

## ПИСЬМО В РЕДАКЦИЮ

Н.В. Жуков<sup>1</sup>, И.А. Курмуков<sup>2</sup><sup>1</sup>ФГУ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии;<sup>2</sup>ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Николай Владимирович Жуков Zhukov.nikolay@rambler.ru

**Глубокоуважаемый Редактор!**

Наше внимание привлекла статья «Синдромы эндотелиального повреждения после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: описание клинического случая», представленная Ю.В. Скворцовой и соавт. и опубликованная в Вашем журнале [1]. Статья состоит из 2 частей. В первой дана краткая характеристика ряда синдромов, которые могут осложнять посттрансплантационный период неродственной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) и связаны с повреждением эндотелия. Во второй части описана многодневная, но, к сожалению, безуспешная борьба за жизнь ребенка с осложнениями ТГСК, которые, по мнению авторов, иллюстрируют развитие нескольких синдромов эндотелиального повреждения, упомянутых в первой части статьи. Поводом для нашего письма стало не обсуждение трудностей диагностики и даже не то, что однозначное с точки зрения авторов объяснение всего происшедшего с пациентом синдромом эндотелиального повреждения вызывает некоторые сомнения (это объяснение, по сути, не получило убедительного подтверждения по приведенным в статье результатам морфологического исследования). Мы обратили внимание на другую сторону проблемы лечения пациента с осложнениями ТГСК.

С одной стороны, очевидно, что в течение всего периода лечения ребенок находился под пристальным наблюдением гематологов и трансплантологов, которые проводили весь комплекс доступных им профилактических, диагностических и лечебных мероприятий. Были выполнены всевозможные лабораторные тесты, направленные на поиск осложнений; своевременно и даже «с опережением» назначались самые современные препараты, направленные на борьбу с предполагаемыми причинами и проявлениями осложнений (антибиотики, противогрибковые препараты, иммунодепрессанты, антикоагулянты, заместительные трансфузии компонентов крови и т.д.). С другой стороны, очевидное нарушение потенциально протезируемых\* жизненных функций: дыхания (появившееся уже на 3-й день после трансплантации, быстро прогрессирующее с 11-го дня и, судя по описанию, послужившее основной причиной смерти ребенка) и мочеобразования (водовыделительной, а затем, по-видимому, и всех основных функций почек с развитием тяжелой острой почечной недостаточности и анасарки) — описываются авторами мимоходом, не только без обсуждения вероятного патогенеза этих расстройств, но и без указания степени их тяжести в динамике наблюдения. Мы далеки от предположения, что у пациента, находившегося под пристальным вниманием высококвалифицированного медицинского персонала, никто не считал частоту пульса и не измерял артериальное давление, но не могли не обратить внимание на то, что о показателях, описывающих состояние кровообращения, в статье не упомянуто вовсе. Нет в статье и данных о состоянии гомеостаза (кислотно-щелочной баланс, электролитный состав крови и т.д.), показателях газов крови. Однако при всей важности числа нейтрофилов и тромбоцитов, организм обычно способен без особых проблем перенести двух- и более кратное снижение их содержания, а

20–30% изменение уровня рН или оксигенации крови без своевременной коррекции оказывается несовместимым с жизнью. Повторимся: наша цель не в полемике с авторами статьи по вопросам диагностики «синдромов эндотелиального повреждения». По нашему мнению, Ю.В. Скворцова и соавт., описывая частный случай лечения пациента после высокодозной химиотерапии и ТГСК, поднимают проблему, общую для большинства онкологических и онкогематологических клиник нашей страны: среди «авторов» посттрансплантационного лечения пациента и авторов статьи нет врача-интенсивиста (анестезиолога-реаниматолога, согласно принятой у нас классификации медицинских специальностей). То есть в клинике анестезиологи-реаниматологи, конечно, были и есть: на +15-е сутки ребенка в терминальном состоянии перевели в отделение реанимации, там ему проводили искусственную вентиляцию легких, его наблюдали и лечили, и, надеемся, не менее добросовестно, чем до того это делали гематологи и трансплантологи. Но вот реаниматолога, который является полноценным членом команды, наблюдает пациента не в связи с развившимися, уже тяжелыми, «запущенными», труднообратимыми нарушениями жизненно важных органов и систем, а по причине высокой вероятности их развития, и уже поэтому готово рано распознать такие нарушения и, возможно, предотвратить их усугубление — такого реаниматолога в числе авторов нет. Парадоксы онкологии: реаниматолог будет привлечен к послеоперационному ведению пациента после резекции желудка, ампутации конечности или пневмонэктомии, когда вероятность развития тяжелых послеоперационных осложнений составляет <10% или даже 5%, а функция врача сводится к роли «сиделки»; после даже небольшого хирургического вмешательства под наблюдением реаниматолога окажется и пациент с сопутствующей (не онкологической) патологией (ишемическая болезнь сердца, аритмия, бронхиальная астма). После выполнения ряда алгоритмизированных действий (которые могли быть с тем же успехом осуществлены и в линейном отделении) больной «пойдет на поправку». Однако если тяжелые осложнения возникнут после агрессивной противоопухолевой терапии, больной практически до самого конца (и, к сожалению, не всегда победного) будет оставаться «в руках» онколога/гематолога. Отчасти это связано с тем, что онкологи/гематологи справедливо считают себя более компетентными в отношении лечения стандартных осложнений противоопухолевой терапии. Еще одна причина — в том, что реаниматологи не горят желанием принимать и вести в качестве основного врача «непонятных» и, как зачастую кажется, «бесперспективных» химиотерапевтических больных. Тем не менее здравый смысл подсказывает, что на этапе развития критического состояния именно врач-реаниматолог, а не онколог/гематолог, должен стать основным лечащим врачом для пациента с осложнениями лекарственного лечения опухолей. Критическое состояние требует проведения незамедлительных лечебных мероприятий, последовательность которых во многом отличается от принятых в остальных разделах медицины этиотропных подходов к лечению. В критическом состоянии причина за-

\*Под протезированием в интенсивной терапии понимается временное замещение одной или нескольких критически поврежденных жизненно важных функций организма с использованием специальной аппаратуры (искусственная вентиляция легких — ИВЛ при дыхательной недостаточности, гемодиализ или гемофильтрация при почечной недостаточности и т.д.).

болевания перестает играть ведущую роль в кратковременном прогнозе пациента. Если человек не в состоянии адекватно дышать, то без неотложных мер по восстановлению этой способности он погибнет независимо от того, вызваны расстройства дыхания эмистатусом, передозировкой седативных препаратов, пневмонией или диффузными альвеолярными кровоизлияниями. Период, в течение которого необходимо восстановить либо адекватно заместить (протезировать) нарушенную (утраченную) жизненно важную функцию, не должен быть большим, поскольку чем дольше существует критическое нарушение дыхания, кровообращения и других функций, тем более выраженным будет повреждение остальных органов, т.е. та самая полиорганная недостаточность, которой и была посвящена данная статья. Именно длительность критического состояния во многом предопределяет развитие полиорганной недостаточности и прогноз, т.е. шанс на выздоровление, или, наоборот, на переход больного в терминальное состояние и последующую гибель. При этом врачи не-реаниматологи, незнающие с данной проблемой, часто не в состоянии вовремя распознать и оценить тяжесть состояния больного, придавая значение знакомым показателям (нейтрофилы, температура, способность больного к речевому контакту, ответ на стимуляцию диуретиками). Ориентируясь на привычные критерии, они продолжают лечить пациента от тех проблем, которые им кажутся наиболее важными, в то время как критическое повреждение функций жизненно важных органов (внешне выражающееся «некоторой одышкой, гипотензией и олигурией») уже есть и уже начало «разрушать» органы смежные. К сожалению, сейчас при решении вопроса о роли реаниматолога в лечении «химиотерапевтических» больных характерна подмена понятия критического состояния на терминальное. Вместо этапа потенциально обратимого критического состояния реаниматолог привлекается для ведения больных с уже необратимым повреждением жизненно важных органов, становясь, по сути, не членом врачебной бригады, а основным действующим лицом «похоронной команды». Для того чтобы пациент имел максимальный (из возможных) шанс выжить, реаниматолог, с нашей точки зрения, должен «включаться» в лечение гораздо раньше, чем наступают «генерализованные клонико-тонические судороги с очаговой симптоматикой, брадикардия до 6–8/мин, снижение  $\text{SaO}_2$  до 70%» [1]. Стандартные нетяжелые осложнения постцитотоксического и посттрансплантационного периода умеет и должен лечить онколог/трансплантолог. С критическими состояниями лучше справляется реаниматолог. Судьбу же пациента в терминальном состоянии специализация лечащего врача изменит вряд ли, а перевод такого больного в отделение реанимации воспринимается врачом-реаниматологом (причем не только у нас в стране) не иначе, как «перекалывание ответственности и попытка отсрочить плохие вести для пациента и семьи тогда, когда всякое лечение становится бессмысленным» [2]. Могло ли раннее начало интенсивной терапии в описываемом случае изменить течение заболевания, останется, конечно, неизвестным. Однако применительно к общей популяции таких пациентов ответить на этот вопрос все же можно, но только имея опыт раннего проведения интенсивной

терапии и своевременного протезирования утраченных (несостоятельных) функций, т.е. при регулярном и раннем привлечении к диагностике и лечению подобных больных врачей-реаниматологов. В идеале у пациентов с крайне высоким риском развития критических состояний реаниматолог должен быть полноценным членом врачебной команды, заинтересованным в конечном результате лечения и обладающим достаточным уровнем знаний в гематологии и онкологии (во всяком случае не меньшим, чем онкологи/гематологи понимают в интенсивной терапии). Наши рассуждения о пользе «командной работы» и междисциплинарном взаимодействии специалистов онкологов/гематологов и реаниматологов основаны не только на здравом смысле, но и на опыте, накопленном в последние 10–15 лет в некоторых клиниках развитых стран. Результаты, полученные в этих клиниках, убедительно свидетельствуют о том, что раннее привлечение специалистов по интенсивной терапии значительно увеличивает выживаемость как общей популяции онкогематологических больных с тяжелыми осложнениями посттрансплантационного периода [3], так и детей [4, 5]. Согласитесь, что возможность спасти в 3 раза больше детей, потребовавших проведения интенсивной терапии после высокодозной химиотерапии с ТГСК (59% в 2000–2004 гг. против 18% в 1990-х годах), является хорошим ориентиром [4]. Эти цифры свидетельствуют о значительном «резерве» улучшения результатов лечения и намного превышают успехи, достигнутые благодаря внедрению в алгоритмы посттрансплантационного ведения больных новых иммуносупрессантов, антибиотиков и препаратов для сопроводительной терапии. Мы же, к сожалению, при определении места интенсивной терапии в лечении подобных больных продолжаем ориентироваться на печальные результаты 90-х годов прошлого века, когда при дыхательной недостаточности, требующей ИВЛ, и сопутствующем нарушении со стороны других органов и систем шанс погибнуть приближался к 100% [6]. Подобные ориентиры, описанные в статье фразами: «данный синдром (полиорганная недостаточность) необратим, лечения не существует» или «не представляется возможным остановить каскад патологических процессов, несмотря на применение радикальных методов терапии», к поиску решений не побуждают, что особенно обидно, с учетом того что речь идет о лечении детей, получивших дорогостоящую и потенциально куративную терапию.

Нам кажется, что попытка изменения существующей практики, позволяющая спасти дополнительно около 40% потенциально курабельных больных в критических состояниях, обусловленных осложнениями интенсивной противоопухолевой терапии, является обоснованной не только с этической, но и с экономической точки зрения. Ведь она требует в большинстве случаев не столько финансовых затрат (и реаниматологи, и оборудование, и лекарственные препараты уже есть в большинстве клиник), сколько изменения отношения к подобным больным (и, разумеется, дополнительного обучения реаниматологов с учетом специфики целевого контингента пациентов). Результатом подобного изменения может явиться то, что немалые средства, затраченные на лечение больного на «дорезанимационном» этапе, не пропадут впустую.

## Л и т е р а т у р а

1. Скворцова Ю.В., Балашов Д.Н., Дьяконова Ю.Ю. и др. Синдромы эндотелиального повреждения после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: описание клинического случая. Онкогематология 2009;(1):29–39.
2. Naehm N., Reed M.D., Creger R.G. et al. Transfer of the hematopoietic stem cell transplant patient to the intensive care unit: does it really matter? Bone Marrow Transplant

- 2006;37:119–33.
3. Pene F., Aubron C., Azoulay E. et al. Outcome of critically ill allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation recipients. A reappraisal of indications for organ failure supports. J Clin Oncol 2006;24(4):643–9.
4. Kache S., Weiss I.K., Moore T.B. Changing outcomes for children requiring intensive care following hematopoietic stem cell transplantation. Pediatr Transplant 2006;10:299–303.

5. Van Gestel J.P.J., 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;36(10):2898–904.
6. Rubenfeld G.D., Crawford S.W. Withdrawing life support from mechanically ventilated recipients of bone marrow transplants: a case for evidence-based guidelines. Ann Intern Med 1996;125:625–33.