194.2013.796045
 23. Bird G, Farquhar-Smith P, Wigmore T, Potter M, Gruber PC. Outcomes and prognostic factors in patients with haematological malignancy admitted to a specialist cancer intensive care unit: a 5 yr study. *Br J Anaesth*. 2012;108(3):452-9. doi: 10.1093/bja/aer449
 24. Hinds C, Martin R, Quinton P. Intensive care for patients with medical complications of haematological malignancy: is it worth it? *Schweiz Med Wochenschr*. 1998;128(39):1467-73. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9793166>. Accessed October 10, 2017.
 25. Massion P, Dive A, Doyen C. Prognosis of hematologic malignancies does not predict intensive care unit mortality. *Crit Care Med*. 2002;30(10):2260-70. doi: 10.1097/01.CCM.000.0030456.11264.EF
 26. Ahmed T, Koch A, Isom S. Outcomes and changes in code status of patients with acute myeloid leukemia undergoing induction chemotherapy who were transferred to the intensive care unit. *Leuk Res*. 2017;62:51-5. doi: 10.1016/j.leukres.2017.09.017
 27. Roze des Ordon L, Chan K, Mirza I, Townsend D, Bagshaw S. Clinical characteristics and outcomes of patients with acute myelogenous leukemia admitted to intensive care: a case-control study. *BMC Cancer*. 2010;10:516. doi: 10.1186/1471-2407-10-516
 28. Schellongowski P, Staudinger T, Kundi M. Prognostic factors for intensive care unit admission, intensive care outcome, and post-intensive care survival in patients with de novo acute myeloid leukemia: a single center experience. *Haematologica*. 2011;96(2). <http://www.haematologica.org/content/96/2/231>. Accessed July 19, 2017.
 29. Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н., Афанасьев Б.В. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению острых миелоидных лейкозов взрослых. *Гематология и трансфузиология*. 2014;59(2):3-28 [Savchenko VG, Parovichnikova EN, Afanasev BV, et al. National guidelines for diagnosis and treatment of acute myeloid leukemia in adults. *Gematologia i transfuziologia*. 2014;59(2):3-28 (In Russ.)].
 30. Singer M, Deutschman C, Seymour C. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-10. doi: 10.1001/jama.2016.0287
 31. Fan E, Brodie D, Slutsky AS. Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA*. 2018;319(7):698. doi: 10.1001/jama.2017.21907
 32. Morelli A, Ertmer C, Rehberg S, et al. Continuous terlipressin versus vasopressin infusion in septic shock (TERLIVAP): A randomized, controlled pilot study. *Crit Care*. 2009;13(4):1-14. doi: 10.1186/cc7990
 33. Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н., Троицкая В.В., Махиня С.А., Галстян Г.М., Латышкевич О.А. Протокол лечения острых лейкозов на фоне беременности. In: *Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови*. М., 2018:753-792 [Savchenko VG, ed. Algorithm for diagnosis and guidelines for treatment of hematology disease. Moscow: Praktika press, 2018:753-792 (In Russ.)].
 34. Hartsock B, Lim M, Roth C, Raptis N, Weber D, Sehgal A, Boyiadzis M, Raptis A, Hou J, Im A, Dorritie K, Marks S, Agha M, Lim S. ICU intervention during induction chemotherapy for adult patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Leuk Res*. 2016;48:16-9. doi: 10.1016/j.leukres.2016.07.001
 35. Simonazzi G, Bisulli M, Saccone G, Moro E, Marshall A, Berghella V. Tranexamic acid for preventing postpartum blood loss after cesarean delivery: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2016;95(1):28-37. doi: 10.1111/aogs.12798
 36. Sippel C, Kim Y, Wallau A, Brossart P, Schmidt-Wolf I, Walger P. AML versus ICU: outcome of septic AML patients in an intensive care setting. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2015;141(9):1645-51. doi: 10.1007/s00432-015-1955-9
 37. Azoulay E, Mokart D, Pène F, Lambert J, Kouatchet A, Mayaux J, Vincent F, Nyunga M, Bruneel F, Laisne L, Rabbat A, Lebert C, Perez P, Chaize M, Renault A, Meert A, Benoit D, Hamidfar R, Jourdain M, Darmon M, Schlemmer B, Chevret S, Lemiale V. Outcomes of Critically Ill Patients With Hematologic Malignancies: Prospective Multicenter Data From France and Belgium—A Groupe de Recherche Respiratoire en Réanimation Onco-Hématologique Study. *J Clin Oncol*. 2013;31(22):2810-8. doi: 10.1200/JCO.2012.47.2365

38. Othus M, Kantarjian H, Petersdorf S, Ravandi F, Godwin J, Cortes J, Pierce S, Erba H, Faderl S, Appelbaum F, Estey E. Declining rates of treatment-related mortality in patients with newly diagnosed AML given "intense" induction regimens: a report from SWOG and MD Anderson. *Leukemia*. 2014;28(2):289-92. doi: 10.1038/leu.2013.176
39. Estey E, Smith TL, Keating MJ, McCredie KB, Gehan EA, Freireich EJ. Prediction of survival during induction therapy in patients with newly diagnosed acute myeloblastic leukemia. *Leukemia*. 1989;3(4):257-63. <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-0024510651&origin=inward&txGid=d755ba4b8a78e0cd3abff771339a1447>. Accessed November 30, 2017.
40. Walter RB, Othus M, Borthakur G, Ravandi F, Cortes J, Pierce S, Appelbaum F, Kantarjian H, Estey E. Prediction of Early Death After Induction Therapy for Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia With Pretreatment Risk Scores: A Novel Paradigm for Treatment Assignment. *J Clin Oncol*. 2011;29(33):4417-24. doi: 10.1200/JCO.2011.35.7525
41. Yeo C, Kim J, Kim S, Kim Y, Kim K, Kim H, Lee F, Rhee C. Prognostic factors in critically ill patients with hematologic malignancies admitted to the intensive care unit. *J Crit Care*. 2012;27(6):739.e1-e739.e6. doi: 10.1016/j.jcrr.2012.07.014
42. Price KJ, Cardenas-Turanas M, Lin H, Roden L, Nigam R, Nates JL. Prognostic indicators of mortality of mechanically ventilated patients with acute leukemia in a comprehensive cancer center. *Minerva Anesthesiol*. 2012;79(2):147-55.
43. Evison JM, Rickenbacher P, Ritz R, Gratwohl A, Habarth C, Elsassser S, Passweg J. Intensive care unit admission in patients with hematological disease: Incidence, outcome and prognostic factors. *Swiss Med Wkly*. 2001;131:681-6.
44. Azoulay E, Recher C, Alberti C, Soufir L, Leleu G, Le R, Ferman P, Schlemmer B. Changing use of intensive care for hematological patients: The example of multiple myeloma. *Intensive Care Med*. 1999;25(12):1395-401. doi: 10.1007/s001340051087
45. Depuydt P, Benoit D, Vandewoude K, Decruyenaere J, Colardyn F. Outcome in noninvasively and invasively ventilated hematologic patients with acute respiratory failure. *Chest*. 2004;126(4):1299-306. doi: 10.1378/chest.126.4.1299
46. Rabbat A, Chaoui D, Montani D, Legrand O, Lefebvre A, Rio B, Roche N, Lorut C, Marie J, Huchon G. Prognosis of patients with acute myeloid leukaemia admitted to intensive care. *Br J Haematol*. 2005;129(3):350-7. doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05459.x
47. Pohlen M, Thoennissen N, Braess J, Thudium J, Schmid C, Kochanek M, Kreuzer K, Lebedez P, Görlich P, Gerth H, Rohde C, Kessler C, Müller-Tidow C, Stelljes M, Büchner T, Schlimok G, Hallek M, Waltenberger J, Hiddemann W, Berdel W, Heilmeier B, Krug U. Patients with Acute Myeloid Leukemia Admitted to Intensive Care Units: Outcome Analysis and Risk Prediction. *PLoS One*. 2016;11(8):e0160871. doi: 10.1371/journal.pone.0160871
48. Larché J, Azoulay E, Fieux F, Mesnard L, Moreau D, Thiery G, Darnon M, Le G, Schlemmer B. Improved survival of critically ill cancer patients with septic shock. *Intensive Care Med*. 2003;29(10):1688-95. doi: 10.1007/s00134-003-1957-y
49. 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. <https://doi.org/10.1034/j.1399-6576.2003.00058.x>
50. Kroschinsky F, Weise M, Illmer T, Haenel M, Bornhaeuser M, Hoeffken G, Ehninger G, Schuler U. Outcome and prognostic features of intensive care unit treatment in patients with hematological malignancies. *Intensive Care Med*. 2002;28(9):1294-300. doi: 10.1007/s00134-002-1420-5
51. Hampshire PA, Welch CA, McCrossan LA, Francis K, Harrison DA. Admission factors associated with hospital mortality in patients with haematological malignancy admitted to UK adult, general critical care units: A secondary analysis of the ICNARC Case Mix Programme Database. *Crit Care*. 2009;13(4):R137. doi: 10.1186/cc8016
52. Lamia B, Hellot MF, Girault C, Lamia B, Hellot M, Girault C, Tamion F, Dachraoui F, Lenain P, Bonmarchand G. Changes in severity and organ failure scores as prognostic factors in onco-hematological malignancy patients admitted to the ICU. *Intensive Care Med*. 2006;32(10):1560-8. doi: 10.1007/s00134-006-0286-3
53. Guven GS, Uzun O, Cakir B, Akova M, Unal S. Infectious complications in patients with hematological malignancies consulted by the Infectious Diseases team: A retrospective cohort study (1997-2001). *Support Care Cancer*. 2006;14(1):52-5. doi: 10.1007/s00520-005-0836-1
54. Семочкин С.В., Толстых Т.Н., Архипова Н.В., Иванова В.Л., Клюева О.В., Лунин В.В., Мисюрин Е.Н., Туманова М.В., Хуазева Н.К. Клинико-эпидемиологическая характеристика острых миелоидных лейкозов у взрослых по данным муниципальных отделений гематологии Москвы. *Терапевтический архив*. 2015;87(7):26-32 [Semochkin SV, Tolstykh TN, Arkhipova NV, Ivanova VL, Klyueva OV, Lunin VV, Misyurina EN, Tumanova MV, Huazheva NK. Desiase type and demograph characterisitof of acute myeloid leukemia in adults in departmetns of hematology of Moscow city. *Therapeutic Archive*. 2015;87(7):26-32 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201587726-32
55. Воробьев А.И., Горелов В.Г., Городецкий В.М., Шулуток Е.М. Критические состояния при гемобластозах (типичные формы и выживаемость в условиях отделения реанимации). *Терапевтический архив*. 1993;65(7):3-6 [Vorobev AI, Gorelov VG, Gorodetskiy VM, Shulutko EM. Life-threatening complication in patients with hemoblastosis (types and ICU survival rate). *Therapeutic Archive*. 1993;65(7):3-6 (In Russ.)].
56. Галстян Г.М., Городецкий В.М. Опыт работы отделения реанимации и интенсивной терапии ФГБУ ГНЦ МЗиСР РФ. *Клиническая онкогематология*. 2011;4(1):75-8 [Galstyan GM, Gorodetskiy VM. Experince of ICU National Research Center for Hematology. *Klinicheskaya Onkoematologiya*. 2011;4(1):75-8 (In Russ.)].
57. Grgić Medić M, Gornik I, Gašparović V. Hematologic malignancies in the medical intensive care unit - Outcomes and prognostic factors. *Hematology*. 2014;(5):247-53. doi: 10.1179/1607845414Y.0000000206

Поступила 31.03.2019