

Казахстанский медицинский университет ВШОЗ

УДК 616-006.446.2-053.2

На правах рукописи

КУРАКБАЕВ ЕДИЛ БЕКБАЕВИЧ

**Раннее выявление предвестников критического состояния у детей
с острым лимфобластным лейкозом**

8D10141 - Медицина

Диссертация на соискание степени
доктора философии (PhD)

Отечественный научный консультант:
д.м.н., профессор Турдалиева Б.С.
к.м.н., профессор Манжуова Л.Н.
Зарубежный научный консультант:
к.м.н. Щукин В.В.

Республика Казахстан
Алматы, 2026

СОДЕРЖАНИЕ

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ	4
ОПРЕДЕЛЕНИЯ	5
ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ	7
ВВЕДЕНИЕ.....	9
1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	16
1.1 Анализ международного опыта применения шкалы PEWS (Pediatric Early Warning Score) как системы раннего предупреждения критических состояний у детей с онкологическими заболеваниями	16
1.2 Предрасполагающие факторы и начальные клинические проявления угрожающих жизни осложнений у детей с острым лимфобластным лейкозом, находящихся в отделении интенсивной терапии	20
1.3 Основные показания для госпитализации в отделение интенсивной терапии при остром лимфобластном лейкозе у детей	29
1.4 Клиническая значимость раннего выявления ухудшения состояния и применения педиатрических шкал предупреждения	34
2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	45
2.1 Общая характеристика исследования	45
2.2 Характеристика исследуемых групп	48
2.3 Методы исследования.....	56
2.3.1 Клинические методы исследования.....	56
2.3.2 Лабораторные методы исследования.....	58
2.3.3 Методы функциональной диагностики	60
2.4 Методы статистического анализа данных.....	61
3 ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	68
3.1 Клиническая характеристика пациентов с ОЛЛ и анализ факторов риска развития критических состояний	68
3.2 Оценка диагностической эффективности стандартной шкалы PEWS и выявление её ограничений у детей с ОЛЛ	106
3.3 Формирование модифицированной шкалы M-PEWS на основании результатов ретроспективного анализа	116
3.4 Разработка алгоритма клинического применения шкалы M-PEWS ..	125
3.5 Клиническая апробация и оценка эффективности модифицированной шкалы M-PEWS после внедрения.....	126
4 ПРАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ШКАЛЫ M-PEWS В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ	147
4.1 Стратификация риска развития критических состояний у детей с ОЛЛ	147
4.2 Внедрение шкалы M-PEWS в клиническую практику	149
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	163

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	167
ПРИЛОЖЕНИЯ А - Акт внедрения в КГП на ПХВ «ДГКБ№2»	186
Акт внедрения в АО «НЦПДХ».....	187
Акт внедрения в КГП на ПХВ «Сарканская ЦРБ»	188
Акт внедрения в КГП на ПХВ «Аксукая ЦРБ»	189
ПРИЛОЖЕНИЯ Б – Авторское свидетельство	190
ПРИЛОЖЕНИЯ В - Заключение Этической комиссии.....	191
ПРИЛОЖЕНИЯ Г - Методические рекомендации по ранней диагностике и преемственности лечения детей с острым лимфобластным лейкозом	193
ПРИЛОЖЕНИЯ Д – Акт внедрения методических рекомендации в КГП на ПХВ «Сарканская ЦРБ»	194
ПРИЛОЖЕНИЯ Е – Педиатрическая шкала раннего предупреждения (PEWS)	195
ПРИЛОЖЕНИЯ Ж - Возрастные пороговые значения ЧДД и ЧСС по PEWS	197
ПРИЛОЖЕНИЯ И - Связь клинических синдромов, зарегистрированных в день перевода в ОРИТ с частотой летального исхода у детей	198
ПРИЛОЖЕНИЯ К - Прогностическая значимость клинических причин перевода в ОРИТ в отношении развития осложнений	200
ПРИЛОЖЕНИЯ Л - Модифицированная М-PEWS	201
ПРИЛОЖЕНИЯ М - Анкета для оценки удобства применения шкалы М-PEWS	203

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие стандарты:

ГОСТ 7.32-2017. Межгосударственный стандарт. Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Отчет о научно-исследовательской работе. Структура и правила оформления.

Кодекс Республики Казахстан «О здоровье народа и системе здравоохранения» от 7 июля 2020 года № 360-VI.

Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 11 августа 2020 года № ҚР ДСМ-96/2020 «Об утверждении Санитарных правил „Санитарно-эпидемиологические требования к объектам здравоохранения“». – Зарегистрирован в Министерстве юстиции Республики Казахстан 13 августа 2020 года № 21022. (С изменениями по состоянию на 22 апреля 2023 года).

Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 11 декабря 2020 года № ҚР ДСМ-258/2020 «Об утверждении перечня заболеваний, при которых специализированная медицинская помощь в стационарных условиях оказывается в плановой форме». – Зарегистрирован в Министерстве юстиции Республики Казахстан 15 декабря 2020 года № 21784.

Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 24 марта 2022 года № ҚР ДСМ-27 «Об утверждении стандарта оказания медицинской помощи в стационарных условиях». – Зарегистрирован в Министерстве юстиции Республики Казахстан 28 марта 2022 года № 27491.

Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 26 апреля 2023 года №78 «Об утверждении стандарта организации оказания анестезиологической и реаниматологической помощи». – Зарегистрирован в Министерстве юстиции Республики Казахстан 2 мая 2023 года №32409. (С изменениями и дополнениями от 24 сентября 2023 года и 4 августа 2025 года №76).

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В настоящей диссертации применяют следующие термины с соответствующими определениями:

Критическое состояние — состояние организма, характеризующееся угрозой жизни вследствие острой недостаточности одной или нескольких жизненно важных функций.

Отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) — структурное подразделение стационара, предназначенное для круглосуточного наблюдения, диагностики и лечения пациентов в критическом состоянии.

Интенсивная терапия — система лечебных мероприятий, направленных на поддержание и коррекцию нарушенных функций организма с применением мониторинга, фармакотерапии и аппаратной поддержки.

Мониторинг жизненных функций — систематическое наблюдение за параметрами дыхания, кровообращения, сознания и обмена веществ с использованием специализированного оборудования.

Нутритивная поддержка — обеспечение организма пациента необходимыми питательными веществами в условиях критического состояния или интенсивной химиотерапии.

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) — злокачественное заболевание кроветворной системы, характеризующееся неконтролируемой пролиферацией лимфобластов и требующее интенсивной химиотерапии.

Предвестники критического состояния — совокупность клинико-лабораторных показателей, обладающих прогностической значимостью в отношении развития органной дисфункции у детей с ОЛЛ и рассматриваемых в рамках настоящего исследования как ранние прогностические признаки (предикторы) ухудшения состояния пациента.

Протокол лечения ОЛЛ — стандартизированный комплекс химиотерапевтических и поддерживающих мероприятий, направленных на достижение ремиссии и предотвращение рецидива.

Поддерживающая терапия в онкогематологии — комплекс мероприятий, включающий трансфузии, антибактериальную терапию, коррекцию метаболических нарушений и нутритивную.

Полиорганная недостаточность (ПОН) — одновременное нарушение функций двух и более жизненно важных органов, требующее комплексной интенсивной терапии.

Прогностические шкалы (например, PEWS) — стандартизированные инструменты для раннего выявления тяжести состояния пациента и алгоритма действий при выявлении разных критериев ухудшения самочувствия.

Синдром лизиса опухоли (СЛО) — комплекс метаболических нарушений, возникающих вследствие массового разрушения опухолевых клеток при лечении ОЛЛ.

Сепсис — тяжёлое состояние, которое развивается, когда инфекция перестаёт быть локальной и захватывает весь организм. В ответ запускается воспалительный процесс, который мобилизует все ресурсы на борьбу с заражением.

Седация — использование лекарственных средств для снижения уровня сознания и обеспечения комфорта пациента при проведении интенсивной терапии.

Сердечно-лёгочная реанимация (СЛР) — комплекс мероприятий по восстановлению дыхания и кровообращения при их внезапной остановке.

Триаж (сортировка пациентов) — система распределения пациентов по степени тяжести состояния и срочности оказания медицинской помощи.

Трансфузионная терапия — метод лечения, основанный на переливании компонентов крови и кровезаменителей для коррекции нарушений гемостаза и кислородтранспортной функции.

Фебрильная нейтропения — состояние, характеризующееся лихорадкой и снижением числа нейтрофилов, требующее неотложной антибактериальной терапии.

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

AIEOP-BFM	– Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica and Berlin-Frankfurt-Munster;
В-ОЛЛ	– В-линейный острый лимфобластный лейкоз
IQR	– Interquartile Range (медианный и межквартильный размах)
OR	– Oddsratio (отношения шансов)
PEWS	– Pediatric Early Warning Signs
M-PEWS	– Modified Pediatric Early Warning Score
SpO ₂	– Peripheral oxygen saturation (показатель уровня насыщения крови кислородом)
Т-ОЛЛ	– Т-линейный острый лимфобластный лейкоз
АД	– артериальное давление
АЛТ	– аланинаминотрансфераза
АО	– акционерное общество
АСТ	– аспартатаминотрансфераза
АЧТВ	– активированное частичное тромбопластиновое время
БХАК	– биохимический анализ крови
БЭН	– белково-энергетическая недостаточность
ВГ В	– вирусный гепатит В
ВГ С	– вирусный гепатит С
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ДИ	– доверительный интервал
ДН	– дыхательная недостаточность
ДС	– дыхательная система
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
ИВЛ	– искусственная вентиляция легких
ИМТ	– индекс массы тела
КМ	– костный мозг
ЛДГ	– лактатдегидрогеназа
ЛХ	– лимфома Ходжкина
МИС	– медицинская информационная система
МЗ РК	– Министерство здравоохранения РК
ММ	– множественная миелома
МНО	– международное нормализованное отношение
МОБ	– минимальная остаточная болезнь
МОНРК	– Министерство образования и науки Республики Казахстан
МТХ	– метотрексат
НГ	– нейтрофильные гранулоциты
НЦПДХ	– Научный центр педиатрии и детской хирургии
ОАК	– общий анализ крови
ОАМ	– общий анализ мочи
ОИТ	– отделение интенсивной терапии

ОЛЛ	– острый лимфобластный лейкоз
ОМЛ	– острый миелоидный лейкоз
ОНМК	– острое нарушение мозгового кровообращения
ОРДС	– острый респираторный дистресс синдром
ОРИТ	– отделение реанимации и интенсивной терапии
ОССН	– острая сердечно-сосудистая недостаточность
ПТИ	– протромбиновый индекс
ПВ	– протромбиновое время
ПЦР	– полимеразная цепная реакции
РК	– Республика Казахстан
СД	– сахарный диабет
СОЭ	– скорость оседания эритроцитов
СРБ	– С-реактивный белок
США	– Соединённые Штаты Америки
ТГСК	– трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ПХТ	– полихимиотерапия
ЦНС	– центральная нервная система
ЧДД	– частота дыхательных движений
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ШКТ	– шкала ком Глазго
ЭКГ	– электрокардиография

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) — злокачественное заболевание системы кроветворения, характеризующееся неконтролируемой пролиферацией опухолевого клона, происходящего из клеток-предшественников лимфоидной дифференцировки. В естественном течении заболевание неизбежно приводит к летальному исходу [1]. Несмотря на значительный прогресс в понимании молекулярных механизмов лейкемогенеза, точные причины развития ОЛЛ остаются неизвестными. Предполагается роль генетических, вирусных, радиационных и химических факторов, оказывающих воздействие на организм человека. По данным зарубежных авторов, приблизительно у 10% детей с онкологическими заболеваниями выявляется генетическая предрасположенность к развитию рака [2].

Опухолевые клетки способны покидать костный мозг и инфильтрировать различные органы и ткани, включая селезёнку, печень, лимфатические узлы, тимус, центральную нервную систему, кожу и другие структуры [3]. В структуре злокачественных новообразований детского возраста лейкемии занимают ведущее место наряду с опухолями головного мозга, лимфомами и солидными опухолями, такими как нейробластома и нефробластома [4, 5]. ОЛЛ составляет около 25–30% всех злокачественных опухолей у детей и занимает первое место в структуре детской онкопатологии. Заболеваемость составляет примерно 4 случая на 100 000 детского населения. Пик приходится на дошкольный возраст. Мальчики болеют чаще: соотношение для В-линейного варианта составляет 1,6:1, для Т-линейного — 4:1 [6].

Дети с онкогематологическими заболеваниями относятся к группе высокого риска внезапного ухудшения состояния как вследствие прогрессирования основного заболевания, так и в связи с инфекционными осложнениями и токсическими эффектами программной полихимиотерапии. В этом контексте особую значимость приобретают международные инициативы, направленные на повышение доступности и качества лечения. В декабре 2021 года Всемирная организация здравоохранения совместно с Детской исследовательской больницей Св. Иуды инициировала создание Глобальной платформы по обеспечению доступа к препаратам для лечения детей с онкологическими заболеваниями — первой в своём роде программы, направленной на обеспечение высококачественными лекарственными средствами и поддержку стран в организации лечения в соответствии с лучшими клиническими стандартами.

По данным международных исследований, в странах с высоким уровнем дохода излечиваются более 80% детей с онкологическими заболеваниями при

условии доступности современной медицинской помощи. В странах с низким и средним уровнем дохода показатель излечения не превышает 30% [7]. Существенный вклад в улучшение результатов лечения внесло формирование междисциплинарных команд, включающих детских гематологов и онкологов, специалистов инфекционного контроля, анестезиологов-реаниматологов, трансфузиологов, педиатров, хирургов различных профилей, неврологов, эндокринологов и других специалистов, участвующих в ведении пациента на разных этапах лечения [8].

Несмотря на достигнутый прогресс, вопросы ранней диагностики осложнений сохраняют свою актуальность, поскольку своевременное выявление патологических изменений напрямую влияет на показатели выживаемости [9].

Для профилактики критических состояний необходимы чёткие критерии и алгоритмы действий медицинского персонала, позволяющие своевременно оказывать полноценную и неотложную помощь, что особенно важно в условиях стационаров с ограниченными ресурсами [10]. В этой связи требуется внедрение унифицированных подходов к диагностике состояний, сопровождающихся резким ухудшением состояния пациента, с целью своевременной инициации соответствующих лечебных мероприятий, включая перевод из профильного отделения в ОРИТ.

Отсутствие ранней диагностики осложнений и инфекций, неправильная интерпретация симптомов, а также запоздалое привлечение специалистов существенно влияют на исход заболевания [11]. Программная терапия ОЛЛ включает полихимиотерапию, сопроводительное лечение, хирургические и лучевые методы при наличии показаний. Особое внимание уделяется нутритивной поддержке, что также требует участия междисциплинарной команды. Ухудшение состояния ребёнка может возникнуть на любом этапе лечения, что предъявляет высокие требования к квалификации медицинского персонала и организации системы мониторинга в специализированном учреждении [12].

За последние десятилетия интенсивная терапия при критических состояниях в онкогематологии значительно совершенствовалась. К числу наиболее частых синдромов, требующих перевода пациентов с ОЛЛ в ОРИТ, относятся острая дыхательная недостаточность, острая сердечно-сосудистая недостаточность, септический шок, острые нарушения мозгового кровообращения и другие состояния. При этом имеются данные о том, что через полтора года после лечения в ОРИТ качество жизни онкогематологических пациентов сопоставимо с качеством жизни больных, не перенёсших жизнеугрожающих осложнений [13].

В целях повышения точности и ускорения распознавания неотложных состояний в мировой практике широко применяются стандартизированные

шкалы оценки тяжести состояния и прогнозирования исходов. Их использование позволяет формализовать процесс клинической оценки, объективизировать степень тяжести состояния пациента и обеспечить своевременное принятие решений о корректировке тактики ведения, включая обоснованную эскалацию или деэскалацию посиндромной терапии.

Таким образом, ранняя диагностика осложнений ОЛЛ до начала и в процессе программной терапии имеет решающее значение для профилактики критических состояний и своевременного оказания неотложной помощи. Разработка и внедрение унифицированных подходов к выявлению ранних предвестников ухудшения состояния у детей с ОЛЛ являются необходимым условием повышения эффективности лечения и улучшения показателей выживаемости.

Цель исследования:

Выявить прогностически значимые клинико-лабораторные признаки раннего ухудшения состояния у детей с острым лимфобластным лейкозом и на их основе модифицировать шкалу PEWS для повышения эффективности раннего выявления и предупреждения критических состояний.

Задачи исследования:

1. Провести ретроспективный анализ клинических и лабораторных данных детей с острым лимфобластным лейкозом, переведённых в отделение реанимации и интенсивной терапии, с целью выявления прогностически значимых признаков развития критических состояний.
2. Оценить диагностическую эффективность стандартной педиатрической шкалы раннего предупреждения (PEWS) у детей с острым лимфобластным лейкозом и определить её ограничения.
3. На основании выявленных клинико-лабораторных признаков у детей с острым лимфобластным лейкозом модифицировать шкалу PEWS, специфичную для данной нозологии.
4. Провести проспективную клиническую апробацию модифицированной шкалы M-PEWS и оценить её диагностическую эффективность.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Клиническое ухудшение детей с ОЛЛ может проявляться полисиндромно и сопровождаться развитием органной дисфункций. В ретроспективном анализе клинико-лабораторных данных пациентов, переведённых в ОРИТ, выявлены ранние признаки развития осложнений.
2. Малосиндромная структура стандартной шкалы PEWS ограничивает её прогностическую эффективность у детей с ОЛЛ, клиническое ухудшение у которых характеризуется полисиндромностью.
3. Включение специфических для острого лимфобластного лейкоза клинико-лабораторных показателей в структуру PEWS повышает её

прогностическую значимость и обеспечивает адаптацию шкалы к особенностям клинического течения ОЛЛ.

4. Модифицированная шкала M-PEWS обеспечивает более раннюю идентификацию критических состояний и улучшает исходы за счёт своевременной эскалации.

Предмет исследования:

Предметом исследования является динамика клинико-лабораторных показателей и клинического состояния у детей с острым лимфобластным лейкозом за сутки до перевода и в день госпитализации в ОРИТ, а также их прогностическая значимость в развитии критических состояний.

Объект исследования:

Объектом исследования являются дети в возрасте от 6 месяцев до 18 лет с острым лимфобластным лейкозом, получающие программное лечение и переведённые в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Научная новизна:

1. Впервые выполнен комплексный ретроспективный анализ клинико-лабораторных признаков критических состояний у детей с ОЛЛ, показавший полисиндромный характер клинического ухудшения и ключевую роль органной дисфункции как универсального предиктора неблагоприятного исхода.
2. Подтверждена ограниченная прогностическая ценность стандартной шкалы PEWS у детей с ОЛЛ, включая феномен «скрытой тяжести» при значениях 3–4 балла, сопрягающийся высокой потребностью в интенсивной терапии и риском летального исхода.
3. Впервые модифицирована педиатрическая шкала PEWS для детей с ОЛЛ, включающая в себя клинические синдромы, ассоциированными с развитием органной дисфункции и лабораторные показатели (СРБ, показатели азотистого обмена, лейкоциты).
4. Впервые подтверждена высокая диагностическая точность шкалы M-PEWS в результатах данного исследования. Основываясь на этом разработан и научно обоснован алгоритм ранней стратификации риска у детей с ОЛЛ, позволяющий мониторинг у постели больного, что снижает субъективность клинической оценки и оптимизирует тактику терапии.

Практическое значение полученных результатов:

1. Модифицированная шкала (M-PEWS) позволяет проводить более раннюю стратификацию риска клинического ухудшения у детей с острым лимфобластным лейкозом ещё на этапе до перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии.
2. Интеграция клинических синдромов и лабораторных показателей в структуру оценки тяжести состояния повышает чувствительность

мониторинга без существенного снижения специфичности, что делает шкалу пригодной для повседневной клинической практики.

3. Использование модифицированной шкалы (M-PEWS) способствует клинически и статистически значимому улучшению исходов лечения у детей с острым лимфобластным лейкозом.
4. Предложенный алгоритм стратификации риска может быть внедрён в практику детских онкогематологических отделений и использован как инструмент стандартизации клинического мониторинга.
5. Полученные результаты создают основу для разработки специализированных шкал раннего предупреждения для других категорий педиатрических пациентов.

Степень достоверности и апробация результатов:

Основные материалы и положения диссертации доложены и обсуждены на следующих научных мероприятиях:

1. XII Международной научно-практической конференции «Наука и образование в современном мире: вызовы XXI века». Тема тезиса: «Прогнозирование и стандартизация рисков осложнений на основании выявления ранних предвестников критических состояний в детской онкологии и гематологии». 15.02.2023 г., г. Астана.
2. Международном научном форуме «Наука и инновации — современные концепции». Тема доклада: «Дети с острым лимфобластным лейкозом при поступлении в отделение интенсивной терапии». 14.07.2023 г., г. Москва.
3. Международной научно-практической конференции молодых ученых «Наука и молодежь: конференция по качеству медицинской помощи и медицинской грамотности». 25.04.2023 г., г. Алматы.
4. Салидат Қайырбекова атындағы Денсаулық сақтауды дамытудың ұлттық ғылыми орталығы, сондай-ақ Менеджмент және қоғамдық денсаулық сақтау қауымдастығы мен Алматы қаласының Клиникалар қауымдастығы бірлесіп, ҚДСЖМ Қазақстандық медицина университеті ұйымдастырған халықаралық «Global Health» конгресіне қатысқаны үшін сертификат. 01.12.2023 ж., Алматы қ.
5. Science and youth - conference on the quality of medical care and health literacy, April 12, 2024.
6. XXII Международной научно-практической конференции «Глобальная наука и инновации — 2024: Центральная Азия». Тема тезиса: «Общая характеристика детей с острым лимфобластным лейкозом, поступивших в отделение интенсивной терапии». 15–20.03.2024 г., г. Астана.

Опубликованные работы по теме диссертационной работы

По теме диссертации опубликованы 6 научных работ. Из них:

- 4 статьи в издании, рекомендованном Комитетом по обеспечению качества в сфере науки и высшего образования Министерства науки и высшего образования;

1. «Международный опыт применения системы педиатрических признаков раннего предупреждения критических состояний у онкологических детей: обзор литературы» Журнал «Онкология и радиология Казахстана» – Алматы, №2 (68) 2023, С. 62-68.
 2. «Risk factors and early sings of critical conditions in children with acute lymphoblastic leukemia admitted to the intensive care unit» Журнал «Онкология и радиология Казахстана» – Алматы, №3 (69) 2023, С. 38-46.
 3. «Основные причины госпитализации в отделение интенсивной терапии детей с острым лимфобластным лейкозом» Журнал «Онкология и радиология Казахстана» – Алматы, №4 (70) 2023, С. 33-37.
 4. «Острый лимфобластный лейкоз у детей, госпитализированный в отделение реанимации и интенсивной терапии: ретроспективный анализ» Журнал «Онкология и радиология Казахстана» – Алматы, №2 (72) 2024, С. 26-37.
- 2 статьи в изданиях, индексируемых в информационной системе Scopus.
1. Q2 (процентиль 56%) в Salud, Ciencia y Tecnologia, Vol. 4 (2024) - «The Use of Paediatric Early Warning Signs to Detect Clinical Deterioration in Children with Oncohematological Diseases».
 2. Q1 (процентиль 81%) в Medicina (Lithuania). 2025 Nov 18;61(11) - «Pediatric Early Warning System (PEWS) Association with ICU Mortality in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia: A Cohort Study from Kazakhstan».

Разработана и опубликована методическая рекомендация: «Методические рекомендации по ранней диагностике и преемственности лечения детей с острым лимфобластным лейкозом», Алматы: Казахстанский Медицинский Университет «ВШОЗ», 2025 – 65с. Утверждено и разрешено к изданию типографическим способом Научным советом Казахстанского Медицинского Университета «ВШОЗ» протокол №10 от 29.05.2025.

Сведения о внедрениях:

Разработаны акты внедрения результатов научно-исследовательской работы в клиническую практику онкогематологической службы, АО «НЦПДХ», ГКП на ПХВ «Детская городская клиническая больница №2», ГКП на ПХВ «Аксуская ЦРБ», ГКП на ПХВ «Сарканская ЦРБ».

По результатам диссертационной работы разработаны:

Свидетельство о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом. Название объекта: «Шкала оценки критериев для раннего выявления предвестников критического состояния у детей с острым лимфобластным лейкозом». Дата регистрации: 08.01.2024. Номер свидетельства: №41810.

Объем и структура диссертации:

Диссертационная работа выполнена согласно установленным правилам, и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, списка литературы из 179 источников. Диссертация изложена на 185 страницах компьютерного текста,

оформленного с соблюдением необходимых стандартов, содержит 85 таблиц и 20 рисунков.

1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Анализ международного опыта применения шкалы PEWS (Pediatric Early Warning Score) как системы раннего предупреждения критических состояний у детей с онкологическими заболеваниями

Педиатрическая онкология охватывает широкий спектр задач: от изучения опухолевых процессов до разработки практических рекомендаций по профилактике, диагностике и комплексной терапии.

Основная тяжесть детской онкологии непропорционально приходится на страны с ограниченными экономическими ресурсами. Именно там фиксируется около 80% случаев заболеваемости и до 90% смертей среди детей, страдающих онкологическими заболеваниями [14]. Пациенты детского возраста, находящиеся в стационаре, относятся к категории высокого риска, поскольку частые осложнения, угрожающие жизни, нередко приводят к развитию критических состояний.

Следует подчеркнуть, что своевременная диагностика осложнений сохраняет свою значимость в любых клинических условиях, поскольку направлена на повышение показателей выживаемости при онкологических заболеваниях [15, 16]. В условиях госпитализации недостаточная первичная оценка состояния, отсутствие постоянного контроля витальных функций и неадекватная терапия способствуют неблагоприятным исходам, во многом из-за отсутствия систем, позволяющих своевременно фиксировать признаки клинического ухудшения [17]. В ответ на эти вызовы были разработаны и внедрены различные шкалы оценки тяжести, предназначенные для более точного выявления пациентов педиатрической популяции с высоким риском, нуждающихся в комплексной интенсивной терапии [18, 19]. Внедрение данной системы в практику детских стационаров продемонстрировало снижение частоты случаев сердечно-лёгочной остановки вне отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), уменьшение числа внеплановых переводов в ОРИТ, а также сокращение показателей общей госпитальной смертности [20].

Шкала педиатрических признаков раннего предупреждения (PEWS) представляет собой инструмент клинической оценки состояния ребёнка, основанный на анализе жизненно важных функций и симптомов, позволяющий своевременно выявлять признаки возможного ухудшения [21].

За последние десятилетия благодаря применению комплексных методов терапии отмечается существенный рост показателей выживаемости среди детей с онкологическими заболеваниями. Однако часть пациентов требует проведения лечения с использованием трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), и именно эта категория остаётся в группе повышенного риска летальных исходов. Исследования показали, что своевременное применение вентиляционной и сердечно-сосудистой поддержки, а также проведение заместительной почечной терапии способно улучшить прогноз у педиатрических больных с онкологической патологией [22].

В многоцентровом исследовании Parshuram C.S. и соавторы с участием трёх клиник Канады и Великобритании (n=2074), был реализован дизайн случай–контроль для оценки госпитализированных детей. При клиническом ухудшении у пациентов фиксировалось либо немедленное обращение к реанимационной бригаде, либо экстренный перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), тогда как в контрольной группе подобных событий не наблюдалось. Суммарные показатели по шкале Bedside PEWS существенно различались: оценка проводилась за 24 часа до эпизода ухудшения. Медианное значение максимальных баллов Bedside PEWS за 12 часов, предшествующих одному часу до события, составило 8 (от 5 до 12) у пациентов основной группы и 2 (от 1 до 4) у контрольных ($p<0,0001$). Площадь под кривой ROC (AUC) с 95% доверительным интервалом достигала 0,87 (0,85–0,89). Средние значения у пациентов, получавших лечение, составляли 5,3 за 20–24 часа и 8,4 за 0–4 часа до события ($p<0,0001$). Ретроспективные оценки медсестёр показали AUC ROC 0,83 (95% ДИ: 0,81–0,86). В совокупности результаты подтверждают, что применение PEWS способствует раннему выявлению детей, находящихся в непосредственной опасности остановки сердца [23].

В специализированной больнице в Лилонгве (Малави), где ежегодно госпитализируется более 15 000 детей, внедрение шкалы PEWS привело к снижению показателей стационарной смертности. В ходе исследования, разделённого на три фазы (А, В, С), уровень летальности уменьшился с 9,3% на этапе А до 5,7% на этапе В и 6,9% на этапе С [24].

В проведённом исследовании Sefton G. и соавторы, до и после внедрения шкалы PEWS в детской клинике было зафиксировано снижение медианного индекса смертности по шкале PIM2 с 0,60 до 0,44 ($p<0,001$). После внедрения системы потребность в инвазивной вентиляции лёгких отмечалась реже — у 62,7% пациентов против 75,2% ранее ($p=0,015$), при этом её средняя продолжительность сократилась с 4 до 2 суток. Среднее время пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии уменьшилось с 5 до 3 дней ($p=0,002$). Общая смертность снизилась незначительно и статистически недостоверно ($p=0,47$) [25].

У Agulnik A. и соавторы, внедрение PEWS в детской онкологической клинике Гватемалы уменьшило незапланированных переводов в ОИТ. Авторы показали, что система улучшает качество помощи, рационализировало использование ресурсов и сокращает затраты [26]. В публикации 2017 года, посвящённой внедрению PEWS в детской онкологической клинике Гватемалы, показано снижение незапланированных переводов в ОИТ, сокращение длительности пребывания и уменьшение частоты тяжёлого сепсиса [27]. В дальнейшем авторы отметили, что показатели PEWS хорошо коррелируют с необходимостью экстренного перевода в ОРИТ у пациентов после ТГСК, причём система надлежащим образом идентифицировала большинство случаев [28, 29].

В исследовании, проведённом в детской больнице Олдер-Хей (Ливерпуль, Великобритания) в 2020–2021 гг., родители участвовали в интервью для оценки

электронной системы раннего предупреждения осложнений у детей. Большинство респондентов положительно восприняли внедрение технологии и отметили её пользу для ухода за их ребёнком [30].

В Гватемале и в США, Dylan G. и соавторы, представили алгоритмический подход к организации ухода, где внедрение PEWS способствовала укреплению междисциплинарной коммуникации и расширила профессиональные возможности медицинских работников [31]. Кроме того, система улучшает качество взаимодействия между врачами и семьями пациентов, что подчёркивает её значимость для повышения качества медицинской помощи как в условиях с высокими и ограниченными ресурсами [32].

В Латинской Америке было проведено многоцентровое проспективное исследование, включившее 16 клиник, в ходе которого зарегистрировано 553 эпизода критического ухудшения у детей из 11 536 госпитализаций и 119 414 дней пребывания в стационаре. Общая смертность составила 29%, однако показатели существенно различались между центрами — от 11% до 79%. Наибольшая летальность отмечалась у пациентов с органной дисфункцией и высокой степенью тяжести заболевания. Авторы подчёркивают, что своевременное выявление осложнений и ранний перевод в ОРИТ способны улучшить прогноз таких пациентов [33].

После внедрения системы PEWS в детских онкологических центрах Латинской Америки результаты анонимного анкетирования медицинского персонала подтвердили высокую степень её функциональности [34]. В рамках исследования в Латинской Америке, проведённого в пяти онкологических центрах с ограниченными ресурсами в четырёх странах региона, была осуществлена комплексная оценка препятствий и факторов, влияющих на процесс внедрения педиатрической шкалы раннего предупреждения. В исследовании приняли участие 71 медперсонала (из них 70% женщин), среди которых 32 врача (45%), 32 медицинские сестры (45%) и 7 администраторов (10%). В ходе анализа были выявлены многочисленные трудности, включая дефицит ресурсов и сопротивление персонала организационным изменениям. Участники подчеркнули наличие барьеров на уровне клинических работников, структуры медицинских учреждений и внешних факторов. При этом результаты исследования показали, что большинство выявленных препятствий не являются постоянными и могут быть трансформированы в условия, способствующие успешной интеграции системы PEWS в клиническую практику [35].

В исследовании Soeteman M. и соавторы, в голландской детской онкологической клинике, где сосредоточена вся национальная помощь детям с онкологическими заболеваниями, и которая имеет прямую интеграцию с общим отделением интенсивной терапии на 22 койки, было проведено проспективное когортное исследование. Его результаты способны предоставить дополнительные доказательства эффективности применения системы PEWS у госпитализированных пациентов с онкологической патологией либо указать на необходимость её дальнейшей модификации для детей данной категории [36].

Регулярная оценка, мониторинг и фиксация жизненно важных показателей ребёнка представляют собой ключевые элементы клинического наблюдения, являющиеся основой для своевременного выявления признаков ухудшения состояния [37, 38]. Несвоевременно распознанные клинические ухудшения становятся источником развития критических состояний [39], что может привести к удлинению сроков госпитализации, незапланированному переводу в отделение реанимации и интенсивной терапии [40, 41]. При этом известно, что многие дети, которые неожиданно умирают или у которых развивается тяжёлое ухудшение состояния в стационаре, демонстрируют явные признаки неблагополучия задолго до признания серьёзности их состояния [42]. Таким образом, несвоевременное выявление клинических ухудшений следует рассматривать как актуальную проблему безопасности пациента, что обуславливает необходимость внедрения систем PEWS в практику ухода за детьми в условиях стационара [43]. Применение PEWS для стратификации риска у пациентов с признаками клинического ухудшения также может способствовать снижению нагрузки на медицинские учреждения, испытывающие дефицит ресурсов [44, 45]. Оценка состояния может выполняться как вручную, так и с использованием электронных систем, при этом каждый параметр анализируется с учётом степени его отклонения от нормы [46–48]. Современные данные свидетельствуют о том, что электронная форма оценки обладает преимуществами по сравнению с традиционной бумажной [49].

В условиях, когда один дежурный врач несёт ответственность за все отделения, система PEWS может служить объективным инструментом сортировки, позволяющим эффективно оценивать риск клинического ухудшения и тем самым способствовать более рациональному использованию ресурсов. Однако следует учитывать, что после проведения оценки по PEWS значительной части пациентов в дальнейшем не требуется специфическое вмешательство, что потенциально может создавать дополнительную нагрузку на медицинский персонал отделения. Кроме того, в литературе представлены противоречивые данные относительно эффективности применения PEWS, что отражает сложность её использования и интерпретации получаемых результатов [50].

Госпитализированные пациенты с онкологическими заболеваниями детского возраста относятся к категории высокого риска, характеризующейся частыми случаями клинического ухудшения. По мере расширения доступа к терапии детского рака в условиях ограниченных ресурсов возникает необходимость в применении эффективных и экономически доступных методов оптимизации ухода, поскольку дефицит инфраструктуры и/или недостаток кадрового обеспечения могут приводить к позднему выявлению признаков по системе PEWS. В течение длительного терапевтического процесса критически важным является поддержание постоянного диалога между врачами, средним медицинским персоналом, ребёнком и его родителями. Жизнь родителей, чьи дети нуждаются в интенсивной терапии в условиях ОРИТ, претерпевает радикальные изменения; многие описывают это как «катание на американских

горках» [51]. При этом часть родителей детей с тяжёлыми и хроническими заболеваниями постепенно становятся своеобразными «экспертами» в интерпретации жизненно важных показателей состояния здоровья своего ребёнка и способны своевременно распознавать изменения [52]. Существуют данные, подтверждающие, что родители могут выступать надёжными партнёрами в расширении и совершенствовании ухода [53].

Согласно анализу опубликованных данных, использование системы PEWS ассоциируется с множеством положительных результатов, однако в литературе также представлены противоречивые сведения относительно её эффективности. В связи с этим оценка результативности применения данной системы должна проводиться в долгосрочной перспективе. Клиническое ухудшение состояния ребёнка может возникнуть на любом этапе программной полихимиотерапии [54], что требует высокой квалификации медицинского персонала для раннего распознавания признаков неблагополучия и оказания комплексной интенсивной помощи. Внедрение системы PEWS в онкогематологическую службу представляется осуществимым и может способствовать повышению эффективности оценки состояния пациента за счёт увеличения частоты регистрации жизненно важных показателей в режиме реального времени.

Особое внимание следует уделять необходимости ранней диагностики клинического ухудшения состояния у детей с онкологическими заболеваниями на всех этапах программной терапии — до её начала, в процессе проведения и после завершения. Своевременное выявление признаков неблагополучия позволяет оперативно оказать комплексную интенсивную помощь, в этой связи унифицированные подходы к определению ранних предвестников критических состояний у данной категории пациентов представляются необходимыми для профилактики тяжёлых осложнений и снижения летальности.

1.2 Предрасполагающие факторы и начальные клинические проявления угрожающих жизни осложнений у детей с острым лимфобластным лейкозом, находящихся в отделении интенсивной терапии

Наиболее распространённой формой детского рака является острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), который диагностируется почти у каждого четвертого ребёнка с онкологическим заболеванием [55].

В США в 2022 году было выявлено более 6600 новых случаев ОЛЛ, из которых около 1600 завершились летально. Дети составляют приблизительно 60% всех пациентов, причём максимальная заболеваемость приходится на возраст 2–5 лет; второй пик наблюдается после 50 лет. До 15 лет ОЛЛ является ведущей формой лейкемии, составляя около 75% всех случаев. В структуре причин смерти у детей младше 15 лет он занимает второе место после несчастных случаев. У взрослых около 20% острых лейкозов связаны с ОЛЛ, а пожизненный риск для обоих полов составляет примерно 0,1% (1 на 1000). Более высокая частота заболевания отмечается у латиноамериканских групп, что частично объясняется генетическим полиморфизмом ARID5B [56]. Несмотря на

рост общей выживаемости, часть детей всё ещё нуждается в интенсивной терапии при ухудшении состояния. Основными прогностическими факторами считаются возраст, исходное число лейкоцитов, генетические и иммунофенотипические особенности бластов, а также ранний ответ на лечение.

Следует отметить, что свыше 80% детей, страдающих онкологическими заболеваниями, проживают в странах с низким и средним уровнем дохода, где результаты терапии остаются далекими от оптимальных. Основными причинами высокой смертности, связанной с лечением, являются позднее обращение за медицинской помощью, недостаточное питание, а также ограниченный доступ к специализированным учреждениям и отделениям интенсивной терапии. Дополнительным негативным фактором выступает высокий уровень отказа от лечения, что ещё больше снижает показатели выживаемости. У детей с ОЛЛ выявляются признаки поражения костного мозга, включая анемию, тромбоцитопению и нейтропению, а также такие клинические проявления, как висцеромегалия и лимфаденопатия. Для тяжёлых пациентов отделение интенсивной терапии (ОИТ) обеспечивает расширенный мониторинг и комплексное лечение. Дети с ОЛЛ, поступающие в ОИТ, нередко демонстрируют разнообразные клинические симптомы — органную недостаточность, сепсис, дыхательный дистресс и лихорадку. Причины ухудшения состояния могут быть различными: инфекционные осложнения, токсические эффекты химиотерапии или непосредственное поражение органов лейкоэмическим процессом [57].

Достижения в области диагностики, терапии и поддерживающего ухода при гематологических новообразованиях способствовали росту выживаемости, однако исходы для пациентов, госпитализированных в отделения интенсивной терапии, остаются неопределёнными. По данным последних исследований, внутрибольничная смертность среди этой категории составляет 46–90%, что значительно выше, чем у пациентов общего профиля. Многофакторный анализ выявил шесть ключевых предикторов: наличие острого лейкоза, проведение химиотерапии, тромбоцитопения $<50 \times 10^9/\text{л}$, сниженный уровень альбумина, повышенный лактатдегидрогеназа (ЛДГ) при поступлении и обсуждение дополнительных указаний. Эти факторы имеют критическое значение для своевременного диалога с пациентами и принятия упреждающих решений. Учитывая, что большинству пациентов с гематологическими опухолями на определённом этапе лечения требуется перевод в ОИТ, использование данных предикторов является важным инструментом для оптимизации лечебной тактики [58].

Раннее выявление признаков надвигающегося клинического ухудшения имеет ключевое значение для своевременного вмешательства и улучшения исходов в данной уязвимой группе пациентов. Определение предикторов или начальных индикаторов критических состояний у детей с ОЛЛ, поступающих в отделения интенсивной терапии, играет первостепенную роль. Это позволяет медицинскому персоналу фиксировать даже минимальные изменения и

оперативно инициировать соответствующие лечебные стратегии. Однако процесс распознавания таких предикторов остаётся сложной задачей, особенно в педиатрии, где клинические проявления могут быть неспецифичными, стремительно прогрессирующими и зависеть от возраста ребёнка и стадии его развития.

Современные исследования острого лимфобластного лейкоза у детей охватывают широкий спектр факторов, влияющих на развитие заболевания, прогноз и эффективность терапии. Так, Dai Q. и соавторов показали значимость исходного количества бластных клеток периферической крови при постановке диагноза, рассматривая этот показатель как важный клинический маркер [59]. В свою очередь, Alves F.S. и коллеги сосредоточились на изучении генетических полиморфизмов (IL1B, IL18, NLRP1, NLRP3, P2RX7), используя методы молекулярной генотипизации [60], а Shen D. и др. применили технологии секвенирования нового поколения (NGS) для выявления мутаций [61]. Эпидемиологические и прогностические аспекты заболевания были рассмотрены Burke W. и соавторов, которые исследовали заболеваемость, частоту рецидивов, воздействие экологических факторов, генетические варианты, связанные с ответом на лечение, а также доступность медицинской помощи [62]. Jung M. и др. анализировали такие признаки, как статус PAX5P80R, количество лейкоцитов, пол и вариации числа копий (CNV) в ряде генов (IKZF1, PAX5, ETV6, RB1, BTG1, EBF1, CDKN2A/B, ERG) [63]. Важное внимание уделялось и терапевтическим аспектам. Chu J. и коллеги оценивали ответ на дексаметазон, разделив пациентов на группы с хорошим и плохим ответом на основе количества периферических лимфобластов [64]. Brown A.L. и др. сосредоточились на симптомах, сообщаемых пациентами (усталость, боль, нарушения сна, тошнота), используя опросы самих пациентов и лиц, осуществляющих уход [65]. Liu F. и соавторы проанализировали прогностические факторы, включая наличие слитого гена ETV6-RUNX1, состояние ЦНС при постановке диагноза, ответ на преднизолон, уровень риска, показатели минимальной остаточной болезни (МОБ) и их динамику на 12-й неделе терапии [66]. Kürfer L. и др. изучали влияние протокола пониженной интенсивности ALL-Moscow Berlin (MB)-91 [67]. Новые направления исследований включают изучение микробиома: Nearing J.T. и коллеги показали связь состава кишечной микрофлоры с инфекционными осложнениями в первые шесть месяцев терапии [68]. Kashaf A. и др. провели комплексный анализ, включивший 31 потенциальный признак педиатрического ОЛЛ [69]. Zou Q. и соавторы исследовали генетические мутации (NOTCH1/FBXW7, PTEN, RAS, KMT2D) и аномальную активацию сигнального пути JAK-STAT как возможные предикторы течения заболевания [70]. Таким образом, накопленные данные демонстрируют многообразие факторов, определяющих клиническое течение ОЛЛ у детей: от исходных лабораторных показателей и генетических мутаций до микробиома и субъективных симптомов, сообщаемых пациентами. Это подчёркивает необходимость комплексного подхода к диагностике и

прогнозированию, клинических и эпидемиологических данных для оптимизации терапии.

Для систематизации данных литературы и наглядного представления ключевых переменных, изучавшийся различными авторами, целесообразно использовать сводную таблицу. В ней отражены основные направления исследований, а также показатели, которые рассматривались в качестве потенциальных предикторов течения и исходов ОЛЛ у детей. Такая форма подачи материала позволяет не только структурировать разрозненные сведения, но и выявить общие тенденции в изучении заболевания, включая клинические параметры, генетические мутации, молекулярные маркеры, особенности терапии и факторы внешней среды в таблице 1.

Таблица 1 - Основные направления исследований и используемые показатели при изучении ОЛЛ у детей

Автор	Основное направление	Изучаемые показатели
Dai Q. и др. [59]	Клинические параметры	Начальное количество бластных клеток периферической крови
Alves F.S. и др. [60]	Генетические полиморфизмы	IL1B, IL18, NLRP1, NLRP3, P2RX7 (ПЦР-ПДРФ, кПЦР)
Shen D. и др. [61]	Генетические мутации	Целевое секвенирование (NGS)
Burke W. и др. [62]	Эпидемиология и прогноз	Заболеваемость, рецидивы, экологические риски, генетические варианты, доступ к лечению
Jung M. и др. [63]	Генетические и клинические признаки	PAX5P80R, количество лейкоцитов, пол, CNV (IKZF1, PAX5, ETV6, RB1, BTG1, EBF1, CDKN2A/B, ERG)
Chu J. и др. [64]	Ответ на терапию	Ответ на дексаметазон (DGR/DPR), количество периферических лимфобластов
Brown A.L. и др. [65]	Симптомы, сообщаемые пациентами	Усталость, боль, нарушения сна, тошнота
Liu F. и др. [66]	Прогностические факторы	ETV6-RUNX1, состояние ЦНС, ответ на преднизолон, MRD, позитивность генов на 12-й неделе
Küpfer L. и др. [67]	Лечебные протоколы	Влияние протокола ALL-MB-91 (пониженная интенсивность)
Nearing J.T. и др. [68]	Микробиом	Состав кишечного микробиома, связь с инфекционными осложнениями
Kashef A. и др. [69]	Комплексный анализ	31 потенциальный признак педиатрического ОЛЛ
Zou Q. и др. [70]	Генетические мутации	NOTCH1/FBXW7, PTEN, RAS, KMT2D; активация JAK-STAT

Современные исследования ОЛЛ у детей демонстрируют широкий спектр факторов, влияющих на прогноз и исходы лечения. Так, Dai Q. и соавторов показали, что исходное количество бластных клеток периферической крови при постановке диагноза оказывает значимое влияние на клинический прогноз: пациенты с В-клеточным предшественником (BCP-ALL) и низким числом бластов имели лучшие показатели выживаемости, тогда как при Т-ALL низкий уровень клеток ассоциировался с худшими исходами [59]. В свою очередь, Alves F.S. и коллеги акцентировали внимание на генетических полиморфизмах воспалительных генов (IL1B, NLRP1 и др.), выявив их связь с риском развития ОЛЛ и сопутствующих инфекций, хотя для подтверждения этих данных необходимы более масштабные исследования [60]. Shen D. и др. выявили 381 мутацию в 66 генах, включая KRAS, FLT3, NRAS, PTPN11, KMT2D, PTEN и NOTCH1, что подчёркивает значение генетического профилирования для стратификации риска и персонализированного ведения пациентов [61]. Эпидемиологические различия были рассмотрены Burke W. и соавторами, которые показали, что у афроамериканских детей заболеваемость ОЛЛ ниже, но частота рецидивов и неблагоприятные прогностические маркеры выше, чем у детей европейского происхождения. Эти различия объясняются не столько экологическими факторами, сколько вариациями генов и доступом к терапии, что делает прецизионную медицину перспективным инструментом для устранения подобных диспропорций [62]. Jung M. и др. выявили, что мутация RAX5P80R у пациентов с BCP-ОЛЛ ассоциируется с худшей пятилетней выживаемостью, более высоким числом лейкоцитов и дополнительными генетическими аномалиями, что подтверждает необходимость генетического профилирования [63]. Клинические аспекты терапии изучались Chu J. и коллегами, которые показали, что реакция на дексаметазон является важным прогностическим фактором: пациенты с плохим ответом имели более высокую частоту рецидивов и низкую шестилетнюю выживаемость [64]. Brown A.L. и др. связали симптомы, сообщаемые пациентами (усталость, нарушения сна, тошнота), с повышенным риском рецидива, подчеркнув значимость мониторинга субъективных проявлений [65]. Liu F. и соавторы отметили благоприятные исходы у ETV6-RUNX1-положительных пациентов, но указали на необходимость учитывать поражение ЦНС и показатели минимальной остаточной болезни (МОБ) при выборе тактики лечения [66]. Küpfer L. и др. показали, что протокол ALL-MB-91 пониженной интенсивности обеспечивает трёхлетнюю бес событийную выживаемость на уровне 34,9%, что требует индивидуализации интенсивности терапии и улучшения трансфузионной поддержки [67]. Новые направления исследований включают изучение микробиома: Nearing J.T. и коллеги выявили связь состава кишечной микрофлоры с инфекционными осложнениями в первые месяцы терапии [68].

Kashef A. и др. разработали классификатор для прогнозирования необходимости краниальной лучевой терапии (CRT), показав её эффективность у пациентов с высоким риском рецидива [69]. Наконец, Zou Q. и соавторы рассмотрели генетические мутации (NOTCH1/FBXW7, PTEN, RAS, KMT2D) и аномальную активацию сигнального пути JAK-STAT как ключевые прогностические факторы, предложив модели персонализированного выбора терапии [70]. Таким образом, накопленные данные подчёркивают многообразие факторов, определяющих течение ОЛЛ у детей: от исходных лабораторных показателей и генетических мутаций до микробиома и субъективных симптомов. Это подтверждает необходимость комплексного подхода к диагностике и прогнозированию, а также интеграции клинических, молекулярных и эпидемиологических данных для оптимизации терапии и улучшения исходов. Систематизация результатов проведённых исследований, имеющих прогностическое значение для понимания течения ОЛЛ у детей представлена в таблице 2.

Таблица 2 - Прогностические факторы и результаты исследований при ОЛЛ

Автор	Изучаемый аспект	Полученные результаты	Выводы
1	2	3	4
Dai Q. и др. [59]	Клинический прогноз	В-ОЛЛ – 91,6%, Т-ОЛЛ – 8,4%. Прогноз зависел от исходного количества бластных клеток	В-ОЛЛ низкое число бластов, повышается выживаемость; при Т-ОЛЛ низкие показатели ухудшает исход
Alves F.S. и др. [60]	Полиморфизмы генов воспаления	IL1B C/T rs19644 ↑ риск ОЛЛ (в 2,48 раза); NLRP1 A/T rs12150220 ↓ сопутствующие инфекции (0,37 раза)	Требуются масштабные исследования для подтверждения роли полиморфизмов при ювенильном лейкозе
Shen D. и др. [61]	Генетические мутации	381 мутация в 66 генах у 152/219 пациентов	KRAS, FLT3, NRAS, RPTN11, KMT2D, PTEN, NOTCH1 связаны с особенностями пациента; PIK3R1 чаще у младенцев; ETV6 и PHF6 ↓ чувствительность к стероидам
Burke W. и др. [62]	Эпидемиология (AA vs EA)	У афроамериканских детей ниже заболеваемость, но выше рецидивы и худшие маркеры	Различия связаны с генетическими вариациями и доступом к терапии;
Jung M. и др. [63]	5-летняя выживаемость	PAX5P80R у 2% пациентов; чаще у мальчиков, ↑10 лет, с делецией IKZF1, CDKN2	Ассоциирован с худшей 5-летней выживаемостью; требует дальнейшего изучения

Продолжение таблицы 2

1	2	3	4
Chu J. и др. [64]	Ответ на терапию	DPR – ↑ возраст, ↑ лейкоциты, BCR/ABL1, TCF3/PBX1, рецидив ЦНС	Ответ на дексаметазон и МОБ важны для прогноза
Brown A.L. и др. [65]	Симптомы и рецидив	У 22/208 пациентов возник рецидив; усталость, боль, тошнота, нарушения сна ↑ риск	Симптоматическая нагрузка коррелирует с рецидивами; важен мониторинг симптомов
Liu F. и др. [66]	Прогностические факторы	Ремиссия – 97,8%; рецидив – 15,9%; ETV6-RUNX1 → OS 89,4% (5 лет), 88,6% (10 лет)	ETV6-RUNX1 → благоприятный прогноз; при ЦНС2 или высоком MRD → показана трансплантация
Küpfer L. и др. [67]	Лечебные протоколы	Полная ремиссия – 65,5%; 3-летняя EFS – 34,9%; инфекции и кровотечения – основные причины смерти	ALL-MB-91 низкой интенсивности → низкая выживаемость; требуется усиление поддержки
Nearing J.T. и др. [68]	Микробиом и инфекции	Инфекции связаны с альфа- и бета-разнообразием микробиоты; точность моделей – 84,09%	Состав микробиома влияет на осложнения; перспективно для прогноза и терапии
Kashef A. и др. [69]	Краниальная лучевая терапия	Классификатор AUC – 87,52%	Рецидив – главный предиктор CRT; метод экономически эффективен
Zou Q. и др. [70]	Генетика и молекулярные пути	Мутации NOTCH1/FBXW7, PTEN, RAS, KMT2D; активация JAK-STAT	Прогностические модели и персонализированная терапия важны для T-LBL

Как видно из таблицы 2, результаты исследований демонстрируют широкий спектр прогностических факторов, влияющих на течение и исходы ОЛЛ у детей. Они охватывают клинические показатели, генетические мутации, молекулярные механизмы, особенности терапии, а также субъективные симптомы и микробиом. Такая систематизация позволяет выявить наиболее значимые предикторы, которые могут быть использованы для стратификации риска, персонализации лечения и разработки оптимальных стратегий ведения пациентов.

Ряд исследований показал, что клинические и лабораторные прогностические маркеры, традиционно применяемые при В-предшественнике ОЛЛ, обладают значительно меньшей прогностической ценностью для Т-ОЛЛ. Вместе с тем такие показатели, как время до рецидива и локализация рецидива, оказались значимыми факторами выживаемости [71]. Отдельные работы также свидетельствуют, что у детей младше 15 лет прогноз при ОЛЛ является благоприятным: уровень излечения превышает 85%. Однако с увеличением возраста прогноз ухудшается: в прошлом лишь 30–40% пациентов старше 40 лет

достигали излечения. При этом рецидив ОЛЛ остаётся ведущей причиной смертности от рака во всех возрастных группах [72].

Систематический обзор по исходному вопросу акцентирует внимание на различных ключевых переменных, при этом результаты поиска охватывают более широкий спектр тем, связанных с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ). Регулярные лабораторные исследования при ОЛЛ у детей включают люмбальную пункцию, аспирацию и биопсию костного мозга, общий анализ крови и мазок периферической крови [73]. Отмечается, что распространённость ОЛЛ имеет тенденцию к увеличению, а внедрение геномных анализов существенно расширило понимание молекулярной систематики заболевания, стимулировав использование характеристик генома и транскриптома [74]. В целом результаты поиска обеспечивают более комплексное представление о диагностике, лечении и прогнозе ОЛЛ у детей, включая применение протоколов терапии, адаптированных к уровню риска, а также подчёркивают значимость генетических и молекулярных факторов в определении прогноза. В рамках данного систематического обзора основное внимание уделяется признакам ОЛЛ у детей, таким как исходное количество бластных клеток периферической крови, генетический полиморфизм, генные мутации, прогностические показатели, реакция на лечение и доступность терапии. Дополнительные публикации за 2019–2023 годы предоставляют новые данные о прогностических факторах, результатах лечения, генетических и молекулярных характеристиках, а также выявляют различия в течении заболевания. Важно отметить наличие фармакологической гетерогенности ОЛЛ, при которой реакция на лекарственные препараты варьирует в зависимости от молекулярного подтипа [75]. Кроме того, симптомы, сообщаемые пациентами (усталость, боль, нарушения сна, тошнота), коррелируют с частотой рецидивов, а состав кишечного микробиома связан с инфекционными осложнениями в процессе терапии. Генетические мутации и аномальная активация сигнальных путей также играют значимую роль в прогнозе и ответе на лечение при ОЛЛ.

По данным исследований, проведённых среди пациентов детского возраста, были выделены типичные факторы риска, способствующие госпитализации в отделение интенсивной терапии. К ним относятся инфекционные и респираторные заболевания, наличие коморбидной патологии и развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [76, 77]; гиперлейкоцитоз, нейрорлейкоз, инфекционные осложнения и геморрагический синдром [78]; тяжёлое течение основного заболевания, гипоксия, а также невозможность самостоятельного приёма пищи и жидкости [79]; возрастные особенности, неврологические нарушения, хронические заболевания и состояния иммунодефицита [80]. В совокупности данные факторы подчёркивают необходимость тщательного мониторинга и своевременного лечения сопутствующих патологий, инфекционных процессов, а также контроля респираторной и сердечно-сосудистой функции у педиатрических пациентов,

что имеет ключевое значение для профилактики госпитализации в отделение интенсивной терапии.

Имеющиеся данные позволяют описать основные причины поступления пациентов с ОЛЛ в ОИТ. Однако сопоставление этих результатов с другими исследованиями имеет ключевое значение для более полного понимания факторов госпитализации. Так, по данным исследования, опубликованного в BMC Emergency Medicine, наиболее частыми причинами госпитализации в отделения интенсивной терапии в США являлись дискомфорт в грудной клетке, сердечная недостаточность и пневмония [81]. Согласно информации из больницы Оттавы, онкологические пациенты нередко нуждаются в интенсивной терапии вследствие кровотечений или инфекционных осложнений, возникающих преимущественно после химиотерапии или трансплантации костного мозга. В целом причины госпитализации в ОИТ могут варьировать в зависимости от возраста, пола, типа медицинского учреждения и географического региона. Тем не менее, данные различных исследований указывают, что наиболее частыми факторами являются ДН, ССН, почечная дисфункция и сепсис. Для предотвращения критических состояний и снижения неблагоприятных исходов заболевания необходимы унифицированные подходы к раннему выявлению предвестников критических состояний у детей с ОЛЛ [82].

Таким образом, на основании представленных данных можно выделить несколько ключевых положений относительно прогностических факторов, признаков и основных причин госпитализации педиатрических пациентов с ОЛЛ и другими гематологическими злокачественными новообразованиями. Важными прогностическими переменными являются возраст, исходное количество лейкоцитов при постановке диагноза, подтип ОЛЛ и начальный ответ на терапию. Существенное значение для прогноза имеют также генетические аномалии и рецидивы заболевания. К числу распространённых факторов риска госпитализации в ОИТ относятся коморбидные состояния, инфекционные осложнения, гипоксия и органная дисфункция. Более масштабные исследования подтверждают, что сепсис, респираторные, сердечно-сосудистые, неврологические и почечные нарушения являются наиболее частыми причинами госпитализации. Гематологические злокачественные новообразования требуют дальнейшего изучения прогностических переменных, что позволит углубить понимание особенностей течения заболевания и оптимизировать подходы к лечению. Необходим тщательный мониторинг и последующее наблюдение за детьми с ОЛЛ, особенно за пациентами с высоким риском госпитализации в ОИТ, что позволит своевременно предотвращать осложнения и снижать потребность в интенсивной помощи. Для достижения этих целей медицинские учреждения должны обеспечивать достаточные ресурсы — квалифицированный персонал, современное оборудование и соответствующую инфраструктуру. Это создаст условия для эффективного ведения пациентов и оптимизации результатов лечения, одновременно снижая нагрузку на ОИТ.

1.3 Основные показания для госпитализации в отделение интенсивной терапии при остром лимфобластном лейкозе у детей

За последние десятилетия уровень выживаемости детей с диагнозом острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) значительно улучшился, однако часть пациентов по-прежнему нуждается в госпитализации в ОИТ вследствие ухудшения клинического состояния. Своевременное выявление предвестников критического состояния до момента госпитализации имеет жизненно важное значение для снижения риска неблагоприятных исходов [82].

В детском возрасте ОЛЛ является одним из наиболее распространённых злокачественных новообразований: среди всех форм лейкозов на его долю приходится до 80% случаев. При этом около 85% пациентов имеют В-клеточное происхождение заболевания, а 15% — Т-клеточный вариант ОЛЛ [83].

В настоящее время установлено, что важными клиническими и физиологическими индикаторами прогноза при ОЛЛ являются возраст пациента, исходное количество лейкоцитов, генетические и иммунофенотипические характеристики лейкозных бластов, а также индивидуальный ответ на терапию [84]. Пациенты с ОЛЛ поступают в ОИТ с различными клиническими проявлениями, включая гипертермию, геморрагический синдром, сепсис, дыхательную и другие формы органной недостаточности, эти ухудшения могут быть при любом этапе лечения [57]. Следует учитывать, что большинству пациентов с диагнозом «гематологическое злокачественное новообразование» на определённом этапе лечения может потребоваться госпитализация в ОИТ [58]. Особое значение имеет оценка количества остаточных лейкозных бластных клеток в костном мозге на различных этапах терапии. Этот показатель признан одним из ключевых факторов прогноза и риск-стратификации при В-линейных вариантах ОЛЛ [85]. Благодаря особенностям онтогенеза Т-клеток возможно унифицировать иммунологические подходы к оценке минимальной остаточной болезни (МОБ) на всех этапах терапии Т-ОЛЛ [86]. Нейтрофильные гранулоциты (НГ) представляют собой важнейший компонент врождённого иммунного ответа, обладающий широким спектром механизмов, направленных на привлечение и активацию эффекторов адаптивного иммунитета в очаге воспаления, индукцию их созревания, дифференцировки и пролиферации. Нарушение функциональной активности НГ может приводить к неадекватной активации адаптивного иммунного ответа и развитию патологических состояний, угрожающих жизни и здоровью пациентов [87]. Следует подчеркнуть, что большинство больных сталкиваются как с непосредственными, так и с отдалёнными нежелательными эффектами противоопухолевой терапии [88].

Прогноз исходов у детей с ОЛЛ определяется совокупностью клинических и биологических факторов. Существенное значение имеет возраст на момент постановки диагноза: у пациентов в возрасте 1–9 лет с В-клеточным вариантом заболевания показатели излечения значительно выше по сравнению с другими возрастными группами. Важным прогностическим критерием служит исходное

количество лейкоцитов: превышение уровня 50 000 клеток/мм³ ассоциируется с повышенным риском неблагоприятного исхода. Значимым остаётся и подтип заболевания — ранний В-клеточный ОЛЛ характеризуется более благоприятным прогнозом по сравнению со зрелым В-клеточным лейкозом (болезнь Беркитта). Определённые различия выявлены и по гендерному признаку: у девочек вероятность достижения излечения несколько выше, чем у мальчиков. Немаловажным фактором является ответ на первоначальное лечение: достижение ранней ремиссии в течение первых 1–2 недель химиотерапии свидетельствует о более благоприятном общем прогнозе [89]. Все перечисленные прогностические факторы систематизированы и представлены в таблице 3.

Таблица 3 - Прогностические факторы ОЛЛ

Прогностические факторы	Итоги
Возраст на момент постановки диагноза	Лучшие показатели излечения наблюдаются при В-клеточном ОЛЛ у детей в возрасте от 1 до 9 лет.
Количество лейкоцитов	Диагноз с количеством лейкоцитов более 50 000 клеток/мм ³ несет более высокий риск.
Подтипы ОЛЛ	Ранний В-клеточный ОЛЛ имеет лучшие перспективы, чем зрелый В-клеточный лейкоз (Болезнь Беркитта).
Пол	У девочек прогноз может быть несколько лучше, чем у мальчиков.
Первичное лечение	Ранняя ремиссия (значительное уменьшение раковых клеток в течение 1-2 недель химиотерапии) указывает на лучший прогноз.

В исследовании Ranta S. и соавторов представлена популяция пациентов с ОЛЛ, госпитализированных в ОИТ. На рисунке 1 показаны данные о госпитализациях с разбивкой по полу и типам клеток, включая подсчёт пациентов в каждой категории и различие между теми, кто был госпитализирован в ОИТ, и теми, кто не нуждался в интенсивной терапии.

Из общего числа 637 пациентов исследование демонстрирует, что существенных различий по половому признаку и среднему возрасту при госпитализации в ОИТ практически не выявлено. В группе предшественников В-клеток госпитализация в ОИТ потребовалась 24,7% пациентов, тогда как в группе Т-клеточного ОЛЛ этот показатель составил 56,6% [90].

Таким образом, данные исследования позволяют оценить распределение госпитализаций в ОИТ в зависимости от пола, типа клеток и возраста, подчёркивая более высокий риск интенсивной терапии у пациентов с Т-клеточным вариантом заболевания.

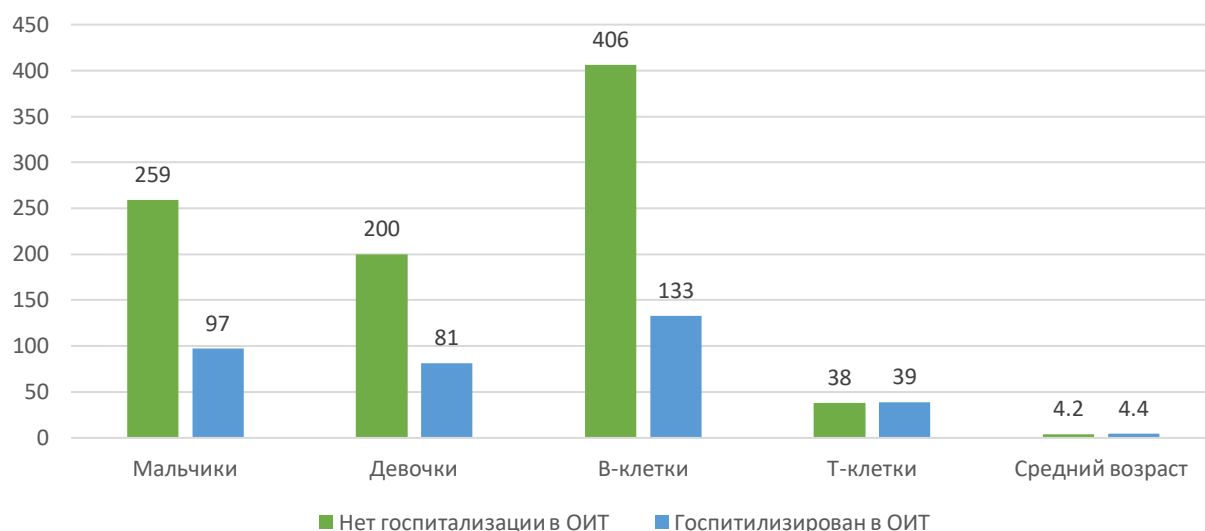


Рисунок 1 – Популяция госпитализации в отделение интенсивной терапии

Согласно данным обзора литературы, у детей с ОЛЛ клиническое ухудшение и последующая госпитализация в отделение интенсивной терапии в большинстве случаев обусловлены сочетанием инфекционных осложнений, токсичности химиотерапии и внеплановых клинических состояний. При этом инфекционные факторы являются ведущей причиной, достигая 49,1% случаев, тогда как осложнения, связанные с химиотерапией, составляют около 26,5%, а внеплановые госпитализации — 24,3%. Таким образом, исследование демонстрирует, что наибольший вклад в госпитализацию детей с ОЛЛ в ОИТ вносят инфекционные осложнения и факторы, связанные с химиотерапией. Эти результаты подчёркивают необходимость тщательного контроля инфекций и оптимизации противоопухолевой терапии для снижения риска критических состояний и уменьшения числа госпитализаций в ОИТ в данной популяции пациентов [91].

Таблица 4 - Основные причины госпитализации в ОИТ

Переменная	Все принятые	Пациенты с высоким риском (Me)	Пациенты с стандартным риском (Me)
Связанные с химиотерапией	26,5%	1 (диапазон: 0–23)	0 (диапазон: 0–21)
С инфекцией	49,1%	3 (диапазон: 0–26)	2 (диапазон: 0–20)
Внеплановый перевод	24,3%	1 (диапазон: 0–22)	1 (диапазон: 0–22)

Отдельные исследования также подтверждают, что у детей младше 15 лет прогноз при ОЛЛ является весьма благоприятным: уровень излечения

превышает 85%. В целом результаты исследований подтверждают, что возраст на момент постановки диагноза, исходное количество лейкоцитов, тип и подтип ОЛЛ, а также первоначальный ответ на терапию являются ключевыми прогностическими факторами.

По данным Dendir G. и соавторов, наличие сопутствующих заболеваний у пациентов с ОЛЛ, поступающих в ОИТ, ассоциировалось с более высокой смертностью [85]. В исследовании Ungar S.P. и др. показано, что инфекционные осложнения являются одной из причин госпитализации в ОИТ [77].

Согласно данным Kalicińska E. и др., частыми причинами госпитализации в ОИТ являются проблемы с дыханием, сердцем, почками и сепсис, а также длительное пребывание в ОИТ [92].

Результаты исследования Vijenthira A. и др. показывают, что у пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями основными причинами госпитализации были инфекции и фебрильная нейтропения, болевой синдром, повышение уровня креатинина и ЛДГ, а также снижение уровня альбумина [58].

Результаты исследований подтверждают, что осложнения, связанные с химиотерапией и инфекциями, являются основными причинами госпитализации в ОИТ у детей с ОЛЛ. Эффективное управление этими факторами имеет ключевое значение для снижения риска критических состояний и уменьшения числа госпитализаций в ОИТ. Сводные данные исследований представлены в таблице 5.

Таблица 5 - Причины госпитализации в ОИТ по разным исследованиям

Переменная	Leahy et al., 2018	Dendir et al., 2023	Society of Critical Care Med., 2023	Kalicińska et al., 2020	Vijenthira et al., 2020
Дыхательная система		+	+	+	
Сердечная система		+		+	
Почечная система				+	+
Сепсис	+		+	+	+
Сопутствующие заболевания		+			
Болевой синдром					+
Связанные с химиотерапией	+		+		
Кровотечение			+		

В целом число пациентов, поступающих в ОИТ как по причине осложнений, связанных с самим заболеванием, так и вследствие побочных эффектов терапии, продолжает неуклонно увеличиваться [93–95].

В 1980-х и начала 1990-х годов неблагоприятные исходы у тяжёлых онкологических пациентов, нуждавшихся в жизнеобеспечении, побудили некоторых клиницистов либо отказаться от госпитализации в ОИТ, либо ограничивать объём лечения на ранних стадиях [96–99].

Современные данные свидетельствуют о том, что пациенты с солидными и гематологическими злокачественными новообразованиями могут извлекать значительную пользу от поддержки интенсивной терапии, что выражается в улучшении клинических исходов [100–103]. Достижения в области сортировки пациентов, совершенствование ведения неотложных онкологических состояний, углублённое понимание критических заболеваний, а также прогресс в гематологии и онкологии способствуют повышению эффективности интенсивной терапии и улучшению результатов лечения [104, 105].

Согласно результатам работы van den Bosch G.E. и др., гипоксия и гемодинамическая нестабильность также выступают частыми показаниями для госпитализации в ОИТ [106]. По результатам исследования, проведённого в Канаде, у больных раком госпитализация в ОИТ может потребоваться вследствие кровотечения или инфекционных осложнений, чаще всего возникающих во время или после проведения химиотерапии либо трансплантации костного мозга [107]. Дополнительно показано, что внутричерепное кровоизлияние и инфаркт головного мозга также являются значимыми причинами госпитализации в ОИТ. Наконец, септицемия и тяжёлый сепсис — серьёзные инфекции кровотока — остаются частыми состояниями, требующими интенсивного ухода, даже в случаях, когда проведение механической вентиляции лёгких не является необходимым [108,109]. Датское общенациональное когортное исследование Maeng С. и др. установило, что госпитализация пациентов с ОЛЛ в ОИТ ассоциировалась с высокой смертностью [110].

В работе McLaughlin К. и др. выявлено, что частота дыхания и увеличение FiO_2 по сравнению с исходным уровнем в течение 24 часов до поступления в ОИТ были статистически значимыми показателями, что позволяет рассматривать их как важные прогностические факторы при лечении ОЛЛ [111].

Итого результаты поиска показывают, что существует необходимость в дополнительных исследованиях причин госпитализации в ОИТ детей с гематологическими злокачественными новообразованиями. На основании представленных данных можно обобщить основные причины госпитализации в ОИТ: осложнения, связанные с химиотерапией и инфекцией, наличие сопутствующих заболеваний, а также дыхательная, сердечная и почечная дисфункция. Эти сведения имеют важное значение для клинической практики, поскольку позволяют выделить ключевые направления мониторинга и лечения пациентов. Своевременная диагностика и терапия сопутствующих и

инфекционных заболеваний, а также коррекция нарушений функций жизненно важных систем организма играют решающую роль в снижении риска госпитализации или её предотвращении у больных ОЛЛ.

Таким образом, анализ представленных исследований подчёркивает необходимость комплексного подхода к ведению пациентов с ОЛЛ, включающего профилактику инфекционных осложнений, контроль органной дисфункции и оптимизацию противоопухолевой терапии.

1.4 Клиническая значимость раннего выявления и использования педиатрических признаков раннего предупреждения

В области педиатрической медицины особое значение имеют раннее выявление и своевременное купирование клинического ухудшения, особенно у детей с онкогематологическими заболеваниями. Термин «педиатрические признаки раннего предупреждения» (Pediatric Early Warning Signs, PEWS) используется для обозначения набора клинических показателей, позволяющих медицинскому персоналу выявлять потенциальное ухудшение состояния у педиатрических пациентов и оперативно реагировать на него [112].

Дети с онкогематологическими заболеваниями, такими как лейкоз, особенно уязвимы к клиническому ухудшению вследствие характера основного заболевания и потенциально токсических эффектов проводимых методов лечения. Эти пациенты часто подвергаются интенсивной терапии, включая химиотерапию, лучевую терапию и трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), что приводит к ослаблению иммунной системы и повышает восприимчивость к инфекциям и другим осложнениям. Выявление ранних признаков клинического ухудшения у данной категории пациентов имеет решающее значение для своевременного вмешательства и предотвращения дальнейшего прогрессирования патологического процесса [113].

Своевременное распознавание и лечение ухудшения состояния может помочь предотвратить осложнения, свести к минимуму необходимость в интенсивных вмешательствах и улучшить общие результаты лечения пациентов. Тщательно наблюдая за педиатрическими пациентами и используя стандартизированные инструменты, такие как PEWS, медицинские работники могут выявлять незначительные изменения в жизненно важных показателях, поведении и общем клиническом статусе, что позволяет своевременно вмешаться и потенциально снизить уровень заболеваемости и смертности [114].

Изучая существующую литературу, мы стремимся подчеркнуть важность раннего выявления, эффективность PEWS и его значение для клинической практики. Кроме того, мы обсудим ограничения существующей практики и определим области для будущих исследований и улучшений.

Несмотря на то, что за последние три десятилетия смертность от рака снизилась, сейчас все больше онкологических больных необходимо госпитализировать в ОИТ. По данным, больные раком занимают от 25% до 30% коек в ОИТ, а особенности, связанные с раком, не связаны с ухудшением

краткосрочных результатов. Высококачественное медицинское лечение включает раннее выявление пациентов с риском клинического ухудшения, сопоставление тяжести заболевания с надлежащей степенью ухода и эффективное управление ресурсами в условиях стационара, понимание уникальных проблем и рисков, с которыми сталкиваются дети с онкогематологическими заболеваниями. Факторы, способствующие клиническому ухудшению, включают инфекции, осложнения, связанные с химиотерапией, прогрессирование опухоли и токсичность, связанную с лечением. Запоздалое выявление и вмешательство могут иметь серьезные последствия, такие как рост заболеваемости и смертности, длительное пребывание в больнице, ухудшение результатов лечения и долгосрочные осложнения. Своевременное выявление и соответствующее лечение имеют важное значение для оптимизации результатов для этих уязвимых пациентов.

Развитие гематологических злокачественных новообразований в клетках крови организма отличает их от других видов рака, и иногда они могут не приводить к опухолям. Существуют различные типы гематологических раковых заболеваний, такие как лейкемия, множественная миелома, неходжкинская лимфома и лимфома Ходжкина [115].

Лейкемия составляет около 30% всех злокачественных новообразований у детей до 15 лет и является наиболее распространённым видом рака в педиатрии. Четверть случаев приходится на лимфоидные лейкозы, из которых 98% — лейкозы клеток-предшественников; наиболее частый тип — острый лимфобластный лейкоз-предшественник В-клеток (preB-ОЛЛ). За последние десятилетия благодаря усовершенствованию диагностики, стратификации риска и комбинированным методам терапии уровень выживаемости при ОЛЛ в странах с высоким доходом превысил 90%. Однако ранняя диагностика остаётся сложной из-за не специфичности симптомов, часто напоминающих распространённые доброкачественные состояния [116, 117]. Великобритания внедрила двухнедельный маршрут срочного направления при подозрении на рак, а рекомендации NICE определяют признаки, требующие немедленного обследования. Тем не менее, большинство случаев детских опухолей диагностируется альтернативными путями — через отделения неотложной помощи или несрочные направления из первичной медицины, что составляет около 98% диагнозов [118, 119].

Множественная миелома (ММ) — клональное пролиферативное состояние плазматических клеток, сопровождающееся повышением уровня моноклональных иммуноглобулинов. Избыточное образование клеток приводит к поражению органов-мишеней, чаще проявляющемуся гиперкальциемией, почечной недостаточностью, анемией и костными болями при литических поражениях. ММ рассматривается как стадия спектра моноклональной гаммапатии, исходящей из моноклональной гаммапатии неустановленного значения (MGUS) — предракового состояния, встречающегося более чем у 3%

лиц старше 50 лет. Ежегодный риск трансформации MGUS в MM составляет около 1% [120, 121].

При острых осложнениях необходима быстрая стабилизация: лечение гиперкальциемии (физиологический раствор, кальцитонин, бисфосфонаты), коррекция почечной недостаточности с участием нефролога и возможным гемодиализом, устранение компрессии спинного мозга хирургическими или лучевыми методами, а также проведение плазмафереза при синдроме повышенной вязкости [122–124].

Лимфома Ходжкина (ЛХ) — редкое моноклональное лимфоидное новообразование с высокой вероятностью излечения. В результате биологических и клинических исследований заболевание разделено на две категории: классическая ЛХ и узловая ЛХ с преобладанием лимфоцитов [125]. Классическая форма включает четыре подтипа — модулярной склероз, богатая лимфоцитами, смешанно клеточная и истощенная лимфоцитами — которые составляют около 95% всех случаев. Для ЛХ характерны: преимущественное поражение шейных лимфатических узлов, более высокая частота у молодых пациентов, наличие клеток Ходжкина и Рид-Штернберга среди воспалительных клеток, а также окружение неопластических клеток Т-лимфоцитами. Прогноз заболевания благоприятный: уровень излечения превышает 80% [126–128].

Определение и концепция PEWS

PEWS — это проактивная и стандартизированная система, которая включает оценку и мониторинг конкретных физиологических, поведенческих и клинических параметров у педиатрических пациентов. Эти параметры используются для выявления отклонений от исходного уровня и инициирования соответствующих мер. Концепция PEWS основана на признании того, что ранние признаки ухудшения состояния детей могут быть незаметными и их легко не заметить, что приводит к задержке вмешательства и неблагоприятным результатам [129].

Разработка и проверка инструментов PEWS

За прошедшие годы были разработаны и проверены различные инструменты PEWS, подходящие для различных медицинских учреждений и групп пациентов. Эти инструменты обычно состоят из системы баллов, которая присваивает баллы различным физиологическим и клиническим параметрам. Затем полученные баллы используются для определения уровня риска или тяжести клинического ухудшения. Разработка и проверка инструментов PEWS включают тщательные исследования, включая ретроспективные и проспективные исследования, для установления их надежности, валидности и прогностической ценности [130,131].

Применение PEWS в педиатрических учреждениях здравоохранения имеет ряд преимуществ. Это помогает медицинским работникам раньше выявлять состояние пациентов, состояние которых ухудшается, обеспечивая своевременное вмешательство и потенциально предотвращая нежелательные явления. Эффективность данного подхода подтверждается результатами

систематического обзора и метаанализа, в котором показано, что применение PEWS ассоциировано со статистически значимым снижением летальности ($RR=0,81$; $p=0,01$), частоты остановки кровообращения ($RR=0,73$; $p=0,0001$) и незапланированных критических событий ($RR=0,66$; $p=0,0001$), что отражает его высокую прогностическую и клиническую ценность в раннем выявлении ухудшения состояния пациентов [132].

PEWS также продвигает стандартизированные и последовательные методы мониторинга, облегчая общение и сотрудничество между медицинскими бригадами [133]. Помимо клинической ценности, PEWS может служить эффективным инструментом обучения, способствуя развитию знаний и практических навыков медицинских специалистов в области раннего распознавания и лечения ухудшения состояния детей.

Однако процесс внедрения данной системы в педиатрических учреждениях сопряжён с рядом проблем [134], включая необходимость адекватной подготовки персонала, обеспечение последовательного соблюдения протоколов мониторинга и устранение организационных барьеров. В то же время требуется проведение постоянных исследований и оценок, направленных на совершенствование PEWS, поддержание её актуальности и повышение эффективности в различных клинических условиях [135, 136].

У детей с онкогематологическими заболеваниями клиническое ухудшение проявляется в снижении общего состояния здоровья, что связано как с самим заболеванием, так и с интенсивной терапией. Осознание специфических проблем и рисков данной группы пациентов является критически важным для медицинских работников, обеспечивающих их лечение и наблюдение [137]. Основные проблемы и риски у данной группы пациентов [138-140]:

1. Иммуносупрессия. Агрессивные методы лечения подрывают иммунную систему, делая детей крайне уязвимыми к инфекциям.
2. Гематологические осложнения. Снижение показателей крови (анемия, тромбоцитопения) повышает риск кровотечений и инфекций.
3. Органная дисфункция. Поражение печени, почек или лёгких дополнительно ухудшает состояние и усложняет лечение.
4. Психосоциальные факторы. Диагноз и терапия оказывают выраженное эмоциональное воздействие на ребёнка и семью, влияя на приверженность лечению и качество жизни.

Б. Факторы, способствующие клиническому ухудшению [141-143]:

1. Инфекции. Ослабленный иммунитет у детей с онкогематологическими заболеваниями значительно повышает риск тяжёлых инфекций, которые при несвоевременном выявлении и лечении могут быстро привести к ухудшению состояния.
2. Осложнения химиотерапии. Применение химиотерапевтических препаратов сопровождается побочными эффектами (тошнота, рвота, диарея, мукозит, кардиотоксичность), которые при отсутствии адекватной коррекции усугубляют клиническое состояние.

3. Прогрессирование опухоли. Несмотря на проводимое лечение, ряд онкогематологических заболеваний склонен к прогрессированию или рецидиву, что неизбежно ведёт к ухудшению состояния пациента.

4. Токсичность терапии. Интенсивные методы лечения (лучевая терапия, ТСК) могут вызывать тяжёлую токсичность, включая органические повреждения, реакцию «трансплантат против хозяина» и развитие вторичных злокачественных новообразований, что также способствует клиническому ухудшению.

С. Влияние позднего распознавания и вмешательства [144, 145]:

1. Повышенная заболеваемость и смертность. Несвоевременное выявление клинического ухудшения у детей с онкогематологическими заболеваниями повышает риск осложнений и летальных исходов.

2. Продолжительное пребывание в стационаре. Отсутствие своевременной диагностики и вмешательства ведёт к удлинению сроков госпитализации, росту затрат на здравоохранение и дополнительной эмоциональной нагрузке на пациента и его семью.

3. Снижение эффективности лечения. Запоздалое вмешательство может негативно сказаться на результатах терапии, снижая её эффективность и уменьшая вероятность достижения ремиссии или излечения.

4. Долгосрочные последствия. Несвоеременно скорректированное клиническое ухудшение способно привести к хроническим осложнениям, включая повреждение органов и снижение качества жизни.

PEWS представляет собой инструмент для раннего выявления признаков клинического ухудшения у педиатрических пациентов. Его разработка и валидация получили широкое освещение в исследованиях, проведённых в общей педиатрической популяции [146-155]. Ряд работ показал, что применение PEWS способствует более своевременному распознаванию клинического ухудшения, снижению частоты остановки сердца и сокращению длительности госпитализации у детей [156,157].

Роль PEWS у детей с онкогематологическими заболеваниями

Инструменты PEWS состоят из системы оценок, которая присваивает баллы различным физиологическим параметрам, таким как частота сердечных сокращений, частота дыхания, артериальное давление и насыщение кислородом. Затем общий балл используется для определения уровня риска клинического ухудшения. Инструменты PEWS были проверены в различных условиях, включая отделения неотложной помощи, палаты общего профиля и ОИТ [158, 159].

Использование PEWS у детей с онкогематологическими заболеваниями требует адаптации с учётом специфических физиологических изменений, характерных для данной группы пациентов. Так, у детей с лейкоемией повышенная ЧСС может быть обусловлена анемией или лихорадкой и не всегда свидетельствует о клиническом ухудшении. В связи с этим система оценки должна быть модифицирована для минимизации риска ложных тревог [160].

Эффективность PEWS в выявлении и лечении клинического ухудшения состояния у детей с онкогематологическими заболеваниями была предметом ряда исследований. В систематическом обзоре и метаанализе, проведённом Chong S.L. и соавторов (2022), анализировалось влияние внедрения PEWS в стационарах на показатели смертности, частоту остановок сердечно-лёгочной деятельности, незапланированные коды и случаи критического ухудшения по сравнению со стандартной помощью без использования PEWS. Авторы установили, что PEWS оказывает значимое влияние на снижение смертности и частоты незапланированных кодов, однако не демонстрирует существенного эффекта в отношении риска критического ухудшения, вместе с тем они показали отсутствие влияния PEWS на частоту остановок сердца и дыхания [161,162].

Влияние PEWS на исходы лечения детей с онкогематологическими заболеваниями оценивалось в ряде исследований. Garza M., и др. исследовали, как внедрение PEWS в больницах влияет на снижение смертности, остановок сердечно-легочной деятельности, незапланированных кодов и критических ухудшений состояния у детей по сравнению со стандартной помощью без PEWS. В этом исследовании изучалось влияние PEWS на снижение смертности, остановок сердечно-легочной деятельности, незапланированных кодов и критических ухудшений состояния у детей по сравнению со стандартной помощью [163].

Несмотря на потенциальные преимущества применения PEWS у детей с онкогематологическими заболеваниями, остаются определённые ограничения и вызовы, требующие решения. Одним из ключевых аспектов является необходимость адаптации системы с учётом специфических физиологических изменений, характерных для данной группы пациентов. Дополнительной проблемой является ограниченность данных об эффективности PEWS именно в этой популяции: большинство исследований сосредоточено на общей педиатрической практике.

Госпитализированные дети с онкологическими заболеваниями особенно подвержены риску клинического ухудшения, что становится особенно актуальным в условиях ограниченных ресурсов. PEWS обладает высокой точностью в прогнозировании клинического ухудшения в больницах с различным уровнем ресурсов. Эффективность применения PEWS подтверждена на разных уровнях стационарной помощи: он способствует улучшению восприятия качества медицинской помощи, снижению частоты клинического ухудшения и уменьшению потребности в ОИТ. Несмотря на многочисленные преимущества PEWS в условиях ограниченных ресурсов, остаётся недостаточно изученным, каким образом эти эффекты формируются и взаимосвязаны. Проведённое исследование подчёркивает значимость и эффективность педиатрических признаков раннего предупреждения и их ценность для клинической практики.

Критерии включения

1. Исследования с участием пациентов младше 18 лет.

2. Исследования, проведенные в отделениях неотложной помощи и стационарах детских больниц.

3. Исследования, в которых проводится сравнение двух когорт: интервенционной когорты (PEWS) и контрольной когорты (без PEWS).

4. Исследования, включавшие население в целом или конкретную группу населения (например, отделения кардиологии или онкологии).

Критерий исключения

1. Исследования с участием пациентов старше 18 лет.

2. Исследования, проводимые в амбулаторно-поликлинических отделениях.

3. Одно групповые исследования без контрольной когорты.

Целью обзора стало определение значимости педиатрических признаков раннего предупреждения для клинической практики.

В одиннадцати исследованиях оценивался уровень смертности. Проведённый мета-анализ показал, что смертность была статистически значимо ниже в когорте пациентов, где применялась шкала PEWS, по сравнению с группой без её использования ($RR = 0,81 [0,69-0,95]$, $p = 0,01$). При этом отмечена умеренная неоднородность результатов ($P = 0,0006$; $I^2 = 68\%$). Визуализация анализа смертности представлена на рисунке 2, где наглядно показано снижение риска летального исхода при использовании PEWS.

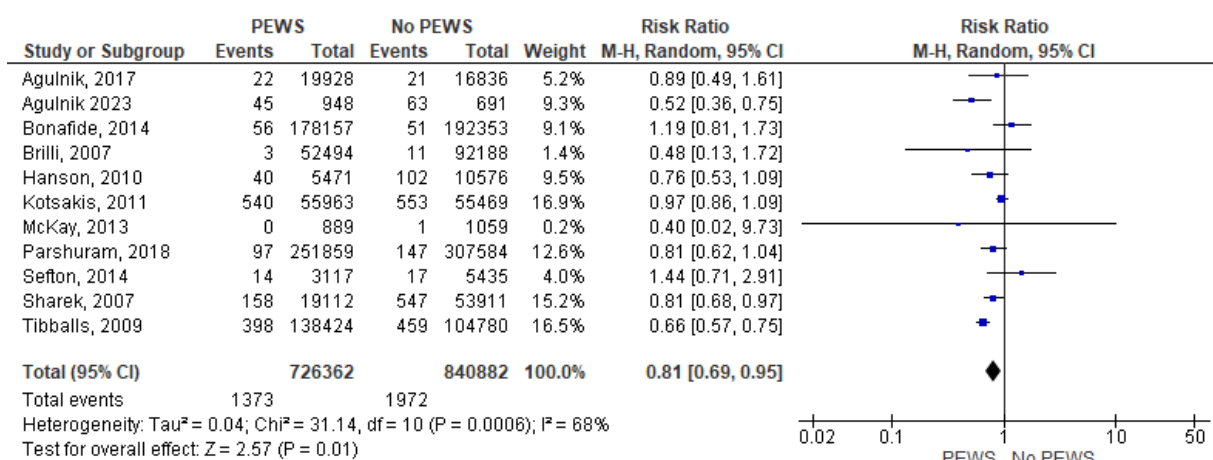


Рисунок 2 – Анализ уровня смертности при использовании шкалы PEWS

Сердечно-легочная остановка

Этот результат был оценен семью статьями. Анализ показал, что частота остановки сердечно-легочной деятельности в когорте без PEWS была значительно выше, чем в когорте PEWS. ($RR = 0,73 [0,62, 0,85]$, $P = 0,0001$). Анализ показал однородность: $P = 0,37$ и $I^2 = 7\%$ (Рисунок 2).

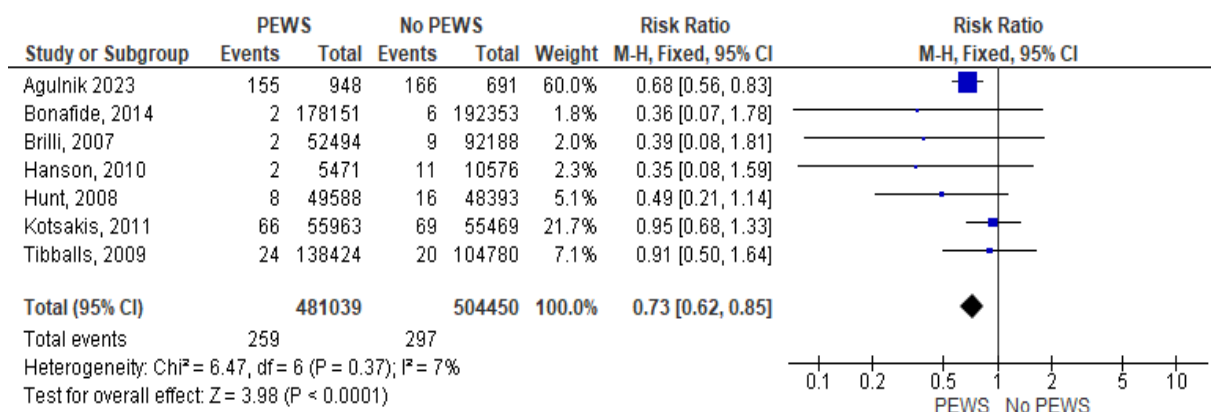


Рисунок 3 - Исходы остановки сердца и дыхания

Критическое ухудшение

В семи исследованиях отмечалась критическая скорость ухудшения состояния их участников. В результате анализа данных 975622 пациентов мы обнаружили, что частота критического ухудшения среди пациентов была выше в когорте без PEWS, чем в когорте PEWS, но незначительно. (RR= 0,83 [0,68, 1,02], $P = 0,07$). Анализ показал некоторую неоднородность: $P = 0,0001$ и $I^2 = 83\%$ (Рисунок 4).

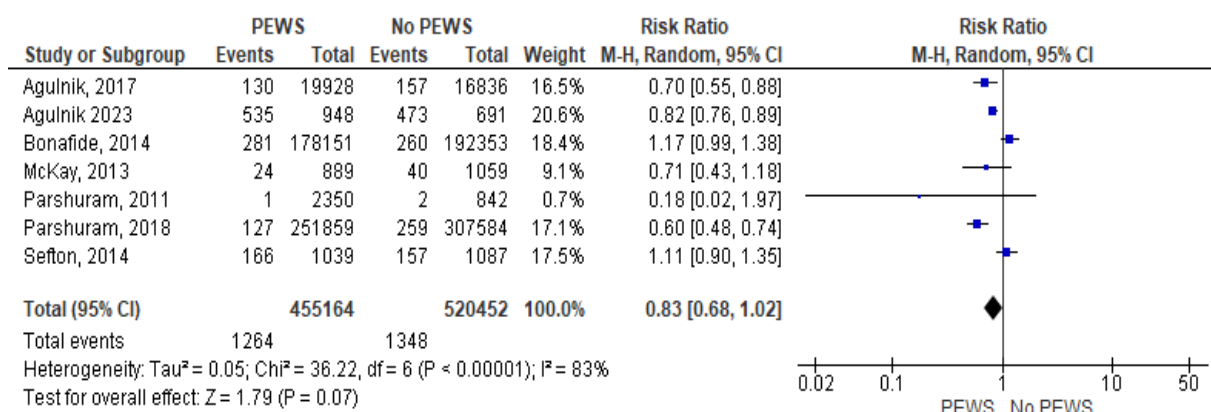


Рисунок 4 - Исходы критического ухудшения состояния

Незапланированные коды

Согласно данным четырех исследований, в которых сообщалось об этом результате, наш анализ показал, что частота незапланированных кодов была значительно выше в когорте без PEWS, чем в когорте PEWS. (RR= 0,66 [0,54, 0,80], $P = 0,0001$). Анализ показал однородность: $P = 0,1$ и $I^2 = 52\%$ (Рисунок 5).

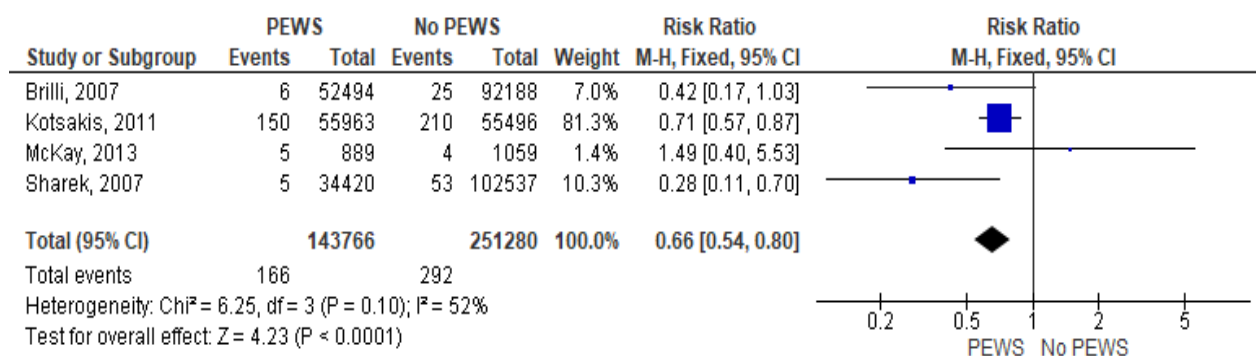


Рисунок 5 - Анализ результатов незапланированных кодов

Обсуждение

PEWS — это инструмент, используемый для выявления ранних признаков клинического ухудшения состояния у педиатрических пациентов. Разработка и валидация инструментов PEWS широко изучались в общей педиатрической популяции. Несколько исследований показали, что использование PEWS может улучшить выявление клинического ухудшения, снизить частоту остановки сердца и сократить продолжительность пребывания в больнице у педиатрических пациентов [160]. В этом обзоре методично исследованы и обобщены результаты исследований PEWS, которые представляют собой целостную систему, включающую элементы обнаружения, реагирования и реализации. Однако ни одно из трех обзорных исследований не привело к окончательным выводам относительно эффективности и влияния PEWS на клиническую практику. В этом метаанализе мы обнаружили, что инструменты PEWS были связаны со значительно более низким уровнем смертности, остановки сердечно-легочной деятельности, критического ухудшения состояния и частоты возникновения незапланированных кодов.

В нескольких исследованиях оценивалась эффективность PEWS в выявлении и лечении клинического ухудшения состояния у детей с онкогематологическими заболеваниями. В систематическом обзоре и метаанализе, проведенном Chong S.L., и соавторами [161], изучалось влияние внедрения PEWS в больницах на снижение смертности, остановок сердечно-легочной деятельности, незапланированных кодов и критических ухудшений состояния у детей по сравнению со стандартной помощью без PEWS. Они также сообщили о подобных результатах. Они наблюдали снижение как уровня смертности, так и активации кодов в системах здравоохранения, внедривших PEWS. Они признают, что улучшение клинических результатов зависит от таких факторов, как конкретная среда здравоохранения, наличие ресурсов и наличие эффективных механизмов реагирования.

Многие исследования PEWS в первую очередь были сосредоточены на проверке отдельных инструментов. Недавний систематический обзор показал, что некоторые педиатрические инструменты отслеживания и триггера демонстрируют хорошую диагностическую точность, особенно при

прогнозировании перевода в педиатрическое ОИТ. Однако эти авторы выразили методологические проблемы, которые помешали им дать рекомендации относительно эффективности PEWS. Их обзор включал исследования с участием госпитализированных лиц в возрасте от 0 до 18 лет, результаты которых измерялись с точки зрения смертности, критических событий (таких как незапланированный перевод на более высокий уровень медицинской помощи), остановки сердца и дыхания, неотложной медицинской помощи, уровней остроты зрения при поступлении в ОИТ.

Необходимость специального применения и адаптации PEWS у детей с онкогематологическими заболеваниями. Дети с онкогематологическими заболеваниями — уникальная группа населения, требующая особого внимания при использовании инструментов PEWS. Эти пациенты подвергаются повышенному риску развития осложнений из-за основного заболевания и лечения, которое они получают, такого как химиотерапия и лучевая терапия. Использование PEWS у детей с онкогематологическими заболеваниями требует специальной адаптации с учетом уникальных физиологических изменений, происходящих у этих пациентов. Например, у детей с лейкемией может наблюдаться более высокая частота сердечных сокращений из-за анемии или лихорадки, что не обязательно указывает на клиническое ухудшение. Поэтому могут потребоваться изменения в системе подсчета баллов, чтобы избежать ложных срабатываний [162].

Влияние PEWS на исходы лечения детей с онкогематологическими заболеваниями оценивалось в ряде исследований. Garza M., и др. [163] исследовали, как внедрение PEWS в больницах влияет на снижение смертности, остановок сердечно-легочной деятельности, незапланированных кодов и событий критического ухудшения состояния у детей по сравнению со стандартной помощью без PEWS. В этом исследовании изучалось влияние PEWS на снижение смертности, остановок сердечно-легочной деятельности, незапланированных кодов и критических состояний ухудшения состояния детей по сравнению со стандартным уходом. В ходе исследования также было изучено, как PEWS влияет на воспринимаемое качество медицинской помощи в период ухудшения состояния детей, больных раком, в различных условиях больничных ресурсов. Результаты показали, что медицинские работники, ухаживающие за детьми, больными раком, считают PEWS ценным средством улучшения больничной помощи, несмотря на такие проблемы, как нехватка ресурсов для интенсивной терапии и технологические проблемы, которые различаются в зависимости от уровня ресурсов больницы. Эти результаты подтверждают положительное влияние PEWS на качество медицинской помощи и позволяют предположить, что ее следует широко внедрять в клиническую практику [164].

Мы признаем, что расхождения в сообщаемых результатах в разных исследованиях могут быть в первую очередь обусловлены различиями в популяциях пациентов. Например, некоторые учреждения с относительно низкой частотой случаев остановки сердца у детей предполагают, что нечастая

частота может затруднить демонстрацию значительного снижения таких событий [165] .

Несмотря на потенциальные преимущества использования PEWS у детей с онкогематологическими заболеваниями, существуют некоторые ограничения и проблемы, которые необходимо решить. Одной из основных проблем является необходимость специальной адаптации, учитывающей уникальные физиологические изменения, происходящие у этих пациентов.

Еще одной проблемой является ограниченность данных об эффективности PEWS в этой группе населения. Большинство исследований было сосредоточено на общей педиатрической популяции, и существует потребность в дополнительных исследованиях для оценки эффективности PEWS у детей с онкогематологическими заболеваниями.

Результаты проведенного исследования подтверждают, что использование шкалы PEWS сопровождается значительным снижением частоты внеплановых кодов, случаев сердечно-лёгочной остановки и уровня смертности. В то же время применение PEWS не оказало существенного влияния на общую заболеваемость, связанную с критическим ухудшением состояния у детей. Тем не менее, полученные данные демонстрируют многочисленные преимущества внедрения PEWS как для пациентов, так и для медицинских команд и учреждений. Эти преимущества взаимосвязаны и усиливают друг друга: улучшение исходов лечения способствует росту мотивации персонала, повышению удовлетворённости работой и укреплению межличностных связей, что формирует более благоприятную рабочую среду. В свою очередь, это приводит к изменениям в культуре медицинских организаций, включая усиление фокуса на безопасности пациентов, ориентацию на качественную помощь, а также повышение общего уровня качества медицинских услуг.

Таким образом, PEWS играет важную роль в снижении смертности, внеплановых госпитализаций и случаев остановки сердца. Его применение у детей с онкогематологическими заболеваниями показало многообещающие результаты в улучшении выявления и лечения клинического ухудшения, сокращении сроков пребывания в стационаре и снижении заболеваемости. PEWS представляет собой систематический подход, основанный на оценке физиологических, поведенческих и клинических параметров для выявления ранних признаков ухудшения состояния и своевременного вмешательства. Разработанные и апробированные инструменты PEWS направлены на улучшение исходов лечения и снижение риска неблагоприятных событий. Однако для дальнейшего совершенствования внедрения и повышения эффективности PEWS в различных клинических контекстах необходимы дополнительные исследования и постоянная оценка его применения.

2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика исследования

Исследование проведено на территории Республики Казахстан (РК). Период наблюдения составил 5 лет (2020–2024 гг.). В соответствии с целью и задачами разработана программа исследования, включающая пять логических блоков, соответствующих поставленным задачам и реализованных поэтапно. Данная программа представлена в таблице 6.

Таблица 6 – Программа исследования

Задачи	Этапы	Материалы	Методы	Результат
1	2	3	4	5
1. Проанализировать международный опыт из сведений литературы по педиатрическим признакам раннего предупреждения (Pediatric Early Warning Signs) критических состояний у детей с онкологическими заболеваниями.	- Провести анализ международных публикаций, посвящённых применению шкалы PEWS у детей с онкологией; - Оценить и обосновать прогностическую значимость и особенности использования PEWS в рамках настоящего исследования;	База данных PubMed, Willey, Cyberleninka, Medline.	Информационно-аналитический метод.	Проанализировано 179 источников, в том числе 19 на русском, и 160 на иностранных языках. По ресурсам веб-интерфейсов написана глава лит. обзор, 3 статьи по теме диссертации в журнал КОКСОН и систематический обзор в Scopus.
2. Провести ретроспективный анализ клинических и лабораторных данных детей с ОЛЛ, переведённых в ОРИТ, с целью выявления ранних признаков развития критических состояний	- Ретроспективный анализ медицинской документации детей с ОЛЛ, переведённых в ОРИТ; - Изучить клиничко-лабораторные показатели до перевода в ОРИТ; - Выявить ранние признаки ухудшения состояния;	Медицинские документации, клинические и лабораторные данные, данные мониторинга витальных функций, истории болезни детей с острым лимфобластным лейкозом	Ретроспективный анализ. Описательная статистика. Оценка различий между группами (t-критерий Стьюдента, Mann-Whitney U). χ^2 Пирсона. Расчет OR с 95% ДИ	Выявлены клиничко-лабораторные предикторы раннего ухудшения состояния у детей с острым лимфобластным лейкозом

Продолжение таблицы 6

1	2	3	4	5
3. Оценить диагностическую эффективность стандартной шкалы PEWS у детей с ОЛЛ и определить её ограничения	- Провести оценку значений PEWS перед развитием критических состояний; - Проанализировать состояние пациентов с PEWS 3–4 балла за 24 часа до перевода в ОРИТ и в день перевода; - Оценить наличие органных дисфункций и лабораторных отклонений при умеренных значениях PEWS;	Исходные показатели PEWS, клинические исходы, данные о переводе в отделение реанимации и интенсивной терапии	Ретроспективный сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей. Описательная статистика. Анализ частоты органных дисфункций. Оценка динамики клинических показателей за 24 часа до перевода в ОРИТ	Выявлено, что у части пациентов с умеренными значениями PEWS (3–4 балла) уже имелись признаки органной дисфункции и лабораторные отклонения, что свидетельствует об ограниченной чувствительности шкалы у детей с острым лимфобластным лейкозом
4. На основании выявленных клинико-лабораторных признаков модифицировать шкалу PEWS (M-PEWS)	- Сформировать перечень потенциальных предикторов критических состояний; - Провести однофакторный анализ факторов риска; - Отобрать клинически значимые показатели для включения в шкалу; - Разработать модифицированную шкалу на основе стандартной PEWS.	Клинико-лабораторные показатели, параметры PEWS, данные ретроспективного исследования	Однофакторный анализ (univariable analysis). Сравнительный анализ (парные сравнения). ROC-анализ для определения пороговых значений. Экспертная клиническая оценка значимости показателей	Определены независимые факторы риска развития критических состояний. На основании статистической значимости, клинической релевантности и результатов однофакторного анализа сформирована модифицированная шкала M-PEWS

Продолжение таблицы 6

1	2	3	4	5
5. Провести проспективную клиническую апробацию шкалы М-PEWS и оценить её диагностическую эффективность.	- Организовать клиническое тестирование модифицированной шкалы PEWS; - Обеспечить обучение медицинского персонала; - Разработать алгоритм реагирования на повышение баллов PEWS; - Провести проспективное наблюдение пациентов с применением М-PEWS; - Сравнить диагностическую эффективность PEWS и М-PEWS;	Пациенты с острым лимфобластным лейкозом, находящиеся на программной терапии. Данные мониторинга. Клинические исходы.	Проспективное когортное исследование. ROC-анализ. Сравнение AUC. Анализ чувствительности и специфичности	Внедрение модифицированной шкалы PEWS позволило повысить чувствительность раннего выявления критических состояний у детей с острым лимфобластным лейкозом на 27% по сравнению с оригинальной версией.

Предметом исследования явилось состояние детей, переведённых в отделение реанимации и интенсивной терапии, с оценкой показателей за сутки до госпитализации в ОРИТ и в день госпитализации.

Объектом исследования являлись дети в возрасте от 6 месяцев до 18 лет с ОЛЛ, получающие программное лечение и переведённые в ОРИТ АО «НЦПДХ». В настоящем исследовании термин «предвестники критического состояния» используется в соответствии с утверждённой темой и рассматривается как совокупность клинико-лабораторных показателей, обладающих прогностической значимостью в отношении развития органной дисфункции, то есть как ранние прогностические признаки (предикторы, предвестники) ухудшения состояния. Базой исследования послужила медицинская организация АО «НЦПДХ», отделение реанимации и интенсивной терапии.

В соответствии с поставленными задачами был использован комплекс методов исследования, включающий ретроспективный анализ, клинико-лабораторные и инструментальные методы, методы статистического анализа, а также методы математического моделирования.

2.2 Характеристика исследуемых групп

В рамках данного исследования априорный расчёт объёма выборки не проводился, поскольку анализ охватывал весь массив доступных данных пациентов с ОЛЛ, проходивших лечение в НЦПДХ и госпитализированных в ОРИТ в период с 2020 по 2024 годы, тем самым было достигнуто формирование сплошной выборки. Исследование имело кросс-секционный дизайн и было направлено на оценку клинического состояния и исходов госпитализации в ОРИТ у детей с ОЛЛ. Анализ проводился на основе ретроспективных и проспективных данных без последующего динамического наблюдения пациентов. Исследование включало ретроспективный анализ истории болезней 188 детей с ОЛЛ, находившихся в ОРИТ в период с 2020 по 2022 гг., а также проспективный анализ данных 107 детей в ходе госпитализаций в 2023–2024 гг. Критерии включения:

- Дети в возрасте от 6 месяцев до 18 лет;
- Дети, переведённые в отделение реанимации и интенсивной терапии в связи с клиническим ухудшением состояния;
- Наличие подтверждённого диагноза ОЛЛ, установленного на основании клинико-лабораторных и морфологических данных;
- Доступность полных медицинских историй болезни с указанием динамики состояния, причин госпитализации в ОРИТ и исходов;
- Дети, получавшие стандартные протоколы химиотерапии, соответствующие возрасту и группе риска;
- Согласие родителей/законных представителей на использование данных (для проспективных исследований; для ретроспективного — наличие разрешения этического комитета).

Критерии исключения:

- Дети в возрасте младше 6 месяцев и старше 18 лет;
- Отсутствие подтверждённого диагноза ОЛЛ (например, другие формы лейкозов или онкогематологических заболеваний);
- Неполные медицинские истории болезни;
- Пациенты, находившиеся в терминальном состоянии при поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии, когда использование шкалы PEWS не имело клинического значения;
- Отсутствие согласия родителей/законных представителей на использование данных (для проспективных исследований) или отсутствие разрешения этического комитета (для ретроспективного анализа).

Общая характеристика исследуемой ретроспективной выборки представлена в таблице 7. В ней отражено распределение пациентов по полу, национальности, а также по возрастным группам.

Таблица 7 - Демографическая характеристика ретроспективной выборки пациентов

Показатели	Категории	Абс.	%
Пол	Девочка	97	51,6
	Мальчик	91	48,4
Национальность	Казах	135	78,9
	Русский	10	5,8
	Другие	26	15,2
Группа по возрасту	6-12 месяцев	22	11,7
	1-3 года	41	17,5
	4-7 лет	34	18,7
	8-14 лет	56	41,5
	15-18 лет	18	10,5
ИМТ соответствие массы тела	Снижен	69	40,4
	Норма	84	49,1
	Повышен	18	10,5

Как показывает анализ распределения по полу, в исследуемой выборке девочки и мальчики были представлены практически в равных долях: доля девочек составила 51,6%, тогда как доля мальчиков — 48,4%. Таким образом, существенных различий в распределении пациентов по полу не выявлено.

Согласно представленным данным, в структуре выборки преобладали дети казахской национальности (78,9%). Доля детей русской национальности составила 5,8%, тогда как категория «другие» — 15,2%. Таким образом, национальная структура выборки отражает демографические особенности региона.

Оценка соответствия массы тела показала, что 49,1% детей имели нормальный ИМТ, тогда как у 40,4% отмечался сниженный ИМТ, а у 10,5% — повышенная масса тела. Таким образом, у каждого второго ребёнка выявлялись отклонения массы тела, преимущественно в сторону её снижения, отражающие особенности физического состояния пациентов с ОЛЛ. С учётом высокой доли пациентов с отклонениями индекса массы тела данный показатель был включён в последующий анализ связи со степенью клинического риска и рассмотрен в качестве ковариаты при построении логистической регрессионной модели.

Возрастная структура исследуемой выборки характеризовалась следующим распределением. Наибольшую долю выборки составили пациенты в возрасте 8–14 лет — 41,5%. Доля детей в возрастных группах 4–7 лет и 1–3 лет составила 18,7% и 17,5% соответственно. Пациенты первого года жизни составляли 11,7% выборки, тогда как доля подростков в возрасте 15–18 лет была минимальной и составила 10,5%. Таким образом, преобладающей возрастной

категорией в исследуемой выборке были дети школьного возраста. Распределение детей по возрастным группам представлено на рисунке 6.

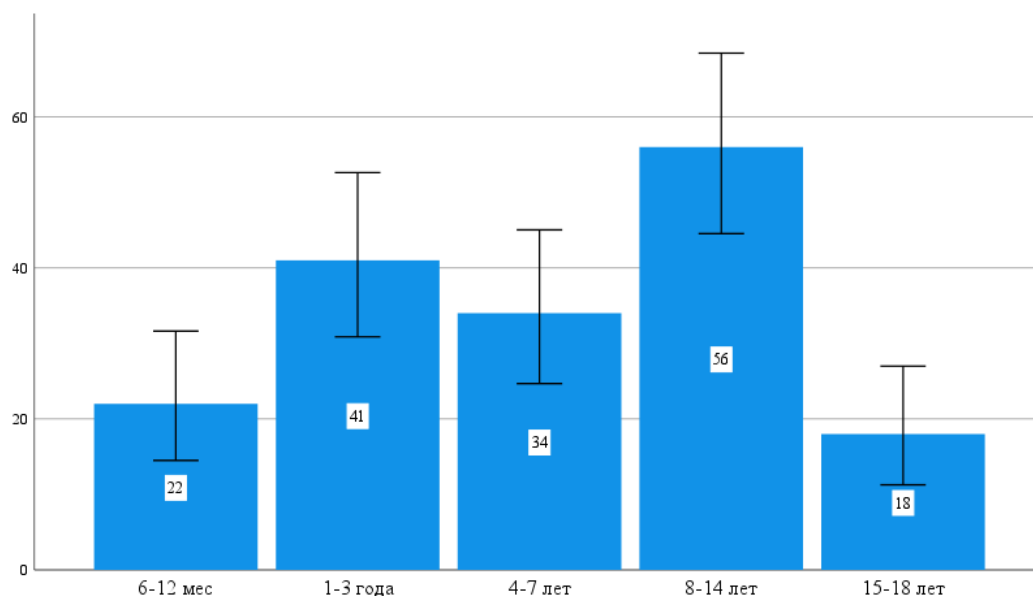


Рисунок 6 – Распределение детей по возрастным категориям

В дополнение к анализу возрастной структуры выборки была проведена оценка средних значений возраста, роста и массы тела пациентов представленная в таблице 8.

Таблица 8 - Рост, средний возраст, вес детей в зависимости от пола

Показатели	Пол детей			
	Мальчик (n=97)		Девочка (n=91)	
	Me (Q ₁ -Q ₃)	min-max	Me (Q ₁ -Q ₃)	min-max
Рост, см	130 (100-148)	54-176	122 (90-141)	53-168
Средний возраст, полных лет	8 (3-13)	0,1-17	7 (2-11)	0,1-16
Вес, кг	28 (15-43)	5-73	22 (12-36)	4-68

Мальчики характеризовались статистически большими показателями роста и массы тела по сравнению с девочками (медианные значения выше на 8 см и 6 кг соответственно). Возрастные различия между группами были минимальными и не имели клинической значимости. Наблюдаемые различия соответствовали возрастнo-половым физиологическим особенностям.

Далее была проанализирована форма организованности образовательного процесса у включённых в исследование пациентов, результаты чего представлены на рисунке 7.

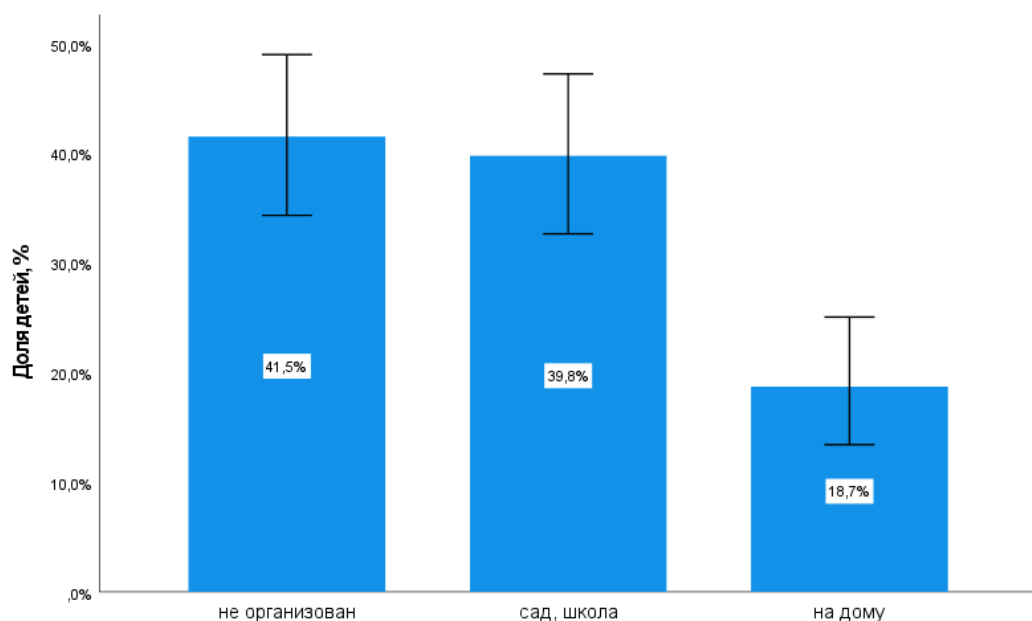


Рисунок 7 – Распределение детей по организованности

Учитывая, что средний возраст пациентов составлял 8 лет, а преобладающей возрастной категорией являлись дети 8–14 лет, распределение по форме организованности носило неоднородный характер. Так, организованными в образовательные учреждения (детский сад, школа) являлись 39,8% детей, тогда как значительная доля пациентов не посещала организованные коллективы или обучалась на дому. Преобладание неорганизованных детей может быть связано с особенностями течения основного заболевания, необходимостью длительного лечения и частых госпитализаций, что ограничивает возможность регулярного посещения образовательных учреждений.

Для комплексной характеристики выборки было дополнительно проанализировано распределение детей по территориальной принадлежности (рисунок 8), который показал, что пациенты исследуемой выборки поступали в отделение реанимации и интенсивной терапии из различных регионов страны. Наибольшее число госпитализаций приходилось на Туркестанскую область, Алматинскую область и город Алматы, что может быть связано с более высокой численностью и плотностью населения в данных регионах.



Рисунок 8 – Распределение детей по территориальной принадлежности

В рамках анализа ретроспективной базы данных были охарактеризованы основные параметры исследуемой выборки, далее представлена проспективная база исследования, направленная на оценку прогностической эффективности разработанного инструмента. В проспективной базе пациенты были распределены на основную группу с применением модифицированной версии шкалы ранних предупреждающих признаков ($n=66$) и контрольную группу, в которой использовалась традиционная шкала PEWS без модификаций ($n=41$).

Цель сравнительного анализа на проспективном этапе исследования:

- Определить, обладает ли модифицированная шкала большей прогностической ценностью в отношении выявления клинического ухудшения и исходов у детей с острым лимфобластным лейкозом.
- Сопоставить результаты между группами по ключевым показателям: исходы критических событий, общие PEWS баллы и показатели смертности.

Характеристика проспективной группы начиналась с анализа распределения пациентов по полу, национальности и возрастным группам в группах сравнения, результаты которого представлены в таблице 9. Использование идентичного подхода к описанию выборок на ретроспективном и проспективном этапах обеспечивало сопоставимость групп и корректность интерпретации результатов.

Таблица 9 - Характеристика основной и контрольной групп проспективного исследования

Показатели	Категории	Основная группа n=66		Контрольная группа n=41		p
		Абс., детей	%	Абс., детей	%	
Пол	Мальчик	43	65	27	66	0,94
	Девочка	23	35	14	34	
Национальность	Казах	50	76	34	83	0,62
	Русский	5	8	3	7	
	Другие	11	16	4	10	
Группа по возрасту	6-12 месяцев	3	4	5	12	0,22
	1-3 года	9	14	6	15	
	4-7 лет	25	38	8	19	
	8-14 лет	19	29	16	39	
	15-18 лет	10	15	6	15	
Форма организованности образовательного процесса	Посещает образовательные учреждения	17	26	11	27	0,97
	Не посещает	32	48	19	46	
	Обучение на дому	17	26	11	27	
Примечание: * - различия показателей статистически значимы (p<0,05)						

Сравнительный анализ клинико-демографических характеристик пациентов основной (n=66) и контрольной (n=41) групп не выявил статистически значимых различий по полу (p=0,94), национальности (p=0,62), возрастным категориям (p=0,22) и форме организованности образовательного процесса (p=0,97), что свидетельствует о сопоставимости исследуемых групп.

Для сравнения категориальных переменных применяли критерий χ^2 Пирсона, при ожидаемых частотах менее 5 — точный критерий Фишера. Структура проспективной выборки в целом соответствовала данным ретроспективной базы и характеризовалась преобладанием пациентов школьного возраста, отсутствием выраженного гендерного дисбаланса, а также высокой долей неорганизованных детей и обучающихся на дому, что может быть связано со спецификой основного заболевания и условиями лечения. Распределение детей по возрастным группам представлено на рисунке 9.

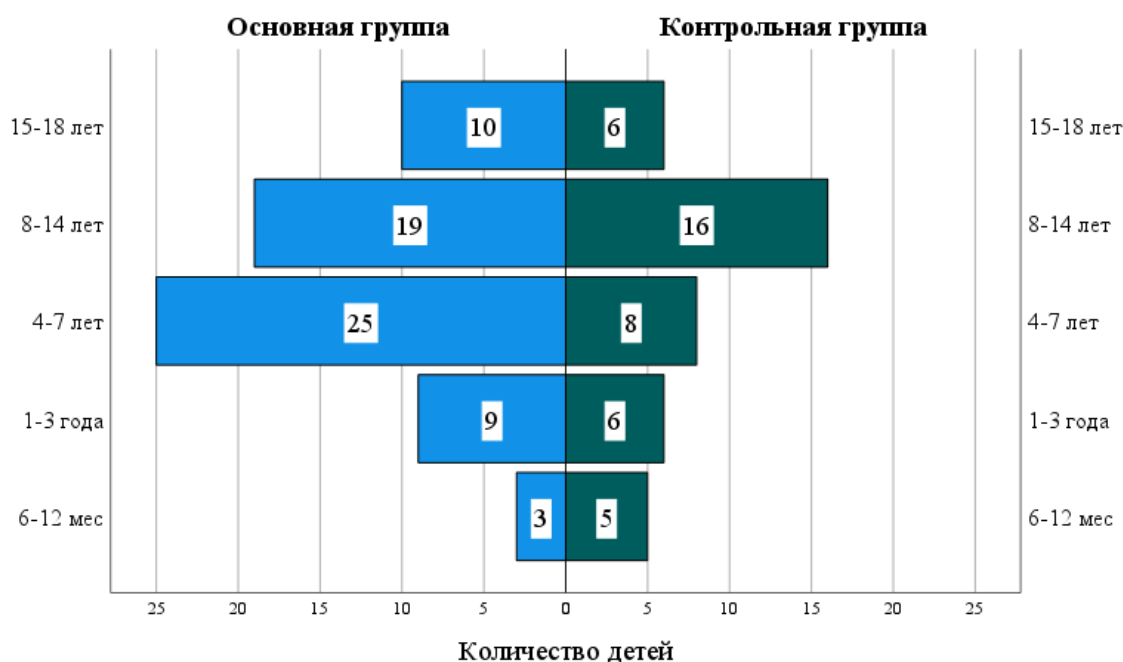


Рисунок 9 – Распределение детей по возрастным группам

Для детальной характеристики возрастных особенностей основной и контрольной групп после анализа распределения по возрастным категориям были проанализированы средние показатели возраста, роста и массы тела представленные в таблице 10.

Таблица 10 - Сравнительная характеристика основной и контрольной групп по показателям возраста и физического развития

Показатель	Основная группа (n=66)		Контрольная группа (n=41)		p
	Me	Q ₁ –Q ₃	Me	Q ₁ –Q ₃	
Возраст, лет	5	4-12	8	4-12	0,99
Рост, см	110	97-151	131	97-150	0,89
Вес, кг	22	15-40	25	15-35	0,81

Полученные данные свидетельствуют об отсутствии статистически значимых различий между основной и контрольной группами по возрасту и показателям физического развития. Средний возраст детей в основной группе составлял 5 лет, в контрольной группе — 8 лет; средний рост детей в основной группе был равен 110 см, в контрольной группе — 131 см. Показатели массы тела в обеих группах находились в сопоставимых пределах и составляли 22–25 кг.

После оценки возрастных характеристик, а также показателей роста и массы тела, целесообразным являлось проведение анализа ИМТ как

интегрального показателя физического состояния пациентов (таблица 11).

Расчёт ИМТ позволил обобщённо оценить соотношение массы тела и роста у детей основной и контрольной групп и дополнить характеристику их физического развития.

Таблица 11 - Показатели индекса массы тела у пациентов основной и контрольной групп

Показатели	Категории	Основная группа n=66		Контрольная группа n=41		p
		Абс., детей	%	Абс., детей	%	
Категории ИМТ	Снижен	16	24	12	29	0,91
	Норма	43	65	25	61	
	Повышен	7	11	4	10	

Сравнение распределения пациентов по категориям индекса массы тела не выявило статистически значимых различий между основной и контрольной группами ($p=0,91$). В обеих группах преобладали пациенты с нормальным ИМТ (65% и 61% соответственно).

Следующим шагом в дополнение к анализу социально-демографических характеристик нами была проведена оценка территориальной принадлежности пациентов в исследуемых группах. Наглядное сравнение распределения детей по регионам представлено на рисунке 10.

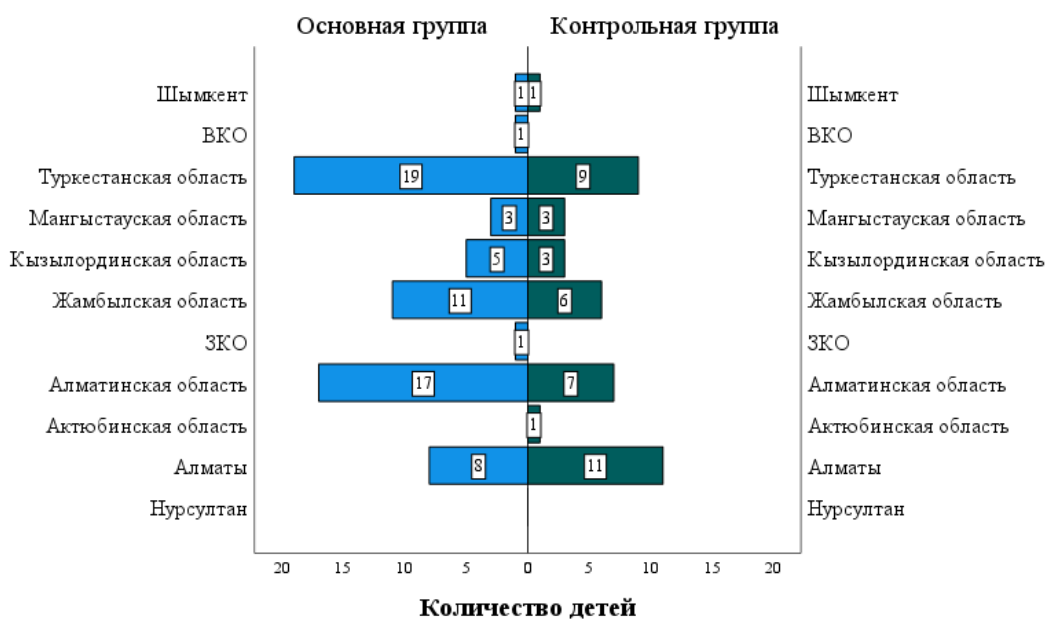


Рисунок 10 - Сравнительное распределение детей основной и контрольной групп по территориальной принадлежности

Статистически значимых различий по территориальной принадлежности между группами не выявлено ($p=0,55$); как и в ретроспективной базе, преобладали пациенты из Туркестанской области, Алматы и Алматинской области.

Таким образом, представленная в данном разделе характеристика ретроспективной и проспективной баз показала сходство их демографической структуры, что свидетельствует об отсутствии существенных различий в составе пациентов между этапами исследования. Это позволяет рассматривать полученные различия в результатах как отражение прогностических возможностей применяемых шкал, а не следствие неоднородности сравниваемых групп.

2.3 Методы исследования

2.3.1 Клинические методы исследования

Клинические методы исследования проводились в соответствии с общепринятыми правилами обследования пациентов. В ходе клинического осмотра и анализа медицинской документации изучались жалобы и данные анамнеза заболевания.

Оценивались жалобы на общую слабость, недомогание, повышение температуры тела, болевой синдром (в костях, суставах и других локализациях), а также проявления, связанные с геморрагическим синдромом.

При объективном осмотре обращали внимание на бледность кожных покровов и слизистых оболочек, наличие кровоточивости слизистой полости рта и носа, других видов кровотечений, увеличение периферических лимфатических узлов, увеличение размеров живота, затруднённое носовое дыхание, одышку.

При подозрении на поражение центральной нервной системы (нейролейкоз) оценивалось наличие головной боли, рвоты, судорожного синдрома и других неврологических симптомов.

Проводилась оценка выраженности основных клинических синдромов: анемического, геморрагического, гиперпластического, инфекционного, болевого и диспепсического, а также неврологического статуса.

Дополнительно регистрировались физиологические показатели, включая возраст, массу тела, индекс массы тела, окраску кожи и склер, уровень артериального давления, частоту сердечных сокращений, частоту дыхательных движений и показатели сатурации кислорода.

Клиническая симптоматика развёрнутой стадии острого лимфобластного лейкоза характеризуется сочетанием нескольких ведущих синдромов:

- Гиперпластический синдром проявляется увеличением лимфатических узлов различной локализации (миндалин, аденоидов, внутрибрюшных лимфоузлов, лимфоузлов средостения), а также умеренной, безболезненной лимфаденопатией в сочетании с гепатоспленомегалией. В

ряде случаев отмечается увеличение почек вследствие лейкемической инфильтрации. Увеличение тимуса и лимфоузлов средостения наиболее характерно для Т-клеточного варианта острого лимфобластного лейкоза.

- Геморрагический синдром варьирует от мелкоточечных и пятнистых кровоизлияний на коже и слизистых оболочках до обширных гематом и профузных кровотечений (носовых, желудочно-кишечных, почечных и других), в тяжёлых случаях — с развитием острых нарушений мозгового кровообращения.
- Интоксикационный синдром включает комплекс симптомов различной степени выраженности: лихорадку, озноб, головную и мышечную боль, тахипноэ, нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, расстройства сна и аппетита, а в тяжёлых случаях — изменения уровня сознания.
- Инфекционные осложнения представлены бактериальными, вирусными и грибковыми инфекциями, среди которых наиболее часто встречаются пневмонии и септические состояния. Лихорадка у детей с острым лимфобластным лейкозом нередко ассоциирована с инфекционным процессом, особенно на фоне глубокой нейтропении.
- Болевой синдром характеризуется оссалгиями, артралгиями и абдоминальными болями. Лейкемическая инфильтрация надкостницы и суставных капсул, а также опухолевое увеличение объёма костного мозга приводят к развитию болевого синдрома, который может являться одним из ранних клинических проявлений заболевания.

На основании данных клинического обследования сформирована таблица клинических синдромов, характерных для ОЛЛ (таблица 12).

Таблица 12 – Клинические проявления и синдромы у пациентов с ОЛЛ [166]

Признаки	Характеристика
1	2
Анемический синдром	-общая слабость -быстрая утомляемость
Отечный синдром	-полисерозиты -периферические отеки
Диспепсический синдром	-рвота, энтеропатия -снижение аппетита
Геморрагический синдром	-подкожные кровоизлияния -кровотечение из носа и десен
Неврологические симптомы	- нарушение сознания - изменения настроения

Продолжение таблицы 12

1	2
Изменения анализов крови	-цитопении -гипокоагуляция -белково-электролитные нарушения
Дыхательные симптомы	- изменения ЧДД - участие вспомогательных мускулатур - оксигенотерапия
Сердечно-сосудистые симптомы	- изменения ЧСС, АД - кардиотоническая терапия
БЭН	- снижение подкожно-жировой клетчатки и массы тела
Температурная реакция	- кратность гипертермии - гипотермия

В качестве основы для разработки стандартизированного алгоритма раннего выявления предвестников критических состояний у детей с острым лимфобластным лейкозом была использована шкала PEWS, предназначенная для оценки клинического ухудшения состояния пациента.

Согласно данной шкале (Приложение 1) проводится балльная оценка клинических параметров, после чего рассчитывается суммарный показатель, отражающий степень тяжести состояния. Полученное значение служит основанием для оценки необходимости коррекции проводимой терапии и своевременного оказания комплексной интенсивной медицинской помощи ребёнку.

Градация клинико-лабораторных показателей, для которых предусмотрены критерии в шкале токсичности Национального института рака США (ШТНИР, 2-й пересмотр), осуществлялась в соответствии с данной шкалой [167]. Для показателей, не включённых в ШТНИР, использовалась клиническая оценка в соответствии с общепринятыми диагностическими критериями. Оценка болевого синдрома проводилась с учётом возраста пациента с использованием валидированных шкал: у детей до 1 года — Neonatal Infant Pain Scale (NIPS), в возрасте 1–3 лет — поведенческой шкалы FLACC, в возрасте 3–7 лет — рейтинговой шкалы Вонга–Бейкера (Wong–Baker Faces Pain Scale), у детей старше 7 лет — визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) [168].

2.3.2 Лабораторные методы исследования

У всех пациентов определялись гематологические показатели по общему анализу крови (ОАК):

- уровень гемоглобина;

- уровень лейкоцитов;
- уровень тромбоцитов;
- ускорение СОЭ;
- лейкоцитарная формула.

По биохимическому анализу крови (БХАК):

- общий и прямой билирубин;
- мочевины;
- креатинин;
- общий белок;
- электролиты;
- специфичные печеночные ферменты: аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ);
- глюкоза крови;
- С-реактивный белок (СРБ).

По коагулограмме:

- исследование уровня фибриногена;
- протромбинового индекса (ПТИ);
- активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ);
- международный нормализованный индекс (МНО);
- в некоторых случаях Д-димер.

Также были дополнительные анализы такие как общий анализ мочи (ОАМ):

- определение плотности;
- рН мочи;
- протеинурии.

В некоторых случаях исследование крови на прокальцитонин.

Определение показателей проводилось на анализаторах:

- Определение группы крови и резус фактора «Ortho Vision»
- Исследование общего анализа крови делали на аппарате «Sysmex 320».
- Исследование общего анализа мочи делали на аппарате «IRIS iQ200 SPRINT».
- Биохимическое исследование крови делали на аппарате «Architect».
- Коагуляционное исследование крови делали на аппарате «TS 400».
- КЩС анализатор «ABL 800 flex»

Всем больным исследовали маркеры вирусных гепатитов В, С, D методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью тест системы «Architect 2000». Исследование крови на онкомаркеры было методом иммуноферментного анализа на анализаторе «Alinity I».

На основании лабораторных данных были выделены следующие синдромы: цитолитико-холестатический, печёночной дисфункции, клеточных нарушений, цитопенический синдром, а также нарушения коагуляционного

гемостаза. Основные лабораторные синдромы и соответствующие им показатели представлены в таблице 13

Таблица 13 - Лабораторные критерии изменения показателей при ОЛЛ [169]

Синдромы	Показатели	Показатели нормы
Клеточная	Общий белок	60-80 г/л
	Уровень альбумина	34-48 г/л
Цитолитический-холестатический	АЛТ	5-40 ед/л
	АСТ	5-37 ед/л
	Общий билирубин	1,5-20 мкмоль/л
	Прямой билирубин	0-5,1 мкмоль/л
Общий анализ крови	Уровень гемоглобина	120-150 г/л
	Эритроциты	$3,9-4,7 \times 10^{12}/л$
	Лейкоциты	$4-9 \times 10^9 /л$
	Тромбоциты	$180-320 \times 10^9 /л$
Коагуляционный	АЧТВ	22,5-35,5 секунд
	ПТИ	73-122%
	ПВ	14-21 секунд
	МНО	0,82-1,18

2.3.3 Методы функциональной диагностики

В рамках исследования выполнялась электрокардиография (ЭКГ) с целью выявления нарушений сердечной деятельности. Интерпретация ЭКГ осуществлялась врачами функциональной диагностики; при выявлении патологических изменений проводилась консультация детского кардиолога.

Рентгенография органов грудной клетки выполнялась в одной или двух проекциях (прямой и боковой). Интерпретация результатов исследования осуществлялась врачами лучевой диагностики. При выявлении патологических изменений (пневмония, увеличение средостения, плевральный выпот) пациенты направлялись на консультацию профильных специалистов (детского пульмонолога, детского онкогематолога, детского хирурга).

Всем пациентам выполнялось ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости на аппарате «Samsung Medison» (страна-производитель) с использованием конвексного датчика частотой 3,5 МГц. В ходе исследования оценивались размеры, контуры и эхоструктура печени и селезенки, состояние забрюшинного пространства, а также наличие увеличенных лимфатических узлов брюшной полости и свободной жидкости в брюшной полости. Полученные данные позволяли выявлять как прямые, так и косвенные признаки поражения паренхиматозных органов и лимфатической системы. Исследование

проводилось в положении пациента лёжа на спине; при необходимости для уточнения визуализации отдельных анатомических структур использовались дополнительные положения (на правом и левом боку), а также дыхательные пробы (глубокий вдох с задержкой дыхания). Заключение исследования формировалось врачом лучевой диагностики.

2.4 Методы статистического анализа данных

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов проводилась в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2007. Статистический анализ осуществлялся с использованием программы IBM SPSS Statistics 27.

На первом этапе исследования проведён ретроспективный анализ клинико-лабораторных данных и клинических синдромов у пациентов с острым лимфобластным лейкозом.

С целью определения целесообразности применения методов параметрического анализа, каждая из сравниваемых совокупностей оценивалась на предмет ее соответствия закону нормального распределения, для этого использовался критерий Колмогорова-Смирнова, рекомендуемый при числе исследуемых более 60. Кроме того, рассчитывался F-критерий Фишера, позволяющий оценить гомоскедастичность дисперсий сравниваемых совокупностей, также являющуюся одним из условий применимости методов параметрического анализа [170].

Для описания количественных показателей при ненормальном распределении данных использовались методы описательной статистики с расчётом медианы и межквартильного размаха ($Me (Q1-Q3)$), при нормальном распределении — среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Качественные признаки представлены в виде абсолютных и относительных частот.

Поскольку ретроспективный анализ проводился у одних и тех же пациентов за сутки до перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии и в день перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии, для оценки различий применялись методы статистического анализа для парных сравнений. В анализ включались только пациенты, у которых имелись данные за оба периода наблюдения, случаи с отсутствующими значениями не учитывались.

Для сравнения связанных выборок при ненормальном распределении количественных данных применялся критерий Уилкоксона для парных наблюдений по следующей формуле (1):

$$Z = \frac{W - \frac{n(n+1)}{4}}{\sqrt{\frac{n(n+1)(2n+1)}{24}}} \quad (1)$$

где W - статистика критерия Уилкоксона (минимум из сумм рангов положительных и отрицательных разностей); n - число ненулевых парных разностей [171].

Для сравнения связанных выборок при нормальном распределении количественных данных рассчитывался t -критерий Стьюдента по следующей формуле (2):

$$t = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}} \quad (2)$$

где M_1 и M_2 - сравниваемые средние величины, m_1 и m_2 - средние ошибки средних величин, соответственно [172].

Для анализа категориальных признаков применялся критерий Мак-Немара (3), а при наличии более двух категорий - обобщённые методы анализа связанных номинальных данных.

$$\chi^2 = \frac{(b - c)^2}{b + c} \quad (3)$$

где b - число наблюдений с изменением «+ → -»; c - число наблюдений с изменением «- → +» [171].

Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Сравнение показателей, измеренных в номинальной шкале, проводилось с использованием критерия χ^2 Пирсона. Критерий применялся для оценки статистической значимости различий между наблюдаемыми и ожидаемыми частотами при справедливости нулевой гипотезы. Условием его применения являлось значение ожидаемых частот не менее 5.

Вначале рассчитывалось ожидаемое количество наблюдений в каждой из ячеек таблицы сопряженности при условии справедливости нулевой гипотезы об отсутствии взаимосвязи. Для этого перемножались суммы рядов и столбцов (маргинальных итогов) с последующим делением полученного произведения на общее число наблюдений. Затем рассчитывалось значение критерия χ^2 по формуле (2):

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^c \frac{(O_{ij} - E_{ij})^2}{E_{ij}} \quad (4)$$

где i – номер строки (от 1 до r), j – номер столбца (от 1 до c) O_{ij} – фактическое количество наблюдений в ячейке ij , E_{ij} – ожидаемое число наблюдений в ячейке ij [171]. Затем значение критерия χ^2 сравнивалось с критическими значениями для $(r - 1) \times (c - 1)$ числа степеней свободы по таблице. В том случае, если полученное значение критерия χ^2 превышало критическое, делался вывод о наличии статистической взаимосвязи между изучаемым фактором риска и исходом при соответствующем уровне значимости. В тех случаях, когда значения ожидаемых частот хотя бы в одной из ячеек четырехпольной таблицы были менее 5, рассчитывался критерий χ^2 с поправкой Йейтса, позволяющей уменьшить вероятность ошибки первого типа, т.е., обнаружения различий там, где их нет. Поправка Йейтса заключается в вычитании 0,5 из абсолютного значения разности между фактическим и ожидаемым количеством наблюдений в каждой ячейке, что ведет к уменьшению величины критерия χ^2 (5):

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^c \frac{(|O_{ij} - E_{ij}| - 0,5)^2}{E_{ij}} \quad (5)$$

При выявлении статистически значимых различий дополнительно оценивалась сила связи между категориальными признаками с использованием коэффициента V Крамера по формуле (6):

$$V = \sqrt{\frac{\chi^2}{n * (r - 1)}} \quad (6)$$

где, χ^2 – значение критерия χ^2 Пирсона; n - объём выборки; r - меньшее из чисел строк или столбцов таблицы.

Интерпретировать полученные значения критериев V Крамера можно согласно рекомендациям Rea & Parker (таблица 14).

Таблица 14 – Интерпретация значений критерия V Крамера

Значение критерия V Крамера	Сила взаимосвязи
$<0,1$	Несущественная
$0,1 - <0,2$	Слабая
$0,2 - <0,4$	Средняя
$0,4 - <0,6$	Относительно сильная
$0,6 - <0,8$	Сильная
$0,8 - 1,0$	Очень сильная

Сравнение количественных показателей между тремя и более независимыми группами риска осуществлялось с использованием однофакторного дисперсионного анализа при нормальном распределении данных и гомогенности дисперсий. При нарушении указанных условий применялся непараметрический критерий Краскела–Уоллиса с последующим post-hoc анализом.

На втором этапе исследования на основании результатов ретроспективного анализа и клинической значимости показателей сформирована структура модифицированной шкалы M-PEWS.

Построение прогностической модели для выявления предикторов ухудшения состояния выполнялось при помощи метода бинарной логистической регрессии. Выбор логистической регрессии обусловлен бинарным характером зависимой переменной и необходимостью оценки вероятности развития неблагоприятного события.

Для анализа клинического состояния пациентов была создана составная переменная, отражающая наличие тяжёлой органной дисфункции. Отбор проводился по следующим критериям:

Дыхательная дисфункция — фиксировалась при наличии гипоксемии ($SpO_2 < 90\%$ на фоне кислородной терапии) либо необходимости проведения искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ).

Сердечно-сосудистая дисфункция — определялась при необходимости кардиотонической/вазопрессорной поддержки или при наличии гипотензии, установленной по возрастным порогам систолического давления (новорождённые < 60 мм рт. ст.; младенцы < 70 мм рт. ст.; дети 1–10 лет $< 70 + 2 \times \text{возраст}$; старше 10 лет < 90 мм рт. ст.).

Почечная дисфункция — фиксировалась при наличии олигурии/анурии или повышении уровня креатинина выше возрастной нормы (1–3 года > 35 мкмоль/л; 4–6 лет > 40 мкмоль/л; 7–10 лет > 50 мкмоль/л; 11–14 лет > 65 мкмоль/л; 15–18 лет > 75 мкмоль/л).

Печёночная дисфункция — определялась при гипербилирубинемии более чем в 2 раза выше верхней границы нормы (для детей старше 1 года — > 21 мкмоль/л) либо при повышении трансаминаз (АСТ/АЛТ) более чем в 3 раза выше возрастных норм (1–3 года > 40 Ед/л; 4–12 лет > 35 Ед/л; 13–18 лет > 30 Ед/л).

Итоговая бинарная переменная «Органная дисфункция» принимала значение 1, если у пациента фиксировалась хотя бы одна из перечисленных дисфункций, и 0 — при их отсутствии.

Таким образом, переменная была построена на основе объективных клинических и лабораторных критериев, что позволило стандартизировать оценку тяжести состояния и использовать её для статистического анализа в

рамках модифицированной шкалы PEWS. Для удобства представления данные критерии сведены в таблицу 15.

Таблица 15 - Критерии отбора органных дисфункций у детей с острым лимфобластным лейкозом

Органная дисфункция	Критерий	Пороговое значение
Почечная	Олигурия/анурия	Олигурия = 1
	Повышение креатинина	> возрастной нормы: • 1–3 года >35 мкмоль/л • 4–6 лет >40 мкмоль/л • 7–10 лет >50 мкмоль/л • 11–14 лет >65 мкмоль/л • 15–18 лет >75 мкмоль/л
Гемодинамическая	Вазопрессорная поддержка	Кардиотоническая поддержка = 1
	Гипотензия	САД ниже возрастного порога: • новорождённые <60 мм рт. ст. • младенцы <70 мм рт. ст. • 1–10 лет <70 + 2×возраст • >10 лет <90 мм рт. ст.
Дыхательная	Гипоксемия	SpO ₂ <90% на кислороде
	Необходимость ИВЛ	ИВЛ = 1
Печёночная	Гипербилирубинемия	>2× верхней границы нормы (для >1 года - >21 мкмоль/л)
	Повышение трансаминаз	>3× возрастной нормы: • 1–3 года >40 Ед/л • 4–12 лет >35 Ед/л • 13–18 лет >30 Ед/л

Для оценки достаточности объёма данных при построении модели логистической регрессии был использован показатель числа событий на один предиктор (Events Per Variable, EPV) значение, которого рассчитывалось по формуле (7):

$$EPV = \frac{N}{K} \quad (7)$$

где, EPV - Events Per Variable, N – число осложнений, K – число предикторов [172].

Прогностическая модель имеет следующее математическое выражение (8):

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}} \quad (8)$$

$$z = a_0 + a_1 x_1 + a_2 x_2 + a_3 x_3 + \dots + a_n x_n + a_0$$

где p – вероятность наступления критического состояния, $x_1 \dots x_n$ – независимые факторы, измеренные в номинальной, порядковой или количественной шкале, $a_1 \dots a_n$ – коэффициенты регрессии, a_0 – const, постоянная, e – число Эйлера, математическая константа ($\approx 2,718$) [173].

Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, в нашем исследовании служил показатель Наделькеркеса.

Значение вероятности критического состояния $p < 0,5$ рассматривалось как признак низкого риска развития осложнения, значение $p > 0,5$ свидетельствовало о высоком риске.

Для оценки прогностической значимости отдельных параметров использовался ROC-анализ с расчётом площади под кривой (AUC), чувствительности и специфичности. Пороговые значения определялись с использованием индекса Юдена. Построение ROC-кривой позволило визуализировать соотношение чувствительности и 1 – специфичности при различных пороговых значениях шкалы. Величина площади под кривой (AUC) служила интегральным показателем точности модели: значения $AUC \geq 0,8$ интерпретировались как высокая диагностическая ценность.

Чувствительность отражала долю пациентов с критическим состоянием, правильно идентифицированных шкалой, и характеризовала способность инструмента выявлять клинически значимые случаи. Специфичность определяла долю пациентов без признаков критического состояния, корректно классифицированных как стабильные, и демонстрировала способность шкалы исключать ложноположительные результаты [174].

Для оценки согласованности между результатами шкалы и клиническим решением врача использовался коэффициент согласия Каппа (κ). Значения $\kappa > 0,6$ интерпретировались как хорошее согласие, а $\kappa > 0,8$ — как очень высокое, что подтверждало надежность инструмента в условиях клинической практики.

В проспективной части исследования сравнение показателей осуществлялось между двумя независимыми группами наблюдения – основной и контрольной.

Для сравнения количественных показателей между независимыми группами при нормальном распределении данных применялся t -критерий Стьюдента для независимых выборок; при ненормальном распределении использовался непараметрический критерий Манна–Уитни.

Сравнение качественных и номинальных признаков проводилось с использованием критерия χ^2 Пирсона, а при ожидаемых частотах менее 5 — точного критерия Фишера.

Поскольку в проспективной части исследования проводилось сравнение основной и контрольной групп по частоте развития клинических осложнений, в качестве количественной меры эффекта использовалось отношение шансов (odds ratio, OR). Показатель OR рассчитывался как отношение шансов наступления события в основной группе к шансам его наступления в контрольной группе.

Показатель отношения шансов [175] рассчитывался исходя из данных таблиц сопряженности по формуле (9):

$$OR = \frac{A * D}{B * C} \quad (9)$$

С целью проецирования полученных значений OR на генеральную совокупность нами рассчитывались по формулам нижняя (10) и верхняя (11) границы 95% доверительного интервала (95% CI), соответственно:

$$\text{Нижняя граница 95\% CI} = e^{\ln(OR) - 1,96 * \sqrt{\frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D}}} \quad (10)$$

$$\text{Верхняя граница 95\% CI} = e^{\ln(OR) + 1,96 * \sqrt{\frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D}}} \quad (11)$$

Исходя из полученных данных значимость фактора считалась доказанной в случае нахождения доверительного интервала за пределами границы отсутствия эффекта, принимаемой за 1.

Для оценки способности шкал выявлять пациентов с риском осложнений в проспективной базе был выполнен ROC-анализ. Для каждой шкалы определялись: площадь под ROC-кривой (AUC); 95% доверительный интервал AUC; чувствительность и специфичность при оптимальном пороге (индекс Юдена); визуальное сравнение кривых PEWS и модифицированной версии.

Интерпретация AUC:

- 0,90–1,00 — отличная прогностическая способность
- 0,80–0,89 — хорошая
- 0,70–0,79 — удовлетворительная
- <0,70 — слабая

3 ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Клиническая характеристика пациентов с ОЛЛ и анализ факторов риска развития критических состояний

В рамках ретроспективного анализа использованы данные клинического наблюдения, результаты лабораторных и инструментальных исследований, а также показатели мониторинга состояния 188 детей в возрасте от 6 месяцев до 18 лет. На первом этапе проведена оценка факторов анамнеза, потенциально связанных с особенностями течения заболевания и развитием осложнений, включая анализ наследственного анамнеза с целью его описательной характеристики и оценки частоты встречаемости (таблица 16).

Таблица 16 - Распределение пациентов по наличию наследственного фактора

Наличие наследственного фактора	Число детей, чел	Удельный вес, %
Фактор отсутствует	179	97,8
Фактор со стороны матери	3	1,7
Фактор со стороны отца	1	0,5
Всего	183	100

Наследственный анамнез по изучаемому заболеванию встречался редко (2,2%). В связи с малочисленностью группы пациентов с отягощённой наследственностью проведение корректного статистического анализа влияния данного фактора на риск развития органной дисфункции не представляется возможным.

В качестве одного из фоновых клинических факторов, способных влиять на особенности течения заболевания и адаптационные возможности организма, был проведён анализ распространённости сопутствующих хронических заболеваний (таблица 17).

Таблица 17 – Структура сопутствующих заболеваний у пациентов

Показатели	Категории	Число детей, чел n=188	Удельный вес, %
1	2	3	4
Сопутствующие заболевания	Отсутствуют	168	89,4
	Внутриутробная инфекция, вирусный гепатит С	1	0,5

Продолжение таблицы 17

1	2	3	4
	Синдром Иценко-Кушинга	1	0,5
	Болезнь Дауна	14	7,4
	Сахарный диабет (СД)	1	0,5
	Гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР)	2	1,1
	Синдром Маллори Вейсса	1	0,5

Согласно представленным данным, у большинства детей (89,4%) хронические заболевания отсутствовали. В общей выборке из 188 пациентов сопутствующая патология была выявлена у 20 детей. Учитывая потенциальное влияние сопутствующих заболеваний на снижение компенсаторных возможностей организма и утяжеление течения основного заболевания, был выполнен анализ взаимосвязи наличия хронической патологии со степенью клинического риска. Результаты анализа представлены в таблице 18.

Таблица 18 - Распределение пациентов с сопутствующими заболеваниями в группах клинического риска

Группа риска	Наличие сопутствующих заболеваний		p
	Абс./n	%	
1 Стандартный	3/52	5,8	0,17
2 Средний	2/32	6,3	
3 Высокий	15/104	14,4	
Примечание: * - различия показателей статистически значимы (p<0,05)			

Несмотря на более высокую долю пациентов с хроническими заболеваниями в группе высокого риска, выявленные различия не достигли уровня статистической значимости ($\chi^2 = 3,06$; $p = 0,17$). Это свидетельствует об относительной однородности исследуемой группы и позволяет сосредоточить дальнейший анализ на изучении факторов, отражающих тяжесть состояния и динамику клинического ухудшения.

С учётом характера течения острого лимфобластного лейкоза в таблице 19 приведена характеристика исследуемой группы по основным параметрам, связанным с вариантом заболевания и особенностями проводимой терапии.

Таблица 19 - Распределение пациентов с острым лимфобластным лейкозом по группе риска и протоколам лечения

Показатели	Категории	Число детей, чел n=188	Удельный вес, %
Диагноз по МКБ	C91.0 (ОЛЛ)	188	100,0
Иммунологический вариант ОЛЛ	про-B	40	21,2
	пре-B	28	14,8
	common	76	40,4
	T-клеточный	44	23,4
Группа риска	Стандартный	52	27,7
	Средний	32	17,0
	Высокий	104	55,3
Протокол химиотерапии	MLL-Baby 2006	23	12,2
	ALL REZ 2002	59	31,4
	AIEOP 2009	102	54,3
	INTERFANT	1	0,5
	NHL-BFM-2004	3	1,6
Группа крови	0 (I)	58	30,9
	A (II)	72	38,3
	B (III)	40	21,3
	AB (IV)	18	9,6
Резус фактор	Отрицательный	3	1,6
	Положительный	185	98,4

На основе представленных данных можно сделать следующие выводы: в исследуемой группе пациентов наиболее часто встречался common-вариант острого лимфобластного лейкоза, диагностированный у 76 детей (40,4%). Т-клеточный вариант выявлен у 44 пациентов (23,4%), про-B вариант - у 40 детей (21,2%), тогда как наименьшую долю составил пре-B вариант - 28 случаев (14,8%). В исследование были включены пациенты со всеми иммунологическими вариантами острого лимфобластного лейкоза, что обусловлено задачами работы, направленными на выявление клинических и лабораторных предвестников ухудшения состояния и развития органной дисфункции у детей с данным заболеванием. Учет всех вариантов острого лимфобластного лейкоза позволил обеспечить репрезентативность выборки и отразить реальную структуру заболевания в педиатрической популяции.

Преобладание пациентов группы высокого онкогематологического риска (55,3%) определяло необходимость применения интенсивных схем лечения и

послужило основанием для последующего анализа взаимосвязи риска с клиническими исходами. В структуре применяемых протоколов доминировали современные терапевтические программы — AIEOP 2009 (54,3%) и ALL REZ 2002 (31,4%), отражающие соответствие проводимого лечения актуальным клиническим рекомендациям.

Распределение детей по группе крови и резус-фактору соответствовало популяционным показателям, при преобладании II (A) группы крови (38,3%) и резус-положительного фактора (98,4%).

С целью оценки возможного влияния биологического варианта ОЛЛ на тяжесть клинического состояния пациентов был проведён анализ частоты развития органной дисфункции в зависимости от иммунологического подтипа заболевания. Сравнение проводилось между основными вариантами ОЛЛ: pro-B, pre-B, common-B и T-клеточным. Результат анализа представлен в таблице 20.

Таблица 20 – Частота развития органной дисфункции в зависимости от иммунологического варианта острого лимфобластного лейкоза

Органная дисфункция	Вариант ОЛЛ				Всего детей	p
	pro-B n (%)	pre-B n (%)	common n (%)	T-клеточный n (%)		
Наличие органной дисфункции	27 (67,5)	23 (82,1)	52 (68,4)	33 (75)	135	0,47
Отсутствие органной дисфункции	13 (32,5)	5 (17,9)	24 (31,6)	11 (25)	53	
Всего	40 (100)	28 (100)	76 (100)	44 (100)	188 (100)	

Анализ показал, что органная дисфункция регистрировалась при всех иммунологических вариантах ОЛЛ. Наибольшая частота отмечалась при pre-B варианте (82,1%) и T-клеточном варианте (75%), тогда как при pro-B и common-B вариантах показатели составили 67,5% и 68,4% соответственно. Статистически значимых различий между группами выявлено не было ($p = 0,47$).

Полученные данные свидетельствуют о том, что риск развития органной дисфункции не ограничивается определённым иммунологическим вариантом ОЛЛ и может наблюдаться независимо от биологического типа заболевания, что обосновывает целесообразность комплексного анализа предвестников критического состояния без стратификации по типу лейкоза.

После анализа частоты развития органной дисфункции в зависимости от иммунологического варианта острого лимфобластного лейкоза представилось

целесообразным оценить, влияет ли биологический тип заболевания не только на тяжесть состояния пациентов, но и на непосредственные исходы интенсивной терапии. Результат анализа представлен в таблице 21.

Таблица 21 - Анализ исходов терапии в зависимости от варианта ОЛЛ

Исход терапии	Вариант ОЛЛ				Всего детей	p
	про-В n (%)	пре-В n (%)	common n (%)	Т-клеточный n (%)		
Летальный	12 (30)	8 (32)	20 (26,3)	10 (23)	50 (27)	0,88
Переведен в проф.отд	28 (70)	20 (68)	56 (73,7)	34 (77)	138 (73)	
Всего	37 (100)	25 (100)	76 (100)	44 (100)	188 (100)	

Анализ исходов терапии показал, что летальный исход наблюдался у 50 пациентов (27%) и не имел статистически значимой зависимости от иммунологического варианта острого лимфобластного лейкоза ($p=0,88$). Частота летальных исходов составила 30% при про-В варианте, 32% при пре-В, 26,3% при common и 23% при Т-клеточном варианте. Соответственно, доля пациентов, переведенных для дальнейшего лечения в профильное отделение, составила 70%, 68%, 73,7% и 77% соответственно.

Таким образом, несмотря на определённые различия в структуре групп риска, непосредственные исходы лечения в исследуемой когорте не зависели от иммунологического варианта острого лимфобластного лейкоза.

Поскольку возраст может оказывать влияние на клинические проявления заболевания и интерпретацию показателей мониторинга, был проведён анализ связи возрастных характеристик пациентов с развитием органной дисфункцией результат которого представлен в таблице 22.

Таблица 22 - Связь возраста пациентов с развитием органной дисфункцией

Возрастная группа	Органная дисфункция		Всего, n	p
	Нет, n (%)	Есть, n (%)		
6–12 месяцев	12 (54,5)	10 (45,5)	22	0,01*
1–3 года	8 (19,5)	33 (80,5)	41	
4–7 лет	7 (20,6)	27 (79,4)	34	
8–14 лет	13 (23,2)	43 (76,8)	56	
15–18 лет	7 (38,9)	11 (61,1)	18	
Всего	47 (27,5)	124 (72,5)	171	
Примечание: * - различия показателей статистически значимы (p<0,05)				

Анализ распределения органной дисфункции по возрастным группам показал её высокую частоту среди детей с острым лимфобластным лейкозом (72,5% от всей выборки). При этом выявлены статистически значимые различия между возрастными категориями (χ^2 , $p = 0,01$). Наиболее уязвимой оказалась группа детей 1–3 лет, где органная дисфункция встречалась у 80,5% пациентов, тогда как у подростков 15–18 лет данный показатель был ниже (61,1%). Таким образом, риск развития органной дисфункции варьирует в зависимости от возраста, что подтверждает необходимость учёта возрастных особенностей при оценке состояния пациентов и адаптации шкалы PEWS для повышения её прогностической ценности в клинической практике.

Следующим этапом исследования было проведение оценки связи онкогематологического риска с исходами терапии, это обусловлено высокой долей пациентов группы высокого риска (55,3%) в исследуемой выборке. Результат анализа представлен в таблице 23.

Таблица 23 - Связь группы онкогематологического риска с исходами терапии у детей с острым лимфобластным лейкозом

Группа риска	Всего детей	Исход терапии в ОРИТ (летальный/перевод)				p
		Летальный		Переведен в профильное отделение		
		Абс.	%	Абс.	%	
Стандартный	52	8	15,4	44	84,6	0,08
Средний	32	9	28,1	23	71,9	
Высокий	104	33	31,7	71	68,3	
Всего	188	50	100	138	100	

Частота летального исхода увеличивалась с ростом группы риска и составила 15,4% в группе стандартного риска, 28,1% — среднего и 31,7% — высокого риска. Однако выявленные различия не достигли статистической значимости ($p=0,08$).

Далее нами была изучена характеристика госпитального маршрута детей, поступивших в ОРИТ, результаты которой представлены в таблице 24. В рамках данного анализа отражены случаи повторного перевода в ОРИТ в пределах одной госпитализации, а также повторные поступления в ОРИТ при различных госпитализациях. Дополнительно проанализированы общее количество койко-дней в стационаре, длительность пребывания в профильном отделении до перевода в ОРИТ, а также временной интервал между окончанием химиотерапии и поступлением в реанимацию. Представленные показатели позволяют охарактеризовать особенности госпитального течения заболевания и структуру медицинской помощи у данной категории пациентов.

Таблица 24 - Характеристика госпитального маршрута и повторных поступлений в ОРИТ

Показатели	Me (Q ₁ – Q ₃)	n	min	max
Число повторных поступлений в ОРИТ в рамках одной госпитализации, n (%)	23 (12,2)	188	1	3
Число повторных поступлений в ОРИТ при повторной госпитализации, n (%)	34 (18,2)	167	0	3
Рецидив заболевания, n (%)	62 (33)	188	0	2
Общее число койко-дней в стационаре	27 (20 – 56)	168	3	155
Число койко-дней в профильном отделении до перевода в ОРИТ	10 (4 – 18)	184	0	76
День проведения химиотерапии на момент перевода в ОРИТ	9 (5 – 15)	136	0	66
Число дней, прошедших с момента окончания химиотерапии	7 (4 – 8)	15	0	24
Число койко-дней в ОРИТ	6 (2 – 7)	188	1	84

В ходе анализа установлено, что повторные поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии являлись относительно частым событием. Повторный перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии в рамках одной госпитализации был зарегистрирован у 23 пациентов (12,2%), при этом число повторных поступлений у одного пациента варьировало от 1 до 3. Повторное поступление в ОРИТ при повторной госпитализации отмечено у 34 пациентов (18,2%), с максимальным числом эпизодов до 3.

Рецидив заболевания был выявлен у 62 пациентов (33%), при этом число эпизодов рецидива варьировало от 0 до 2, что указывает на значимую долю пациентов с неблагоприятным течением основного заболевания в анализируемой выборке.

Общая длительность пребывания в стационаре характеризовалась выраженной вариабельностью и составила 27 койко-дней (Q₁–Q₃: 20–56), с минимальным значением 3 и максимальным — 155 койко-дней. Продолжительность лечения в профильном отделении до перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии составила 10 койко-дней (4–18); у части пациентов перевод в отделение интенсивной терапии осуществлялся в день госпитализации (минимальное значение — 0 дней).

День проведения химиотерапии на момент перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии соответствовал 9-му дню лечения (5–15), при диапазоне значений от 0 до 66 дней, что отражает неоднородность фаз противоопухолевой терапии. В подгруппе пациентов, для которых был доступен данный показатель, медианное число дней, прошедших с момента окончания химиотерапии, составило 7 (4–8), при максимальном значении 24 дня.

Длительность пребывания в ОРИТ составила 6 койко-дней (2–7), варьируя от 1 до 84 дней, что свидетельствует о наличии как кратковременных, так и пролонгированных эпизодов интенсивной терапии.

В совокупности полученные данные отражают клиническую и организационную гетерогенность исследуемой популяции и подчёркивают необходимость дальнейшего анализа факторов, ассоциированных с повторными госпитализациями в ОРИТ и увеличением длительности интенсивной терапии.

Не менее важным компонентом интенсивной терапии является объём и характер проводимых лечебных вмешательств. В частности, трансфузионная поддержка, которая отражает степень выраженности гемодинамических и метаболических нарушений. Ниже представлены данные, характеризующие частоту и объёмы трансфузий у детей, поступивших в ОРИТ (таблица 25).

Таблица 25 - Характеристика трансфузионной терапии у пациентов с острым лимфобластным лейкозом

Показатели	Me (Q ₁ – Q ₃)	n	min-max
Число трансфузий эритроцитарной взвеси за период госпитализации	4 (2 – 6)	173	0-14
Число трансфузий тромбоконцентрата за период госпитализации	10 (4 – 25)	173	0-92
Число трансфузий свежезамороженной плазмы за период госпитализации	4 (1 – 10)	173	0-31
Число трансфузий альбумина за период госпитализации	1 (0 – 3)	173	0-11

Анализ структуры гемотрансфузионной терапии за период госпитализации в НЦПДХ показал, что наиболее часто пациентам требовалось переливание тромбоконцентрата, медиана кратности которого составила 10 процедур при широком межквартильном размахе (4–25), отражающем значительную вариабельность клинических ситуаций. Переливания эритроцитарной взвеси и свежезамороженной плазмы применялись реже и характеризовались сопоставимыми медианными значениями — по 4 процедуры, при этом диапазон значений указывал на наличие пациентов с существенно более высокой потребностью в данных компонентах крови. Переливание альбумина характеризовалось меньшей частотой применения и низкими значениями кратности по сравнению с другими компонентами трансфузионной терапии.

Преобладание трансфузий тромбоконцентрата и выраженная вариабельность их кратности указывают на значимую роль нарушений системы гемостаза в формировании тяжёлого и осложнённого течения заболевания. В этой связи дальнейший анализ был направлен на оценку взаимосвязи между потребностью в гемотрансфузионной поддержке и наличием геморрагического

синдрома как одного из ключевых клинических проявлений, отражающих степень выраженности коагулопатии и тяжесть общего состояния пациентов. Степень выраженности геморрагического синдрома оценивалась за сутки до перевода в ОРИТ. Результаты проведенного анализа представлены в таблице 26.

Таблица 26 - Потребность в гемотрансфузионной терапии в зависимости от степени геморрагического синдрома за сутки до перевода в ОРИТ

Клинические проявления геморрагического синдрома	п	Количество трансфузии, Ме (Q1-Q3)	р
1. Геморрагический синдром отсутствует	42	12,5 (4,5-20,5)	0,001*
2. Минорная кровоточивость	21	15 (7-33,5)	
3. Легкая кровоточивость	64	24 (12-59)	
4. Умеренная кровоточивость	25	39 (21-50)	
5. Кровоточивость слизистых оболочек	16	23 (14,5-40,5)	
Примечание: * - различия показателей статистически значимы (p<0,05)			

Установлена статистически значимая связь между степенью геморрагического синдрома и количеством трансфузий ($p = 0,001$). По мере нарастания выраженности геморрагического синдрома отмечалась тенденция к увеличению медианы количества трансфузий: от 12,5 (4,5–20,5) при отсутствии геморрагического синдрома до 39 (21–50) при умеренной кровоточивости. При этом у пациентов с кровоточивостью слизистых оболочек медиана количества трансфузий составила 23 (14,5–40,5), что отражает вариабельность трансфузионной нагрузки в зависимости от клинических проявлений геморрагического синдрома.

Полученные данные свидетельствуют о том, что наличие даже умеренно выраженных геморрагических проявлений ассоциировано с увеличением трансфузионной нагрузки, что указывает на потенциальную клиническую значимость геморрагического синдрома и позволяет рассматривать его как обоснованный компонент шкалы ранней оценки тяжести состояния. Распределение суммарного числа трансфузий в зависимости от степени геморрагического синдрома за сутки до перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии представлено на рисунке 11.

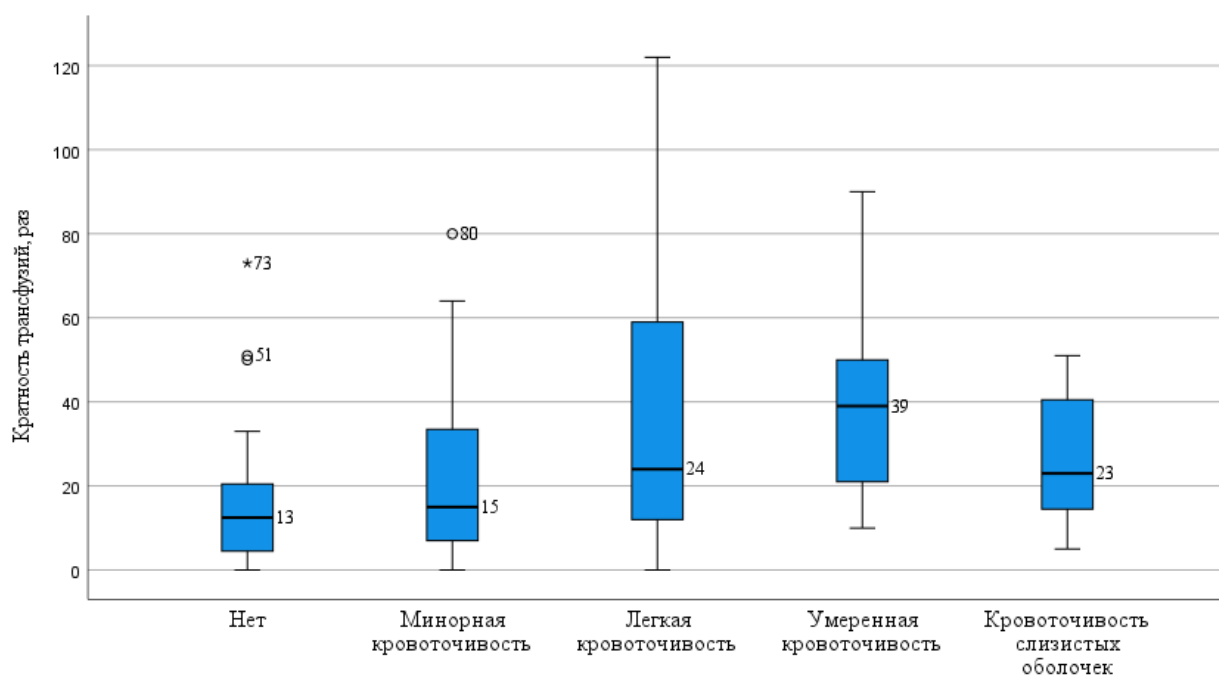


Рисунок 11 - Распределение суммарного числа трансфузий в зависимости от степени геморрагического синдрома за сутки до перевода в ОРИТ

Для оценки динамики клинического состояния пациентов и её объективного отражения в балльной системе шкалы PEWS проведён анализ показателей за сутки до перевода и в день поступления в ОРИТ. Полученные данные представлены в таблице 27.

Таблица 27 – Динамика показателей шкалы PEWS до перевода и в день перевода в ОРИТ

PEWS	Число детей до приема в ОРИТ, абс (%) n=188	Число детей в день приема в ОРИТ, абс (%) n=188	p
1	2	3	4
Поведение/Неврологические симптомы PEWS			
Игра/сон не нарушены	7 (3,7)	1 (0,5)	<0,001*
Сонный, когда его не беспокоят	107 (56,9)	76 (40,4)	
Плаксивый, тяжело успокоить	51 (27,1)	79 (42)	
Вялый, спутанное сознание, пассивный	3 (1,6)	32 (17)	
Сердечно-сосудистые симптомы PEWS			
ЧСС в норме; цвет кожных покровов обычный для пациента; симптом бледного пятна ≤ 2 с – 0	83 (44,1)	80 (42,6)	0,05*
Легкая тахикардия; бледность кожных покровов; симптом бледного пятна 3 с;	65 (34,6)	82 (43,6)	

Продолжение таблицы 27

1	2	3	4
перемежающийся эктопический ритм или нарушение ритма (не вновь возникшее) - 1			
Умеренная тахикардия; серость кожных покровов; симптом бледного пятна 4–5 с- 2	18 (9,6)	20 (10,6)	
Тяжелая тахикардия; появление брадикардии; серость кожных покровов или мраморность; вновь возникший/ увеличившийся эктопический ритм; нарушение сердечного ритма или блокада сердца; симптом бледного пятна >5с- 3	2 (1,1)	6 (3,2)	
Дыхательные симптомы PEWS			
ЧДД в норме; нет признаков дыхательной недостаточности	115 (61,2)	120 (63,8)	<0,001*
Легкое тахипноэ; небольшое усиление работы дыхательной мускулатуры; подача кислорода <5 л через маску; легкая десатурация (SpO2 <95 %) *, перемежающиеся апноэ, само разрешающиеся	29 (15,4)	29 (15,4)	
Умеренное тахипноэ; умеренное усиление работы дыхательной мускулатуры; подача кислорода> 2 л или ≤ 5 л через маску; умеренная десатурация (SpO2 <90 %), апноэ, требующее смены позиции или стимуляции; ингаляции каждые 1-2ч; тяжелое тахипноэ; брадипноэ	14 (7,4)	18 (9,6)	
Выраженное усиление работы дыхательной мускулатуры; дотация кислорода> 10 л через маску или не реагирует; ингаляции каждые 30 мин – 1 ч; тяжелая десатурация; (SpO2 <85%) *; рефрактерное апноэ- 3	10 (5,3)	21 (11,2)	
Итоговые баллы по шкале PEWS			
0-2	4 (2,4)	2 (1,1)	<0,001*
3-4	104 (61,9)	74 (39,4)	
5 и>	60 (35,7)	112 (59,6)	
Средний балл PEWS, Me (Q1-Q3)	4 (3,5-5)	5 (4-6)	<0,001*
Примечание: * - различия показателей статистически значимы (p <0,05)			

Проведённый анализ продемонстрировал статистически значимое нарастание выраженности нарушений по всем ключевым компонентам шкалы PEWS (неврологическому, сердечно-сосудистому и дыхательному) в день поступления в ОРИТ по сравнению с показателями, зарегистрированными до перевода. В группе неврологических симптомов в день поступления в ОРИТ отмечалось значительное увеличение доли детей с признаками

раздражительности и вялости (соответственно 42% и 17%), по сравнению с предыдущим днём, различия были статистически значимы ($p < 0,001$). Данные изменения отражали ухудшение поведенческого статуса пациентов и могли служить маркером системной декомпенсации.

Со стороны сердечно-сосудистой системы наблюдалось снижение доли пациентов с нормальными показателями частоты сердечных сокращений и кожной перфузии (с 44,1% до 42,6%), а также увеличение числа детей с признаками умеренной и тяжёлой тахикардии. Это отражает прогрессирующую гемодинамическую нестабильность. Выявленные различия достигли статистической значимости ($p > 0,05$).

В структуре дыхательных симптомов, несмотря на преобладание нормальной частоты дыхательных движений у большинства пациентов, в день поступления в ОРИТ отмечалось увеличение доли детей с выраженной дыхательной недостаточностью (11,2% против 5,3% за сутки до перевода). Это отражает тенденцию к нарастанию респираторных нарушений ($p < 0,001$).

Анализ итоговых баллов PEWS выявил статистически значимые различия между этапами наблюдения ($p < 0,001$). За сутки до перевода в ОРИТ преобладали низкие и умеренные значения шкалы (0–4 балла), тогда как в день перевода значительно чаще регистрировались высокие значения PEWS (≥ 5 баллов). Медианное значение суммарного балла PEWS также статистически значимо увеличивалось и составляло 4 (3,5–5) за день до перевода и 5 (4–6) в день перевода в ОРИТ ($p < 0,001$).

Следующим этапом исследования стала оценка клинических жалоб пациентов до перевода в ОРИТ, позволяющая охарактеризовать структуру ранних клинических проявлений в исследуемой выборке (таблица 28). Жалобы, зарегистрированные до перевода в ОРИТ, были сгруппированы по синдромному принципу. Каждый синдром фиксировался при наличии хотя бы одной жалобы, относящейся к соответствующей клинической группе; у одного пациента могло быть выявлено несколько синдромов.

Таблица 28 - Частота клинических синдромов и основных жалоб у пациентов

Клинический синдром	Основные жалобы	Число детей с наличием жалобы, чел n=168	Удельный вес, %
1	2	3	4
Инттоксикационный	Лихорадка, вялость, слабость	136	72,3
Болевой	Боль	122	64,9
Диспепсический	Рвота, диарея, отказ от еды, стоматит	120	63,8
Геморрагический	Кровотечение	66	35,1
Отёчный	Отёчность конечностей, периферические отеки	45	23,9

Продолжение таблицы 28

1	2	3	4
Неврологический	Беспокойство, тремор, гипертонус конечностей	41	21,8
Респираторный	Одышка, кашель	20	10,6
Сердечно-сосудистый	Артериальная гипертензия, тахикардия/брадикардия	20	10,6
Абдоминальный	Вздутие, увеличение живота	14	7,4
Кожный	Сыпь	2	1
Мочевой	Дизурия, гематурия	2	1

Оценка жалоб, регистрируемых до перевода в ОРИТ, выявила преобладание симптомов, свидетельствующих о системной реакции организма на прогрессирование основного заболевания и проводимую терапию. Наиболее часто отмечались инфекционно-интоксикационный (72,3%), болевой (64,9%) и диспепсический (63,8%) синдромы, указывая на доминирование системного воспаления и метаболических нарушений на раннем этапе ухудшения состояния. Геморрагический синдром выявлялся у 35,1% пациентов, тогда как неврологические и отёчные проявления отмечались примерно у каждой пятого ребёнка. Респираторные, абдоминальные и сердечно-сосудистые синдромы регистрировались существенно реже, соответствуя умеренным значениям шкалы PEWS за сутки до перевода в ОРИТ.

Клиническая значимость жалоб определяется не только их распространённостью, но и возможной ассоциацией с развитием органной дисфункции у ребёнка. В связи с этим на следующем этапе исследования была проведена оценка связи между наличием жалоб, зарегистрированных до перевода в ОРИТ, и развитием органной дисфункции (таблица 29).

Таблица 29 – Клинически значимые синдромы, зарегистрированные до перевода в ОРИТ и их связь с развитием органной дисфункции.

Синдромы	Органная дисфункция		ОШ (95% ДИ)	p
	Есть, n (%)	Нет, n (%)		
1	2	3	4	5
Интоксикационный	99 (72,8)	37 (27,2)	1,18 (0,59-2,39)	0,37
Болевой синдром	91 (74,6)	31 (25,4)	1,46 (0,76-2,82)	0,31
Диспепсический синдром	91 (75,8)	29 (24,2)	1,71 (0,89-3,27)	0,07
Геморрагический синдром	49 (74,2)	17 (25,8)	1,25 (0,69-2,34)	0,05

Продолжение таблицы 29

1	2	3	4	5
Неврологический статус	24 (58,5)	17 (41,5)	0,45 (0,22-0,94)	0,04*
Отечный синдром	35 (87,5)	10 (12,5)	3,36 (1,23-9,11)	0,01*
Респираторный синдром	19 (95)	1 (5)	8,5 (1,1-65,3)	0,01*
Абдоминальный синдром	12 (85,7)	2 (14,3)	2,48 (0,53-11,5)	0,22
Сердечно-сосудистый	16 (80)	4 (20)	1,58 (0,06-5,01)	0,31
Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)				

Анализ показал, что наиболее значимая связь с развитием органной дисфункции за сутки до перевода в ОРИТ выявлена для респираторного (ОШ=8,5; 95% ДИ 1,1–65,3; $p=0,01$) и отека синдромов (ОШ=3,36; 95% ДИ 1,23–9,11; $p=0,01$), что свидетельствует о значительном повышении риска ухудшения состояния при их наличии.

В отношении интоксикационного, болевого, диспепсического, абдоминального и сердечно-сосудистого синдромов статистически значимой связи с развитием органной дисфункции выявлено не было ($p > 0,05$), несмотря на их высокую частоту.

По мере ухудшения состояния субъективные жалобы сменяются объективными клиническими синдромами, определяющими необходимость перевода пациента в ОРИТ. В связи с этим далее представлен анализ структуры клинических синдромов, послуживших непосредственными причинами перевода детей в ОРИТ (таблица 30).

Таблица 30 - Частота клинических синдромов и симптомов у детей с острым лимфобластным лейкозом при переводе в ОРИТ

Причина перевода в ОРИТ	Число детей, n=188	Частота, %
Инфекционно-воспалительные и системные		
1	2	3
Гипертермический синдром	70	37,2
Септическое состояние	33	17,6
Нарушение микроциркуляции	8	4,3
Гематоонкологические и токсические		
Болевой синдром	118	62,8
Цитопения/аплазия	88	46,8
Цитопения/аплазия	88	46,8
Геморрагический синдром	76	40,4
Цитолитический синдром	50	26,6

Продолжение таблицы 30

1	2	3
Гиперлейкоцитоз /лейкоцитоз	30	16
Задержка выведения метотрексата	3	1,6
Органная дисфункция		
Дыхательная недостаточность	51	27,1
Сердечно-сосудистая недостаточность	49	26,1
Острое почечное повреждение	28	14,9
Неврологическая симптоматика	38	20,2
Судороги	15	8
Желтушность кожных покровов	14	7,4
ОНМК	12	6,4
Метаболические нарушения		
Диспепсический синдром	85	45,2
Отечный синдром	50	26,6
Электролитные нарушения	39	20,7
Синдром острого лизиса опухоли	26	13,8
Диарея	12	6,4
Экзикоз	4	2,1
Комбинация ≥ 3 причин	160	85,1

Анализ клинической симптоматики при переводе в ОРИТ показал выраженный полисиндромный характер ухудшения состояния у детей с ОЛЛ. Наиболее часто регистрировались болевой синдром (62,8%), цитопения/аплазия (46,8%), диспепсические проявления (45,2%) и геморрагический синдром (40,4%), что отражает сочетание токсического, гематоонкологического и системного компонентов тяжести состояния.

Существенную долю составляли признаки органной дисфункции: дыхательная недостаточность отмечалась у 27,1% пациентов, сердечно-сосудистая недостаточность — у 26,1%, острое почечное повреждение — у 14,9%, неврологическая симптоматика — у 20,2%, при этом каждый четвёртый ребёнок (25,5%) нуждался в проведении инвазивной вентиляции лёгких. Высокая частота сочетания нескольких синдромов подчёркивает системный характер ухудшения состояния и обосновывает необходимость ранней комплексной оценки тяжести с использованием шкал раннего предупреждения.

После анализа распределения клинических синдромов у детей в день перевода в ОРИТ был проведён анализ их связи с летальным исходом с целью оценки прогностической значимости выявленных синдромов. Расширенные результаты анализа, включающие все зарегистрированные клинические

проявления, представлены в приложении И. В основном тексте приведены данные по наиболее часто встречающимся и клинически значимым синдромам, ассоциированным с риском неблагоприятного исхода (таблица 29).

Таблица 31 - Ассоциация наиболее частых клинических синдромов с летальным исходом у детей с острым лимфобластным лейкозом при переводе в ОРИТ

Клинический синдром	Летальность при наличии синдрома, %	Летальность при отсутствии синдрома, %	ОШ (95% ДИ)	p
Септическое состояние	69,7	17,4	10,9 (4,65-25,5)	<0,001*
Дыхательная недостаточность	49,1	18,2	4,3 (2,14-8,67)	<0,001*
Сердечно-сосудистая недостаточность	44,9	20,1	3,23 (1,60-6,49)	0,001*
Цитопения / аплазия	43,2	12,0	5,57 (2,67-11,6)	<0,001*
Отёчный синдром	46,0	19,6	3,5 (1,74-7,03)	<0,001*
Геморрагический синдром	34,2	21,4	1,9 (1,01-3,66)	0,04*
Болевой синдром	32,2	17,1	2,29 (1,1-4,7)	0,02*
Комбинация >3 причин	31,3	0	-	<0,001*
Примечание: 1 * – различия показателей статистически значимы (p <0,05)				

2 В таблице представлены синдромы, наиболее часто встречающиеся в клинической практике и продемонстрировавшие статистически значимую или клинически значимую связь с летальным исходом. Расширенные результаты анализа по всем зарегистрированным клиническим проявлениям приведены в приложении 3.

Проведённый анализ показал, что наличие ряда клинических синдромов в день перевода в ОРИТ ассоциировано с достоверным увеличением риска летального исхода. Наибольший риск отмечен при септическом состоянии (летальность 69,7% против 17,4%; ОШ=10,9; 95% ДИ 4,65–25,5; p <0,001). Существенно повышали риск также дыхательная недостаточность (49,1% против 18,2%; ОШ=4,3; p <0,001), сердечно-сосудистая недостаточность (44,9% против 20,1%; ОШ=3,23; p=0,001), цитопения/аплазия (43,2% против 12,0%; ОШ=5,57; p <0,001) и отёчный синдром (46,0% против 19,6%; ОШ=3,5; p <0,001).

Кроме того, статистически значимая, хотя и менее выраженная связь выявлена для геморрагического синдрома (34,2% против 21,4%; ОШ=1,9; p=0,04) и болевого синдрома (32,2% против 17,1%; ОШ=2,29; p=0,02). Наличие

комбинации более трёх причин перевода в ОРИТ также сопровождалось достоверным ростом риска летального исхода (31,3% против 0%; $p < 0,001$).

С целью оценки клинического значения необходимости проведения искусственной вентиляции лёгких как маркера крайней тяжести состояния был выполнен отдельный анализ связи данного вмешательства с летальным исходом в период пребывания детей в ОРИТ (таблица 32). В отличие от клинических синдромов, фиксируемых в день перевода, проведение искусственной вентиляции легких (ИВЛ) отражает динамическое прогрессирование дыхательной и органной недостаточности в процессе интенсивной терапии.

Таблица 32 - Связь проведения ИВЛ в период пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии с летальным исходом

Фактор	Летальный исход при ИВЛ		Летальный исход без ИВЛ		p	ОШ; 95% ДИ	V
	Абс. /n	%	Абс. /n	%			
Проведение ИВЛ	45/48	93,8	5/140	3,6	<0,001*	405; 93,1-1762	0,89
Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)							

Летальность среди пациентов, которым потребовалась ИВЛ, составила 93,8% (45 из 48), тогда как среди пациентов без проведения ИВЛ — лишь 3,6% (5 из 140). Разница статистически значима ($p < 0,001$). Отношение шансов летального исхода при проведении ИВЛ составило ОШ=405; 95% ДИ 93,1–1762, что указывает на крайне высокий риск неблагоприятного исхода при необходимости респираторной поддержки. Сила связи между признаками оценивалась как очень высокая (V Крамера = 0,89).

Анализ жалоб, регистрируемых за сутки до перевода в ОРИТ, выявил высокую частоту гипертермического синдрома (43%), указывая на активное вовлечение системной воспалительной реакции уже на ранних этапах клинического ухудшения. Повышение температуры тела в данной когорте пациентов может отражать как инфекционно-воспалительные процессы, так и неинфекционные механизмы, включая цитокиновую активацию, тканевую гипоксию и опухолевый лизис, что обуславливает её потенциальную роль в формировании системных и органных нарушений. В связи с этим представляется обоснованным проведение отдельного анализа температуры тела как объективного показателя, способного интегрировать влияние воспалительных, гематологических и болевых факторов и служить ранним маркером

клинического ухудшения у детей с острым лимфобластным лейкозом. Результаты анализа представлены в таблице 33.

Таблица 33 - Распределение значений температуры тела у детей за сутки до и в день перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии

Категории температуры тела	Этапы наблюдения		p
	За день до приема в ОРИТ, чел n=168	В день перевода в ОРИТ, чел n=168	
Гипотермия (ниже 36,0 ⁰ С)	5 (3%)	1 (0,6%)	0,03*
Нормотермия (36,0 ⁰ С-36,9 ⁰ С)	95 (56,5%)	88 (52,4%)	
Субфебрилитет (37,0 ⁰ С-37,9 ⁰ С)	35 (20,8%)	42 (25%)	
Фебрильная температура (≥38,0 ⁰ С)	33 (19,6%)	37 (22%)	
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p <0,05)			

За сутки до перевода в ОРИТ примерно у каждого пятого ребёнка отмечались субфебрильные значения температуры тела, а фебрильные — у каждого шестого пациента. В день приёма в ОРИТ выявлено статистически значимое изменение распределения температурных категорий за счёт увеличения доли детей с отклонениями температуры тела от нормы ($p = 0,03$).

С учётом высокой распространённости температурных отклонений и их возможной ассоциации с развитием органной дисфункции проведён анализ категорий температуры тела (таблица 34) в отношении риска формирования органной дисфункции у детей с острым лимфобластным лейкозом.

Таблица 34 - Температурные категории и риск органной дисфункции

Категория температуры тела	Органная дисфункция				p
	Есть		Нет		
	n/N	%	n/N	%	
1. Гипотермия (ниже 36,0 ⁰ С)	4/6	66,7	2/6	33,3	0,02*
2. Нормотермия (36,0 ⁰ С-36,9 ⁰ С)	69/106	65,1	37/106	34,9	
3. Субфебрилитет (37,0 ⁰ С-37,9 ⁰ С)	35/43	81,4	8/43	18,6	
4. Фебрильная температура (≥38,0 ⁰ С)	27/33	81,8	6/33	18,2	
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p <0,05)					

Выявлена статистически значимая связь между категорией температуры тела и развитием органной дисфункции ($p=0,02$). Наиболее высокая частота органной дисфункции отмечена при субфебрильной и фебрильной температуре (81,4% и 81,8% соответственно), тогда как при нормотермии данный показатель составил 65,1%.

Следует учитывать, что группа пациентов с гипотермией была малочисленной, что ограничивает интерпретацию результатов.

В связи с высокой распространённостью болевого синдрома и его сохранения на этапах наблюдения, был выполнен анализ интенсивности болевых ощущений с использованием визуально-аналоговой шкалы оценки боли. Данный подход позволил перейти от простой фиксации наличия болевого синдрома к количественной характеристике его выраженности и оценить динамику распределения пациентов по уровням интенсивности боли. Результат анализа представлен в таблице 35.

Таблица 35 - Степень выраженности боли за сутки до поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии и в день перевода в ОРИТ

Интенсивность боли	Категория боли (по шкале)	Этапы наблюдения		p
		За сутки до перевода в ОРИТ абс, % n=169	В день перевода в ОРИТ абс, % n=169	
Боли нет	0 баллов	10 (5,3)	20 (10,6)	0,02*
Умеренная	1-3 баллов	33 (19,5)	12 (6,4)	
Значительная	4-6 баллов	85 (50,2)	89 (47,3)	
Сильная	7-10 баллов	41 (21,8)	67 (35,6)	
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p <0,05)				

Болевой синдром 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).

Выявлены статистически значимые изменения интенсивности болевого синдрома в динамике ($p=0,02$). В день перевода в ОРИТ отмечено увеличение доли пациентов с сильной болью (с 21,8% до 35,6%) и снижение частоты умеренной боли, что свидетельствует о прогрессировании тяжести состояния.

С целью определения наиболее часто встречающихся локализаций болевого синдрома у детей с острым лимфобластным лейкозом было изучено распределение пациентов по локализации боли за сутки до приёма в ОРИТ и в день перевода в ОРИТ (таблица 36). Проведение данного анализа позволило оценить изменения характера болевого синдрома и выявить преобладающие варианты его локализации в динамике наблюдения.

Таблица 36 – Динамика локализации болевого синдрома у пациентов до и в день перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии

Локализация боли	Число детей за день до приема в ОРИТ, чел	Число детей в день приема в ОРИТ, чел	p
Гиперестезия	4 (2,1%)	4 (2,1%)	0,08
Головные боли	31 (16,5%)	30 (16%)	0,88
Конечности, кости (оссалгия)	54 (28,7%)	66 (35,1%)	<0,001*
Раневая поверхность	3 (1,6%)	3 (1,6%)	0,99
Суставы	6 (3,2%)	6 (3,2%)	0,99
Глаза	4 (2,1%)	0 (0%)	0,12
Спина и поясница	4 (2,1%)	3 (1,6%)	0,99
Челюсть	1 (0,5%)	1 (0,5%)	0,99
Нос	2 (1,1%)	2 (1,1%)	0,56
Ротовая полость	31 (16,5%)	38 (20,2%)	<0,001*
Зуб	1 (0,5%)	0 (0%)	0,31
Горло	9 (4,8%)	0 (0%)	0,002*
Живот	88 (46,8%)	90 (47,9%)	0,56
Анус и анальная, прианальная область	6 (3,2%)	5 (2,7%)	0,76
Грудная клетка	8 (4,3%)	5 (2,7%)	0,03*
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)			

Наиболее частая локализация боли - абдоминальная боль (живот) встречается у 46,8% детей до поступления в ОРИТ и сохраняется на уровне 47,9% в день госпитализации. Это указывает на возможные системные воспалительные процессы, инфекции ЖКТ или осложнения проводимой программной терапии во время лечения основной патологии. Боли в конечностях и костях (оссалгия) увеличивались с 28,7% до 35,1% к моменту госпитализации, отражая прогрессирование костно-мышечных проявлений, сопровождающих основное заболевание. К моменту госпитализации отмечалось статистически

значимое увеличение частоты поражений ротовой полости — с 16,5% до 20,2% ($p < 0,001$). Возможные причины - стоматиты, мукозиты, связанные с химиотерапией или инфекционные осложнения при сниженном иммунитете.

Следует отметить, что отдельные симптомы и синдромы, проанализированные в рамках исследования, могут частично пересекаться по клиническим проявлениям. Так, поражения ротовой полости, наряду с другими локализациями, нередко сопровождаются болевыми ощущениями и могут рассматриваться как один из источников болевого синдрома. В то же время в настоящем исследовании болевой синдром анализировался как самостоятельный симптом, отражающий субъективную выраженность боли, тогда как локализация поражений рассматривалась как характеристика анатомического источника и клинической формы проявлений. Такой подход позволил избежать дублирования данных и обеспечить более детальную характеристику клинических проявлений заболевания.

Усиление и распространение болевого синдрома после перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии ассоциировано с клиническим ухудшением и развитием осложнений, позволяя рассматривать данный показатель как потенциальный предиктор для последующего включения в логистическую регрессию и корреляционный анализ.

Стандартная педиатрическая шкала раннего предупреждения (PEWS) ориентирована преимущественно на витальные параметры и поведенческие признаки, однако у пациентов онкогематологического профиля, особенно после проведения химиотерапии, клиническая картина может существенно отличаться от типичной. Частое выявление кожных геморрагических проявлений (петехии, экхимозы) у детей, поступающих в отделение реанимации и интенсивной терапии, указывает на ограниченность оценки тяжести состояния исключительно по витальным показателям и обосновывает необходимость учёта визуально доступных признаков коагулопатии. В день перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии геморрагический синдром отмечался у 40,4% пациентов, что отражает выраженность нарушений системы гемостаза при остром лимфобластном лейкозе и сопряжено с риском развития тяжёлых кровотечений и потребностью в интенсивной поддерживающей терапии. В связи с этим для определения клинически значимых уровней кровоточивости была проведена оценка степени выраженности геморрагического синдрома, результаты которой представлены в таблице 37.

Таблица 37 – Распределение пациентов по степени геморрагических проявлений

Степень геморрагического синдрома	Этапы наблюдения				p
	За день до перевода в ОРИТ		В день перевода в ОРИТ		
	Абс., % n=188	95% ДИ	Абс., % n=188	95% ДИ	
Геморрагический синдром отсутствует	42 (25,1)	18,7 – 32,3	51 (26,7)	20,5-33,7	<0,001*
Степень I	21 (12,5)	7,9 – 18,5	18 (9,6)	5,8-14,8	
Степень II	64 (38,1)	30,7 – 45,9	67 (35,8)	29,0-43,2	
Степень III	25 (14,9)	9,9 – 21,2	28 (15,1)	10,2-20,9	
Степень IV	16 (9,5)	5,5 – 15,0	24 (12,8)	8,4-18,5	
Примечание: * - различия показателей статистически значимы (p <0,05)					

При сравнительном анализе распределения степеней геморрагического синдрома за сутки до перевода и в день перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$).

Отмечается тенденция к увеличению доли пациентов с более тяжёлыми степенями геморрагического синдрома (III–IV степени) в день перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии по сравнению с предыдущим этапом наблюдения. В частности, частота геморрагического синдрома IV степени возросла с 9,5% до 12,8%.

Одновременно наблюдается некоторое снижение доли пациентов с I степенью (с 12,5% до 9,6%) и относительная стабильность показателей II–III степеней.

Полученные данные свидетельствуют о прогрессировании тяжести геморрагического синдрома накануне перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии и могут рассматриваться как один из клинических признаков ухудшения состояния пациентов.

Поскольку в клинической практике тяжесть состояния определяется не только фактом наличия кровоточивости, но и её локализацией, следующим этапом исследования был проведён анализ частоты и локализации геморрагических осложнений (таблица 38). Различные локализации кровотечений имеют неодинаковую клиническую значимость и ассоциированы с различным риском развития осложнений и объёмом трансфузионной поддержки. В связи с этим при формировании балльной шкалы предполагается распределение баллов с учётом как степени выраженности геморрагического синдрома, так и клинической значимости его локализации.

Таблица 38 - Динамика локализации геморрагического синдрома до и в день перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии

Локализация геморрагического синдрома	Этапы наблюдения				p
	За день до приема в ОРИТ		В день приема в ОРИТ		
	Абс., n n=188	%	Абс., n n=188	%	
Кожные проявления	113	60,1	129	68,6	0,005*
Носовое кровотечение	27	14,4	23	12,2	0,45
Ротовая полость (десны)	14	7,4	15	8	1,00
Желудочно-кишечное кровотечение	13	6,9	20	10,6	0,02*
Глазные (склеральные) кровоизлияния	5	2,7	4	2,1	1,00
Мозговое кровоизлияние	1	0,5	4	2,1	0,25
Кровотечение из места ЦВК	1	0,5	2	1,1	0,99
Примечание: * - различия показателей статистически значимы (p<0,05)					

Анализ динамики геморрагического синдрома показал, что перед развитием критического состояния статистически значимо увеличивается частота преимущественно кожных кровоизлияний — с 60,1% до 68,6% ($p=0,005$), а также желудочно-кишечных кровотечений — с 6,9% до 10,6% ($p=0,016$), тогда как частота локальных кровотечений (носовые, ротовые, кровоизлияния в склеры, кровотечения из места пункции центрального венозного катетера) статистически значимо не изменяется ($p > 0,05$). Это может свидетельствовать о прогрессировании системных нарушений гемостаза и развитии коагулопатии потребления.

Полученные результаты позволяют предположить, что нарастание системных проявлений геморрагического синдрома может рассматриваться как ранний клинический маркер ухудшения состояния пациентов и потенциальный дополнительный предиктор развития критического состояния.

Данные признаки могут дополнять оценку по шкалам раннего предупреждения, включая модифицированную шкалу PEWS, повышая своевременность выявления пациентов группы высокого риска. С учётом изложенного, следующим этапом исследования был проведён анализ связи локализации геморрагического синдрома с развитием органной дисфункции, представленный в таблице 39.

Таблица 39 - Связь локализации геморрагического синдрома с развитием органной дисфункции

Локализация геморрагического синдрома	Органная дисфункция – есть		Органная дисфункция – нет		p	ОШ (95% ДИ)
	Абс./n	%	Абс./n	%		
Кожные проявления	97/129	75,2	32/129	24,8	0,16	1,7 (0,8-3,2)
Носовое кровотечение	18/23	78,3	5/23	21,7	0,32	1,5 (0,5-4,2)
Ротовая полость (десны)	12/15	80	3/15	20	0,34	1,7 (0,4-6,0)
Желудочно-кишечное кровотечение	16/20	80	4/20	20	0,28	1,6 (0,5-5,1)
Примечание: * - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)						

При анализе связи локализации геморрагического синдрома с развитием органной дисфункции статистически значимых различий выявлено не было ($p > 0,05$). Однако отмечалась тенденция к более высокой частоте органной дисфункции у пациентов с кожными кровоизлияниями (75,2% против 24,8%; ОШ=1,7; 95% ДИ 0,8–3,2). Отсутствие статистической значимости может быть обусловлено небольшим числом наблюдений в отдельных подгруппах.

С учётом полученных данных о возможной ассоциации геморрагического синдрома с развитием органной дисфункции, был проведён дополнительный анализ динамики геморрагических проявлений, включая оценку количества локализаций кровотечений как показателя прогрессирования тяжести состояния пациентов. Результат анализа показан в таблице 40.

Таблица 40 - Динамика количества локализаций геморрагического синдрома у пациентов перед переводом в отделение реанимации и интенсивной терапии

Количество локализации ГС	За день до перевода в ОРИТ		В день перевода в ОРИТ		p
	Абс, n	%	Абс, n	%	
Нет ГС	65	34,6	51	27,1	0,02*
1 локализация	80	42,6	88	46,8	
2 и более локализации	43	22,9	49	26,1	
Примечание:					
1. * - различия показателей статистически значимы (p<0,05)					
2. ГС – геморрагический синдром					

Анализ динамики геморрагического синдрома показал, что перед переводом пациентов в отделение реанимации и интенсивной терапии наблюдается уменьшение доли пациентов без геморрагических проявлений (с 34,6% до 27,1%) с одновременным увеличением числа пациентов с одной (с 42,6% до 46,8%) и множественными локализациями кровотечений (с 22,9% до 26,1%) ($p=0,02$). Полученные данные свидетельствуют о прогрессировании геморрагического синдрома перед развитием критического состояния.

Учитывая особенности клинического течения ОЛЛ у детей, а также частоту гастроинтестинальных осложнений в период интенсивной терапии, целесообразно расширить шкалу PEWS дополнительными параметрами, отражающими функциональное состояние желудочно-кишечного тракта. В частности, диспепсический синдром может служить ранним индикатором ухудшения общего состояния, особенно при наличии мукозита, гепатотоксичности или инфекционных осложнений. В нашем исследовании диспепсический синдром наблюдался у 45,2% пациентов, что делает его одним из наиболее часто встречающихся клинико-синдромальных проявлений в предреанимационный период. В связи с этим был проведён сравнительный анализ динамики основных проявлений диспепсического синдрома (аппетит, тошнота/рвота, стоматит) за сутки до перевода и непосредственно в день госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Таблица 41 - Клинические характеристики диспепсического синдрома у пациентов с острым лимфобластным лейкозом на этапах наблюдения

Показатели	Категории	Этапы наблюдения				p
		За день до перевода в ОРИТ, n=168		В день перевода в ОРИТ, n=188		
		Абс./n	%	Абс./n	%	
1	2	3	4	5	6	7
Аппетит	Отсутствует	19	11,3	44	23,4	<0,001*
	Снижен	111	66,1	113	60,1	
	Умеренный	33	19,6	30	16	
	Сохранен	5	3,0	1	0,5	
Тошнота/ рвота	Отсутствует	117	69,6	113	60,1	<0,001*
	Тошнота и рвота 1 раз в день	27	16,1	50	26,6	
	Кратковременная рвота 2-5 раз в день	20	11,9	18	9,6	
	Рвота, требующая коррекции в день 6-10 раз	4	2,4	7	3,2	

Продолжение таблицы 41

1	2	3	4	5	6	7
Стоматит	Норма	62	38,1	62	33	0,001*
	Раздражение, гиперемия	27	16,1	46	24,5	
	Гиперемия/воспаление, изъязвления, возможность принимать твердую пищу	51	30,4	54	28,7	
	Язвы, возможность принимать только жидкую пищу	24	14,3	23	12,2	
	Питание per os не представляется возможным	2	1,2	3	1,6	
Примечание: * - различия показателей статистически значимы (p<0,05)						

Проведённый анализ показал высокую распространённость диспепсических проявлений у детей с ОЛЛ за сутки до перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии. Так, доля пациентов с отсутствием аппетита увеличилась с 11,3% за сутки до перевода до 23,4% в день поступления в ОРИТ ($p < 0,001$), при одновременном снижении числа пациентов с сохранённым аппетитом с 3,0% до 0,5%. Частота эпизодов тошноты и рвоты также возросла: тошнота и однократная рвота в сутки отмечались у 16,1% пациентов за сутки до перевода и у 26,6% в день госпитализации в ОРИТ ($p < 0,001$). Кроме того, выявлена статистически значимая отрицательная динамика проявлений стоматита ($p = 0,001$), характеризующаяся увеличением доли пациентов с воспалительными изменениями слизистой оболочки полости рта и уменьшением числа пациентов с нормальным состоянием слизистой.

Полученные данные свидетельствуют о прогрессировании диспепсических нарушений по мере ухудшения клинического состояния пациентов. Нарастание данных симптомов может рассматриваться как один из ранних клинических предвестников декомпенсации состояния и потенциального развития органной дисфункции у детей с острым лимфобластным лейкозом.

Несмотря на преимущественно фоновый характер, диспепсические проявления отражают выраженность химиотерапевтической токсичности, нутритивную недостаточность и нарушение барьерной функции слизистых оболочек, что потенциально способствует развитию инфекционных и метаболических осложнений. Частотный анализ клинических синдромов позволил охарактеризовать структуру и распространённость диспепсических проявлений у детей в период пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии. Вместе с тем наличие диспепсического синдрома не всегда в полной

мере отражает его клиническую значимость и степень влияния на тактику ведения пациента. В связи с этим на следующем этапе исследования была выполнена оценка связи диспепсического синдрома с необходимостью проведения поддерживающих вмешательств, в частности установки назогастрального зонда. Результат анализа представлен в таблице 42.

Таблица 42 - Ассоциация диспепсического синдрома с необходимостью установки назогастрального зонда

Синдром	Наличие синдрома		Отсутствие синдрома		p	ОШ (95% ДИ)	V
	Абс./n	%	Абс./n	%			
Диспепсический синдром	18/85	21,2	52/103	50,5	<0,001*	3,79 (1,98-7,25)	0,32
Примечание: * - различия показателей статистически значимы (p<0,05)							

При анализе частоты установки назогастрального зонда в зависимости от наличия диспепсического синдрома выявлены статистически значимые различия (p<0,001). У детей с диспепсическим синдромом необходимость установки назогастрального зонда отмечалась существенно чаще по сравнению с пациентами без данного синдрома (50,5% против 21,2%). Оценка отношения шансов показала, что наличие диспепсического синдрома ассоциировалось с почти четырёхкратным увеличением вероятности установки назогастрального зонда (ОШ = 3,79; 95% ДИ: 1,98–7,25). Сила связи между сопоставляемыми признаками оценивалась как умеренная (V Крамера = 0,32).

Наряду с клиническими синдромами, отражающими внешние проявления тяжести состояния, важную роль в оценке риска осложнённого течения у детей с ОЛЛ играют клинико-лабораторные параметры. Лабораторные показатели позволяют объективизировать степень системного воспалительного ответа, метаболических нарушений и органной дисфункции, которые на ранних этапах могут не сопровождаться выраженными клиническими проявлениями, но предшествовать развитию тяжёлых осложнений.

В условиях ОРИТ данные параметры обладают высокой клинической значимостью, поскольку используются для динамического мониторинга состояния пациента, принятия решений о коррекции терапии и прогнозирования неблагоприятных исходов. В связи с этим клинико-лабораторные показатели, полученные за сутки до перевода в ОРИТ и в день перевода, были проанализированы с учётом их принадлежности к отдельным клиническим и лабораторным блокам (витальные параметры, показатели общего анализа крови, биохимические маркеры, показатели системного воспаления, электролитный

состав и коагулограмма) с целью выявления объективных маркеров системных нарушений, потенциально ассоциированных с развитием осложнённого течения заболевания (таблицы 43–47).

Таблица 43 - Динамика витальных показателей за сутки до перевода и в день перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии

Параметр анализа	Показатели за день до приема в ОРИТ		Показатели в день приема в ОРИТ		p
	Me; M±SD	Q ₁ – Q ₃ ; 95% ДИ	Me; M±SD	Q ₁ – Q ₃ ; 95% ДИ	
Температура тела, °C	37	37-38	38	37-38	0,04*
ЧСС, уд/мин	113 ± 19	110 – 116	123±24	120 – 127	<0,001*
ЧД, раз/мин	23	20-28	25	22-32	<0,001*
SpO ₂ (сатурация) безO ₂ , %	98	95-99	96	93-98	<0,001*
Систолическое АД, мм рт. ст.	95	90-100	98	90-105	0,01*
Диастолическое АД, мм рт. ст.	60	52-60	56	52-65	0,88
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)					

Уже за сутки до перевода в ОРИТ у пациентов регистрировались признаки нарастающего системного и респираторного напряжения, которые усиливались к моменту госпитализации в ОРИТ. Температура тела увеличивалась с медианы 37,0 до 38,0°C (p=0,04), частота сердечных сокращений — с 113±19 до 123±24 уд/мин (p<0,001), а частота дыхательных движений — с 23 до 25 в минуту (p<0,001). Одновременно отмечалось снижение сатурации кислорода без дополнительной оксигенации с 98 % до 96 % (p<0,001) на фоне умеренных изменений систолического артериального давления (95 против 98 мм рт. ст.; p=0,01) при стабильных значениях диастолического давления.

Таблица 44 - Динамика показателей общего анализа крови

Параметр анализа	Показатели за день до приема в ОРИТ		Показатели в день приема в ОРИТ		p
	Me; M±SD	Q ₁ – Q ₃ ; 95% ДИ	Me; M±SD	Q ₁ – Q ₃ ; 95% ДИ	
1	2	3	4	5	6
Гемоглобин, г/л	85	75-95	84	75-97	0,63
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	1,4	0,3 – 4,9	1,6	0,3-7,5	0,04*

Продолжение таблицы 44

1	2	3	4	5	6
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1,4	0,3 – 4,9	1,6	0,3-7,5	0,04*
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	25	12-53	25,5	12,2-50,7	0,89
Нейтрофилы (абс), $\times 10^9/\text{л}$	0,3	0,02-1,99	0,4	0,02-2,7	0,58
СОЭ, мм/час	22	15-28	23	17-29	0,38
Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)					

Показатели общего анализа крови в анализируемый период характеризовались выраженной цитопенией, типичной для пациентов с ОЛЛ, при отсутствии значимой динамики большинства клеточных параметров. Уровни гемоглобина и тромбоцитов оставались стабильно сниженными (медиана 85 и 25 г/л за сутки до перевода и 84 и 25,5 г/л в день перевода соответственно; $p > 0,6$), а абсолютное число нейтрофилов не демонстрировало достоверных изменений (0,3 против $0,4 \times 10^9/\text{л}$; $p = 0,58$). На этом фоне отмечалось умеренное, но статистически значимое снижение общего числа лейкоцитов с $1,4$ до $1,3 \times 10^9/\text{л}$ ($p = 0,04$) при неизменных значениях СОЭ. Отсутствие выраженной динамики показателей периферической крови при нарастании клинических признаков ухудшения подчёркивает ограниченную информативность изолированной оценки ОАК для раннего выявления критического состояния и обосновывает необходимость комплексной клинико-лабораторной оценки.

Таблица 45 – Динамика биохимических показателей крови

Параметр анализа	Показатели за день до приема в ОРИТ		Показатели в день приема в ОРИТ		p
	Me; M $\pm$ SD	Q ₁ – Q ₃ ; 95% ДИ	Me; M $\pm$ SD	Q ₁ – Q ₃ ; 95% ДИ	
1	2	3	4	5	6
Аланинаминотрансфераза (АлТ), Ед/л	45	16,5-93,5	42	18-97,7	0,03*
Аспартатаминотрансфераза (АсТ), Ед/л	31	17-72,7	32,5	18-67,7	0,99
Билирубин общ, мкмоль/л	13	8,8-25,7	15	9,6-25,7	0,01*
Билирубин прям, мкмоль/л	7	4-14	8	5-16	0,14
Креатинин, мкмоль/л	46	38-56,7	49	40-59,5	0,003*
Мочевина, ммоль/л	6	4-8	7	5-9,8	<0,001*

Продолжение таблицы 45

1	2	3	4	5	6
Лактатдегидрогеназа (ЛДГ), Ед/л	443	200-1236	555	201,5-1236	0,12
Сахар, ммоль/л	4,8	4-6	4,6	3,9-6,5	0,68
Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)					

Биохимический профиль пациентов в динамике отражал нарастание метаболических и начальных органных нарушений к моменту перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии. В день госпитализации отмечалось увеличение медианы общего билирубина с 13,0 до 15,0 мкмоль/л ($p=0,01$), креатинина — с 46 до 49 мкмоль/л ($p=0,003$) и мочевины — с 6,0 до 7,0 ммоль/л ($p<0,001$), свидетельствуя о вовлечении печёночной и почечной функций. Активность АЛТ демонстрировала небольшое, но статистически значимое снижение (45 против 42 Ед/л; $p=0,03$) при отсутствии динамики АСТ и ЛДГ, а показатели углеводного обмена сохранялись в пределах сопоставимых значений. Совокупность выявленных изменений указывает на формирование субклинической органной дисфункции, предшествующей развитию выраженного критического состояния, и подчёркивает прогностическую значимость биохимических маркеров в оценке риска осложнённого течения.

Таблица 46 - Динамика маркеров системного воспаления

Параметр анализа	Показатели за день до приема в ОРИТ		Показатели в день приема в ОРИТ		p
	Me; M $\pm$ SD	Q ₁ – Q ₃ ; 95% ДИ	Me; M $\pm$ SD	Q ₁ – Q ₃ ; 95% ДИ	
С – реактивный белок (СРБ), мг/л	43	13-107	56	18-171	<0,001*
Прокальцитонин, нг/л	2165	633-12552	3350	1064-13900	0,72
Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)					

Динамика маркеров системного воспаления свидетельствовала о нарастании воспалительного ответа по мере приближения момента перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии. Медиана уровня С-реактивного белка увеличилась с 43 до 56 мг/л ($p<0,001$), отражая усиление системной воспалительной реакции. При этом концентрации прокальцитонина оставались крайне высокими уже за сутки до перевода (2165 нг/л) и не демонстрировали

статистически значимой динамики к моменту поступления в ОРИТ (3350 нг/л; $p=0,72$). Такая диссоциация маркеров указывает на раннюю и выраженную активацию инфекционно-воспалительного процесса, при котором дальнейшее нарастание тяжести состояния сопровождается преимущественно увеличением неспецифических маркеров воспаления.

Таблица 47 - Динамика электролитов, коагулограммы и показателей мочи

Параметр анализа	Показатели за день до приема в ОРИТ		Показатели в день приема в ОРИТ		p
	Me; M $\pm$ SD	Q ₁ – Q ₃ ; 95% ДИ	Me; M $\pm$ SD	Q ₁ – Q ₃ ; 95% ДИ	
Натрий, ммоль/л	136	134-138	138	135-140	<0,001*
Калий, ммоль/л	3,9	3,5-4,3	3,6	3,1-4,1	<0,001*
Кальций общий, ммоль/л	2	1,9-2,1	1,17	1,1-1,2	<0,001*
Хлориды, ммоль/л	102	99-106	104	100-108	0,002*
АЧТВ, сек	40	35-47	42	35-48	0,25
Протромбиновое время (ПВ), сек	14	13-15	14	12-16	0,15
Международное нормализованное отношение (МНО)	1,17	1,07-1,31	1,19	1-1,3	0,48
Фибриноген, г/л	2,7	1,9-3,5	2,5	1,9-3,5	0,73
Удельный вес мочи	1015	1010-1015	1015	1010-1015	0,1
Реакция мочи (рН)	5,5	5,5-6,0	6	5,5-6,5	0,4
Протеинурия, г/л	0	0-0	0	0-0	0,54
Общий белок, г/л	54 $\pm$ 9	53 – 55	55 $\pm$ 9	53 – 56	0,52
Альбумин, г/л	29 $\pm$ 6	26 – 32	29 $\pm$ 6	27-33	0,33
Протромбиновый индекс (ПТИ), %	73 $\pm$ 18	71 – 76	74 $\pm$ 20	60 – 88	0,27
Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)					

Анализ электролитного состава крови выявил выраженную отрицательную динамику к моменту перевода в ОРИТ, отражающую нарастание метаболических нарушений. Отмечалось повышение концентрации натрия с 136

до 138 ммоль/л ($p<0,001$) и хлоридов со 102 до 104 ммоль/л ($p=0,002$) на фоне снижения уровня калия с 3,9 до 3,6 ммоль/л ($p<0,001$) и резкого уменьшения общего кальция с 2,0 до 1,17 ммоль/л ($p<0,001$), что указывает на формирование клинически значимых электролитных расстройств.

Показатели коагулограммы и белкового обмена оставались относительно стабильными: значения АЧТВ, ПВ, МНО, фибриногена, общего белка и альбумина не демонстрировали достоверной динамики ($p>0,25$), как и параметры общего анализа мочи. Совокупность данных свидетельствует о том, что на ранних этапах ухудшения состояния ведущую роль играют электролитные и метаболические сдвиги, тогда как выраженные нарушения гемостаза и белкового обмена формируются позднее либо при более тяжёлом течении критического состояния.

Таким образом, анализ динамики клинико-лабораторных показателей выявил системные изменения, затрагивающие воспалительный ответ, метаболические и дыхательные параметры, это отражает нарастание тяжести состояния пациентов к моменту перевода в ОРИТ.

Учитывая статистически значимые изменения медианных значений лабораторных показателей, выявленные при анализе их динамики, для оценки их клинической значимости и практической применимости далее был выполнен анализ распределения пациентов по клинически значимым категориям данных параметров на этапах наблюдения. Данный анализ позволил выявить изменение доли пациентов с более выраженными нарушениями по сравнению с пациентами с менее тяжёлыми и нормальными значениями показателей. Результат анализа представлен в таблице 48.

Таблица 48 - Распределение пациентов по клиническим категориям лабораторных показателей на различных этапах наблюдения

Показатели	Этапы наблюдения		
	За сутки до перевода в ОРИТ, абс. (%) n=168	В день перевода в ОРИТ, абс. (%) n=168	Дельта Δ , п.п
1	2	3	4
Количество лейкоцитов, $\times 10^9/\text{л}$			
Норма 4,1-9,9	20 (11,9%)	30 (17,9%)	+6
Легкая лейкопения 3-3,9	14 (8,3%)	12 (7,1%)	-1,2
Средняя лейкопения 2-2,9	12 (7,1%)	9 (5,4%)	-1,7
Тяжелая лейкопения 1-1,9	18 (10,7%)	17 (10,1%)	-0,6

Продолжение таблицы 48

1	2	3	4
Агранулоцитоз ниже 1	72 (43,5%)	77 (45,8%)	+2,3
Умеренный лейкоцитоз 10-20	9 (5,4%)	3 (1,8%)	-3,6
Выраженный лейкоцитоз 21-49	5 (3%)	3 (1,8%)	-1,2
Гиперлейкоцитоз 50-100	6 (3,6%)	6 (3,6%)	0
Выраженный гиперлейкоцитоз свыше 101	11 (6,5%)	11 (6,5%)	0
ЧД, раз/мин			
Норма	156 (92,9%)	126 (75,0%)	-17,9
Легкая одышка, первая степень	12 (7,1%)	27 (16,1%)	+9
Умеренная одышка, вторая ст.	0 (0%)	14 (8,3%)	+8,3
SpO2 (сатурация) без O2, %			
Норма	127 (75,6%)	106 (63,1%)	-12,5
Легкая десатурация 95-91%	28 (16,7%)	26 (15,5%)	-1,2
Умеренная десатурация 90-86%	4 (2,4%)	18 (10,7%)	+8,3
Выраженная десатурация ниже 85%	9 (5,4%)	18 (10,7%)	+5,3
Аланинаминотрансфераза (АлТ), Ед/л			
Норма – 41	80 (47,6%)	84 (50%)	+2,4
Легкое повышение - 42-100	52 (31%)	44 (26,2%)	-4,8
Умеренное - 101-200	13 (7,7%)	26 (15,5%)	+7,8
Тяжелое - 201-800	21 (12,5%)	12 (7,1%)	-5,4
Выраженное свыше - 800	2 (1,2%)	2 (1,2%)	0
Уровень общ. билирубина, мкмоль/л			
Норма до 20	117 (69,6%)	114 (67,9%)	-1,7
Легкая билирубинемия 21-30	24 (14,3%)	25 (14,9%)	+0,6
Средняя билирубинемия 31-60	13 (7,7%)	15 (8,9%)	+1,2
Тяжелая билирубинемия свыше 61	14 (8,3%)	14 (8,3%)	0
Уровень креатинина, мкмоль/л			
Норма до 70	150 (89,3%)	141 (83,9%)	-5,4
Легкое повышение 71-105	7 (4,2%)	11 (6,5%)	+2,3
Умеренное повышение 106-210	6 (3,6%)	10 (6%)	+2,4
Тяжелое 211-420	4 (2,4%)	5 (3%)	+0,6
Выраженное свыше 421	1 (0,6%)	1 (0,6%)	0
Уровень мочевины, ммоль/л			
До 6	94 (56%)	66 (39,3%)	-16,7

Продолжение таблицы 48

1	2	3	4
6,1-10	48 (28,6%)	71 (42,3%)	+13,7
11-20	22 (13,1%)	25 (14,9%)	+1,8
Свыше 21	4 (2,4%)	6 (3,6%)	+1,2
Уровень СРБ, мг/л			
Норма до 5	21 (12,5%)	17 (9%)	-3,5
Легкое до 6-100	102 (60,8%)	109 (58%)	-2,8
Среднее 101-200	22 (13%)	30 (16%)	+3
Тяжелое свыше 200	23 (13,7%)	32 (17%)	+3,3
Натрий, ммоль/л			
Норма 135-145	118 (70,2%)	122 (72,6%)	+2,4
Гипонатриемия ниже 135	49 (29,2%)	31 (18,5%)	-10,7
Гипернатриемия свыше 145	1 (0,6%)	15 (8,9%)	+8,3
Калий, ммоль/л			
Норма 3,5-5,1	121 (72%)	85 (50,6%)	-21,4
Гипокалиемия 3,5	38 (22,6%)	73 (43,5%)	+20,9
Гиперкалиемия свыше 5,1	9 (5,4%)	10 (6%)	+0,6
Хлориды, ммоль/л			
Норма 95-110	157 (93,5%)	140 (83,3%)	-10,2
Гипохлоремия ниже 95	11 (6,5%)	9 (5,4%)	-1,1
Гиперхлоремия свыше 110	0 (0%)	19 (11,3%)	+11,3
Структура нарушений сердечного ритма, уд/мин			
Норма	68 (40,5%)	62 (36,9%)	-3,6
Тахикардия	94 (56%)	119 (70,8%)	+14,8
Брадикардия	3 (1,8%)	4 (2,4%)	+0,6
Аритмия	3 (1,8%)	3 (1,8%)	0
Примечание: Анализ выполнен у пациентов с доступными значениями показателя на обоих этапах наблюдения.			

Анализ распределения пациентов по клиническим категориям лабораторных и физиологических показателей выявил направленное ухудшение ряда параметров к моменту перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии. Для температуры тела (косвенно через СРБ), показателей системного воспалительного ответа (уровень лейкоцитов, С-реактивный белок), а также маркеров почечной дисфункции (мочевина, креатинин) отмечено увеличение доли пациентов с более выраженными отклонениями по сравнению с предыдущим этапом наблюдения. Полученные данные отражают прогрессирование системного воспалительного ответа и формирование

органной дисфункции, предшествующих переводу в ОРИТ, и послужили основанием для включения указанных показателей в состав прогностической шкалы. Данный анализ рассматривался как промежуточный этап отбора показателей для шкалы и использовался для клинической интерпретации статистически значимых изменений с последующим формированием бинарных переменных и оценкой их прогностической значимости.

В целях выявления инструментальных признаков осложнённого течения заболевания был выполнен анализ инструментальных методов исследования, которые дополняют клинико-лабораторную оценку. Результат анализа представлен в таблице 49.

Таблица 49 - Динамика ультразвуковых изменений у пациентов до и в день перевода в ОРИТ

УЗИ заключение	Показатели до приема в ОРИТ		Показатели в день приема в ОРИТ		p	Δ%
	абс. (n=168)	%	абс. (n=168)	%		
Спленомегалия	120	63,8	127	67,6	0,06	+3,8
Гепатомегалия	164	87,2	176	93,6	0,03*	+6,4
Лимфаденопатия	121	64,4	100	53,2	<0,001*	-11,2
Панкреатомегалия	37	19,7	70	37,2	<0,001*	+17,5
Плеврит	15	8	24	12,8	0,23	+4,8
Выпот в брюшную полость	11	5,9	4	2,1	0,008*	-3,8
Примечание: * - различия показателей статистически значимы (p<0,05)						

В соответствии с приведённой таблицей, частота случаев спленомегалии увеличивалась в день перевода в ОРИТ с 63,8% до 67,6%, однако апостериорный анализ показал статистически незначимые изменения (p=0,06). При этом частота гепатомегалии достоверно возросла с 87,2% до 93,6%, при переводе в ОРИТ наблюдались статистически значимые изменения (p=0,03). Увеличение лимфоузлов, напротив, статистически значимо снизилось с 64,4% до 53,2% (p<0,001). Для поджелудочной железы отмечено значимое увеличение случаев её увеличения (с 19,7% до 37,2%; p<0,001). Наличие жидкости в плевральной полости возросло с 8% до 12,8%, но различия не достигли статистической значимости (p=0,23). Частота выпота в брюшной полости снизилась с 5,9% до 2,1%, при этом изменения оказались статистически значимыми (p=0,008).

Таким образом, анализ инструментальных показателей выявил разнонаправленную динамику изменений со стороны органов брюшной полости и лимфатической системы при переводе пациентов в отделение реанимации и интенсивной терапии. Статистически значимое увеличение частоты гепатомегалии и увеличения поджелудочной железы отражает нарастание висцеральных и метаболических нарушений, тогда как снижение частоты лимфаденопатии и асцита может быть связано с влиянием проводимой терапии и изменением клинического статуса пациентов. Учитывая выявленную динамику и клиническую неоднородность инструментальных признаков, данные параметры были интерпретированы как проявления органного вовлечения и включены в последующий анализ для оценки их связи с развитием органной дисфункции. Результаты проведённого анализа представлены в таблице 50.

Таблица 50 - Оценка связи ультразвуковых признаков с органной дисфункцией

УЗИ признак	ОШ	95% ДИ	p
Спленомегалия	1,6	0,8-3,2	0,19
Гепатомегалия	0,6	0,1-3,0	0,73
Лимфаденопатия	1,5	0,7-2,9	0,24
Панкреатомегалия	1,7	1,1-2,1	0,01*
Плевральный выпот	2,3	0,6-8,2	0,21
Асцит	0,9	0,09-9,02	0,65
Примечание: * - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)			

При оценке ассоциации ультразвуковых признаков с органной дисфункцией установлено, что статистически значимая связь выявлена только для панкреатомегалии (ОШ=1,7; 95% ДИ 1,1–2,1; $p=0,01$), тогда как для остальных признаков значимой ассоциации получено не было. Полученные данные позволяют предположить, что увеличение поджелудочной железы может рассматриваться как маркер выраженной системной воспалительной реакции, что патофизиологический согласуется с повышением уровня С-реактивного белка и развитием органной дисфункции у пациентов с осложнённым течением заболевания.

Несмотря на выявленные клинико-лабораторные особенности, важным этапом исследования является оценка прогностической способности стандартной шкалы PEWS. С этой целью в рамках ретроспективного анализа проведён ROC-анализ, позволяющий определить чувствительность, специфичность и оптимальный порог отсечения для прогнозирования неблагоприятных исходов. Результат анализа представлен в таблице 51.

Таблица 51 – Результаты ROC-анализа прогностической способности стандартной шкалы PEWS

Параметр	AUC (95% ДИ)	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	Оптимальный порог, балл	p
Шкала PEWS	0,62 (0,54-0,70)	66,4	74	5	0,006*
Примечание: * - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)					

Стандартная шкала PEWS продемонстрировала умеренную прогностическую способность ($AUC=0,62$; $p=0,006$) с оптимальным порогом 5 баллов, обеспечивающим чувствительность 66,4% и специфичность 74%. Результаты ROC-анализа стандартной шкалы PEWS при прогнозировании неблагоприятных исходов представлены на рисунке 12.

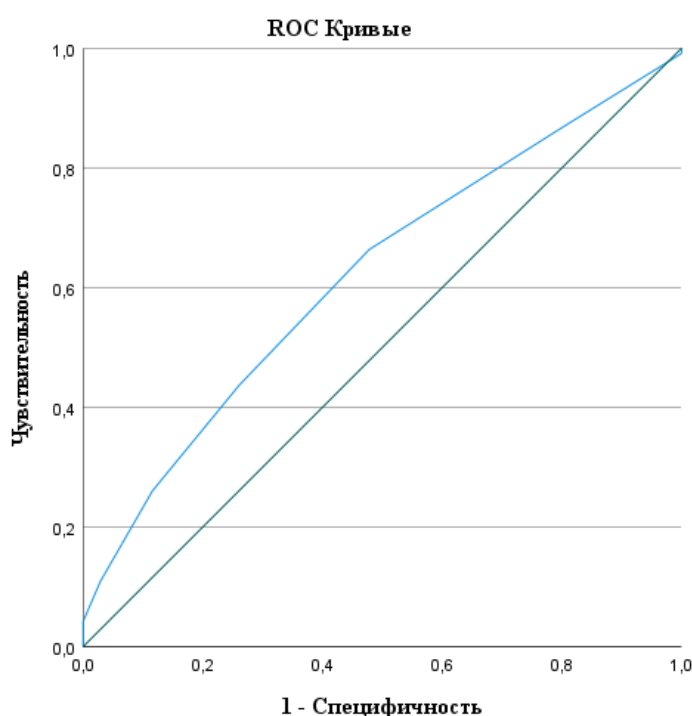


Рисунок 12 - ROC-кривая стандартной шкалы PEWS при прогнозировании органной дисфункции

В данной главе проведён ретроспективный анализ клинико-лабораторных данных с целью выявления показателей, пригодных для включения в модифицированную прогностическую шкалу неблагоприятного течения заболевания у детей, переводимых в ОАРИТ. На первом этапе были проанализированы базовые анамнестические и клинико-организационные характеристики пациентов. Редкое выявление наследственной отягощённости и

сопутствующей хронической патологии (97,8% и 89,4% соответственно) свидетельствовало об относительной однородности исследуемой группы по фоновым характеристикам. Анализ связи сопутствующих хронических заболеваний с группой клинического риска статистически значимых различий не выявил ($p=0,17$), что позволило сосредоточить дальнейший анализ на клинико-лабораторных и синдромальных факторах.

Анализ распределения пациентов по биологическим вариантам ОЛЛ, протоколам лечения и группам риска показал статистически значимую связь между типом ОЛЛ и группой клинического риска ($p=0,001$), подтверждая роль биологического варианта заболевания в формировании исходного риска. В то же время связь между биологическим вариантом ОЛЛ и исходом терапии выявлена не была ($p>0,88$), это подчёркивает необходимость динамической оценки состояния пациента, выходящей за рамки исходной стратификации риска.

Изучение госпитального маршрута и структуры трансфузионной терапии выявило наиболее частую потребность пациентов в переливании тромбоконцентрата, отражающую выраженность коагулопатии и тяжесть клинического состояния. Одновременно установлено, что объём гемотрансфузионной поддержки достоверно увеличивался по мере нарастания степени геморрагического синдрома за сутки до перевода в ОРИТ ($p=0,001$).

Анализ шкалы PEWS продемонстрировал статистически значимое увеличение суммарного балла к моменту поступления в ОРИТ (медиана 4 против 5, $p<0,001$), а также рост доли пациентов с высокими значениями шкалы (≥ 5 баллов) с 35,7% до 59%.

Дополнительно был проведён анализ жалоб и симптомов, включая болевой, диспепсический, отёчный и геморрагический синдромы, а также оценка структуры часто встречающихся синдромов после перевода в ОРИТ. Показано, что отдельные симптомы и синдромы регистрировались у значительной доли пациентов (до 65%), отличались выраженной динамикой между этапами наблюдения и отражали нарастание тяжести состояния к моменту перевода в реанимацию. Анализ связи клинических синдромов с летальным исходом выявил статистически значимое повышение частоты неблагоприятного исхода при наличии синдромальных проявлений, отражающих выраженное системное и органное поражение.

Существенное внимание было уделено оценке лабораторных показателей, динамика которых анализировалась на двух ключевых этапах наблюдения — за сутки до перевода в ОРИТ и в день перевода. По ряду показателей были выявлены статистически значимые изменения медианных значений и распределения по клинически значимым категориям. Полученные данные позволили выделить лабораторные параметры, наиболее чувствительные к ухудшению состояния пациентов в предреанимационный период.

Инструментальные методы исследования дополнили клиническую оценку и позволили выявить динамику органных изменений. Отмечено достоверное увеличение частоты гепатомегалии и увеличения поджелудочной железы при переводе в ОРИТ, снижение частоты лимфаденопатии и выпота в брюшной полости, а также тенденции к нарастанию плеврального выпота. Таким образом, проведённый анализ ретроспективной базы данных позволил выявить совокупность лабораторных показателей и клинических признаков, характеризующихся высокой частотой встречаемости, выраженной динамикой и клинической значимостью. Полученные результаты послужили основанием для отбора потенциальных предикторов, включая как количественные, так и бинарные переменные (0/1), для последующего построения и валидации прогностической шкалы неблагоприятного течения заболевания.

3.2 Оценка диагностической эффективности стандартной шкалы PEWS и выявление её ограничений у детей с ОЛЛ

С целью оценки диагностической информативности шкалы PEWS был проведён анализ состояния пациентов с умеренными значениями шкалы (3–4 балла) до перевода в ОРИТ и в день перевода. Данный подход позволил сопоставить балльную оценку PEWS с клиническими и лабораторными характеристиками тяжести состояния пациентов и определить возможности шкалы в раннем выявлении признаков ухудшения состояния.

Особое внимание было уделено анализу пациентов, у которых за сутки до перевода в ОРИТ отмечались умеренные значения шкалы PEWS, с последующим увеличением баллов до критических значений в день перевода. Изучение данной подгруппы позволило проследить динамику ухудшения состояния пациентов и оценить, насколько умеренные значения шкалы могут предшествовать развитию критического состояния. Из 112 детей с PEWS ≥ 5 в день перевода данные за предшествующие сутки были доступны у 105 пациентов, которые и были включены в последующий анализ (таблица 52).

Таблица 52 - Баллы PEWS за сутки до перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии у пациентов с высоким баллом PEWS в день перевода

Суммарный балл PEWS за сутки до перевода в ОРИТ	Количество детей, абс. n=105	Удельный вес, %
0–2	2	1,9
3–4	53	50,5
≥ 5	50	47,6

Несмотря на высокий суммарный балл PEWS в день перевода в ОРИТ, у более половины пациентов (52,4%) за сутки до перевода регистрировались низкие или умеренные значения шкалы (1–4 балла).

Данная динамика распределения баллов PEWS на этапах наблюдения наглядно представлена на рисунке 13.

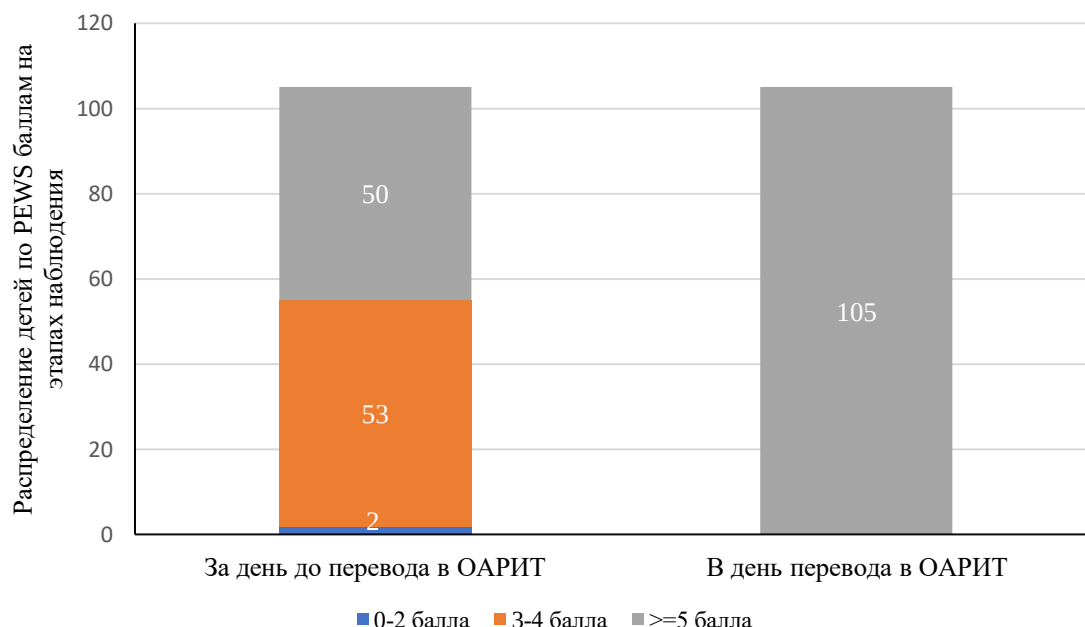


Рисунок 13 – Распределение категорий PEWS за сутки до перевода в ОРИТ у пациентов с высоким баллом в день перевода

Указанная группа составила значимую долю пациентов с тяжёлым состоянием в день перевода, что подчёркивает клиническую значимость умеренных значений PEWS на предшествующем этапе наблюдения.

С этой целью была проведена оценка распределения жалоб и ранних клинических проявлений, зарегистрированных за сутки до перевода в ОРИТ, результаты которой представлены в таблице 53. Данный анализ был направлен на выявление преобладающих клинических проявлений и их сочетаний, способных объяснить последующее развитие тяжёлого течения заболевания.

Таблица 53 - Распределение жалоб и клинических проявлений у пациентов с PEWS 3–4 балла за сутки до перевода в ОРИТ

Клинический синдром	Число детей, n=53	%
1	2	3
Комбинация ≥ 2 синдромов	50	90,9
Диспепсический синдром	41	74,5
Инфекционно-воспалительный синдром	39	70,9
Болевой синдром	36	65,5

Продолжение таблицы 53

1	2	3
Геморрагический синдром	20	36,4
Сердечно-сосудистые нарушения	15	27,3
Отечный синдром	12	21,8
Неврологические нарушения	10	18,2
Респираторные нарушения	3	5,5

У пациентов с умеренными значениями PEWS (3–4 балла) за сутки до перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии клиническая картина характеризовалась высокой частотой комбинации нескольких клинических синдромов, что отмечалось у 90,9% детей. Наиболее распространёнными были диспепсический (74,5%), инфекционно-воспалительный (70,9%) и болевой (65,5%) синдромы, отражающие системный характер патологического процесса. При этом признаки органной дисфункции, включая гемодинамические (27,3%) и неврологические нарушения (18,2%), регистрировались у значимой доли пациентов даже при отсутствии высоких значений суммарного балла PEWS.

С учётом выявленных клинических проявлений и их неоднородности проведён анализ лабораторных показателей, отражающих системные и органные нарушения у пациентов с PEWS 3–4 балла за сутки до перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии. Описательные характеристики основных лабораторных параметров представлены в таблице 54. Проведение данного анализа позволило оценить наличие и степень выраженности субклинических отклонений, отражающих ранние признаки воспалительного ответа, метаболических нарушений и начинающейся органной дисфункции.

Таблица 54 - Лабораторные показатели у пациентов с PEWS 3–4 балла на момент перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии

Показатель	Me (Q ₁ –Q ₃) / Mean ± SD	Референс	Отклонение от нормы, n (%)
1	2	3	4
СРБ, мг/л	52 (10,5-147,5)	< 5 мг/л	47 (85,5)
СРБ 6–100 мг/л	-	-	29 (52,7)
СРБ 101–200 мг/л	-	-	9 (16,4)
СРБ > 200 мг/л	-	-	9 (16,4)
Прокальцитонин, нг/мл	3,2 (1,06-6,99)	< 0,5 нг/мл	12 (16,2)
0,5–2 нг/мл — умеренный риск /вероятная инфекция	-	-	2 (2,7)

Продолжение таблицы 54

1	2	3	4
2–10 нг/мл — высокий риск сепсиса	-	-	8 (10,8)
10 нг/мл — тяжёлый сепсис / септический шок	-	-	2 (2,7)
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	24 (12-81,5)	150–400 $\times 10^9/\text{л}$	51 (92,7)
Норма - $\geq 150 \times 10^9/\text{л}$	-	-	3 (5,5)
Лёгкая тромбоцитопения – $75\text{--}149 \times 10^9/\text{л}$	-	-	12 (21,8)
Умеренная тромбоцитопения - $50\text{--}74 \times 10^9/\text{л}$	-	-	4 (7,3)
Тяжелая тромбоцитопения - $25\text{--}49 \times 10^9/\text{л}$	-	-	7 (12,7)
Критическая тромбоцитопения - $< 25 \times 10^9/\text{л}$	-	-	28 (50,9)
МНО / АЧТВ, сек	1,1 (1,01-1,35)/ 40,2 $\pm$ 8,8	0,8–1,2/25-35 сек	
АЧТВ свыше 40 сек	-	-	27 (49,1)
МНО свыше 1,3 сек	-	-	14 (25,5)
Креатинин, мкмоль/л	45,6 (38,1-54,3)	35–70 мкмоль/л	3 (5,4)
Легкое повышение 71-105	-	-	1 (1,8)
Умеренное повышение 106-210	-	-	2 (3,6)
Мочевина, ммоль/л	7,7 (5,5-12,1)	2,5–8,3 ммоль/л	24 (43,7)
Легкое повышение 6,1-10	-	-	15 (27,3)
Среднее повышение 11-20	-	-	9 (16,4)
рН / ВЕ, ммоль/л	7,34 (7,3-7,4)/ -1,4 (-4...+2)	7,35–7,45/ -2...+2 ммоль/л	
Температура, °C	37,1 (36,6-37,5)	36,0–37,5 °C	25 (40,4)
Субфебрилитет, 37-37,9°C	-	-	13 (21)
Фебрильная свыше 38°C	-	-	12 (19,4)
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	1,1 (0,3-3,6)	4–12 $\times 10^9/\text{л}$	48 (87,2)
Лейкопения 2–3,9	-	-	10 (18,2)

Продолжение таблицы 54

1	2	3	4
Тяжёлая лейкопения <2	-	-	33 (60)
Лейкоцитоз 12,1–20	-	-	1 (1,8)
Выраженный лейкоцитоз >20	-	-	4 (7,2)

Анализ лабораторных показателей у пациентов с низкими и умеренными значениями PEWS за сутки до перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии выявил высокую частоту выраженных отклонений от референсных значений, отражающих системный воспалительный ответ, нарушения гемостаза и цитопению. Повышение уровня С-реактивного белка регистрировалось у 85,5% пациентов, при этом у 32,8% значения СРБ превышали 100 мг/л, что указывает на выраженную воспалительную активность. Повышенные значения прокальцитонина выявлялись у 16,2% детей, в том числе у 13,5% уровни соответствовали высокому риску сепсиса и тяжёлого септического состояния.

Нарушения гемостаза характеризовались выраженной тромбоцитопенией, выявленной у 92,7% пациентов, при этом критически низкие значения тромбоцитов ($<25 \times 10^9/\text{л}$) отмечались у половины наблюдаемых (50,9%). Дополнительно у значимой части пациентов регистрировались коагуляционные нарушения: удлинение АЧТВ более 40 секунд — у 49,1% и повышение МНО выше 1,3 — у 25,5% детей.

Со стороны системы кроветворения преобладала лейкопения, выявленная у 87,2% пациентов, включая тяжёлую лейкопению ($<2 \times 10^9/\text{л}$) у 60% детей, что отражает выраженное угнетение костномозгового кроветворения на фоне основного заболевания и проводимой терапии.

Признаки нарушения функции почек носили преимущественно умеренный характер: повышение уровня креатинина отмечалось у 5,4% пациентов, мочевины — у 43,7%, что в большинстве случаев соответствовало лёгкой и средней степени отклонений.

С целью оценки связи лабораторных показателей с развитием органной дисфункции у пациентов с умеренными значениями шкалы PEWS (3–4 балла) был проведён сравнительный анализ клинически значимых лабораторных отклонений, зарегистрированных за сутки до перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии, в зависимости от наличия или отсутствия признаков органной дисфункции. Результаты анализа представлены в таблице 55.

Таблица 55 - Связь лабораторных показателей, зарегистрированных за сутки до перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии, с развитием органной дисфункции у пациентов с PEWS 3–4 балла

Показатель	Органная дисфункция		p
	Есть	Нет	
	Me (Q ₁ -Q ₃)	Me (Q ₁ -Q ₃)	
СРБ, мг/л	101 (49-210)	23,5 (8-56)	0,002*
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	17 (10-56)	28,5 (16-84)	0,26
МНО / АЧТВ, сек	1,16 (1,1-1,3) /39,8±8,9	1,25 (1,09-1,3) /39,7 (35-43)	0,79/ 0,73
Креатинин, мкмоль/л	52 (39-62)	44 (37-52)	0,02*
Мочевина, ммоль/л	6,6 (4,5-8,1)	5 (3,1-6,8)	0,04*
pH / ВЕ, ммоль/л	7,33 (7,3-7,4)	7,36 (7,33-7,37)	0,78/0,77
Температура, °C	37,6 (37-37,8)	36,7 (36,6-36,8)	0,04*
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	0,6 (0,2-2,6)	2,4 (1,95-7,08)	0,04*
Примечание: * - изменения показателей статистически значимы (p<0,05)			

У детей с признаками органной дисфункции выявлены статистически значимые различия по ряду лабораторных показателей. Так, уровень С-реактивного белка был существенно выше (Me 101 мг/л против 23,5 мг/л; p=0,002), что отражает выраженный воспалительный ответ. Также отмечено повышение креатинина (Me 52 мкмоль/л против 44 мкмоль/л; p=0,01) и мочевины (Me 6,6 ммоль/л против 5 ммоль/л; p=0,04), указывающее на ранние признаки нарушения функции почек. У пациентов с органной дисфункцией чаще регистрировалась гипертермия (37,6 °C против 36,7 °C; p=0,04) и лейкопения (Me 0,6×10⁹/л против 2,4×10⁹/л; p=0,04). Различия по тромбоцитам, показателям коагулограммы и кислотно-основному состоянию статистической значимости не достигли. Таким образом, органная дисфункция ассоциировалась преимущественно с выраженным воспалительным ответом, нарушением азотистого обмена и изменениями температуры и лейкоцитарного профиля.

Для оценки клинической значимости подгруппы пациентов с PEWS 1–4 балла и обоснования необходимости их перевода в ОРИТ был проведён анализ частоты осложнений и объёма интенсивной терапии. Обобщённые данные о характере осложнений и проводимых лечебных вмешательствах представлены в таблице 56. Данный этап исследования направлен на определение потребности пациентов в интенсивных лечебных мероприятиях и органной поддержке при умеренных значениях суммарного балла PEWS.

Таблица 56 - Частота осложнений и объём интенсивной терапии у пациентов с PEWS 3–4 балла

Показатель	n=53	%
Трансфузионная терапия	46	83,6
Энтеральное питание через зонд	39	70,9
Вазо-/кардиотоническая поддержка	10	18,1
Искусственная вентиляция лёгких	18	32,7
ОПП	9	16,3
Летальный исход	19	34,5

У пациентов с умеренными значениями шкалы PEWS (3–4 балла) за сутки до перевода в ОРИТ в последующем отмечалась высокая потребность в различных видах интенсивной терапии. Наиболее часто применялась трансфузионная терапия (83,6%) и энтеральное питание через зонд (70,9%), отражая выраженность гематологических и нутритивных нарушений. Более чем у трети пациентов потребовалась искусственная вентиляция лёгких (32,7%), а у 18,1% — вазо-/кардиотоническая поддержка, что свидетельствует о развитии клинически значимой дыхательной и гемодинамической дисфункции.

Развитие острого повреждения почек было зафиксировано у 16,3% пациентов, указывая на вовлечение почек в системный патологический процесс. Летальный исход зарегистрирован у 34,5% наблюдаемых, что подчёркивает тяжесть клинического течения и неблагоприятный прогноз у части пациентов, несмотря на исходно умеренные значения суммарного балла PEWS.

С целью наглядного обобщения ранее представленных клинических, лабораторных и терапевтических характеристик пациентов с суммарным баллом PEWS 3–4, основные показатели были скомпонованы в единую сводную таблицу (таблица 57).

Таблица 57 - Сводная клинико-лабораторная характеристика пациентов с PEWS 3–4 за сутки до перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии

Блок	Показатель	Значение, n (%)
1	2	3
Клинические синдромы	≥2 синдромов	50 (90,9)
	Диспепсический	41 (74,5)
	Инфекционно-воспалительный	39 (70,9)
	Болевой	36 (65,5)
	Геморрагический	20 (36,4)
	Сердечно-сосудистые нарушения	15 (27,3)
	Отёчный	12 (21,8)
Воспаление / инфекция	Повышение СРБ >5 мг/л	47 (85,5)
	Повышение температуры >37 ⁰ С	25 (40,4)

Продолжение таблицы 57

1	2	3
Гемостаз	Критическая тромбоцитопения $<25 \times 10^9/\text{л}$	28 (50,9)
	АЧТВ >40 сек	27 (49,1)
	МНО >13 сек	14 (25,5)
Почечная функция	Повышение креатинина	3 (5,4)
	Повышение мочевины	24 (43,7)
Гематология	Лейкопения	48 (87,2)
	Тяжёлая лейкопения $<2 \times 10^9/\text{л}$	33 (60)
Интенсивная терапия	Трансфузионная терапия	46 (83,6)
	Энтеральное питание через зонд	39 (70,9)
	ВАЗО/кардиотоническая поддержка	10 (18,1)
	ИВЛ	(32,7)
Исход	Летальный исход	19 (34,5)

Представленные в таблице данные позволяют сформировать клинико-лабораторный портрет пациента с баллом PEWS 3–4. Типичный пациент с баллом PEWS 3–4 за сутки до перевода в ОРИТ — это ребёнок с сочетанием двух и более клинических синдромов, преимущественно инфекционно-воспалительного и диспепсического, на фоне выраженной системной воспалительной реакции. Лабораторно для таких пациентов характерны высокие значения С-реактивного белка, признаки коагулопатии с тромбоцитопенией, нередко достигающей критического уровня, а также выраженные изменения в системе лейкоцитов с преобладанием лейкопении.

Клиническое состояние часто требует проведения интенсивной терапии, включая трансфузионную поддержку, респираторную и вазоактивную поддержку. Выявленные изменения предшествуют переводу в ОРИТ и ассоциированы с высоким риском неблагоприятного исхода.

После анализа пациентов с нарастанием баллов PEWS до критических значений следующим этапом исследования стало изучение подгруппы детей, у которых даже в день перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии сохранялись умеренные значения шкалы (3–4 балла). Анализ данной группы представлял особый интерес, поскольку позволял оценить клинические причины перевода пациентов при относительно невысокой балльной оценке PEWS и выявить дополнительные факторы ухудшения состояния, которые могли не в полной мере отражаться в структуре шкалы.

Для уточнения факторов, послуживших основанием для перевода пациентов с умеренными значениями PEWS в ОРИТ, был проведён анализ непосредственных клинических причин ухудшения состояния и их связь с летальным исходом, который представлен в таблице 60. Это позволило оценить, какие патологические состояния требовали интенсивной терапии даже при относительно невысокой балльной оценке по шкале PEWS.

Таблица 58 - Прогностическая значимость клинических причин перевода пациентов с PEWS 3–4 балла в отношении летального исхода

Причина перевода	n (%) n=74	ОШ; 95% ДИ	p
Геморрагический синдром	32 (43,2)	11,4 (1,33 – 98,9)	0,007*
Болевой синдром	41 (55,4)	2,65 (0,49 – 14,1)	0,23
Лихорадка	23 (31,1)	1,68 (0,56 – 5,1)	0,22
Лейкопения	33 (44,6)	10,7 (1,25 – 92,7)	0,01*
Цитолитический синдром	19 (25,7)	1,87 (0,4 – 8,7)	0,41
Отечный синдром	16 (21,6)	4,5 (1,98 – 20,5)	0,03*
Диспепсический синдром	31 (41,9)	1,4 (0,33 – 6,28)	0,62
Острое почечное повреждение	19 (25,7)	0,38 (0,04 – 3,31)	0,36
> 2 синдромов	59 (79,7)	1,15 (0,89 – 1,28)	0,19
Примечание: * - изменения показателей статистически значимы (p<0,05)			

Полученные результаты свидетельствуют о том, что отдельные клинические состояния, такие как геморрагический синдром, лейкопения и отечный синдром, могут рассматриваться как неблагоприятные прогностические признаки у пациентов с умеренными значениями PEWS. Это указывает на необходимость их учёта при оценке риска ухудшения состояния, поскольку данные факторы могут не полностью отражаться в стандартной структуре шкалы PEWS.

Учитывая, что геморрагический синдром показал статистически значимую связь с летальным исходом и являлся одной из наиболее значимых причин перевода пациентов с умеренными значениями PEWS, был проведён дополнительный анализ его клинической структуры.

Таблица 59 - Степень геморрагического синдрома у пациентов с PEWS 3–4 балла

Степень геморрагического синдрома	n=32	%
Легкая кровоточивость (степень 2)	12	37,5
Умеренная кровоточивость (степень 3)	9	28,1
Кровоточивость слизистых оболочек (степень 4)	11	34,4

Выявленная структура геморрагического синдрома показывает, что даже умеренные геморрагические проявления могут служить ранними признаками ухудшения состояния, что подтверждает необходимость их учёта при оценке риска развития осложнений у пациентов с умеренными значениями PEWS.

После анализа клинических причин перевода пациентов с умеренными значениями шкалы PEWS следующим этапом исследования стала оценка лабораторных показателей как возможных объективных маркеров ухудшения состояния. С этой целью был проведён сравнительный анализ лабораторных

параметров у пациентов с наличием и отсутствием органной дисфункции представленный в таблице 60.

Таблица 60 - Связь лабораторных показателей с развитием органной дисфункции у пациентов с умеренными значениями шкалы PEWS (3–4 балла)

Показатель	Органная дисфункция		p
	Есть	Нет	
	Me (Q ₁ -Q ₃)	Me (Q ₁ -Q ₃)	
СРБ, мг/л	37 (12 - 93)	31 (7,2 – 48,5)	0,28
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	28 (19 - 40)	24 (14 - 41)	0,52
Креатинин, мкмоль/л	60 (46 – 78,9)	44 (34 - 49)	<0,001*
Мочевина, ммоль/л	9,8 (6,9 – 18,2)	5,8 (4,0 – 7,5)	<0,001*
pH / BE, ммоль/л	7,33 (7,3-7,4)	7,36 (7,33-7,37)	0,78/0,77
Температура, °C	37,6 (37-37,9)	37,5 (36,6-37,8)	0,62
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	1,72 (0,6-12,1)	2,4 (0,6 – 11,7)	0,63
АлТ, ед/л	40 (22 - 90)	30 (32 – 41)	0,02*
АсТ, ед/л	51 (22-97)	20 (15 - 25)	<0,001*
Примечание: * - изменения показателей статистически значимы (p<0,05)			

Анализ показал, что у пациентов с органной дисфункцией статистически значимо чаще регистрировались повышенные уровни креатинина (p<0,001), мочевины (p<0,001), АлТ (p=0,02) и АсТ (p<0,001), что может свидетельствовать о вовлечении почек и печени в патологический процесс. В отношении уровней С-реактивного белка, тромбоцитов, лейкоцитов, температуры тела и показателей кислотно-основного состояния статистически значимых различий выявлено не было (p>0,05).

Для более объективной оценки тяжести состояния пациентов с умеренными значениями шкалы PEWS был проведён анализ объёма интенсивной терапии, потребовавшейся данной категории пациентов после перевода в ОРИТ.

Таблица 61 - Потребность в интенсивной терапии у пациентов с умеренными значениями PEWS

Показатель	n=74	%
Трансфузионная терапия	67	90,5
Энтеральное питание через зонд	40	54,1
Искусственная вентиляция лёгких	11	14,9
Летальный исход	8	10,8

Анализ показал, что большинству пациентов с умеренными значениями PEWS требовалось проведение интенсивной терапии. Наиболее часто применялась трансфузионная терапия (90,5%), более чем у половины пациентов проводилось энтеральное питание через зонд (54,1%), а в 14,9% случаев потребовалась искусственная вентиляция лёгких. Летальный исход отмечен у 10,8% пациентов.

Проведённый анализ показал, что у значительной части детей с умеренными значениями PEWS (3–4 балла) уже имелись клинические признаки органной дисфункции, лабораторные отклонения и потребность в интенсивной терапии. Наиболее частыми причинами перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии при таких баллах становились тяжёлые синдромы — геморрагический, респираторный и отёчный, а также лабораторные признаки полиорганных нарушений. Это свидетельствует о том, что умеренные значения PEWS могут предшествовать развитию критических состояний или сохраняться при уже сформировавшихся осложнениях, что указывает на ограниченную чувствительность шкалы у детей с острым лимфобластным лейкозом.

3.3 Формирование модифицированной шкалы M-PEWS на основании результатов ретроспективного анализа

В ходе ретроспективного анализа клинических и лабораторных данных пациентов с острым лимфобластным лейкозом были выявлены факторы, ассоциированные с развитием органной дисфункции и ухудшением состояния. Проведённый анализ также показал, что стандартная шкала PEWS не всегда позволяла своевременно идентифицировать пациентов с высоким риском критического ухудшения состояния, поскольку у части детей признаки органной дисфункции и выраженные лабораторные отклонения выявлялись уже при умеренных значениях шкалы.

Полученные результаты свидетельствуют о необходимости расширения критериев оценки тяжести состояния пациентов за счёт включения дополнительных клинико-лабораторных показателей, отражающих особенности течения острого лимфобластного лейкоза и его осложнений.

В связи с этим целью данного этапа исследования стала разработка модифицированной шкалы M-PEWS на основе стандартной PEWS на основании наиболее значимых клинических и лабораторных предикторов ухудшения состояния, выявленных в ходе ретроспективного анализа.

Основные этапы разработки модифицированной шкалы на основе стандартной шкалы PEWS представлены в таблице 62.

Таблица 62 - Этапы формирования модифицированной шкалы PEWS

Этап	Метод	Результат
Отбор кандидатов	Сравнительный статистический анализ	Выделены потенциальные предикторы
Оценка связи	Однофакторный логистический регрессионный анализ	Выявлены ассоциированные факторы
Выявление независимых факторов	Многофакторный логистический регрессионный анализ	Определены ключевые предикторы
Определение порогов	ROC анализ	Установлены cut-off
Формирование шкалы	Анализ частоты осложнений	Определены баллы

На основании проведённого ретроспективного анализа клинико-лабораторных данных были определены показатели, потенциально ассоциированные с развитием органной дисфункции. Отбор переменных осуществлялся с учётом их клинической значимости, частоты встречаемости, а также результатов сравнительного статистического анализа. Дополнительно учитывались показатели, продемонстрировавшие статистически значимую динамику при парных сравнениях, что позволило обеспечить комплексный подход к формированию набора потенциальных предикторов.

На следующем этапе была проведена оценка связи отобранных показателей с развитием органной дисфункции с использованием однофакторного логистического регрессионного анализа (таблица 65). В качестве предикторов использовались значения показателей, зарегистрированные за сутки до перевода пациентов в отделение реанимации и интенсивной терапии, что позволило оценить их прогностическую значимость в отношении последующего клинического ухудшения.

Таблица 63 - Результаты однофакторного логистического регрессионного анализа

Показатель	β	ОШ	95% ДИ	p
1	2	3	4	5
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,008	1,01	0,99-1,02	0,19
Гемоглобин, г/л	-0,02	0,98	0,95-1,00	0,06
Температура тела, $^{\circ}\text{C}$	0,31	1,36	1,01-1,7	0,02*
Креатинин, мкмоль/л	0,48	1,62	1,09-2,04	0,01*
Мочевина, ммоль/л	0,16	1,17	1,04-1,34	0,003*

Продолжение анализа 53

1	2	3	4	5
СРБ, мг/л	0,02	1,02	1,00-1,02	<0,001*
ЧД, раз/мин	0,03	1,03	0,97-1,09	0,30
SpO2 (сатурация) без O2, %	-0,02	0,97	0,87-1,08	0,63
Аланинаминотрансфераза (АлТ), Ед/л	-0,001	0,99	0,99-1,00	0,29
Уровень общ. билирубина, мкмоль/л	-0,001	0,99	0,98-1,01	0,86
Натрий, ммоль/л	-0,02	0,98	0,89-1,08	0,68
Калий, ммоль/л	0,04	1,04	0,66-1,62	0,85
Хлориды, ммоль/л	0,02	1,02	0,96-1,09	0,46
Болевой синдром	0,82	2,27	1,14-4,52	0,02*
Геморрагический синдром	1,05	2,87	1,32-6,26	0,008*
Диспепсический синдром	0,65	1,91	0,98-3,71	0,05
Отечный синдром	1,39	4,01	2,1–8,3	0,01*
Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05)				

По результатам однофакторного анализа статистически значимая ассоциация с развитием органной дисфункции была выявлена для температуры тела (ОШ=1,36; p=0,02), уровня мочевины (ОШ=1,17; p=0,003) и С-реактивного белка (ОШ=1,02; p<0,001), отражая вклад системного воспаления и метаболических нарушений в формирование неблагоприятного течения заболевания.

Среди клинических синдромов наибольшую прогностическую значимость продемонстрировали болевой синдром (ОШ=2,27; p=0,01), геморрагический синдром (ОШ=2,87; p=0,008) и отёчный синдром (ОШ=4,01; p=0,01), что указывает на роль системных нарушений гемостаза, воспаления и водно-электролитного баланса в развитии органной дисфункции.

В то же время ряд лабораторных показателей, включая уровень лейкоцитов, показатели электролитного обмена, АлТ, билирубин, а также параметры дыхательной функции, не продемонстрировали статистически значимой связи с развитием неблагоприятного исхода в рамках однофакторного анализа.

С целью выявления независимых предикторов неблагоприятного течения заболевания на следующем этапе была построена многофакторная модель логистической регрессии, в которую включались показатели,

продемонстрировавшие статистическую значимость в однофакторном анализе, а также клинически значимые параметры, отражающие системные нарушения.

Для оценки достаточности объёма данных при построении модели логистической регрессии был использован показатель числа событий на один предиктор (Events Per Variable, EPV). В исследуемой выборке осложнения были зарегистрированы у 135 из 188 пациентов. При включении 9 предикторов значение EPV составило 15, что превышает минимально рекомендуемый порог ($EPV \geq 10$). Это подтверждает корректность применения многофакторного статистического анализа и устойчивость построенной модели.

Таблица 64 - Оценка достаточности объёма данных для построения модели логистической регрессии (EPV)

Показатель	Значение
Общий объём выборки, n	188
Число пациентов с зарегистрированными осложнениями (Events), n	135
Число пациентов без осложнений, n	53
Число предикторов в финальной модели, k	9
Показатель EPV (Events Per Variable)	15
Минимально рекомендуемое значение EPV	≥ 10
Соответствие требованиям	Да

Логистическая регрессия была проведена с расчётом коэффициентов (ОШ), доверительных интервалов и уровня статистической значимости.

Модель логистической регрессии на основе этих параметров может быть использована для расчёта индивидуального риска ухудшения и интеграции в клиническую шкалу.

Наблюдаемая зависимость описывается формулой:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}} \quad (12)$$

$$z = -2,06 + 0,78 * X_{\text{боль}} + 1,36 * X_{\text{отек}} + 0,01 * X_{\text{лейк}} + 0,02 * X_{\text{срб}} + 1,2 * X_{\text{гем.с}} + 0,02 * X_{\text{креат}}$$

где

P – вероятность развития клинических осложнений (%);

$X_{\text{лейк}}$ – лейкоциты ($\times 10^9/\text{л}$);

$X_{\text{креат}}$ – креатинин (мкмоль/л);

$X_{\text{срб}}$ – СРБ (мг/л);

$X_{\text{боль}}$ – наличие боли (0 – отсутствие, 1 – наличие);

$X_{\text{гем.с}}$ – наличие геморрагического синдрома (0 – отсутствие, 1 – наличие);

$X_{\text{отек}}$ – наличие отека (0 – отсутствие, 1 – наличие);

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Согласно значению коэффициента детерминации Найджелкерка, модель определяет 48,8% дисперсии вероятности развития клинического ухудшения. Интерпретация коэффициентов, отражающих вклад каждого параметра в формирование риска клинического ухудшения, представлена в таблице 65.

Таблица 65 - Интерпретация коэффициентов логистической регрессии, отражающих риск клинического ухудшения у детей с ОЛЛ

Показатель	β	OR	95% ДИ OR	p	Клиническая интерпретация
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,01	1,01	0,99-1,03	0,07	Активность опухолевого процесса / иммунный ответ
Креатинин, мкмоль/л	0,02	1,02	1,00-1,04	0,01*	Нарушение функции почек, возможная нефротоксичность терапии
СРБ, мг/л	0,02	1,02	1,00-1,02	$<0,001^*$	Системный воспалительный ответ
Болевой синдром	0,78	2,19	1,12-4,56	0,048*	Интоксикация, поражение костного мозга, воспаление
Геморрагиче ский синдром	1,20	3,32	1,33-6,33	0,01*	Коагулопатия, риск кровотечений
Отечный синдром	1,36	3,91	1,23-5,45	0,02*	Системное воспаление, нарушение сосудистой проницаемости
Примечание: * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)					

Повышение уровня С-реактивного белка являлось одним из наиболее значимых лабораторных предикторов, отражая выраженность системного воспалительного ответа и риск инфекционно-септических осложнений. Увеличение уровня креатинина свидетельствовало о ранних проявлениях почечной дисфункции. Наличие геморрагического синдрома отражало выраженность нарушений гемостаза, тогда как отёчный синдром указывал на системные нарушения сосудистой проницаемости и водно-электролитного баланса.

Полученные результаты позволили выделить основные патофизиологические домены риска развития органной дисфункции: системное воспаление; почечная дисфункция; нарушения гемостаза;

Для наглядного представления вклада отдельных факторов в риск развития органной дисфункции был построен forest plot (рисунок 14)

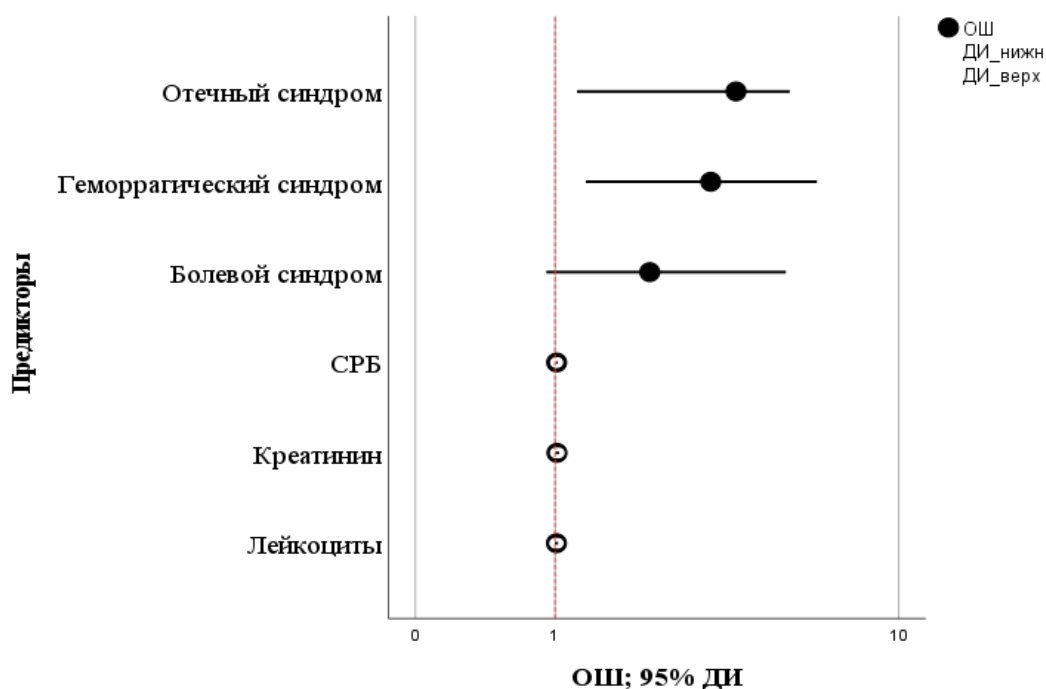


Рисунок 14 – Оценка отношения шансов с 95% ДИ для изучаемых предикторов выявления развития органной дисфункции

Поскольку регрессионная модель имеет ограниченную применимость в клинической практике, следующим этапом стало преобразование выявленных предикторов в простую балльную систему. С этой целью была проведена дополнительная оценка дискриминационной способности отдельных показателей с использованием ROC-анализа (таблица 66). Полученные значения площади под ROC-кривой и пороговые значения использовались для обоснования границ балльной оценки показателей.

Таблица 66 - ROC-анализ параметров PEWS

Параметр	AUC (95% CI)	p	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	Оптимальный порог
Температура тела, °C	0,59 (0,51-0,71)	0,11	69%	64%	>37,5°C
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	0,57 (0,48-0,65)	0,13	78%	60%	<4,1 10 ⁹ /л
СРБ, мг/л	0,68 (0,56-0,79)	<0,001*	77%	60%	>8,2 мг/л
Креатинин, мкмоль/л	0,75 (0,67-0,82)	<0,001*	63%	40%	>61,5 мкмоль/л
Мочевина, ммоль/л	0,79 (0,63-0,89)	0,001	65%	32%	>4,05 ммоль/л

По результатам ROC-анализа установлено, что наибольшей прогностической значимостью в отношении раннего ухудшения состояния обладали показатели мочевины ($AUC=0,79$; 95% ДИ 0,63–0,89; $p=0,001$) и креатинина ($AUC=0,75$; 95% ДИ 0,67–0,82; $p<0,001$), продемонстрировавшие хорошую диагностическую способность. Уровень С-реактивного белка также показал статистически значимую умеренную прогностическую ценность ($AUC=0,68$; 95% ДИ 0,56–0,79; $p<0,001$), что подтверждает его роль как маркера системного воспалительного ответа.

Показатели температуры тела ($AUC=0,59$; $p=0,11$) и уровня лейкоцитов ($AUC=0,57$; $p=0,13$) не продемонстрировали статистически значимой прогностической способности при ROC-анализе. Однако данные параметры были включены в модифицированную шкалу M-PEWS с учетом их клинической значимости у детей с острым лимфобластным лейкозом. Следует отметить, что в данной когорте пациентов традиционные лабораторные показатели могут иметь иную диагностическую ценность вследствие особенностей течения основного заболевания, проводимой полихимиотерапии и развития цитопенических состояний, что ограничивает их изолированную прогностическую значимость при статистическом анализе, но сохраняет важную клиническую информативность при комплексной оценке состояния пациента.

Пороговые значения лабораторных показателей определялись на основании ROC-анализа с использованием максимального индекса Юдена. При этом при формировании балльной структуры шкалы использовались клинически интерпретируемые диапазоны показателей, позволяющие стратифицировать степень тяжести состояния пациентов. Такой подход обеспечивал баланс между статистической точностью модели и её клинической применимостью, что является ключевым принципом разработки клинических прогностических шкал.

Для исходных категорий шкалы, включающих сердечно-сосудистые, дыхательные и неврологические параметры, градация баллов в рамках настоящего исследования не пересматривалась. Формирование балльной оценки было выполнено для дополнительно включённых клинико-лабораторных и клинических параметров, отражающих ранние системные нарушения. Баллы присваивались на основании анализа частоты осложнений в различных диапазонах их значений. При определении границ баллов ключевым методологическим принципом являлось сохранение монотонного роста риска неблагоприятного исхода по мере нарастания выраженности отклонений показателя.

– На первом этапе для каждого показателя определялась частота осложнений в различных диапазонах значений. Это позволило оценить градиент риска неблагоприятного исхода. При наличии немонотонных колебаний,

обусловленных малым числом наблюдений в отдельных подгруппах, соседние интервалы объединялись.

– На втором этапе на основании полученной частоты осложнений каждому диапазону значений показателей присваивались балльные оценки, отражающие относительный уровень риска неблагоприятного исхода. Баллы формировались как порядковая шкала риска и напрямую следовали из частоты осложнений. Результаты распределения диапазонов значений показателей, частоты осложнений и соответствующих им балльных оценок представлены в таблице 67. Полученные данные демонстрируют закономерное увеличение частоты неблагоприятных исходов по мере нарастания выраженности клинико-лабораторных нарушений, что послужило основанием для формирования градации баллов модифицированной шкалы M-PEWS.

Таблица 67 - Частота осложнений и соответствующая балльная оценка показателей шкалы

Показатель	Диапазон значений	Дети с осложнениями, n	Всего детей, n	Частота осложнений %	Баллы
1	2	3	4	5	6
СРБ, мг/л	≤50	8	17	47,1	0
	51–100	75	109	68,8	1
	101–200	25	30	83,3	2
	>200	27	32	84,4	3
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	До 50×10 ⁹ /л	116	158	73,4	0
	51-99×10 ⁹ /л	3	6	50	1
	100-150×10 ⁹ /л	9	14	64,3	2
	Свыше 151×10 ⁹ /л	7	10	70	3
Креатинин, мкмоль/л	до 100 мкмоль/л	113	162	69,7	0
	101-200 мкмоль/л	11	14	78,5	1
	201-400 мкмоль/л	6	7	85,7	2
	свыше 401 мкмоль/л	5	5	100	3
Мочевина, ммоль/л	до 6 ммоль/л	45	75	60	0
	7 -10 ммоль/л	56	76	73,7	1
	11-20 ммоль/л	24	27	88,9	2
	свыше 21 ммоль/л	10	10	100	3
Аппетит	Сохранен	1	1	100	0
	Умеренный	17	30	56,7	1
	Снижен	83	113	73,5	2
	Отсутствует	34	44	77,3	3

Продолжение таблицы 67

1	2	3	4	5	6
Стоматит	Степень 0-1	38	62	61,3	0
	Степень 2	17	23	73,9	1
	Степень 3	35	46	76,1	2
	Степень 4	3	3	100	3
Боль	0 – боли нет	6	12	50	0
	1-3 легкая боль	46	67	70,1	1
	4-6 средняя боль	66	89	74,2	2
	7-10 сильная боль	16	20	80	3
Геморрагический синдром	Нет ГС	26	42	61,9	0
	Легкий ГС	66	85	77,6	1
	Умеренный ГС	20	25	80	2
	Выраженный ГС	16	16	100	3

Таким образом, модифицированная шкала PEWS представляет собой клиническую адаптацию статистической модели риска и дополняет стандартные параметры шкалы показателями, отражающими системное воспаление, почечную дисфункцию и нарушения гемостаза.

Предложенный подход позволил повысить чувствительность шкалы к ранним проявлениям клинического ухудшения и адаптировать её к особенностям течения острого лимфобластного лейкоза. Итоговая структура модифицированной шкалы представлена в Приложении К.

Концептуальная схема модифицированной шкалы PEWS представлена на рисунке 15.



Рисунок 15 - Структура модифицированной шкалы PEWS

Следует подчеркнуть, что модифицированная шкала предназначена для поддержки клинического принятия решений и ранней идентификации пациентов группы повышенного риска, а не для замены клинического мышления врача. В дальнейшем изложении и при последующем анализе модифицированная версия шкалы PEWS будет обозначаться как М-PEWS.

3.4 Разработка алгоритма клинического применения шкалы М-PEWS

Разработка алгоритма динамического наблюдения за детьми с ОЛЛ основана на результатах проведённого клинико-лабораторного анализа и направлена на практическую реализацию модифицированной шкалы М-PEWS в повседневной клинической работе. Алгоритм ориентирован на раннее выявление пациентов с риском осложнённого течения заболевания и неблагоприятных исходов, в том числе на этапе, предшествующем переводу в ОРИТ.

В основу алгоритма положен принцип интегральной оценки тяжести состояния пациента с учётом динамики клинических параметров и лабораторных показателей, продемонстрировавших прогностическую значимость в ходе исследования. Особое внимание уделено не только абсолютному значению суммарного балла шкалы М-PEWS, но и его изменениям во времени, что позволяет своевременно фиксировать нарастание тяжести состояния даже при отсутствии выраженной клинической симптоматики.

Алгоритм предусматривает стратификацию пациентов по уровням риска с последующим определением частоты мониторинга, объёма дополнительного обследования и показаний к интенсификации терапии. Такой подход обеспечивает унификацию клинических решений, снижает вероятность субъективной недооценки тяжести состояния и способствует своевременному принятию решения о переводе пациента в ОРИТ.

Разработанный алгоритм носит прикладной характер и может быть использован в условиях профильных отделений для динамического наблюдения за пациентами с ОЛЛ, а также в качестве инструмента междисциплинарного взаимодействия между лечащим врачом и специалистами интенсивной терапии. Данный алгоритм представлен на рисунке 16.



Рисунок 16 - Алгоритм динамического наблюдения и тактики ведения детей с острым лимфобластным лейкозом на основании суммарного балла шкалы M-PEWS

3.5 Клиническая апробация и оценка эффективности модифицированной шкалы M-PEWS после внедрения

Целью проспективного этапа исследования явилась оценка эффективности модифицированной шкалы M-PEWS по сравнению с исходной шкалой PEWS у детей с ОЛЛ. Для реализации данной цели был выбран проспективный сравнительный дизайн с формированием двух групп наблюдения: основной

группы, в которой применялась шкала M-PEWS, и контрольной группы, в которой использовалась стандартная шкала PEWS.

Проспективное сравнение шкал M-PEWS и PEWS позволило оценить, какие именно улучшения обеспечивает применение модифицированной шкалы у детей с ОЛЛ. Анализ был направлен на выявление различий в способности шкал к раннему выявлению клинического ухудшения, прогнозированию необходимости перевода пациента в ОРИТ, развитию осложнений и летальному исходу, а также на оценку их клинической применимости.

Таким образом, проспективный этап исследования был спланирован как ключевой этап сравнительной оценки универсальной и специализированной шкал раннего предупреждения у детей с острым лимфобластным лейкозом, направленный на доказательство преимуществ M-PEWS и обоснование её использования как более эффективного инструмента мониторинга и раннего выявления критических состояний в данной клинической группе.

Критерии включения и исключения пациентов, а также основные клинικο-демографические характеристики исследуемых групп были сформированы на этапе проектирования исследования и подробно представлены в главе «Характеристика групп».

Протокол проспективного наблюдения предусматривал регулярную оценку состояния пациентов с использованием соответствующей шкалы в зависимости от принадлежности к группе наблюдения. Частота и временные точки проведения оценки были стандартизированы и не различались между группами, что обеспечивало корректность сравнительного анализа.

Таким образом, единый протокол наблюдения при различии используемых шкал позволил провести объективное сравнение их диагностической и прогностической эффективности, исключив влияние различий в тактике ведения пациентов и условиях наблюдения. Это обеспечило валидность результатов сравнительного анализа и позволило оценить вклад модифицированной шкалы M-PEWS в раннее выявление клинического ухудшения у детей с ОЛЛ.

В качестве конечных точек исследования рассматривались клинически значимые исходы, отражающие степень выраженности критического состояния и позволяющие оценить прогностическую ценность шкал PEWS и M-PEWS, а именно:

- развитие органных дисфункций в период пребывания в стационаре;
- необходимость проведения интенсивных лечебных мероприятий, включая респираторную поддержку, кардиотоническую поддержку и инфузионно-трансфузионную терапию;
- летальный исход в период стационарного лечения.

Выбор указанных конечных точек позволил провести сравнительную оценку способности шкал раннего предупреждения дифференцировать

пациентов по риску неблагоприятного течения заболевания уже на этапе клинического ухудшения, предшествующего переводу в ОРИТ. Анализ данных показателей обеспечил возможность определить, в отношении каких именно клинических исходов применение модифицированной шкалы M-PEWS обладает наибольшими преимуществами по сравнению с исходной шкалой PEWS.

Проспективный этап исследования проводился в соответствии с принципами биоэтики, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, и действующими нормативными документами, регламентирующими проведение клинических исследований с участием детей.

Исследование носило наблюдательный характер и не предусматривало вмешательства в стандартный лечебно-диагностический процесс. Применение шкал PEWS и M-PEWS осуществлялось в рамках рутинного клинического мониторинга состояния пациентов и не влияло на объём и характер оказываемой медицинской помощи.

Первым этапом исследования было проведено сравнение групп наблюдения по параметрам модифицированной шкалы M-PEWS за сутки до перевода в ОРИТ. Целью анализа являлась оценка различий распределения баллов по каждому параметру шкалы между пациентами, переведёнными в ОРИТ на основании шкалы M-PEWS, и пациентами, перевод которых осуществлялся по стандартной шкале, с целью оценки способности шкалы выявлять нарастание тяжести состояния на раннем этапе. Результаты анализа представлены в таблице 68.

Таблица 68 – Сравнительная характеристика параметров модифицированной шкалы PEWS в группах наблюдения за день до перевода в ОРИТ

Баллы	Основная группа (n=66)	Контрольная группа (n=41)	p
1	2	3	4
Поведение/Неврологические симптомы			
0 - игра/сон не нарушены; уровень тревожности, характерный для пациента	0 (0%)	0 (0%)	0,31
1 - сонный, когда его не беспокоят	54 (81,8%)	30 (73,2%)	
2 - плаксивый, тяжело успокоить	11 (16,7%)	11 (26,8%)	
3 - любое спутанное сознание; сниженный ответ на внешние раздражители; судороги; асимметрия зрачков или вялая реакция на свет	1 (1,5%)	0 (0%)	
Сердечно-сосудистые симптомы			
0 - ЧСС в норме; цвет кожных покровов обычный для пациента; симптом бледного пятна ≤ 2 с	33 (50%)	15 (36,6%)	0,02*

Продолжение таблицы 68

1	2	3	4
1 - легкая тахикардия; бледность кожных покровов; симптом бледного пятна 3 с	33 (50%)	22 (53,7%)	
2 - умеренная тахикардия; серость кожных покровов; симптом бледного пятна 4–5с; легкая корригирующая гипертензия лечащим врачом/ кардиологом	0 (0%)	4 (9,8%)	
3 - тяжелая тахикардия; появление брадикардии; серость кожных покровов или мраморность; нарушение ритма сердца; симптом бледного пятна >5с; гипотензия или средняя/ тяжелая гипертензия	0 (0%)	0 (0%)	
Дыхательные симптомы			
0 - частота дыхательных движений (ЧДД) в норме; нет признаков дыхательной недостаточности	48 (72,7%)	28 (68,3%)	0,26
1 - легкое тахипноэ; небольшое усиление работы дыхательной мускулатуры (втяжение уступчивых мест грудной клетки, раздувание крыльев носа); легкая десатурация (SpO2 < 95 %)*	12 (18,2%)	5 (12,2%)	
2 - умеренное тахипноэ; умеренное усиление работы дыхательной мускулатуры (втяжение уступчивых мест, раздувание крыльев носа, использование вспомогательной мускулатуры, шумное дыхание); умеренная десатурация (SpO2 < 90 %)*	6 (9,1%)	8 (19,5%)	
3 - тяжелое тахипноэ; брадипноэ; выраженное усиление работы дыхательной мускулатуры (движения головой, парадоксальное дыхание); дотация кислорода > 5 л через маску или не реагирует; ингаляции каждые 30 мин – 1 ч; тяжелая десатурация (SpO2 < 85 %)* ; рефрактерное апноэ	0 (0%)	0 (0%)	
Итоговые баллы по трем критериям	2±1,1	2,5±1,2	0,09
Температура тела			
0 - норма	35 (53%)	22 (54%)	0,03*
1 - 37,0-37,4 ⁰ С	19 (29%)	2 (5%)	
2 - 37,5-37,9 ⁰ С	8 (12%)	12 (29%)	
3 - 38,0 ⁰ С выше	4 (6%)	5 (12%)	
Геморрагический синдром			
0 - нет ГС или минорная кровоточивость - множественные петехии <100; и/или< 5	40 (60,6%)	26 (63,4%)	

Продолжение таблицы 68

1	2	3	4
крупных синяков (<3 см в диаметре)			0,04*
1 - легкий ГС - множественные петехии >100; и/или> 5 крупных синяков (>3 см в диаметре (кожный, десневой)	21 (31,8%)	9 (22%)	
2 - умеренный ГС - наличие кровотоочивости слизистых (кожный, носовой)	5 (7,6%)	3 (7,3%)	
3 - выраженный ГС - кровотоочивость слизистых оболочек или подозрение на внутреннее кровотечение органа (ЖКТ, ОНМК по ГТ и т.д.)	0 (0%)	3 (7,3%)	
Отечный синдром			
0 - нет	57 (86,4%)	35 (85,4%)	0,008*
1 - локальная	8 (12,1%)	5 (12,2%)	
2 - периферические отеки конечностей	1 (1,5%)	1 (2,4%)	
3 - выраженная отечность (анасарка)			
Боль			
0 – боли нет	30 (45,5%)	3 (7,3%)	0,001*
1 – легкая боль	21 (31,8%)	14 (34,1%)	
2 – средняя боль	13 (19,7%)	18 (43,9%)	
3 – сильная боль	2 (2%)	6 (14,6%)	
Диспепсический синдром			
Аппетит			
0 - аппетит сохранен	5 (7,6%)	1 (2,4%)	0,001*
1 - аппетит умеренный	36 (54,5%)	14 (34,1%)	
2 - аппетит сниженный	25 (37,9%)	19 (46,3%)	
3 - аппетит отсутствует	0 (0%)	7 (17,1%)	
Стоматит			
0 - стоматит 0-1 степени	63 (95,5%)	33 (80,5%)	0,02*
1 - стоматит 2 степени	2 (3%)	3 (7,3%)	
2 - стоматит 3 степени	1 (1,5%)	1 (2,4%)	
3 - стоматит 4 степени	0 (0%)	4 (9,8%)	
Анализы			
Лейкоциты			
0 - лейкоцитоз до 50x10 ⁹ /л	57 (86,4%)	34 (82,9%)	0,84
1 - лейкоцитоз 51-99 x10 ⁹ /л	3 (4,5%)	2 (4,9%)	
2 - гиперлейкоцитоз 100-150 x10 ⁹ /л	1 (1,5%)	0 (0%)	
3 – гиперлейкоцитоз свыше 151x10 ⁹ /л	5 (7,6%)	5 (12,2%)	
С -реактивный белок			
0 - до 50 мг/л	39 (59,1%)	15 (36,6%)	0,006*
1 - 51-100 мг/л	16 (24,2%)	6 (14,6%)	
2 - 101-200 мг/л	6 (9,1%)	12 (29,3%)	
3 - свыше 201 мг/л	5 (7,6%)	8 (19,5%)	

Продолжение таблицы 68

1	2	3	4
Креатинин			
0 - до 100 мкмоль/л	57 (86,4%)	38 (92,7%)	0,57
1 - 101-200 мкмоль/л	7 (10,6%)	3 (7,3%)	
2 - 201-400 мкмоль/л	2 (3%)	0 (0%)	
3 - 401 мкмоль/л	0 (0%)	0 (0%)	
Мочевина			
0 - до 6 ммоль/л	48 (72,7%)	26 (63,4%)	0,02*
1 - 7-10 ммоль/л	13 (19,7%)	9 (22%)	
2 - 11-20 ммоль/л	3 (4,5%)	6 (14,6%)	
3 - свыше 21 ммоль/л	2 (3%)	0 (0%)	
Общий балл	7 (6-7)	10 (8-11)	0,01*
Примечание: * - различия показателей статистически значимы (p<0,05)			

Сравнительный анализ параметров модифицированной шкалы M-PEWS, выполненный за сутки до перевода в ОРИТ, выявил статистически значимые различия между группами наблюдения. В контрольной группе чаще регистрировались признаки системных нарушений, включая более выраженные сердечно-сосудистые изменения ($p=0,02$), гипертермию ($p=0,03$), клинически значимый болевой синдром ($p=0,001$), геморрагические проявления ($p=0,04$), отёчный синдром ($p=0,008$), а также диспепсические нарушения, проявлявшиеся снижением аппетита ($p=0,001$) и более тяжёлыми формами стоматита ($p=0,02$). Кроме того, в контрольной группе отмечались более выраженные лабораторные признаки воспаления и метаболических нарушений, включая повышение уровня С-реактивного белка ($p=0,006$) и мочевины ($p=0,02$).

При этом различия по параметрам поведения и неврологического статуса, дыхательным симптомам, а также по уровню лейкоцитов и креатинина между группами статистически значимыми не являлись ($p > 0,05$).

Интегральная оценка по шкале M-PEWS также была статистически значимо выше в контрольной группе уже за сутки до перевода в ОРИТ (7 (6–7) против 10 (8–11); $p=0,01$), свидетельствуя о более выраженной тяжести состояния пациентов данной группы на раннем этапе наблюдения.

Для обеспечения сопоставимости групп стандартная шкала PEWS и модифицированная шкала M-PEWS были ретроспективно рассчитаны у всех пациентов до перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии на основании данных медицинской документации.

С целью оценки возможностей раннего выявления ухудшения состояния пациентов был проведён сравнительный анализ клинических жалоб, зарегистрированных за сутки до перевода в ОРИТ, в основной и контрольной группах. Анализ данных позволил определить наиболее ранние субъективные и

объективные признаки ухудшения состояния, а также оценить, способствовало ли применение модифицированной шкалы M-PEWS более своевременному выявлению клинических проявлений осложнений. Анализ показан в таблице 69.

Таблица 69 - Сравнительная характеристика клинических жалоб, зарегистрированных за сутки до перевода в ОРИТ, в группах наблюдения

Клинические жалобы	Группы				p
	Основная		Контрольная		
	Абс. (n=66)	%	Абс. (n=41)	%	
Отечность конечностей и лица	6	9,1	6	14,6	0,37
Снижение аппетита	35	53	22	53,7	0,95
Стоматит	4	6,1	4	9,8	0,48
Рвота и тошнота	7	10,6	7	17,1	0,33
Жидкий стул	4	6,1	6	14,6	0,14
Вялость и слабость	35	53	27	65,9	0,19
Бледность кожных покровов	18	27,3	10	24,4	0,74
Боли	24	36,4	26	63,4	0,007*
Повышение температуры тела	25	37,9	16	39	0,91
Кровотечение	8	12,1	6	14,6	0,71
Бронхобструктивный синдром	5	7,6	5	12,2	0,42
Появление геморрагических высыпаний	6	9,1	4	9,8	0,91
Кашель	7	10,6	7	17,1	0,33
Примечание: * - различия показателей статистически значимы (p<0,05)					

Анализ клинических жалоб, зарегистрированных за сутки до перевода в ОРИТ, показал, что в основной и контрольной группах структура большинства симптомов статистически значимо не различалась ($p > 0,05$). Наиболее часто в обеих группах отмечались снижение аппетита, общая слабость и повышение температуры тела. Статистически значимое различие выявлено только в отношении болевого синдрома, который чаще регистрировался в контрольной группе (63,4% против 36,4%; $p = 0,007$).

Учитывая сопоставимость основной и контрольной групп по большинству клинических жалоб, дальнейший анализ был направлен на изучение непосредственных причин перевода пациентов в ОРИТ, представленный в таблице 70. Это позволило оценить, какие клинические состояния являлись основными факторами ухудшения состояния пациентов и выявить возможные различия в структуре причин перевода между группами наблюдения.

Таблица 70 - Клинические причины перевода пациентов основной и контрольной групп в отделение реанимации и интенсивной терапии

Клинические синдромы	Группы				p
	Основная		Контрольная		
	Абс. (n=66)	%	Абс. (n=41)	%	
Геморрагический синдром	14	21,2	12	29,3	0,36
Болевой синдром	20	30,3	26	63,4	0,001*
Гипертермический синдром	15	22,7	16	39	0,08
Лейкопения	40	60,6	26	63,4	0,83
Цитолитический синдром	12	18,2	11	26,8	0,33
Отечный синдром	6	9,1	6	14,6	0,53
Септическое состояние	7	10,6	10	24,4	0,1
Гиперлейкоцитоз	10	15,2	9	21,9	0,32
Диспепсический синдром	7	10,6	14	34,1	0,004*
Дыхательная недостаточность	17	25,8	11	26,8	0,99
Сердечно-сосудистая недостаточность	5	7,6	13	31,7	0,003*
Острое почечное повреждение (ОПП)	7	10,6	0	0	0,04*
Неврологическая симптоматика	12	18,2	3	7,3	0,15
Комбинация ≥3 причин	38	57,6	31	75,6	0,04*
Примечание: * - различия показателей статистически значимы (p<0,05)					

Полученные данные показывают, что пациенты контрольной группы поступали в ОРИТ с более выраженной и полисиндромной клинической картиной, включая болевой синдром (63,4 % против 30,3 %; $p=0,001$), диспепсические проявления (34,1 % против 10,6 %; $p=0,004$) и признаки сердечно-сосудистой недостаточности (31,7 % против 7,6 %; $p=0,003$). Высокая частота сочетания трёх и более клинических синдромов в контрольной группе (75,6 % против 57,6 %; $p=0,04$) подчёркивает системный характер ухудшения состояния и указывает на более поздний этап клинической декомпенсации на момент перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Для более комплексной оценки тяжести состояния следующим этапом исследования был проведён анализ лабораторных показателей в группах наблюдения.

С целью повышения наглядности и аналитической интерпретируемости полученных данных лабораторные показатели были сгруппированы по клинито-

диагностическим блокам (витальные параметры, показатели общего анализа крови, биохимические маркеры, показатели системного воспаления, электролитный состав и коагулограмма). Результаты сравнительного анализа представлены в таблицах 71–74.

Таблица 71 - Динамика витальных показателей у пациентов основной и контрольной групп за сутки до перевода и в день перевода в ОРИТ

Параметр анализа	Группы	Этапы наблюдения				p
		За день до приема в ОРИТ		В день приема в ОРИТ		
		Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	
Температура тела, °C	Основная	36,8	36,6-37,3	36,7	36,6-37,4	0,75
	Контрольная	37,1	36,6-37,9	37,8	37,6-37,9	0,04*
ЧД, раз/мин	Основная	24	21-27	24	20-29	0,23
	Контрольная	25	21-28	25	21-30	0,04*
SpO ₂ (сатурация) без O ₂ , %	Основная	98	96-99	97	93-99	0,001*
	Контрольная	98	96-99	97	90-98	0,001*
Систолическое АД, мм рт. ст.	Основная	90	90-100	96,5	90-100	0,06
	Контрольная	92	89-100	91	88-105	0,62
Диастолическое АД, мм рт. ст.	Основная	60	54-60	56,5	50-62	0,006*
	Контрольная	60	50-62	60	49-67	0,61
Примечание: * - различия показателей статистически значимы (p<0,05)						

Согласно полученным данным в основной группе значимые изменения касались преимущественно параметров оксигенации и гемодинамики: отмечалось снижение сатурации кислорода без кислородной поддержки с 98 до 97% (p=0,001) и уменьшение диастолического артериального давления с медианы 60 до 56,5 мм рт. ст. (p=0,006), тогда как температура тела и частота дыхательных движений оставались относительно стабильными.

В контрольной группе, напротив, к моменту перевода в ОРИТ наблюдалось достоверное нарастание температуры тела (с 37,1 до 37,8°C; p=0,04) и частоты дыхательных движений (p=0,04) на фоне снижения сатурации кислорода (p=0,001), что отражает более выраженное клиническое ухудшение состояния. Полученные данные указывают на различия в характере клинического ухудшения между группами и подтверждают, что динамическая оценка витальных показателей важна для раннего выявления пациентов с высоким риском ухудшения состояния.

Следующим этапом был проведён сравнительный анализ показателей общего анализа крови в основной и контрольной группах за сутки до перевода в ОРИТ и в день перевода. Результаты анализа представлены в таблице 72.

Таблица 72 - Сравнительная динамика показателей общего анализа крови в группах наблюдения

Параметр анализа	Группы	Этапы наблюдения				p
		За день до приема в ОРИТ		В день приема в ОРИТ		
		Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	
Эритроциты, ×10 ¹² /л	Основная	3	2,7-3,3	3	2,7-3,4	0,92
	Контрольная	2,9	2,7-3,1	2,8	2,6-3,1	0,005*
Гемоглобин, г/л	Основная	91	75-100	91	78-106	0,89
	Контрольная	85	78-101	87	76-97	0,03*
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	Основная	3,1	0,6-11	2,4	0,5-10	0,02*
	Контрольная	1,8	0,3-9	1,5	0,3-7,3	0,04*
Нейтрофилы (абс), ×10 ⁹ /л	Основная	0,4	0,02-1,99	0,8	0,05-3	0,005*
	Контрольная	0,6	0,03-2,7	0,28	0,03-2,5	0,11
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	Основная	37,5	17-82	38	24-79	0,55
	Контрольная	33,5	14-72	31	15-52	0,17
СОЭ, мм/час	Основная	21	11-33	22	12-32	0,89
	Контрольная	23	14-33	23	15-32	0,87
Примечание: * - различия показателей статистически значимы (p<0,05)						

В основной группе показатели эритроцитарного ряда и уровень тромбоцитов в динамике существенно не изменялись ($p > 0,5$), так же, как и значения СОЭ. Вместе с тем отмечались изменения лейкоцитарных показателей, характеризующиеся снижением общего числа лейкоцитов с 3,1 до $2,4 \times 10^9/л$ ($p = 0,02$) и увеличением абсолютного количества нейтрофилов с 0,4 до $0,8 \times 10^9/л$ ($p = 0,005$).

В контрольной группе к моменту перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии регистрировалось более выраженное снижение клеточных показателей крови, включая уменьшение числа эритроцитов с 2,9 до $2,8 \times 10^{12}/л$ ($p = 0,005$), уровня гемоглобина ($p = 0,03$) и лейкоцитов с 1,8 до $1,5 \times 10^9/л$ ($p = 0,04$), при отсутствии статистически значимой динамики абсолютного числа нейтрофилов, тромбоцитов и СОЭ. Полученные данные позволяют рассматривать более выраженное угнетение кроветворения в контрольной группе.

Для углублённой оценки метаболических изменений и выраженности системного воспалительного ответа был выполнен сравнительный анализ биохимических показателей и маркеров воспаления.

Таблица 73 - Биохимические показатели и маркеры воспаления в группах наблюдения в динамике

Параметр анализа	Группы	Этапы наблюдения				p
		За день до приема в ОРИТ		В день приема в ОРИТ		
		Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	
Аланинаминотрансфераза (АлТ), Ед/л	Основная	22	12-39	27,5	15-36	0,39
	Контрольная	27	20-55	30	21-43	0,42
Аспартатаминотрансфераза (АсТ), Ед/л	Основная	25	15-39	24	15-39	0,72
	Контрольная	32	18-64	31	17-46	0,62
Билирубин общ, мкмоль/л	Основная	11,9	8,8-16,3	12,9	9-17	0,44
	Контрольная	14	9,1-18,5	17,3	12-25	0,61
Сахар, ммоль/л	Основная	4,5	4,3-5,1	4,5	4-5,4	0,97
	Контрольная	4,5	4,5-5,2	4,5	4-5,1	0,93
Креатинин, мкмоль/л	Основная	44	37-57	44	39-58	0,57
	Контрольная	44	36,7-51	45	41-55	0,41
Мочевина, ммоль/л	Основная	5,3	3,9-7	5,3	4-7	0,32
	Контрольная	5	3,7-7,1	6	5-8,2	0,002*
Общий белок, мг/л	Основная	60	55-66	59	54-63	0,02*
	Контрольная	58	53-62	57	52-61	0,61
С-реактивный белок (СРБ), мг/л	Основная	25	13-82	29	5-113	0,19
	Контрольная	87	20-171	128	35-250	0,001*
Примечание: * - различия показателей статистически значимы (p<0,05)						

В основной группе большинство биохимических показателей в динамике существенных изменений не демонстрировали: уровни трансаминаз, билирубина, глюкозы, креатинина и мочевины оставались стабильными (p>0,3). Вместе с тем отмечалось умеренное снижение концентрации общего белка с 60 до 59 г/л (p=0,02), что может свидетельствовать о начальных проявлениях метаболических нарушений на фоне тяжёлого основного заболевания.

В контрольной группе к моменту перевода в ОРИТ регистрировались более выраженные лабораторные признаки системных нарушений, характеризующиеся достоверным повышением уровня мочевины с 5,0 до 6,0 ммоль/л (p=0,002) и значительным нарастанием концентрации С-реактивного

белка с 87 до 128 мг/л ($p=0,001$). При отсутствии существенной динамики печёночных ферментов и билирубина выявленные изменения могут рассматриваться как проявления усиления системного воспалительного ответа.

С учётом потенциальной роли электролитных нарушений и изменений системы гемостаза в клинической декомпенсации состояния был выполнен сравнительный анализ соответствующих лабораторных показателей в группах наблюдения, результаты которого представлены в таблице 74.

Таблица 74 - Электролиты, показатели гемостаза и pH мочи в группах наблюдения в динамике

Параметр анализа	Группы	Этапы наблюдения				p
		За день до приема в ОРИТ		В день приема в ОРИТ		
		Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	
Натрий, ммоль/л	Основная	137	135-140	137	135-140	0,94
	Контрольная	136	134-138	137	135-139	0,09
Калий, ммоль/л	Основная	4	3,8-4,1	3,6	3,2-4,1	0,01*
	Контрольная	3,9	3,6-4,4	3,8	3,3-4	0,19
Хлориды, ммоль/л	Основная	103	100-109	104	99-108	0,39
	Контрольная	103	99-105	102	99-105	0,55
Протромбиновое время (ПВ), сек	Основная	12,2	11,2-14,1	12,9	11,3-14,1	0,47
	Контрольная	12,6	11,6-14,1	13	11,7-14	0,48
АЧТВ, сек	Основная	29	25-33	30	27-34	0,01*
	Контрольная	32	29-36	32	30-38	0,1
ПТИ, %	Основная	85	68-100	81,5	59-95	0,16
	Контрольная	76	65-94	76	66-88	0,48
Фибриноген, г/л	Основная	2,7	2,2-3,1	2,4	2-3	0,09
	Контрольная	3	2,3-3,8	2,7	2,1-3,2	0,04*
Примечание: * - различия показателей статистически значимы (p<0,05)						

В основной группе в динамике наблюдения существенных изменений концентрации натрия и хлоридов не отмечалось, тогда как уровень калия достоверно снижался с 4,0 до 3,6 ммоль/л ($p=0,01$). Со стороны системы гемостаза регистрировалось умеренное увеличение АЧТВ с 29 до 30 секунд ($p=0,01$) при отсутствии значимой динамики ПВ, ПТИ и уровня фибриногена. Показатели реакции мочи в динамике оставались стабильными.

В контрольной группе концентрации электролитов и показатели коагулограммы в целом не демонстрировали выраженной динамики, за

исключением достоверного снижения уровня фибриногена с 3,0 до 2,7 г/л ($p=0,04$).

Учитывая выявленные статистически значимые различия отдельных лабораторных показателей между группами, следующим этапом исследования стал углублённый анализ данных параметров с учётом их клинической стратификации по диагностически значимым диапазонам. Проведенный анализ представлен в таблице 75. Такой подход позволил не только подтвердить различия между группами, но и оценить клиническую значимость выявленных отклонений с позиции риска ухудшения состояния пациентов.

Таблица 75 - Распределение статистически значимых лабораторных показателей по клиническим категориям в группах наблюдения

Показатели	Этапы наблюдения		
	Основная группа, абс. (%) n=66	Контрольная группа, абс. (%) n=41	Δ , процентные пункты (п.п.)
1	2	3	4
Количество лейкоцитов, $\times 10^9/\text{л}$			
Норма 4,1-9,9	10 (15,2)	7 (17,1)	-1,9
Легкая лейкопения 3-3,9	3 (4,5)	2 (4,9)	+0,4
Средняя лейкопения 2-2,9	8 (12,1)	2 (4,9)	-7,2
Тяжелая лейкопения 1-1,9	6 (9,1)	4 (9,8)	-0,7
Агранулоцитоз ниже 1	22 (33,3)	18 (43,9)	+10,6
Умеренный лейкоцитоз 10-20	7 (10,6)	3 (7,3)	-3,3
Выраженный лейкоцитоз 21-49	1 (1,5)	0 (0)	-1,5
Гиперлейкоцитоз 50-100	3 (4,5)	0 (0)	-4,5
Выраженный гиперлейкоцитоз свыше 101	6 (9,1)	5 (12,2)	+3,1
ЧД, раз/мин			
Норма	55 (83,3)	1 (2,4)	-80,9
Легкая одышка, первая степень	9 (13,6)	33 (80,5)	+66,9
Умеренная одышка, вторая ст.	2 (3)	7 (17,1)	+14,1
SpO2 (сатурация) без O2, %			
Норма	43 (65,2)	26 (63,4)	-1,8
Легкая десатурация 95-91%	9 (13,6)	4 (9,8)	-3,8

Продолжение таблицы 75

1	2	3	4
Умеренная десатурация 90-86%	8 (12,1)	5 (12,2)	+0,1
Выраженная десатурация ниже 85%	6 (9,1)	6 (14,6)	+5,5
Уровень креатинина, мкмоль/л			
Норма до 70	56 (84,8)	37 (90,2)	-5,4
Легкое повышение 71-105	3 (4,5)	3 (7,3)	+2,8
Умеренное повышение 106-210	5 (7,6)	1 (2,4)	-5,2
Тяжелое 211-420	2 (3,0)	0 (0)	-3
Уровень мочевины, ммоль/л			
До 6	39 (59,1)	22 (53,7)	-5,4
6,1-10	19 (28,8)	12 (29,3)	+0,5
11-20	7 (10,6)	7 (17,1)	+6,5
Свыше 21	1 (1,5)	0 (0)	-1,5
Уровень СРБ, мг/л			
Норма до 5	17 (25,8)	4 (9,8)	-16
Легкое до 6-100	32 (48,5)	14 (34,1)	-14,4
Среднее 101-200	8 (12,1)	7 (17,1)	+5
Тяжелое свыше 200	9 (13,6)	16 (39,0)	+25,4

Сравнительный анализ категориального распределения лабораторных и витальных показателей показал, что в контрольной группе чаще регистрировались более выраженные отклонения отдельных параметров, характеризующих тяжесть состояния пациентов. В частности, в контрольной группе чаще отмечались агранулоцитоз (43,9% против 33,3%), выраженная одышка (17,1% против 3%), тяжёлое повышение уровня С-реактивного белка (39,0% против 13,6%), а также более выраженные нарушения дыхательной функции. В основной группе, напротив, чаще сохранялись нормальные или умеренно изменённые показатели.

С целью количественной оценки влияния выявленных клинико-лабораторных показателей на риск развития органных дисфункций следующим этапом исследования был проведён однофакторный регрессионный анализ. В анализ были включены параметры, продемонстрировавшие статистически значимые различия при сравнении групп. Анализ представлен в таблице 76.

Таблица 76 - Прогностическая значимость клинических причин перевода в ОРИТ в отношении развития органной дисфункции

Клиническая причина перевода в ОРИТ	Органная дисфункция		ОШ	95% ДИ	p
	Есть, n (%)	Нет, n (%)			
Лейкопения	57 (86,4)	9 (13,6)	4,95	1,94-12,6	<0,001*
Болевой синдром	35 (76,1)	11 (23,9)	3,32	1,3-8,7	0,01*
Гипертермический синдром	25 (89,3)	3 (10,7)	3,63	1,1-13,2	0,05*
Отечный синдром	10 (90,9)	1 (9,1)	1,78	1,36-8,71	0,04*
Геморрагический синдром	18 (69,2)	8 (30,8)	1,59	1,1-2,8	0,04*
Гиперлейкоцитоз	6 (40)	9 (60)	0,8	0,26-2,44	0,77
Диспепсический синдром	19 (90,5)	2 (9,5)	3,89	1,8-9,8	0,05
Септическое состояние	17 (100)	0 (0)			
Острое почечное повреждение (ОПП)	13 (100)	0 (0)			
Дыхательная недостаточность	28 (100)	0 (0)			
Сердечно-сосудистая недостаточность	18 (100)	0 (0)			
Комбинация ≥ 3 причин	62 (89,9)	7 (10,1)	9,8	3,59-26,9	<0,001*
С-реактивный белок (СРБ), мг/л	43 (61,9)	43 (38,1)	1,89	1,2-3,1	0,004*
Креатинин, мкмоль/л	14 (84,2)	3 (15,8)	1,01	0,97-1,06	0,14
Мочевина, ммоль/л	39 (84,7)	7 (15,2)	1,56	1,2-2,1	0,001*
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	48 (53,3)	42 (46,6)	1,99	1,4-3,2	0,004*
Примечание					
1 * - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)					
2 - Полные результаты однофакторного логистического регрессионного анализа представлены в приложении К.					

Установлено, что наибольшую ассоциацию с развитием органной дисфункции имеют комбинация трёх и более клинических причин (ОШ=9,8; $p < 0,001$), лейкопения (ОШ=4,95; $p < 0,001$), гипертермический (ОШ=3,63) и болевой синдром (ОШ=3,32).

Однофакторный регрессионный анализ, проведённый на проспективной выборке пациентов, подтвердил прогностическую значимость ряда клинических и лабораторных показателей, ранее выявленных на ретроспективном этапе

исследования. Для наглядного сопоставления вклада клинических синдромов и лабораторных показателей в риск развития органной дисфункции результаты однофакторного логистического регрессионного анализа были объединены и визуализированы с использованием forest plot (рисунок 17).

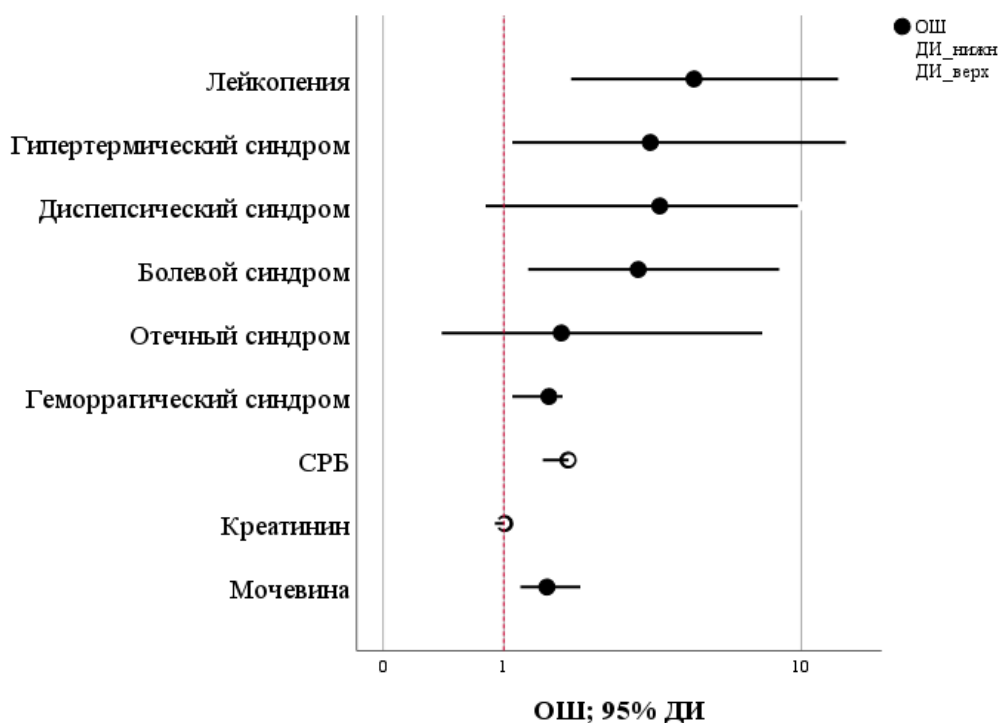


Рисунок 17 - Прогностическая значимость клинических синдромов и лабораторных показателей в отношении развития органной дисфункции

С учётом способности шкалы M-PEWS выявлять пациентов с клинически значимым ухудшением состояния особый интерес представляла оценка динамики её суммарных баллов в период, предшествующий переводу в ОРИТ. Результат анализа представлен в таблице 77.

Таблица 77 - Общий балл в группах наблюдения

Группа	Этапы наблюдения				p
	За день до приема в ОРИТ		В день приема в ОРИТ		
	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	
Основная	7	6-7	8	7-8	<0,001*
Контрольная	10	8-11	11	9-12	<0,001*
Примечание: * - различия показателей статистически значимы (p<0,05)					

Согласно результатам проведенного анализа было выявлено статистически значимое увеличение значения итоговых баллов по таблице M-PEWS в двух

группах ($p < 0,001$). При этом как за сутки до перевода, так и в день перевода медианные значения суммарных баллов были выше в контрольной группе по сравнению с основной. Это указывает на более выраженную тяжесть состояния пациентов контрольной группы на обоих этапах наблюдения.

На рисунке (18) представлена динамика итоговых баллов по шкале PEWS у детей основной и контрольной групп в день поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии по сравнению с предыдущим днём.

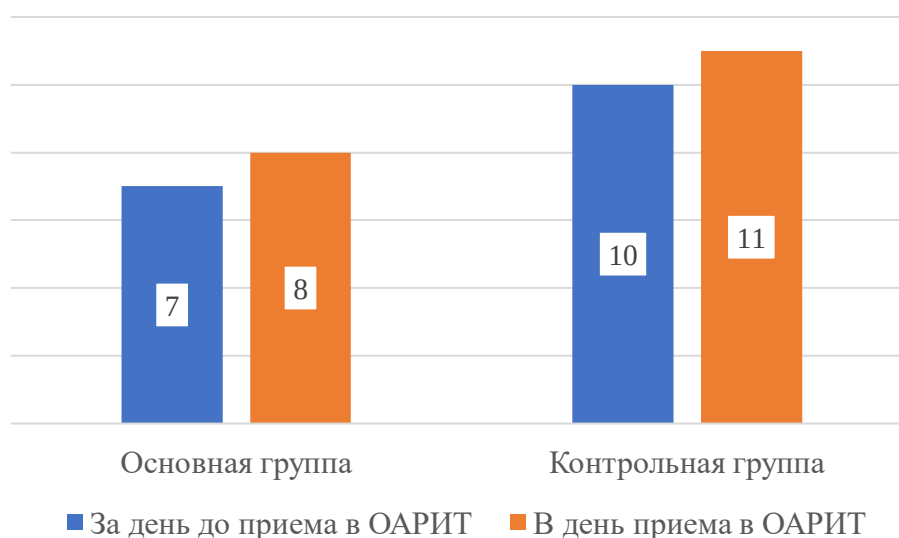


Рисунок 18 - Динамика итоговых баллов PEWS у детей в группах наблюдения за день и в день поступления в ОРИТ

В рамках проспективного исследования важным этапом стало сравнение частоты встречаемости различных форм органной дисфункции в основной и контрольной группах. Результат анализа представлен в таблице 78.

Таблица 78 - Частота встречаемости различных форм органной дисфункции в основной и контрольной группах

Вид органной дисфункции	Основная группа, n (%)	Контрольная группа, n (%)	Δ , п.п.	p	ОШ; 95% ДИ
1	2	3	4	5	6
Дыхательная недостаточность	14 (21,2)	17 (41,5)	+20,3	0,03*	2,6; 1,11-6,19
Почечная дисфункция	20 (30,3)	18 (43,9)	+13,6	0,23	1,6; 0,72-3,67
Печёночная дисфункция	7 (11,3)	8 (22,2)	+10,9	0,15	2,2; 0,73-6,82

Продолжение таблицы 78

1	2	3	4	5	6
Септическое состояние	7 (10,6)	10 (24,4)	+13,8	0,05	2,7; 0,94-7,84
Сердечно-сосудистая недостаточность	5 (7,6)	13 (31,7)	+24,1	0,01*	5,6; 1,84-17,4
Любая органная дисфункция	26 (39,4)	26 (63,4)	+24	0,01*	2,6; 1,19-5,96
Примечание: * - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)					

Отношение шансов (ОШ) и 95% доверительные интервалы рассчитаны для контрольной группы относительно основной, что отражает вероятность развития органной дисфункции у пациентов контрольной группы по сравнению с основной. В основной группе частота дыхательной (21,2% против 41,5%; $p=0,03$), печёночной (11,3% против 22,2%; $p=0,02$) и гемодинамической недостаточности (7,6% против 31,7%; $p=0,01$) была достоверно ниже по сравнению с контрольной. Также суммарный показатель «любая органная дисфункция» встречался реже (39,4% против 63,4%; $p=0,01$). Это свидетельствует о том, что применение модифицированной шкалы позволило снизить риск развития тяжёлых осложнений.

Снижение частоты органной дисфункции в основной группе закономерно отражается и на потребности в органной поддержке. Для комплексной оценки эффективности модифицированной шкалы следующим этапом исследования стало сопоставление частоты применения методов интенсивной терапии (ИВЛ, вазоактивные препараты, гемотрансфузии и др.), а также летальности, что позволяет подтвердить её влияние не только на диагностику, но и на конечные клинические исходы. Результаты исследования представлены в таблице 79.

Таблица 79 - Частота осложнений течения заболевания в группах наблюдения

Вид органной поддержки	Основная группа (n=66)	Контрольная группа (n=41)	p
1	2	3	4
Искусственная вентиляция лёгких	11 (16,7)	13 (31,7)	0,03*
Назначение вазоактивной терапии	4 (6,1)	5 (12,2)	0,22
Гемотрансфузионная терапия	50 (89,3)	39 (95,1)	0,07
Комбинированная органная поддержка (≥ 3 видов)	22 (39,3)	21 (53,8)	0,16

Продолжение таблицы 79

1	2	3	4
Пребывание в ОРИТ, Ме [Q ₁ -Q ₃]	4 [3-7]	5 [3-8]	0,62
Летальный исход	6 (9,1)	8 (19,5)	0,12
Примечание: * - различия показателей статистически значимы (p<0,05)			

Выявлено, что искусственная вентиляция лёгких статистически значимо чаще применялась в контрольной группе (31,7% против 16,7%; p = 0,03), тогда как по остальным видам органной поддержки, длительности пребывания в ОРИТ и летальности различия между группами не достигали статистической значимости (p > 0,05). Продолжительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии также не различалась между группами и составила 4 [3–7] суток в основной группе и 5 [3–8] суток в контрольной (p=0,62).

Отмечалась тенденция к более высокой летальности в контрольной группе (19,5% против 9,1%), однако различия не достигли статистической значимости (p>0,05), что, вероятно, связано с малым объёмом выборки.

Для оценки независимой прогностической значимости шкалы M-PEWS в отношении развития органной дисфункции выполнен многофакторный логистический регрессионный анализ с включением потенциальных вмешивающихся факторов ("confounding factors") (возраст, клиническая группа, группа риска ОЛЛ, протокол химиотерапии, наличие рецидива заболевания, иммунофенотипический вариант ОЛЛ). Анализ представлен в таблице 80.

Таблица 80 - Оценка независимой прогностической значимости шкалы M-PEWS

Показатель	Нескорректированная модель		Скорректированная модель	
	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	p
M-PEWS	1,45 (1,16-1,81)	<0,001*	1,82 (1,31-2,49)	<0,001*
Группа	1,47 (0,67-3,23)	0,32	0,24 (0,06-0,84)	0,03*
Протокол	0,44 (0,21-0,94)	0,03*	0,38 (0,17-0,87)	0,02*
Примечание: * - различия показателей статистически значимы (p<0,05)				

По результатам многофакторного анализа установлено, что шкала M-PEWS сохраняет независимую прогностическую значимость в отношении развития органной дисфункции. После поправки на группу пациентов и протокол химиотерапии увеличение значения M-PEWS на 1 балл сопровождалось повышением риска органной дисфункции на 82% (ОШ=1,82; 95% ДИ 1,31–2,49; p<0,001).

С целью дополнительной оценки клинической эффективности шкалы M-PEWS проведён анализ распределения пациентов в зависимости от точности прогнозирования развития органной дисфункции с выделением истинно-положительных (TP), ложноположительных (FP), истинно-отрицательных (TN) и ложноотрицательных (FN) результатов. Проведено сравнение клинико-лабораторных характеристик данных групп для оценки особенностей пациентов с диагностическими ошибками шкалы.

Таблица 81 – Клинико-лабораторная характеристика пациентов в зависимости от результатов прогнозирования шкалы M-PEWS

Показатель	TP (n=40)	FP (n=19)	TN (n=4)	FN (n=3)
Возраст, лет	4,5 [2–8]	5 [3–9]	8 [6–10]	9 [7–11]
М-PEWS, баллы	8 [7–9]	7 [6–8]	6 [5–6]	6 [5–7]
ИБЛ, n (%)	24 (60,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Дыхательная недостаточность, n (%)	12 (30,0)	2 (10,5)	0 (0)	0 (0)
Сердечно-сосудистая недостаточность, n (%)	5 (12,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Почечная недостаточность, n (%)	17 (42,5)	2 (10,5)	0 (0)	1 (33,3)
Печёночная недостаточность, n (%)	4 (10,0)	2 (10,5)	1 (25,0)	0 (0)
СРБ, мг/л	83 [40–120]	37 [20–70]	16,5 [10–25]	13 [8–20]
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1,75 [1,2–3,0]	1,96 [1,3–3,5]	8,7 [6–12]	17,5 [10–25]
Креатинин, мкмоль/л	47 [35–65]	43 [30–60]	50 [40–70]	160 [120–180]
Мочевина, ммоль/л	7,6 [5–10]	4,5 [3–6]	4,5 [3–6]	8,5 [7–10]
Органная дисфункция, n (%)	24 (60,0)	6 (31,6)	0 (0)	1 (33,3)

Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха (Ме [Q1–Q3]) или абсолютного числа наблюдений и доли внутри группы (n, %). В связи с малым числом наблюдений в группах TN (n=4) и FN (n=3) анализ носит описательный характер. Проведённый анализ показал, что большинство пациентов с истинно-положительными результатами характеризовались более высокими значениями М-PEWS, большей частотой дыхательной недостаточности, сердечно-сосудистых нарушений и потребности в респираторной поддержке. Ложноположительные случаи также демонстрировали повышенные значения М-PEWS и воспалительных маркеров, что может свидетельствовать о наличии клинических признаков тяжёлого состояния даже при отсутствии реализовавшейся органной дисфункции. При этом количество ложноотрицательных результатов было минимальным, что

свидетельствует о высокой чувствительности шкалы M-PEWS и её способности своевременно выявлять пациентов с риском ухудшения состояния.

Следующим этапом исследования с целью оценки диагностической эффективности стандартной шкалы PEWS и модифицированной шкалы M-PEWS в прогнозировании риска развития органной дисфункции у детей с ОЛЛ был выполнен ROC-анализ (таблица 82). В качестве целевой бинарной переменной использовалась интегральная категория «органная дисфункция», отражающая наличие у пациента хотя бы одного из неблагоприятных клинических исходов, зарегистрированных в остром периоде заболевания.

Таблица 82 – Результаты ROC-анализа прогностической ценности стандартной и модифицированной шкалы PEWS

Параметр	AUC (95% ДИ)	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	Оптимальный порог, балл	p
Стандартная шкала PEWS	0,63 (0,48-0,77)	63,3	73,1	6	0,09
Модифицированная шкала M-PEWS	0,81 (0,71-0,91)	90,6	73,5	10	<0,001*
Сравнение ROC (DeLong)	—	—	—	—	0,05
Примечание: * - изменения показателей статистически значимы (p<0,05)					

По результатам ROC-анализа площадь под кривой (AUC) для стандартной шкалы PEWS составила 0,63 (95% ДИ 0,48–0,77; p=0,09), что свидетельствует об отсутствии статистически значимого отличия модели от случайной классификации.

Для модифицированной шкалы M-PEWS AUC составила 0,81 (95% ДИ 0,71–0,91; p<0,001), что соответствует хорошему качеству дискриминации. При оптимальном пороговом значении 10 баллов чувствительность составила 90,6%, специфичность — 73,5%.

Сравнение ROC-кривых с использованием теста Делонга показало, что различия между шкалами находятся на границе статистической значимости (p=0,05), указывая на тенденцию к улучшению прогностической точности модифицированной шкалы по сравнению со стандартной.

Результаты сравнительного ROC-анализа стандартной шкалы PEWS и модифицированной шкалы (M-PEWS) при прогнозировании неблагоприятных исходов представлены на рисунке 19.

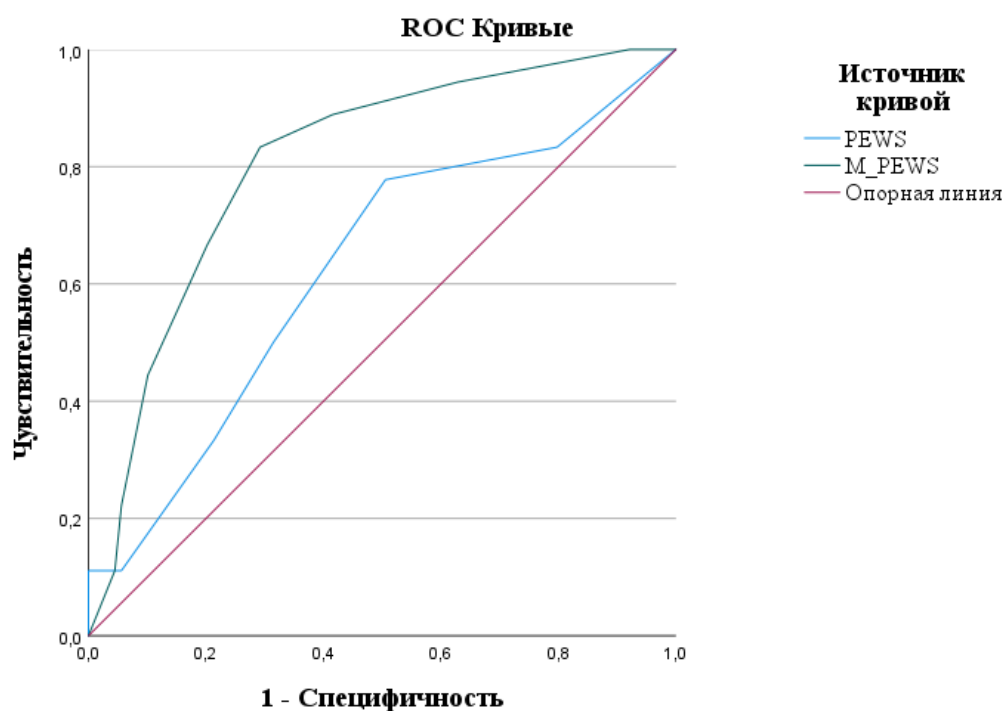


Рисунок 19 – Сравнительная ROC-кривая прогностической эффективности шкал PEWS и M-PEWS

Результаты проспективного исследования подтвердили высокую прогностическую ценность модифицированной шкалы PEWS и её клиническую применимость для раннего выявления ухудшения состояния у детей с острым лимфобластным лейкозом.

4 ПРАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ШКАЛЫ M-PEWS В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

4.1 Стратификация риска развития критических состояний у детей с ОЛЛ

С целью практической реализации алгоритма динамического наблюдения была выполнена стратификация пациентов по уровням риска на основании суммарного балла модифицированной шкалы PEWS. Такой подход позволяет унифицировать оценку тяжести состояния, определить частоту мониторинга и объём необходимых клиничко-лабораторных мероприятий, а также своевременно принять решение об интенсификации терапии и переводе пациента в ОРИТ.

В качестве пороговых значений использованы уровни баллов, продемонстрировавшие наибольшую клиническую и прогностическую значимость в ходе проведённого исследования.

Таблица 83 - Алгоритм наблюдения и тактика ведения пациентов в зависимости от суммарного балла M-PEWS

Диапазон баллов M-PEWS	Тяжесть состояния	Рекомендуемые действия
0-2 балла	Стабильное состояние	Продолжение текущего плана лечения и ухода в профильном отделении. Стандартная частота клинического наблюдения и плановый контроль лабораторных показателей. Контроль каждые 6-12 ч
3-4 балла	Лёгкие нарушения	Усиление клинического наблюдения с повторной оценкой состояния через короткий интервал. Информирование лечащего врача, оценка динамики показателей и клинических симптомов. Контроль 3-6 ч
5-6 баллов	Умеренные нарушения	Немедленное информирование врача. Частый клинический мониторинг, расширенный лабораторный контроль (маркеры воспаления, функция почек, электролиты). Подготовка к возможному переводу пациента в ОРИТ. Контроль каждые 1-3 ч
≥7 баллов	Тяжёлое состояние	Клинически значимая декомпенсация состояния с высоким риском осложнений. Требуется срочное вмешательство медицинского персонала, консультация врача анестезиолога-реаниматолога и перевод пациента в ОРИТ. Динамический контроль в течении 1 часа

В соответствии с предложенной стратификацией пациентов по уровням риска алгоритм динамического наблюдения предусматривает поэтапное изменение тактики ведения пациента в зависимости от суммарного балла шкалы M-PEWS и его динамики во времени.

При суммарном балле 0–2 состояние пациента расценивается как стабильное. В данной группе рекомендовано продолжение текущего плана лечения и ухода в условиях профильного отделения с проведением стандартного клинического мониторинга и планового лабораторного контроля.

При значениях 3–4 балла, соответствующих лёгким нарушениям, показано усиление клинического наблюдения с повторной оценкой состояния через короткий временной интервал. На данном этапе рекомендуется информирование лечащего врача и анализ динамики клинических параметров с целью раннего выявления возможного ухудшения состояния.

Пациенты с суммарным баллом 5–6 относятся к группе умеренного риска и требуют немедленного информирования врача, частого клинического мониторинга и расширенного лабораторного контроля, включающего оценку маркеров системного воспаления и функции почек. На этом этапе необходимо рассматривать вопрос о подготовке пациента к возможному переводу в ОРИТ.

При достижении ≥ 7 баллов состояние пациента расценивается как тяжёлое и ассоциированное с высоким риском осложнённого течения. В данной ситуации требуется срочное вмешательство медицинского персонала, консультация анестезиолога-реаниматолога и перевод пациента в отделение анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии.

4.2 Внедрение шкалы M-PEWS в клиническую практику

Целью внедрения является интеграция модифицированной шкалы M-PEWS в клиническую практику отделений, оказывающих помощь детям с острым лимфобластным лейкозом, для повышения эффективности раннего выявления клинического ухудшения, оптимизации тактики ведения и снижения риска неблагоприятных исходов.

Материалы внедрения:

1. Модифицированная шкала M-PEWS, включающая:
 - клинико-лабораторные показатели, ассоциированные с риском развития органной дисфункции;
 - оценку основных клинических синдромов (геморрагический, болевой, диспепсический, отёчный);
 - стандартные параметры PEWS (частота дыхания, частота сердечных сокращений, уровень сознания, насыщение кислородом).

2. Медицинская документация пациентов, включая истории болезни, данные мониторинга жизненно важных функций, результаты лабораторных исследований, а также сведения об эпизодах перевода в ОРИТ.
3. Разработанный алгоритм динамического наблюдения, включающий таблицы стратификации риска и регламент тактики клинического ведения пациентов в зависимости от суммарного балла шкалы M-PEWS.

Методы внедрения:

1. Организационно-методический этап. На первом этапе была проведена адаптация педиатрической шкалы раннего предупреждения и алгоритма динамического наблюдения к условиям клинического подразделения. Определены группы пациентов, подлежащие оценке, регламентирована кратность проведения оценки и распределены зоны ответственности между врачами и средним медицинским персоналом. Шкала была внедрена в стандартную документацию наблюдения за пациентом.
2. Обучение медицинского персонала. Внедрение шкалы сопровождалось обучением медицинского персонала профильного отделения и отделения анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии АО «НЦПДХ». Обучение включало разбор структуры модифицированной педиатрической шкалы раннего предупреждения, принципов расчёта суммарного балла, интерпретации полученных значений и алгоритма дальнейших клинических действий. Особое внимание уделялось вопросам динамического наблюдения и клинической интерпретации изменений балльной оценки. В обучении приняли участие 8 врачей и 16 сотрудников среднего медицинского персонала, непосредственно задействованных в наблюдении и ведении пациентов.
3. Клиническое применение и динамическое наблюдение. В ходе клинического применения оценка состояния пациентов по модифицированной педиатрической шкале раннего предупреждения проводилась в плановом порядке и при клиническом ухудшении. Полученные результаты использовались для стратификации риска, определения уровня наблюдения и своевременного принятия решений об интенсификации терапии и консультации специалистов интенсивной терапии. Алгоритм рассматривался как вспомогательный инструмент поддержки клинического решения и не подменял клиническое мышление врача.
4. Мониторинг соблюдения алгоритма. В процессе внедрения осуществлялся контроль корректности заполнения шкалы и соблюдения алгоритма динамического наблюдения. Анализировались случаи расхождения балльной оценки и клинических решений, что позволило уточнить тактику

применения шкалы и повысить согласованность действий медицинского персонала.

5. Оценка восприятия алгоритма медицинским персоналом. В ходе внедрения дополнительно проведено анонимное анкетирование медицинского персонала для оценки удобства и эффективности применения шкалы M-PEWS и алгоритма динамического наблюдения. В анкетировании приняли участие 20 медицинских работников, из них 8 врачей и 12 представителей среднего медицинского персонала. Результаты анкетирования представлены на рисунке 20.



Рисунок 20 - Оценка медицинским персоналом удобства использования шкалы M-PEWS

Большинство медицинских работников положительно оценили удобство использования шкалы M-PEWS, понятность критериев оценки и её эффективность для раннего выявления ухудшения состояния пациентов.

Результаты внедрения:

- Практическое применение шкалы M-PEWS подтвердило её более высокую чувствительность в выявлении пациентов группы высокого риска, ранее недооценённых при использовании стандартных критериев.

Таблица 84 - Сравнительная выявляемость пациентов группы высокого риска при использовании шкал PEWS и M-PEWS в клинической практике

Показатель	PEWS	M-PEWS
Выявлено пациентов группы высокого риска, n (%)	19 (46,3)	38 (92,6)

Данные приведены для иллюстрации практического эффекта внедрения, статистический анализ представлен в главе 3.3

- Внедрение алгоритма отражается прежде всего на снижении тяжести состояния пациентов и улучшении клинических исходов, что проявляется изменениями основных показателей, представленных в таблице 85.

Таблица 85 - Сравнительная характеристика клинических показателей при использовании и без использования алгоритма динамического наблюдения на основе шкалы M-PEWS

Показатель	Без алгоритма M-PEWS	С алгоритмом M-PEWS	p
Перевод в ОРИТ при сочетании ≥ 3 синдромов, n (%)	21 (53,8)	22 (39,3)	0,16
Развитие клинически значимых осложнений, n (%)	26 (63,4)	26 (39,4)	0,01*
Потребность в ИВЛ, n (%)	13 (31,7)	11 (16,7)	0,03*
Летальный исход, n (%)	8 (19,5)	6 (9,1)	0,12
Суммарный балл M-PEWS при переводе в ОРИТ, Me (Q1–Q3)	11 (9-12)	8 (7-8)	<0,001*
Примечание: * - изменения показателей статистически значимы ($p < 0,05$)			

Применение модифицированной педиатрической шкалы раннего предупреждения позволило выявлять ухудшение состояния на более раннем этапе, что сопровождалось снижением тяжести пациентов при переводе в отделение реанимации и интенсивной терапии, уменьшением потребности в искусственной вентиляции легких и снижением летальности.

- Внедрение алгоритма также способствовало повышению согласованности действий медицинского персонала за счёт использования стандартизированной системы оценки тяжести состояния пациента. Наличие единого числового показателя и чётких пороговых значений облегчало коммуникацию между врачами и медицинскими сёстрами при обсуждении состояния пациента и принятии клинических решений.

В рамках настоящего исследования измерение времени реагирования медицинского персонала – интервал от момента фиксации ухудшения состояния пациента до начала лечебных мероприятий не проводилось ввиду отсутствия технических инструментов для объективного отслеживания временных меток. Несмотря на это, оценка данного параметра представляет собой важное направление для последующих исследований.

Практическая значимость исследования

Результаты проведённого исследования имеют важное практическое значение для совершенствования ранней диагностики ухудшения состояния у детей с острым лимфобластным лейкозом.

По результатам исследования:

- Разработана модифицированная шкала M-PEWS на основе стандартной шкалы PEWS, адаптированная для оценки риска ухудшения состояния у детей с острым лимфобластным лейкозом с учетом клинико-лабораторных особенностей данной категории пациентов.
- Определены наиболее значимые клинико-лабораторные предикторы раннего ухудшения состояния, позволяющие своевременно выявлять пациентов группы высокого риска развития критических осложнений.
- Установлены пороговые значения лабораторных показателей, имеющие прогностическое значение для развития органной дисфункции.
- Предложен алгоритм стратификации риска ухудшения состояния на основе суммарного балла шкалы M-PEWS.
- С целью практической реализации предложенного подхода был разработан калькулятор (рисунок 21), позволяющий автоматически рассчитывать суммарный балл шкалы и определять категорию риска пациента.

Показатель	Баллы
Поведение/Неврологические симптомы	1
Сердечно-сосудистые симптомы	2
Дыхательные симптомы	3
Температура тела	1
Геморрагический синдром	0
Отечный синдром	0
Боль	3
Диспепсический синдром	0
Анализы	1
Итоговый балл	11
Действие мед персонала	Тяжёлое состояние – срочная консультация реаниматолога и перевод в ОРИТ
Категория риска	Очень высокий риск

Рисунок 21 - Интерфейс электронного калькулятора M-PEWS

– Разработаны методические рекомендации по раннему выявлению ухудшения состояния у детей с острым лимфобластным лейкозом, включающие использование модифицированной шкалы M-PEWS для стратификации риска и оптимизации клинического мониторинга. (Приложение Г).

– Полученные результаты могут быть использованы в практической деятельности врачей онкогематологов, педиатров и реаниматологов, а также в учебном процессе при подготовке специалистов.

Перспективы дальнейшего развития:

Процесс модернизации системы раннего выявления клинического ухудшения у детей с острым лимфобластным лейкозом не завершается созданием модифицированной шкалы PEWS. Полученные результаты открывают широкий спектр направлений для дальнейшей научной и практической работы.

1. Расширение выборки и многоцентровые исследования.

Несмотря на эффективность модифицированной шкалы в рамках проведённого исследования, для повышения обобщаемости результатов требуется её проверка в более крупных когортах пациентов. Многоцентровые исследования, включающие региональные и национальные клиники, позволят:

- подтвердить стабильность модели в разных условиях оказания помощи;
- сформировать единый национальный стандарт раннего реагирования;
- оценить воспроизводимость шкалы в условиях разной инфраструктуры и уровня медицинской помощи.

2. Адаптация шкалы для разных возрастных групп

Поскольку физиологические параметры существенно варьируют с возрастом, перспективным направлением является:

- разработка возраст-специфичных порогов;
- создание специализированных таблиц норм для детей раннего возраста, подростков и пациентов с сопутствующими состояниями.

3. Интеграция шкалы в медицинские информационные системы (МИС).

Процесс расчёта баллов может быть полностью автоматизирован.

Перспективные задачи:

- разработка модуля автоматического расчёта PEWS в электронной медицинской карте;
- автоматические уведомления при достижении «критических» значений;
- формирование цифровой кривой динамики состояния пациента.

Это существенно снижает нагрузку на персонал и уменьшает вероятность ошибок. В ряде исследований одной из ключевых метрик эффективности систем раннего оповещения является время реагирования медицинского персонала –

интервал от момента фиксации ухудшения состояния пациента до начала лечебных мероприятий. Данная характеристика позволяет оценить влияние шкалы не только на диагностическую своевременность, но и на организационные процессы внутри отделения.

4. Создание мобильного приложения / цифрового интерфейса

Отдельным направлением является разработка:

- мобильного приложения для врачей;
- планшетной версии для сестринского персонала алгоритма «подсказок» по маршрутизации пациента.

Это позволит использовать шкалу одинаково эффективно в разных отделениях.

5. Оценка экономической эффективности внедрения

Перспективным направлением является анализ затрат–эффективности, включающий:

- снижение числа поздних переводов в ОРИТ;
- уменьшение продолжительности госпитализации;
- снижение нагрузки на ресурсы реанимационной службы.

Такой анализ укрепит позиции шкалы как обязательного элемента клинического протокола.

6. Дополнительная валидация новых клинических синдромов

В модифицированную шкалу были добавлены геморрагический, болевой, отечный и диспепсический синдромы.

Следующим этапом является:

- независимая проверка вклада каждого из них в предсказание ухудшения;
- возможная оптимизация весов баллов;
- оценка необходимости включения других показателей (например, показателей крови, лактата).

7. Разработка обучающих программ

Для обеспечения высокой точности применения шкалы необходимо:

- проведение регулярных образовательных курсов;
- создание симуляционных модулей;
- разработка методических материалов, видеогидов и чек-листов.

Обучение повышает воспроизводимость результатов и снижает вариабельность оценок.

8. Создание прогностической модели на основе машинного обучения

Следующим этапом развития может быть построение комплексной модели риска, которая:

- включает десятки клинико-лабораторных параметров;
- автоматически обновляет прогноз;
- обладает более высокой точностью, чем традиционная шкала.

При достаточном объеме данных методы AI могут стать новым стандартом раннего реагирования.

Итог

Разработка модифицированной шкалы M-PEWS является значимым шагом в оптимизации мониторинга пациентов с острым лимфобластным лейкозом. Однако реализация перечисленных перспектив позволит превратить её в полноценный инструмент клинической поддержки принятия решений, стандартизированный, цифровой, валидированный и масштабируемый на национальном уровне.

Обсуждение полученных результатов

Настоящая диссертационная работа посвящена оценке эффективности шкал раннего выявления ухудшения состояния у детей с острым лимфобластным лейкозом в условиях стационара. Актуальность данной задачи обусловлена высокой вариабельностью клинических проявлений осложнённого течения заболевания, а также необходимостью своевременного принятия решений о переводе пациентов в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Согласно данным систематических обзоров, несвоевременное распознавание клинического ухудшения у госпитализированных детей ассоциировано с повышенной частотой экстренных переводов в отделение реанимации и интенсивной терапии, необходимостью проведения инвазивной респираторной и вазопрессорной поддержки, а также увеличением летальности. Раннее выявление неблагоприятной динамики рассматривается как ключевой фактор улучшения исходов лечения [176]. Наши данные показывают, что у большинства детей клинически значимые признаки ухудшения регистрировались уже за сутки до перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии и носили прогрессирующий характер. Анализ показал, что ряд клинических синдромов, зарегистрированных за сутки до перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии, имеет достоверную ассоциацию с развитием органной дисфункции. Так, статистически значимая связь выявлена для отёчного синдрома (87,5% против 12,5%; ОШ=3,36; 95% ДИ 1,23–9,11; $p=0,01$) и респираторного синдрома (95% против 5%; ОШ=8,5; 95% ДИ 1,1–65,3; $p=0,01$), что указывает на существенное повышение риска органной дисфункции при наличии данных симптомов. Также значимая ассоциация установлена для геморрагического синдрома (74,2% против 25,8%; ОШ=1,25; 95% ДИ 1,06–2,34; $p=0,05$). В то же время интоксикационный, болевой, диспепсический, абдоминальный и сердечно-сосудистый синдромы, несмотря на их высокую распространённость, не показали статистически значимой связи с развитием органной дисфункции ($p>0,05$), что может указывать на их меньшую прогностическую специфичность при изолированной оценке. Полученные данные подтверждают существование клинического окна для раннего вмешательства, о котором говорится в систематических обзорах.

Заболеваемость острым лимфобластным лейкозом у детей в Республике Казахстан составляет 3-4 на 100000 детского населения, что соответствует среднемировым показателям и данным стран Европы и Северной Америки. Это

свидетельствует об отсутствии выраженных эпидемиологических отклонений и сопоставимом уровне выявляемости заболевания. В то же время смертность от онкогематологических заболеваний у детей в Казахстане (1,5 на 100000) остаётся выше, чем в странах с высоким уровнем развития системы здравоохранения, где данный показатель, как правило, не превышает 0,5–1,0 на 100000 [177]. Указанное расхождение подчёркивает, что ключевую роль в формировании неблагоприятных исходов играют не столько показатели заболеваемости, сколько тяжесть осложнений, своевременность их выявления и эффективность интенсивной терапии. Это определяет актуальность исследований, направленных на раннюю идентификацию клинического ухудшения и оптимизацию мониторинга состояния детей с острым лимфобластным лейкозом в условиях стационара. Несмотря на стандартизированные протоколы лечения, включающие индукционную и консолидационную химиотерапию, профилактику поражения центральной нервной системы и трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, значительная доля пациентов продолжает нуждаться в интенсивной терапии вследствие острых осложнений. Международные данные указывают на ведущую роль сепсиса, дыхательной недостаточности, синдрома лизиса опухоли и неврологических нарушений.

Результаты настоящего исследования подтверждают данные наблюдения и дополняют их детальной характеристикой структуры причин перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии. Наиболее часто регистрировались болевой синдром (62,8%), цитопения или аплазия кроветворения (46,8%), диспепсический синдром (45,2%) и геморрагический синдром (40,4%). Среди инфекционно-воспалительных причин значимыми были гипертермический синдром (37,2%) и септическое состояние (17,6%). Органная дисфункция также являлась частой причиной перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии и проявлялась дыхательной недостаточностью (27,1%), сердечно-сосудистой недостаточностью (26,1%), острым почечным повреждением (14,9%) и неврологической симптоматикой (20,2%). В подавляющем большинстве случаев (85,1%) отмечалось сочетание трёх и более причин перевода, что отражает системный и мультифакторный характер клинической декомпенсации.

Анализ связи причин перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии с летальностью показал, что ряд клинических синдромов имел достоверную ассоциацию с риском неблагоприятного исхода. Наиболее высокий риск отмечался при септическом состоянии (летальность 69,7% против 17,4%; ОШ=10,9; $p<0,001$), дыхательной недостаточности (49,1% против 18,2%; ОШ=4,3; $p<0,001$), сердечно-сосудистой недостаточности (44,9% против 20,1%; ОШ=3,23; $p=0,001$), цитопении или аплазии кроветворения (43,2% против 12,0%; ОШ=5,57; $p<0,001$), отёчном синдроме (46,0% против 19,6%; ОШ=3,5; $p<0,001$), геморрагическом синдроме (34,2% против 21,4%; ОШ=1,9; $p=0,04$) и болевом синдроме (32,2% против 17,1%; ОШ=2,29; $p=0,02$). Кроме того, наличие комбинации более трёх причин перевода в отделение реанимации и

интенсивной терапии также достоверно повышало риск летального исхода (31,3% против 11,3%; ОШ=1,5; $p<0,001$). Эти данные подчёркивают, что именно сочетание нескольких клинических синдромов и развитие органной дисфункции в наибольшей степени определяют тяжесть состояния и исход заболевания.

Полученные результаты согласуются с данными многофакторного логистического регрессионного анализа, в котором были выделены ключевые предикторы летальности у пациентов, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии. Так, среди демографических и общеклинических характеристик мужской пол (AOR=0,50) и более длительное пребывание в стационаре до выписки (AOR=0,92) ассоциировались со снижением риска летального исхода, тогда как увеличение продолжительности пребывания в отделение реанимации и интенсивной терапии (AOR=1,15) сопровождалось ростом летальности.

Аналогично полученным в настоящем исследовании данным, наибольший вклад в риск летального исхода вносили признаки инфекционно-воспалительных осложнений и системной реакции организма. В частности, повторные эпизоды гипертермии (AOR=5,42), наличие синдрома системной воспалительной реакции (AOR=4,61), а также цитопения (AOR=2,52) выступали значимыми предикторами неблагоприятного исхода. Кроме того, повышение уровня С-реактивного белка и удлинение АЧТВ, а также наличие двусторонней пневмонии и снижение фракции выброса левого желудочка отражали тяжесть системного поражения и ассоциировались с увеличением летальности [177].

Анализ интегрального показателя «любая органная дисфункция» показал его достоверную связь с летальностью ($p=0,004$; ОШ=1,4; 95% ДИ 1,28–1,56), что подчёркивает ключевую роль органной дисфункции как маркера неблагоприятного исхода у детей с острым лимфобластным лейкозом. Принципиально важным является тот факт, что в настоящем исследовании летальные исходы регистрировались исключительно в группе пациентов с наличием органной дисфункции, что подтверждает её критическое значение для прогноза.

Включение в структуру шкалы клинических параметров, таких как повышение температуры тела, болевой, геморрагический, отёчный и диспепсический синдромы, обусловлено их высокой распространённостью у пациентов в период, предшествующий переводу в отделение реанимации и интенсивной терапии, а также их ассоциацией с развитием органной дисфункции. По данным однофакторного и многофакторного анализа, болевой синдром (ОШ 2,19; $p=0,05$), геморрагический синдром (ОШ 3,32; $p=0,01$) и отёчный синдром (ОШ 3,91; $p=0,02$) демонстрировали значимую связь с органной дисфункцией. Указанные клинические проявления отражают процессы интоксикации, нарушения гемостаза, системного воспаления и сосудистой проницаемости, которые не находят адекватного отражения в стандартных физиологических компонентах шкалы PEWS.

В ряде исследований показано, что повышение уровня С-реактивного белка, а также рост показателей азотистого обмена у детей ассоциированы с последующим развитием сепсиса, органной дисфункции и необходимостью проведения интенсивной терапии, при этом наибольшую прогностическую ценность данные показатели приобретают при их оценке в динамике [178]. Полученные в настоящем исследовании результаты согласуются с указанными данными литературы: при анализе лабораторных показателей установлены изменения, отражающие выраженность воспалительного ответа и нарушение функции почек, которые выявлялись уже на этапе до перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии и прогрессировали к моменту перевода. В частности, частота гиперазотемии (мочевина >6 ммоль/л) увеличивалась с 44,1% до 60,8%, повышение уровня креатинина — с 10,8% до 16,1%, а доля пациентов с выраженным повышением С-реактивного белка — с 87,5% до 91%, подтверждая их прогностическую значимость при оценке риска ухудшения состояния.

Расширение шкалы за счёт лабораторных показателей — количества лейкоцитов, уровня С-реактивного белка, мочевины и креатинина — основано на их способности отражать выраженность системного воспалительного ответа, нарушение функции почек и тяжесть основного онкогематологического процесса. В многофакторной логистической регрессионной модели уровень С-реактивного белка (ОШ 1,02; $p < 0,001$) и креатинин (ОШ 1,02; $p = 0,01$) сохранили независимую прогностическую значимость, тогда как показатели лейкоцитарного звена, несмотря на отсутствие статистической значимости в многофакторной модели, продемонстрировали клиническую и прогностическую ценность в рамках однофакторного анализа и ROC-анализа. Это подчёркивает их роль как маркеров активности заболевания и фона, на котором формируется клиническая декомпенсация.

Несмотря на доказанную эффективность шкалы PEWS в общей педиатрической популяции, в литературе подчёркивается её ограниченная чувствительность у пациентов с онкогематологическими заболеваниями, клиническое ухудшение у которых нередко формируется на фоне синдромов, не полностью отражаемых стандартными физиологическими параметрами. Полученные в настоящем исследовании данные подтверждают данный тезис. Так, более чем у половины пациентов (52,4 %) за 24 часа до перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии суммарный балл PEWS находился в пределах низких и умеренных значений (0–4 балла), несмотря на развитие в последующем критического состояния. Анализ клинических синдромов, зарегистрированных в день перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии, показал, что ухудшение состояния у данной категории пациентов было обусловлено преимущественно сочетанием нескольких патологических процессов (44,5%), а также высокой частотой геморрагического (43,2%), диспепсического (41,9%) и респираторного синдромов (39%). Подобная структура клинических проявлений позволяет объяснить отсутствие

значительного роста суммарного балла PEWS на ранних этапах ухудшения и подтверждает данные обзоров о недостаточной способности универсальных шкал раннего предупреждения адекватно отражать клиническую декомпенсацию у онкогематологических пациентов.

Отдельного внимания заслуживает группа пациентов со значениями стандартной шкалы PEWS 3–4 балла, традиционно относимая к категории умеренного риска. Проведённый в рамках настоящего исследования углублённый анализ данной подгруппы показал, что даже при относительно низких значениях PEWS у этих пациентов формируется высокая потребность в интенсивной терапии. Так, среди детей с PEWS 3–4 балла трансфузионная терапия потребовалась в 77,1% случаев, катетеризация мочевого пузыря — в 71,6%, энтеральное питание через зонд — в 54,1%, вазо- или кардиотоническая поддержка — в 20,2%, искусственная вентиляция лёгких — в 14,9%, а летальность составила 10,8%.

Полученные данные свидетельствуют о том, что значения PEWS 3–4 балла (стандартная шкала) у детей с острым лимфобластным лейкозом не всегда отражают истинную степень тяжести состояния и могут маскировать высокий риск неблагоприятного течения. В этой связи пациенты данной категории требуют дополнительной клинико-лабораторной стратификации риска и динамического наблюдения, что легло в основу разработки алгоритма ранней идентификации пациентов высокого риска при PEWS 3–4 балла.

Проспективный этап исследования позволил оценить клиническую применимость модифицированной шкалы M-PEWS в условиях реальной клинической практики и подтвердить гипотезу о возможности более раннего выявления нарастания тяжести состояния у детей с острым лимфобластным лейкозом по сравнению со стандартной шкалой PEWS. Уже за сутки до перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии суммарный балл по шкале M-PEWS в основной группе был достоверно ниже, чем в контрольной ($Me\ 7\ (6–7)$ против $10\ (8–11)$; $p = 0,01$), что указывает на более чувствительную стратификацию риска и отсутствие «запаздывания» оценки тяжести состояния.

Анализ отдельных компонентов шкалы за сутки до перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии показал, что модифицированная шкала позволяет выявлять клинически значимые различия между группами по ряду параметров, не отражаемых стандартной PEWS. Так, в контрольной группе достоверно чаще регистрировались более высокие баллы по температуре тела ($p=0,03$), геморрагическому синдрому ($p=0,04$), отёчному синдрому ($p=0,008$), болевому синдрому ($p=0,001$), диспепсическим проявлениям — снижению аппетита ($p=0,001$) и выраженности стоматита ($p=0,02$).

Существенное значение имели и лабораторные параметры, включённые в M-PEWS. В контрольной группе за сутки до перевода чаще выявлялись более высокие категории С-реактивного белка ($p=0,006$) и мочевины ($p=0,02$), тогда как различия по креатинину были менее выражены, что подтверждает целесообразность их интерпретации в динамике и в сочетании с клиническими

признаками. При этом прогностическая значимость лабораторных показателей в отношении развития органной дисфункции была подтверждена: для СРБ ОШ составило 1,89 (95% ДИ 1,5–1,9; $p=0,004$), для мочевины — 1,56 (95% ДИ 1,2–2,1; $p=0,001$), для лейкоцитов — 0,99 (95% ДИ 0,9–1,0; $p=0,004$).

Дополнительно установлено, что выраженные изменения лабораторных показателей отмечались уже на докритическом этапе и сопровождались развитием воспалительного и септического ответа. В частности, лейкопения и нейтропения регистрировались у 60–80% пациентов, при этом агранулоцитоз выявлялся более чем у 40% детей. Повышение уровня С-реактивного белка наблюдалось более чем у 90% пациентов, а при неблагоприятном исходе — у 94%, с преобладанием высоких значений. Уровень лактата был повышен более чем у половины пациентов при поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии и достигал 100% при летальном исходе, что отражает выраженность тканевой гипоксии и тяжесть состояния [179].

Анализ клинических причин перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии продемонстрировал, что ряд клинических причин перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии достоверно ассоциирован с развитием органной дисфункции. Наиболее сильная связь выявлена при сочетании ≥ 3 причин ухудшения состояния (ОШ=9,8; $p<0,001$), а также при лейкопении (ОШ=4,95; $p<0,001$), болевом (ОШ=3,32; $p=0,01$) и гипертермическом синдромах (ОШ=3,63; $p=0,05$). Статистически значимыми также оказались геморрагический и отечный синдромы ($p=0,04$).

Дополнительный анализ структуры органной дисфункции в основной и контрольной группах показал, что в контрольной группе достоверно чаще регистрировались дыхательная недостаточность (41,5% против 21,2%; $p=0,03$), печёночная дисфункция (22,2% против 11,3%; $p=0,02$) и гемодинамическая недостаточность (31,7% против 7,6%; $p=0,01$). Частота септического состояния также была выше в контрольной группе и достигала пограничного уровня статистической значимости (24,4% против 10,6%; $p=0,05$). В целом наличие любой формы органной дисфункции достоверно чаще отмечалось в контрольной группе по сравнению с основной (63,4% против 39,4%; $p=0,01$), что свидетельствует о более тяжёлом течении заболевания у пациентов, наблюдавшихся по стандартному алгоритму.

Выявленные различия в частоте органной дисфункции нашли отражение и в структуре органной поддержки. В контрольной группе достоверно чаще требовалось проведение искусственной вентиляции лёгких (31,7% против 16,7%; $p=0,03$), а также отмечалась более высокая летальность (19,5% против 9,1%). Несмотря на отсутствие статистически значимых различий по частоте назначения вазоактивной терапии и комбинированной органной поддержки, данные показатели имели тенденцию к увеличению в контрольной группе, что отражает более выраженную клиническую декомпенсацию.

Высокая прогностическая ценность модифицированной шкалы была подтверждена результатами ROC-анализа. Площадь под ROC-кривой для шкалы

М-PEWS составила 0,81 (95% ДИ 0,71–0,91), что значительно превышало аналогичный показатель стандартной шкалы PEWS (0,63; $p < 0,001$). При оптимальном пороговом значении 10 баллов чувствительность М-PEWS достигала 90,6%, а специфичность — 73,5%, что свидетельствует о высокой способности шкалы выявлять пациентов группы высокого риска ещё на этапе, предшествующем переводу в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Полученные в ходе ретроспективного и проспективного этапов исследования данные послужили основанием для разработки алгоритма клинических действий, основанного на результатах модифицированной шкалы М-PEWS, и проведения стратификации риска ухудшения состояния у детей с острым лимфобластным лейкозом в условиях стационара. Необходимость формирования данного алгоритма обусловлена высокой вариабельностью клинических проявлений, полисиндромным характером ухудшения состояния и ограниченной чувствительностью стандартных шкал раннего предупреждения в онкогематологической популяции.

Разработка алгоритма базировалась на принципах раннего выявления клинической нестабильности, динамической оценки состояния пациента и своевременной эскалации уровня медицинского наблюдения. В основу алгоритма была положена стратификация пациентов по суммарному баллу шкалы М-PEWS с выделением групп низкого, умеренного и высокого риска развития клинически значимых осложнений.

Таким образом, алгоритм ведения пациентов с острым лимфобластным лейкозом, основанный на шкале М-PEWS, представляет собой поэтапную систему принятия клинических решений, включающую первичную оценку состояния, динамическую переоценку риска и своевременную эскалацию уровня медицинской помощи. Использование данного алгоритма позволяет формализовать процесс наблюдения, снизить субъективность клинической оценки и обеспечить более раннее выявление пациентов группы высокого риска, что подтверждается результатами проспективного этапа исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее исследование было посвящено комплексной оценке возможностей раннего выявления ухудшения состояния у детей с острым лимфобластным лейкозом в условиях стационара. В ходе работы решались взаимосвязанные задачи: ретроспективный анализ клинических данных, выявление потенциальных параметров для модификации шкалы PEWS, статистическая проверка их прогностической значимости, разработка и валидация модифицированной шкалы M-PEWS, а также формирование алгоритма клинических действий.

Эпидемиологический контекст.

Заболеваемость острым лимфобластным лейкозом в Казахстане (3,4 на 100 000) соответствует среднемировым показателям, однако смертность от онкогематологических заболеваний (1,5 на 100 000) остаётся выше, чем в странах с развитой системой здравоохранения. Это подчёркивает, что неблагоприятные исходы определяются не уровнем заболеваемости, а тяжестью осложнений и своевременностью их выявления.

Клинические осложнения и исходы.

Наиболее частыми причинами перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии были болевой синдром (62,8%), цитопения/аплазия (46,8%), диспепсический синдром (45,2%) и геморрагический синдром (40,4%). В подавляющем большинстве случаев (85,1%) отмечалось сочетание трёх и более причин, что отражает полисиндромный характер ухудшения состояния. Наибольший риск летальности ассоциировался с сепсисом, дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточностью, цитопенией, отёчным и геморрагическим синдромами.

Органная дисфункция как маркер риска.

Интегральный показатель «любая органная дисфункция» имел достоверную связь с летальностью ($p=0,004$; ОШ=1,4; 95% ДИ 1,28–1,56). Летальные исходы регистрировались исключительно у пациентов с наличием органной дисфункции, что подтверждает её критическое значение для прогноза. Ограниченная прогностическая способность шкалы PEWS по отношению к детям с острым лимфобластным лейкозом.

Более чем у половины пациентов (52,4%) за сутки до перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии суммарный балл PEWS находился в пределах низких и умеренных значений (1–4), несмотря на последующее развитие критического состояния. Это подтверждает ограниченную чувствительность стандартной шкалы у онкогематологических пациентов. При этом ряд субъективных жалоб и клинических синдромов, включая болевой, диспепсический и отёчный, продемонстрировали достоверную ассоциацию с

развитием органной дисфункции (ОШ 2,77; 1,64 и 2,8 соответственно; $p < 0,05$), что подчёркивает их прогностическую значимость на докритическом этапе. Даже в подгруппе пациентов с PEWS 3–4 балла отмечалась высокая потребность в интенсивной терапии: трансфузионная поддержка требовалась в 77,1% случаев, вазоактивная терапия — в 20,2%, искусственная вентиляция лёгких — в 14,9%, а летальность достигала 10,8%.

Преимущества модифицированной шкалы M-PEWS.

На основании ретроспективного анализа были выделены дополнительные клинические синдромы (болевой, геморрагический, отёчный, диспепсический) и лабораторные показатели (СРБ, мочевины, креатинин, лейкоциты), обладающие прогностической значимостью. Лабораторный анализ показал, что маркеры системного воспалительного ответа и нарушения функции органов формируются уже на докритическом этапе и прогрессируют к моменту перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии. Достоверно увеличивалась частота гиперазотемии (с 44,1% до 60,8%), повышения уровня креатинина (с 10,8% до 16,1%) и С-реактивного белка (с 87,5% до 91%). В многофакторной модели уровень С-реактивного белка (ОШ=1,02; $p < 0,001$) и креатинина (ОШ=1,02; $p = 0,01$) сохранили независимую прогностическую значимость в отношении развития органной дисфункции. ROC-анализ подтвердил высокую дискриминационную способность M-PEWS ($AUC = 0,81$), значительно превышающую стандартную PEWS ($AUC = 0,63$). При пороговом значении ≥ 9 балла чувствительность составила 90,6%, специфичность — 73,5%.

Клиническая применимость.

Применение модифицированной шкалы M-PEWS в проспективной части исследования сопровождалось снижением частоты органной дисфункции (39,4% против 63,4%; $p = 0,01$), уменьшением потребности в искусственной вентиляции лёгких (16,7% против 31,7%; $p = 0,03$) и снижением летальности (9,1% против 19,5%), что подтверждает её клиническую эффективность.

Таким образом, результаты диссертационного исследования подтверждают, что модифицированная шкала M-PEWS является клинически обоснованным, информативным и прогностически значимым инструментом оценки тяжести состояния у детей с острым лимфобластным лейкозом. Её применение способствует более раннему выявлению ухудшения состояния, повышению обоснованности решений о переводе в отделение интенсивной терапии и потенциально может способствовать снижению частоты тяжёлых осложнений и неблагоприятных исходов.

Выводы

1. Установлено, что клиническое ухудшение у детей с острым лимфобластным лейкозом носит полисиндромный характер и в большинстве случаев развивается постепенно, с формированием клинических признаков до перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии. Показано, что органная дисфункция является ключевым и универсальным предиктором неблагоприятного исхода, при этом летальные исходы регистрируются исключительно у пациентов с её наличием ($p=0,004$; ОШ=1,4). Выявлена достоверная ассоциация отдельных клинических синдромов (респираторного, отёчного, геморрагического) с развитием органной дисфункции, что подтверждает наличие «терапевтического окна» для раннего вмешательства.
2. Показано, что стандартная шкала PEWS относительно обладает ограниченной чувствительностью у детей с ОЛЛ: у 52,4% пациентов за 24 часа до перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии значения шкалы оставались в диапазоне 3–4 балла, несмотря на последующее развитие критического состояния. Выявлен феномен «скрытой тяжести» при значениях 3–4 балла, при которых сохраняется высокая потребность в интенсивной терапии (ИБЛ - 14,9%, вазопрессорная поддержка - 0,2%) и значимая летальность (10,8%).
3. Обоснована и реализована модификация шкалы PEWS с включением клинических синдромов и лабораторных показателей. Однофакторный логистический анализ показал, что температура тела (ОШ=1,84; $p=0,02$), мочевины (ОШ=1,16; $p=0,003$), СРБ (ОШ=1,02; $p<0,001$), креатинин (ОШ=1,62; $p=0,01$), а также болевой (ОШ=2,27; $p=0,02$), геморрагический (ОШ=2,87; $p=0,008$), диспепсический (ОШ=1,91; $p=0,05$) и отёчный синдромы (ОШ=2,5; $p=0,01$) ассоциированы с развитием органной дисфункции. Показано, что указанные параметры отражают ключевые патогенетические механизмы (системное воспаление, нарушения гемостаза, интоксикацию), не учитываемые в стандартной шкале.
4. Доказано, что модифицированная шкала M-PEWS обладает высокой диагностической точностью в прогнозировании клинического ухудшения ($AUC=0,81$; 95% ДИ 0,71–0,91), значительно превосходя стандартную шкалу PEWS ($AUC=0,63$; $p<0,001$). При пороговом значении 10 баллов чувствительность составила 90,6%, специфичность — 73,5%. Применение шкалы позволило обеспечить более раннюю стратификацию риска ($p=0,01$), снизить частоту органной дисфункции (39,4% против 63,4%; $p=0,01$), потребность в ИБЛ (16,7% против 31,7%; $p=0,03$) и летальность (9,1% против 19,5%). На основе полученных данных разработан алгоритм клинических действий, обеспечивающий раннюю идентификацию пациентов группы высокого риска и своевременную эскалацию медицинской помощи.

Практические рекомендации

1. Использование шкалы в клинической практике

Модифицированная шкала M-PEWS рекомендуется для динамического мониторинга состояния детей с острым лимфобластным лейкозом на этапе стационарного лечения, включая профильные гематологические отделения.

2. Целевая группа пациентов

Применение шкалы у детей с острым лимфобластным лейкозом вне отделения реанимации позволяет обеспечить раннюю диагностику клинического ухудшения, повысить качество медицинской помощи, своевременно предупредить развитие осложнений и снизить риск неблагоприятных исходов.

3. Интерпретация результатов и клиническая тактика

Результаты оценки по шкале должны использоваться для стратификации пациентов по степени риска ухудшения с последующей коррекцией тактики наблюдения и лечения, включая раннее привлечение реаниматолога при высоких значениях.

4. Подготовка медицинского персонала

Для эффективного применения шкалы требуется обучение врачей профильных отделений принципам стратификации риска на основе совокупной оценки клинического состояния и лабораторных показателей. Особое внимание следует уделять формированию навыков раннего распознавания полисиндромного ухудшения.

5. Организационные аспекты внедрения

Рекомендуется внедрение шкалы в практику медицинских организаций с последующей апробацией путём пересмотра внутренних регламентирующих документов, определяющих показания и порядок перевода пациентов в отделение реанимации и интенсивной терапии.

6. Образовательное внедрение

Целесообразно включение принципов применения модифицированной шкалы в программы: курсов повышения квалификации врачей педиатрического и онкологического профиля; подготовки врачей в рамках резидентуры (педиатрия, онкогематология).

По результатам проведённого исследования по данной теме были разработаны методические рекомендации, посвящённые современным подходам к диагностике и лечению детей с острым лимфобластным лейкозом в системе первичной медико-санитарной помощи и стационарных учреждений. В них отражён акцент на раннем выявлении клинического ухудшения, внедрении систематизированного bedside-мониторинга для динамической оценки состояния пациентов и оптимизации маршрутизации, что подтверждает практическую направленность и прикладную значимость полученных результатов.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- 1 Malard F., Mohty M. Acute lymphoblastic leukaemia. // Lancet. – 2020. – Vol. 395. – P.1146-1162. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)33018-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)33018-1). 07.01.2023
- 2 Zhang J., Walsh M.F., Wu G., Edmonson M.N., Gruber T.A., Easton J., Hedges D., Ma X., Zhou X., Yergeau D.A., Wilkinson M.R., Vadodaria B., Chen X., McGee R.B., Hines-Dowell S., Nuccio R., Quinn E., Shurtleff S.A., Rusch M., Patel A., Becksfort J.B., Wang S., Weaver M.S., Ding L., Mardis E.R., Wilson R.K., Gajjar A., Ellison D.W., Pappo A.S., Pui C.H., Nichols K.E., Downing J.R. Germline Mutations in Predisposition Genes in Pediatric Cancer. // N Engl J Med. – 2015. – Vol. 373(24) – P. 2336-2346. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1508054>. 08.01.2023
- 3 Hunger S.P., Mullighan C.G. Acute lymphoblastic leukemia in children // New England Journal of Medicine. Massachusetts Medical Society. – 2015. – Vol. 373, №16. – P. 1541–1552. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1400972>. 08.01.2023
- 4 Cooper S.L., Brown P.A. Treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia // Pediatric Clinics of North America. – 2015. – Vol. 62, № 1. – P. 61–73. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2014.09.006>. 12.01.2023
- 5 Steliarova-Foucher E., Colombet M., Ries LAG., Moreno F., Dolya A., Bray F., Hesselting P., Shin H.Y., Stiller C.A. International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-based registry study // Lancet Oncol. – 2017. – Vol. 18(6). – P. 719-731. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30369-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30369-8). 14.01.2023
- 6 Рыков М.Ю., Поляков В.Г. Клинические проявления и диагностика злокачественных новообразований у детей: что необходимо знать педиатру. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – Вып. 62(5). – С. 69-79. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2017-62-5-69-79>. 15.01.2023
- 7 Lam C.G., Howard S.C., Bouffet E., Pritchard-Jones K. Science and health for all children with cancer // Science. – 2019. – Vol. 363. – P. 1182-1186. <https://doi.org/10.1126/science.aaw4892>. 17.01.2023
- 8 Chapman S.M., Wray J., Oulton K., Peters M.J. Systematic review of pediatric track and trigger systems for hospitalized children // Resuscitation. – 2016. – Vol. 109. – P. 87-109. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2016.07.230>. 17.01.2023
- 9 Саатова Г.М., Михайлова В.В., Кабаева Д.Д. Факторы риска развития осложнений при пневмонии у детей // Бюллетень науки и практики. – 2020. – Т. 6, №12. – С. 241-247. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/61/24>. 18.01.2023.
- 10 Рыков М.Ю., Севрюков Д.Д., Вилкова А.С. Злокачественные новообразования у детей: клинические проявления и диагностика // Вопр. Современ. Педиатр. – 2017. – Т. 16(5). – С. 370-382. <https://doi.org/10.15690/vsp.v16i5.1801>. 20.01.2023
- 11 Уткузова М.А., Белоусова М.В., Прусаков В.Ф., Уткузов А.А. Опухоли головного мозга у детей: важность онконастороженности и особенности диагностики с позиции детского невролога // Поволжск. онкол. вестник. – Т. 10, №1. – 2019. – С. 7-16. <https://cyberleninka.ru/article/n/opuholi-golovnogo-mozga-u->

[detey-vazhnost-onkonastorozhennosti-i-osobennosti-diagnostiki-s-pozitsii-detskogo-nevrologa](#). 20.01.2023

12 Demmel K.M., Williams L., Flesch L. Implementation of the pediatric early warning scoring system on a pediatric hematology/oncology unit // J. Pediatr. Oncol. Nurs. – 2010. – Vol. 27(4). – P. 229-240. <https://doi.org/10.1177/1043454209358410>. 21.01.2023

13 van Vliet M., van den Boogaard M., Donnelly J.P., Evers A.W., Blijlevens N.M., Pickkers P. Long-term health related quality of life following intensive care during treatment for haematological malignancies. // PLoS One. – 2014. – Vol.9(1). – Art.no. 87779. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087779>. 22.01.2023

14 Rodriguez -Galindo C., Friedrich P., Morrissey L., Frazier L. Global challenges in pediatric oncology // Curr. Opin. Pediatr. – 2013. – Vol. 25. – P. 3-15. <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e32835c1cbe>. 22.01.2023

15 Bonafide C.P., Localio A.R., Roberts K.E., Nadkarni V.M., Weirich C.M., Keren R. Impact of rapid response system implementation on critical deterioration events in children // JAMA Pediatr. – 2014. – Vol. 168(1). – P. 25-33. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2013.3266>. 24.01.2023

16 Panesar R., Polikoff L.A., Harris D., Mills B., Messina C., Parker M.M. Characteristics and outcomes of pediatric rapid response teams before and after mandatory triggering by an elevated Pediatric Early Warning System (PEWS) score // Hosp. Pediatr. – 2014. – Vol. 4(3). – P. 135-140. <https://doi.org/10.1542/hpeds.2013-0062>. 24.01.2023

17 Ralston M.E., Day L.T., Slusher T.M., Musa N.L., Doss H.S. Global paediatric advanced life support: improving child survival in limited-resource settings // Lancet. – 2013. – Vol. 381(9862). – P. 256-265. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61191-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61191-X). 25.01.2023

18 Skaletzky S.M., Raszynski A., Totapally B.R. Validation of a modified pediatric early warning system score: a retrospective case-control study // Clin. Pediatr. – 2012. – Vol. 51(5). – P. 431-435. <https://doi.org/10.1177/0009922811430342>. 27.01.2023

19 McLellan M.C., Gauvreau K., Connor J.A. Validation of the Cardiac Children's Hospital Early Warning Score: an early warning scoring tool to prevent cardiopulmonary arrests in children with heart disease // Congenit. Heart Dis. – 2014. – Vol. 9(3). – P. 194-202. <https://doi.org/10.1111/chd.12132>. 27.01.2023

20 McLellan M.C., Gauvreau K., Connor J.A. Validation of the Children's Hospital Early Warning System for Critical Deterioration Recognition // J. Pediatr. Nurs. – 2017 – Vol. 32. – P. 52-58. <https://doi.org/10.1016/j.pedn.2016.10.005>. 30.01.2023

21 You D., Hug L., Ejdemyr S., Idele P., Hogan D., Mathers C., Gerland P., New J.R., Alkema L. Global, regional, and national levels and trends in under-5 mortality between 1990 and 2015, with scenario-based projections to 2030: a systematic analysis by the UN inter-agency Group for Child Mortality Estimation // Lancet. – 2015. – Vol.

386(10010). – P. 2275-2286. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00120-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00120-8). 01.02.2023

22 Demaret P., Pettersen G., Hubert P., Teira P., Emeriaud G. The critically-ill pediatric hemato-oncology patient: epidemiology, management, and strategy of transfer to the pediatric intensive care unit // *Ann. Intens. Care.* – 2012. – Vol. 2. – Art. no. 14. <https://doi.org/10.1186/2110-5820-2-14>. 02.02.2023

23 Parshuram C.S., Duncan H.P., Joffe A.R., Farrell C.A., Lacroix J.R., Middaugh K.L., Hutchison J.S., Wensley D., Blanchard N., Beyene J., Parkin P.C. Multicentre validation of the bedside paediatric early warning system score: a severity of illness scores to detect evolving critical illness in hospitalised children // *Crit. Care.* – 2011. – Vol. 15(4). – P. 184. <https://doi.org/10.1186/cc10337>. 02.02.2023

24 Olson D., Preidis G.A., Milazi R., Spinler J.K., Lufesi N., Mwansambo C., Hosseinipour M.C., McCollum E.D. Task shifting an inpatient triage, assessment and treatment programme improves the quality of care for hospitalised Malawian children // *Trop. Med. Int. Health.* – 2013. – Vol. 18(7). – P. 879-886. <https://doi.org/10.1111/tmi.12114>. 03.02.2023

25 Sefton G., McGrath C., Tume L., Lane S., Lisboa P.J., Carrol E.D. What impact did a Paediatric Early Warning system have on emergency admissions to the paediatric intensive care unit? An observational cohort study // *Intens. Crit. Care Nurs.* – 2015. – Vol. 31(2). – P. 91-99. <https://doi.org/10.1016/j.iccn.2014.01.001>. 03.02.2023

26 Agulnik A., Forbes P.W., Stenquist N., Rodriguez-Galindo C., Kleinman M. Validation of a Pediatric Early Warning Score in Hospitalized Pediatric Oncology and Hematopoietic Stem Cell Transplant Patients // *Pediatr. Crit. Care Med.* – 2016. – Vol. 17(4). – P. 146-153. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000000662>. 05.02.2023
Agulnik A., Robles L.N.M., Forbes P.W., Soberanis Vasquez D.J., Mack R., Antillon-Klussmann F., Kleinman M., Rodriguez-Galindo C. Improved outcomes after successful implementation of a pediatric early warning system (PEWS) in a resource-limited pediatric oncology hospital // *Cancer.* – 2017. – Vol. 123(15) – P. 2965-2974. <https://doi.org/10.1002/cncr.30664>. 05.02.2023

27 Agulnik A., Antillon-Klussmann F., Soberanis Vasquez DJ., Arango R., Moran E., Lopez V., Rodriguez-Galindo C., Bhakta N. Cost-benefit analysis of implementing a pediatric early warning system at a pediatric oncology hospital in a low-middle income country // *Cancer.* – 2019. – Vol. 125(22). – P. 4052-4058. <https://doi.org/10.1002/cncr.32436>. 07.02.2023

28 Agulnik A., Gossett J., Carrillo A.K., Kang G., Morrison R.R. Abnormal Vital Signs Predict Critical Deterioration in Hospitalized Pediatric Hematology-Oncology and Post-hematopoietic Cell Transplant Patients // *Front. Oncol.* – 2020. – Vol. 10. – Art. no. 354. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00354>. 07.02.2023

29 Saron H., Carter B., Siner S., Preston J., Peak M., Mehta F., Lane S., Lambert C., Jones D., Hughes H., Harris J., Evans L., Dee S., Eyton-Chong C.K., Carrol E.D., Sefton G. Parents' experiences and perceptions of the acceptability of a whole-hospital, pro-active electronic pediatric early warning system (the DETECT study): A

qualitative interview study // *Front. Pediatr.* – 2022. – Vol. 10. – Art. no. 954738. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.954738>. 08.02.2023

30 Graetz D., Kaye E.C., Garza M., Ferrara G., Rodriguez M., Soberanis Vásquez D.J., Méndez Aceituno A., Antillon-Klussmann F., Gattuso J.S., Mandrell B.N., Baker J.N., Rodriguez-Galindo C., Mack J.W., Agulnik A. Qualitative Study of Pediatric Early Warning Systems' Impact on Interdisciplinary Communication in Two Pediatric Oncology Hospitals With Varying Resources // *JCO Glob. Oncol.* – 2020. – Vol. 6. – P. 1079-1086. <https://doi.org/10.1200/GO.20.00163>. 08.02.2023

31 Gillipelli S.R., Kaye E.C., Garza M., Ferrara G., Rodriguez M., Soberanis Vasquez DJ., Mendez Aceituno A., Antillón-Klussmann F., Gattuso J.S., Mandrell B.N., Baker J.N., Rodriguez-Galindo C., Agulnik A., Graetz D.E. Pediatric Early Warning Systems (PEWS) improve provider-family communication from the provider perspective in pediatric cancer patients experiencing clinical deterioration // *Cancer Med.* – 2023. – Vol. 12(3). – P. 3634-3643. <https://doi.org/10.1002/cam4.5210>. 09.02.2023

32 Agulnik A., Cárdenas A., Carrillo A.K., Bulsara P., Garza M., Alfonso Carreras Y., Alvarado M., Calderón P., Díaz R., de León C., Del Real C., Huitz T., Martínez A., Miralda S., Montalvo E., Negrín O., Osuna A., Perez Fermin C.K., Pineda E., Soberanis D., Juárez Tobias M.S., Lu Z., Rodriguez-Galindo C. EVAT Study Group. Clinical and organizational risk factors for mortality during deterioration events among pediatric oncology patients in Latin America: A multicenter prospective cohort // *Cancer.* – 2021. – Vol. 127(10). – P. 1668-1678. <https://doi.org/10.1002/cncr.33411>. 09.02.2023

33 Agulnik A., Malone S., Puerto-Torres M., Gonzalez-Ruiz A., Vedaraju Y., Wang H., Graetz D., Prewitt K., Villegas C., Cardenas-Aguierre A., Acuna C., Arana A.E., Díaz R., Espinoza S., Guerrero K., Martínez A., Mendez A., Montalvo E., Soberanis D., Torelli A., Quelal J., Villanueva E., Devidas M., Luke D., McKay V. EVAT Study Group. Reliability and validity of a Spanish-language measure assessing clinical capacity to sustain Paediatric Early Warning Systems (PEWS) in resource-limited hospitals // *BMJ Open.* – 2021. – Vol. 11(10). – Art. no. e053116. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-053116>. 11.02.2023

34 Agulnik A., Ferrara G., Puerto-Torres M., Gillipelli S.R., Elish P., Muniz-Talavera H., Gonzalez-Ruiz A., Armenta M., Barra C., Diaz R., Hernandez C., Juárez Tobias S., de Jesus Loeza J., Mendez A., Montalvo E., Penafiel E., Pineda E., Graetz D.E. Assessment of Barriers and Enablers to Implementation of a Pediatric Early Warning System in Resource-Limited Settings // *JAMA Netw. Open.* – 2022. – Vol. 5(3). – Art. no. e221547. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.1547>. 11.02.2023

35 Soeteman M., Kappen T.H., van Engelen M., Kilsdonk E., Koomen E., Nieuwenhuis E.E.S., Tissing W.J.E., Fiocco M., van den Heuvel-Eibrink M., Wösten-van Asperen R.M. Identifying the critically ill paediatric oncology patient: a study protocol for a prospective observational cohort study for validation of a modified Bedside Paediatric Early Warning System score in hospitalised paediatric oncology

patients // BMJ Open. – 2021. – Vol. 11(5). – Art. no. e046360. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-046360>. 15.02.2023

36 Stotts J.R., Lyndon A., Chan G.K., Bekmezian A., Rehm R.S. Nursing surveillance for deterioration in pediatric patients: an integrative review // J. Pediatr. Nurs. – 2020. – Vol. 50. – P. 59–74. <https://doi.org/10.1016/j.pedn.2019.10.008>. 15.02.2023

37 Daw W., Kaur R., Delaney M., Elphick H. Respiratory rate is an early predictor of clinical deterioration in children // Pediatr. Pulmonol. – 2020. – Vol. 55(8). – P. 2041-2049. <https://doi.org/10.1002/ppul.24853>. 19.02.2023

38 Roland D., Stilwell P.A., Fortune P-M., Alexander J., Clark S.J., Kenny S. Case for change: a standardised inpatient paediatric early warning system in England // Arch. Dis. Child. – 2021. – Vol. 106. – P. 648–651. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2020-320466>. 19.02.2023

39 Gawronski O., Ciofi degli Atti M.L., Di Ciommo V., Cecchetti C., Bertaina A., Tiozzo E., Raponi M. Accuracy of bedside paediatric early warning system (BedsidePEWS) in a pediatric stem cell transplant unit // J. Pediatr. Oncol. Nurs. – 2016. – Vol. 33. – P. 249-256. <https://doi.org/10.1177/1043454215600154>. 19.02.2023

40 Lambert V., Matthews A., MacDonell R., Fitzsimons J. Paediatric early warning systems for detecting and responding to clinical deterioration in children: a systematic review // BMJ Open. – 2017. – Vol. 7. – Art. no. e014497. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-014497>. 24.01.2023. 23.02.2023

41 Duncan H.P., Fule B., Rice I., Sitch A.J., Lowe D. Wireless monitoring and real-time adaptive predictive indicator of deterioration // Sci. Rep. – 2020. – Vol. 10. – Art. no. 11366. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-67835-4>. 28.02.2023

42 Trubey R., Huang C., Lugg-Widger F.V., Hood K., Allen D., Edwards D., Lacy D., Lloyd A., Mann M., Mason B., Oliver A., Roland D., Sefton G., Skone R., Thomas-Jones E., Tume L.N., Powell C. Validity and effectiveness of paediatric early warning systems and track and trigger tools for identifying and reducing clinical deterioration in hospitalised children: a systematic review // BMJ Open. – 2019. – Vol. 9(5). – Art. no. e022105. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-022105>. 28.02.2023

43 Duncan H., Hudson A.P. Implementation of a paediatric early warning system as a complex health technology intervention // Arch. Dis. Child. – 2021. – Vol. 106(3). – P. 215-218. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2020-318795>. 03.03.2023

44 Gawronski O., Ferro F., Cecchetti C., Ciofi Degli Atti M., Dall'Oglio I., Tiozzo E., Raponi M. Adherence to the bedside paediatric early warning system (BedsidePEWS) in a pediatric tertiary care hospital // BMC Health Serv Res. – 2021. – Vol. 21(1). – Art. no. 852. <https://doi.org/10.1186/s12913-021-06809-2>. 03.03.2023

45 Jensen C.S., Nielsen P.B., Olesen H.V., Kirkegaard H., Aagaard H. Pediatric early warning score systems, nurses' perspective – a focus group study // J. Pediatr. Nurs. – 2018. – Vol. 41. – P. e16-22. <https://doi.org/10.1016/j.pedn.2018.02.004>. 06.03.2023

46 Sefton G., Lane S., Killen R., Black S., Lyon M., Ampah P., Sproule C., Loren-Gosling D., Richards C., Spinty J., Holloway C., Davies C., Wilson A., Chean C.S.,

Carter B., Carrol E.D. Accuracy and Efficiency of Recording Pediatric Early Warning Scores Using an Electronic Physiological Surveillance System Compared With Traditional Paper-Based Documentation // *Comput. Inform. Nurs.* – 2017. – Vol. 35(5). – P. 228-236. <https://doi.org/10.1097/CIN.0000000000000305>. 05.03.2023

47 Whewey J., Stilwell P.A., Cook A., Roland D. A preimplementation survey for a standardised approach to paediatric early warning systems // *Arch. Dis. Child.* – 2021. – Vol. 106. – P. 620-622. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2020-319100>. 07.03.2023

48 Lang A., Simmonds M., Pinchin J., Sharples S., Dunn L., Clarke S., Bennett O., Wood S., Swinscoe C. The Impact of an Electronic Patient Bedside Observation and Handover System on Clinical Practice: Mixed-Methods Evaluation // *JMIR Med. Inform.* – 2019. – Vol. 7(1). – Art. no. e11678. <https://doi.org/10.2196/11678>. 13.03.2023

49 Allen D., Lloyd A., Edwards D., Hood K., Huang C., Hughes J., Jacob N., Lacy D., Moriarty Y., Oliver A., Preston J., Sefton G., Sinha I., Skone R., Strange H., Taiyari K., Thomas-Jones E., Trubey R., Tume L., Powell C., Roland D. Development, implementation and evaluation of an evidence-based paediatric early warning system improvement programme: the PUMA mixed methods study // *BMC Health Serv. Res.* – 2022. – Vol. 22(1). – Art. no. 9. <https://doi.org/10.1186/s12913-021-07314-2>. 13.03.2023

50 Alzawad Z., Lewis F.M., Kantrowitz-Gordon I., Howells A.J. A qualitative study of parents' experiences in the pediatric intensive care unit: riding a roller coaster // *J. Pediatr. Nurs.* – 2020. – Vol. 51. – P. 8-14. <https://doi.org/10.1016/j.pedn.2019.11.015>. 15.03.2023

51 Brady P.W., Giambra B.K., Sherman S.N., Clohessy C., Loechtenfeldt A.M., Walsh K.E., Shah S.S., Lannon C. The parent role in advocating for a deteriorating child: a qualitative study // *Hosp. Pediatr.* – 2020. – Vol. 10. – P. 728-742. <https://doi.org/10.1542/hpeds.2020-0065>. 15.03.2023

52 Gawronski O., Parshuram C., Cecchetti C., Tiozzo E., Ciofi Degli Atti M.L., Dall'Oglio I., Scarselletta G., Offidani C., Raponi M., Latour J.M. Qualitative study exploring factors influencing escalation of care of deteriorating children in a children's hospital // *BMJ Paediatr. Open.* – 2018. – Vol. 2(1). – Art. no. e000241. <https://doi.org/10.1136/bmjpo-2017-000241>. 16.03.2023

53 Копытова Е.В., Спичак И.И., Агульник А., Пристанскова 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 (РЖДГиО)*. – 2018. – Вып. 5(1). – С. 17-33. <https://doi.org/10.17650/2311-1267-2018-5-1-17-33>. 16.03.2023

54 Children's Hospital of Philadelphia. Acute lymphoblastic leukemia (ALL) // www.chop.edu/conditions-diseases/acute-lymphoblastic-leukemia-all. 18.03.2023.

55 Berry D.A., Zhou S., Higley H., Mukundan L., Fu S., Reaman G.H., Wood B.L., Kelloff G.J., Jessup J.M., Radich J.P. Association of Minimal Residual Disease With Clinical Outcome in Pediatric and Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: A Meta-analysis. // JAMA Oncol. – 2017. – Vol.3(7). – Art. no. 170580. <https://doi.10.1001/jamaoncol.2017.0580>. 13.03.2023

56 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. – 2023. – Vol. 9. – Art. no. 2200288. <https://doi.10.1200/GO.22.00288>. 25.03.2023

57 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.10.1038/s41598-020-78114-7>. 25.03.2023

58 Dai Q., Zhang G., Yang H., Wang Y., Ye L., Peng L., Shi R., Guo S., He J., Jiang Y. Clinical features and outcome of pediatric acute lymphoblastic leukemia with low peripheral blood blast cell count at diagnosis // Medicine (Baltimore). – 2021. – Vol.100(4). – Art. no. 24518. <https://doi.10.1097/MD.00000000000024518>. 25.03.2023

59 Alves F.S., Xabregas L.A., Kerr M.W.A., Souza G.L., Pereira D.S., Magalhães-Gama F., Santiago M.R.R., Garcia N.P., Tarragô A.M., Ogusku M.M., Sadahiro A., Malheiro A., Costa A.G. Genetic polymorphisms of inflammasome genes associated with pediatric acute lymphoblastic leukemia and clinical prognosis in the Brazilian Amazon // Sci. Rep. – 2021. – Vol. 11(1). – Art. no. 9869. <https://doi.10.1038/s41598-021-89310-4>. 28.03.2023

60 Shen D., Liu L., Xu X., Song H., Zhang J., Xu W., Zhao F., Liang J., Liao C., Wang Y., Xia T., Wang C., Lou F., Cao S., Qin J., Tang Y. Spectrum and clinical features of gene mutations in Chinese pediatric acute lymphoblastic leukemia // BMC Pediatr. – 2023. – Vol. 23(1). – Art. no. 62. <https://doi.10.1186/s12887-023-03856-y>. 28.03.2023

61 Burke W., Thummel K. Precision medicine and health disparities: The case of pediatric acute lymphoblastic leukemia // Nurs. Outlook. – 2019. – Vol. 67(4). – P. 331-336. <https://doi.10.1016/j.outlook.2019.05.003>. 07.04.2023

62 Jung M., Schieck M., Hofmann W., Tauscher M., Lentjes J., Bergmann A., Stelter M., Möricke A., Alten J., Schlegelberger B., Schrappe M., Zimmermann M., Stanulla M., Cario G., Steinemann D. Frequency and prognostic impact of PAX5 p.P80R in pediatric acute lymphoblastic leukemia patients treated on an AIEOP-BFM ALL protocol // Genes Chromosomes Cancer. – 2020. – Vol. 59(11). – P. 667-671. <https://doi.10.1002/gcc.22882>. 14.04.2023

63 Chu J., Cai H., Cai J., Bian X., Cheng Y., Guan X., Chen X., Jiang H., Zhai X., Fang Y., Zhang L., Tian X., Zhou F., Wang Y., Wang L., Li H., Kwan Alex L.W., Yang M., Yang H., Zhan A., Wang N., Hu S. Prognostic significance of steroid response in pediatric acute lymphoblastic leukemia: The CCCG-ALL-2015 study //

Front. Oncol. – 2022. – Vol. 12. – Art. no. 1062065.
<https://doi.10.3389/fonc.2022.1062065> 04.05.2023

64 Brown A.L., Raghubar K.P., Taylor O.A., Bernhardt M.B., Kahalley L.S., Pan W., Lupo P.J., Hockenberry M.J., Scheurer M.E. Prospective patient-reported symptom profiles associated with pediatric acute lymphoblastic leukemia relapse // Support Care Cancer. – 2021. – Vol. 29(5) – P. 2455-2464. <https://doi.10.1007/s00520-020-05773-7>. 07.05.2023

65 Liu F., Chen X.J., Guo Y., Yang W.Y., Chen X., Zhang X.Y., Zhang R.R., Ren Y.Y., Zhu X.F. [Efficacy and prognostic factors of the chemotherapy regimen of CCLG-ALL-2008 on pediatric acute lymphoblastic leukemia with ETV6-RUNX1 rearrangement] // Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi. – 2020. – Vol. 41(11). – P. 896-902. [in Chinese]. <https://doi.10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.11.003>. 07.05.2023

66 Küpfer L., Meng B., Laurent D., Zimmermann M., Niggli F., Bourquin J.P., Malene I. Treatment of children with acute lymphoblastic leukemia in Cambodia // Pediatr. Blood Cancer. – 2021. – Vol. 68(10). – Art. no. 29184. <https://doi.10.1002/pbc.29184>. 16.05.2023

67 Nearing J.T., Connors J., Whitehouse S., Van Limbergen J., Macdonald T., Kulkarni K., Langille M.G.I. Infectious Complications Are Associated With Alterations in the Gut Microbiome in Pediatric Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia // Front. Cell. Infect. Microbiol. – 2019. – Vol. 9. – Art. no. 28. <https://doi.10.3389/fcimb.2019.00028>. 20.05.2023

68 Kashef A., Khatibi T., Mehrvar A. Prediction of Cranial Radiotherapy Treatment in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Patients Using Machine Learning: A Case Study at MAHAK Hospital // Asian Pac. J. Cancer Prev. – 2020. – Vol. 21(11). – P. 3211–3219. <https://doi.10.31557/APJCP.2020.21.11.3211>. 24.05.2023

69 Zou Q., Ma S., Tian X., Cai Q. Comprehensive view on genetic features, therapeutic modalities and prognostic models in adult T-cell lymphoblastic lymphoma // Blood Sci. – 2022. – Vol. 4(3). – P. 155-160. <https://doi.10.1097/BS9.0000000000000114>. 24.05.2023

70 Rheingold S.R., Lingyun Ji., Xinxin Xu., Devidas M., Brown P.A., Gore L., Winick N.J., Carroll W.L., Hunger S., Raetz E.A., Loh M.L., Bhojwani D. Prognostic factors for survival after relapsed acute lymphoblastic leukemia (ALL): A Children's Oncology Group (COG) study // JCO. – 2019. – Vol. 37(15). – Art. no. 10008. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.10008. 06.06.2023

71 Roberts K.G. Genetics and prognosis of acute lymphoblastic leukemia in children vs adults // Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program. – 2018. – Vol. 2018(1). – P. 137-145. <https://doi.10.1182/asheducation-2018.1.137>. 06.06.2023.

72 Inaba H., Mullighan C.G. Pediatric acute lymphoblastic leukemia // Haematologica. – 2020. – Vol. 105(11). – P. 2524-2539. <https://doi.10.3324/haematol.2020.247031>. 06.06.2023

73 Vikramjit S.K., Noriko S., Janet M.Y. Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: Practice Essentials, Background, Pathophysiology – 2022. <https://emedicine.medscape.com/article/990113-overview>. 06.06.2023

74 Lee S.H.R., Yang W., Gocho Y., John A., Rowland L., Smart B., Williams H., Maxwell D., Hunt J., Yang W., Crews K.R., Roberts K.G., Jeha S., Cheng C., Karol S.E., Relling M.V., Rosner G.L., Inaba H., Mullighan C.G., Pui C.H., Evans W.E., Yang J.J. Pharmacotypes across the genomic landscape of pediatric acute lymphoblastic leukemia and impact on treatment response // Nat. Med. – 2023. – Vol. 29(1). – P. 170-179. <https://doi.10.1038/s41591-022-02112-7>. 11.06.2023

75 Dendir G., Awoke N., Alemu A., Sintayhu A., Eanga S., Teshome M., Zerfu M., Tila M., Dessu B.K., Efa A.G., Gashaw A. Factors Associated with the Outcome of a Pediatric Patients Admitted to Intensive Care Unit in Resource-Limited Setup: Cross-Sectional Study // Pediatric Health Med. Ther. – 2023. – Vol. 14. – P. 71-79. <https://doi.10.2147/PHMT.S389404>. 11.06.2023

76 Ungar S.P., Solomon S., Stachel A., Shust G.F., Clouser K.N., Bhavsar S.M., Lighter J. Hospital and ICU Admission Risk Associated With Comorbidities Among Children With COVID-19 Ancestral Strains // Clin. Pediatr. (Phila) – 2023. – Vol. 20. – Art. no. 99228221150605. <https://doi.10.1177/00099228221150605>. 14.06.2023

77 Caballero M., Faura A., Margarit A., Bobillo-Perez S., Català A., Alonso-Saladrigues A., Conde N., Balaguer M., Rives S., Jordan I. Outcomes for paediatric acute leukaemia patients admitted to the paediatric intensive care unit // Eur J Pediatr. – 2022. – Vol.181(3). – P.1037-1045. <https://doi.org/10.1007/s00431-021-04292-9>. 16.06.2023

78 Esposito S., Caramelli F., Principi N. What are the risk factors for admission to the pediatric intensive unit among pediatric patients with COVID-19? // Ital J. Pediatr. – 2021. – Vol. 47, № 1. – P. 1-4. <https://doi.10.1186/s13052-021-01057-w>. 16.06.2023

79 Prévost B., Retbi A., Binder-Foucard F., Borde A., Bruandet A., Corvol H., Gilleron V., Le Bourhis-Zaimi M., Lenne X., Muller J., Ouattara E., Séguret F., Tran Ba Loc P., Tezenas du Montcel S. Risk factors for admission to the pediatric critical care unit among children hospitalized with COVID-19 in France // Front. Pediatr. – 2022. – Vol. 10. – Art. no. 975826. <https://doi.10.3389/fped.2022.975826>. 17.06.2023

80 Allison B.L., Caitlin W.E., Yimei Li., Yuan-Shung V., Huang M.S., Brian T. F., D.O., Dean D., Richard A., Kelly D.G. Evaluation of hospital admission patterns in children receiving treatment for acute lymphoblastic leukemia: What does a typical leukemia experience look like? // Blood. – 2018. – Vol. 132 (Suppl. 1). – P. 4763. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-119970>. 20.06.2023

81 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. <https://doi.org/10.52532/2521-6414-2023-2-68-69-75>. 24.06.2023

82 Шервашидзе М.А., Валиев Т.Т. Совершенствование программ терапии острого лимфобластного лейкоза у детей: акцент на минимальную остаточную болезнь // Онкогематология. – 2020. – №15(3). – С.12-26. <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2020-15-3-12-26>. 25.07.2023.

83 Kurakbayev Y.B., Turdaliyeva B.S., Manzhueva L.N., Schukin V.V. Risk factors and early signs of critical conditions in children with acute lympho-blastic leukemia admitted to the intensive care unit // Онкология и Радиология Казахстана. – 2023. – №3 (69). – С. 38-46. <https://doi.org/10.52532/2521-6414-2023-3-69-38-46>. 01.08.2023

84 Безнос О.А., Гривцова Л.Ю., Попа А.В., Шервашидзе М.А., Серебрякова И.Н., Баранова О.Ю., Османов Е.А., Тупицын Н.Н. Определение минимальной остаточной болезни при В-линейных острых лимфобластных лейкозах с использованием подходов EuroFlow // Клини. онкогематол. – 2017. – № 10 (2). – С. 158-168 <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2017-10-2-158-168>. 01.08.2023

85 Чернышева О.А., Гривцова Л.Ю., Серебрякова И.Н., Купрышина Н.А., Шолохова Е.Н., Шервашидзе М.А., Палладина А.Д., Курдюков Б.В., Попа А.В., Тупицын Н.Н. Диагностика острых лимфобластных лейкозов из Т-линейных предшественников и подходы к мониторингу минимальной остаточной болезни // Клини. онкогематол. – 2019. – № 12(1). – С. 79-85 <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2019-12-1-79-85>. 05.08.2023

86 Беляева А.С., Ванько Л.В., Матвеева Н.К. Нейтрофильные гранулоциты, как регуляторы иммунитета. // Иммунология. – 2016. – № 37(2). – С. 129-133. <https://doi.org/10.18821/0206-4952-2016-37-2-129-133>. 05.08.2023

87 Валиев Т.Т. Лимфома Беркитта у детей: 30 лет терапии. // Педиатрия. – Ж. им. Г.Н. Сперанского. – 2020. – № 99(4). – С. 35–41. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-4-35-42>. 09.08.2023

88 American Cancer Society. Prognostic Factors in Childhood Leukemia (ALL or AML) // www.cancer.org/cancer/types/leukemia-in-children/detection-diagnosis-staging/prognostic-factors.html. 13.08.2023

89 Ranta S., Broman L.M., Abrahamsson J., Berner J., Fläring U., Hed Myrberg I., Kalzén H., Karlsson L., Mellgren K., Nilsson A., Norén-Nyström U., Palle J., von Schewelov K., Svahn J.E., Törnudd L., Heyman M., Harila-Saari A. ICU Admission in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia in Sweden: Prevalence, Outcome, and Risk Factors // Pediatr Crit. Care. Med. – 2021. – Vol. 22(12). – P. 1050-1060. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000002787>. 15.08.2023

90 Leahy A.B., Elgarten C.W., Li.Y., Huang Y.V., Fisher B.T., Delp D., Aplenc R., Getz K.D. Evaluation of Hospital Admission Patterns in Children Receiving Treatment for Acute Lymphoblastic Leukemia: What Does a Typical Leukemia Experience Look like? // Blood. – 2018. – Vol. 132(S1). – Art. no. 4763. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-119970>. 23.08.2023

91 Kalicińska E., Kuszczak B., Dębski J., Szukalski Ł., Wątek M., Strzała J., Rybka J., Czyż J., Lech-Marańda E., Zaucha J., Wróbel T. Hematological malignancies in Polish population: what are the predictors of outcome in patients

admitted to Intensive Care Unit? // Support. Care Cancer. – 2020. – Vol. 29. – P. 323-330. <https://doi.org/10.1007/s00520-020-05480-3>. 03.09.2023.

92 Bos M.M., Bakhshi-Raiez F., Dekker J.W., de Keizer N.F., de Jonge E. Outcomes of intensive care unit admissions after elective cancer surgery. // Eur J Surg Oncol. – 2013. – Vol.39(6). – P.584-592. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2013.02.014>. 05.09.2023

9394. Soares M., Salluh J.I., Azoulay E. Noninvasive ventilation in patients with malignancies and hypoxemic acute respiratory failure: a still pending question. // J Crit Care. – 2010. – Vol. 25(1). – P. 37-38. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2009.04.001>. 20.09.2023

94 Geerse D.A., Span L.F., Pinto-Sietsma S.J., van Mook W.N. Prognosis of patients with haematological malignancies admitted to the intensive care unit: Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) trend is a powerful predictor of mortality. // Eur J Intern Med. – 2011. – Vol. 22(1). – P. 57-61. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2010.11.003>. 25.09.2023

95 Reichner CA, Thompson JA, O'Brien S, Kuru T, Anderson ED. Outcome and code status of lung cancer patients admitted to the medical ICU. // Chest. – 2006. – Vol. 130(3). – P. 719-723. <https://doi.org/10.1378/chest.130.3.719>. 13.10.2023

96 Soares M., Salluh J.I.F., Torres V.B.L., Leal J.V.R., Spector N. Short- and long-term outcomes of critically ill patients with cancer and prolonged ICU length of stay. // Chest. – 2008. – Vol. 134(3). – P. 520-526. <https://doi.org/10.1378/chest.08-0359>. 19.10.2023

97 Souza-Dantas V.C., Salluh J.I.F., Soares M. Impact of neutropenia on the outcomes of critically ill patients with cancer: a matched case-control study. // Ann Oncol. – 2011. – Vol. 22(9). – P. 2094-2100. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq711>. 25.10.2023

98 Cárdenas-Turanzas M., Ensor J., Wakefield C., Zhang K., Wallace S.K., Price K.J., Nates J.L. Cross-validation of a Sequential Organ Failure Assessment score-based model to predict mortality in patients with cancer admitted to the intensive care unit. // J Crit Care. – 2012 – Vol. 27(6) – P. 673-680. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2012.04.018>. 08.11.2023

99 Rosolem M.M., Rabello L.S., Lisboa T., Caruso P., Costa R.T., Leal J.V., Salluh J.I., Soares M. Critically ill patients with cancer and sepsis: clinical course and prognostic factors. // J Crit Care. – 2012 – Vol. 27(3) – P. 301-307. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2011.06.014>. 13.11.2023.

100 Safran C., Bloomrosen M., Hammond W.E., Labkoff S., Markel-Fox S., Tang P.C., Detmer D.E., Expert Panel. Toward a national framework for the secondary use of health data: an American Medical Informatics Association White Paper. // J Am Med Inform Assoc. – 2007. – Vol. 14(1) – P. 1-9. <https://doi.org/10.1197/jamia.M2273>. 05.12.2023.

101 Angus D.C., Linde-Zwirble W.T., Lidicker J., Clermont G., Carcillo J., Pinsky M.R. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence,

outcome, and associated costs of care. // Crit Care Med. – 2001. – Vol. 29(7). – P.1303-1310. <https://doi.org/10.1097/00003246-200107000-00002>. 05.12.2023

102 Angus D.C., Barnato A.E., Linde-Zwirble W.T., Weissfeld L.A., Watson R.S., Rickert T., Rubenfeld G.D. Robert Wood Johnson Foundation ICU End-Of-Life Peer Group. Use of intensive care at the end of life in the United States: an epidemiologic study. // Crit Care Med. – 2004. – Vol. 32(3). – P. 638-643. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000114816.62331.08>. 11.12.2023

103 Taccone F.S., Artigas A.A., Sprung C.L., Moreno R., Sakr Y., Vincent J.L. Characteristics and outcomes of cancer patients in European ICUs. // Crit Care. – 2009. – Vol. 13(1): – Art. no. 15. <https://doi.org/10.1186/cc7713>. 15.12.2023

104 Soares M., Caruso P., Silva E., Teles J.M., Lobo S.M., Friedman G., Dal Pizzol F., Mello P.V., Bozza F.A., Silva U.V., Torelly A.P., Knibel M.F., Rezende E., Netto J.J., Piras C., Castro A., Ferreira B.S., Réa-Neto A., Olmedo P.B., Salluh J.I. Brazilian Research in Intensive Care Network (BRICNet). Characteristics and outcomes of patients with cancer requiring admission to intensive care units: a prospective multicenter study. // Crit Care Med. – 2010. – Vol.38(1) – P. 9-15. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181c0349e>. 19.12.2023.

105 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>. 23.12.2023

106 Куракбаев Е.Б., Турдалиева Б.С., Умбетов К.О., Сарсекбаев Е.С. Основные причины госпитализации в отделение интенсивной терапии детей с острым лимфобластным лейкозом: обзор литературы // Онкология и радиология Казахстана. – 2023. – № 4 (70). – С. 33–37. <https://doi.org/10.52532/2521-6414-2023-4-70>. 27.12.2023

107 The Ottawa Hospital. ICU Medical Conditions // www.ottawahospital.on.ca/en/clinical-services/my-icu-the-intensive-care-unit/icu-patients/icu-medical-conditions. 30.12.2023

108 Society of Critical Care Medicine. Critical Care Statistics <https://sccm.org/Communications/Critical-Care-Statistics>. 07.01.2024

109 Maeng C.V. Christiansen C.F., Liu K.D., Kamper P., Christensen S., Medeiros B.C., Østgård L.S.G. Factors associated with risk and prognosis of intensive care unit admission in patients with acute leukemia: a Danish nationwide cohort study // Leuk. Lymphoma. – 2022. – Vol. 63 (10). – P. 2290-2300. <https://doi.org/10.1080/10428194.2022.2074984>. 07.01.2024

110 McLaughlin K., Stojcevski A., Hussein A., Moudgil D., Woldie I., Hamm C. Patient vital signs in relation to ICU admission in treatment of acute leukemia: a retrospective chart review // Hematology. – 2021. – Vol. 26 (1). – P. 637-647. <https://doi.org/10.1080/16078454.2021.1966223>. 11.01.2024.

111 Robison J., Slamon N.B. A More Rapid, Rapid Response. // Pediatr Crit Care Med. – 2016. – Vol.17(9). – P.871–875. Available from: <https://journals.lww.com/00130478-201609000-00008>. 11.01.2024

- 112 Agarwal D., Alam S., Mazahir R., Singh RR., Maini B. Utility of Pediatric Early Warning Sign Score in Predicting Outcome of PICU Admissions at a Suburban Tertiary Care Hospital. // J Pediatr Intensive Care. – 2022. – <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0042-1759730>. 15.01.2024
- 113 Rickey L., Zhang A., Dean N. Use of Evidence-Based Vital Signs in Pediatric Early Warning Score to Predict Clinical Deterioration on Acute Care Units. // Clin Pediatr (Phila). – 2024 – Vol. 63(1). – P.126-134. <https://doi.org/10.1177/00099228231166264>. 15.01.2024
- 114 Margo C.E., Kang L., Filutowski O. Leukemia. In: Ophthalmic Pathology. Elsevier; – 2023. – Chapter 54 - Leukemia – P.341–346. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780323957885000418>. 15.01.2024
- 115 Gauthier M. La leucémie lymphoïde chronique. // La Rev Médecine Interne. – 2022. – Vol. 43(6). – P.356–364. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0248866322000315>. 19.01.2024
- 116 Tebbi C.K. Etiology of Acute Leukemia: A Review. // Cancers (Basel). – 2021. – Vol.13(9). – Art.no.2256. <https://www.mdpi.com/2072-6694/13/9/2256/> 19.01.2024
- 117 Paul S., Rausch C.R., Jain N., Kadia T., Ravandi F., DiNardo C.D., et al. Treating Leukemia in the Time of COVID-19. // Acta Haematol. – 2021. –Vol.144(2). – P.132–145. <https://www.karger.com/Article/FullText/508199>. 19.01.2024
- 118 Dong Y., Shi O., Zeng Q., Lu X., Wang W., Li Y., Wang Q. Leukemia incidence trends at the global, regional, and national level between 1990 and 2017. // Exp Hematol Oncol. – 2020. – Vol.9. <https://doi.org/10.1186/s40164-020-00170-6>. 20.01.2024
- 119 Glass J., Munker R. Multiple Myeloma. In: Paraproteinemia and Related Disorders. // Cham: Springer International Publishing; – 2007. – P. 271–278. https://doi.org/10.1007/978-1-59745-149-9_16. 23.01.2024
- 120 Jurczynszyn A., Charliński G., Vesole D.H. Supportive care in multiple myeloma. // Acta Haematol Pol. – 2022. – Vol. 53. – P.227–240. https://journals.viamedica.pl/acta_haematologica_polonica/article/view/91195. 23.01.2024
- 121 Veresniuk N. Reforming the Healthcare System to Sustainable Development Goals in the EU States. Econ Aff. – 2023. – Vol. 68(1s). – P.191–198. <http://ndpublisher.in/admin/issues/EAv68n1sv.pdf> . 26.01.2024.
- 122 Wallington-Beddoe C.T., Mynott R.L. Prognostic and predictive biomarker developments in multiple myeloma. // J Hematol Oncol. – 2021 – Vol.14(1). –151 p. <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01162-7>. 26.01.2024
- 123 Parekh I., Virani Z.A., Rajput P., Vora H., Tapiawala S., Shah B.V. An Unusual Presentation of Multiple Myeloma. // Indian J Nephrol. – 2022. – Vol. 32(1). – P.79-81. https://doi.org/10.4103/ijn.IJN_70_21. 30.01.2024.
- 124 Maltsev D.V. A case of persistent recurrent herpes zoster ophthalmicus in a patient with primary mannose binding lectin deficiency. // Oftalmol Zh. – 2021. –

Vol. 95(6). – P.64–68. <http://www.ozhurnal.com/en/archive/2021/6/11-fulltext>. 30.01.2024

125 Wang H., Balakrishna J.P., Pittaluga S., Jaffe E.S. Diagnosis of Hodgkin lymphoma in the modern era. // *Br J Haematol.* – 2019. – Vol. 184(1). – P. 45–59. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.15614>. 03.02.2024

126 Lin A.Y., Schnitter J.M., Gordon L.I. Immune Checkpoint Blockade for the Treatment of Hodgkin Lymphoma. // *ImmunoTargets Ther.* – 2022. – Vol.11(1). – Art.no.10. <https://doi.org/10.2147/ITT.S284988>. 05.02.2024.

127 Huang J., Pang W.S., Lok V., Zhang L., Lucero-Prisno D.E. 3rd, Xu W., Zheng Z.J., Elcarte E, Withers M, Wong MCS; NCD Global Health Research Group, Association of Pacific Rim Universities (APRU). Incidence, mortality, risk factors, and trends for Hodgkin lymphoma: a global data analysis. // *J Hematol Oncol.* – 2022. – Vol.15(1). – Art.no.57. <https://doi.org/10.1186/s13045-022-01281-9>. 09.02.2024.

128 Spînu Ș., Cismaru G., Boarescu P.M., Istratoaie S., Negru A.G., Lazea C., Căinap S.S., Iacob D., Grosu A.I., Saraci G., Burz C., Cismaru A.C. ECG Markers of Cardiovascular Toxicity in Adult and Pediatric Cancer Treatment. // *Dis Markers.* – 2021. – Art.no.6653971. P.10. <https://doi.org/10.1155/2021/6653971>. 11.02.2024

129 Jensen C.S., Aagaard H., Olesen H.V., Kirkegaard H. A multicentre, randomised intervention study of the Paediatric Early Warning Score: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* – 2017. – Vol. 18(1). – P. 267. <https://doi.org/10.1186/s13063-017-2011-7>. 11.02.2024

130 Geel J.A., Stevenson B.T., Jennings R.B., Krook L.E., Winnan S.J., Katz B.T., Fox T.J., Nyati L. Enough is not enough: Medical students' knowledge of early warning signs of childhood cancer. // *S Afr Med J.* – 2017. – Vol.107(7). – P. 585-589. <https://doi.org/10.7196/SAMJ.2017.v107i7.12211>. 14.02.2024

131 Kurakbayev Y., Umbetov K., Sarsekbayev Y., Turdaliyeva B., Manzhueva L., Kussainov A., Abdilova G. The Use of Paediatric Early Warning Signs to Detect Clinical Deterioration in Children with Oncohematological Diseases // *Salud, Ciencia y Tecnología.* – 2024. – Vol. 4. – P. 1294. <https://doi.org/10.56294/saludcyt2024.1294>. 16.06.2024.

132 Gillipelli S.R., Kaye E.C., Garza M., Ferrara G., Rodriguez M., Soberanis Vasquez D.J., Mendez Aceituno A., Antillón-Klussmann F., Gattuso J.S., Mandrell B.N., Baker J.N., Rodriguez-Galindo C., Agulnik A., Graetz D.E. Pediatric Early Warning Systems (PEWS) improve provider-family communication from the provider perspective in pediatric cancer patients experiencing clinical deterioration. *Cancer Med.* – 2023. – Vol. 12. – P.3634-3643. <https://doi.org/10.1002/cam4.5210>. 16.02.2024

133 Kamel I.S. The role of robotics and automation in surgery: critical review of current and emerging technologies. // *Futur Med.* – 2023. – Vol. 1. – P.23–35. <https://doi.org/10.57125/FEM.2023.03.30.03>. 25.02.2024

134 Ntacyabukura B. Childhood Cancer Early Detection Training Program for Primary Healthcare Providers. // *J Glob Oncol.* – 2018. – Vol.4(S2). – P.135. <https://doi.org/10.1200/jgo.18.12500>. 25.02.2024

- 135 D'alessandro P.R., Hamilton J., Khatchadourian K., Lunaczek-Motyka E., Schultz K.R., Metzger D., Deyell R.J. Precocious puberty: A red flag for malignancy in childhood. // *B C Med J.* – 2021. – Vol.63(4). – P. 242-246. <https://bcmj.org/articles/precocious-puberty-red-flag-malignancy-childhood>. 05.03.2024
- 136 Couitchéré L., Coze C., Atiméré Y.N., Ouattara J., N'doumy M., Akoun C., Yao G.C., Cissé L. Impact d'un programme de diagnostic précoce des cancers de l'enfant à Abidjan ? // *Bull Cancer.* – 2021. – Vol.108(3). – P.242-249. French. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2020.11.013>. 15.03.2024.
- 137 Krishnan Y., Sainulabdin G., Uma V.S., Sreedharan P.S., Warriar N. Clinical audit of a Paediatric Emergency Warning Score (PEWS) in the paediatric oncology unit of a newly established tertiary cancer institute. // *Pediatr Hematol Oncol J.* – 2020. – Vol.5(3). – P.69–74. <https://doi.org/10.1016/j.phoj.2020.06.006>. 19.12.2023.
- 138 Lewitan L., Burdach S. Warnsignale für Krebserkrankungen im Kindesalter. // *Monatsschrift Kinderheilkd.* – 2021. – Vol.169(1). - P.13–19. <https://doi.org/10.1007/s00112-020-01081-w>. 19.12.2023
- 139 Alimukhamedov U. Acute renal failure in newborns in the practice of a pediatrician of the future. // *Futur Med.* – 2022. – Vol.1(4) – P.17–24. <https://doi.org/10.57125/FEM.2022.12.30.02>. 15.03.2024.
- 140 Ward ZJ, Yeh JM, Bhakta N, Frazier AL, Atun R. Estimating the total incidence of global childhood cancer: a simulation-based analysis. // *Lancet Oncol.* – 2019. – Vol. 20. – P. 483-493. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30909-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30909-4). 11.11.2023
- 141 Araz N.C., Guler E. Delays in diagnosis of childhood cancer in southeastern Turkey and the associated factors. // *Pediatr Hematol Oncol.* – 2015. – Vol.32(2). – P.153-163. <https://doi.org/10.3109/08880018.2013.874511>. 11.11.2023
- 142 Smokova L., Zhylin M., Mendelo V., Kyrlyshyna M., Danilova O. Socio-Psychological Factors in the Development of Emotional Intelligence of Drug Addicts. // *Int J Stat Med Res.* – 2023. – Vol.12. – P. 33–42. <https://doi.org/10.6000/1929-6029.2023.12.05>. 18.03.2024
- 143 Testi A.M., Moleti M.L., Angi A., Bianchi S., Barberi W., Capria S. Pediatric Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Safety, Efficacy, and Patient Outcomes. Literature Review. // *Pediatr Heal Med Ther.* – 2023. – Vol.14. – P.197–215. <https://doi.org/10.2147/PHMT.S366636>. 19.12.2023
- 144 Atallah F.C., Caruso P., Nassar A.P. Junior, Torelly A.P., Amendola C.P., Salluh J.I.F., Romano T.G. High-value care for critically ill oncohematological patients: what do we know thus far? // *Crit Care Sci.* – 2023. – Vol.35(1). – P.84-96. <https://doi.org/10.5935/2965-2774.20230405-en>. 03.03.2024
- 145 Parshuram C.S., Dryden-Palmer K., Farrell C., Gottesman R., Gray M., Hutchison J.S., Helfaer M., Hunt E.A., Joffe A.R., Lacroix J., Moga M.A., Nadkarni V., Ninis N., Parkin P.C., Wensley D., Willan A.R., Tomlinson G.A.; Canadian Critical Care Trials Group and the EPOCH Investigators. Effect of a Pediatric Early Warning

System on All-Cause Mortality in Hospitalized Pediatric Patients: The EPOCH Randomized Clinical Trial. // JAMA. – 2018. – Vol.319(10). – P.1002-1012. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.0948>. 10.02.2024

146 McKay H., Mitchell I.A., Sinn K., Mugridge H., Lafferty T., Van Leuvan C., Mamootil S., Abdel-Latif M.E. Effect of a multifaceted intervention on documentation of vital signs and staff communication regarding deteriorating paediatric patients. // J Paediatr Child Health. – 2013. – Vol.49(1). – P.48-56. <https://doi.org/10.1111/jpc.12019>. 24.12.2023

147 Brilli R.J., Gibson R., Luria J.W., Wheeler T.A., Shaw J., Linam M., Kheir J., McLain P., Lingsch T., Hall-Haering A., McBride M. Implementation of a medical emergency team in a large pediatric teaching hospital prevents respiratory and cardiopulmonary arrests outside the intensive care unit. // Pediatr Crit Care Med. – 2007. – Vol. 8(3). – P.236-246. <https://doi.org/10.1097/01.PCC.0000262947.72442.EA>. 11.01.2024

148 Douglas K., Collado J.C., Keller S. Implementation of a Pediatric Early Warning Scoring System at an Academic Medical Center. // Crit Care Nurs Q. – 2016. – Vol. 39(4). – P.363–370. <https://doi.org/10.1097/CNQ.0000000000000130>. 11.01.2024

149 Hanson C.C., Randolph G.D., Erickson J.A., Mayer C.M., Bruckel J.T., Harris B.D., Willis T.S. A reduction in cardiac arrests and duration of clinical instability after implementation of a paediatric rapid response system. // Postgrad Med J. – 2010. – Vol.86(1015). – P.314-318. <https://doi.org/10.1136/qshc.2007.026054>. 17.03.2024

150 Hunt E.A., Zimmer K.P., Rinke M.L., Shilkofski N.A., Matlin C., Garger C., Dickson C., Miller M.R. Transition from a traditional code team to a medical emergency team and categorization of cardiopulmonary arrests in a children's center. // Arch Pediatr Adolesc Med. – 2008. – Vol.162(2). – P.117-122. <https://doi.org/10.1001/archpediatrics.2007.33>. 17.03.2024.

151 Kotsakis A., Lobos A.T., Parshuram C., Gilleland J., Gaiteiro R., Mohseni-Bod H., Singh R., Bohn D.; Ontario Pediatric Critical Care Response Team Collaborative. Implementation of a multicenter rapid response system in pediatric academic hospitals is effective. // Pediatrics. – 2011. – Vol.128(1). – P.72-78. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-0756>. 22.03.2024.

152 Kroeger A.R., Morrison J., Smith A.H. Predicting unplanned readmissions to a pediatric cardiac intensive care unit using pre-discharge Pediatric Early Warning Scores. // Congenit Heart Dis. – 2018. – Vol.13(1). – P.98–104. <http://doi.wiley.com/10.1111/chd.12525>. 16.03.2024.

153 Parshuram C.S., Bayliss A., Reimer J., Middaugh K., Blanchard N. Implementing the Bedside Paediatric Early Warning System in a community hospital: A prospective observational study. // Paediatr Child Health. – 2011. – Vol.16(3). – P.18–22. <https://doi.org/10.1093/pch/16.3.e18>. 27.03.2024.

154 Sharek P.J., Parast L.M., Leong K., Coombs J., Earnest K., Sullivan J., Frankel L.R., Roth S.J. Effect of a rapid response team on hospital-wide mortality and

code rates outside the ICU in a Children's Hospital. // JAMA. – 2007. – Vol.298(19). – P.2267-2274. <https://doi.org/10.1001/jama.298.19.2267>. 22.04.2024.

155 Tibballs J., Kinney S. Reduction of hospital mortality and of preventable cardiac arrest and death on introduction of a pediatric medical emergency team. // *Pediatr Crit Care Med.* – 2009. – Vol.10(3). – P.306–312. <http://journals.lww.com/00130478-200905000-00005>. 29.04.2024

156 Agulnik A., Mora Robles L.N., Forbes P.W., Soberanis Vasquez D.J., Mack R., Antillon-Klussmann F., Kleinman M., Rodriguez-Galindo C. Improved outcomes after successful implementation of a pediatric early warning system (PEWS) in a resource-limited pediatric oncology hospital. // *Cancer.* – 2017 – Vol.123(15). – P.2965-2974. <https://doi.org/10.1002/cncr.30664>. 29.04.2024

157 Agulnik A., Muniz-Talavera H., Pham LTD., Chen Y., Carrillo A.K., Cárdenas-Aguirre A., Gonzalez Ruiz A., Garza M., Conde Morelos Zaragoza T.M., Soberanis Vasquez D.J., Méndez-Aceituno A., Acuña-Aguirre C., Alfonso-Carreras Y., Alvarez Arellano S.Y., Andrade Sarmiento L.A., Batista R., Blasco Arriaga E.E., Calderon P., Chavez Rios M., Costa M.E., Díaz-Coronado R., Fing Soto E.A., Gómez García W.C., Herrera Almanza M., Juarez Tobías M.S., León López E.M., López Facundo N.A., Martinez Soria R.A., Miller K., Miralda Méndez S.T., Mora Robles L.N., Negroe Ocampo N.D.C., Noriega Acuña B., Osuna Garcia A., Pérez Alvarado C.M., Pérez Fermin C.K., Pineda Urquilla E.E., Portilla Figueroa C.A., Ríos Lopez L.E., Rivera Mijares J., Soto Chávez V., Suarez Soto J.I., Teixeira Costa J., Tejocote Romero I., Villanueva Hoyos E.E., Villegas Pacheco M., Devidas M., Rodriguez-Galindo C.; EVAT Study Group. Effect of paediatric early warning systems (PEWS) implementation on clinical deterioration event mortality among children with cancer in resource-limited hospitals in Latin America: a prospective, multicentre cohort study. // *Lancet Oncol.* – 2023. – Vol.24(9). – P.978-988. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(23\)00285-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00285-1). 29.04.2024.

158 Anwar-ul-Haque Saleem A.F., Zaidi S., Haider S.R. Experience of pediatric rapid response team in a tertiary care hospital in Pakistan. // *Indian J Pediatr.* – 2010. – Vol.77(3). – P.273-276. <https://doi.org/10.1007/s12098-010-0032-2>.

159 Sánchez-Ramón S., Bermúdez A., González-Granado L.I., Rodríguez-Gallego C., Sastre A., Soler-Palacín P.; ID-Signal Onco-Haematology Group. Primary and Secondary Immunodeficiency Diseases in Oncohaematology: Warning Signs, Diagnosis, and Management. // *Front Immunol.* – 2019. – Vol. 10. – Art.no.586. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00586>. 29.04.2024

160 Chong S.L., Goh M.S.L., Ong G.Y., Acworth J., Sultana R., Yao S.H.W., Ng K.C.; International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) and ILCOR Pediatric Life Support Task Force. Do paediatric early warning systems reduce mortality and critical deterioration events among children? A systematic review and meta-analysis. // *Resusc Plus.* – 2022. – Vol.11. – Art.no.100262. <https://doi.org/10.1016/j.resplu.2022.100262>. 21.02.2024

161 Duncan H., Hutchison J., Parshuram C.S. The pediatric early warning system score: A severity of illness score to predict urgent medical need in hospitalized

- children. // J Crit Care. – 2006. – Vol.21(3). – P.271–278. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0883944106000888>. 09.03.2024
- 162 Garza M., Graetz D.E., Kaye E.C., Ferrara G., Rodriguez M., Soberanis Vásquez D.J., Méndez Aceituno A., Antillon-Klussmann F., Gattuso J.S., Mandrell B.N., Baker J.N., Rodriguez-Galindo C., Agulnik A. Impact of PEWS on Perceived Quality of Care During Deterioration in Children With Cancer Hospitalized in Different Resource-Settings. // Front Oncol. – 2021. – Vol.11. – Art.no.660051. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.660051>. 12.05.2024
- 163 Abdala F., Khalifa M., Okby O., Fathala A. Effect of an Evidence Based Nursing Intervention on the Early Detection of Pediatric Warning Signs. // Menoufia Nurs J. – 2018. – Vol.3(1). – P.137–145. https://menj.journals.ekb.eg/article_151631.html. 09.03.2024
- 164 Tibballs J., Kinney S., Duke T., Oakley E., Hennessy M. Reduction of paediatric in-patient cardiac arrest and death with a medical emergency team: preliminary results. // Arch Dis Child. – 2005. – Vol.90(11). – P.1148–1152. <https://doi.org/10.1136/ad.2004.069401>. 10.03.2024
- 165 Острый лимфобластный лейкоз у детей, Клинические протоколы МЗ РК – 2023. – (Казахстан). <https://diseases.medelement.com/disease/%D0%2023/17729> 12.03.2024
- 166 Валиев Т.Т., Шервашидзе М.А., Бельшева Т.С. Оценка токсичности терапии острого лимфобластного лейкоза по протоколу ALL IC-BFM 2002 // Онкогематология. - 2022. - Т. 17, № 3. - С. 137–159. <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2022-17-3-137-159>. 12.03.2024
- 167 Оценочные шкалы и чек-листы в работе медицинской сестры. <https://pro-palliativ.ru/library/items/otsenochnye-shkaly-i-chek-listy-v-rabote-meditsinskoy-sestry>. 01.03.2024
- 168 Профессиональная медицинская справочная система. https://diseases.medelement.com/search?searched_data=indicators/ 13.05.2024
- 169 Гланц С. Медико-биологическая статистика, электронная книга. – Москва: Практика – 1999. – С. 67–75. <https://medstatistic.ru/articles/glantz.pdf?ysclid=mosfflbss4279050959/> 13.05.2024
- 170 Altman D.G. Practical Statistics for Medical Research. — London: Chapman & Hall, 1991. – P. 179–181. <https://litbit.ru/edition/douglas-g-altman/practical-statistics-for-medical-research?ysclid=mosfiuufmg286637720/> 19.05.2024
- 171 Peduzzi P., Concato J., Kemper E., Holford T.R., Feinstein A.R. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis // Journal of Clinical Epidemiology. — 1996. — Vol. 49(12). — P. 1373–1379. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0895435696002363/> 13.05.2024
- 172 Наследов А.Д. SPSS 19 профессиональный статистический анализ данных // ООО Издательство «Питер», 2011 – С. 347.

[https://pureportal.spbu.ru/ru/publications/spss-19----\(0c5ce1ae-5bd6-423e-a12b-c85bc6485df7\)/export.html?ysclid=mosfl7cbbo989135665/](https://pureportal.spbu.ru/ru/publications/spss-19----(0c5ce1ae-5bd6-423e-a12b-c85bc6485df7)/export.html?ysclid=mosfl7cbbo989135665/) 10.06.2024

173 Zweig M.H., Campbell G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine // Clinical Chemistry. — 1993. — Vol. (39), № 4. — P. 561–577. DOI: <https://doi.org/10.1093/clinchem/39.4.561>. 10.06.2024

174 Szumilas M. Explaining odds ratios // Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry. — 2010. — Vol. 19(3). — P. 227–229. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2938757> 18.05.2024

175 Chong S.L., Liu N., Barbier S. et al. Do paediatric early warning systems reduce mortality and critical deterioration events among children? A systematic review and meta-analysis // The Lancet Child & Adolescent Health. — 2022. — Vol. 6, No. 9. — P. 598–609. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.resplu.2022.100262>. 18.05.2024

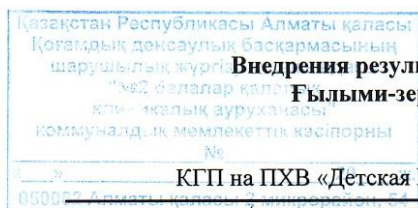
176 Kurakbayev Y., Kussainov A., Umbetov K. et al. Pediatric Early Warning System (PEWS) Association with ICU Mortality in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia: A Cohort Study from Kazakhstan // Medicina. — 2025. — Vol. 61, No. 11. — P. 2054. — <https://doi.org/10.3390/medicina61112054>. 25.11.2025

177 Demmel K.M., Williams L., Winfield A. et al. Implementation of the Pediatric Early Warning Scoring System on a pediatric hematology/oncology unit // Journal of Pediatric Oncology Nursing. — 2010. — Vol. 27, No. 4. — P. 199–205. <https://doi.org/10.1177/1043454209358410>. 18.07.2025

178 Куракбаев Е.Б., Турдалиева Б.С., Манжуова Л.Н., Щукин В.В., Аймаханова А.Ш., Айтбеков К.А. Острый лимфобластный лейкоз у детей, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии: ретроспективный анализ // Онкология и радиология Казахстана. — 2024. — № 2 (72). — С. 26–33. <https://doi.org/10.52532/2521-6414-2024-2-72>. 18.10.2024

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Акт внедрения в КГП на ПХВ «ДГКБ №2»



АКТ

Внедрения результатов научно-исследовательской работы «Вылыми-зерттеу жұмыстың нәтижелерін енгізу АКТІСІ»

КГП на ПХВ «Детская Городская Клиническая Больница №2» г. Алматы

(наименование учреждения, где внедряется работа / жұмыс енгізілетін мекеменің атауы)

Наименование предложения **Шкала по «Ранним выявлениям предвестников
критического состояния у детей с острым лимфобластным лейкозом»**

Ұсыныс атауы **"Жедел лимфобластикалық лейкозбен ауыратын балалардағы ауыр
жағдайдың ізашарларын (белгілерін) ерте анықтау" шкаласы**

(республиканского, областного, городского внедрения; / республикалық, облыстық, қалалық енгізу жоспарлары;)

(планов внедрения научно-исследовательских, учебных институтов; / ғылыми-зерттеу, оқу институттарының енгізу жоспарлары)

внедрение из диссертационного исследования

внедрения в инициативном порядке, заимствована из методических рекомендаций, журнальных статей, диссертаций, монографии - указать
ынталылық түрде енгізілді, әдістемелік нұсқаудан, журнал мақалаларынан, диссертациядан, монографиядан алынды - көрсетілу тиіс

Форма внедрения

Енгізу түрі

внедрение метода

(внедрение метода, способа, аппарата в лечебно-профилактическом учреждении /
әдісті, тәсілді, аппаратты емдеу-профилактикалық мекемеге енгізу)

подготовка на рабочем месте

(лекции, семинары, подготовка на рабочем месте и прочее - указать /
лекциялар, семинарлар, жұмыс орнында дайындау және басқа - көрсетілу тиіс)

Ответственный за внедрение и исполнитель

Енгізу жауапты және орындаушы

Куракбаев Едил Бекбаевич

Эффективность внедрения

Енгізу нәтижелігі

лечебно-диагностическая

лечебно-диагностическая, экономическая, социальная - указать конкретно
емдік-диагностикалық, экономикалық, әлеуметтік - көрсетілу тиіс

Предложения, замечания учреждения, осуществляющее внедрение

Енгізуді іске асыратын мекеменің ұсыныстары, ескертулері

нет

Сроки внедрения

Енгізу мерзімі



Председатель комиссии

Комиссия төрағасы **Асанова Н.У.**

Члены комиссии (ответственные за внедрение)

Комиссия мүшелері (енгізуге жауапты)

Тулендиева А.Т.

Шолахов Ж.Ж.

Ускенбаева У.А.

Исполнитель (Орындаушы) **Куракбаев Едил Бекбаевич**

МП

Акт внедрения в АО «НЦПДХ»



АКТ

Внедрения результатов научно-исследовательской работы Ғылыми-зерттеу жұмыстың нәтижелерін енгізу АКТІСІ

АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии»

(наименование учреждения, где внедряется работа / жұмыс енгізілетін мекеменің атауы)

Наименование предложения Шкала по «Ранним выявлениям предвестников критического состояния у детей с острым лимфобластным лейкозом»

Ұсыныс атауы «Жедел лимфобластикалық лейкозбен ауыратын балалардағы ауыр жағдайдың ізашарларын (белгілерін) ерте анықтау» шкаласы

(республиканского, областного внедрения; / республикалық, облыстық енгізу жоспарлары;)

(планов внедрения научно-исследовательских, учебных институтов; / ғылыми-зерттеу, оқу институттарының енгізу жоспарлары)

внедрение из диссертационного исследования

внедрения в инициативном порядке, заимствована из методических рекомендаций, журнальных статей, диссертаций, монографии - указать ынталылық түрде енгізілді, әдістемелік нұсқаудан, журнал мақалаларынан, диссертациядан, монографиядан алынды - көрсетілу тиіс

Форма внедрения

Енгізу түрі

внедрение метода

(внедрение метода, способа, аппарата в лечебно-профилактическом учреждении / әдісті, тәсілді, аппаратты емдеу-профилактикалық мекемеге енгізу)

подготовка на рабочем месте

(лекции, семинары, подготовка на рабочем месте и прочее - указать / лекциялар, семинарлар, жұмыс орнында дайындау және басқа - көрсетілу тиіс)

Ответственный за внедрение и исполнитель

Енгізу жауапты және орындаушы

Куракбаев Едил Бекбаевич

Эффективность внедрения

Енгізу нәтижелігі

лечебно-диагностическая

лечебно-диагностическая, экономическая, социальная - указать конкретно емдік-диагностикалық, экономикалық, әлеуметтік - көрсетілу тиіс

Предложения, замечания учреждения, осуществляющее внедрение

Енгізуді іске асыратын мекеменің ұсыныстары, ескертулері

нет

Сроки внедрения

Енгізу мерзімі

Председатель комиссии

Комиссия төрағасы Ерекешов А.А.

Члены комиссии (ответственные за внедрение)

Комиссия мүшелері (енгізуге жауапты)

Сарсекбаев Е.С.

Кусаинов Д.Н.

Умбетов К.О.

Омарова Г.Е.

Исполнитель (Орындаушы) Куракбаев Едил Бекбаевич

МП

Акт внедрения в ГКП на ПХВ «Сарканская ЦРБ»

УТВЕРЖДАЮ
ГКП на ПХВ «Сарканская ЦРБ»
Директор Нулгаубаев А.К. 2026 г

М.П.
(за исключением лиц, являющихся субъектами
частного
предпринимательства)



СОГЛАСОВАНО
ГКП на ПХВ «Сарканская ЦРБ» заместитель
директора по
лечебной части
Уаканов Б.Ж. 2026г

М.П.



АКТ внедрения результатов научной деятельности

1. **Наименование** научно-исследовательских, научно-технических и (или) опытно-конструкторских работ, результатов научной и (или) научно-технической деятельности в связи с созданием, включая работы, по которым имеется охранный документ: Шкала по «Ранним выявлению предвестников критического состояния у детей с острым лимфобластным лейкозом»

2. **Краткая аннотация:** Шкала «Раннего выявления предвестников критического состояния у детей с острым лимфобластным лейкозом» создана на основе модификации педиатрической шкалы раннего предупреждения (PEWS) с добавлением клинико-лабораторных признаков, которые повышают точность оценки риска ухудшения состояния у детей с острым лимфобластным лейкозом.

3. **Эффект от внедрения** (экономический, социальный, экологический), подчеркнуть область эффекта): Социальный: повышение качества наблюдения и снижение риска осложнений.

4. **Место и время внедрения:** ГКП на ПХВ «САРКАНДСКАЯ ЦРБ» государственное учреждение «Управление здравоохранения области Жетісу» 2026 г.

5. **Форма внедрения:** «Шкала оценки критериев для раннего выявления предвестников критического состояния у детей с острым лимфобластным лейкозом» (авторское свидетельство №41810 от «8» января 2024 года, автор Куракбаев Е.Б.)

Подписи:

1. Субъект или его законный представитель заявителя (налогоплательщик, проводивший научно-исследовательские, научно-технические и (или) опытно-конструкторские работы, результаты научной и (или) научно-технической деятельности):

Должность Директор Куракбаев Е.Б.
(фамилия, имя, отчество (при его наличии) (подпись))

2. Субъект или его законный представитель организации, в производственную деятельность которой были внедрены результаты научно-исследовательских, научно-технических и (или) опытно-конструкторских работ, результаты научной и (или) научно-технической деятельности

Должность заведующая детского отделения Корнилова Наталья Александровна

(подпись)

Акт внедрения в ГКП на ПХВ «Аксукая ЦРБ»

УТВЕРЖДАЮ

ГКП на ПХВ «Аксукая ЦРБ»
Директор Курымбай Б.Б. « »2026г

М.П.

(за исключением лиц, являющихся субъектами
частного предпринимательства)

СОГЛАСОВАНО

ГКП на ПХВ «Аксукая ЦРБ»
Заместитель директора по лечебной части

Ергабылов Д. « »2026г

М.П.

АКТ внедрения результатов научной деятельности

1. Наименование научно-исследовательских, научно-технических и (или) опытно-конструкторских работ, результатов научной и (или) научно-технической деятельности в связи с созданием, включая работы, по которым имеется охранный документ: Шкала по «Ранним выявлениям предвестников критического состояния у детей с острым лимфобластным лейкозом»

2. Краткая аннотация: Шкала «Раннего выявления предвестников критического состояния у детей с острым лимфобластным лейкозом» создана на основе модификации педиатрической шкалы раннего предупреждения (PEWS) с добавлением клинико-лабораторных признаков, которые повышают точность оценки риска ухудшения состояния у детей с острым лимфобластным лейкозом.

3. Эффект от внедрения (экономический, социальный, экологический), подчеркнуть область эффекта): Социальный: повышение качества наблюдения и снижение риска осложнений.

4. Место и время внедрения: ГКП на ПХВ «Аксукая ЦРБ» государственное учреждение «Управление здравоохранения области Жетісу» 2026 г.

5. Форма внедрения: «Шкала оценки критериев для раннего выявления предвестников критического состояния у детей с острым лимфобластным лейкозом» (авторское свидетельство №41810 от «8» января 2024 года, автор Куракбаев Е.Б.)

Подписи:

1. Субъект или его законный представитель заявителя (налогоплательщик, проводивший научно-исследовательские, научно-технические и (или) опытно-конструкторские работы, результаты научной и (или) научно-технической деятельности)

Должность Куракбаев Е.Б. (врач анестезиолог-реаниматолог, PhD-докторант)
(фамилия, имя, отчество (при его наличии) (подпись))

2. Субъект или его законный представитель организации, в производственную деятельность которой были внедрены результаты научно-исследовательских, научно-технических и (или) опытно-конструкторских работ, результаты научной и (или) научно-технической деятельности

Должность Демеубаев А.А. (врач анестезиолог-реаниматолог, заведующий ОАРИТ)
(фамилия, имя, отчество (при его наличии) (подпись))

Должность Адиманова А.Х. (педиатр-неонатолог, заведующий педиатрического отделения)
(фамилия, имя, отчество (при его наличии) (подпись))

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Авторское свидетельство

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ

РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

СВИДЕТЕЛЬСТВО
О ВНЕСЕНИИ СВЕДЕНИЙ В ГОСУДАРСТВЕННЫЙ РЕЕСТР
ПРАВ НА ОБЪЕКТЫ, ОХРАНЯЕМЫЕ АВТОРСКИМ ПРАВОМ

№ 41810 от «8» января 2024 года

Фамилия, имя, отчество, (если оно указано в документе, удостоверяющем личность) автора (ов):
КУРАКБАЕВ ЕДИЛ БЕКБАЕВИЧ

Вид объекта авторского права: **произведение науки**

Название объекта: **Шкала оценки критериев для раннего выявления предвестников критического состояния у детей с острым лимфобластным лейкозом**

Дата создания объекта: **03.01.2024**

Құжат тіпін анықтайтынғы: <http://www.kazpatent.kz/rus/svaytnyyn>
"Авторлық құқық", белгімдері таңбалауға болады: <https://copyright.kazpatent.kz>
Подлинность документа возможно проверить на сайте [kazpatent.kz](http://www.kazpatent.kz)
в разделе «Авторское право» <https://copyright.kazpatent.kz>

Подписано ЭЦП

А. Артыкова

ПРИЛОЖЕНИЕ В

Заключение Этической комиссии

	«ҚДСЖМ» КАЗАҚСТАНДЫҚ МЕДИЦИНАЛЫҚ УНИВЕРСИТЕТІ КАЗАХСТАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ «ВШОЗ»	
	Локальная комиссия по биоэтике	Заключение
		СМК-ЗЭ-7.5.1/04-2026 Версия:3 Страница 1 из 2

Заключение Этической комиссии от 21.04.2026 года

Казахстанского медицинского университета «ВШОЗ»

Протокол: № IRB-62-2023

1	ФИО докторанта	Куракбаев Едил Бекбаевич
2	Специальность (образовательная программа) докторантуры	8D10141 «Медицина»
3	Период обучения в докторантуре	2021-2024 уч. год
4	Тема диссертации, дата утверждения	«Раннее выявление предвестников критического состояния у детей с острым лимфобластным лейкозом». Дата утверждения приказа: 31.03.23г. № 70-Н
5	Данные о научных консультантах – Ф.И.О. (при его наличии, должности и места работы, ученые степени, гражданство)	Научные консультанты: д.м.н., профессор Турдалиева Ботагоз Сантовна; к.м.н., Манжуова Л.Н. Зарубежный научный консультант: к.м.н. Щукин Владислав Владимирович, ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Россия, Москва
6	Объекты исследования	Исследование имело дизайн с ретроспективным (188 пациентов, 2020–2022 гг.) и проспективным этапами (107 детей, 2023–2024 гг.), включавшими пациентов с 6 месяцев до 18 лет с ОЛЛ, госпитализированных в ОРИТ при ухудшении состояния. На проспективном этапе сравнивались модифицированная шкала M-PEWS (основная группа, n=66) и стандартная PEWS (контрольная группа, n=41). Применялись клинические, лабораторные и инструментальные методы, а также статистический анализ (логистическая регрессия, ROC-анализ), где исходным интегральным показателем служила «органный дисфункция». Объектом исследования были клинические состояния детей с ОЛЛ и осложнения, а предметом — дополнительные клиничко-лабораторные параметры и синдромы, повышающие точность раннего прогнозирования критических состояний
7	Нарушения в процессе планирования, оценки, отбора и	Нарушения не выявлены

	«ҚДСЖМ» КАЗАҚСТАНДЫҚ МЕДИЦИНАЛЫҚ УНИВЕРСИТЕТІ КАЗАХСТАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ «ВШОЗ»		
	Локальная комиссия по биоэтике	Заключение	СМК-39-7.5.1/04-2026
			Версия:3
			Страница 2 из 2

	проведении научных исследований	
8	Нарушения в процессе распространения результатов научных исследований	Нарушения не выявлены
9	Каким образом проводилась защита прав, безопасности и благополучия объектов исследования (в случае наличия объектов живой природы и среды обитания)	Защита прав, безопасности и благополучия объектов исследования проводилась по соблюдению руководств по проведению исследований. В соответствии с действующим законодательством РК и международными этическими стандартами.
10	Решение ЛЭК	Одобрить проведение исследования без замечаний.

Председатель ЛКБ, н.о. проф.

Секретарь

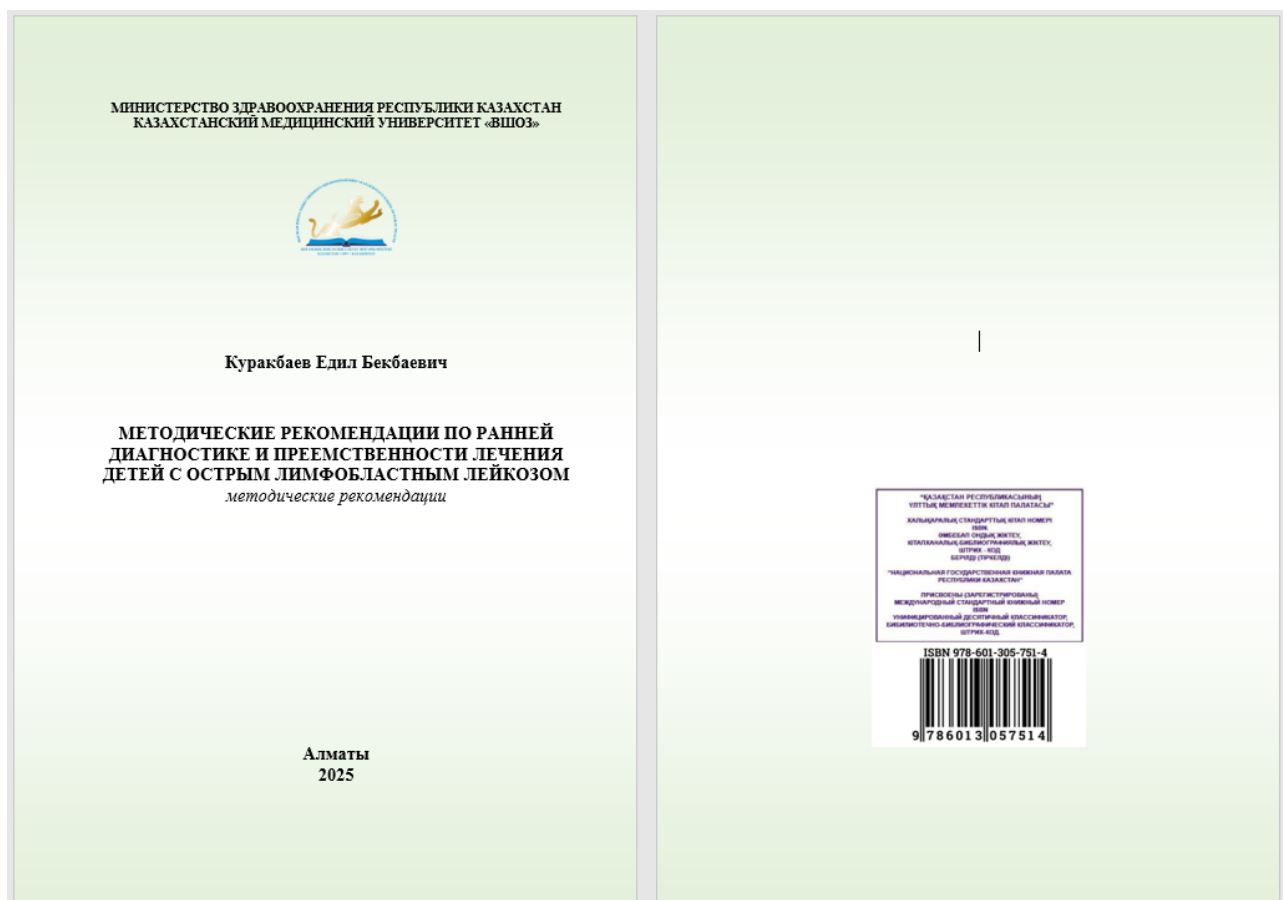


Г. Мешанов

С.Жетыбаева

ПРИЛОЖЕНИЕ Г

Методические рекомендации по ранней диагностике и преимущественности лечения детей с острым лимфобластным лейкозом



ПРИЛОЖЕНИЕ Д

Акт внедрения методических рекомендаций в ГКП на ПХВ «Сарканская ЦРБ»

УТВЕРЖДАЮ
ГКП на ПХВ «Сарканская ЦРБ»
Директор Шулгаубаев А.К. 2026 г.

М.П.
(за исключением лиц, являющихся субъектами частного
предпринимательства)

СОГЛАСОВАНО
ГКП на ПХВ «Сарканская ЦРБ»
заместитель директора по
лечебной части
Уаканов Б.Ж. 2026г.

М.П.

АКТ внедрения результатов научной деятельности

1. Наименование научно-исследовательских, научно-технических и (или) опытно-конструкторских работ, результатов научной и (или) научно-технической деятельности в связи с созданием, включая работы, по которым имеется охраняемый документ: Методические рекомендации по ранней диагностике и преемственности лечения детей с острым лимфобластным лейкозом

2. Краткая аннотация: Рекомендации посвящены современным подходам к диагностике ОЛЛ у детей в системе ПМСП и стационаров. Акцент сделан на раннем выявлении заболевания, четких диагностических алгоритмах и преемственности между уровнями помощи.

3. Эффект от внедрения (экономический, социальный, экологический), подчеркнуть область эффекта): повышение диагностики и преемственности лечения.

4. Место и время внедрения: ГКП на ПХВ «САРКАНДСКАЯ ЦРБ» государственное учреждение «Управление здравоохранения области Жетісу» 2026 г.

5. Форма внедрения: Применение в клинической практике ПМСП и стационаров, использование прикроватного (bedside)-мониторинга, методическое сопровождение врачей

Подписи:

1. Субъект или его законный представитель заявителя (налогоплательщик, проводивший научно-исследовательские, научно-технические и (или) опытно-конструкторские работы, результаты научной и (или) научно-технической деятельности)

Должность директор Шулгаубаев А.К.
(фамилия, имя, отчество (при его наличии) (подпись))

2. Субъект или его законный представитель организации, в производственную деятельность которой были внедрены результаты научно-исследовательских, научно-технических и (или) опытно-конструкторских работ, результаты научной и (или) научно-технической деятельности

Должность заведующая детского отделения Корнилова Наталья Александровна

(подпись)

ПРИЛОЖЕНИЕ Е

Таблица Е.1 - Педиатрическая шкала раннего предупреждения (PEWS)

Характеристика/баллы	0	1	2	3	Балл
1	2	3	4	5	6
Поведение/Неврологические симптомы	• Игра/сон не нарушены • Уровень тревожности, характерный для пациента	• Сонный, когда его не беспокоят (ориентирован, если побеспокоить, но когда один снова засыпает)	• Плаксивый, тяжело успокоить • Увеличение числа судорог относительно типичной для пациента картины	• Вялый, спутанное сознание, пассивный • Сниженный ответ на болевой раздражитель • Длительные или частые судороги • Асимметрия зрачков или вялая реакция на свет	
Сердечно-сосудистые симптомы	• ЧСС в норме • Цвет кожных покровов обычный для пациента • Симптом бледного пятна ≤ 2 с	• Легкая тахикардия • Бледность кожных покровов • Симптом бледного пятна 3 с • Перемежающийся эктопический ритм или нарушение ритма (не вновь возникшее)	• Умеренная тахикардия • Серость кожных покровов • Симптом бледного пятна 4–5 с	• Тяжелая тахикардия • Появление брадикардии • Серость кожных покровов или мраморность • Вновь возникший/увеличившийся эктопический ритм, нарушение сердечного ритма или блокада сердца • Симптом бледного пятна >5 с	
Дыхательные симптомы	• Частота дыхательных движений (ЧДД) в норме	• Легкое тахипноэ • Небольшое усиление работы	• Умеренное тахипноэ • Умеренное усиление работы	• Тяжелое тахипноэ • Брадипноэ	

Продолжение таблицы Е.1

1	2	3	4	5	6
	•Нет признаков дыхательной недостаточности	дыхательной мускулатуры (втяжение уступчивых мест грудной клетки, раздувание крыльев носа) •Подача кислорода < 5 л через маску •Легкая десатурация (SpO2 < 95 %)* •Перемежающиеся апноэ, само разрешающиеся	дыхательной мускулатуры (втяжение уступчивых мест, раздувание крыльев носа, использование вспомогательной мускулатуры, шумное дыхание) •Подача кислорода > 2 л или ≤ 5 л через маску •Умеренная десатурация (SpO2 < 90 %) • Апноэ, требующее смены позиции или стимуляции •Ингаляции каждые 1-2ч	•Выраженное усиление работы дыхательной мускулатуры (движения головой, парадоксальное дыхание) •Дотация кислорода > 10 л через маску или не реагирует •Ингаляции каждые 30 мин – 1 ч •Тяжелая десатурация (SpO2 < 85 %)* •Рефрактерное апноэ	
	Беспокойство персонала о состоянии ребенка Персонал обеспокоен (при наличии к общей оценке добавляется 1 балл)				
	Беспокойство родителей о состоянии ребенка 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%					

Таблица Е.2 – Алгоритм действия медицинского персонала

Баллы	Алгоритм действия медицинского персонала
0-2:	продолжаем наблюдение в прежнем объеме, каждые 4 часа
3-4:	увеличить частоту наблюдения, сообщить врачу об ухудшении состояния, обсуждения 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

ПРИЛОЖЕНИЕ Ж

Возрастные пороговые значения ЧДД и ЧСС

Возраст	ЧДД			
	Норма	Легкое отклонение, 1 балл	Среднее отклонение, 2 балла	Тяжелое отклонение, 3 балла
< 3 месяцев	30–56	57–62	63–76	≥ 77
3–5 месяцев	28–52	53–58	59–71	≥ 72
6–8 месяцев	26–49	50–54	55–67	≥ 68
9–11 месяцев	24–46	47–51	52–63	≥ 64
12–17 месяцев	23–43	44–48	49–60	≥ 61
18–23 месяца	21–40	41–45	46–57	≥ 58
2 года	20–37	38–42	43–54	≥ 55
3 года	19–35	36–40	41–52	≥ 53
4–5 лет	18–33	34–37	38–50	≥ 51
6–7 лет	17–31	32–35	36–46	≥ 47
8–11 лет	16–28	29–31	32–41	≥ 42
12–14 лет	15–25	26–28	29–35	≥ 36
15–18 лет	14–23	24–26	27–32	≥ 32
> 18 лет	12–20	21–24	25–29	≥ 30

Возраст	ЧСС			
	Норма	Легкое отклонение, 1 балл	Среднее отклонение, 2 балла	Тяжелое отклонение, 3 балла
< 3 месяцев	119–164	165–171	172–186	≥ 187
3–5 месяцев	114–159	160–167	168–182	≥ 183
6–8 месяцев	110–156	157–163	164–178	≥ 179
9–11 месяцев	107–153	154–160	161–176	≥ 177
12–17 месяцев	103–149	150–157	158–173	≥ 174
18–23 месяца	98–146	147–154	155–170	≥ 171
2 года	93–142	143–150	151–167	≥ 168
3 года	88–138	139–146	147–164	≥ 165
4–5 лет	83–134	135–142	143–161	≥ 162
6–7 лет	77–128	129–137	138–155	≥ 156
8–11 лет	72–120	121–129	130–147	≥ 148
12–14 лет	66–112	113–121	122–138	≥ 139
15–18 лет	62–107	108–115	116–132	≥ 133
> 18 лет	51–100	101–110	111–129	≥ 130

ПРИЛОЖЕНИЕ И

Таблица И.1 - Связь клинических синдромов, зарегистрированных в день перевода в ОРИТ с частотой летального исхода у детей

Синдромы	Наличие синдрома	Летальный исход		Перевод в проф. отделение		р	ОШ; 95% ДИ
		Абс./n	%	Абс./n	%		
1	2	3	4	5	6	7	8
Геморрагический синдром	есть	26/76	34,2	50/76	65,8	0,04*	1,9; 1,01-3,66
	нет	24/112	21,4	88/112	78,6		
Болевой синдром	есть	38/118	32,2	80/118	67,8	0,02*	2,29; 1,1-4,7
	нет	12/70	17,1	58/70	82,8		
Гипертермический синдром	есть	23/70	32,9	47/70	67,1	0,17	1,64; 0,85-3,18
	нет	27/118	22,9	91/118	77,1		
Неврологическая симптоматика	есть	14/38	36,8	24/38	63,2	0,14	1,84; 0,86-3,94
	нет	36/150	24	114/150	76		
Электролитные нарушения	есть	13/39	33,3	37/39	24,8	0,31	1,51; 0,70-3,24
	нет	37/149	24,8	112/149	75,2		
Цитопения/аплазия	есть	38/88	43,2	50/88	56,8	<0,001*	5,57; 2,67-11,6
	нет	12/100	12	88/100	88		
Цитолитический синдром	есть	16/50	32	34/50	68	0,35	1,43; 0,70-2,92
	нет	34/138	24,6	104/138	75,4		
Желтушность кожных покровов	есть	6/14	42,9	8/14	57,1	0,21	2,21; 0,72-6,74
	нет	44/174	25,3	130/174	74,7		
Отечный синдром	есть	23/50	46	27/50	54	<0,001*	3,5; 1,74-7,03
	нет	27/138	19,6	111/138	80,4		
Септическое состояние	есть	23/33	69,7	10/33	30,3	<0,001*	10,9; 4,65-25,5
	нет	27/155	17,4	128/155	82,6		

Продолжение таблицы И.1

1	2	3	4	5	6	7	8
Гиперлейкоцитоз /лейкоцитоз	есть	4/30	13,3	26/30	86,7	0,11	0,37; 0,12-1,13
	нет	46/158	29,1	112/158	70,9		
Синдром острого лизиса опухоли	есть	1/26	3,8	25/26	96,2	0,003*	0,09; 0,01-0,70
	нет	49/162	30,2	113/162	69,8		
Диспепсический синдром	есть	29/85	34,1	56/85	65,9	0,04*	2,02; 1,04-3,89
	нет	21/103	20,4	82/103	79,6		
Диарея	есть	5/12	41,7	7/12	58,3	0,31	2,07; 0,62-6,88
	нет	45/176	25,6	131/176	74,4		
Острое нарушение мозгового кровообращения	есть	6/12	50	6/12	50	0,08	3; 0,92-9,78
	нет	44/176	25	132/176	75		
Дыхательная недостаточность	есть	25/51	49	26/51	51	<0,001*	4,3; 2,14-8,67
	нет	25/137	18,2	112/137	81,8		
Сердечно-сосудистая недостаточность	есть	22/49	44,9	27/49	55,1	0,001*	3,23; 1,60-6,49
	нет	28/139	20,1	111/139	79,9		
Острое почечное повреждение	есть	2/28	7,1	26/28	92,9	0,01*	0,17; 0,04-0,78
	нет	48/160	30	112/160	70		
Нарушение микроциркуляции	есть	0/8	0,0	8/8	100	0,11	-
	нет	50/180	27,8	130/180	72,2		
Примечание: * - различия показателей статистически значимы (p<0,05)							

ПРИЛОЖЕНИЕ К

Таблица К.1 - Прогностическая значимость клинических причин перевода в ОРИТ в отношении развития осложнений

Клиническая причина перевода в ОРИТ	Осложнения, n (%)	Без осложнений, n (%)	ОШ	95% ДИ	p
Геморрагический синдром	18 (69,2)	8 (30,8)	1,59	1,1-2,8	0,04*
Болевой синдром	35 (76,1)	11 (23,9)	3,32	1,3-8,7	0,01*
Гипертермический синдром	25 (89,3)	3 (10,7)	3,63	1,1-13,2	0,05*
Электролитные нарушения	8 (72,7)	3 (27,3)	0,88	0,21-3,62	0,86
Неврологическая симптоматика	10 (66,7)	5 (33,3)	0,63	0,19-2,03	0,43
Лейкопения	57 (86,4)	9 (13,6)	4,95	1,94-12,6	<0,001*
Цитолитический синдром	6 (85,7)	1 (14,3)	2,1	0,24-18,3	0,49
Отечный синдром	10 (12,5)	2 (7,4)	1,78	1,36-8,71	0,04*
Септическое состояние	17 (100)	0 (0)			
Гиперлейкоцитоз	6 (40)	9 (60)	1,16	0,51-1,05	0,11
Диспепсический синдром	19 (90,5)	2 (9,5)	3,89	0,8-9,8	0,08
Дыхательная недостаточность	23 (82,1)	5 (17,9)	1,77	0,6-5,25	0,3
Сердечно-сосудистая недостаточность	15 (83,3)	3 (16,7)	1,84	0,49-6,94	0,36
Острое почечное повреждение (ОПП)	13 (86,6)	2 (13,4)			
Судороги	3 (42,9)	4 (57,1)	0,22	0,04-1,07	0,06
Комбинация ≥ 3 причин	62 (77,5)	7 (25,9)	9,8	3,59-26,9	<0,001*

ПРИЛОЖЕНИЕ Л

Таблица Л.1 – Модифицированная Шкала M-PEWS

Характеристика	Баллы			
	0	1	2	3
1	2	3	4	5
Поведение/ Неврологические симптомы	- Игра/сон не нарушены; - Уровень тревожности, характерный для пациента; - По шкале комы Глазго – 15;	- Сонный, когда его не беспокоят (ориентирован, если побеспокоить, но когда один снова засыпает); - По шкале комы Глазго – 15;	- Плаксивый, тяжело успокоить; - По шкале комы Глазго – 15;	- Любое спутанное сознание; - Сниженный ответ на внешние раздражители; - Судороги; - Асимметрия зрачков или вялая реакция на свет; - По шкале комы Глазго – ниже 14;
Сердечно-сосудистые симптомы	- ЧСС в норме; - Цвет кожных покровов обычный для пациента; - Симптом бледного пятна ≤ 2 с;	- Легкая тахикардия; - Бледность кожных покровов; - Симптом бледного пятна 3 с;	- Умеренная тахикардия; - Серость кожных покровов; - Симптом бледного пятна 4–5 с; - Легкая корригирующая гипертензия леч. врачом/кардиологом;	- Тяжелая тахикардия; - Появление брадикардии; - Серость кожных покровов или мраморность; - Нарушение ритма сердца; - Симптом бледного пятна >5 с; - Гипотензия или средняя/тяжелая гипертензия;
Дыхательные симптомы	- Частота дыхательных движений (ЧДД) в норме; - Нет признаков дыхательной недостаточности;	- Легкое тахипноэ; - Небольшое усиление работы дыхательной мускулатуры (втяжение уступчивых мест грудной клетки, раздувание крыльев носа); - Легкая десатурация ($SpO_2 < 95\%$)*	- Умеренное тахипноэ; - Умеренное усиление работы дыхательной мускулатуры (втяжение уступчивых мест, раздувание крыльев носа, использование вспомогательной мускулатуры, шумное дыхание); - Умеренная десатурация ($SpO_2 < 90\%$)*	- Тяжелое тахипноэ; - Брадипноэ; - Выраженное усиление работы дыхательной мускулатуры (движения головой, парадоксальное дыхание); - Дотация кислорода > 5 л через маску или не реагирует; - Ингаляции каждые 30 мин – 1 ч; - Тяжелая десатурация; ($SpO_2 < 85\%$)* - Рефрактерное апноэ;
Температура тела	- норма	37,0-37,4°C	37,5-37,9°C	38,0°C выше

Продолжение таблицы Л.1

1	2	3	4	5
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 кровотечение 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	- Appetit сохранен; - Stomatit 0-1 степени (нет или гиперемия);	- Appetit умеренный; - Stomatit 2 степени (Гиперемия/воспаление, изъязвления, возможность принимать твердую пищу);	- Appetit сниженный; - Stomatit 3 степени (язвы, возможность принимать только жидкую пищу);	- Appetit отсутствует; - Stomatit 4 степени (питание per os не представляется возможным)
Анализы	- Лейкоцитоз до $50 \times 10^9/\text{л}$; - СРБ до 50 мг/л - Креатинин до 100 мкмоль/л - Мочевина до 6 ммоль/л	- Лейкоцитоз $51-99 \times 10^9/\text{л}$; - СРБ 51-100 мг/л - Креатинин 101-200 мкмоль/л - Мочевина 7-10 ммоль/л	- Гиперлейкоцитоз $100-150 \times 10^9/\text{л}$; - СРБ 101-200 мг/л - Креатинин 201-400 мкмоль/л - Мочевина 11-20 ммоль/л	- Гиперлейкоцитоз свыше $151 \times 10^9/\text{л}$; - СРБ свыше 201 мг/л - Креатинин свыше 401 мкмоль/л - Мочевина свыше 21 ммоль/л

Таблица Л.2 – Алгоритм действия медицинского персонала

Диапазон баллов	Тяжесть состояния	Рекомендуемые действия
0-2	Стабильное состояние	Продолжить текущий план ухода и лечения в прежнем объеме.
3-4	Лёгкие нарушения	Усиленное наблюдение, повторная оценка через короткий интервал, консультация врача
5-6	Умеренные нарушения	Немедленное информирование врача, частый мониторинг, подготовка к возможному переводу в ОРИТ
≥ 7	Тяжёлое состояние	Существуют серьезные и опасные последствия для здоровья, требуется быстрое вмешательство медицинского персонала, перевод в ОРИТ

ПРИЛОЖЕНИЕ М

Анкета для оценки удобства применения шкалы M-PEWS

Уважаемые коллеги!

Просим вас анонимно оценить удобство использования модифицированной шкалы PEWS в ежедневной клинической практике.

Результаты будут использованы для совершенствования инструмента раннего выявления ухудшения состояния у детей с ОЛЛ.

Вопросы	Ответы
Ваша роль	☐ Врач ☐ Медицинская сестра ☐ Интерн/ординатор ☐ Другое
Насколько удобной для Вас является модифицированная шкала M-PEWS	☐ Очень удобная ☐ Скорее удобная ☐ Скорее неудобная ☐ Совсем неудобная
Насколько понятны критерии оценки каждого параметра?	☐ Полностью понятны ☐ Скорее понятны ☐ Частично непонятны ☐ Совсем непонятны
Помогает ли шкала быстрее замечать ухудшения состояния пациента?	☐ Да, значительно ☐ Да, умеренно ☐ Незначительно ☐ Не помогает
Насколько удобно суммировать баллы и определять категорию риска?	☐ Очень удобно ☐ Удобно ☐ Требуется доработки ☐ Неудобно
Нуждается ли шкала в автоматизации (например, мобильное приложение)?	☐ Да, обязательно ☐ Желательно ☐ Не обязательно ☐ Не нужно
Насколько, по вашему мнению, шкала улучшает качество наблюдения за пациентами?	☐ Значительно улучшает ☐ Умеренно улучшает ☐ Незначительно улучшает ☐ Не влияет