

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИСХОДА КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ У ДЕТЕЙ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ И ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В. Делягин, доктор медицинских наук, профессор,
И. Хамин, кандидат медицинских наук,
С. Олимпиева, кандидат биологических наук,
В. Киликовский, кандидат биологических наук,
И. Акостелова

Федеральный научно-клинический центр детской гематологии,
онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, Москва

E-mail: delyagin-doktor@yandex.ru

Комплекс лабораторных показателей (количество лейкоцитов, тромбоцитов, активированное частичное тромбопластиновое время, концентрация билирубина, лактатдегидрогеназы, лактата), определяемых в первые 7 дней пребывания детей в отделении реанимации и интенсивной терапии, позволяет прогнозировать исходы при онкологических заболеваниях (чувствительность – 87%, от 78 до 93%), специфичность – 90% (от 82 до 95%).

Ключевые слова: онкология, дети, критические состояния, исходы, прогноз.

Современные методы лечения онкологических и гематологических заболеваний значительно улучшили их прогноз [1], но применение этих методов может обусловить повышение частоты осложнений и жизнеугрожающих событий: в первые 3 года заболевания в 38% наблюдений возникает настоятельная необходимость госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [2]. В связи с актуальностью получения прогноза неблагоприятного исхода в возможно более ранние сроки созданы достаточно эффективные прогностические шкалы, в которых используются клиничко-лабораторные показатели. Однако многие показатели, входящие в стандартные шкалы, значительно изменяются под влиянием терапии [3], что в наибольшей степени выражено у детей, попадающих в ОРИТ с обострением заболевания или после кондиционирования и проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. В результате может быть недооценен риск летального исхода, т.е. актуальна проблема создания новых моделей прогнозирования.

Нашей целью было определить лабораторные показатели, наиболее значимые с точки зрения прогноза в ранние сроки пребывания детей с онкологической патологией в ОРИТ. Использовали данные лабораторных анализов 83 детей, находившихся в ОРИТ Федерального научно-клинического центра гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия

Рогачева в 2012–2014 гг.; данные брали из Медицинской информационной системы Центра.

В зависимости от исходов пациентов подразделили на 2 группы – неблагоприятный (летальный, 1-я группа) и благоприятный (перевод в другое отделение, 2-я группа). 1-ю группу (n=45) составили 30 мальчиков и 15 девочек в возрасте в среднем 6,5±0,9 года, 2-ю (n=38) – 22 мальчика и 16 девочек в возрасте в среднем 5,7±0,9 года. Дети находились в лечебном учреждении в связи с онкологическими и гематологическими заболеваниями. У подавляющего большинства больных с опухолевыми заболеваниями системы крови были острый лимфобластный и острый миелоидный лейкоз, лимфомы Ходжкина и неходжкинские лимфомы, солидные новообразования (костные саркомы, нейробластомы, саркомы мягких тканей, нефробластомы, гепатобластомы), апластическая анемия.

Все больные поступали в отделение в тяжелом состоянии с показаниями к искусственной вентиляции легких (ИВЛ), что являлось основным критерием включения в исследование. В исследование не включали лиц старше 18 лет, а также пациентов, находившихся в ОРИТ менее 12 ч.

Лабораторные исследования проводились с помощью оборудования для экспресс-диагностики. Биохимические показатели исследовали на автоматическом биохимическом анализаторе Cobas 111, показатели кислотно-щелочного

состояния (КЩС), газы крови и электролиты определяли на газоанализаторе ABL 800 FLEX. Общий анализ крови проводили на аппарате SYSMEXXS-1000i; для исследования системы гемостаза использовали ACL TOP 300 или ACL Elite PRO.

Кровь для исследования брали утром – в 6.00. В рамках исследования оценивали лабораторные показатели накануне поступления в ОРИТ и за 1-ю неделю пребывания в нем.

Качественные и количественные параметры вносились в электронную таблицу Microsoft Excel. Для статистического анализа и построения графиков использовали пакет программ MSEXcel 2007 и Statistica 7.0. Различия считали статистически значимыми при p<0,05. Для проверки нормальности распределения количественных признаков применяли непараметрический критерий Колмогорова–Смирнова. Для всех исследуемых параметров рассчитывались: при нормальном распределении – среднее значение, стандартное отклонение, при распределении, отличающемся от нормального, – медиана, 95% доверительный интервал.

При сравнении групп пациентов использовали статистический непараметрический критерий Фишера, не зависящий от характера распределения показателей, и таким образом выявляли статистически значимые различия между

группами по отдельным признакам. Для признаков, имеющих статистически значимые различия, вычисляли прогностические коэффициенты. Определяли также такие характеристики каждого показателя и всего их комплекса, как чувствительность и специфичность [4].

Лабораторные показатели, полученные в первые 7 дней пребывания детей в ОРИТ, закодированы в трехзначной шкале: 1 – меньше возрастной нормы; 2 – в пределах возрастной нормы; 3 – выше возрастной нормы. Согласно данным общего анализа крови, биохимического анализа, коагулограммы и показателям КЩС в первые 7 дней пребывания в ОРИТ и накануне поступления в него, эти параметры у детей с разными исходами различались. Всего без учета дней, в которые были получены достоверно различающиеся данные, в список прогностически значимых вошло 20 лабораторных показателей. В табл. 1 приведены те из них, значимые различия которых встречались не менее 2 раз.

Согласно полученным данным, в группе пациентов с неблагоприятным исходом

Таблица 1

Значимые различия частоты выявления отдельных лабораторных признаков у детей с неблагоприятным и благоприятным исходами накануне поступления в ОРИТ и в 1-ю неделю пребывания в нем, %

Признак	Группа	День измерения								
		0-й	1-й	2-й	3-й	4-й	5-й	6-й	7-й	
<i>Гематологические показатели</i>										
Количество лейкоцитов снижено	1-я	97*	77*	81*			86*			
	2-я	78	48	53			56			
Количество тромбоцитов снижено	1-я				100*	97*				
	2-я				82	77				
АЧТВ – норма	1-я				41		42		50	
	2-я				75*		92**		86*	
<i>Показатели функции печени</i>										
Уровень билирубина общего:	норма	1-я	–	–	–	–	31	25	28	32
		2-я	–	–	–	–	66**	61**	61**	63**
	повышен	1-я	–	–	–	–	69**	75**	72**	68**
		2-я	–	–	–	–	34	39	39	37
Уровень лактатдегидрогеназы:	норма	1-я				25	12	10	21	7
		2-я				60*	54*	50*	63*	50*
	повышен	1-я				75*	80*	82*	79*	93*
		2-я				40	46	50	37	50
<i>КЩС</i>										
Уровень лактата:	норма	1-я		32	41	24	30	12	32	
		2-я		73***	66*	65***	65**	50**	70**	
	повышен	1-я		68***	59*	76***	70**	88**	68**	
		2-я		27	34	35	35	50	30	

Примечание. 0-й день – накануне поступления в ОРИТ; *, **, *** – различия достоверны соответственно при p<0,05; 0,01 и 0,001; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время.

достоверно чаще выявлялись: сниженные уровни лейкоцитов и тромбоцитов; увеличение АЧТВ; повышенные концентрации общего билирубина, лактатдегидрогеназы и практически на протяжении всех первых 7 дней – повышенная концентрация лактата. Информативность выявленного комплекса лабораторных показателей по результатам «скользящего экзамена» оказалась достаточно высокой: чувствительность – 87% (78–93%), специфичность – 90% (82–95%).

У пациентов с благоприятным исходом многие лабораторные показатели к концу 1-й недели пришли в норму. Наши результаты согласуются с данными исследования [5], в котором с 5–7-х суток лечения в ОРИТ число органов и систем, вовлеченных в синдром полиорганной недостаточности, у детей с благоприятным исходом снижалось.

Анализ показал, что большинство лабораторных показателей, с одной стороны, уже в первые дни поступления в ОРИТ отличались от нормы в обеих группах; с другой стороны, у детей с летальным и благоприятным исходами они достоверно различались, что позволяло надеяться на их прогностическую значимость.

Так как выраженность нарушений у детей во время пребывания в ОРИТ может быстро меняться и нарушения в одних системах организма, выявляемые в первые дни, могут либо усилиться либо смениться нарушениями в других, возможно, что лабораторные показатели в первые дни пребывания в ОРИТ (1–4-й дни) и в более поздние сроки (5–7-й дни) будут различаться и по-разному отражать исход критического состояния.

Для прогнозирования возможного исхода мы сравнили информативность комплекса лабораторных показателей, определенных в первые 4 дня пребывания детей в ОРИТ и в 5–7-й дни. Из показателей первых 4 дней выявлены 24, по которым сравниваемые группы достоверно различались. Чувствительность и специфичность этого комплекса лабораторных параметров, согласно результатам «скользящего экзамена», составили соответственно 91% (83–96%) и 74% (64–82%).

Из показателей 5–7-го дней выделены 22, достоверно различающихся у детей сравниваемых групп. Чувствительность и специфичность этого комплекса лабораторных параметров, согласно результатам «скользящего экзамена», – соответственно 82% (71–89%) и 76% (63–83%). Однако ориентироваться на такое число показателей сложно. Мы попытались уменьшить его, сохранив только показатели, наиболее тесно связанные с группирующим признаком, каким является номер группы (вариант исхода). Степень связи лабораторных показателей с исходом пребывания детей в ОРИТ оценивалась с помощью коэффициента сопряженности Крамера. В прогностическое правило мы

включили показатели, характеризующиеся коэффициентом Крамера >35, и заново оценили информативность сокращенного комплекса лабораторных показателей, измеренных в первые 4 дня пребывания детей в ОРИТ и в следующие 5–7-й дни (табл. 2).

При ограничении списка лабораторных признаков, достоверно различающих сравниваемые группы и использованных для прогнозирования исхода, число таких показателей, измеренных в первые 4 дня или на 5–7-й дни пребывания ребенка в ОРИТ, снизилось соответственно с 24 до 10 и с 22 до 16.

Как следует из результатов «скользящего экзамена», уменьшение числа информативных лабораторных показателей, включенных в прогностическое правило, снижает чувствительность комплекса лабораторных показателей, измеренных в первые 4 дня пребывания в ОРИТ, с 91% (83–96%) до 73% (63–81%) и увеличивает специфичность с 74% (64–82%) до 90% (82–95%), а уменьшение числа информативных лабораторных показателей, измеренных в следующие 5–7 дней пребывания в ОРИТ (исключение показателей, у которых коэффициент сопряженности Крамера не превышал выбранного нами порогового значения 0,35), почти не повлияло на чувствительность и специфичность их комплекса: чувствительность увеличилась с 82% (71–89%) до 84% (74–90%), а специфичность – с 76% (63–83%) до 79% (68–88%).

При решении данной задачи мы соотносили лабораторные признаки с возрастными нормами. Многие параметры оказались значимыми уже в 1-ю неделю пребывания больных в ОРИТ, причем комплекс этих признаков обеспечил достаточно высокий уровень дифференциальной диагностики. Отметим, что, поскольку практически все дети при поступлении в ОРИТ находились в тяжелом состоянии, многие признаки могли оказаться в одной градации и различия по ним могли не обнаружиться.

Так, из данных табл. 1 видно, что, хотя отклонения от нормы (повышение или снижение) этих показателей встречаются у пациентов с благоприятным исходом достоверно реже,

Таблица 2
Диагностика благоприятного и неблагоприятного исхода по результатам лабораторных исследований, проведенных в разные периоды пребывания в ОРИТ; n (%)

Группа	Вариант А			
	от дня накануне поступления до 4-го дня пребывания в ОРИТ		с 5-го по 7-й день пребывания в ОРИТ	
	летальный исход	благоприятный исход	летальный исход	благоприятный исход
Летальный исход	41 (91)	4 (9)	37 (82)	8 (18)
Благоприятный исход	10 (26)	28 (74)	9 (24)	29 (76)
Группа	Вариант Б			
	от дня накануне поступления до 4-го дня пребывания в ОРИТ		с 5-го по 7-й день пребывания в ОРИТ	
	летальный исход	благоприятный исход	летальный исход	благоприятный исход
Летальный исход	33 (73)	12 (27)	38 (84)	7 (16)
Благоприятный исход	4 (10)	34 (90)	8 (21)	30 (79)

Примечание. Вариант А – признаки, по которым группы достоверно различались; вариант Б – признаки, наиболее тесно коррелирующие с исходом (коэффициент Крамера >0,35).

у значительной их части лабораторные показатели на протяжении первых 7 дней выходили за пределы возрастных норм и оказывались повышенными или сниженными, как и у детей с неблагоприятным исходом.

Поэтому в дальнейшем необходимо найти новые границы, разбивающие диапазон значений каждого лабораторного показателя на отдельные градации (независимо от популяционной нормы), частота попадания в которые достоверно различается у детей с благоприятным и неблагоприятным исходом. Возможно, это позволит получить более точное правило для прогнозирования неблагоприятного исхода критических состояний у детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями по результатам проведения лабораторных исследований в ранние сроки пребывания в ОРИТ.

Проведенное исследование позволяет сделать следующие выводы:

- комплекс лабораторных показателей, измеряемых в первые 7 дней пребывания детей в ОРИТ, высокоинформативен для прогнозирования неблагоприятного исхода у детей с онкологическими заболеваниями, что подтверждается его достаточно высокими чувствительностью – 87% (78–93%) и специфичностью – 90% (82–95%);
- чувствительность комплекса лабораторных показателей, измеряемых в первые дни пребывания в ОРИТ (0–4-й дни), – 91% (83–96%), т.е. выше чувствительности комплекса лабораторных показателей, измеренных в последующие 5–7 дней, – 82% (71–89%), а специфичность практически одинакова – соответственно 74% (64–82%) и 76% (63–83%);
- исключение из комплекса показателей, слабо коррелирующих с исходом пребывания в ОРИТ (коэффициент сопряженности Крамера $< 0,35$), привело к уменьшению числа диагностических признаков, на которые следует ориентироваться в первые 4 дня, с 24 до 10, а в 5–7-й дни – с 22 до 16; чувствительность

комплекса диагностических признаков, определяемых в первые 4 дня, при этом снизилась с 91 до 73%, а специфичность увеличилась с 74 до 90%; что касается чувствительности и специфичности лабораторных показателей, измеренных на 5–7-й дни пребывания детей в ОРИТ, то они практически не изменились.

Литература

1. Piastro M., Fognani G., Franceschi A. Pediatric Intensive Care Unit admission criteria for haematooncological patients: a basis for clinical guidelines implementation // *Pediatric reports*. – 2011; 3 (2): 42–4.
2. Zinter M., DuBois S., Spiser A. et al. Pediatric cancer type predicts infection rate, need for critical care intervention, and mortality in the pediatric intensive care unit // *Intensive Care Medicine*. – 2014; 40 (10): 1536–44.
3. Sawicka W., Owczuk R., Wujtewicz M. et al. The effectiveness of the APACHE II, SAPS II and SOFA prognostic scoring systems in patients with haematological malignancies in the intensive care unit // *Anaesthesiol. Intensive Ther.* – 2014; 46 (3): 166–70.
4. Glanz St. *Primers of biostatistics*. Fourth Edition / McGraw-Hill, 1994; 462 p.
5. Гизатуллин Р.Х. Характеристика органной дисфункции у детей в критических состояниях // *Медицинский вестник Башкортостана*. – 2013; 8 (1): 97–8.

PREDICTION OF THE OUTCOMES OF CRITICAL CONDITIONS IN CHILDREN WITH CANCERS AND HEMATOLOGIC DISEASES IN ACCORDANCE WITH LABORATORY TESTING RESULTS

Professor V. Delyagin, MD; I. Khamin, Candidate of Medical Sciences; S. Olimpieva, Candidate of Biological Sciences; V. Kilikovskiy, Candidate of Biological; I. Akostelova

Dmitry Rogachev Federal Research-and-Clinical Center for Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology, Moscow

A set of laboratory parameters (white blood cell and platelet counts, activated partial thromboplastin time, and bilirubin, lactate dehydrogenase, and lactate concentrations) determined in the first 7 days of stay in intensive care unit children allows outcome prediction in cancers (a sensitivity of 87% (78 to 93%) and a specificity of 90% (82 to 95%)).

Key words: oncology, children, critical conditions, outcomes, prognosis.