

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России  
Поступила 19.09.2019  
Принята к печати 18.11.2019

**Контактная информация:**  
Иванашкин Алексей Юрьевич, врач анестезиолог-реаниматолог, НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России.  
Адрес: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1  
E-mail: ivanashkin@mail.ru

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-1-122-130

# Дыхательная недостаточность у детей с онкогематологическими и иммунологическими заболеваниями и методы ее коррекции

А.Ю. Иванашкин<sup>1</sup>, В.В. Лазарев<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) на фоне инфекционного поражения легких – одна из основных причин летального исхода у детей с онкогематологическими и иммунологическими заболеваниями. Это связано с тем, что у 16–24% таких пациентов не удается скорректировать критическую гипоксемию традиционными методами искусственной вентиляции легких (ИВЛ). У пациентов с ОРДС методом выбора при лечении критической гипоксемии служит экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО), однако выраженная цитопения, иммуносупрессия и нарушения в системе гемостаза являются абсолютными противопоказаниями к ЭКМО в связи с высоким риском развития большого количества фатальных осложнений. Таким образом, остается актуальной проблема поиска альтернативных методов ИВЛ, направленных на улучшение оксигенации и газообмена при тяжелых формах ОРДС у детей с онкогематологическими и иммунологическими заболеваниями. Один из таких методов – сочетанная высокочастотная струйная вентиляция легких.

**Ключевые слова:** острый респираторный дистресс-синдром, искусственная вентиляция легких, высокочастотная вентиляция легких, сочетанная высокочастотная вентиляция легких, дети, онкогематология, иммунология.

Иванашкин А.Ю. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2020; 19 (1): 122–130.  
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-1-122-130

## Respiratory failure in children with oncohematological and immunological diseases: methods of treatment

A.Y. Ivanashkin<sup>1</sup>, V.V. Lazarev<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

<sup>2</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) against the background of a lung infection is one of the chief reasons for a fatal outcome in children with oncohematological and immunological diseases. This is due to the fact that in 16–24% of these patients, it is not possible to treat critical hypoxemia successfully using the traditional methods of mechanical ventilation (MV) of the lungs. For patients with ARDS, the method of choice for treating critical hypoxemia is extracorporeal membrane oxygenation (ECMO), but pronounced cytopenia, immunosuppression and hemostatic system disorders constitute absolute contraindications for ECMO, owing to a high risk of numerous fatal complications. Therefore, there remains currently a rather relevant problem: specifically, the search for alternative methods of mechanical ventilation, which would aim to improve oxygenation and gas exchange during severe forms of ARDS in children with oncohematological and immunological diseases. One of such methods is superimposed high-frequency jet ventilation (SHFJV).

**Key words:** acute respiratory distress syndrome, mechanical ventilation, high-frequency ventilation, superimposed high-frequency jet ventilation, children, oncohematology, immunology.

Ivanashkin A.Y., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology, 2020; 19 (1): 122–130.  
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-1-122-130

За последние несколько десятилетий смертность у детей с депрессиями кроветворения, гемобластомами и солидными образованиями снизилась с 85 до 25%, что обусловлено совершенствованием протоколов химиотерапии, применением более агрессивных методик лечения, улучшением качества сопроводительной терапии [1]. Вместе с тем большое количество осложнений остается значимой преградой на пути выздоровления детей с онкогематологическими и иммунологическими заболеваниями. От 40 до 70% всех осложнений приходится на инфек-

ционные процессы различной этиологии, которые являются главной причиной летального исхода, не связанного с прогрессией основного заболевания [2, 3]. Развитие инфекционных осложнений обусловлено индуцированной иммуносупрессией, нарушением целостности естественных анатомических барьеров, органическими нарушениями, обширными оперативными вмешательствами. Инфекционное поражение легких с развитием острой дыхательной недостаточности – наиболее частое осложнение у детей с онкогематологическими и иммунологи-

© 2020 by «D. Rogachev NMRCPOH»

Received 19.09.2019

Accepted 18.11.2019

**Correspondence:**  
Alexey Y. Ivanashkin, MD, Intensive Care Unit, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation.  
Address: Russia 117997, Moscow, Samory Mashela st., 1  
E-mail: ivanashkin@mail.ru

ческими заболеваниями и основная причина их перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии [4].

Нейтропения – один из основных факторов риска развития инфекционных осложнений в организме, частота которых начинает возрастать, когда число гранулоцитов становится менее 1000 в мм<sup>3</sup>, и значительно увеличивается, если их число менее 500 мм<sup>3</sup> [5]. Развитие инфекционного процесса в этих условиях носит стремительный характер, а его диагностика представляет собой достаточно сложную задачу и имеет свои особенности. Это связано со спецификой основного заболевания, отсутствием классических признаков воспаления и температурных реакций на фоне иммуносупрессии и проводимой стероидной терапии, отсутствием четко сформированного очага инфекции.

Поздняя диагностика и стремительное течение инфекционного процесса сопровождаются развитием сепсиса, септического шока и органной дисфункции, требующих проведения интенсивной терапии и протезирования нарушенных функций. Дети с нейтропенией и легочным повреждением имеют очень низкие показатели выживаемости, так как повреждение легких наиболее часто сопровождается развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [6]. Высокая летальность при этом регистрируется как у больных с солидными опухолями (80%), так и у пациентов с лейкозами (70%) и иммунодефицитами (82%) [7]. Наиболее неблагоприятный исход при развитии ОРДС отмечен у пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), летальность среди них достигает 95% [8].

#### **Патофизиологические, патоморфологические и клинические особенности повреждения системы дыхания у детей с онкогематологическими и иммунологическими заболеваниями**

Факторы, приводящие к развитию ОРДС, разнообразны; по механизму воздействия их можно разделить на факторы прямого и непрямого повреждающего действия [9, 10]. Особенностью течения ОРДС у детей с онкогематологическими и иммунологическими заболеваниями является полиэтиологичность повреждения легких с признаками одновременно как прямого, так и непрямого воздействия. В качестве этиологических факторов, иногда в совокупности, могут выступать бактерии, вирусы, грибы, препараты химиотерапии, элементы ионизирующей радиации [11]. Специфические причины, которые могут спровоцировать ОРДС у этих пациентов, – лучевая и химиотерапия, лейкостаз в легких при гиперлейкоцитарном синдроме, последствия ТГСК.

Постлучевой пульмонит – повреждение легочной ткани под воздействием высоких доз ионизирующей радиации – встречается в 15,4–61,0% случаев у пациентов, получавших лучевую терапию; у 3,7% из них это осложнение становится причиной смерти в связи с развитием тяжелой формы ОРДС [12]. Особенность ОРДС при постлучевом пульмоните состоит в том, что он может развиваться как сразу после облучения, так и через несколько недель от начала лучевой терапии [13].

У детей с лейкемией развитие тяжелого ОРДС и критической гипоксемии, требующей респираторной поддержки, возможно на фоне лейкостаза в легких, связанного с гиперлейкоцитарным синдромом. Гиперлейкоцитоз характеризуется повышением количества лейкоцитов более  $100,0 \times 10^9/\text{л}$  и встречается у 5–20% детей, страдающих лейкемией; чаще наблюдается у пациентов с острой лимфобластной лейкемией [14, 15].

ОРДС у пациентов после ТГСК может быть связан с идиопатической интерстициальной пневмонией (ИИП), которая развивается у 7,3% детей после ТГСК и представляет собой интерстициальное поражение легких, при котором не идентифицирована инфекционная патология. Клинические проявления ИПП варьируют от субклинического синдрома до острой необратимой гипоксемии [16, 17].

«Цитозаровое легкое» – это синдром, развивающийся у 5–20% детей после начала лечения высокими дозами цитозин-арабинозида (AraC). Клинически он характеризуется появлением одышки, сухого кашля, гипоксемии и других признаков дыхательной недостаточности. На рентгенологической картине легких визуализируются диффузные, двусторонние инфильтративные изменения в виде «снежной бури» или «белого легкого» [18–20].

В основе патогенеза «цитозарового легкого» лежит некардиогенный отек легких, развивающийся вследствие повышенной проницаемости легочных капилляров. Повреждение эндотелия сосудов может происходить в раннем периоде непосредственно под действием AraC либо через 7–14 дней от начала терапии в результате острого постстрептококкового повреждения эндотелия сосудов, вызванного *St. viridans* [21]. В качестве источника бактериемии выступают некротизированные слизистые ротовой полости и желудочно-кишечного тракта, колонизированные зеленым стрептококком [22].

Таргетная терапия – это современное направление молекулярной медицины, ориентированное на точечное воздействие на конкретные органы или ткани, в частности, на опухолевые клетки. Одна из основных групп таргетных препаратов – моноклональные антитела. Применение этих препаратов при лечении онкогематологических пациентов сопря-

жено с большим количеством различных осложнений, в том числе с развитием интерстициального пневмонита как компонента ОРДС [23]. Частота развития ОРДС при таргетной терапии невысока, но сопровождается высокой летальностью, которая достигает 1,2% [24].

Гистологические отличия ОРДС у онкогематологических пациентов заключаются в диффузном повреждении альвеол с образованием гиалиновых мембран и развитием массивного интерстициального отека, гибелью альвеолярных клеток 1-го типа, пролиферацией фибробластов и миофибробластов, развитием фиброза, что обуславливает более высокую летальность у этих пациентов [25].

Местное воспаление легочной ткани, которое усугубляется высокими пиковыми значениями давления при проведении искусственной вентиляции легких (ИВЛ), приводит к миграции в очаги воспаления макрофагов, нейтрофилов и лейкоцитов с последующим выбросом медиаторов воспаления – интерлейкина-1 (IL-1), интерлейкина-6 (IL-6), фактора некроза опухоли (TNF). Поврежденный аэрогематический барьер способствует переходу медиаторов воспаления в кровоток, приводя к развитию системно-воспалительной реакции и повреждению других органов и систем с развитием синдрома полиорганной недостаточности [26, 27].

Таким образом, сложность лечения ОРДС у этих пациентов обусловлена исходной тяжестью их состояния, полиэтиологичным повреждением аэрогематического барьера и связанных с этими особенностями гистологических изменений, сочетанием синдрома с поражением других органов и систем, сопутствующей иммуносупрессией, молниеносным течением и стертостью клинической картины всех инфекционных процессов. Все эти факторы обуславливают стремительный характер развития ОРДС с быстрым его переходом из одной клинической стадии в другую, что требует принятия срочных мер.

#### **Методы респираторной поддержки при лечении острого респираторного дистресс-синдрома**

На сегодняшний день при прогрессии дыхательной недостаточности инвазивная ИВЛ рассматривается как основной метод респираторной поддержки [28]. Трудность обеспечения адекватного газообмена при проведении ИВЛ у пациентов с тяжелым ОРДС обусловлена мозаичностью повреждения легочной ткани с формированием трех функциональных групп альвеол – в зависимости от степени их участия в газообмене. Непосредственно поврежденные участки легких представлены неаэрированными альвеолами, в которых отсутствует газообмен. Зона неповрежденной легочной ткани, которая непосредственно участвует в акте дыхания, представлена гиперэри-

рованными альвеолами. Существуют также плохо вентилируемые, или «хлопающие», альвеолы, газообмен в которых резко снижен [29]. Основная задача при проведении ИВЛ у пациентов с ОРДС – улучшение газообмена за счет увеличения числа вентилируемых альвеол, так как исход заболевания напрямую зависит от объема аэрированных участков легкого [30]. При тяжелом ОРДС для этого требуется респираторная поддержка с очень жесткими параметрами, что может спровоцировать вентилятор-ассоциированное механическое повреждение легких и привести к развитию баро-, волюмо-, ателектотравмы, а также к биологическому повреждению легких с нарушением вентиляционно-перфузионного соотношения и увеличением право-левого шунтирования крови в легких [31].

Вентилятор-ассоциированное повреждение легких обусловлено перераздуванием неповрежденных альвеол, разрушением их аэрогематического барьера, переходом плохо вентилируемых альвеол в разряд невентилируемых, выбросом огромного количества биологически активных веществ, что способствует усугублению тяжести ОРДС [32].

Таким образом, при лечении тяжелой дыхательной недостаточности задача врача интенсивной терапии заключается в том, чтобы, с одной стороны, используя методы ИВЛ, улучшить легочный газообмен и обеспечить приемлемый газовый состав крови, а с другой – минимизировать развитие вентилятор-ассоциированного повреждения легких, а также исключить пагубное влияние механической вентиляции на функционирование других органов и систем [33].

Для предотвращения вентилятор-ассоциированного повреждения легких разработана так называемая стратегия «протективной» ИВЛ, которая основана на данных, полученных в результате крупного многоцентрового рандомизированного исследования *ARDS Network*. Это исследование показало, что у пациентов с ОРДС ИВЛ с использованием меньших, чем традиционно, дыхательных объемов приводит к снижению летальности на 22% и увеличивает число дней без ИВЛ [34]. Кроме того, при проведении ИВЛ с использованием малых дыхательных объемов в крови и бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ) отмечено снижение провоспалительных цитокинов, что в свою очередь приводит к минимизации последствий «цитокинового шторма» [35].

В основе «протективной» стратегии ИВЛ лежит принцип обеспечения минимально достаточной оксигенации с использованием малого (не более 6–8 мл/кг идеальной массы тела) дыхательного объема ( $V_t$ ), минимально достаточного для поддержания альвеол в открытом состоянии, положительного давления в конце выдоха (*PEEP*) и давления

плато ( $P_{plateau}$ ) менее 30 см вод. ст. [10]. Однако само по себе снижение  $V_t$  или увеличение  $PEEP$  эффективно только в том случае, если это связано со снижением показателя *driving pressure* ( $\Delta P$ ) [36], отражающего соответствие дыхательного объема, функциональной остаточной емкости легких и зависящего от комплайенса респираторной системы ( $Crs$ ) и дыхательного объема ( $V_t$ ):  $\Delta P = V_t/Crs$ .

Существует прямая зависимость исхода заболевания от значения  $\Delta P$ : более низкая выживаемость наблюдается среди пациентов с более высоким  $\Delta P$ , а более высокая выживаемость – среди пациентов с более низким  $\Delta P$ , независимо от сопутствующих вариаций  $PEEP$  и  $P_{plateau}$ . У пациентов без самостоятельных вдохов  $\Delta P$  может быть рассчитана как разница между  $P_{plateau}$  и  $PEEP$  [37].

Существуют и отрицательные стороны использования «протективной» стратегии ИВЛ. При тяжелой форме ОРДС и выраженной гипоксемии использование малых  $V_t$ , стремление обеспечить низкие значения  $\Delta P$  и  $P_{plateau}$  приводят к снижению минутного объема вентиляции и, как следствие, к неконтролируемой гиперкапнии. Количество осложнений при данном методе ИВЛ тоже достаточно высокое, а летальность при тяжелых формах ОРДС достигает 16–31%, так как у части пациентов не удается скорректировать критическую гипоксемию никакими традиционными способами ИВЛ [6, 34]. При неэффективности традиционной ИВЛ у пациентов с тяжелым ОРДС возможно использование альтернативных методов оксигенации, таких как высокочастотная искусственная вентиляция легких (ВЧИВЛ), экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО).

ЭКМО – это метод искусственного увеличения уровня парциального напряжения  $O_2$  и снижения  $CO_2$  в крови путем ее прохождения через мембранный оксигенатор и возврат оксигенированной, декарбоксилированной «артериализованной» крови в системный кровоток [38]. У пациентов с тяжелыми формами ОРДС этот метод позволяет обеспечить достаточную оксигенацию крови и элиминацию  $CO_2$ , увеличивая выживаемость этих пациентов. Исследование CESAR продемонстрировало, что в специализированных центрах терапия ЭКМО может улучшить долгосрочный результат у пациентов с ОРДС, увеличивая выживаемость до 55%. Однако в том же исследовании продемонстрирована 17,8%-я летальность, связанная с развитием различных осложнений, опосредованных самой процедурой ЭКМО [39]. Основные причины летальных исходов, непосредственно связанных с методикой ЭКМО, – инфекционные осложнения и массивные кровотечения, совокупная частота которых достигает 30–48% [40].

Таким образом, использование ЭКМО возможно

не у всех пациентов. К абсолютным противопоказаниям к началу ЭКМО относятся: состояния, при которых противопоказана антикоагулянтная терапия; терминальное состояние; респираторный индекс ( $paO_2/FiO_2$ ) менее 100 на протяжении 10 дней у детей или 5 дней – у взрослых; синдром полиорганной недостаточности; неконтролируемый метаболический ацидоз; иммуносупрессия; повреждение ЦНС; возраст более 70 лет [41, 42]. Рефрактерная дыхательная недостаточность в первые 6 мес. после аллогенной трансплантации костного мозга также рассматривается как абсолютное противопоказание к ЭКМО (выживаемость < 5%) [43, 44].

Достаточно большая группа пациентов с тяжелыми формами ОРДС требует применения альтернативных методов оксигенации, но имеет относительные или абсолютные противопоказания к экстракорпоральным технологиям – это пациенты с тромбоцитопенией и нейтропенией, пациенты после ТГСК, больные с явлениями полиорганной недостаточности. Применение у них ЭКМО для коррекции артериальной гипоксемии малоэффективно и затратно, сопровождается большим количеством осложнений и высокой летальностью, связанных непосредственно с проведением самой процедуры. Кроме того, ЭКМО – достаточно дорогая, высокотехнологичная процедура; в учреждениях здравоохранения, оказывающих специализированную и первичную медико-санитарную помощь, не всегда есть возможности применять данную методику.

Вопрос о методах поддержания адекватного газообмена у пациентов с тяжелыми формами ОРДС, которым не удается обеспечить адекватную вентиляцию с помощью традиционных методов ИВЛ и которые имеют противопоказания к экстракорпоральным методикам оксигенации, остается актуальным. Для обеспечения вентиляции у этих пациентов применяют альтернативный метод ИВЛ – высокочастотную искусственную вентиляцию легких. Этот термин объединяет различные методы ИВЛ, при которых используют супрафизиологические частоты дыхания (от 1 до 120 Гц) и низкие дыхательные объемы, иногда меньшие, чем объем анатомического мертвого пространства [33]. ВЧИВЛ – достаточно эффективный метод протезирования функции легких у этих пациентов, который обеспечивает адекватную вентиляцию, используя низкие дыхательные объемы, высокое  $PEEP$  и низкие значения  $\Delta P$ , что позволяет избежать вентилятор-ассоциированного повреждения легких.

Основная цель при применении ВЧИВЛ – улучшение газообмена и профилактика вентилятор-ассоциированного повреждения легких путем снижения  $\Delta P$  и уменьшения  $P_{plateau}$  по мере возрас-

тания частоты осцилляций. При частоте 60–100 вдохов/мин происходит сближение показателей  $P_{mean}$  и  $autoPEEP$  до  $\pm 0,2$  см вод. ст. [45]. Использование малых дыхательных объемов, низкие пиковые значения и особенности газообмена делают метод ВЧИВЛ потенциально идеальным режимом для предотвращения вентилятор-ассоциированного повреждения легких и обеспечения адекватной оксигенации у пациентов с тяжелой формой ОРДС.

Современное представление о физиологии газообмена при ВЧИВЛ основано на семи основных механизмах:

- турбулентность в крупных дыхательных путях, вызывающая усиленное перемешивание;
- прямая вентиляция рядом расположенных альвеол;
- турбулентный поток с боковым конвективным перемешиванием;
- *pendelluft* (асинхронный поток между альвеолами из-за разности сопротивлений воздушному потоку);
- смешивание газа из-за разности скоростей в осевом направлении (что приводит к потоку «свежего» газа в направлении альвеол вдоль внутренней части дыхательных путей и потоку «альвеолярного» газа от альвеол вдоль наружной стенки);
- ламинарный поток с боковым переносом путем диффузии (дисперсия Тайора);
- прямая вентиляция через прямые сообщения между соседними альвеолами [46].

Применение изолированной ВЧИВЛ обеспечивает адекватную оксигенацию у пациентов с ОРДС, однако попытки улучшить оксигенацию крови у пациентов с рефрактерной гипоксемией путем увеличения частоты осцилляций более 15 Гц приводят к снижению альвеолярной вентиляции и неуправляемой гиперкапнии [47–49]. Это связано с тем, что эффективность элиминации  $CO_2$  зависит прежде всего от величины  $V_t$ , а не от частоты осцилляций. Кроме того, увеличение частоты осцилляций приводит к расширению верхних дыхательных путей, увеличению их объема, что связано с рефлексорной релаксацией мышечного слоя трахеи и высокими значениями  $autoPEEP$ , а это также сопровождается снижением объема газа, поступающего в дистальные отделы дыхательных путей, и накоплением  $CO_2$  [50, 51]. Понимание патогенеза дыхательной недостаточности и респираторной патофизиологии и стремление минимизировать вентилятор-ассоциированное повреждение легких во время терапии ОРДС и объединить полезные свойства ВЧИВЛ привели к созданию методов респираторной терапии, сочетающих в себе принципы высокочастотной и традиционной ИВЛ.

Значительный интерес при лечении ОРДС у взрослых и детей представляет метод сочетанной высокочастотной струйной ИВЛ (СВСИВЛ), то есть одновременной вентиляции легких двумя потоками – нормочастотным и высокочастотным. Непрерывный высокочастотный поток, который поступает в легкие с большой скоростью и частотой от 80 до 1200 циклов в минуту, накладывается на фазы вдоха и выдоха низкочастотной вентиляции. Низкочастотный поток приводит к фазовым изменениям давления в дыхательных путях, аналогичным обычной вентиляции, и обеспечивает верхний уровень давления, а высокочастотный поток формирует положительное давление в конце выдоха [52].

Впервые такое сочетание методик респираторной терапии предложил Ш.Э. Атаханов в 1985 году. Он использовал схему, при которой в адаптер респиратора вставляют канюлю, через которую подают прерывистую струю кислорода, – это приводило к улучшению артериальной оксигенации у большинства больных [53]. Позже, в процессе усовершенствования методики СВСИВЛ, была разработана специальная трехпросветная интубационная трубка, через широкий канал которой подается поток воздуха объемом респиратором и происходит выдох в атмосферу, а через узкий подводится пульсирующий поток от ВЧ-респиратора; третий канал предназначен для измерения давления в просвете трахеи [54]. В основе газообмена при проведении СВСИВЛ лежат те же механизмы, что и при всех режимах ВЧИВЛ, а их сочетание с методом конвекции позволяет устранить серьезное побочное явление, развивающееся при проведении изолированных методов ВЧИВЛ, – неконтролируемую гиперкапнию [55]. Высокоростная струя газа в сочетании с высокой частотой осцилляций способствует улучшению оксигенации артериальной крови, что происходит за счет улучшения смешивания газа вдыхаемого объема с газом остаточного объема и равномерного его распределения по всей неповрежденной площади легочной ткани [56].

При изучении влияния метода СВСИВЛ на оксигенацию и вентиляцию оказалось, что увеличение частоты высокочастотных колебаний до 600 мин приводит к более чем 30-кратному снижению  $V_t$  и увеличению объема грудной клетки в конце выдоха, что обеспечивает адекватную оксигенацию и вентиляцию даже при низком  $V_t$  [57]. В то же время наложение высокочастотного потока на нормочастотный позволяет достичь адекватной элиминации  $CO_2$  и при более высоких значениях частоты дыхания, что значительно улучшает вентиляцию и газообмен [58].

На сегодняшний день СВСИВЛ – относительно новый и не до конца изученный метод при ИВЛ у



пациентов с различной патологией дыхания. Одно из первых клинических исследований эффективности использования СВСИВЛ при тяжелой легочной патологии опубликовано в 1995 году. Авторы показали, что у пациентов с ОРДС при неэффективности традиционных методов ИВЛ переход на СВСИВЛ улучшал оксигенацию, при этом отмечали снижение пикового и среднего давления в дыхательных путях. Исследователи сделали вывод о том, что СВСИВЛ может стать альтернативным режимом вентиляции у критически больных пациентов при неэффективности традиционных методов ИВЛ [59]. В других работах показано, что данный метод можно использовать даже как альтернативу ЭКМО у пациентов с тяжелым ОРДС [60]. По сравнению с ЭКМО он проще в применении, связан с меньшим количеством осложнений, экономически более эффективен, его может использовать в лечебных учреждениях, оказывающих как высокотехнологичную, так и специализированную медицинскую помощь. СВСИВЛ – альтернативный подход к улучшению функции легких и оксигенации у пациентов, страдающих ОРДС [61].

Дальнейшее исследование показало, что СВСИВЛ малыми дыхательными объемами на фоне более высокого среднего давления в дыхательных путях осуществляется в так называемом «окне безопасности» на кривой «давление–объем» и тем самым улучшает рекрутирование альвеол, снижает вероятность их коллапсирования в момент выдоха и предотвращает развитие вентилятор-ассоциированного повреждения легких и внутриальвеолярного отека, обеспечивает более эффективный газообмен. Кроме того, вентиляция с более низкими значениями  $P_{peak}$  приводит к снижению транспульмонального давления и незначительно влияет на центральную гемодинамику. При использовании СВСИВЛ не происходит повреждения эпителия альвеол и выброса в системный кровоток медиаторов воспаления, так как вентиляцию проводят с низким  $\Delta P$ , что предотвращает развитие системного воспалительного ответа.

СВСИВЛ – относительно простой в использовании метод ИВЛ; к его преимуществам можно отнести также отсутствие герметичности системы, что обеспечивает отличную синхронизацию пациента с респиратором; возможность санации верхних дыхательных путей, не прекращая вентиляцию легких; уменьшение сброса газа при негерметичных легких; возможность обеспечивать адекватный газообмен при низких значениях  $P_{peak}$  [50]. Еще одна особенность СВСИВЛ – улучшение отделения мокроты от слизистой дыхательных путей и облегчение ее эвакуации из альвеолярного пространства, что увеличивает количество аэрированных альвеол. Это обусловлено воздействием пульсирующих импульсов и разностью давления между

альвеолярным пространством и верхними дыхательными путями [31].

До недавнего времени применение СВСИВЛ было ограничено по нескольким причинам. Во-первых, отсутствовал аппарат ВЧИВЛ, который сочетал бы в себе возможности использования одновременно низкочастотного и высокочастотного режимов. Во-вторых, не была решена проблема адекватного увлажнения и согревания газовой смеси. С развитием современных технологий обе эти проблемы решены.

Среди недостатков СВСИВЛ можно отметить сложность измерения дыхательного объема, минутной вентиляции и остаточной емкости легких, поскольку вентиляция проводится по открытому контуру, и объем газа, поступающий из инжекторной канюли, не соответствует дыхательному объему, представленному в легких [58]. При длительной СВСИВЛ возможно также развитие воспаления слизистой трахеи с переходом в некротический трахеобронхит, что обусловлено высоким потоком газовой смеси, неэффективным ее увлажнением и согреванием. Правильное увлажнение газа в современных аппаратах ВЧИВЛ снижает вероятность данного осложнения [62, 63].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Особенности патогенеза, патоморфологии, тяжести и быстроты развития клинической картины ОРДС у детей с онкогематологическими и иммунологическими заболеваниями, бесперспективность использования у них экстракорпоральных методик оксигенации заставляют искать альтернативные методы респираторной поддержки, которые могли бы обеспечить адекватный газообмен у этих пациентов. Имеющиеся исследования дают основания считать, что для больных с тяжелыми заболеваниями легких и низкой податливостью легочной ткани СВСИВЛ – более эффективный метод по сравнению с традиционной ИВЛ и другими способами высокочастотной вентиляции, так как позволяет снизить  $\Delta P$  и проводить вентиляцию с  $V_t < 3$  мл/кг, обеспечивая адекватную вентиляцию и оксигенацию.

Возможно, СВСИВЛ найдет применение при лечении ОРДС у пациентов с онкогематологическими и иммунологическими заболеваниями, так как эти пациенты фактически не имеют другой альтернативы традиционной ИВЛ в случае ее неэффективности. Тем не менее проведенные исследования не позволяют сделать окончательный вывод об эффективности данного метода ИВЛ при лечении ОРДС. Нет ни одной работы, в которой описаны возможности СВСИВЛ при лечении ОРДС у детей с онкогематологическими и иммунологическими заболеваниями. Необходимы дополнительные изыскания в этом направлении.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

## ORCID

Ivanashkin A.Y. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4348-4573>

Lazarev V.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8417-3555>

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## Литература

1. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Самочатова Е.В. Сопроводительная терапия и контроль инфекций при гематологических и онкологических заболеваниях. – М.: Медпрактик; 2008.
2. Garner J.S., Jarvis W.R., Emori T.G., Horan T.C., Hughes J.M. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 1988; 16 (3):128–40.
3. Barzilai A. 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 26–29 September 1999, San Francisco. *Isr Med Assoc J* 2000; 2 (4): 332–3.
4. Oppenheim B., Anderson H., Freifeld A., Marchigiani D., Walsh T., Chanock S., et al. Management of febrile neutropenia in low risk cancer patients A double-blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. *Thorax* 2000; 55 (1): 63–9.
5. Лабинская А.С. Руководство по медицинской микробиологии. – М.: Бином; 2014.
6. Phua J., Badia J.R., Adhikari N. Has mortality from acute respiratory distress syndrome decreased over time?: A systematic review. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179 (3): 220–7.
7. DeBruin W., Notterman D., Magid M., Godwin T., Johnston S. Acute hypoxemic respiratory failure in infants and children: clinical and pathologic characteristics. *Crit Care Med* 1992; 20 (9): 1223–34.
8. Bojko T., Notterman D., Greenwald B., De Bruin W., Magid M., Godwin T. Acute hypoxemic respiratory failure in children following bone marrow transplantation: an outcome and pathologic study. *Crit Care Med* 1995; 23 (4): 755–9.
9. Atabai K., Matthay M. The pulmonary physician in critical care 5: Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: Definitions and epidemiology. *Thorax* 2002; 57 (5): 452–8.
10. Власенко А.В., Гаврилин С.В., Гельфанд Б.Р., Еременко А.А., Заболотских И.Б., Зильбер А.П. и соавт. Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома. Клинические рекомендации 2015; 1–38. <http://www.far.org.ru/recomendation>
11. Сотников А.В. Жизнеугрожающие осложнения у детей после химиотерапии по поводу онкологических заболеваний / Дисс. на соиск. учен. степ. д-ра мед. наук. – М.: ФГБУ Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина, 2014.
12. Семищева Н.Л., Карапетян Е.И., Мальцев Т.А. Постлучевой пневмонит в практике пульмонолога. Бюллетень физиологии и патологии дыхания 2014; 53: 137–42.
13. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Самочатова Е.В. Сопроводительная терапия и контроль инфекций при гематологических и онкологических заболеваниях. – М., 2008. Вып. Медпрактик, 448 с.
14. Румянцев А.Г., Самочатова Е.В. Практическое руководство по детским болезням. Гематология/онкология детского возраста, т. 4. – М.: ИД Медпрактика, 2004.
15. Lichtman M.A., Rowe J.M. Hyperleukocytic leukemias: rheological, clinical, and therapeutic considerations. *Blood* 1982; 60: 279.
16. Румянцев А.Г., Масчан А.А. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей. – М.: Медицинское информационное агентство; 2003.
17. Kantrow S.P., Hackman R.C., Boeckh M. Idiopathic pneumonia syndrome: changing spectrum of lung injury after marrow transplantation. *Transplantation* 1997; 63 (8): 1079–86.
18. Tham R. Pulmonary Complications of Cytosine-Arabinoside Therapy: radiographic findings. *AJR Am J Roentgenol* 1987; 149 (1): 23–7.
19. Shearer P., Shearer P., Katz J., Boze-man P., Jenkins J., Laver J., et al. Pulmonary insufficiency complicating therapy with high dose cytosine arabinoside in five pediatric patients with relapsed acute myelogenous leukemia. *Cancer* 1994; 74 (7): 1953–8.
20. Andersson B.S., Cassian Y., Keating M.J. Fatal pulmonary failure complicating high-dose cytosine arabinoside therapy in acute leukemia *Cancer* 1990; 65 (5): 1079–84.
21. Kern W., Kurrle E., Vanek E. High risk of streptococcal septicemia after high dose cytosine arabinoside treatment for acute myelogenous leukemia. *Klin Wochenschr* 1987; 65 (16): 773–80.
22. Marron A., Carratala J. Serious complications of bacteremia caused by Viridans streptococci in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2000; 31 (5): 1126–30.
23. Arora R., Kisiel M., Maccoll C. Panitumumab-induced pulmonary toxicity 2019; 26 (5): 700–2.
24. Ishiguro M., Watanabe T., Yamaguchi K., Satoh T., Ito H., Seriu T., et al. A Japanese post-marketing surveillance of cetuximab (Erbixw®) in patients with metastatic colorectal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2012; 42 (4): 287–94.
25. Thille A.W., Esteban A., Fernández-Segoviano P., Rodriguez J.-M., Aramburu J.-A., Vargas-Errázuriz P., et al. Chronology of histological lesions in acute respiratory distress syndrome with diffuse alveolar damage: A prospective cohort study of clinical autopsies. *Lancet Respir Med* 2013; 1 (5): 395–401.
26. Curley G.F., Laffey G.J., Zhang H., Arthur S., Slutsky S.A. Biotrauma and Ventilator-Induced Lung Injury: Clinical Implications. *Chest Elsevier Inc* 2016; 150 (5): 1109–17.
27. Tremblay L., Valenza F., Ribeiro S.P., Li J., Slutsky A.S. Injurious ventilatory strate-

- gies increase cytokines and c-fos m-RNA expression in an isolated rat lung model. *J Clin Invest* 1997; 99 (5): 944–52.
28. Ranieri V., Rubenfeld G. Acute Respiratory Distress Syndrome. *Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children*. JAMA 2012; 307 (23): 2525–33.
  29. Sakr Y., Vincent J.L., Reinhart K., Groeneweld J., Michalopoulos A., Sprung C.L., et al. High tidal volume and positive fluid balance are associated with worse outcome in acute lung injury. *Chest The American College of Chest Physicians* 2005; 128 (5): 3098–108.
  30. Gattinoni L. Lung Recruitment in Patients with the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 2006; 354 (17): 1609–19.
  31. Кассиль В.Л., Выжигина М.А. Искусственная и вспомогательная вентиляция легких. Руководство для врачей. – М.: Медицина; 2004.
  32. Nieszkowska A., Lu Q., Vieira S., Elman M., Fetita C., Rouby J.J., et al. Incidence and regional distribution of lung overinflation during mechanical ventilation with positive end-expiratory pressure. *Crit Care Med* 2004; 32 (7): 1496–503.
  33. Михельсон В.А., Гребенникова В.А. Анестезиология и интенсивная терапия в педиатрии. – М.: МЕДпресс-информ; 2009.
  34. Brower R.G., Matthay M.A., Morris A., Schoenfeld D., Thompson B.T., Arthur Wheeler A. ARDS Network. Ventilation With Lower Tidal Volumes As Compared With Traditional Tidal Volumes for ALI and the ARDS. *N Engl J Med* 2000; 342 (18): 1301–8.
  35. Ranieri V.M., Suter P.M., Tortorella C., De Tullio R., Dayer M.J., Brienza A., et al. Effect of Mechanical Ventilation on Inflammatory Mediators in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA* 1999; 281 (1): 54–61.
  36. Marcelo B.P., Maureen O.M., Slutsky A.S. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2014; (372) 8: 747–55.
  37. Laffey J., Bellani G., Pham T., Fan E., Madotto F., Bajwa E., et al. Potentially modifiable factors contributing to outcome from acute respiratory distress syndrome: the LUNG SAFE study. *Intensive Care Med Springer Berlin Heidelberg* 2016; 42 (12): 1865–76.
  38. Периферическая вено-артериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация перед трансплантацией сердца. Клинические рекомендации. Общероссийская общественная организация трансплантологов «Российское трансплантологическое общество» – М., 2015.
  39. Peek G.J., Mugford M., Tiruvoipati R. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet Elsevier Ltd* 2009; 374 (9698): 1351–63.
  40. Lindén V.B., Lidegran M.K., Frisén G. ECMO in ARDS: A long-term follow-up study regarding pulmonary morphology and function and health-related quality of life. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009; 53 (4): 489–95.
  41. Schmidt M., Bailey M., Sheldrake J. Predicting survival after extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory failure: The Respiratory Extracorporeal Membrane Oxygenation Survival Prediction (RESP) score. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189 (11): 1374–82.
  42. Enger T.B., Philipp A., Videm V. Prediction of mortality in adult patients with severe acute lung failure receiving veno-venous extracorporeal membrane oxygenation: A prospective observational study. *Crit Care* 2014; 18 (2): 67.
  43. MacLaren G. When to initiate ECMO with low likelihood of success. *Crit Care* 2018; 22 (1): 12–4.
  44. Gupta M., Shanley T.P., Moler F.W. Extracorporeal life support for severe respiratory failure in children with immune compromised conditions. *Pediatr Crit Care Med* 2008; 9 (4): 380–5.
  45. Конторович М.Б. Физиологические эффекты и клиническое применение высокочастотной струйной ИВЛ / Дисс. на соиск. учен. степ. док. мед. наук. – Екб.: ГБОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия, 2012.
  46. Slutsky A.S., Drazen J.M. Ventilation with small tidal volumes. *New England Journal of Medicine* 2002; 347 (9): 630–31.
  47. Biro P., Wiedemann K. Jetventilation und Anästhesie für diagnostische und therapeutische Eingriffe an den Atemwegen. *Anaesthesist* 1999; 48 (9): 669–85.
  48. Lin E.S., Jones M.J., Mottram S.D., Smith B.E., Smith G. Relationship between resonance and gas exchange during high frequency jet ventilation. *Br J Anaesth Oxford University Press* 1990; 64 (4): 453–9.
  49. Rouby J., Fuscaldi J., Bourgain J., Viars P. High-frequency jet ventilation in postoperative respiratory failure: determinants of oxygenation. *Anesthesiology* 1983; 59 (4): 281–7.
  50. Акалаев П.Н., Сабиров Д.М. Высоко-частотная вентиляция легких: новое – это хорошо забытое старое. *Вестник экстренной медицины* 2013; 4: 27–9.
  51. Brusasco V., Knopp T.J., Rehder K. Gas transport during high-frequency ventilation. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1983; 55 (2): 472–8.
  52. Friedrich G., Mausser G., Gugatschka M. Die Jet-Ventilation in der operativen Laryngologie. Jet ventilation in laryngotracheal surgery. *HNO* 2008; 56 (12): 1197–206.
  53. Атаханов Ш.Э. Способ сочетанной традиционной высокочастотной искусственной вентиляции легких. *Анестезиология и реаниматология* 1985; 4: 27–9.
  54. Zeravik J., Pfeiffer U.J. Efficacy of high frequency ventilation combined with volume controlled ventilation in dependency of extravascular lung water. *Acta Anaesthesiol Scand* 1989; 33 (7): 568–74.
  55. Chakrabarti M.K., Loh L., Gilchrist I. High Frequency Ventilation and Gas Diffusion. *Acta Anaesthesiol Scand* 1984; 28 (5): 544–8.
  56. Kirby R. High-frequency positive-pressure ventilation (HFPPV): what role in ventilatory insufficiency? *Anesthesiology* 1980; 52 (2): 109–10.
  57. Sütterlin R., LoMauro A., Gandolfi S., Priori R., Aliverti A., Frykholm P., et al. Influence of tracheal obstruction on the efficacy of superimposed high-frequency jet ventilation and single-frequency jet ventilation. *Anesthesiology* 2015; 123 (4): 799–809.
  58. Sutterlin R., Priori R., Larsson A., LoMauro A., Frykholm P., Aliverti A.



- Frequency dependence of lung volume changes during superimposed high-frequency jet ventilation and high-frequency jet ventilation. *Br J Anaesth* Elsevier 2014; 112 (1): 141–9.
59. Schragl E., Donner A., Kashanipour A., Aloy A. Preliminary experiences with superimposed high-frequency jet ventilation in intensive care. *Anaesthesist* 1995; 44 (6): 429–35.
60. Bingold T., Scheller B., Wolf T., Meier J., Koch A., Zacharowski K., et al. Superimposed high-frequency jet ventilation combined with continuous positive airway pressure/assisted spontaneous breathing improves oxygenation in patients with H1N1-associated ARDS. *Ann Intensive Care* 2012; 2 (1): 1–5.
61. Davies A.R., Angus D.C. Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A(H1N1) acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 2009; 302 (17): 1888–95.
62. Chung K., Wolf S., Renz E., Allan P., Aden J., Merrill G., et al. High-frequency percussive ventilation and low tidal volume ventilation in burns: A randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2010; 38 (10): 1970–7.
63. Kraincuk P., Kepka A., Ihra G., Schabernig C., Aloy A. A new prototype of an electronic jet-ventilator and its humidification system. *Crit Care* 1999; 3 (4): 101–10.

## Правила оформления статей

**1. Статья должна быть представлена в электронном виде (в отдельных файлах: текст статьи со списком литературы, таблицы, графики, рисунки, подписи к рисункам, резюме).** Все страницы пронумерованы.

Шрифт – Times New Roman, 14 пунктов, 1,5 интервала.

**2. На 1-й странице: название статьи, инициалы и фамилии всех авторов, полное название учреждений, в которых выполнена работа, их полный адрес с индексом.**

В конце статьи: контактные телефоны, рабочий адрес с указанием индекса, факс, адрес электронной почты и фамилия, имя, отчество, занимаемая должность, ученая степень, ученое звание авторов.

**3. Объем статей: оригинальная – не более 12 стр.; описание наблюдений, заметки из практики – не более 5 стр.; обзор литературы – до 20 стр.**

К статье должно быть приложено резюме на русском и английском языках: название статьи, фамилии и инициалами авторов, название учреждений, содержание работы; для оригинальных статей – структурированное резюме (введение, материалы и методы, результаты и т.д.). Объем резюме – до 1500 знаков с пробелами; количество ключевых слов – до 10.

**4. Иллюстративный материал:**

- фотографии должны быть контрастными; рисунки, графики и диаграммы – четкими;
- фотографии представляются в оригинале или электронном виде в формате TIFF, JPG, CMYK с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм);
- графики, схемы и рисунки – в формате EPS. Adobe Illustrator 7.0–10.0.
- Все рисунки должны быть пронумерованы и снабжены подрисуночными подписями на отдельном листе, фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита. Все сокращения и обозначения, использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисуночной подписи;
- все таблицы пронумерованы, иметь название; все сокращения расшифрованы в примечании к таблице;
- ссылки на таблицы, рисунки и др. иллюстративные материалы приводятся по тексту статьи в круглых скобках.

**5. Единицы измерений даются в СИ.**

Аббревиатуры в тексте полностью расшифрованы при первом употреблении. Использование необщепринятых сокращений не допускается. Название генов пишется курсивом, название белков – обычным шрифтом.

**6. Список цитируемой литературы:**

- список ссылок в порядке цитирования; все источники пронумерованы, их нумерация должна строго соответствовать нумерации в тексте статьи;
- для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 6, указывают первые 6, далее «и др.» в русском или «et al.» – в английском тексте);
- при ссылке на статьи из журналов указывают название статьи; журнала, год, том, номер выпуска, страницы;
- при ссылке на монографии указывают полное название книги, место издания, название издательства, год издания;
- при ссылке на авторефераты диссертаций – полное название работы, докторская или кандидатская, год и место издания;
- при ссылке на данные, полученные из Интернета, указывают электронный адрес цитируемого источника;
- все ссылки на литературные источники печатают арабскими цифрами в квадратных скобках: например [5];
- количество цитируемых работ: в оригинальных статьях желательно не более 20–25 источников, в обзорах литературы – не более 60.

**7. Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.**

**8. Все статьи, в том числе подготовленные аспирантами и соискателями ученой степени кандидата наук по результатам собственных исследований, принимаются к печати бесплатно, в порядке общей очереди.**

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются. Все поступающие статьи рецензируются. Присланные материалы обратно не возвращаются. Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.

Электронная почта: [journal@fnkc.ru](mailto:journal@fnkc.ru)