

Прогностическая значимость шкал pSOFA и PELOD 2 в отношении риска летального исхода у пациентов неонатальных отделений интенсивной терапии

Г.А. Кудинова¹, П.И. Миронов², А.У. Лекманов³

¹ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница» Минздрава Республики Башкортостан, Уфа, Россия;

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия;

³Научно-исследовательский институт клинической хирургии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Prognostic value of the pSOFA and PELOD 2 scales in assessing the risk of death in neonatal intensive care units

G.A. Kudinova¹, P.I. Mironov², A.U. Lekmanov³

¹Republican Children's Clinical Hospital, Ufa, Russia;

²Bashkortostan State Medical University, Ufa, Russia;

³Pirogov Research Institute of Clinical Surgery, Moscow, Russia

Цель исследования. Оценка дискриминационной способности шкал PELOD 2 и pSOFA в условиях многопрофильного неонатального отделения интенсивной терапии.

Материал и методы. Дизайн исследования — проспективное, наблюдательное, одноцентровое. Конечные точки — оценка тяжести состояния по шкалам PELOD 2 и pSOFA; 28-дневная выживаемость. В разработку включен 121 пациент.

Результаты. Исследование дискриминационной мощности шкал показало, что все они имеют хорошее качество модели. В то же время оценочная система pSOFA обладает статистически значимо большей ($p < 0,05$) площадью под ROC-кривой ($0,903 \pm 0,09$). Проведенный анализ не обнаружил достоверных различий по характеристикам суррогатных конечных точек между сравниваемыми шкалами при сопоставимых точках разделения риска смерти ($p < 0,05$).

Заключение. Высокая дискриминационная способность шкалы pSOFA позволяет рекомендовать ее для клинического использования в условиях неонатальных отделений интенсивной терапии.

Ключевые слова: новорожденные, тяжесть состояния, шкалы pSOFA, PELOD 2, валидность.

Для цитирования: Кудинова Г.А., Миронов П.И., Лекманов А.У. Прогностическая значимость шкал pSOFA и PELOD 2 в отношении риска летального исхода у пациентов неонатальных отделений интенсивной терапии. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(5): 37–41. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-37-41

Objective. To assess the discriminatory ability of the PELOD 2 and pSOFA scales in the conditions of multidisciplinary neonatal intensive care unit.

Material and methods. It is a prospective, observational, single-center study. The end points are to assess the severity of the condition on the PELOD 2 and pSOFA scales; 28-day survival. The study includes 121 patients.

Results. While studying the discriminating power of the scales we have found that all scales have good model quality. At the same time, the pSOFA evaluation system has a statistically more significant ($p < 0.05$) area under the ROC curve (0.903 ± 0.09). Our analysis has not found significant differences in the characteristics of surrogate endpoints between the compared scales in the conditions of comparable points of separation of death risks ($p < 0.05$).

Conclusion. The high discrimination ability of the pSOFA scale allows us to recommend it for clinical use in neonatal intensive care units.

Key words: newborns, severity of the condition, pSOFA and PELOD 2 scales, validity.

For citation: Kudinova G.A., Mironov P.I., Lekmanov A.U. Prognostic value of the pSOFA and PELOD 2 scales in assessing the risk of death in neonatal intensive care units. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65:(5): 37–41 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-37-41

Характеристика как краткосрочных, так и долгосрочных функциональных исходов у пациентов,

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Кудинова Гузель Амировна — зав. отделением Республиканской детской клинической больницы,

ORCID: 0000-0002-5219-9985

450106 Уфа, улица Степана Кувыкина, д. 98

Миронов Петр Иванович — д.м.н., проф. кафедры детской хирургии Башкирского государственного медицинского университета,

ORCID: 0000-0002-9016-9461

e-mail: mironovpi@mail.ru

450008 Уфа, ул. Ленина, д. 3

Лекманов Андрей Устинович — д.м.н., проф., гл. науч. сотр. отдела хирургии детского возраста НИИ клинической хирургии РНИМУ им. Н.И. Пирогова,

ORCID: 0000-0003-0798-1625

117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

находящихся в критическом состоянии, и выявление факторов риска, связанных с этими исходами, имеет большое значение для улучшения качества интенсивной терапии [1]. Идентификация модифицируемых факторов риска может обеспечить выбор терапевтической тактики, основанный на знании доказательных предикторов неблагоприятного исхода болезни, и оптимизировать долгосрочные результаты лечения [2, 3]. Поэтому одним из обоснованных путей улучшения исходов интенсивной терапии является корректная стратификация риска летального исхода [4]. Наиболее часто с данной целью используются оценочные системы, основанные на многофакторном анализе отклонений физиологических параметров организма. Эти системы отличаются друг от друга

числом и набором клинико-лабораторных признаков, а также особенностями их градации. По своей сути шкалы оценки тяжести состояния — это формализованный статистический алгоритм прогнозирования наиболее вероятного исхода патологического состояния.

В последние годы в качестве формализованных балльных оценочных систем в педиатрических отделениях интенсивной терапии все чаще используются шкалы, позволяющие осуществлять динамическую оценку степени полиорганной дисфункции — PELOD 2 и pSOFA [5, 6]. Оценка степени дисфункций органов может быть использована для определения риска у пациентов в клинических и исследовательских целях [4–7]. Кроме того, степень полиорганной дисфункции может быть предиктором новой, долгосрочной заболеваемости после критического заболевания [8]. Разработчики этих шкал указывают на то, что их можно использовать также у тяжелобольных доношенных новорожденных [5, 6]. В то же время оценка валидности этих оценочных систем в отечественной неонатальной интенсивной терапии еще не осуществлялась.

Цель статьи: оценка дискриминационной способности шкал PELOD 2 и pSOFA в условиях многопрофильного неонатального отделения интенсивной терапии.

Характеристика детей и методы исследования

Дизайн исследования — проспективное, обсервационное, одноцентровое. Критерии включения: пациенты многопрофильного неонатального отделения интенсивной терапии, наличие очага инфекции; завершение хирургического лечения в объеме неотложных и срочных оперативных вмешательств. Критерии исключения: экстремально низкая масса тела, смерть в первые 24 ч госпитализации. Сроки исследования — с 01.06.2019 по 31.11.2019. Конечные точки — тяжесть состояния по шкалам PELOD 2 и pSOFA, 28-дневная выживаемость.

Исследование осуществлялось на базе многопрофильного неонатального отделения интенсивной терапии Республиканской детской клинической больницы г. Уфа. Критериям включения и исключения соответствовал 121 новорожденный. Клинико-демографическую характеристику пациентов, включенных в исследование, отражает табл. 1.

Выборочные параметры представлены в виде M — среднее, s — стандартное отклонение, n — объем анализируемой подгруппы, p — достигнутый уровень значимости, 95% ДИ — 95% доверительный интервал. Критическое значение уровня значимости принимали равным 5%. Нормальность распределения признаков проверяли критерием Колмогорова—Смирнова. Непрерывные переменные были оценены с помощью U-теста Манна—Уитни. Мы измерили отношения правдоподобия наличия

события при превышении значения критерия точки разделения и в отсутствие события при значении критерия ниже выбранной точки разделения. Дискриминационную способность исследуемых шкал изучали с помощью Receiver-Operating Characteristic (ROC)-анализа на основе вычисления достоверности различий между площадями ROC-кривых. Использовали программы Microsoft Excel («Graphpad Software», Сан-Диего, Калифорния, США) и MedCalc (v 7.1.0.0; «MedCalc Software», Бельгия).

Результаты и обсуждение

Результаты сравнительного анализа реальной летальности и предполагаемой на основании оценок, полученных с помощью указанных шкал, а также дискриминационная мощность этих оценочных систем представлены в табл. 2. Эти данные свидетельствуют, что обе шкалы оценки тяжести состояния позволяют очень точно отличать умерших новорожденных от выживших ($p < 0,01$).

Таблица 1. Характеристика популяции исследуемых пациентов

Table 1. Characteristic of the study patient population

Характеристика	Значение
Число пациентов	121
Возраст, сут	8,1±3,9 (1–22)
Масса тела, г	2682,8±911,3 (600–4360)
Умерли	12 (9,9%)
Мужской пол	64 (52,9%)
Врожденная пневмония	71 (58,7%)
Язвенно-некротический энтероколит	36 (29,8%)
Ранний сепсис	7 (5,8%)
Поздний сепсис	6 (5,7%)

Таблица 2. Основные характеристики риска смерти у исследуемых новорожденных

Table 2. The main characteristics of the risk of death in the studied newborns ($n=121$)

Характеристика	Шкала оценки степени выраженности полиорганной дисфункции	
	pSOFA	PELOD 2
Средний балл, выжившие	8,06±1,21	7,34±1,40
Средний балл, погибшие	13,59±1,12	12,40±1,91
Площадь под ROC-кривой (AUC ROC)	0,903±0,09	0,865±0,01
Достоверность различий AUC ROC	$p < 0,05$ ($t=0,127$)	
Точка разделения риска смерти	9 баллов	5 баллов

Исследование дискриминационной мощности шкал показало, что все они имеют хорошее качество модели. В то же время оценочная система pSOFA обладает статистически значимо большей площадью под ROC-кривой. Для более полного подтверждения представленных нами выводов мы осуществили анализ ассоциаций суррогатных клинических исходов в зависимости от точек разделения риска смерти в исследуемых шкалах (табл. 3).

Приенные в табл. 3 данные указывают на то, что при использовании шкалы pSOFA отмечаются достоверные различия по длительности искусственной вентиляции легких у выживших новорожденных, длительности инотропной поддержки у умерших детей. Обе оценочные системы неточно прогнозируют длительность лечения в отделении интенсив-

ной терапии и сроки стационарного лечения умерших. Таким образом, обе эти шкалы оценки тяжести состояния рассчитаны на краткосрочный прогноз только в условиях отделения интенсивной терапии; они дают прогноз выживаемости несколько точнее, чем вероятность развития летального исхода.

Затем мы оценили, имеются ли статистически значимые различия между анализируемыми шкалами в зависимости от точек разделения риска смерти (табл. 4). Проведенный анализ не обнаружил достоверных различий в характеристике суррогатных конечных точек между сравниваемыми шкалами в условиях сопоставимых точек разделения риска смерти.

Таким образом, в проведенном нами исследовании наиболее приемлемые результаты, полученные при общепопуляционном анализе прогноза исхода

Таблица 3. Значения суррогатных клинических исходов у исследуемых детей в зависимости от точек отсечения в анализируемых шкалах

Table 3. Values of surrogate clinical outcomes in the studied children depending on the cut-off points of the analyzed scales

Показатель	Балл < точки отсечения		Выжившие, n=109	Балл > точки отсечения		Умершие, n=12
	pSOFA, n=106	PELOD 2, n=104		pSOFA, n=15	PELOD 2, n=17	
Длительность ИВЛ, сут	10,64±0,23*	10,21±0,26	9,93±0,31	10,64±0,17	10,62±0,15	10,88±0,28
FiO ₂	0,83±0,01	0,83±0,01	0,81±0,01	0,83±0,01	0,82±0,01	0,85±0,01
Длительность инотропной поддержки, сут	2,83±0,21	2,83±0,21	2,74±0,13	3,06±0,11*	3,05±0,11*	3,33±0,09
Длительность лечения в ОИТ, сут	13,94±0,15	13,94±0,17	13,64±0,16	14,37±0,41*	14,27±0,43*	13,11±0,51
Длительность лечения в стационаре, сут	24,56±0,42	24,30±0,41	24,13±0,46	24,56±0,16*	24,23±0,11*	13,61±0,62

Примечание. * — достоверность различий, $p < 0,05$. ИВЛ — искусственная вентиляция легких; FiO₂ — фракционная концентрация кислорода во вдыхаемой газовой смеси; ОИТ — отделение интенсивной терапии.

Таблица 4. Оценка ассоциаций суррогатных клинических исходов у изучаемых новорожденных при сопоставимых точках отсечения в исследуемых шкалах

Table 4. Evaluation of associations of surrogate clinical outcomes in the studied newborns at comparable cut-off points of the studied scales

Показатель	Балл ≤ точки отсечения			Балл ≥ точки отсечения		
	pSOFA, n=106	PELOD 2, n=104	p	pSOFA, n=15	PELOD 2, n=17	p
Длительность ИВЛ, сут	10,64 ± 0,23	10,21±0,26	>0,05	10,64±0,17	10,62±0,15	>0,05
FiO ₂	0,83±0,01	0,83±0,01	>0,05	0,83±0,01	0,8±20,01	>0,05
Длительность инотропной поддержки, сут	2,83±0,21	2,83±0,21	>0,05	3,06±0,11	3,05±0,11	>0,05
Длительность лечения в ОИТ, сут	13,94±0,15	13,94±0,17	>0,05	14,37±0,41	14,27±0,43	>0,05
Длительность лечения в стационаре, сут	24,56±0,42	24,30±0,41	>0,05	24,56±0,16	24,23±0,11	>0,05

ИВЛ — искусственная вентиляция легких; FiO₂ — фракционная концентрация кислорода во вдыхаемой газовой смеси; ОИТ — отделение интенсивной терапии.

у пациентов неонатального отделения интенсивной терапии, демонстрирует шкала pSOFA. В педиатрической практике сложилось устойчивое мнение, что оценочная шкала pSOFA нуждается в широкой международной валидации. Тем не менее шкала pSOFA позволяет диагностировать дисфункцию респираторной и сердечно-сосудистой систем в клиниках с ограниченным объемом финансирования (на основании только насыщения гемоглобина кислородом и соответственно измерения только среднего артериального давления) [9, 10]. В настоящее время мнение экспертов склоняется к большей обоснованности использования данной шкалы [11].

Кроме того, исходя из полученных нами данных можно предполагать, что для корректной оценки исходов в клинических испытаниях у пациентов неонатальных отделений интенсивной терапии необходимо дальнейшее совершенствование систем оценки тяжести мультиорганной дисфункции. Это особенно важно в связи с трудностью идентификации приемлемых суррогатных конечных точек у тяжелобольных детей [12].

Оценка взаимосвязи между возрастом и органной недостаточностью на основе анализа распределения баллов по шкале PELOD была впервые осуществлена почти 20 лет назад S. Leteurtre и соавт. [13]. Среди новорожденных, младенцев, детей и подростков наиболее высокая оценка по шкале PELOD была у новорожденных. У них же отмечалось наибольшее число органных дисфункций (в пересчете на пациента) и максимальный уровень летальности – 14,6% (младенцы – 6,7%, дети – 4,7%, подростки – 5,8%).

Известно, что синдром полиорганной дисфункции остается основной причиной заболеваемости и смертности в педиатрических отделениях интенсивной терапии [14]. В работе отечественных авторов, посвященной неонатальному сепсису, также указано, что риск летального исхода у пациентов данного контингента ассоциируется с органной дисфункцией [15]. В недавней публикации Американской академии педиатрии отмечается, что адаптация положений концепции Сепсис-2 применительно к педиатрической популяции, ранее осуществленная Международной согласительной конференцией по сепсису у детей (IPSCC-2005), признала необходимость установления возрастных диапазонов для критериев системного воспалительного ответа у доношенных новорожденных. Аналогично в целях применения рамок концепции Сепсис-3 для не-

онатологии потребуется учет возрастных пороговых особенностей органной дисфункции, которые можно будет сопоставлять с таковыми у младенцев старше 28 сут [16]. Однако при этом упоминается, что возраст отсечения для педиатрических и неонатальных пациентов отделений интенсивной терапии сложно установить как вследствие недостаточной сопоставимости факторов риска летального исхода у доношенных и недоношенных новорожденных, так и того, что полиорганная дисфункция в большей степени распространена среди недоношенных [15].

В то же время необходимо отметить, что наша работа имела некоторые ограничения. В числе основных недостатков исследования следует указать, что оно было одноцентровым, отсутствовала рандомизация выборки пациентов. Выявленные результаты невозможно экстраполировать на всю популяцию российских детей ввиду малочисленности исследуемой выборки. Требуется подтверждение полученных результатов на более крупной популяции больных. Кроме того, при оценке значимости оцениваемых шкал мы рассчитали только их дискриминационную способность, без учета калибрационной способности.

Необходимо также помнить, что возможны различия в условиях функционирования и инфраструктуры отделений интенсивной терапии, а также в индивидуальных клинических особенностях пациентов, не учитываемых существующими шкалами оценки тяжести состояния, в частности нутритивного статуса и/или функциональных остаточных резервов индивидуума. Это предполагает необходимость тестирования валидности каждой прогностической системы применительно к конкретным условиям российских клиник.

Заключение

В исследованной нами популяции пациентов неонатального отделения интенсивной терапии современные педиатрические формализованные балльные оценочные системы, используемые для динамической оценки тяжести состояния, pSOFA и PELOD 2 продемонстрировали хороший уровень дискриминационной способности. Наиболее высокая дискриминационная способность выявлена у шкалы pSOFA с точкой отсечения в 9 баллов, что позволяет рекомендовать ее для клинического использования в условиях неонатальных отделений интенсивной терапии.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Pinto N.P., Rhinesmith E.W., Kim T.Y., Ladner P.H., Pollack M.M. Long-term function after pediatric critical illness: Results from the survivor outcomes study. *Pediatr Crit Care Med* 2017; 18: e122–e130 doi: 10.1097/PCC.0000000000001070.
2. Pollack M.M., Holubkov R., Funai T., Amy C., John B.T., Kathleen M. et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Collaborative Pediatric Critical Care Research Network: Pediatric intensive care outcomes: Development of new morbidities during pedi-

- atric critical care. *Pediatr Crit Care Med* 2014; 15: 821–827. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000250
3. Pollack M.M., Holubkov R., Funai T., Amy C., John B.T., Kathleen M. et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Collaborative Pediatric Critical Care Research Network: Simultaneous prediction of new morbidity, mortality, and survival without new morbidity from pediatric intensive care: A new paradigm for outcomes assessment. *Crit Care Med* 2015; 43: 1699–1709. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001081
4. Ferreira A.M., Sakr Y. Organ dysfunction: General approach, epidemiology, and organ failure scores. *Semin Respir Crit Care Med* 2011; 32: 543–551. DOI: 10.1055/s-0031-1287862
5. Leteurre S., Duhamel A., Salleron J., Grandbastien B., Lacroix J., Leclerc F. Groupe Francophone de Réanimation et d'Urgences Pédiatriques (GFRUP): PELOD-2: An update of the PEdiatric logistic organ dysfunction score. *Crit Care Med* 2013; 41: 1761–1773. DOI: 10.1097/CCM.0b013e-31828a2bbd
6. Matics T.J., Sanchez-Pinto L.N. Adaptation and validation of a pediatric sequential organ failure assessment score and evaluation of the Sepsis-3 definitions in critically ill children. *JAMA Pediatr* 2017; 171: e172352. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2017.2352
7. Leteurre S., Martinot A., Duhamel A., Gauvin F., Grandbastien B., Nam T.V. et al. Development of a pediatric multiple organ dysfunction score: Use of two strategies. *Med Decis Making* 1999; 19: 399–410. DOI: 10.1177/0272989X9901900408
8. Azoulay E., Vincent J.L., Angus D.C., Arabi Y.M., Brochard L., Brett S.J., Citerio G. et al. Recovery after critical illness: Putting the puzzle together—a consensus of 29. *Crit Care* 2017; 21: 296. DOI: 10.1186/s13054-017-1887-7
9. Schlapbach L.J., Straney L., Bellomo R., MacLaren G., Pilcher D. Prognostic accuracy of age-adapted SOFA, SIRS, PELOD-2, and qSOFA for in-hospital mortality among children with suspected infection admitted to the intensive care unit. *Intensive Care Med* 2018; 44: 179–188. DOI: 10.1007/s00134-017-5021-8
10. Schlapbach L.J., Kissoon N. Defining pediatric sepsis. *JAMA Pediatr* 2018; 172: 312–314. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2017.5208
11. Kawasaki T., Shime N., Straney L., Bellomo R., MacLaren G., Pilcher D. et al. Paediatric sequential organ failure assessment score (pSOFA): a plea for the world-wide collaboration for consensus. *Intensive Care Med* 2018; 44(6): 995–997. DOI: 10.1007/s00134-018-5188-7
12. Matics T.J., Pinto N.P., L. Sanchez-Pinto N. Association of Organ Dysfunction Scores and Functional Outcomes Following Pediatric Critical Illness. *Pediatr Crit Care Med* 2019; 20(8): 722–727. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001999
13. Leteurre S., Martinot A., Duhamel A., Proulx F., Grandbastien B., Cotting J. et al. Validation of the paediatric logistic organ dysfunction (PELOD) score. Prospective, observation, multicenter study. *Lancet* 2003; 362: 192. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)13908-6
14. Typo K., Watson R.S., Bennett T.D., Farris R.W.D. Outcomes of Day 1 Multiple Organ Dysfunction Syndrome in the PICU. *Pediatr Crit Care Med* 2019; 20: 914–922. DOI: 10.1097/PCC.0000000000002044
15. Хаертынов Х.С., Анохин В.А., Халиуллина С.В. Любин С.А., Донцова Н.В., Королева П.В. и др. Клинико-эпидемиологические особенности и органная дисфункция при неонатальном сепсисе. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2019; 64(5): 176–182. [Khaertynov Kh.S., Anokhin V.A., Khaliullina S.V., Lubin S.A., Doncova N.V., Koroleva P.V. et al. Clinical and epidemiological features and organ dysfunction in newborns with neonatal sepsis. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2019; 64(5): 176–182. (in Russ)]. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-176-182
16. Hsu H. E., Abanyie F., Agus M.S.D., Balamuth F., Brady P.W., Brilli R.G. et al. A National Approach to Pediatric Sepsis Surveillance. *PEDIATRICS* 2019; 144 (6): e20191790. DOI: 10.1542/peds.2019-1790

Поступила: 28.01.20

Received on: 2020.01.28

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.