

Роль педиатра в ранней диагностике злокачественных новообразований у детей

М.Ю. Рыков¹, О.А. Манерова¹, И.А. Турабов², В.В. Козлов¹, В.А. Решетников¹¹ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия;²ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, Архангельск, Россия

The role of the pediatrician in the early diagnosis of malignant neoplasms in children

M.Yu. Rykov¹, O.A. Manerova¹, I.A. Turabov², V.V. Kozlov¹, V.A. Reshetnikov¹¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;²Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

Злокачественные новообразования во всем мире лидируют в структуре смертности детей, уступая лишь внешним причинам, при этом большинство пациентов выявляются на распространенных стадиях. Это определяет особую актуальность выработки новых подходов, направленных на усиление роли участковых педиатров в улучшении ранней диагностики злокачественных новообразований у детей.

Материал и методы. В медицинских организациях Архангельской области в клиническую практику участковых педиатров в 2016 г. внедрен «Алгоритм определения целесообразности направления пациента на консультацию к врачу – детскому онкологу». В рамках оценки эффективности «Алгоритма» проведено сравнение двух групп пациентов с гистологически верифицированными солидными злокачественными новообразованиями: 1-я группа – 49 пациентов, получавших медицинскую помощь в Архангельской области в 2011–2015 гг. (до проведения организационного эксперимента); 2-я группа – 51 пациент, получавший медицинскую помощь в отделении детской онкологии Архангельской области в 2016–2018 гг.

Результаты. Среднее время дожития в группе 2016–2018 гг. статистически значимо увеличилось по сравнению с временем дожития пациентов, получавших лечение в 2011–2015 гг. и составило $30,3 \pm 1,57$ мес против $25,04 \pm 2,05$ мес ($p=0,045$). Сократились следующие временные параметры: от момента обращения к детскому онкологу до верификации диагноза с 9,0 до 7,0 дня; от верификации диагноза до начала специализированного лечения – с 12,0 до 8,0 дня; от момента обращения к участковому педиатру до направления к детскому онкологу – с 11,0 до 2,0 дня; от момента обращения к участковому педиатру до начала специализированного лечения – с 23,0 до 9,0 дня.

Заключение. В рамках организационного эксперимента показана результативность внедрения «Алгоритма» и целесообразность его внедрения в медицинских организациях других субъектов.

Ключевые слова: дети, онкология, злокачественные новообразования, ранняя выявляемость.

Для цитирования: Рыков М.Ю., Манерова О.А., Турабов И.А., Козлов В.В., Решетников В.А. Роль педиатра в ранней диагностике злокачественных новообразований у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(1): 94–99. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-1-94-99

Malignant neoplasms prevail in the structure of mortality in children all over the world, while most patients are diagnosed at the common stages; the second place is taken by external causes. It determines a particular relevance of developing new approaches to strengthen the role of district pediatricians in the early diagnosis of malignant neoplasms in children.

Material and methods. The Algorithm for determining the appropriateness of referring a patient to a pediatric oncologist was introduced in the medical organizations of the Arkhangelsk region in 2016. To evaluate the effectiveness of the Algorithm, we compared two groups of patients with histologically verified solid malignant neoplasms: Group 1: 49 patients who received medical care in the Arkhangelsk region in 2011–2015 (prior to the experiment); Group 2: 51 patients who received medical care in the Department of Pediatric Oncology of the Arkhangelsk region in 2016–2018.

Results. The average survival time was significantly increased in Group 2016–2018 (30.3 ± 1.57 months) as compared with the survival time of patients receiving treatment in 2011–2015 (25.04 ± 2.05 months) ($p=0.045$). The following time parameters were reduced: from the moment of contacting the pediatric oncologist to the verification of the diagnosis – from 9.0 to 7.0 days; from verification of the diagnosis to the start of specialized treatment – from 12.0 to 8.0 days; from the moment of contacting the local pediatrician to the referral to the pediatric oncologist – from 11.0 to 2.0 days; from the moment of contacting the local pediatrician to the start of specialized treatment – from 23.0 to 9.0 days.

Conclusion: The organizational experiment confirmed the effectiveness of the Algorithm and the expediency of its implementation in the medical organizations.

Key words: children, oncology, malignant neoplasms, early detection.

For citation: Rykov M.Yu., Manerova O.A., Turabov I.A., Kozlov V.V., Reshetnikov V.A. The role of the pediatrician in the early diagnosis of malignant neoplasms in children. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2020; 65:(1): 94–99 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-1-94-99

На современном этапе развития здравоохранения особенно актуальны проблемы детской онкологии, поскольку злокачественные новообразования во всем мире лидируют в структуре смертности детей, уступая лишь внешним причинам [1–4]. За последние десятилетия продолжается неуклонный рост числа онкологических заболеваний у детей, большая часть из которых

выявляется на распространенных стадиях [5]. Это определяет особую актуальность выработки новых подходов, направленных на усиление роли участковых педиатров, которые составляют так называемый нулевой уровень в организации медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями, в повышении ранней диагностики злокачественных новообразований у детей.

Материалы и методы исследования

В медицинских организациях Архангельской области в клиническую практику участковых педиатров в 2016 г. внедрен «Алгоритм определения целесообразности направления пациента на консультацию к врачу — детскому онкологу». «Алгоритм» представляет собой анкету из 20 вопросов. Подробная информация об анкете представлена в предыдущей статье [6].

Кроме того, в клиническую практику онкологического отделения химиотерапии опухолей ГБУЗ АО «Архангельская областная детская клиническая больница им. П.Г. Выжлецова» в 2017 г. внедрена электронная база данных с системой поддержки принятия врачебных решений, что позволило получить достоверные статистические данные, а также проследить судьбу пациентов от момента верификации диагноза на протяжении их дальнейшей жизни. База данных была дополнена сведениями о пациентах, получавших лечение в 2015–2016 гг., что дало возможность оценить проведенные этапы диагностики и лечения. В рамках оценки эффективности «Алгоритма» проведено сравнение двух групп пациентов с гистологически верифицированными солидными злокачественными новообразованиями: 1-я группа — 49 пациентов, получавших медицинскую помощь в Архангельской области в 2011–2015 гг. (до проведения организационного эксперимента); 2-я группа — 51 пациент, получавший медицинскую помощь в отделении детской онкологии Архангельской области в 2016–2018 гг.

В рамках организационного эксперимента проанализировано 249 медицинских карт стационарного больного пациентов 1-й группы и 357 — 2-й.

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Рыков Максим Юрьевич — д.м.н., доц. кафедры онкологии Института клинической медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, гл. внештатный детский специалист онколог Минздрава России по Центральному федеральному округу, ORCID: 0000-0002-8398-7001 e-mail: wordex2006@rambler.ru

119435 г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4.

Манерова Ольга Александровна — д.м.н., проф. кафедры общественного здоровья и здравоохранения им. Н.А. Семашко Института общественного здоровья Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0002-1660-9414

Козлов Василий Владимирович — к.м.н., доц. кафедры общественного здоровья и здравоохранения им. Н.А. Семашко Института общественного здоровья Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Решетников Владимир Анатольевич — д.м.н., проф., зав. кафедрой общественного здоровья и здравоохранения им. Н.А. Семашко Института общественного здоровья Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, ORCID: 0000-0002-7853-7356

119435 Москва, ул. Б. Пироговская, д. 2, стр. 2

Турабов Иван Александрович — д.м.н., доц., зав. кафедрой детской хирургии, декан педиатрического факультета Северного государственного медицинского университета, гл. внештатный детский специалист онколог Минздрава России по Северо-Западному федеральному округу, ORCID: 0000-0003-4047-406x

163000 Архангельск, пр. Троицкий, д. 51

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов групп наблюдения по стадиям заболеваний

Table 1. Comparative characteristics of patients of the observation groups by stages of the disease

Стадии	Группа наблюдения	
	2011–2015 гг. (n=49)	2016–2018 гг. (n=51)
I, II – локализованные	29 (59,2%)	37 (72,5%)
III, IV – генерализованные	20 (40,8%)	14 (27,5%)

Результаты

Среди пациентов 1-й группы 2011–2015 гг. и 2-й группы 2016–2018 гг. преобладали мальчики — 26 (53,1%) и 29 (56,9%) соответственно ($p=0,702$). В каждой из групп наблюдения диапазон возраста пациентов характеризовался значительным разбросом: средний возраст детей в 1-й группе составил 4,2 (1,7; 11,5) года, во 2-й группе — 3,0 (1,2; 11,3) года ($p=0,412$). В обеих группах (табл. 1) преобладали пациенты с локализованными стадиями заболевания ($p=0,158$). Таким образом, по возрасту, полу и стадиям заболеваний в сравниваемых группах статистически значимых различий не было.

В 1-й группе 2011–2015 гг. умерли 20 (40,8%) пациентов, рецидивы развились у 14 (28,6%), нарушение протоколов лечения отмечено у 16 (32,7%), достигли ремиссии 20 (40,8%). Среди пациентов 2-й группы 2016–2018 гг. умерли 11 (21,6%; $p=0,037$ с 1-й группой), рецидивы развились у 11 (21,6%), нарушение протоколов лечения отмечено у 6 (11,8%; $p=0,012$ с 1-й группой), достигли ремиссии 11 (21,6%). С целью оценки эффективности структурно-функциональной модели проводилось сравнение выживаемости пациентов после установления диагноза злокачественного новообразования, а также оценивались время от момента обращения к детскому онкологу до верификации диагноза; время от момента обращения к детскому онкологу до начала специализированного лечения; время от верификации диагноза до начала специализированного лечения; время от момента обращения к участковому педиатру до направления к детскому онкологу; время от момента обращения к участковому педиатру до начала специализированного лечения (табл. 2).

При помощи метода Каплана–Мейера произведено сравнение времени дожития 100 пациентов в зависимости от периода лечения: 2011–2015 гг. и 2016–2018 гг. (табл. 3). При этом доля цензурированных случаев (дожитие пациентов до 36 мес после установления диагноза) в 1-й группе 2011–2015 гг. составила 59,2%, во 2-й группе 2016–2018 гг. — 78,4%. Выявлены статистически значимые различия по выживаемости в группах наблюдения. Среднее время дожития (рис. 1) в группе 2016–2018 гг. стати-

стически значимо увеличилось по сравнению с временем дожития пациентов, получавших лечение в 2011–2015 гг. – $30,3 \pm 1,57$ мес против $25,04 \pm 2,05$ мес ($p=0,045$).

Проведена оценка влияния временных факторов на длительность выживаемости пациентов после установления диагноза злокачественного новообразования. В качестве предполагаемых предикторов использовались время от момента обращения к детскому онкологу до верификации диагноза, время от верификации диагноза до начала специализированного лечения, время от момента обращения к детскому онкологу до начала специализированного лечения, время от момента обращения к участковому педиатру до направления к детскому онкологу, время от момента обращения к участковому педиатру до начала специализированного лечения. Построение многофакторных моделей влияния временных факторов проводилось отдельно для каждой группы наблюдения (табл. 4). Следует отметить, что показатель «время от момента обращения к детскому онкологу до начала специализированного лечения» не имел статистической значимости в обеих моделях, поскольку

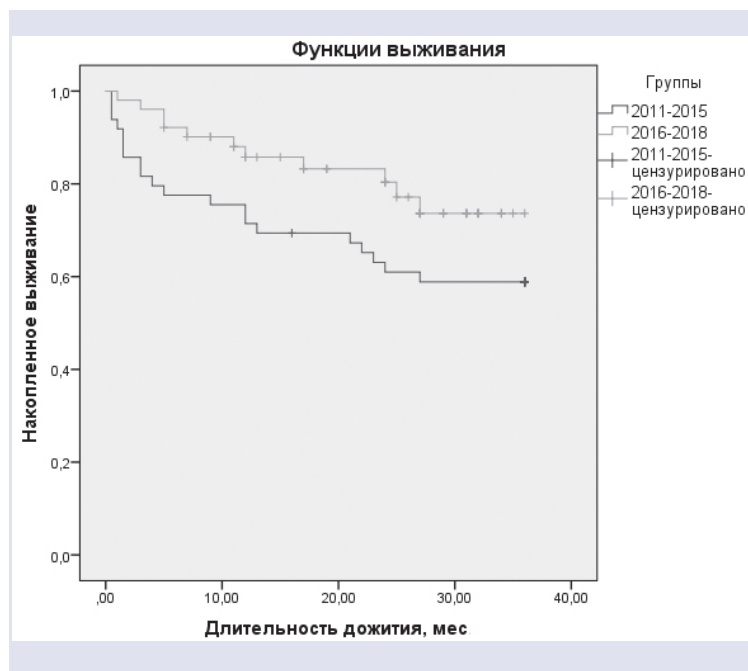


Рис. 1. Кривые Каплана–Мейера оценки функции дожития пациентов в группах наблюдения после установления диагноза злокачественного новообразования в зависимости от периода наблюдения.

Fig. 1. Kaplan–Meier curves for assessing the survival function of patients in observation groups after the diagnosis of malignant tumors depending on the observation period.

Таблица 2. Сравнительная оценка временных параметров этапов, предшествовавших началу лечения в группах наблюдения, мес
Table 2. Comparative assessment of the time parameters of the stages preceding the start of treatment in the observation groups, month

Показатель	Группа наблюдения		P
	2011–2015 гг. (n=49)	2016–2018 гг. (n=51)	
Время от момента обращения к детскому онкологу до верификации диагноза	9,0 (7,0; 14,0)	7,0 (5,0; 9,0)	<0,001
Время от верификации диагноза до начала специализированного лечения	1,0 (1,0; 5,0)	1,0 (1,0; 2,0)	0,55
Время от момента обращения к детскому онкологу до начала специализированного лечения	12,0 (8,0; 16,0)	8,0 (6,0; 10,0)	<0,001
Время от момента обращения к врачу-участковому педиатру до направления к врачу-детскому онкологу	11,0 (6,0; 17,0)	2,0 (1,0; 3,0)	<0,001
Время от момента обращения к участковому педиатру до начала специализированного лечения	23,0 (17,0; 32,0)	9,0 (8,0; 12,0)	<0,001

Таблица 3. Время дожития пациентов в группах наблюдения по методу Каплана–Мейера после установления диагноза злокачественного новообразования в зависимости от периода наблюдения, мес

Table 3. The survival time of patients in the observation groups according to the Kaplan–Meier method after establishing a diagnosis of malignant neoplasm depending on the observation period, month

Группа	Среднее время дожития			p по Бреслау
	оценка	стандартная ошибка	95% ДИ	
2011–2015 гг.	25,04	2,05	21,02–29,07	0,045
2016–2018 гг.	30,30	1,57	27,23–33,37	
Все	27,68	1,31	25,10–30,25	

Примечание. ДИ – доверительный интервал.

демонстрировал выраженную автокорреляцию со значимым параметром «время от момента обращения к участковому педиатру до начала специализированного лечения», являясь его составной частью.

Обращает внимание, что в модели, описывающей 1-ю группу 2011–2015 гг., статистически значимо влиял на длительность дожития только показатель «время от момента обращения к участковому педиатру до начала специализированного лечения» ($p=0,001$). Параметры «время от момента обращения к детскому онкологу до верификации диагноза», «время от верификации диагноза до начала специализированного лечения», «время от момента обращения к детскому онкологу до начала специализированного лечения» вследствие выраженного разброса значений не оказывали статистически значимого влияния на время дожития пациентов после установления диагноза. В регрессионной модели Кокса, описывающей группу пациентов 2016–2018 гг., все аналогичные параметры оказывали статистически значимое влияние на время дожития пациентов.

Для оценки прогностической значимости полученных моделей были построены ROC-кривые (рис. 2). По данным построения ROC-кривой, показатель AUC* для модели 2011–2015 гг. не являлся статистически значимым (табл. 5), соответственно данная модель не имеет прогностической ценности. Для модели 2016–2018 гг. показатель AUC составил $0,725 \pm 0,28$ (95% доверительный интервал – ДИ $0,498–0,952$; $p=0,023$), что соответствует хорошему качеству прогностической модели.

Введение «Алгоритма определения целесообразности направления пациента на консультацию к детскому онкологу» позволило увеличить выживаемость пациентов после установления диагноза злокачественного новообразования (при трехлетнем сроке наблюдения) с $25,04 \pm 2,05$ до $30,3 \pm 1,57$ мес ($p=0,045$). Статистически значимо сократились временные параметры различных этапов, предшествовавших началу специализированного лечения: время от момента обращения к детскому онкологу до верификации диагноза сократилось с 9,0 (7,0; 14,0) до 7,0 (5,0; 9,0) дня ($p<0,001$); время от верификации диагноза до начала специализированного лечения сократилось с 12,0 (8,0; 16,0) до 8,0 (6,0; 10,0) дня ($p<0,001$); время от момента обращения к участковому педиатру до направления к детскому онкологу – с 11,0 (6,0; 17,0) до 2,0 (1,0; 3,0) дня ($p<0,001$); время от момента обращения к участковому педиатру до начала специализированного лечения – с 23,0 (17,0; 32,0) до 9,0 (8,0; 12,0) дня ($p<0,001$). С введением «Алгоритма» перечисленные параметры начали оказывать статистически значимое влияние на время дожития пациентов, что подтверждается построением регрессионных моделей Кокса и оценкой их прогностической значимости по методу ROC-кривых.

Обсуждение

В современных условиях развития отечественного здравоохранения особое значение имеет поиск путей совершенствования специализированной медицинской помощи, что особенно важно для таких социально значимых заболеваний, как злокачественные новообразования у детей,

* Area Under Curve – площадь под ROC-кривой

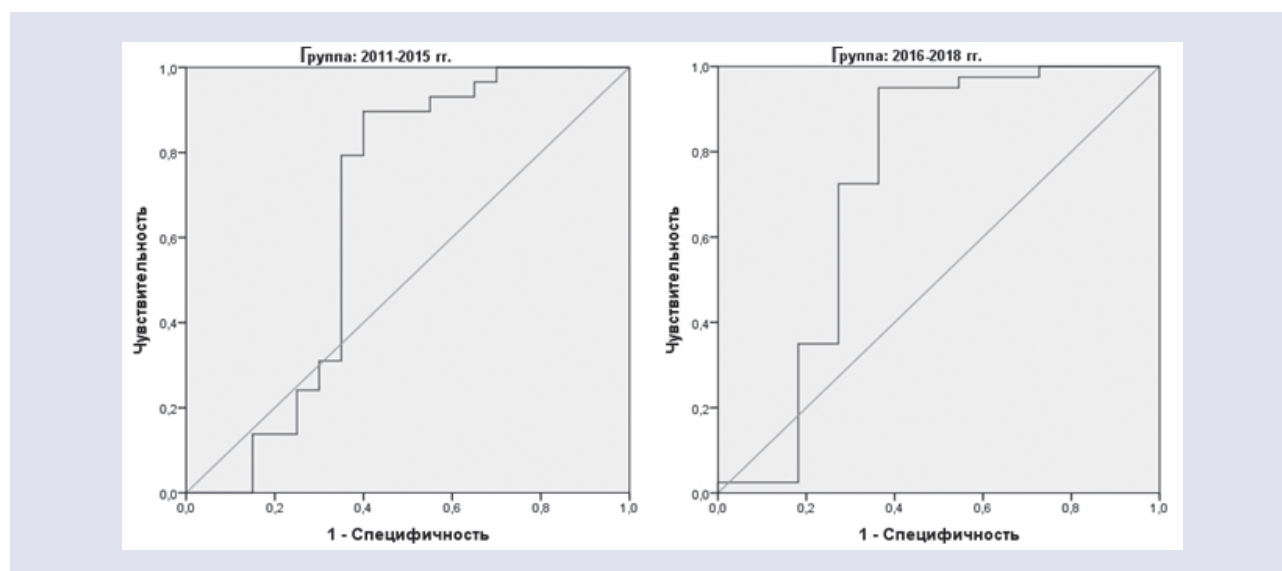


Рис. 2. ROC-кривые регрессионных моделей Кокса оценки влияния временных факторов на длительность дожития пациентов после установления диагноза злокачественного новообразования (2011–2015 гг. и 2016–2018 гг.).

Fig. 2. ROC curves of Cox regression models for assessing the effect of time factors on patient survival after the diagnosis of malignant neoplasm (2011–2015 and 2016–2018).

поскольку они занимают лидирующие позиции в структуре детской смертности [7, 8]. Специфика медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями предполагает мультидисциплинарный подход к диагностике и лечению пациентов [7, 9]. Совершенствование системы медицинской помощи требует интеграции клинических и организационных подходов [10].

При этом до настоящего времени врачи первичного звена (участковые педиатры) не играли никакой роли в диагностике злокачественных новообразований у детей. Как результат — доля пациентов,

выявленных активно, составляет лишь 5,2% [1, 5]. Причина изложенного не только в орфанности злокачественных новообразований у детей, но и в атипичности клинической картины, отсутствии характерных клинических признаков [11]. Представленный «Алгоритм» служит первым инструментом, направленным на повышение выявляемости злокачественных новообразований у детей на ранних стадиях.

Заключение

В рамках организационного эксперимента показана результативность внедрения «Алго-

Таблица 4. Переменные регрессионных моделей Кокса оценки влияния временных факторов на длительность дожития пациентов групп наблюдения после установления диагноза злокачественного новообразования

Table 4. Variables of Cox regression models for assessing the effect of time factors on patient survival observation groups after the diagnosis of malignant tumors

Предиктор	β	$\pm m$	χ^2	p	ОШ	95% ДИ для ОШ
Группа 2011–2015 гг.						
Время от момента обращения к детскому онкологу до верификации диагноза	0,103	0,060	2,942	0,086	1,109	0,985–1,248
Время от верификации диагноза до начала специализированного лечения	0,127	0,074	2,924	0,087	1,136	0,982–1,314
Время от момента обращения к детскому онкологу до начала специализированного лечения	0,009	0,040	0,046	0,831	1,009	0,933–1,091
Время от момента обращения к участковому педиатру до направления к детскому онкологу	0,100	0,039	6,600	0,010	1,106	1,024–1,194
Время от момента обращения к участковому педиатру до начала специализированного лечения	0,105	0,031	11,837	0,001	1,111	1,046–1,180
Группа 2016–2018 гг.						
Время от момента обращения к детскому онкологу до верификации диагноза	3,526	1,505	5,486	0,019	33,991	1,778–649,785
Время от верификации диагноза до начала специализированного лечения	4,692	1,783	6,924	0,009	109,042	3,310–3591,999
Время от момента обращения к детскому онкологу до начала специализированного лечения	0,102	0,186	0,300	0,584	1,107	0,770–1,593
Время от момента обращения к участковому педиатру до направления к детскому онкологу	4,004	1,692	5,601	0,018	54,828	1,990–1510,754
Время от момента обращения к участковому педиатру до начала специализированного лечения	–3,660	1,569	5,443	0,020	0,026	0,001–0,557

Примечание. ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

Таблица 5. Определение качества параметров ROC-кривых регрессионных моделей Кокса оценки влияния временных факторов на длительность выживания пациентов групп наблюдения после установления диагноза злокачественного новообразования

Table 5. Evaluation of the parameters of the ROC-curves of Cox regression models for assessing the influence of time factors on the survival time of patients of the observation groups after the diagnosis of malignant tumors

Группа	AUC	Стандартная ошибка AUC ($\pm m$)	p	95% ДИ для AUC
2011–2015 гг.	0,657	0,094	0,064	0,473–0,841
2016–2018 гг.	0,725	0,116	0,023	0,498–0,952

ритма определения целесообразности направления пациента на консультацию к врачу – детскому онкологу» как структурно-функциональной

модели организации медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями в Российской Федерации.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Рыков М.Ю. Общенациональная программа по борьбе с онкологическими заболеваниями: детская онкология. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2018; 63(5): 6–12. [Rykov M.Yu. The national cancer control program: pediatric oncology. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2018; 63(5): 6–12. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-6-12
2. Cancer in Adolescents and Young Adults. A. Ferrari, K. Albritton, M. Osborn, R. Barr, R. H. Johnson, D. Stark, J. Whelan (eds). 2017; 509.
3. Automated childhood cancer information system [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://accis.iarc.fr> (Дата обращения: 15.01.2019).
4. Аксель Е.М. Злокачественные новообразования у детей: статистика заболеваемости и смертности детей в России и странах бывшего СССР в 2015 г. Евразийский онкологический журнал 2017; 5(2): 349–357. [Aksel E.M. Malignant tumors in children: statistics of morbidity and mortality of children in Russia and the countries of the former USSR in 2015. Evraziiskii onkologicheskii zhurnal 2017; 5(2): 349–357. (in Russ.)]
5. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2018; 236. [The status of cancer care for the population of Russia in 2018. A.D. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. (eds). Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial «NMIRTs», 2017; 236. (in Russ.)]
6. Рыков М.Ю., Манерова О.А., Турабов И.А., Козлов В.В., Решетников В.А. Алгоритм определения целесообразности направления пациента на консультацию к врачу – детскому онкологу: результаты внедрения. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2020; 65(6): 6–12. [Rykov M.Yu., Manerova O.A., Turabov I.A., Kozlov V.V., Reshetnikov V.A. Algorithm for determining the feasibility of referring a patient for consultation with a pediatric oncologist: results of implementation. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2020; 65(6): 6–12. (in Russ.)] DOI:
7. Gupta S., Rivera-Luna R., Ribeiro R.C., Howard S.C. Pediatric oncology as the next global child health priority: The need for national childhood cancer strategies in low- and middle-income countries. PLoS Med 2014; 11(6): e1001656. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001656
8. Lozano R., Wang H., Foreman K.J., Rajaratnam J.K., Naghavi M. Progress towards Millennium Development Goals 4 and 5 on maternal and child mortality: an updated systematic analysis. Lancet 2011; 378: 1139–1165.
9. Kellie S.J., Howard S.C. Global child health priorities: What role for pediatric oncologists? Eur J Cancer 2008; 44: 2388–2396. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.07.022
10. Conklin A., Morris Z., Nolte E. What is the evidence base for public involvement in health-care policy? Results of a systematic scoping review. Health Expect 2015; 18: 153–165. DOI: 10.1111/hex.12038
11. Weaver M.S., Arora R.S., Howard S.C., Salaverria C.E., Liu Y.L., Ribeiro R.C., Lam C.G. A practical approach to reporting treatment abandonment in pediatric chronic conditions. Pediatr Blood Cancer 2015; 62: 565–570. DOI: 10.1002/pbc.25403

Поступила: 05.08.19

Received on: 2019.08.05

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.