

## **АННОТАЦИЯ**

**диссертационной работы Куракбаева Едил Бекбаевича на тему: «Раннее выявление предвестников критического состояния у детей с острым лимфобластным лейкозом», представленную на соискание степени доктора философии (PhD) по образовательной программе 8D10141 - «Медицина»**

### **Актуальность темы исследования**

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) остаётся ведущей причиной смертности в структуре детской онкопатологии, представляя собой злокачественное заболевание системы кроветворения, характеризующееся неконтролируемой пролиферацией опухолевого клона лимфоидных предшественников и неизбежным летальным исходом при отсутствии лечения (Rabin et al., 2015). Несмотря на значительный прогресс в изучении лейкемогенеза, этиология заболевания не установлена. Опухолевые клетки обладают высокой инвазивностью и способны инфильтрировать различные органы и ткани, включая селезёнку, печень, лимфатические узлы и центральную нервную систему (Hunger, Mullighan, 2015).

ОЛЛ составляет около 25–30% всех случаев детской онкологии; заболеваемость достигает примерно 4 случаев на 100 000 детского населения с пиком в дошкольном возрасте. Отмечается более высокая частота заболевания у мальчиков (соотношение для В-линейного варианта — 1,6:1, для Т-линейного — 4:1) (Steliarova-Foucher et al., 2017; Рыков, Поляков, 2017). По данным ВОЗ, ежегодно в мире диагностируется около 400 000 случаев онкологических заболеваний у детей и подростков, из которых до 30% приходится на ОЛЛ. При этом в странах с высоким уровнем дохода излечиваются более 80% пациентов, тогда как в странах со средним и низким уровнем дохода — менее 30% (Lam et al., 2019; WHO, 2026).

Дети с онкогематологическими заболеваниями относятся к группе высокого риска внезапного ухудшения состояния вследствие как прогрессирования основного заболевания, так и развития осложнений и токсических эффектов химиотерапии. Несмотря на достигнутые успехи, проблема ранней диагностики осложнений остаётся актуальной, поскольку своевременное выявление патологических изменений напрямую влияет на показатели выживаемости (Saatova et al., 2020). Для профилактики критических состояний необходимы чёткие диагностические критерии и алгоритмы действий медицинского персонала, особенно в условиях ограниченных ресурсов (Рыков и др., 2017). Отсутствие своевременной диагностики осложнений, а также запоздалое привлечение профильных специалистов ухудшают прогноз заболевания (Уткузова и др., 2019).

Таким образом, ранняя диагностика осложнений ОЛЛ на всех этапах терапии имеет ключевое значение для профилактики критических состояний. Разработка и внедрение унифицированных подходов к выявлению ранних признаков ухудшения состояния у детей с ОЛЛ является важнейшим направлением повышения эффективности лечения и улучшения прогноза.

### **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 профилактики критических осложнений.

### **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 ранних 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 на практике.

### **Материалы и методы исследования:**

Работа имела комбинированный (ретроспективно-проспективный) кросс-секционный дизайн. В исследование включены дети с подтверждённым диагнозом ОЛЛ, госпитализированные в отделение анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) в связи с клиническим ухудшением состояния. Ретроспективный этап охватывал 188 пациентов (2020–2022 гг.), проспективный — 107 пациентов (2023–2024 гг.). Возраст до 18 лет; гендерное распределение было (51,6% девочек и 48,4% мальчиков).

На проспективном этапе пациенты были распределены на две группы: основную ( $n = 66$ ), в которой применялась модифицированная педиатрическая шкала раннего предупреждения (M-PEWS), и контрольную ( $n = 41$ ), где использовалась стандартная шкала PEWS. Различие между группами ограничивалось используемым инструментом оценки, что обеспечивало корректность сравнительного анализа.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программ Microsoft Excel 2007 и IBM SPSS Statistics 27. Описательная статистика представлена в виде средних значений и стандартных отклонений либо медианы и межквартильного размаха. Для анализа различий применялись параметрические и непараметрические методы (t-критерий Стьюдента, критерий Манна–Уитни,  $\chi^2$  Пирсона, точный критерий Фишера).

Для оценки прогностической значимости факторов использовалась бинарная логистическая регрессия. Диагностическая эффективность шкал и отдельных параметров оценивалась с помощью ROC-анализа с расчетом площади под кривой (AUC), чувствительности, специфичности и индекса Юдена. Согласованность результатов шкал с клинической оценкой врача определялась с использованием коэффициента Каппа.

### **Научная новизна исследования:**

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.

### **Практическая значимость диссертационной работы**

1. Проведённый комплексный анализ клинико-лабораторных признаков критических состояний у детей с ОЛЛ позволил сформировать типовой профиль полисиндромного ухудшения и выделить органную дисфункцию как ключевой предиктор неблагоприятного исхода, что обеспечивает более раннюю диагностику тяжелых состояний и повышение клинической настороженности медицинского персонала.

2. Установленные ограничения стандартной шкалы PEWS, включая феномен «скрытой тяжести» при значениях 3–4 балла, позволяют пересмотреть подходы к интерпретации промежуточных значений шкалы и обосновывают необходимость более ранней эскалации терапии и перевода пациентов в ОРИТ.

3. Разработанная модифицированная шкала M-PEWS, учитывающая клинические синдромы и лабораторные показатели (СРБ, показатели азотистого обмена, уровень лейкоцитов), обеспечивает более точную стратификацию риска ухудшения состояния, повышает чувствительность мониторинга и может использоваться как стандартизированный инструмент в повседневной клинической практике.

4. Внедрение алгоритма ранней стратификации риска на основе шкалы M-PEWS позволяет проводить объективный мониторинг состояния пациента у постели, снижает субъективность клинической оценки, оптимизирует принятие решений о тактике ведения и переводе в ОРИТ, а также способствует снижению частоты тяжёлых осложнений, потребности в органной поддержке и летальности.

## **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 ОЛЛ 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.

## **Выводы**

1. Установлено, что клиническое ухудшение у детей с ОЛЛ носит полисиндромный характер и в большинстве случаев развивается постепенно, с формированием клинических признаков до перевода в ОРИТ. 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 обладает ограниченной чувствительностью у детей с ОЛЛ: у 52,4% пациентов за 24 часа до перевода в ОРИТ 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 (ИВЛ - 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 0,62–0,98), значительно превосходя стандартную шкалу PEWS ( $AUC=0,63$ ;  $p=0,003$ ). При пороговом значении 9,5 балла

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 ИВЛ (16,7% против 31,7%;  $p=0,03$ ) и летальность (9,1% против 19,5%;  $p=0,04$ ). На основе полученных данных разработан алгоритм клинических действий, обеспечивающий раннюю идентификацию пациентов группы высокого риска и своевременную эскалацию медицинской помощи.

#### **Апробация работы**

Основные материалы и положения диссертации были представлены на международных медицинских конгрессах и конференциях.

#### **Публикации по теме диссертации**

По теме диссертации и по результатам исследования опубликовано и принято к печати 6 научных работ, из них: в журналах, индексируемых в базе данных Scopus – 2; в журналах, КОКСНВО МНВО РК – 4;

Разработан и опубликован: «Методические рекомендации по ранней диагностике и преемственности лечения детей с острым лимфобластным лейкозом», Алматы: Казахский Медицинский Университет «ВШОЗ», 2025 – 65с. Утверждено и разрешено к изданию типографским способом Научным советом Казахского Медицинского Университета «ВШОЗ» протокол №10 от 29.05.2025.

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: 08.01.2024г. Номер свидетельства: №41810.

4 акта внедрения результатов научно-исследовательской работы в практическую деятельность организаций здравоохранения.

**Личный вклад автора** состоит в разработке теоретической и методологической основы исследования, организации и проведении исследования, участии на всех этапах исследования, обработке статистических данных, написании всех разделов диссертации, анализе и обсуждении полученных результатов, формулировке основных положений, выносимых на защиту, а также в подготовке выводов и практических рекомендаций.

#### **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.

**Куракбаев Едил Бекбаевичтің 8D10141 -«Медицина» білім беру  
бағдарламасы бойынша философия докторы (PhD) дәрежесін алуға  
ұсынылған «Жедел лимфобластты лейкозы бар балаларда критикалық  
жағдай белгілерін ерте анықтау» тақырыбындағы диссертациялық  
жұмысына  
АҢДАТПА**

**Зерттеу тақырыбының өзектілігі**

Жедел лимфобластты лейкоз (ЖЛЛ) балалар онкопатологиясының құрылымында өлім-жітімнің жетекші себептерінің бірі болып қала беруде және лимфоидты прекурсорлардың ісіктік клонының бақылаусыз пролиферациясымен сипатталатын қан түзу жүйесінің қатерлі ауруы және емдеу жүргізілмегенде ауру сөзсіз өлімге алып келеді (Rabin et al., 2015). Лейкозогенезді зерттеудегі жетістіктерге қарамастан, аурудың этиологиясы анықталмаған. Ісік жасушалары жоғары инвазиялық қасиетке ие, көкбауыр, бауыр, лимфа түйіндері және орталық жүйке жүйесін қоса алғанда, әртүрлі ағзалар мен тіндерге инфильтрациялана алады (Hunger, Mullighan, 2015).

ЖЛЛ балалар онкологиясының шамамен 25–30%-ын құрайды; 100 000 балаға шаққанда сырқаттанушылық шамамен 4 жағдайды құрайды, аурудың шарықтау шегі мектепке дейінгі жас. Ұл балаларда ауру жиілігі жоғары (В-жолқты нұсқа үшін — 1,6:1, Т-жолқты — 4:1) (Steliarova-Foucher et al., 2017; Рыков, Поляков, 2017). ДДСҰ деректері бойынша, жыл сайын әлемде балалар мен жасөспірімдер арасында шамамен 400 000 онкологиялық ауру тіркеледі, оның 30%-ға жуығы ЖЛЛ-ға тиесілі. Жоғары табысты елдерде науқастардың 80%-дан астамы жазылса, орта және төмен табысты елдерде бұл көрсеткіш 30%-дан төмен (Lam et al., 2019; WHO, 2026).

Онкогематологиялық аурулары бар балаларда аурудың үдеуімен қатар, асқынулар мен химиотерапияның уытты әсерлері, жағдайының кенеттен нашарлау қаупі бар топқа жатады. Қол жеткізілген жетістіктерге қарамастан, асқынуларды ерте диагностикалау мәселесі өзекті болып қала беруде, себебі патологиялық өзгерістерді уақтылы анықтау өмір сүру көрсеткіштеріне тікелей әсер етеді (Saatova et al., 2020). Критикалық жағдайлардың алдын алу үшін, әсіресе ресурстары шектеулі стационарларда, нақты диагностикалық критерийлер мен медициналық персонал әрекеттерінің алгоритмдері қажет (Рыков және т.б., 2017). Асқынуларды кеш анықтау және бейінді мамандарды уақтылы шақырмау ауру болжамын нашарлатады (Уткузова және т.б., 2019).

Осылайша, ЖЛЛ асқынуларын емдеудің барлық кезеңдерінде ерте диагностикалау критикалық жағдайлардың алдын алу шешуші мәнге ие. Балалардағы ЖЛЛ кезінде жағдайдың нашарлауының ерте белгілерін анықтауға арналған бірыңғай тәсілдерді әзірлеу және енгізу емдеу тиімділігін арттыру мен болжамды жақсартудың маңызды бағыты болып табылады.

**Зерттеудің мақсаты:**

Балалардағы жедел лимфобластты лейкоз кезінде жағдайдың ерте нашарлауын болжауға мүмкіндік беретін клинико-зертханалық белгілерді

анықтап, олардың негізінде критикалық асқынулардың алдын алу тиімділігін арттыруға бағытталған PEWS шкаласын модификациялау.

### **Зерттеу міндеттері:**

1. Жедел лимфобластты лейкозы бар, реанимация және қарқынды терапия бөліміне ауыстырылған балалардың клиникалық және зертханалық деректеріне ретроспективті талдау жүргізіп, критикалық жағдайлардың ерте белгілерін анықтау.

2. ЖЛЛ-мен ауыратын балаларда стандартты педиатриялық ерте ескерту шкаласының (PEWS) диагностикалық тиімділігін бағалау және оның шектеулерін анықтау.

3. Анықталған клинико-зертханалық белгілер негізінде ЖЛЛ үшін бейімделген PEWS шкаласын модификациялау.

4. Модификацияланған M-PEWS шкаласын проспективті клиникалық апробациядан өткізіп, оның практикалық диагностикалық тиімділігін бағалау.

### **Зерттеу материалдары мен әдістері**

Зерттеу аралас (ретроспективті-проспективті) кросс-секциялық дизайнға ие болды. Зерттеуге ЖЛЛ диагнозы расталған және жағдайының нашарлауына байланысты анестезиология, реанимация және қарқынды терапия бөліміне жатқызылған балалар енгізілді. Ретроспективті кезеңге 2020–2022 жылдары емделген 188 пациент, ал проспективті кезеңге 2023–2024 жылдары емделген 107 пациент қамтылды. Пациенттердің жасы 18 жасқа дейінгі аралықта болды; жыныстық үлесі (қыздар – 51,6%, ұлдар – 48,4%).

Проспективті кезеңде пациенттер екі топқа бөлінді: негізгі топ (n=66), онда модификацияланған M-PEWS шкаласы қолданылды, және бақылау тобы (n=41), онда стандартты PEWS шкаласы пайдаланылды. Топтар арасындағы айырмашылық тек қолданылған бағалау құралымен шектелді, бұл салыстырмалы талдаудың дұрыстығын қамтамасыз етті.

Статистикалық өңдеу Microsoft Excel 2007 және IBM SPSS Statistics 27 бағдарламалары арқылы жүргізілді. Сандық деректер орташа мән ± стандарттық ауытқу немесе медиана және квантильаралық аралық түрінде ұсынылды. Топтар арасындағы айырмашылықтарды бағалау үшін параметрлік және параметрлік емес әдістер қолданылды (Стьюдент t-критерийі, Манн–Уитни критерийі,  $\chi^2$  Пирсон, Фишердің дәл критерийі).

Прогностикалық факторларды бағалау үшін бинарлық логистикалық регрессия қолданылды. Диагностикалық тиімділік ROC-талдау арқылы анықталды (AUC, сезімталдық, ерекшелік, Юден индексі). Шкалалардың нәтижелері мен дәрігерлік бағалаудың сәйкестігі Каппа коэффициенті арқылы бағаланды.

### **Зерттеудің ғылыми жаңалығы**

1. Алғаш рет ЖЛЛ бар балалардағы критикалық жағдайлардың клинико-зертханалық белгілеріне кешенді ретроспективті талдау жүргізілді, клиникалық нашарлаудың полисиндромды сипаты және органдық дисфункцияның қолайсыз нәтижелердің предикторы ретінде рөлі анықталды.

2. ЖЛЛ-мен ауыратын балаларда стандартты PEWS шкаласының шектеулі прогностикалық құндылығы дәлелденді, соның ішінде 3–4 балл

аралығындағы «жасырын ауырлық» феномені анықталып, оның қарқынды терапияға жоғары қажеттілікпен және өлім қаупімен байланысты екені көрсетілді.

3. Алғаш рет ЖЛЛ-мен ауыратын балаларға арналған PEWS шкаласы модификацияланып, оған органдық дисфункциямен байланысты клиникалық синдромдар мен зертханалық көрсеткіштер (С-реактивті ақуыз, азот алмасу көрсеткіштері, лейкоциттер) енгізілді.

4. Зерттеу нәтижесінде М-PEWS шкаласының жоғары диагностикалық дәлдігі алғаш рет дәлелденді. Осы негізде ЖЛЛ-мен ауыратын балаларда қауіп-қатерді ерте стратификациялаудың ғылыми негізделген алгоритмі әзірленді, ол науқастың төсегі жанында мониторинг жүргізуге мүмкіндік береді, клиникалық бағалаудың субъективтілігін төмендетеді және ем тактикасын оңтайландырады.

### **Диссертациялық жұмыстың практикалық маңыздылығы**

1. ЖЛЛ-мен ауыратын балалардағы критикалық жағдайлардың клинико-зертханалық белгілеріне жүргізілген кешенді талдау полисиндромды нашарлау үлгісін қалыптастыруға және органдық дисфункцияны қолайсыз нәтижелердің негізгі предикторы ретінде анықтауға мүмкіндік берді, бұл ауыр жағдайларды ерте диагностикалауды және медициналық персоналдың клиникалық қырағылығын арттырады.

2. Стандартты PEWS шкаласының шектеулері, соның ішінде 3–4 балл кезіндегі «жасырын ауырлық» феномені, аралық мәндерді интерпретациялау тәсілдерін қайта қарауға және емді ертерек күшейту мен пациенттерді реанимация бөліміне уақытылы ауыстыру қажеттілігін негіздеуге мүмкіндік береді.

3. Клиникалық синдромдар мен зертханалық көрсеткіштерді (С-реактивті ақуыз, азот алмасу көрсеткіштері, лейкоциттер деңгейі) ескеретін М-PEWS модификацияланған шкаласы жағдайдың нашарлау қаупін дәлірек стратификациялауды қамтамасыз етеді, мониторингтің сезімталдығын арттырады және күнделікті клиникалық тәжірибеде стандартталған құрал ретінде қолданылуы мүмкін.

4. М-PEWS шкаласына негізделген ерте стратификация алгоритмін енгізу науқастың жағдайын объективті бақылауға мүмкіндік береді, клиникалық бағалаудың субъективтілігін төмендетеді, ем тактикасын таңдауды оңтайландырады және ауыр асқынулардың, органдық қолдау қажеттілігінің және өлім-жітімнің төмендеуіне ықпал етеді.

### **Қорғауға ұсынылатын негізгі ережелер**

1. ЖЛЛ-мен ауыратын балалардағы клиникалық нашарлау полисиндромды сипатқа ие және органдық дисфункцияның дамуымен қатар жүреді; ретроспективті талдау барысында асқынулардың ерте белгілері анықталды.

2. Стандартты PEWS шкаласының азсиндромды құрылымы оның ЖЛЛ-мен ауыратын балалардағы прогностикалық тиімділігін шектейді, себебі бұл науқастарда клиникалық нашарлау полисиндромды сипатта болады.

3. ЖЛЛ-ға тән клинико-зертханалық көрсеткіштерді PEWS құрылымына енгізу оның прогностикалық құндылығын арттырады және шкаланы аурудың клиникалық ерекшеліктеріне бейімдейді.

4. Модификацияланған M-PEWS шкаласы критикалық жағдайларды ертерек анықтауға мүмкіндік береді және уақтылы эскалация есебінен ем нәтижелерін жақсартады.

### **Қорытындылар**

1. Балалардағы ЖЛЛ кезінде клиникалық нашарлау полисиндромдық сипатқа ие екендігі және көп жағдайда біртіндеп дамитыны анықталды, клиникалық белгілер РҚТБ-не ауыстыруға дейін қалыптасады. Органдық дисфункция қолайсыз нәтижелердің негізгі әрі әмбебап предикторы болып табылатыны дәлелденді: өлім жағдайлары тек осы дисфункциясы бар пациенттерде тіркелді ( $p=0,004$ ; ОШ=1,4). Жекелеген клиникалық синдромдардың — респираторлық, ісіну және геморрагиялық — органдық дисфункциямен сенімді байланысы анықталды, бұл ерте араласуға арналған «терапиялық терезенің» бар екендігін растайды.

2. Стандартты PEWS шкаласының ЖЛЛ бар балаларда сезімталдығы шектелген екені көрсетілген: реанимация бөліміне ауыстырылғанға дейін 24 сағат ішінде науқастардың 52,4%-ында шкала мәндері 3–4 балл аралығында сақталған, соған қарамастан кейіннен ауыр критикалық жағдай дамыған. 3–4 балл деңгейінде «жасырын ауырлық» феномені анықталды, бұл кезде қарқынды терапияға жоғары қажеттілік сақталады (ӨЖЖ – 14,9%, вазопрессорлық қолдау – 0,2%) және өлім көрсеткіші (10,8%) байқалады.

3. PEWS шкаласын клиникалық синдромдар мен зертханалық көрсеткіштерді енгізу арқылы модификациялау негізделіп, жүзеге асырылды. Бір факторлы логистикалық талдау нәтижесінде дене температурасы (ОШ=1,84;  $p=0,02$ ), мочевина (ОШ=1,16;  $p=0,003$ ), С-реактивті ақуыз (ОШ=1,02;  $p<0,001$ ), креатинин (ОШ=1,62;  $p=0,01$ ), сондай-ақ ауырсыну (ОШ=2,27;  $p=0,02$ ), геморрагиялық (ОШ=2,87;  $p=0,008$ ), диспепсиялық (ОШ=1,91;  $p=0,05$ ) және ісіну синдромдары (ОШ=2,5;  $p=0,01$ ) органдық дисфункцияның дамуымен ассоциацияланғаны анықталды. Көрсетілген параметрлер стандартты шкалада ескерілмейтін негізгі патогенетикалық механизмдерді (жүйелік қабыну, гемостаз бұзылыстары, интоксикация) көрсететіні дәлелденді.

4. Модификацияланған M-PEWS шкаласының клиникалық нашарлауды болжаудағы диагностикалық дәлдігі жоғары екендігі дәлелденді (AUC=0,81; 95% CI 0,62–0,98), ол стандартты PEWS шкаласынан айтарлықтай басым (AUC=0,63;  $p=0,003$ ). Порогтық мәні 9,5 балл болғанда сезімталдық 90,6%, ерекшелік 73,5% құрады. Шкаланы қолдану қатерді ерте стратификациялауға мүмкіндік берді ( $p=0,01$ ), органдық дисфункцияның жиілігін төмендетті (39,4% қарсы 63,4%;  $p=0,01$ ), ӨЖЖ қажеттілігін азайтты (16,7% қарсы 31,7%;  $p=0,03$ ) және өлім-жітімді қысқартты (9,1% қарсы 19,5%;  $p=0,04$ ). Алынған деректер негізінде жоғары қатер тобына жататын пациенттерді ерте анықтауды және медициналық көмекті дер кезінде күшейтуді қамтамасыз ететін клиникалық әрекеттер алгоритмі әзірленді.

### **Жұмыстың апробациясы**

Диссертацияның негізгі материалдары мен қағидалары халықаралық медициналық конгрестер мен конференцияларда баяндалды.

### **Диссертация тақырыбы бойынша жарияланымдар**

Диссертация тақырыбы және зерттеу нәтижелері бойынша 6 ғылыми еңбек жарияланған, оның ішінде: Scopus деректер базасында индекстелетін журналдарда – 2; ҚР ҒЖБМ БҒССҚК ұсынған журналдарда – 4;

«Жедел лимфобластты лейкозы бар балаларды ерте диагностикалау және емдеудің сабақтастығы бойынша әдістемелік ұсынымдар» әзірленіп, жарияланды. Алматы: «ҚДСЖМ» Қазақстандық медицина университеті, 2025 – 65 б. Қазақстандық медицина университетінің Ғылыми кеңесінің 29.05.2025 ж. №10 хаттамасымен бекітілген.

Авторлық құқықпен қорғалатын объектілерге құқықтардың мемлекеттік тізіліміне енгізілген куәлік. Объект атауы: «Жедел лимфобластты лейкозы бар балаларда критикалық жағдайлардың ерте белгілерін анықтау критерийлерін бағалау шкаласы». Тіркеу күні: 08.01.2024 ж. Куәлік №41810.

Денсаулық сақтау ұйымдарының тәжірибелік қызметіне ғылыми-зерттеу жұмыстарының нәтижелерін енгізудің 4 актісі.

**Автордың жеке үлесі** зерттеудің теориялық және әдістемелік негіздерін әзірлеу, зерттеуді ұйымдастыру және жүргізу, зерттеудің барлық кезеңдеріне қатысу, статистикалық деректерді өңдеу, диссертацияның барлық бөлімдерін жазу, алынған нәтижелерді талдау және талқылау, қорғауға ұсынылған негізгі ережелерді тұжырымдау, сондай-ақ қорытындылар мен тәжірибелік ұсыныстарды дайындаудан тұрады.

### **Диссертацияның көлемі мен құрылымы**

Диссертациялық жұмыс белгіленген талаптарға сәйкес орындалған және кіріспеден, әдебиеттер шолуынан, зерттеу материалдары мен әдістерінен, жеке зерттеу нәтижелерінен, қорытындыдан және 179 әдеби дереккөзден тұратын әдебиеттер тізімінен тұрады. Диссертация 185 беттен тұратын компьютерлік мәтін түрінде рәсімделген, 85 кесте және 20 суретті қамтиды.

## **ABSTRACT**

**of the dissertation work of Kurakbayev Yedil Bekbayevich  
on the topic: “Early Detection of Warning Signs of a Critical Deterioration in  
Children with Acute Lymphoblastic Leukemia”, submitted for the degree of  
Doctor of Philosophy (PhD) in the educational program 8D10141 –  
“Medicine”**

### **Relevance of the study**

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) remains the leading cause of death in the structure of pediatric oncopathology, representing a malignant disease of the hematopoiesis system characterized by uncontrolled proliferation of a tumor clone of lymphoid precursors and an inevitable fatal outcome if left untreated (Rabin et al., 2015). Despite significant progress in the study of leukemogenesis, the etiology of the disease has not been established. Tumor cells are highly invasive and capable of infiltrating various organs and tissues, including the spleen, liver, lymph nodes, and central nervous system (Hunger and Mullighan, 2015).

ALL accounts for about 25-30% of all cases of pediatric oncology; the incidence reaches about 4 cases per 100,000 children, with a peak in preschool age. There is a higher incidence of the disease in boys (the ratio for the B-linear variant is 1.6:1, for the T—linear variant - 4:1) (Steliarova-Foucher et al., 2017; Rykov and Polyakov, 2017). According to WHO, about 400,000 cases of cancer in children and adolescents are diagnosed worldwide each year, of which up to 30% are ALL. At the same time, more than 80% of patients are cured in high—income countries, while less than 30% in middle- and low-income countries (Lam et al., 2019; WHO, 2026).

Children with oncohematological diseases are at high risk of sudden deterioration due to both the progression of the underlying disease and the development of complications and toxic effects of chemotherapy. Despite the successes achieved, the problem of early diagnosis of complications remains relevant, since timely detection of pathological changes directly affects survival rates (Saatova et al., 2020). For the prevention of critical conditions, clear diagnostic criteria and algorithms for the actions of medical personnel are necessary, especially in conditions of limited resources (Rykov et al., 2017). The lack of timely diagnosis of complications, as well as the delayed involvement of specialized specialists, significantly worsen the prognosis of the disease (Utkuzova et al., 2019).

Thus, early diagnosis of ALL complications at all stages of therapy is of key importance for the prevention of critical conditions. The development and implementation of unified approaches to detecting early signs of deterioration in children with ALL is the most important direction for improving the effectiveness of treatment and improving the prognosis.

### **The purpose of the research**

To identify prognostically significant clinical and laboratory markers of early clinical deterioration in children with acute lymphoblastic leukemia and, based on these findings, to modify the Pediatric Early Warning Score (PEWS) to improve prevention of critical complications.

### **Research objectives**

1. To perform a retrospective analysis of clinical and laboratory data in children with ALL admitted to the intensive care unit (ICU) in order to identify early predictors of critical conditions.
2. To evaluate the diagnostic performance of the standard Pediatric Early Warning Score (PEWS) in children with ALL and determine its limitations.
3. To modify the PEWS scale based on identified clinical and laboratory predictors specific to ALL.
4. To conduct a prospective clinical validation of the modified M-PEWS scale and assess its diagnostic effectiveness.

### **Materials and research methods**

The research employed a combined retrospective and prospective cross-sectional study design. The study included children with a confirmed diagnosis of ALL who were admitted to the Department of Anesthesiology, Resuscitation, and Intensive Care (ICU) due to clinical deterioration. The retrospective stage comprised 188 patients (2020–2022), while the prospective stage included 107 patients (2023–2024). Under the age of 18; The gender distribution was (51.6% girls and 48.4% boys).

During the prospective stage, patients were divided into two groups: the main group (n=66), in which a Modified Pediatric Early Warning Score (M-PEWS) was applied, and the control group (n=41), where the standard PEWS was used. The difference between the groups was limited to the assessment tool, ensuring the validity of comparative analysis.

Statistical analysis was performed using Microsoft Excel 2007 and IBM SPSS Statistics 27. Descriptive statistics were presented as means with standard deviations or medians with interquartile ranges. Group differences were analyzed using parametric and non-parametric tests (Student's t-test, Mann–Whitney U test, Pearson's  $\chi^2$ , Fisher's exact test).

To assess prognostic significance, binary logistic regression was applied. The dependent variable was organ dysfunction (present/absent), defined by clinical criteria of respiratory, hemodynamic, renal, and hepatic failure. Diagnostic performance of scales and individual parameters was evaluated using ROC analysis with calculation of area under the curve (AUC), sensitivity, specificity, and Youden's index. Agreement between scale results and physician's clinical judgment was assessed using Cohen's kappa coefficient.

### **Scientific novelty of the research**

1. For the first time, a comprehensive retrospective analysis of clinical and laboratory features of critical conditions in children with ALL was performed, demonstrating the polysyndromic nature of clinical deterioration and identifying organ dysfunction as a universal predictor of adverse outcomes.

2. The limited prognostic value of the standard Pediatric Early Warning Score (PEWS) in children with ALL was confirmed, including the phenomenon of "hidden severity" at scores of 3–4 points, which is associated with a high need for intensive care and increased mortality risk.

3. For the first time, the PEWS scale was modified specifically for children with ALL by incorporating clinical syndromes associated with organ dysfunction

and laboratory parameters (C-reactive protein, nitrogen metabolism markers, leukocyte count).

4. The high diagnostic accuracy of the modified M-PEWS scale was demonstrated. Based on these findings, a scientifically grounded algorithm for early risk stratification in children with ALL was developed, enabling bedside monitoring, reducing subjectivity in clinical assessment, and optimizing treatment strategies.

#### **Practical significance of the dissertation**

1. A comprehensive analysis of clinical and laboratory features of critical conditions in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) enabled the development of a typical profile of polysyndromic deterioration and the identification of organ dysfunction as a key predictor of adverse outcomes, thereby facilitating earlier diagnosis of severe conditions and increasing clinical vigilance among healthcare professionals.

2. The identified limitations of the standard PEWS scale, including the phenomenon of “hidden severity” at scores of 3–4 points, support reconsideration of intermediate score interpretation and justify earlier escalation of therapy and timely ICU transfer.

3. The developed modified M-PEWS scale, incorporating clinical syndromes and laboratory parameters (CRP, nitrogen metabolism indicators, leukocyte count), provides more accurate risk stratification, improves monitoring sensitivity, and can be used as a standardized tool in routine clinical practice.

4. Implementation of an early risk stratification algorithm based on the M-PEWS scale enables objective bedside monitoring of patient condition, reduces subjectivity in clinical assessment, optimizes decision-making regarding management strategies and ICU transfer, and contributes to a reduction in the incidence of severe complications, the need for organ support, and mortality.

#### **Key Provisions Submitted for Defense**

1. Clinical deterioration in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) may present as a polysyndromic process and be accompanied by the development of organ dysfunction. A retrospective analysis of clinical and laboratory data from patients transferred to the intensive care unit (ICU) identified early signs of complication development.

2. The limited syndromic structure of the standard PEWS scale reduces its prognostic value in children with ALL, whose clinical deterioration is characterized by a polysyndromic pattern.

3. Incorporation of ALL-specific clinical and laboratory parameters into the PEWS structure improves its predictive performance and adapts the scale to the disease-specific clinical course.

4. The modified M-PEWS scale enables earlier identification of critical conditions and improves outcomes through timely escalation of care.

#### **Results**

1. It was established that clinical deterioration in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) is polysyndromic in nature and, in most cases, develops gradually, with clinical signs emerging prior to ICU admission. Organ dysfunction was shown to be a key and universal predictor of adverse outcomes,

with mortality observed exclusively in patients in whom it was present ( $p=0.004$ ;  $OR=1.4$ ). A significant association was identified between specific clinical syndromes (respiratory, edematous, and hemorrhagic) and the development of organ dysfunction, supporting the presence of a “therapeutic window” for early intervention.

2. It was demonstrated that the standard Pediatric Early Warning Score (PEWS) has limitations sensitivity in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL): in 52.4% of patients, scores remained within the 3–4 range during the 24 hours preceding ICU admission, despite subsequent progression to critical illness. The phenomenon of “hidden severity” was identified at scores of 3–4, at which a high need for intensive care persisted (mechanical ventilation — 14.9%, vasopressor support — 0.2%), along with substantial mortality (10.8%).

3. The modification of the PEWS scale through the inclusion of clinical syndromes and laboratory parameters has been substantiated and implemented. Univariate logistic regression analysis demonstrated that body temperature ( $OR=1.84$ ;  $p=0.02$ ), urea ( $OR=1.16$ ;  $p=0.003$ ), C-reactive protein ( $OR=1.02$ ;  $p<0.001$ ), creatinine ( $OR=1.62$ ;  $p=0.01$ ), as well as pain ( $OR=2.27$ ;  $p=0.02$ ), hemorrhagic ( $OR=2.87$ ;  $p=0.008$ ), dyspeptic ( $OR=1.91$ ;  $p=0.05$ ), and edematous syndromes ( $OR=2.5$ ;  $p=0.01$ ) are associated with the development of organ dysfunction. It has been shown that these parameters reflect key pathophysiological mechanisms (systemic inflammation, hemostatic disturbances, intoxication) that are not accounted for in the standard scale.

4. The modified M-PEWS scale was shown to have high diagnostic accuracy in predicting clinical deterioration ( $AUC=0.81$ ; 95% CI 0.62–0.98), significantly outperforming the standard PEWS ( $AUC=0.63$ ;  $p=0.003$ ). At a cutoff value of 9.5 points, sensitivity was 90.6% and specificity was 73.5%. Use of the scale enabled earlier risk stratification ( $p=0.01$ ), reduced the incidence of organ dysfunction (39.4% vs 63.4%;  $p=0.01$ ), the need for mechanical ventilation (16.7% vs 31.7%;  $p=0.03$ ), and mortality (9.1% vs 19.5%;  $p=0.04$ ). Based on these findings, a clinical management algorithm was developed to facilitate early identification of high-risk patients and timely escalation of care.

### **Evaluation of results**

The main materials and provisions of the dissertation were presented at international medical congresses and conferences.

### **Publications on the topic of the dissertation**

6 scientific papers have been published and accepted for publication on the topic of the dissertation and on the results of the research, of which: in journals indexed in the Scopus database – 2; in journals indexed in the National Research Council of the Republic of Kazakhstan – 4; Developed and published: “Methodical Recommendations on Early Diagnosis and Continuity of Treatment of Children with Acute Lymphoblastic Leukemia”. Almaty: Kazakhstan Medical University “School of Public Health”, 2025 – 65 pages. Approved and authorized for publication by the Scientific Council of Kazakhstan Medical University “School of Public Health”, Protocol No. 10 dated May 29, 2025.

Certificate of Entry into the State Register of Rights to Objects Protected by Copyright. Title of the object: “Scale for Assessing Criteria for Early Detection of Precursors of Critical Conditions in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia”. Date of registration: January 8, 2024. Certificate number: No. 41810

4 acts of implementing the results of research work in the practical activities of healthcare organizations.

**Personal contribution of the dissertation candidate** consists of developing the theoretical and methodological basis of the research, organizing and conducting the research, participating in all stages of the research, processing statistical data, writing all sections of the dissertation, analyzing and discussing the results obtained, formulating the main provisions submitted for defense, as well as preparing conclusions and practical recommendations.

**Volume and structure of the dissertation**

The dissertation has been completed in accordance with established requirements and consists of an introduction, literature review, materials and methods, results of original research, conclusion, and a reference list comprising 179 sources. The dissertation is presented over 185 pages of typed text, formatted in compliance with the required standards, and includes 85 tables and 20 figures.