

# ОСТРЫЙ ЛИМФОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ У ДЕТЕЙ, ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ В ОТДЕЛЕНИЕ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ: РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ

*Е.Б. КУРАКБАЕВ<sup>1,2</sup>, Б.С. ТУРДАЛИЕВА<sup>1</sup>, Л.Н. МАНЖУОВА<sup>2</sup>, В.В. ЩУКИН<sup>3</sup>, А.Ш. АЙМАХАНОВА<sup>4</sup>, К.Б. АЙТБАЕВ<sup>2,4</sup>*

<sup>1</sup>ТОО Казахстанский медицинский университет «Высшая школа общественного здравоохранения», Алматы, Республика Казахстан;

<sup>2</sup>АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии», Алматы, Республика Казахстан;

<sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева», Москва, Российская Федерация;

<sup>4</sup>НАО «Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д. Асфендиярова» Алматы, Республика Казахстан;

## АННОТАЦИЯ

**Актуальность:** Самым распространенным среди детской злокачественной онкопатологии является острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), частота встречаемости которого составляет 4,2 на 100 000 детей. Некоторым пациентам с диагнозом ОЛЛ на каком-то этапе лечения потребуются госпитализация в отделение интенсивной терапии (ОИТ).

**Цель исследования** – выявить прогностические значимые клинико-лабораторные показатели в качестве индикаторов клинического ухудшения у детей с ОЛЛ для разработки шкалы «Раннего выявления предвестников критического состояния у детей с ОЛЛ».

**Методы:** Было проведено ретроспективное исследование стационарных медицинских карт всех пациентов (0-18 лет), у которых был диагностирован ОЛЛ и которые были госпитализированы в ОРИТ для онкогематологических больных Научного центра педиатрии и детской хирургии (Алматы, Казахстан). Период исследования составляет три года – с 2020 по 2022 годы.

**Результаты:** Клинико-лабораторные показатели детей с ОЛЛ анализировались за сутки до госпитализации в ОРИТ, поскольку эти пациенты продемонстрировали ухудшение клинического статуса. Это окно времени было выбрано, чтобы позволить нам понять, какие имелись предвестники раннего ухудшения состояния детей с ОЛЛ до госпитализации в ОРИТ. Данные исследования были собраны до госпитализации в ОРИТ, во время поступления в ОРИТ, и есть данные при переводе из ОРИТ в зависимости от исхода заболевания. За время исследования в ОРИТ поступили 188 пациентов с ОЛЛ. Ухудшения состояния отмечались при лейкопении, нейтропении, которые были у 60-80% пациентов, а также повышенный уровень лейкоцитов отмечался у 30-40%, нормальный уровень лейкоцитов имелся всего у 10-20%. Уровень СРБ и прокальцитонина были повышены, это показывает присутствие воспалительного процесса.

**Заключение:** На основании ретроспективного анализа данных можно сказать, что представленные данные являются предвестниками критических состояний у детей с ОЛЛ. Неврологические, дыхательные, сердечные, почечные и др. параметры имеют важное значение для ведения и лечения пациентов.

**Ключевые слова:** клиническое ухудшение, ранние признаки, отделение реанимации и интенсивной терапии, острый лимфобластный лейкоз, дети.

**Введение:** Преимущественно распространенной детской злокачественной опухолью является острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) с частотой встречаемости 4,2 на 100 000 детей. Продолжительность выживаемости при ОЛЛ у детей в динамике возросла с менее чем 10% в 1968 году до более чем 90% в настоящее время [1, 2]. Острый лейкоз представляет собой рак гемопоэтических клеток, характеризующийся увеличением количества незрелых клеток крови и снижением продукции компонентов крови [3]. Пациентов с ОЛЛ лечат программной химиотерапией (ПХТ), которая требует стационарного наблюдения в течение всего курса лечения, у этих пациентов наблюдаются анемия, тромбоцитопения и опасная для жизни нейтропения. ПХТ состоит из двух фаз: индукционной и консолидационной терапии. Тщательное наблюдение за пациентами во время индукционной терапии необходимо из-за потенциального осложнения в виде нейтропенического сепсиса и дыхательной недостаточности. После индукционной терапии

пациенты остаются в больнице для поддерживающего лечения, пока не будет восстановлена кровь. За высокий процент излечения приходится платить – потенциально опасными для жизни неблагоприятными состояниями, которые могут потребовать проведения интенсивной терапии, особенно на ранних стадиях лечения [4-6]. Пациенты с острым лейкозом могут получить значительную пользу от госпитализации в отделение интенсивной терапии (ОИТ). Однако многочисленные источники показали, что пациенты с ОЛЛ, которым не требуется госпитализация в ОИТ, имеют лучшие результаты, чем те, кому это требуется [7]. Факторы, которые влияют на плохой исход в ОИТ у пациентов с ОЛЛ, включают в себя возраст, необходимость искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и оценку органной недостаточности (SOFA) [7-9]. И наоборот, исследования показали, что, если пациенты с острым лейкозом или гематологическими злокачественными новообразованиями поступают в ОИТ раньше, то есть в течение 24 часов после поступления в больницу

или не требующие немедленного жизнеобеспечения, они имеют лучшие результаты [10, 11]. Худшие результаты у пациентов, поступивших в ОИТ позже, вероятно, связаны с более значительными изменениями физиологических показателей [12]. В области педиатрической медицины наибольшее значение имеют раннее выявление и купирование клинического ухудшения, особенно у детей с онкогематологическими заболеваниями (ОГ). Шкала «Признаки раннего предупреждения у детей» (PEWS) относится к набору клинических показателей, которые помогают медицинским работникам выявлять потенциальное ухудшение состояния у педиатрических пациентов и реагировать на него [13]. PEWS – систематический подход, используемый в педиатрических медицинских учреждениях для выявления и мониторинга признаков клинического ухудшения. Он предназначен для выявления ранних тревожных признаков и направлен на улучшение результатов лечения пациентов [14].

**Цель исследования** – выявить прогностические значимые клинико-лабораторные показатели в качестве индикаторов клинического ухудшения у детей с ОЛЛ для разработки шкалы «Раннего выявления предвестников критического состояния у детей с ОЛЛ».

**Материалы и методы:** Было проведено ретроспективное исследование стационарных медицинских карт всех пациентов (0-18 лет), у которых был диагностирован ОЛЛ и которые были госпитализированы в ОРИТ для онкогематологических больных Научного центра педиатрии и детской хирургии (Алматы, Казахстан). Период исследования составляет три года – с 2020 по 2022 годы, общая госпитализация в ОРИТ составила 188 пациентов, из них 168 пациентов поступили из 4 профильных онкогематологических отделений, остальные 20 поступили из отделения приемного покоя.

Нами были изучены стационарные медицинские карты 171 пациента за период с 2020-2022 гг., госпитализированных в ОРИТ, из них 17 пациентов поступили в ОРИТ повторно в рамках одной той же госпитализации в клини-

ку, итого вышло 188 случаев госпитализации в ОРИТ. Пациенты включались в исследование, если у них был диагностирован ОЛЛ, и если они были госпитализированы в ОРИТ по тяжести состояния для интенсивной терапии. Пациенты, поступившие амбулаторно для рутинных диагностических и терапевтических процедур, исключались из исследования. То же самое касалось пациентов, которые поступали в ОРИТ в послеоперационном периоде или при другой иной манипуляции.

Статистический анализ проводился с использованием программы SPSS v.13.0. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормального распределения с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1; Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Различия в исходе интенсивной терапии между пациентами, переведенными из ОРИТ в профильное отделение, и летальными случаями в каждой группе были оценены с помощью теста  $\chi^2$ .

Анализ данных госпитализированных детей в ОРИТ с диагнозом ОЛЛ, клинико-лабораторные показатели анализировались за сутки до госпитализации в ОРИТ, поскольку эти пациенты продемонстрировали ухудшение клинического статуса до госпитализации в ОРИТ. Это окно времени было выбрано, чтобы позволить нам понять, какие были предвестники раннего ухудшения состояния детей с ОЛЛ до госпитализации в ОРИТ. Причины госпитализации в ОРИТ были указаны в медицинских картах при приеме в ОРИТ, жизненно важные показатели были отражены в дневниковых записях врачей, мы эти данные сопоставили со шкалой «Признаки раннего предупреждения у детей» (PEWS), которая состоит из нескольких критериев (таблица 1).

**Таблица 1 – «Педиатрические признаки раннего предупреждения» (PEWS) [15]**

Характеристика	Баллы			
	0	1	2	3
Поведение/ Неврологические симптомы	<ul style="list-style-type: none"> <li>Игра/сон не нарушены</li> <li>Уровень тревожности, характерный для пациента</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Сонный, когда его не беспокоят (ориентирован, если побеспокоить, но когда один снова засыпает)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Плаксивый, тяжело успокоить</li> <li>Увеличение числа судорог относительно типичной для пациента картины</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Вялый, спутанное сознание, пассивный</li> <li>Сниженный ответ на болевой раздражитель</li> <li>Длительные или частые судороги</li> <li>Асимметрия зрачков или вялая реакция на свет</li> </ul>
Сердечно-сосудистые симптомы	<ul style="list-style-type: none"> <li>ЧСС в норме</li> <li>Цвет кожных покровов обычный для пациента</li> <li>Симптом бледного пятна <math>\leq 2</math> с</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Легкая тахикардия</li> <li>Бледность кожных покровов</li> <li>Симптом бледного пятна 3 с</li> <li>Переменяющийся эктопический ритм или нарушение ритма (не вновь возникшее)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Умеренная тахикардия</li> <li>Серость кожных покровов</li> <li>Симптом бледного пятна 4-5 с</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Тяжелая тахикардия</li> <li>Появление брадикардии</li> <li>Серость кожных покровов или мраморность</li> <li>Вновь возникший/увеличившийся эктопический ритм, нарушение сердечного ритма или блокада сердца</li> <li>Симптом бледного пятна <math>&gt;5</math> с</li> </ul>
Дыхательные симптомы	<ul style="list-style-type: none"> <li>Частота дыхательных движений (ЧДД) в норме</li> <li>Нет признаков дыхательной недостаточности</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Легкое тахипноэ</li> <li>Небольшое усиление работы дыхательной мускулатуры (втяжение уступчивых мест грудной клетки, раздувание крыльев носа)</li> <li>Подача кислорода <math>&lt;5</math> л через маску</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Умеренное тахипноэ</li> <li>Умеренное усиление работы дыхательной мускулатуры (втяжение уступчивых мест, раздувание крыльев носа, использование вспомогательной мускулатуры, шумное дыхание)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Тяжелое тахипноэ</li> <li>Брадипноэ</li> <li>Выраженное усиление работы дыхательной мускулатуры (движения головой, парадоксальное дыхание)</li> <li>Дотация кислорода <math>&gt;10</math> л через маску или не реагирует</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Легкая десатурация (SpO<sub>2</sub> &lt; 95%)*</li> <li>• Перемежающиеся апноэ, саморазрешающиеся</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Подача кислорода &gt; 2 л или ≤ 5 л через маску</li> <li>• Умеренная десатурация (SpO<sub>2</sub> &lt; 90%)</li> <li>• Апноэ, требующее смены позиции или стимуляции</li> <li>• Ингаляции каждые 1-2 ч</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ингаляции каждые 30 мин – 1 ч</li> <li>• Тяжелая десатурация (SpO<sub>2</sub> &lt; 85%)*</li> <li>• Рефрактерное апноэ</li> </ul>
	<b>Беспокойство персонала о состоянии ребенка</b> Персонал обеспокоен (при наличии к общей оценке добавляется 1 балл)			
	<b>Беспокойство родителей о состоянии ребенка</b> Родители обеспокоены или отсутствуют в палате (при наличии к общей оценке добавляется 1 балл)			

Примечание \*- в случае, если начальный уровень сатурации принимается за 99-100%.

**Алгоритм действия медицинского персонала.** Алгоритм действия медицинского персонала определяется согласно полученной сумме всех характеристик.

0-2: продолжить наблюдение в прежнем объеме каждые 4 часа.

3-4: увеличить частоту наблюдения, сообщить врачу об ухудшении состояния, обсуждение плана лечения в команде, решение вопроса о переводе в ОРИТ, электронный мониторинг, введение документации. Наблюдение каждые 2 часа.

5 и >: оценка врача у постели больного, уведомить лечащего врача, обсуждение плана лечения в команде, электронный мониторинг, перевод пациента в ОРИТ, введение документации. Учащение наблюдения каждые 30-60 минут.

Дополнительно к этим критериям было изучено множество других данных, например, такие как возраст, пол, национальность, территориальная принадлежность, рост, вес, индекс массы тела, группа риска и рецидивы основной патологии, группа крови с резус фактором, трансфузионная терапия, жалобы, температура тела, сознание по шкале комы Глазго, неинвазивное артериальное давление, геморрагический синдром (ГС), отечный синдром, болевой синдром (БС), диспепсический синдром, слабость/вялость, диурез, различные анализы крови (общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма, кислотно-основное состояние (КОС) венозной крови, об-

щий анализ мочи, бакпосевы, инструментальные исследования (ультразвуковое исследование, лучевое (рентген, компьютерная томография и т.д.). Вышеперечисленные данные были собраны за сутки до госпитализации в ОРИТ, в день госпитализации в ОРИТ, и имеются данные при переводе из ОРИТ в зависимости от исхода заболевания; ниже приведены общие данные со значимыми клинико-лабораторными данными, которые изменены с проведением сравнительного анализа.

**Результаты:** На рисунке 1 представлены данные о госпитализированных пациентах в ОРИТ с разбивкой по полу, типам клеток и т.д. За период исследования проанализированы данные 188 (95% ДИ 98,1 – 100,0) случаев с ОЛЛ, из них 97 мальчиков (95% ДИ 44,2-58,9) и 91 (95% ДИ 41,1-55,8) девочек, которые были госпитализированы в ОРИТ, из них 17 пациентов поступали в ОРИТ повторно в рамках одной и той же госпитализации в клинику. В общем составе В-клеточные типы клеток имели 144 пациента и Т-клеточные – 44 пациента; указан средний возраст, который составил 7,9 лет для мальчиков и 7,1 лет для девочек. В целом эти данные дают представление о распределении госпитализаций в ОРИТ в зависимости от пола, типов клеток, среднего возраста, национальности и организованности. В синем столбце представлены абсолютные значения, в оранжевом столбце – процентные доли.

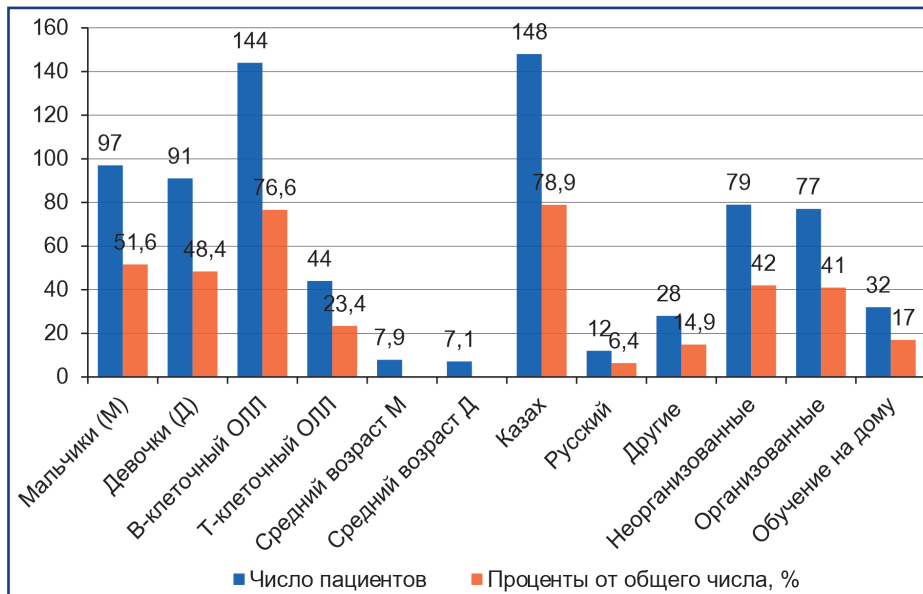


Рисунок 1 – Популяция госпитализации в ОРИТ

Далее на рисунках 2-4 перечислены общие данные пациентов, которые были госпитализированные в ОРИТ.

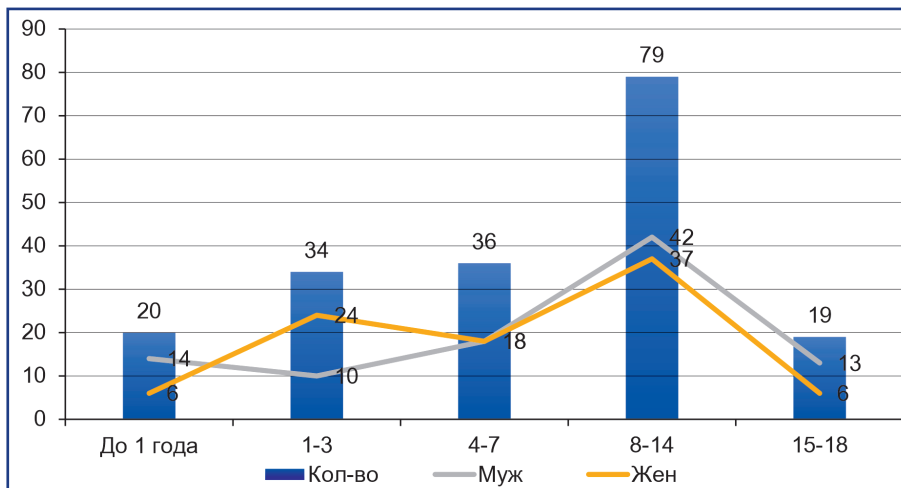


Рисунок 2 – Группы по возрасту и полу пациентов

Пациенты были разделены на 5 групп по возрасту (1-я – до 1 года, 2-я – от 1 года – до 3 лет 11мес, 3-я с 4 лет до 7 лет 11мес, 4-я – с 8 лет – до 14 лет 11мес, 5-я – с 15 до 18 лет).

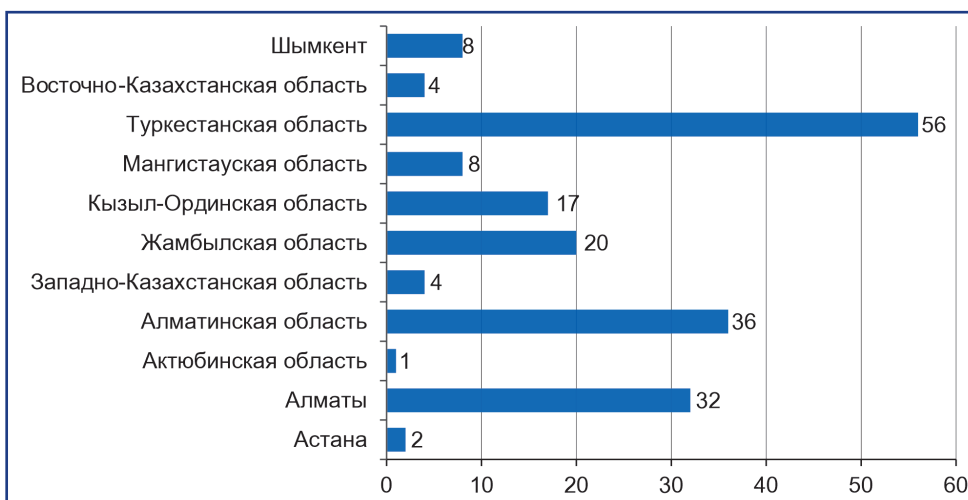


Рисунок 3 – Распределение по территориальной принадлежности всех случаев, госпитализированных в ОРИТ за 2020-2022гг., с диагнозом ОЛЛ

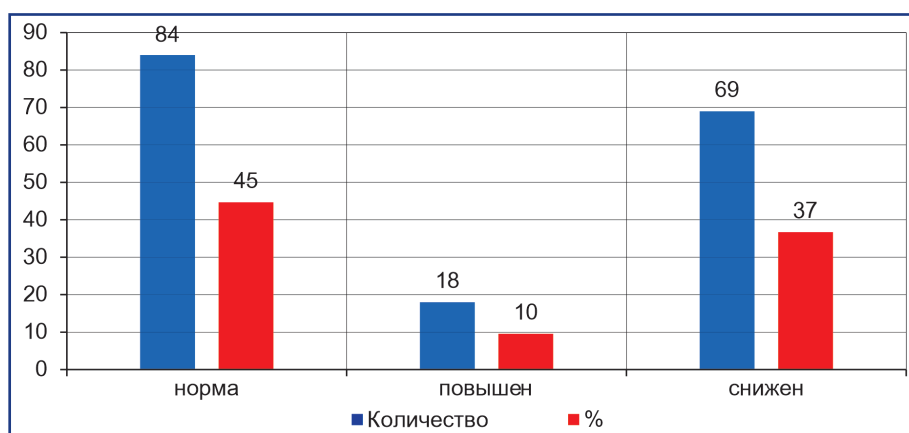


Рисунок 4 – Индекс массы тела пациентов, госпитализированных в ОРИТ

По стационарным данным медицинских карт пациентов нами проведена оценка поведения/неврологических, сердечно-сосудистых, дыхательных симпто-

мов пациента по шкале «Педиатрические признаки раннего предупреждения» (шкала 1), оценка проводилась в двух вариантах: первый вариант – без пун-

кта беспокойство родителей и персонала, потому что каждый родитель и персонал всегда будет беспокоиться за ребенка, второй – с учетом беспокойства ро-

дителей и персонала (таблица 1). Подробная информация о включенных данных пациентов приведена в таблицах 2 и 3.

**Таблица 2 – Описательные данные в абсолютном и процентном значении по шкале PEWS**

Поведение/Неврологические симптомы	За день до госпитализации в ОРИТ, абс. (%)	В день госпитализации в ОРИТ, абс. (%)	При переводе в профильное отделение, абс. (%)
Игра/сон не нарушены (0 баллов)	7 (4,15%)	1 (0,5%)	22 (15,83%)
Сонный, когда его не беспокоят (1 балл)	107(63,7%)	76 (40,5%)	115 (82,73%)
Плаксивый, тяжело успокоить (2 балла)	51 (30,35%)	79 (42%)	2 (1,44%)
Спутанное сознание, судороги (3 балла)	3 (1,8%)	32 (17%)	0 (0%)
<b>Сердечно-сосудистые симптомы</b>			
ЧСС в норме. Цвет кожных покровов обычный для пациента, Симптом бледного пятна (СБП) ≤2 с. (0 баллов)	83 (49,4%)	80 (42,6%)	137 (98,56%)
Легкая тахикардия. Бледность кожных покровов. СБП 3 сек. (1 балл)	65 (38,7%)	82 (43,6%)	2 (1,44%)
Умеренная тахикардия. Серость кожных покровов. СБП 4-5 сек. (2 балла)	18 (10,7%)	20 (10,6%)	0 (0%)
Тяжелая тахикардия. Появление брадикардии. Серость кожных покровов, мраморность. СБП >5с. (3 балла)	2 (1,2%)	6 (3,2%)	0 (0%)
<b>Дыхательные симптомы</b>			
ЧДД в норме. Нет признаков дыхательной недостаточности. Сатурация в норме. (0 баллов)	115 (68,45%)	120 (63,8%)	130 (93,5%)
Легкое тахипноэ. Небольшое усиление работы дыхательной мускулатуры (ДМ). (SpO <sub>2</sub> <95%). (1 балл)	29 (17,27%)	29 (15,4%)	9 (6,5%)
Умеренное тахипноэ. Умеренное усиление работы ДМ. (SpO <sub>2</sub> <90%). (2 балла)	14 (8,33%)	18 (9,6%)	0 (0%)
Тяжелое тахипноэ. Выраженное усиление работы ДМ. (SpO <sub>2</sub> <85%) (3 балла)	10 (5,95%)	21 (11,2%)	0 (0%)
<b>Итоговые баллы по шкале</b>	<b>без/с беспокойствами</b>	<b>без/с беспокойствами</b>	<b>без/с беспокойствами</b>
0-2	108 (64,3%)/4 (2,4%)	76 (40,4%)/2 (1,1%)	137 (98,6%)/23 (16,56%)
3-4	41 (24,4%)/104 (61,9%)	73 (38,8%)/75 (39,9%)	2 (1,4%)/114 (82%)
5 и >	19 (11,3%)/60 (35,7%)	39 (20,8%)/111 (59%)	0 (0%)/2 (1,44%)
Общее	168 (100%)	188 (100%)	139 (100%)

**Таблица 3 – Описательная статистика количественных переменных по итоговым баллам**

Показатели	M±SD/Me	Количество пациентов, абс.	Количество баллов, мин.	Количество баллов, макс.
Итоговые баллы до поступления в ОРИТ, Me	2	168	0	8
Итоговые баллы при госпитализации в ОРИТ, Me	3	188	0	7
Итоговые баллы при переводе из ОРИТ, Me	1	139	0	3

Таблица 2 отражает разность собранных баллов по критериям за день до госпитализации в ОРИТ, в день госпитализации в ОРИТ и при переводе из ОРИТ в профильное отделение. Глядя на представленные показатели, можно сказать, что изменения в неврологической симптоматике в основном составляли 1 балл, но общее число больных, которых набрали до госпитализации в ОРИТ и при переводе из ОРИТ в профильное отделение отличаются, причем последних больше. Сердечно-сосудистые и дыхательные симптомы пациентов не всегда отражают максимальный балл, но все же набранные 1 и 2 балла до и при госпитализации в ОРИТ сравнительно одинаковы, в нашем случае у половины исследуемых пациентов. Однако при переводе из ОРИТ в профильное отделение свыше 90% пациентов набрали 0 баллов. Итоговые баллы иллюстрируют, что по шкале PEWS без и с беспокойствами данные существенно различаются и, соответственно, алгоритм реагирования тоже; если не считать беспокойство родителей и персонала (это минус 2 балла), то большинство пациентов по алгоритму должны были продолжить лечение и наблюдение в прежнем объеме и не должны были быть переведены в ОРИТ, но, к сожалению,

они были госпитализированы в ОРИТ по разным причинам. Также стоит отметить что без учета беспокойств при переводе из ОРИТ в профильное отделение 98,6% пациентов набрали до 2 баллов, что соответствует алгоритму действия и что означает, что наблюдение и лечение можно проводить в профильном отделении. Однако, если анализировать данные более внимательно, то практически все пациенты до госпитализации в ОРИТ, во время госпитализации в ОРИТ и при переводе из ОРИТ в профильное отделение набрали более 3 баллов. Это означает, что практически все дети были переведены из ОРИТ преждевременно, в то время как им как минимум нужно было продолжить лечение в условиях ОРИТ. Но не стоит забывать и про человеческий фактор, ведь мы провели ретроспективное исследование, где данные были взяты из архивного источника, 100% уверенности в клинических данных у нас нет. Ниже приведены клинико-лабораторные данные, которые были существенно изменены на всех этапах исследования.

В таблицах 4-6 отмечается, что больше чем у половины исследуемых пациентов была различная гипертермия до и во время госпитализации в ОРИТ, вместе



с тем, при переводе из ОРИТ в профильное отделение у 98,6% отмечалась нормальная температура тела. При летальных случаях гипертермия была у 69,38% пациентов и гипотермия – у 14,3% пациентов, что говорит о септическом состоянии пациентов с ОЛЛ. БС оценивался по следующим шкалам: у новорожденных до 1 года – Neonatal Infant Pain Scale, NIPS), 1-3 года – поведенческая шкала FLACC Scale, 3-7 лет – сравнительная таблица болевых ощущений или рейтинговая шкала Вонга-Бейкера оценки боли по изображению лица (Face scale), старше 7 лет – визуально-аналоговая шкала (ВАШ). Все шкалы набирают максимально 10 баллов, по интенсивности боли разделены на степени. Болевой синдром (БС) наглядно демонстрирует, что до перевода и во время перевода в ОРИТ у пациентов (свыше 75%) отмечалась значимая и сильная боль, которая

после интенсивной терапии при переводе в профильное отделение была полностью купирована. По поводу критерия геморрагический синдром (ГС): до и во время госпитализации в ОРИТ у ¼ из всех пациентов не было ГС независимо от основного диагноза, тромбоцитопении и коагулопатии, однако у остальных ¾ пациентов отмечался ГС разной степени. При переводе из ОРИТ в профильное отделение ГС отсутствовал у 47,5%, и минорная кровоточивость составила 26,6% (в итоге 74,1%), где в разработанной шкале «Раннее выявление предвестников критического состояния у детей с ОЛЛ» они объединены в одну ячейку и составляют 0 баллов. А вот при летальном исходе, наоборот, отмечается 6,1% отсутствия ГС, а в 93,9% отмечается ГС разной степени, где 79,6% составил выраженный ГС. Это объясняется тем, что одним из осложнений ОЛЛ является ГС.

**Таблица 4 – Критерии, которые были включены в разработанную шкалу**

Температура тела °С	За день до госпитализации в ОРИТ, абс. (%)	В день госпитализации в ОРИТ, абс. (%)	При переводе в профильное отделение, абс. (%)	При летальном исходе
гипотермия (35,9 и ниже)	0 (0%)	4 (2,1%)	0 (0%)	7 (14,3%)
нормотермия (36,0-36,9)	88 (52,4%)	108 (57,4%)	137 (98,6%)	8 (16,32%)
субфебрилитет (37,0-37,9)	42 (25%)	43 (22,9%)	2 (1,4%)	11 (22,44%)
фебрильная (38,0 и выше)	38 (22,6%)	33 (17,6%)	0 (0%)	23 (46,94%)
95% ДИ	37-38	37-37	36-36	
<b>Интенсивность болевого синдрома по степени боли</b>				
0 боли нет	10 (6%)	20 (10,63%)	62 (44,6%)	
1-3 умеренная	29 (17,2%)	12 (6,4%)	76 (54,7%)	
4-6 значительная	89 (53%)	89 (47,34%)	1 (0,7%)	
7-10 сильная	40 (23,8%)	67 (35,63%)	0 (0%)	
95% ДИ	4-6	4-7	0-2	
<b>Степень геморрагического синдрома</b>				
ГС нет	42 (25%)	50 (26,6%)	66 (47,5%)	3 (6,1%)
Минорная кровоточивость. Множественные петехии <100; и/или < 5 крупных синяков (<3 см в диаметре)	21 (12,5%)	18 (9,6%)	37 (26,6%)	0 (0%)
Легкий ГС. Множественные петехии >100; и/или >5 крупных синяков (>3 см в диаметре (кожный, десневой)	64 (38%)	67 (35,6%)	36 (25,9%)	4 (8,2%)
Умеренный ГС, наличие кровоточивости слизистых (кожный, носовой)	25 (15%)	28 (14,9%)	0 (0%)	3 (6,1%)
Выраженный ГС, кровоточивость слизистых оболочек или подозрение на внутреннее кровотечение органа (ЖКТ, ОНМК по ГТ и т.д.)	16 (9,5%)	25 (13,3%)	0 (0%)	39 (79,6%)
Общее	168 (100%)	188 (100%)	139 (100%)	49 (100%)

**Таблица 5 – Описательная статистика количественных переменных по критериям температуры тела и болевого синдрома за день до госпитализации в ОРИТ**

Показатели	Количество, М±SD/Ме	Количество пациентов, абс.	Количество, мин.	Количество, макс.
Температура тела, Ме	37	168	36	40
Болевой синдром, Ме	5	168	0	10

**Таблица 6 – Описательная статистика категориальных переменных ГС**

Показатели	Категории	Абс.	%	95% ДИ
Геморрагический синдром за день до госпитализации в ОРИТ (168 пациентов)	Степень 0	42	25,0	18,7-32,3
	Степень 1	21	12,5	7,9-18,5
	Степень 2	64	38,1	30,7-45,9
	Степень 3	25	14,9	9,9-21,2
	Степень 4	16	9,5	5,5-15,0
Геморрагический синдром при госпитализации в ОРИТ (188 пациентов)	Степень 0	51	26,7	20,5-33,7
	Степень 1	18	9,6	5,8-14,8
	Степень 2	67	35,8	29,0-43,2
	Степень 3	28	15,0	10,2-20,9
	Степень 4	24	12,8	8,4-18,5

**Таблица 7 – Локализация болевого и геморрагического синдромов**

Локализация болевого синдрома (БС)	Частота
Гиперестезия	4
Спина и поясница	4
Перианальная область	6
Горло	9
Грудная клетка, межреберные	9
Головные боли	34
Ротовая полость	38
Боли конечностей и суставов (оссалгия)	54
Боли в животе и в эпигастральной области	88
Локализация геморрагического синдрома (ГС)	
В мозг (ОНМК по ГТ)	1
Из мест пункции центрального венозного катетера	3
Глазные склеры	5
ЖКТ	13
Ротовая полость, десна	14
Носовое кровотечение	27
Кожа	113

Данные таблицы 7 показывают, что наибольший БС отмечался в ротовой полости за счет стоматита, оссалгии – за счет поражения костного мозга и абдоминальный синдром – за счет поражения органов пищеварения основной патологией и на фоне ПХТ. Локализация ГС у детей с ОЛЛ, в основном, отмечалась в виде кожно-геморрагического высыпания и носового (десневого) кровотечения. У одних и тех же пациентов имелось несколько БС и ГС, за счет этого численность превышает количество исследуемых пациентов.

Все вышеперечисленные данные имеют субъективный и объективный характер, дополнительно к предшествующим данным мы изучали лабораторно-ин-

струментальные исследования. Многие исследуемые показатели были несущественно значимы или же изменения были единичными, а иногда можно было их незамедлительно скорректировать. К примеру, анемия, тромбоцитопения, гипопропротеинемия и коагулопатия восполнялась с помощью трансфузии крови или препаратами крови, а дисэлектролитемия, уровень глюкозы и другие корректировались инфузионной терапией и т.д. Однако все же нужно отметить, что нижеприведенные результаты анализов были значимо изменены: лейкоциты, нейтрофилы (нейтропения), уровень мочевины, С реактивный белок (СРБ) и т.д., которые отражены и описаны в таблицах 8-10.

**Таблица 8 – Количественные данные анализов за все исследуемые периоды**

Количество лейкоцитов x10 <sup>9</sup> /л	Число пациентов за сутки до поступления в ОРИТ, абс. (%)	В день поступления в ОРИТ, абс. (%)	При переводе в профильное отделение	При летальном исходе
Норма 4,1-9,9	20 (11,9%)	29 (15,4%)	31 (22,3%)	3 (6,1%)
Легкая лейкопения 3-3,9	14 (8,3%)	12 (6,4%)	7 (5%)	1 (2%)
Средняя лейкопения 2-2,9	12 (7,1%)	9(4,8%)	16 (11,5%)	1 (2%)
Тяжелая лейкопения 1-1,9	19 (11,3%)	24 (12,8%)	23 (16,5%)	3 (6,1%)
Агранулоцитоз ниже 1	72 (42,9%)	74 (39,4%)	42 (30,2%)	31 (63,3%)
Умеренный лейкоцитоз 10-20	9 (5,4%)	7 (3,7%)	8 (5,8%)	4 (8,2%)
Выраженный лейкоцитоз 21-49	5 (3%)	3 (1,6%)	4 (2,9%)	1 (2%)
Гиперлейкоцитоз 50-100	6 (3,6%)	10 (5,3%)	4 (2,9%)	3 (6,1%)
Выраженный гиперлейкоцитоз свыше 101	11 (6,5%)	20 (10,6%)	4 (2,9%)	2 (4%)
Me (Q1; Q3)	1,43 (0,30; 4,97)	1,64 (0,32; 7,58)	1,88 (0,40; 6,50)	
χ <sup>2</sup>	23,5830	35,0170	23,1710	
p-value	0,0027	0,00003	0,0032	
Количество абсолютных нейтрофилов				
Норма 6-2,1	30 (17,9%)	50 (26,6%)	40 (28,7%)	8 (16,3%)
Легкая нейтропения 2-1,5	15 (8,9%)	6 (3,2%)	12 (8,6%)	0 (0%)
Средняя нейтропения 1-1,4	12 (7,1%)	13 (6,9%)	17 (11,5%)	2 (4,1%)
Тяжелая нейтропения 0,5-0,9	17 (10,1%)	19 (10,1%)	16 (12,2%)	2 (4,1%)
Выраженная нейтропения ниже 0,5	89 (53%)	92 (48,9%)	54 (39%)	35 (71,4%)
Нейтрофилез	5 (3%)	8 (4,3%)	0 (0%)	2 (4,1%)
Me (Q1; Q3)	1,43 (0,30; 4,97)	1,64 (0,32; 7,58)	1,88 (0,40; 6,50)	
χ <sup>2</sup>	20,7220	25,9250	24,6950	
p-value	0,0009	0,0001	0,0002	
Уровень мочевины				
До 6 ммоль/л	94 (56%)	75 (39,9%)	97 (69,8%)	6 (12,25%)
6,1-10 ммоль/л	48 (28,6%)	76 (40,4%)	25 (18%)	11 (22,45%)

11-20 ммоль/л	22 (13%)	27 (14,4%)	15 (10,8%)	18 (36,7%)
Свыше 21 ммоль/л	4 (2,4%)	10 (5,3%)	2 (1,4%)	14 (28,6%)
Me (Q1; Q3)	6 (4; 8)	7 (5; 9)	5,55 (4; 11)	
Уровень СРБ (мг/л)				
Норма до 5	21 (12,5%)	17 (9%)	43 (30,5%)	3 (6,1%)
Легкое до 6-100	102 (60,8%)	109 (58%)	89 (64%)	10 (20,4%)
Среднее 101-200	22 (13%)	30 (16%)	9 (6,5%)	9 (18,4%)
Тяжелое свыше 200	23 (13,7%)	32 (17%)	0 (0%)	27 (55,1%)
Me (Q1; Q3)	43 (13,15; 107,25)	54 (15; 157,75)	21 (6,25; 87,25)	
$\chi^2$	15,7670	27,0570	96,3510	
p-value	0,0013	0,000006	0,0000 (9,5E-21)	
Общее число случаев	168 (100%)	188 (100%)	139 (100%)	49 (100%)

В основном ухудшение состояния отмечалось при лейкопении и нейтропении у 60-80% пациентов. Повышенный уровень лейкоцитов был замечен у 30-40%, в то время как нормальный уровень лейкоцитов был обнаружен всего у 10-20%. При летальном исходе приблизительно у 80% пациентов отмечалась лейкопения, где в основном имелся агранулоцитоз, который составил 60%, в свою очередь, лейкоцитоз был всего у 20%. Уровень мочевины имеет существенное изменение от нормы, например, за сутки до поступления в ОРИТ отмечается повышение его уровня у 44% исследуемых, на момент поступления – у 60,1%, при переводе из ОРИТ в профильное отделение – всего у 30,2%, а при летальном случае у 87,75% наблюдается повышение от нормы. СРБ за день и во время госпитализации в ОРИТ повышен в различной степени у 90%, при переводе из ОРИТ – у 70%, однако

отсутствует уровень свыше 200 мг/л; при летальном случае отмечается повышение СРБ у 94% пациентов, где 55,1% свыше – 200 мг/л. СРБ – наиболее высокочувствительный показатель повреждения тканей при воспалении, то есть он отражает септическое состояние. Также исследовался уровень прокальцитонина, однако не у всех пациентов были данные об этом в медицинских картах. Всё же уровень прокальцитонина был измерен у 21 пациента до госпитализации в ОРИТ, где он в среднем составил 4693 нг/л, у 44 пациентов при госпитализации в ОРИТ – 6728 нг/л в среднем, у 16 пациентов при переводе в профильное отделение – 1477 нг/л в среднем, и у 15 пациентов с летальным исходом – 8145 нг/л в среднем, при норме до 500 нг/л. Это еще раз подтверждает наличие воспалительного процесса у детей с ОЛЛ при госпитализации в ОРИТ.

**Таблица 9 – Количественные переменные прокальцитонина**

Прокальцитонин (нг/л)	M±S /Me	n	min	max
До госпитализации в ОРИТ, Me	1152	21	29	18568
В день госпитализации в ОРИТ, Me	4654	44	200	20011

Следующим существенно измененным показателем был уровень лактата, который определяется из анализа кислотного-основного состояния организма и используется для выявления лактоацидоза у людей с такими факторами риска, как сердечно-сосудистые,

печёночные или почечные заболевания. Лактацизм может возникать у пациентов как с диабетом, так и без него. Лактат повышен в условиях, при которых возникает гипоксия, а также при подозрении на септический шок.

**Таблица 10 – Уровень лактата при поступлении и переводе из ОРИТ**

Уровень лактата венозной крови (ммоль/л)	В день поступления в ОРИТ	При переводе в профильное отделение	При летальном исходе
Норма до 2,2	88 (46,8%)	127 (91,4%)	0 (0%)
2,3 и выше	100 (53,2%)	12 (8,6%)	49 (100%)
$\chi^2$	6,9820	131,7550	
p-value	0,0082	0,0000 (2,5E-29)	
Общее число случаев	188	139	49 (100%)

Примечание: Уровень лактата не был измерен до поступления в ОРИТ, что вызвано его отсутствием в анализах. Он был определен в день госпитализации в ОРИТ, где был повышен у более чем половины пациентов. При переводе из ОРИТ в профильное отделение уровень лактата повышался только у 8,6% пациентов, а в случае летального исхода он был повышен у всех.

С целью профилактики ГС все пробы анализов крови в основном были венозными, ввиду того, что у многих пациентов отмечался ГС или же высокий риск ГС на фоне тромбоцитопении и гипокоагуляции, обусловленной основной патологией и ПХТ.

В вышеприведенных таблицах показаны несколько прогностических факторов, влияющих на определение

ранних предвестников критического состояния у детей с ОЛЛ. Используя шкалу PEWS, мы разработали шкалу «Раннее выявление предвестников критического состояния у детей с ОЛЛ» (таблица 11) на основе ретроспективного анализа пациентов с ОЛЛ, поступивших в ОРИТ. Также мы внесли изменения на начальные три пункта PEWS. Пункт 1 - Поведение/Неврологические симптомы:



в третьем столбце удалили параметр увеличения числа судорог относительно типичной для пациента картины, в четвертом столбце пункт «вялый, спутанное сознание, пассивный» изменили на «любое спутанное сознание», «длительность и частые судороги» изменили на «судороги», также включили баллы по шкале комы Глазго. Пункт 2 – сердечно-сосудистые симптомы во втором столбце «перемежающийся эктопический ритм или нарушение ритма (не вновь возникшее)» удалили, в четвертом столбце «вновь возникший/увеличившийся эктопический ритм, нарушение сердечного ритма или блокада сердца» изменили на «нарушение ритма сердца», дополнив артериальной гипотензией и гипертензией. Пункт 3 – в столбцах удалили «подачу кислорода через маску и ее дотацию» во всех столбцах, кроме четвертого и уменьшили этот показатель с 10 л до 5 л, удалили «перемежающиеся апноэ, апноэ, требующее смены позиции или стимуляции, ингаляции». Удаление и изменение параметров обосновываем тем, что дети с ОЛЛ относятся к высокому риску внезапного ухудшения состояния; удаленные или измененные параметры относятся к нестабильному состоянию и, следовательно, пациентов необходимо лечить в условиях ОРИТ. Также были удалены критерии «беспокойство персонала и родителей», которые давали по одному баллу на предыдущие пункты из-за того, что все родители и персонал всегда беспокоятся о состоянии ребенка. Шкала была дополнена следующими характеристиками: температура тела, геморрагический, отечный, болевой и диспепсический синдромы, а также некоторые лабораторные показатели. Периферические отеки (отечный синдром) за день до госпитализации в ОРИТ отмечались у 40 (21,3%, 95% ДИ 15,7-27,8) пациентов, во время госпитализации в ОРИТ (профильное отделение + приемное отделение) определялся у 51 пациента, при переводе из ОРИТ в профильное отделение

только у 1 пациента отмечался в виде пастозности лица. По диспепсическому синдрому аппетит был сохранен только у 5 (3%, 95% ДИ 1,0-6,8) пациентов, умеренный – у 33 (19,6%, 95% ДИ 13,9-26,5), сниженный аппетит отмечался у 111 (66,1%, 95% ДИ 58,4-73,2), отсутствовал – у 19 (11,3%, 95% ДИ 6,9-17,1) пациентов. При переводе из ОРИТ в профильное отделение ОГ аппетит снижен был у 25 пациентов, а сохраненный и умеренный был более чем у 100 пациентов. Стomatита не было у 64 пациентов (38,1%, 95% ДИ 30,7-45,9). Различные степени stomатита были отмечены до госпитализации в ОРИТ у 124 пациентов: раздражение/гиперемия – у 27 (16,1%, 95% ДИ 10,9-22,5), воспаление/изъязвления – у 51 (30,4%, 95% ДИ 23,5-37,9), язвы с возможностью принимать только жидкую пищу – у 24 (14,3%, 95% ДИ 9,4-20,5), и невозможность питания per os – у 2 (1,2%, 95% ДИ 0,1-4,2). При переводе из ОРИТ в профильное отделение stomатит отсутствовал – у 94 случаев (50,5%, 95% ДИ 43,1-57,9) и был выражен только у 45 пациентов 1 и 2 степени. Степени аппетита, stomатита и другие параметры были интерпретированы с использованием Шкалы токсичности Национального института рака США, 2-й пересмотр.

Анализируя данные исследуемых пациентов с ОЛЛ, авторы статьи обнаружили параметры, которые изменяются при ухудшении состояния детей за день до госпитализации в ОРИТ, описанные выше. Те данные, которые не имели или имели единичные изменения у некоторых пациентов, не были учтены и описаны в данной работе; возможно, в будущем мы опубликуем и эти данные. В конечном итоге была разработана шкала «Раннее выявление предвестников критического состояния у детей с острым лимфобластным лейкозом» (таблица 11) с алгоритмом действий, включающим параметры, часто встречающиеся у пациентов и показывающие значимые изменения за день до госпитализации в ОРИТ.

**Таблица 11 – Раннее выявление предвестников критического состояния у детей с ОЛЛ**

Характеристика	Баллы			
	0	1	2	3
Поведение / Неврологические симптомы	<ul style="list-style-type: none"> <li>Игра/сон не нарушены</li> <li>Уровень тревожности, характерный для пациента</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Сонный, когда его не беспокоят (ориентирован, если побеспокоить, но когда один снова засыпает)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Плаксивый, тяжело успокоить</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Любое спутанное сознание</li> <li>Сниженный ответ на внешние раздражители</li> <li>Судороги</li> <li>Асимметрия зрачков или вялая реакция на свет</li> </ul>
Сердечно-сосудистые симптомы	<ul style="list-style-type: none"> <li>ЧСС в норме</li> <li>Цвет кожных покровов обычный для пациента</li> <li>Симптом бледного пятна ≤2 с</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Легкая тахикардия</li> <li>Бледность кожных покровов</li> <li>Симптом бледного пятна 3 с</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Умеренная тахикардия</li> <li>Серость кожных покровов</li> <li>Симптом бледного пятна 4-5 с</li> <li>Легкая корректирующая гипертензия леч. врачом/кардиологом</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Тяжелая тахикардия</li> <li>Появление брадикардии</li> <li>Серость кожных покровов или мраморность</li> <li>Нарушение ритма сердца</li> <li>Симптом бледного пятна &gt;5с</li> <li>Гипотензия или средняя/тяжелая гипертензия</li> </ul>
Дыхательные симптомы	<ul style="list-style-type: none"> <li>Частота дыхательных движений (ЧДД) в норме</li> <li>Нет признаков дыхательной недостаточности</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Легкое тахипноэ</li> <li>Небольшое усиление работы дыхательной мускулатуры (втяжение уступчивых мест грудной клетки, раздувание крыльев носа)</li> <li>Легкая десатурация (SpO<sub>2</sub>&lt;95%)*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Умеренное тахипноэ</li> <li>Умеренное усиление работы дыхательной мускулатуры (втяжение уступчивых мест, раздувание крыльев носа, использование вспомогательной мускулатуры, шумное дыхание)</li> <li>Умеренная десатурация (SpO<sub>2</sub>&lt;90%)*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Тяжелое тахипноэ</li> <li>Брадипноэ</li> <li>Выраженное усиление работы дыхательной мускулатуры (движения головой, парадоксальное дыхание)</li> <li>Дотация кислорода &gt;5 л через маску или не реагирует</li> <li>Ингаляции каждые 30 мин – 1 ч</li> <li>Тяжелая десатурация (SpO<sub>2</sub>&lt;85%)*</li> <li>Рефрактерное апноэ</li> </ul>

Окончание таб. 11

t° тела	•норма	• 37,0-37,4°С	•37,5-37,9°С	•38,0°С выше
Геморрагический синдром	•Нет ГС или минорная кровоточивость. •Множественные петехии <100; и/или <5 крупных синяков (<3 см в диаметре)	•Легкий ГС. •Множественные петехии >100; и/или > 5 крупных синяков (>3 см в диаметре (кожный, десневой)	Умеренный ГС, наличие кровоточивости слизистых (кожный, носовой)	•Выраженный ГС, кровоточивость слизистых оболочек или подозрение на внутреннее кровоточение органа (ЖКТ, ОНМК по ГТ и т.д.)
Отечный синдром	нет	•Локальная пастозность	•Периферические отеки конечностей	•Выраженная отечность (анасарка)
Боль	0 - Боли нет	1-3 Легкая боль	4-6 Средняя боль	7-10 Сильная боль
Диспепсический синдром	•Аппетит сохранен •Стоматит 0-1 степени (нет или гиперемия)	•Аппетит умеренный •Стоматит 2 степени (Гиперемия/воспаления, изъязвления, возможность принимать твердую пищу)	•Аппетит сниженный •Стоматит 3 степени (Язвы, возможность принимать только жидкую пищу)	•Аппетит отсутствует •Стоматит 4 степени (Питание per os не представляется возможным)
Анализы	•Норма, Лейкоцитоз до 50 /ожидаемая лейкопения •СРБ до 50 •Креатинин до 100 •Мочевина до 6	•Лейкоцитоз 51-99x10 <sup>9</sup> / •СРБ 51-100  •Креатинин 101- 200 •Мочевина 7-10	•Гиперлейкоцитоз 100-150x10 <sup>9</sup> / •СРБ 101-200  •Креатинин 201-400 •Мочевина 11-20	•Гиперлейкоцитоз свыше 151x10 <sup>9</sup> / •СРБ свыше 201  •Креатинин свыше 401 •Мочевина свыше 21

Примечание \*- в случае, если начальный уровень сатурации принимается за 99-100%.

**Алгоритм действия медицинского персонала.** Алгоритм действия медицинского персонала определяется согласно полученной сумме всех характеристик.

0-2: отсутствие изменений в статусе общего состояния ребенка. Продолжить текущий план ухода и лечения в прежнем объеме.

3-4: состояние ухудшается, но пациентам не нужна немедленная помощь в условиях ОРИТ. План оказания медицинской помощи может измениться, продолжить тщательный мониторинг состояния профильным медперсоналом.

5-6: состояние ребенка в динамике ухудшается, требуются изменения в плане оказания медицинской помощи, необходимы консультации узких специалистов.

7+: существуют серьезные и опасные последствия для здоровья, требуется быстрое вмешательство медицинского персонала, перевод в ОРИТ.

**Обсуждение:** В текущем ретроспективном исследовании мы описываем ранние признаки ухудшения состояния пациентов с ОЛЛ, находившихся в ОРИТ в связи с развитием жизнеугрожающего состояния, которые включены в разработанную шкалу и являются наиболее прогностическими, жизненно важными признаками до госпитализации в ОРИТ пациентов с ОЛЛ во время и до ПХТ. Значительные изменения исследуемых параметров за день и в день госпитализации в ОРИТ имеют важное значение для информирования пациентов, родителей и медперсонала, включая более частый мониторинг этих жизненно важных показателей при первом обнаружении изменений по сравнению с исходным уровнем с последующим своевременным вмешательством. Обзоры литературы показали, что ранее было проведено минимальное количество исследований прогностической ценности зарегистрированных показателей жизнедеятельности у детей с ОЛЛ. В ранних исследованиях было обнаружено, что респираторные симптомы являются прогностическим фактором у пациентов с ОЛЛ [16]. Представленные в этом исследо-

вании результаты предполагают, что используемые и дополненные параметры в шкалу являются жизненно важными признаками выявления ухудшения состояния у детей с ОЛЛ. Следовательно, необходимо контролировать эти признаки во время лечения. Подобные исследования обнаружили, что прогностическими маркерами ОЛЛ у детей являются возраст и начальное количество лейкоцитов [17]. В исследовании van den Bosch G.E. и соавт. показано, что гипоксия и гемодинамическая нестабильность являются частым показателем для госпитализации в ОИТ [18]. Результаты исследования, проведенных в Канаде, показали, что больным раком иногда может потребоваться госпитализация в ОИТ из-за кровотечения или инфекции, как правило, во время или после прохождения ПХТ [19]. Септицемия или тяжелый сепсис, серьезная инфекция кровотока также являются частым состоянием, требующим ухода в ОИТ, даже тогда, когда механическая вентиляция легких не требуется [20]. В исследовании A. Vijenthira и соавт. указано, что прогностическими факторами у пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями являются инфекции, фебрильная нейтропения, болевой синдром, повышенный уровень креатинина и т.д. [21]. Врачам важно учитывать все соответствующие факторы при определении плана лечения пациентов с ОЛЛ. Исследования показывают, что раннее выявление предвестников критических состояний и управление ими важны для снижения риска госпитализации в ОРИТ.

**Заключение:** В целом результаты ретроспективного исследования и литературного поиска показывают, что существует необходимость в дополнительных исследованиях. На основании ретроспективного анализа данных можно сказать, что представленные данные являются предвестниками критических состояний у детей с ОЛЛ. Неврологические, дыхательные, сердечные, почечные и др. показатели имеют важное значение для ведения и лечения пациентов.

**Список использованных источников**

1. Hunger S.P., Mullighan C.G. Acute lymphoblastic leukemia in children // *N Engl J Med.* – 2015. – Vol.373(16). – P.1541–1552. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1400972>.

2. Inaba H., Pui C.H. Immunotherapy in pediatric acute lymphoblastic leukemia // *Cancer Metastasis Rev.* – 2019. – Vol.38(4). – P.595–610. <https://doi.org/10.1007/s10555-019-09834-0>.

3. Ferrara F., Schiffer C.A. Acute myeloid leukaemia in adults // *The Lancet.* – 2013. – Vol.381(9865). – P.484–495. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61727-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61727-9).

4. Piastra M., Fognani G., Franceschi A. ICARO Italian Network For Intensive Care In Pediatric Oncology. Pediatric intensive care unit admission criteria for haemato-oncological patients: A basis for clinical guidelines implementation // *Pediatr Rep.* – 2011. – Vol.3(2). – Art.no.e13. <https://doi.org/10.4081/pr.2011.e13>.

5. Lund B., Åsberg A., Heyman M., Kanerva J., Harila-Saari A., Hasle H., Söderhäll S., Jönsson Ö.G., Lydersen S., Schmiegelow K. Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology. Risk factors for treatment related mortality in childhood acute lymphoblastic leukaemia // *Pediatr Blood Cancer.* – 2011. – Vol.56(4). – P.551–559. <https://doi.org/10.1002/pbc.22719>.

6. Pound C.M., Johnston D.L., Armstrong R., Gaboury I., Menon K. The morbidity and mortality of pediatric oncology patients presenting to the intensive care unit with septic shock // *Pediatr Blood Cancer.* – 2008. – Vol.51(5). – P.584–588. <https://doi.org/10.1002/pbc.21670>.

7. Coiffier B., Altman A., Pui C.H., Younes A., Cairo M.S. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review // *J Clin Oncol.* – 2008. – Vol.26(16). – P.2767–2778. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.0177>.

8. van Veen A., Karstens A., van der Hoek A.C., Tibboel D., Hählen K., van der Voort E. The prognosis of oncologic patients in the pediatric intensive care unit // *Intensive Care Med.* – 1996. – Vol.22(3). – P.237–241. <https://doi.org/10.1007/BF01712243>.

9. Rabe C., Mey U., Paashaus M., Musch A., Tasci S., Glasmacher A., Schmidt-Wolf I.G., Sauerbruch T., Dumoulin F.L. Outcome of patients with acute myeloid leukemia and pulmonary infiltrates requiring invasive mechanical ventilation—a retrospective analysis. // *J Crit Care.* – 2004. – Vol.19(1). – P.29–35. <https://doi.org/10.1016/j.jcrrc.2004.02.006>.

10. Azoulay E., Mokart D., Pène F., Lambert J., Kouatchet A., Mayaux J., Vincent F., Nyunga M., Bruneel F., Laisne L.M., Rabbat A., Lebert C., Perez P., Chaize M., Renault A., Meert A.P., Benoit D., Hamidfar R., Jourdain M., Darmon M., Schlemmer B., Chevret S., Lemiale V. Outcomes of critically ill patients with hematologic malignancies: prospective multi-center data from France and Belgium—a groupe de recherche respiratoire en réanimation onco-hématologique study // *J Clin Oncol.* – 2013. – Vol.31(22). – P.2810–2818. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.47.2365>.

11. Lengliné E., Raffoux E., Lemiale V., Darmon M., Canet E., Boissel N., Schlemmer B., Dombret H., Azoulay E. Intensive care unit management of patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia with no organ failure // *Leuk Lymphoma.* – 2012. – Vol.53(7). – P.1352–1359. <https://doi.org/10.3109/10428194.2011.649752>.

12. Verplanck T., Van Looy S., Benoit D., Vansteelandt S., Depuydt P., De Turck F., Decruyenaere J. Support vector machine versus logistic regression modeling for prediction of hospital mortality in critically ill patients with haematological malignancies // *BMC Med Inform Decis Mak.*

– 2008. – Art.no.8:56. <https://doi.org/10.1186/1472-6947-8-56>.

13. Robison J., Slamon N.B. A More Rapid, Rapid Response // *Pediatr Crit Care Med.* – 2016. – Vol.17(9). – P.871–875. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000000855>.

14. Куракбаев Е.Б., Турдалиева Б.С., Манжуова Л.Н., Омарова К.О., Абдилова Г.К., Кусаинов А.З., Сапарбаев С.С., Щукин В.В. Международный опыт применения системы педиатрических признаков раннего предупреждения критических состояний у онкологических детей: обзор литературы // *Онкология и Радиология Казахстана.* – 2023. – №2(68). – С. 69–75 [Kurakbaev E.B., Turdalieva B.S., Manzhuova L.N., Omarova K.O., Abdilova G.K., Kusainov A.Z., Saparbaev S.S., Shhukin V.V. Mezhdunarodnyy opyt primeneniya sistemy pедиатрических признаков раннего предупреждения критических состояний у онкологических детей: обзор литературы // *Онкология и Радиология Казахстана.* – 2023. – №2(68). – С. 69–75 (in Russ.).] <https://www.doi.org/10.52532/2521-6414-2023-2-68-69-75>.

15. Копытова Е.В., Спичак И.И., Азульник А., Пристанкова Е.А., Киргизов К.И., Жуковская Е.В., Лазарев В.В. Стандартизация подходов к раннему выявлению рисков у пациентов для эскалации терапии в детской гематологии-онкологии: сообщение рабочей группы по внедрению шкалы «РОСРИСК». Результаты анкетирования клиник России и модель организации помощи. // *Российский журнал детской гематологии и онкологии.* – 2018. – Т.5№1. – С. 17–33 [Копытова Е.В., Спичак И.И., Азульник А., Пристанкова Е.А., Киргизов К.И., Жуковская Е.В., Лазарев В.В. Standartizatsiya podkhodov k rannemu vyyavleniyu riskov u pacientov dlya e'skalatsii terapii v detskoj gematologii-onkologii: soobshhenie rabochej gruppy po vnedreniyu shkaly «ROSRISK». Rezul'taty anketirovaniya klinik Rossii i model' organizatsii pomoshhi. // *Rossijskij zhurnal detskoj gematologii i onkologii.* – 2018. – Т.5№1. – С. 17–33.] <https://doi.org/10.17650/2311-1267-2018-5-1-17-33>

16. Chaoui D., Legrand O., Roche N., Cornet M., Lefebvre A., Peffault de Latour R., Sanhes L., Huchon G., Marie J.P., Rabbat A. Incidence and prognostic value of respiratory events in acute leukemia // *Leukemia.* – 2004. – Vol.18(4). – P.670–675. <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2403270>.

17. Ahmad I., Ghafoor T., Ullah A., Naz S., Tahir M., Ahmed S., Arshad A., Ali A., Khattack T.A., Batool F. Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: Clinical Characteristics, Treatment Outcomes, and Prognostic Factors: 10 Years' Experience From a Low- and Middle-Income Country // *JCO Glob Oncol. Wolters Kluwer Health* – 2023. – Vol.9. – Art. no. 2200288. <https://doi.org/10.1200/GO.22.00288>.

18. van den Bosch G.E., Merkus P.J., Buysse C.M., Boehmer A.L., Vaessen-Verberne A.A., van Veen L.N., Hop W.C., de Hoog M. Risk factors for pediatric intensive care admission in children with acute asthma // *Respir Care.* – 2012. – Vol.57(9). – P.1391–1397. <https://doi.org/10.4187/respcare.01325>.

19. ICU Medical Conditions - The Ottawa Hospital. URL: <https://www.ottawahospital.on.ca/en/clinical-services/my-icu-the-intensive-care-unit/icu-patients/icu-medical-conditions>.

20. Critical Care Statistics | SCCM. URL: <https://www.sccm.org/Communications/Critical-Care-Statistics>.

21. Vijenthira A., Chiu N., Jacobson D., Freedman Z., Cheung M.C., Goddard S., Fowler R., Buckstein R. Predictors of intensive care unit admission in patients with hematologic malignancy // *Sci Rep.* – 2020. – Vol. 10(1). – Art. no.21145. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-78114-7>.

**АНДАТПА**

**РЕАНИМАЦИЯ БӨЛІМІНЕ ЖАТҚЫЗЫЛҒАН БАЛАЛАРДАҒЫ ЖЕДЕЛ ЛИМФОБЛАСТИКАЛЫҚ ЛЕЙКОЗ: РЕТРОСПЕКТИВТІ ТАЛДАУ**

**Е.Б. Куракбаев<sup>1,2</sup>, Б.С. Турдалиева<sup>1</sup>, Л.Н. Манжуова<sup>2</sup>, В.В. Щукин<sup>3</sup>, А.Ш. Аймаханова<sup>4</sup>, К.Б. Айтбаев<sup>2,4</sup>**

<sup>1</sup>«Қазақстан медицина университеті «Қоғамдық денсаулық сақтау жоғарғы мектебі» ЖШС, Алматы, Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup>«Педиатрия және балалар хирургиясы ғылыми орталығы» АҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup>«Дмитрий Рогачев атындағы балалар гематологиясы, онкология және иммунология Ұлттық медициналық зерттеу орталығы» ФБММ. Мәскеу, Ресей Федерациясы;

<sup>4</sup>«С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КЕАҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы

**Өзектілігі:** Балалардағы қатерлі ісіктердің кең таралған түрлерінің бірі жедел лимфобластикалық лейкоз (ЖЛЛ). Екі негізгі түрі В және Т лимфоциттері. Гематологиялық қатерлі ісік диагнозы қойылған көптеген науқастар емдеудің белгілі бір кезеңінде қарқынды емдеу бөлімшесіне (КЕБ) жатқызуды қажет етеді.

**Зерттеудің мақсаты** – ЖЛЛ науқастанған балалардағы жағдайдың нашарлауын болжамдайтын индикаторларды анықтау үшін маңызды клиникалық және зертханалық көрсеткіштерді анықтау "ЖЛЛ ауыратын балалардағы ауыр жағдайдың ізашарларын ерте анықтау" шкаласын әзірлеу болды.

**Әдіс тәсілдері:** АЛЛ диагнозы қойылған және Педиатрия және балалар хирургиясы ғылыми орталығының (Алматы, Қазақстан) гематологиялық онкологиялық науқастарға арналған реанимация бөлімшесіне жатқызылған барлық науқастардың (0-18 жас) стацио-



нарлық медициналық құжаттарына ретроспективті зерттеу жүргізілді. Зерттеу кезеңі 2020 жылдан 2022 жылға дейін үш жылды құрайды.

**Нәтижелері:** ЖЛЛ диагнозымен балалардың клиникалық-зертханалық көрсеткіштер РҚЕБ-ке жатқызылғанға дейін бір тәулік бұрын талданды, өйткені бұл пациенттер дейін клиникалық мәртебесінің нашарлауын көрсетті. Бұл уақыт терезесі бізге түсінуге мүмкіндік беру үшін таңдалды ЖЛЛ бар балалардың ерте нашарлауының хабаршылары қандай болғанын РҚЕБ-ке жатқызылғанға дейін. Зерттеу деректері РҚЕБ-ке жатқызылғанға дейін, РҚЕБ-ке түсу кезінде жиналды және аурудың нәтижесіне байланысты РҚЕБ-тен ауыстыру кезіндегі деректер бар, зерттеу барысында РҚЕБ-ке барлығы 188 науқас түскен. Жағдайдың нашарлауы науқастарда лейкопения, нейтропения кезінде байқалды? Ол шамамен 60-80% құрады, сондай-ақ лейкоциттер деңгейінің жоғарылауы 30-40%-да байқалды, лейкоциттердің қалыпты деңгейі тек 10-20%-да болды. СРБ және прокальцитонин деңгейі жоғарылаған, бұл қабыну процесінің болуын көрсетеді.

**Қорытынды:** Деректерді ретроспективті талдау негізінде ұсынылған мәліметтер ЖЛЛ бар балалардағы ауыр жағдайлардың хабаршысы деп айтуға болады. Неврологиялық, тыныс алу, жүрек, бүйрек және т.б. параметрлері пациенттерді бақылау және емдеу үшін өте маңызды.

**Түйінді сөздер:** клиникалық нашарлау, ерте белгілер, реанимация және қарқынды емдей бөлімі, жедел лимфобластический лейкоз, балалар.

## ABSTRACT

### ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA IN CHILDREN HOSPITALIZED IN THE INTENSIVE CARE UNIT: A RETROSPECTIVE ANALYSIS

Ye.B. Kurakbayev<sup>1,2</sup>, B.S. Turdaliyeva<sup>1</sup>, L.N. Manzhuova<sup>2</sup>, V.V. Schukin<sup>3</sup>, A.S. Aimakhanova<sup>4</sup>, K.B. Aitbayev<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup>«Kazakhstan Medical University "Kazakhstan School of Public Health" LLP, Almaty, the Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup>«Scientific Center of Pediatrics and Pediatric Surgery» JSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan

<sup>3</sup>«Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology» FSBI, Moscow, Russian Federation;

<sup>4</sup>«Asfendiyarov Kazakh National Medical University» NcJSC, Almaty, the Republic of Kazakhstan

**Relevance:** The most common pediatric malignancy is acute lymphoblastic leukemia (ALL), with a prevalence of 4.2 per 100,000 children. Some patients diagnosed with ALL will require hospitalization in intensive care units (ICU) at some point in their treatment.

**The study aimed to** identify significant clinical and laboratory parameters in prognosis to identify indicators of clinical deterioration in children with ALL and develop a scale for early detection of precursors of critical illness in children with ALL.

**Methods:** This retrospective study included inpatient medical records of all patients (0-18 years old) diagnosed with ALL and hospitalized in the intensive care unit (ICU) for oncohematological patients at the Scientific Center for Pediatrics and Pediatric Surgery (Almaty, Kazakhstan). The study period was three years – 2020 to 2022.

**Results:** The clinical and laboratory parameters of children with ALL were analyzed a day before admission to the ICU since those patients demonstrated worsening clinical status. This window of time was chosen to allow us to understand what were the precursors of early deterioration in children with ALL before hospitalization in the ICU. Study data were collected before hospitalization in the ICU during admission to the ICU, and there is data at transfer from the ICU depending on the outcome of the disease. During the study period, 188 patients with ALL were admitted to the ICU. Leukopenia and neutropenia were present in 60-80% of the patients, and elevated leukocyte count was observed in 30-40%, while normal leukocyte count was only 10%-20%. CRP and procalcitonin levels were elevated, showing the presence of inflammation.

**Conclusions:** Based on the retrospective analysis of the data, it can be said that the presented data are harbingers of critical conditions in children with ALL. Neurological, respiratory, cardiac, renal, and other parameters are important for patient treatment and management.

**Keywords:** clinical deterioration, early signs, intensive care unit, acute lymphoblastic leukemia, children.

**Прозрачность исследования:** Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование:** Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

**Вклад авторов:** вклад в концепцию, научный дизайн, исполнение заявленного научного исследования, интерпретация заявленного научного исследования – Куракбаев Е.Б., Турдалиева Б.С., Манжуова Л.Н., Шукин В.В., Аймаханова А.Ш., Айтбаев К.Б.; создание научной статьи – Куракбаев Е.Б.

**Сведения об авторах:**

**Куракбаев Е.Б. (корреспондирующий автор)** – докторант PhD «Медицина». КМУ «ВШОЗ», Алматы, Республика Казахстан, «НЦПДХ», Алматы, Республика Казахстан, тел: +77071772747, e-mail: edil\_747@inbox.ru, ORCID: 0000-0003-1481-9618;

**Турдалиева Б.С.** – д.м.н., профессор, заместитель директора по организационно-методической и противоэпидемической работе «КНЦДИЗ», профессор кафедры ТОО КМУ «ВШОЗ», Алматы, Республика Казахстан, тел: +77471264725, e-mail: bot.turd@gmail.com, ORCID: 0000-0003-4111-6440;

**Манжуова Л.Н.** – к.м.н., заместитель председателя Правления АО «НЦПДХ», Алматы, Республика Казахстан, тел: +77012129742, e-mail: ljazat.manzhuova@mail.ru, ORCID: 0000-0001-8775-3985;

**Шукин В.В.** – к.м.н., заведующий отделением анестезиологии-реаниматологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачёва», Москва, Россия, тел: +79031241211, e-mail: schukinv@gmail.com, ORCID: 0000-0002-7945-2565.

**Аймаханова А.Ш.** – к.ф.-м.н., Заведующая кафедрой биостатистики и основ научного исследования КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, Алматы, Республика Казахстан, тел: +77783777071, e-mail: aimahanova.a@kaznmu.kz, ORCID: 0000-0001-9724-8720;

**Айтбаев К.Б.** – интерн 7 курса КазНМУ им. С.Д.Асфендиярова, Алматы, Республика Казахстан, тел: +77076793387, e-mail: aitbaevkama123@mail.ru, ORCID: 0009-0008-6720-6149.

**Адрес для корреспонденции:** Куракбаев Е.Б., Алатауский р-н, мкр. Дарабоз, дом 47, кв. 6., Алматы, 050000, Республика Казахстан.