

ОСОБЕННОСТИ ЛАБОРАТОРНОЙ КАРТИНЫ, ВЫЯВЛЕННОЙ У ДЕТЕЙ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ И ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

В ОТДЕЛЕНИИ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ НАКАНУНЕ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА

С целью выявления характерной лабораторной картины, информативной для прогнозирования неблагоприятного исхода у детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями, поступивших в критическом состоянии в отделение реанимации и интенсивной терапии, изучены результаты лабораторных исследований, проведенных за последние 7 дней пребывания в ОРИТ у 83 детей с неблагоприятным (45 человек) и благоприятным (38 человек) исходами.

У детей с неблагоприятным исходом выявлены нарушения кислотно-щелочного состояния, гематологическая, печеночная и почечная дисфункции. Определены комплексы лабораторных показателей, информативные для прогнозирования исхода у детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями. Чувствительность совокупности лабораторных показателей, измеренных за последние 7 суток пребывания в ОРИТ, составила 89% (81–94%), специфичность 97% (92–99%).

Ключевые слова: дети, злокачественные новообразования, болезни крови, лабораторные показатели, прогноз.

W.M. DELYAGIN, MD, professor, S. OLIMPIEVA, PhD, W. KILIKOVSKI, PhD, A. AKOSTELOVA, I. HAMIN, PhD,
Federal Scientific and Clinical Centre of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev
OUTCOME PREDICTION IN CHILDREN WITH CANCER AND HEMATOLOGICAL DISEASES THAT ARE IN THE INTENSIVE CARE UNIT, BASED ON LABORATORY INDICATORS

In order to predict the outcomes of care of children with cancer and hematological diseases in the intensive care unit (ICU) were studied in dynamics for 7 days before the end of stay in the ICU performance of laboratory tests in 45 children with poor and 38 children with a favorable outcome. Children with poor outcome revealed violations of the acid-base balance, haematological, hepatic and renal dysfunction. Identify a set of informative laboratory indices to predict the outcome in children with cancer and hematological diseases. The sensitivity of the combined laboratory parameters measured during the last 7 days of stay in the ICU, was 89% (81–94%), specificity of 97% (92–99%).

Keywords: children, cancer, blood diseases, laboratory values, prediction.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Злокачественные новообразования у детей составляют около 2% всех случаев онкологических заболеваний. Тем не менее в развитых странах они являются второй наиболее распространенной причиной смерти у детей старше 1 года, уступая только травмам [1].

Развитие опухолевого процесса, современная интенсивная химио- и радиотерапия приводят к нарушениям гомеостаза и работы всех систем организма. В итоге развиваются многочисленные осложнения, которые нередко и являются причиной трагического исхода. Проблема оценки тяжести органных нарушений пациентов, поступающих в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), является актуальной. Исследований по изучению прогностической значимости динамики лабораторных показателей при лечении детей с онкологическими заболеваниями в условиях ОРИТ недостаточно, что ограничивает врача в выборе тактики лечения.

ЦЕЛЬ

Для прогнозирования исхода онкологических и гематологических заболеваний у детей, находящихся в ОРИТ, оценить информативность лабораторных показателей, измеренных на протяжении 7 дней до завершения пребывания в отделении.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Ретроспективно проанализированы результаты наблюдения 83 детей с онкологическими заболеваниями и тяжелыми заболеваниями крови. Пациенты лечились по поводу острого лимфобластного и острого миелоидного лейкозов, лимфом Ходжкина и неходжкинской, сарком костей и мягких тканей, нейробластом, нефробластомы, гепатобластомы, апластической анемии.

Группу исследования по исходу пребывания в ОРИТ составили: 45 детей, умерших на разных сроках после

поступления в ОРИТ (неблагоприятный – летальный исход, 1 гр.), и 38 детей, которые после нахождения в ОРИТ были переведены в другие отделения (благоприятный исход, 2 гр.). Возраст детей 1-й и 2-й групп существенно не различался ($6,5 \pm 0,9$ лет в 1 гр., $5,7 \pm 0,9$ лет в гр. 2). Медиана возраста общей группы – 3,2 года с межквартильным интервалом 1,3–10,6 лет.

Группу исследования по исходу пребывания в ОРИТ составили: 45 детей, умерших на разных сроках после поступления в ОРИТ (неблагоприятный – летальный исход, 1 гр.), и 38 детей, которые после нахождения в ОРИТ были переведены в другие отделения (благоприятный исход, 2 гр.). Возраст детей 1-й и 2-й групп существенно не различался ($6,5 \pm 0,9$ лет в 1 гр., $5,7 \pm 0,9$ лет в гр. 2)

Группы сравнивались между собой для выявления из общего числа лабораторных показателей, анализируемых в работе и измеренных в течение последних 7 дней нахождения детей в ОРИТ, тех показателей, по которым эти группы различаются статистически значимо и, следовательно, несут определенную информацию об исходе. В данной статье проанализированы следующие лабораторные показатели: динамика числа тромбоцитов, показатель тромбокрита, концентрация лактата, креатинина, общего билирубина, метгемоглобина, антитромбина III, активированное частичное тромбопластиновое время, активность лактатдегидрогеназы, показатели кислотно-щелочного состояния. Для исследования брали данные утренних проб, взятых в 6:00. В целом сравнение проводилось по 441 измерению этих показателей в течение 7 суток.

Чтобы иметь возможность сравнивать лабораторные данные детей разного возраста, мы провели дискретизацию лабораторных показателей с учетом возрастных норм, используемых в клинической диагностической лаборатории ФНКЦ ДГОИ. Результаты лабораторных тестов были закодированы в трехзначной шкале: 1 – меньше возрастной нормы; 2 – значения параметра в пределах возрастной нормы; 3 – выше возрастной нормы.

Качественные и количественные признаки вносились в электронную таблицу Microsoft Excel. Статистический анализ и построение графиков проводили с помощью пакета программ MS Excel 2007 и Statistica 7.0. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для проверки нормальности распределения количественных признаков применяли непараметрический критерий Колмогорова – Смирнова.

Для всех исследуемых параметров в каждой группе детей, в зависимости от распределения, рассчитывались: при нормальном распределении – среднее значение и стандартная ошибка среднего; при распределении, отличающемся от нормального, – медиана и границы межквартильного интервала (25–75%).

Вычислялись также такие характеристики, как чувствительность, специфичность для комплекса показателей [2].

РЕЗУЛЬТАТЫ

При сравнении групп детей с неблагоприятным и благоприятным исходом из полного списка признаков, измеренных за 6 дней до исхода (последние 7–2 дня пребывания в ОРИТ), удалось выявить признаки, у которых отклонения от нормы достоверно чаще встречаются при неблагоприятном исходе:

- при анализе показателей **кислотно-щелочного состояния** стабильно на протяжении последней недели пребывания в ОРИТ в группе детей с неблагоприятным исходом (гр. 1) достоверно чаще выявлялись случаи повышенного содержания лактата (Lac) по сравнению с детьми с благоприятным исходом (2 гр.). В последней достоверно чаще значения находятся в пределах возрастной нормы ($p < 0,05$). В последние 4 и 2 дня пребывания достоверно чаще в группе детей с неблагоприятным исходом наблюдается преобладание пациентов со сниженным показателем pH ($p < 0,01$). Обращает на себя внимание и преобладание в этой группе пациентов с увеличенной концентрацией метгемоглобина (MetHb) на 7–4-й день ($p < 0,01$).

- выраженные **нарушения функции печени** у детей 1-й группы проявлялись гипербилирубинемией, достоверно чаще встречавшейся на 4-й и 2-й день пребывания в ОРИТ ($p < 0,001$), а также повышенной активностью лактатдегидрогеназы (ЛДГ), обнаруженной на 6, 4 и 3-й день ($p < 0,01$). Во 2 гр. концентрация общего билирубина и ЛДГ достоверно чаще находятся в пределах нормы.

- **нарушения гематологической системы** в группе детей с неблагоприятным исходом (группа 1) проявляются достоверно более частой тромбоцитопенией в последние 4–2 дня ($p < 0,01$), достоверно более частым снижением тромбокрита (PCT) на 4–2-й день ($p < 0,01$). Достоверно чаще у детей с неблагоприятным исходом отмечается снижение антитромбина III в последние 4 и 2 дня пребывания ($p < 0,01$) и удлинение АЧТВ на 3-й и 2-й день ($p < 0,001$).

- о **почечной дисфункции** свидетельствует достоверно более частое превышение нормального уровня креати-

Содержание лактата в крови увеличивается с каждым днем у детей с неблагоприятным исходом. Гиперлактатемия является показателем неадекватного снабжения кислородом тканей. Концентрация лактата крови более 4 ммоль/л, даже при нормальных жизненных показателях, часто коррелирует с неблагоприятным исходом

нина в последние 6, 5, 4 и 2 дня пребывания ($p < 0,001$).

В таблице 1 представлены медианы значений выявленных признаков.

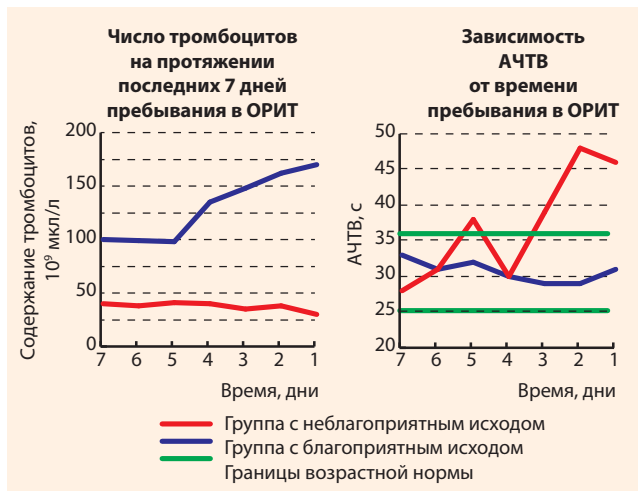
Как видно из представленных результатов, в последние дни нахождения в ОРИТ достоверно чаще встречаются изменения параметров, характеризующих нарушения в жизненно важных системах организма.

Опишем кратко выявленный лабораторный паттерн

Таблица 1. Значения некоторых лабораторных показателей, измеренных за последние 7 дней пребывания детей в ОРИТ

Признак	День до выписки из ОРИТ	Группа с неблагоприятным исходом (n = 45) Медиана (2,5–7,5 квартиль)	Группа с благоприятным исходом (n = 38) Медиана (2,5–7,5 квартиль)
Лас, ммоль/л	7	2,1 (1,8–2,9)	1,3 (1,1–1,8)
	6	2,3 (2,1–2,9)	1,4 (1,2–1,8)
	5	2,5 (1,9–3,7)	1,3 (1,2–1,8)
	4	2,9 (2,0–3,8)	1,4 (1,1–1,8)
	3	2,8 (2,1–5,2)	1,5 (1,1–2,0)
рН	4	7,36 (7,30–7,40)	7,37 (7,35–7,41)
	2	7,34 (7,27–7,40)	7,37 (7,34–7,40)
MetHb	7	1,1 (1,0–1,5)	1,1 (1,0–1,2)
	6	1,1 (0,9–1,4)	1,0 (0,9–1,2)
	5	1,2 (1,1–1,6)	1,0 (0,9–1,2)
	4	1,3 (1,1–1,5)	1,0 (0,9–1,2)
Общий билирубин, мкмоль/л	4	28,4 (11,7–120,5)	12,3 (8,4–20,3)
	2	53,0 (14,9–116,9)	13,6 (6,8–17,0)
ЛДГ, Мед /л	6	542 (466–741)	313 (218–500)
	4	613 (478–943)	289 (208–405)
	3	585 (462–1 602)	320 (228–423)
PLT, *10 ⁹ кл/л	4	40,0 (23,5–57,0)	133,0 (54,5–298,0)
	3	34,0 (19,0–69,5)	148,5 (47,3–265,3)
	2	36,5 (23,0–59,5)	162 (67–289)
PCT, %	4	0,05 (0,03–0,06)	0,16 (0,07–0,34)
	3	0,04 (0,02–0,09)	0,18 (0,09–0,32)
	2	0,05 (0,03–0,07)	0,19 (0,12–0,32)
Антитромбин III, %	4	58,9 (33,4–90,2)	98,8 (80,4–110,8)
	2	65,0 (30,9–98,7)	101,2 (92,0–118,9)
АЧТВ, с	3	39,2 (30,7–53,0)	29,5 (27,1–35,9)
	2	48,3 (34,2–62,5)	29,5 (27,8–35,7)
Креатинин, мкмоль/л	6	47,3 (36,9–62,9)	36,0 (30,2–48,3)
	5	48,1 (31,1–65,8)	40,1 (30,9–55,3)
	4	52,2 (38,5–71,5)	35,8 (30,7–45,9)
	2	48,1 (38,7–63,3)	35,6 (31,7–43,4)

Рисунок 1. Изменения лабораторных показателей гемостаза (PLT и АЧТВ) в 1-й и 2-й группах за последние 7 дней пребывания в ОРИТ



неблагоприятного исхода у детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями в ОРИТ. Для большей наглядности рассмотрим динамику отдельных лабораторных показателей в течение последних 7 дней пребывания в ОРИТ (до смерти ребенка или перевода в другое отделение).

Оценивая систему гемостаза, мы видим явные нарушения тромбоцитарного компонента. Содержание тромбоцитов (PLT) в крови на протяжении всех 7 дней в 1 гр. ниже, что увеличивает риск кровотечений (рис. 1).

Начиная с 4-го дня количество тромбоцитов в группе детей с благоприятным исходом начинает возрастать, в то время как в группе детей с неблагоприятным исходом значения показателя продолжают оставаться на низком уровне.

В плазменном звене гемостаза также наблюдаются изменения. Одним из параметров, характеризующих I фазу плазменного гемостаза, является АЧТВ. На протяжении 3 последних дней наблюдается удлинение АЧТВ в 1 гр., что указывает на преобладание гипокоагуляции.

Чтобы оценить нарушение работы печени в динамике последних 7 дней пребывания, рассмотрим график изменения концентрации общего билирубина в двух группах детей с разным исходом пребывания в ОРИТ (рис. 2).

На протяжении последней недели концентрация общего билирубина выше в исследуемой группе и с 3-го дня наблюдается его увеличение. Увеличение произошло за счет нарастания фракций прямого и непрямого билирубина, свидетельствующих о повреждении гепатоцитов.

Яркая картина нарушения тканевого дыхания предстает у детей 1 гр. при изучении динамики концентрации лактата в течение последних 7 дней нахождения в ОРИТ (рис. 3).

Содержание лактата в крови увеличивается с каждым днем у детей с неблагоприятным исходом. Гиперлактатемия является показателем неадекватного

снабжения кислородом тканей. Концентрация лактата крови более 4 ммоль/л, даже при нормальных жизненных показателях, часто коррелирует с неблагоприятным исходом [3].

Совокупность лабораторных показателей, измеренных на протяжении последних 7 дней пребывания в ОРИТ и достоверно различающих две группы детей с неблагоприятным и благоприятным исходами, оказалась высоко информативной: чувствительность составила 89% (81–94%), специфичность 97% (92–99%).

Для оценки этапности нарушений в различных системах организма мы определили информативность совокупности параметров, отклоняющихся от возрастной нормы, за отдаленный период от исхода (за 6–4 дня до исхода) и за ближайшие к исходу дни – (за 3–1 день до исхода). Чувствительность комплекса лабораторных показателей, измеренных за ближайшие к исходу дни (за 3–1 день до исхода), составила 86% (77–92%), а специфичность 90% (82–95%), в то время как чувствительность и специфичность комплекса лабораторных показателей, измеренных за 6–4 дня до исхода, составили 78% (67–86%) и 79% (68–88%) соответственно. Это свидетельствует о том, что нарушения в жизненно важных системах организма ребенка, отраженные в изменениях лабораторной картины (лабораторного паттерна), особенно интенсивно развиваются именно в последние дни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный нами анализ показал, что у детей с неблагоприятным исходом наблюдается яркая картина изменения лабораторных показателей на последней неделе пребывания в ОРИТ по сравнению с группой с благоприятным исходом. Выявлен комплекс лаборатор-

Рисунок 2. Изменение концентрации общего билирубина и концентрации лактата в группах детей с благоприятным и неблагоприятным исходом за последние 7 дней пребывания в ОРИТ

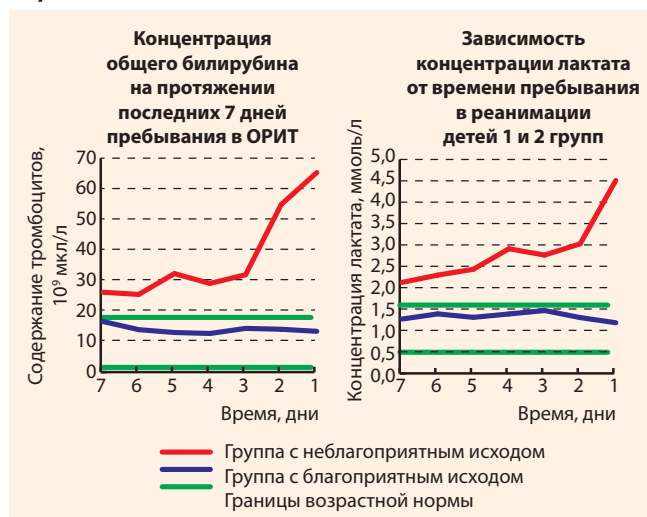
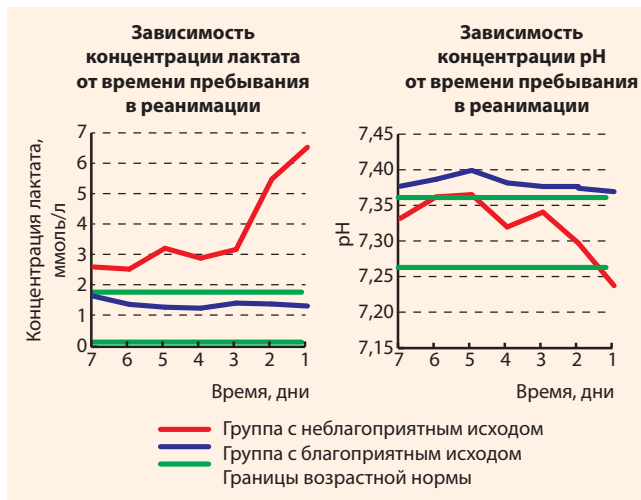


Рисунок 3. Изменения концентрации лактата и pH в группах детей с благоприятным и неблагоприятным исходом за последние 7 дней пребывания в ОРИТ



ных показателей, измеренных на протяжении последних 7 дней перед выпиской из ОРИТ (летальный исход или перевод в другое отделение), который позволяет дифференцировать сравниваемые группы между собой с чувствительностью 89% (81–94%) и специфичностью 97% (92–99%).

В исследуемой группе детей с неблагоприятным исходом на основании проведенного комплекса лабораторных исследований были выявлены нарушения кислотно-щелочного равновесия, гематологическая, печеночная и почечная дисфункции. Прогнозирование вариантов исхода по результатам проведенных лабораторных исследований за последние 3–1 дня до исхода в ОРИТ как показатель информативности и значимости нарушений систем организма оказалось более точным, чем по результатам лабораторных исследований, проведенных в более отдаленные сроки от исхода (за 6–4 дня до исхода).

ЛИТЕРАТУРА

- Davidoff A.M. Pediatric oncology. *Seminars in pediatric surgery*. 2010, 19 (3): 225–233.
- Glanz St. *Primers of biostatistics*. Fourth Edition. McGraw-Hill, 1994, 462 p.
- Забродина Л.А., Альфонсова Е.В. Нарушения кислотно-щелочного равновесия и системы гемостаза у больных с острой тяжелой черепно-мозговой травмой. *Современные проблемы науки и образования: электронный научный журнал*. 2013. 2 (46). URL: <http://www.science-education.ru/pdf/2013/2/423.pdf> (дата обращения: 27.04.2015) // Zabrodina L.A., Al'fonsova E.V. Disturbances of acid-base balance and the system of hemostasis in patients with acute severe traumatic brain injury. *Modern problems of science and education: electronic scientific journal*. (in Russian) 2013. 2 (46). URL: <http://www.science-education.ru/pdf/2013/2/423.pdf> (date of the application: 27.04.2015).