

© 2021 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России  
Поступила 31.08.2020  
Принята к печати 15.10.2020

#### Контактная информация:

Алиева Фатима Сайцилиновна, врач-детский онколог, врач-гематолог, магистрант кафедры детских болезней №2 НАО «Медицинский университет Астана»  
Адрес: Республика Казахстан, 010000, Нур-Султан, ул. Бейбитшилик, 49А  
E-mail: saytsilinovna@gmail.com

DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-1-180-183

# Причины перевода и смертности у детей с онкогематологическими заболеваниями, поступивших в отделение интенсивной терапии

Ф.С. Алиева<sup>1</sup>, М.С. Мулдаметов<sup>1</sup>, Б.К. Нурмагамбетова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>НАО «Медицинский университет Астана», Республика Казахстан, Нур-Султан

<sup>2</sup>КФ «УМС» Национальный научный центр материнства и детства, Республика Казахстан, Нур-Султан

За последние несколько десятилетий показатели выживаемости детей с онкогематологическими заболеваниями значительно улучшились благодаря потенциально излечивающим протоколам химиотерапии, расширению биологических знаний и инновационным методам лечения. Однако педиатрические онкогематологические пациенты относятся к группе высокого риска по быстрому клиническому ухудшению вследствие множества факторов, таких как тяжесть основного состояния, токсичность вмешательств и связанная с ними иммуносупрессия. Использование агрессивной тактики терапии онкогематологических заболеваний у детей также связано с осложнениями и опасными для жизни событиями, которые приводят к поступлению в педиатрические отделения реанимации и интенсивной терапии. Исторически эти дети считались плохими кандидатами на интенсивную терапию. Дискуссии вокруг перевода детей с онкогематологическими заболеваниями в отделения реанимации и интенсивной терапии и ожидаемый прогноз, вызывали сложные и деликатные вопросы, особенно с этической точки зрения. Несмотря на общую тенденцию к улучшению выживаемости, смертность в отделениях реанимации и интенсивной терапии среди детей с онкогематологическими заболеваниями, к сожалению, высока и в отличие от взрослых пациентов остается относительно неизменной в течение последних десятилетий. Эти данные подчеркивают необходимость исследований в этой группе пациентов.

**Ключевые слова:** дети, онкогематология, онкология, рак у детей, интенсивная терапия, детская реанимация, исход, смертность

Алиева Ф.С., и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (1): 180–183. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-1-180-183

## Causes of transfer and mortality in children with oncohematological diseases admitted to the intensive care unit

F.S. Aliyeva<sup>1</sup>, M.S. Muldahmetov<sup>1</sup>, B.K. Nurmagambetova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Astana Medical University, Republic of Kazakhstan, Nur-Sultan

<sup>2</sup>National Research Center for Maternal and Child Health of the University Medical Center (UMC), Republic of Kazakhstan, Nur-Sultan

The last few decades survival rates of children with hematologic malignancies have improved significantly, due to a potentially curative chemotherapy protocols, the expansion of biological knowledge and innovative methods of therapy. However oncohematological pediatric patients are at high risk for rapid clinical deterioration due to numerous factors such as the severity of the underlying condition, interventions toxicity and associated immunosuppression. Using aggressive tactics of therapy with oncohematological diseases in children is also associated with complications and life-threatening events that lead to admission to the pediatric intensive care unit. Historically, these children have been considered as poor candidates for intensive care. Discussions around the transfer of children with hematological malignancies to intensive care units and also the expected prognosis raised complicate and delicate questions, especially from an ethical point of view. Despite the general tendency of improved survival rate, mortality in the intensive care unit on hematological malignancies children, unfortunately, is still high and, in comparison to adults, has remained relatively invariable over the past decades. These findings highlight the necessity for research in this group of patients.

**Key words:** children, oncohematology, oncology, pediatric cancer, intensive care, PICU, outcome, mortality

Aliyeva F.S., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2021; 20 (1): 180–183. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-1-180-183

**Н**еотложные состояния у пациентов с онкогематологическими заболеваниями представляют собой широкий спектр состояний, которые могут возникнуть в любое время в течение патологического процесса: от дебюта заболевания до конечной стадии неизлечимой метастатической болезни [1]. Несмотря на то, что диагноз онкогематологических заболеваний в детском возрасте является относительно редким с ежегодной заболеваемостью, достигающей 165 случаев на 1 млн [2], он остается

основной причиной смерти в детской популяции, составляя примерно 10% всех детских смертельных случаев [3]. С 1970 г. показатели выживаемости у детей с онкогематологическими заболеваниями увеличились с 45 до 80% [4]. Это было достигнуто благодаря доступности новых методов лечения и терапевтических стратегий, а также оперативной диагностике и усилению поддерживающей терапии. Вместе с тем применение агрессивных схем лечения способствует повышенному риску возникновения

© 2021 by «D. Rogachev NMRCPOI»

Received 31.08.2020

Accepted 15.10.2020

**Correspondence:**  
Fatima S. Aliyeva, a pediatric oncologist, a hematologist, a graduate student at the Department of Children's Diseases №2, Astana Medical University  
Address: 49A Beybitshilik St., Nur-Sultan, 010000, the Republic of Kazakhstan  
E-mail: saytsilinovna@gmail.com

неотложных состояний, угрожающих жизни, как вследствие основного заболевания, так и от проводимой терапии [5].

Согласно исследованиям, до 38% детей с онкогематологическими заболеваниями требуют госпитализации в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), при этом зарегистрированная смертность в отделениях составляет 13–27%, намного превышая смертность среди общей популяции педиатрических пациентов [6]. По разным данным, от 12 до 30% детей были приняты в ОРИТ из-за серьезных осложнений, связанных с проводимой терапией [7–9]. Согласно проведенному анализу, на долю специфических осложнений вследствие полихимиотерапии приходится лишь 10–20%, в то время как доля предотвратимых инфекционных осложнений, дыхательной недостаточности и метаболических нарушений составляет от 30 до 60% [8–10].

Дети с онкогематологическими заболеваниями, нуждающиеся в интенсивной терапии, представляют собой очень сложную группу пациентов со значительно худшими результатами терапии по сравнению с общей популяцией детей [11]. По результатам поиска в электронных базах данных PubMed, Web of Science, Medline, Taylor & Francis Group, в базах данных издательств “John Wiley & Sons”, “Springer”, “Elsevier”, eLIBRARY.RU и др. исследовательских работ, посвященных изучению данного вопроса катастрофически мало, в русскоязычном сегменте они практически отсутствуют. К тому же значительная часть из них опубликована более 10–15 лет назад. Эти данные подтверждает единственный на сегодняшний день проведенный систематический обзор и метаанализ по данной теме [12]. Ввиду того, что некоторые из работ являются фундаментальными по изучению данного вопроса, несмотря на давность публикаций, не отобразить полученные результаты в данном обзоре считается некорректным.

Основные причины поступления детей с онкогематологическими заболеваниями в ОРИТ приведены в таблице [13], сепсис и дыхательная недостаточность ответственны примерно за две трети нехирургических причин поступления в ОРИТ [10, 14–16].

На смертность детей с онкогематологическими заболеваниями в первую очередь влияют причины перевода в ОРИТ (хирургические или нехирургические). Дети, поступившие в ОРИТ в послеоперационный период, имеют очень низкий уровень смертности (0–4%) [7, 11, 16]. Поскольку данный показатель не отличается от такового среди детей общей популяции без онкогематологических заболеваний, поступающих в ОРИТ, хирургические причины перевода исключены из анализа в большинстве проведенных исследований. Смертность от нехирургических причин перевода в ОРИТ намного

выше. Большое многоцентровое исследование H.J. Dalton и соавт. ( $n = 802$ ) продемонстрировало 13,3% смертности среди детей с онкогематологическими заболеваниями, поступивших по нехирургическим причинам (30/226) [11]. В одноцентровых исследованиях с меньшей выборкой, в которых были проанализированы дети, поступившие в ОРИТ в 2000-е годы, сообщается о смертности в диапазоне от 15 до 20% [15, 23]. Эти результаты хотя и выше, чем уровень смертности среди общей популяции детей, поступающих в ОРИТ, тем не менее обнадеживают по сравнению с 50% уровнем смертности, о котором сообщалось в 1980-е годы [10].

Как и в общей популяции детей, поступающих в ОРИТ, степень полиорганной недостаточности систематически связана с прогнозом. Смертность превышает 70%, если задействованы 3 или более систем органов и тканей [7, 16, 19, 23]. Использование искусственной вентиляции легких и/или инотропной поддержки, связанной с дыхательной и/или сердечно-сосудистой недостаточностью, явля-

**Таблица**

Причины поступления в ОРИТ детей с онкогематологическими заболеваниями

**Table**

Reasons for intensive care unit (ICU) admission in children with oncological and hematological diseases

Причина Reason	Дети с онкогематологическими заболеваниями Children with oncological and hematological diseases	
	без ТГСК without HSCT	после ТГСК after HSCT
Послеоперационная помощь (% от госпитализации в ОРИТ) Postoperative care (% of total ICU admissions)	72% [11]	4–16% [17, 18]
Нехирургические причины Non-surgical reasons		
Нарушение дыхания Respiratory dysfunction	26–58% [7, 15, 16, 19]	33–88% [18, 20–22]
Компрессия дыхательных путей* (% от дыхательной недостаточности) Airway compression* (% of respiratory insufficiency cases)	0–48% [7, 16, 19]	0% [18, 20–22]
Заболевание легких (% от дыхательной недостаточности) Pulmonary disease (% of respiratory insufficiency cases)	52–100%** [7, 15, 16, 19]	100%*** [18, 20–22]
Тяжелый сепсис/септический шок Severe sepsis/septic shock	8–36% [7, 15, 16, 19, 23]	21–36% [17, 18, 20, 22]
Неврологические нарушения Neurological impairments	10–31% [7, 13, 14, 17, 21]	3–20% [17, 18, 20, 24]
Почечная дисфункция Renal dysfunction	5–15% [7, 15, 19]	5–8% [20, 21, 24]
Синдром острого лизиса опухоли Acute tumor lysis syndrome	5–8% [7, 15]	

Примечание. ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; \* – указана доля без послеоперационной помощи; \*\* – сжатие дыхательных путей опухолью или средостенной массой; \*\*\* – в том числе бактериальная пневмония, идиопатическая пневмония, облитерирующий бронхолит, легочное кровоотечение, отек легких.

Note. HSCT – hematopoietic stem cell transplantation; \* – the proportion of cases without postoperative care; \*\* – airway compression by a tumor or a mediastinal mass; \*\*\* – including bacterial pneumonia, idiopathic pneumonia syndrome, obliterative bronchiolitis, pulmonary hemorrhage, pulmonary edema.

ется важным прогностическим фактором в определении неблагоприятного исхода [7, 15, 19, 23]. Эти данные также подтверждает R.M. Wösten-van Asperen в проведенном метаанализе, который заключает, что искусственная вентиляция легких (отношение шансов (ОШ): 18,49 (95% доверительный интервал (ДИ) 13,79–24,78),  $p < 0,001$ ), инотропная поддержка (ОШ: 14,05 (95% ДИ 9,16–21,57),  $p < 0,001$ ) и непрерывная заместительная почечная терапия (ОШ: 3,24 (95% ДИ 1,31–8,04),  $p < 0,01$ ) достоверно ассоциировались со смертностью в ОРИТ [12]. Сочетание же данных прогностических факторов связано с худшим прогнозом: смертность достигает 54–100% [11, 16, 19]. Следует отметить, что дети, вентилируемые из-за компрессии дыхательных путей, имеют лучший исход, чем пациенты, перенесшие вентиляцию вследствие заболевания легких [7, 14, 19].

У детей, поступивших в ОРИТ во время диагностики онкогематологического заболевания до начала химиотерапии, прогноз, по-видимому, лучше, чем у детей, поступивших позже (8% против 34%;  $p = 0,06$ ) [7]. Эта разница может быть связана с различиями в причинах госпитализации между этими 2 группами и токсичностью самой химиотерапии.

Некоторые авторы также сообщают, что тип нозологической формы заболевания влияет на смертность детей, поступивших в ОРИТ: у больных с солидными опухолями уровень смертности ниже, чем у пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями [15, 23].

Тенденция смертности с течением времени дает важную информацию о состоянии медицинской помощи для конкретного заболевания или группы пациентов [12]. М. Peters и R. Agbeko показали, что прогнозируемый риск смертности детей с лейкемией или лимфомой за пределами первой ремиссии, поступивших в ОРИТ из-за синдрома полиорганной дисфункции, вызванной сепсисом или острым респираторным дистресс-синдромом, снизился за последние десятилетия [25]. Тем не менее результаты исследования показывают лишь незначительное снижение уровня смертности с течением времени, когда послеоперационные пациенты не включаются в анализ. Повышение выживаемости может быть связано со значительными достижениями в лечении в ОРИТ, такими как введение ранней направленной терапии при сепсисе и протективная вентиляция легких [26, 27]. Кроме того, специфические методы лечения в онкологической практике, а также поддерживающая терапия, значительно улучшились за последние десятилетия. Хотя существуют рекомендации по продвижению этих практик, переменная приверженность может способствовать наблюдаемому отсутствию улучшения фактических результатов лечения в ОРИТ у этих пациентов. Разработка

агрессивных схем лечения онкогематологических заболеваний может повысить требования к терапии в ОРИТ с использованием средств жизнеобеспечения при инфекционных или токсических осложнениях, связанных с химиотерапией. Это может означать, что когорта пациентов с более высоким риском поступает в ОРИТ с течением времени, и поскольку общая помощь в ОРИТ улучшилась, смертность для этих пациентов не увеличилась. Поскольку в большинстве исследований не сообщалось о степени тяжести заболевания, такой как оценка по шкалам PIM или PRISM, однозначно прийти к такому заключению не представляется возможным. К тому же неудивительно, что необходимость лечения в ОРИТ с использованием такого рода техник, как искусственная вентиляция легких, инотропная поддержка, непрерывная заместительная почечная терапия, связаны с повышенной смертностью. Тем не менее смертность в ОРИТ, зависящая от вмешательства, со временем снизилась [12]. Эти результаты согласуются с данными у взрослых пациентов с онкогематологическими заболеваниями в критическом состоянии, у которых смертность за последние годы снизилась [28, 29]. Это может быть связано с улучшением раннего распознавания онкогематологических пациентов в критическом состоянии, быстрым внедрением агрессивных методов лечения в ОРИТ, навыками понимания патофизиологии дисфункции органов в этой группе и лечением неотложных осложнений, связанных со злокачественными новообразованиями. Эти разработки должны бросить вызов педиатрическим реаниматологам и онкологам для достижения тех же целей. Для этой цели необходимо интенсивно сотрудничать детским онкологам и реаниматологам, чтобы получать проспективные данные о результатах терапии, причинах ухудшения состояния и перевода в ОРИТ и чтобы определить факторы риска смертности [12].

В заключение хотелось бы отметить, что смертность в ОРИТ у детей с онкогематологическими заболеваниями, к сожалению, высока и в отличие от взрослых пациентов остается относительно неизменной в течение последних десятилетий. Такие данные подчеркивают необходимость исследований в этой группе пациентов. Данные исследования могут выявить факторы риска клинического ухудшения и эффективные терапевтические вмешательства на этапе нахождения детей в профильных отделениях. Кроме того, результаты данных исследований могут помочь как реаниматологам, так и онкологам в стратификации риска для пациентов в процессе принятия решений о распределении ресурсов ОРИТ и выявить больных, которым может быть полезен более тщательный мониторинг и ранние вмешательства.

**ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ**

Не указан.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ**

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**ORCID**

Aliyeva F.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0524-498X>

Muldahmetov M.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8389-2061>

Nurmagambetova B.K. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3210-3760>

**Литература**

- Behl D., Hendrickson A.W., Moynihan T.J. Oncologic Emergencies. *Crit Care Clin* 2010; 26: 181–205.
- Li J., Thompson T.D., Miller J.W., Pollock L.A., Stewart S.L. Cancer incidence among children and adolescents in the United States, 2001–2003. *Pediatrics* 2008; 121 (6).
- Ries L., Melbert D., Krapcho M., Stinchcomb D., Howlader N., Horner M., et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2005, National Cancer Institute. Bethesda, MD [Internet]. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2005, National Cancer Institute. Bethesda, MD; 2008. Available from: [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2013](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013)
- Linnet M.S., Ries L.A.G., Smith M.A., Tarone R.E., Devesa S.S. Cancer surveillance series: Recent trends in childhood cancer incidence and mortality in the United States. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91 (12): 1051–8.
- Handa A., Nozaki T., Makidono A., Okabe T., Morita Y., Fujita K., et al. Pediatric oncologic emergencies: Clinical and imaging review for pediatricians. *Pediatrics International*. Blackwell Publishing 2019; 61: 122–39.
- Zinter M.S., DuBois S.G., Spicer A., Matthay K., Sapru A. Pediatric cancer type predicts infection rate, need for critical care intervention, and mortality in the pediatric intensive care unit. *Intensive Care Med* 2014; 40 (10): 1536–44.
- Heying R., Schneider D.T., Körholz D., Stannigel H., Lemburg P., Göbel U. Efficacy and outcome of intensive care in pediatric oncologic patients. *Crit Care Med* 2001; 29 (12): 2276–80.
- van Veen A., Karstens A., van der Hoek A.C.J., Tibboel D., Hählen K., van der Voort E. The prognosis of oncologic patients in the pediatric intensive care unit. *Intensive Care Med* 1996; 22 (3): 237–41.
- Khan Sial G.Z., Khan S.J. Pediatric Cancer Outcomes in an Intensive Care Unit in Pakistan. *J Glob Oncol* 2019; 5 (5): 1–5.
- Heney D., Lewis I.J., Lockwood L., Cohen A.T., Bailey C.C. The intensive care unit in paediatric oncology. *Arch Dis Child* 1992; 67 (3): 294–8.
- Dalton H.J., Slonim A.D., Pollack M.M. MultiCenter outcome of pediatric oncology patients requiring intensive care. *Pediatr Hematol Oncol* 2003; 20 (8): 643–9.
- Wösten-van Asperen R.M., van Gestel J.P.J., van Grotel M., Tschiedel E., Dohna-Schwake C., Valla F.V., et al. PICU mortality of children with cancer admitted to pediatric intensive care unit: a systematic review and meta-analysis [Internet]. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. Elsevier Ireland Ltd 2019; 142: 153–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31404827/>.
- 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 [Internet]. *Annals of Intensive Care*. Springer Verlag 2012; 2: 14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23066679/>
- Hallahan A.R., Shaw P.J., Rowell G., O'Connell A., Schell D., Gillis J. Improved outcomes of children with malignancy admitted to a pediatric intensive care unit. *Crit Care Med* 2000; 28 (11): 3718–21.
- Owens C., Mannion D., O'Maricaigh A., Waldron M., Butler K., O'Meara A. Indications for admission, treatment and improved outcome of paediatric haematology/oncology patients admitted to a tertiary paediatric ICU. *Ir J Med Sci* 2011; 180 (1): 85–9.
- Dursun O., Hazar V., Karasu G.T., Uygün V., Tosun O., Yesilipek A. Prognostic factors in pediatric cancer patients admitted to the pediatric intensive care unit. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009; 31 (7): 481–4.
- Jacobe S.J., Hassan A., Veys P., Mok Q. Outcome of children requiring admission to an intensive care unit after bone marrow transplantation. *Crit Care Med* 2003; 31 (5): 1299–305.
- Cheuk D.K.L., Ha S.Y., Lee S.L., Chan G.C.F., Tsoi N.S., Lau Y.L. Prognostic factors in children requiring admission to an intensive care unit after hematopoietic stem cell transplant. *Hematol Oncol* 2004; 22: 1–9.
- Ben A.R., Toren A., Ono N., Weinbroum A.A., Vardi A., Barzilay Z., et al. Predictors of outcome in the pediatric intensive care units of children with malignancies. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002; 24 (1): 23–6.
- González-Vicent M., Marín C., Madero L., Sevilla J., Díaz M.A. Risk score for pediatric intensive care unit admission in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation and analysis of predictive factors for survival. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005; 27 (10): 526–31.
- Díaz M.A., Vicent M.G., Prudencio M., Rodríguez F., Marín C., Serrano A., et al. Predicting factors for admission to an intensive care unit and clinical outcome in pediatric patients receiving hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica* 2002; 87 (3): 292–8.
- Tomaske M., Bosk A., Eylich M., Bader P., Niethammer D. Risks of mortality in children admitted to the paediatric intensive care unit after haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2003; 121 (6): 886–91.
- Meyer S., Gottschling S., Biran T., Georg T., Ehlayil K., Graf N., et al. Assessing the risk of mortality in paediatric cancer patients admitted to the paediatric intensive care unit: A novel risk score? *Eur J Pediatr* 2005; 164 (9): 563–7.
- Lamas A., Otheo E., Ros P., Vázquez J.L., Maldonado M.S., Muñoz A., et al. Prognosis of child recipients of hematopoietic stem cell transplantation requiring intensive care. *Intensive Care Med* 2003; 29 (1): 91–6.
- Peters M.J., Agbeko R.S. Optimism and no longer foolishness? *Haematology/Oncology and the PICU*. *Intensive Care Med* 2014; 40: 1589–91.
- Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W., Levy M.M., Antonelli M., Ferrer R., et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017; 43 (3): 304–77.
- Kneyber M.C.J., de Luca D., Calderini E., Jarreau P.H., Javouhey E., Lopez-Herce J., et al. Recommendations for mechanical ventilation of critically ill children from the Paediatric Mechanical Ventilation Consensus Conference (PEMVECC). *Intensive Care Med* 2017; 1764–80.
- Shimabukuro-Vornhagen: Critical care of patients. [Internet]. Available from: [https://scholar.google.com/scholar\\_lookup?title=Critical+care+of+patients+with+cancer&publication\\_year=2016&author=A.+Shimabukuro-Vornhagen&author=B.+Böll&author=M.+Kochanek&author=É.+Azoulay&author=M.S.+von+Bergwelt-Baildon](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Critical+care+of+patients+with+cancer&publication_year=2016&author=A.+Shimabukuro-Vornhagen&author=B.+Böll&author=M.+Kochanek&author=É.+Azoulay&author=M.S.+von+Bergwelt-Baildon)
- Azoulay E., Mokart D., Pène F., Lambert J., Kouatchet A., Mayaux J., et al. Outcomes of critically ill patients with hematologic malignancies: Prospective multicenter data from France and Belgium-A groupe de recherche respiratoire en réanimation onco-hématologique study. *J Clin Oncol*. 2013; 31 (22): 2810–8.