

Р.Ф. Тепаев^{1, 2}¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

Клинические рекомендации по диагностике сепсиса у детей

Контактная информация:

Тепаев Рустэм Фаридович, доктор медицинских наук, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии ФГБНУ «Научный центр здоровья детей», профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 783-27-91, email: tepaev@nczd.ru

Статья поступила: 22.10.2014 г., принята к печати: 04.03.2015 г.

Сепсис является одной из ведущих причин летальности детей. Своевременная диагностика — важнейшее условие успешной терапии сепсиса. В работе представлен анализ рекомендаций по диагностике синдрома системного воспалительного ответа, сепсиса, тяжелого сепсиса и септического шока Согласительной конференции Американского общества торакальных врачей, Общества медицины критических состояний (1992), Международной согласительной конференции педиатров по сепсису (2005), Международной организации «Движение за выживание при сепсисе» (Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012), опубликованных в 2013 г. Освещены современные представления о физиологии системного воспаления при сепсисе и «стерильном» воспалении.

Ключевые слова: синдром системного воспалительного ответа, сепсис, септический шок, дети.

(Для цитирования: Тепаев Р.Ф. Клинические рекомендации по диагностике сепсиса у детей. Педиатрическая фармакология. 2015; 12 (2): 205–208. doi: 10.15690/pf.v12i2/1284)

ВВЕДЕНИЕ

В 1914 г. Schottmueller дал определение: «Септицемия — это состояние микробной инвазии от входных ворот в кровотока, вызывающей проявления болезни». На протяжении последующих 100 лет определение претерпело незначительные изменения, однако мировое медицинское сообщество прикладывает огромные усилия по клинической и лабораторной верификации данного диагноза. Достаточно сказать, предложено более 170 биологических молекул в качестве предикторов сепсиса, однако до настоящего времени не существует одного показателя с достаточной степенью чувствительности и специфичности. Необходимо отметить, что оба термина — сепсис и септицемия — означают клинические состояния, ассоциируемые нами с бактериемией. Однако менее половины пациентов с клиническими

проявлениями сепсиса имеют положительные результаты культуральных микробиологических исследований. Кроме того, не у всех пациентов с подтвержденной бактериемией отмечается клиническая картина септического процесса.

Интерпретация понятия «сепсис» продолжается на протяжении десятилетий. Важный шаг в понимании обсуждаемой проблемы был сделан в 1992 г. специалистами Американского колледжа врачей по грудным заболеваниям (The American College of Chest Physicians, ACCP) и Общества интенсивной медицины (Society of Critical Care Medicine, SCCM). На совместной согласительной конференции впервые было дано определение синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), сепсиса, тяжелого сепсиса и септического шока у взрослых пациентов (рис. 1) [1].

R.F. Тепаев^{1, 2}¹ Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russia² Sechenov First State Medical University, Moscow, Russia

Clinical Recommendations for Diagnosing Sepsis in Children

Sepsis is one of the leading causes of child lethality. Timely diagnostics is the most important condition for treating sepsis successfully. This study contains analysis of recommendations on diagnosing the syndrome of systemic inflammatory response, sepsis, severe sepsis and septic shock of the Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012, published in 2013. The modern perceptions of systemic inflammation during sepsis and sterile inflammation are highlighted.

Key words: systemic inflammatory response syndrome, sepsis, septic shock, children.

(For citation: Tepaev R.F. Clinical recommendations for diagnosing sepsis in children. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2015; 12 (2): 205–208. doi: 10.15690/pf.v12i2/1284)

Рис. 1. Синдром системного воспалительного ответа: манифестирует как минимум двумя из указанных состояний

Синдром системного воспалительного ответа (минимум два из указанных состояний)
• ЧСС более 90 ударов в минуту; • тахипноэ — более 20 дыханий в минуту или PaCO_2 менее 32 мм Hg; • лейкоцитоз более $12,0 \times 10^9/\text{л}$, или лейкопения менее $4,0 \times 10^9/\text{л}$, или более 10% палочкоядерных нейтрофилов; • температура выше 38°C или ниже 36°C.
<i>Crit Care Med 1992 June 20 (6): 864–74</i>

Рис. 2. Модифицированная для детей характеристика синдрома системного воспалительного ответа

Синдром системного воспалительного ответа у детей
• ЧСС более 2 SD выше возрастной нормы или у детей раннего возраста брадикардия менее десятого перцентиля от возрастной нормы; • температура тела, измеренная орально, ректально, через катетер Foley или центральный венозный катетер, более $38,5^\circ\text{C}$ или менее 36°C; • тахипноэ более 2 SD выше возрастной нормы, или необходимость механической вентиляции, не связанная с нейромышечными заболеваниями или с использованием анестезии; • лейкоцитоз или лейкопения, не связанные с химиотерапией, или $> 10\%$ п/я нейтрофилов.
<i>Pediatr Crit Care Med. 2005 Jan; 6 (1): 2–8</i>

Рис. 3. Основные дефиниции

Сепсис — это системный воспалительный ответ на предполагаемую или подтвержденную инфекцию (культуральными, микроскопическими или ПЦР методиками) или клинический синдром, патогномоничный для инфекции. Тяжелый сепсис определяется как сепсис с органами дисфункциями, вызванными гипоперфузией, и/или с повышением сывороточного лактата более 4 ммоль/л, другие проявления включают олигурию (менее 0,5 мл/кг/час) и нарушения сознания.
<i>Pediatr Crit Care Med. 2005 Jan; 6 (1): 2–8</i>

Рис. 4. Кардиоваскулярные дисфункции

Кардиоваскулярные дисфункции (после инфузии как минимум 40 мл/кг)
• артериальная гипотензия — снижение систолического давления < 2 SD или необходимость использования вазопрессоров, или 2 критерия: — необъяснимый метаболический ацидоз с дефицитом оснований $> 5 \text{ mEq/L}$; — лактат ацидоз: сывороточный лактат > 2 норм; — олигурия ($< 0,5 \text{ мл/кг/час}$); — симптом «белого пятна» (пятно, появляющееся при надавливании пальцем на кожу над III–IV плюсневых костями лежащего на спине пациента) > 5 с; — разница между центральной и периферической температурой $> 3^\circ\text{C}$.
<i>Pediatr Crit Care Med. 2005 Jan; 6 (1): 2–8</i>

Рис. 5. Респираторные дисфункции

Респираторные дисфункции (при отсутствии заболеваний сердца с цианозом или диагностированных хронических заболеваний легких):
• острое повреждение легких $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$, или • гиперкапническая дыхательная недостаточность, $\text{PaCO}_2 > 20$ мм рт. ст., или • потребность в кислороде более чем $\text{FiO}_2 0,5$ для поддержания $\text{SatO}_2 \geq 92\%$.
<i>Pediatr Crit Care Med. 2005 Jan; 6 (1): 2–8</i>

Рис. 6. Неврологические и гематологические дисфункции

Неврологические дисфункции
Шкала комы Глазго ≤ 11 или изменения сознания со снижением на 3 и более пунктов по данной шкале у пациентов с развивающимся торможением.
Гематологические дисфункции
• число тромбоцитов $< 80 \times 10^9/\text{л}$, или падение числа тромбоцитов на 50% и более от максимальных значений у пациентов с хронической тромбоцитопенией, или • $\text{MNO} > 2$; • ДВС-синдром.
<i>Pediatr Crit Care Med. 2005 Jan; 6 (1): 2–8</i>

Примечание. МНО — международное нормализованное отношение; ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание.

Определение ССВО остается стабильным до настоящего времени, характеристика сепсиса претерпела изменения; кроме того, на Международной согласительной конференции педиатров по сепсису в 2005 г. (International Pediatric Sepsis Consensus Conference: Definitions for Sepsis and Organ Dysfunction in Pediatrics) были даны рекомендации по диагностике указанного синдрома у детей (рис. 2) [2]. Важно отметить, что указанные критерии обладают низкой специфичностью, в связи с чем члены согласительной комиссии рекомендовали интерпретировать наличие данных симптомов у детей строго в клиническом контексте.

СЕПСИС И СИНДРОМ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА

Сепсис был охарактеризован как системный воспалительный ответ на предполагаемую или подтвержденную инфекцию (культуральными, микроскопическими методиками, а также с помощью полимеразной цепной реакции) или клинический синдром, патогномоничный для инфекции. Тяжелый сепсис — как сепсис с органами дисфункциями, вызванными гипоперфузией, и/или с повышением сывороточного лактата более 4 ммоль/л; другие проявления включали олигурию (менее 0,5 мл/кг в час) и нарушения сознания (рис. 3).

В качестве альтернативного варианта в случае отсутствия инфекционного процесса, наличия двух или более критериев ССВО рекомендовано диагностировать синдром системного воспалительного ответа, при сочетании ССВО с органами дисфункциями — тяжелый синдром

Рис. 7. Почечные и печеночные дисфункции

Почечные дисфункции
Повышение сывороточного креатинина ≥ 2 раза от возрастной нормы или 2-кратное повышение от базовых значений у пациентов с хронической почечной недостаточностью.
Печеночные дисфункции (для детей старше 1 месяца)
• общий сывороточный билирубин ≥ 4 mg/dl, или • аланинаминотрансфераза (АЛТ) ≥ 2 норм.
<i>Pediatr Crit Care Med. 2005 Jan; 6 (1): 2–8</i>

Рис. 8. Диагностические критерии сепсиса для взрослых пациентов (общие симптомы)

Диагностические критерии сепсиса
Инфекция подтвержденная или предполагаемая в сочетании с общими симптомами:
• гипертермия ($> 38,3^{\circ}\text{C}$); • гипотермия ($< 36,6^{\circ}\text{C}$); • тахикардия (более 2 SD); • тахипноэ; • нарушение сознания; • ретенция жидкости (> 20 мл/кг); • гипергликемия ($> 7,7$ ммоль/л).
<i>Crit Care Med. 2013; 41: 580–637</i>

системного воспалительного ответа (специфические критерии органных дисфункций у детей представлены на рис. 4–7). Диагноз септического шока определяется как сепсис в сочетании с гипотензией после агрессивного восполнения жидкости (40 мл/кг кристаллоидов).

Последние рекомендации по диагностике сепсиса (рис. 8), тяжелого сепсиса и септического шока были опубликованы в 2013 г. Международной организацией «Движение за выживание при сепсисе» (Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012) [3].

Согласно представленным рекомендациям, сепсис определяется как присутствие (вероятное или документированное) инфекционного процесса с системными проявлениями инфекции; тяжелый сепсис — как сепсис в сочетании с органными дисфункциями или тканевой гипоперфузией, септический шок — как тяжелый сепсис в сочетании с артериальной гипотензией, рефрактерной к массивной инфузионной терапии.

Как следует из представленных данных, определение «сепсис» претерпело незначительные изменения, наиболее значимое из которых заключается в формальном отсутствии дефиниции «системный воспалительный ответ», однако по содержанию это понятие присутствует в диагностических критериях сепсиса (рис. 9, 10).

Так в чем же причина ограниченного использования понятия «системный воспалительный ответ» при диагностике сепсиса? Ответ прост: высокая чувствительность и низкая специфичность метода. В качестве иллюстрации достаточно привести данные европейского исследования по возникновению сепсиса у экстренных больных (Sepsis Occurrence in Acutely ill Patients, SOAP), опубликованные в 2006 г.: 93% пациентов, поступающих в отделение

Рис. 9. Диагностические критерии сепсиса для взрослых пациентов (симптомы воспаления, гемодинамических нарушений, органных дисфункций)

Диагностические критерии сепсиса
Симптомы воспаления:
• лейкоцитоз или лейкопения ($< 4,0 \times 10^9/\text{л}$); • левый сдвиг ($> 10\%$ незрелых форм); • повышение СРБ и ПКТ (> 2 SD).
Гемодинамические показатели:
• артериальная гипотензия (< 2SD).
Органные дисфункции:
• артериальная гипоксемия ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$); • олигурия; • повышение креатинина ($> 44,2$ мкмоль/л); • гемокоагуляционные расстройства ($\text{MHO} > 1,5$, $\text{aЧТВ} > 60$ с); • парез кишечника; • тромбоцитопения ($< 100,0 \times 10^9/\text{л}$); • гипербилирубинемия (> 70 мкмоль/л).
<i>Crit Care Med. 2013; 41: 580–637</i>

Рис. 10. Диагностические критерии сепсиса у детей

Диагностические критерии сепсиса у детей
Наличие инфекционного процесса с системными проявлениями воспаления в сочетании:
• с гипер- или гипотермией; • тахикардией
+ не менее одного из проявлений органных дисфункций:
• нарушенное сознание; • гипоксемия; • повышение сывороточного лактата; • вариабельный пульс.
<i>Crit Care Med. 2013; 41: 580–637</i>

интенсивной терапии, соответствуют диагностическим критериям ССВО [4]. ССВО может быть диагностирован при различных заболеваниях неинфекционной природы: при тяжелой травме, панкреатите, оперативных вмешательствах, реперфузионном синдроме и т. д.

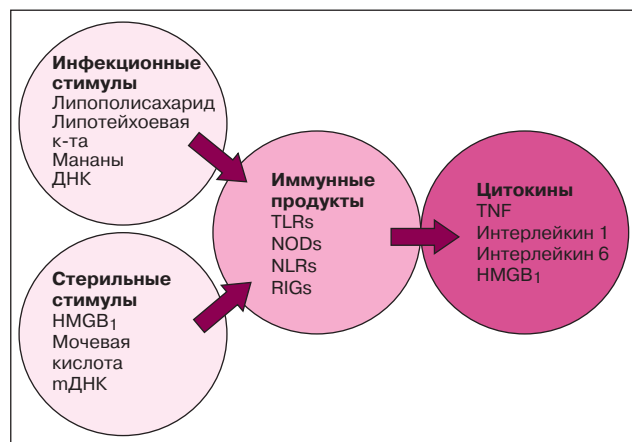
ЭТИОПАТОГЕНЕЗ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА

Для более точного определения ССВО мы должны ответить на вопрос, существуют ли различия в природе возникновения ССВО при сепсисе и при стерильном воспалении?

В последние годы установлено, что с точки зрения молекулярной биологии инициальный ответ организма на инфекционный стимул несущественно отличается от ответа на стерильное воспаление, возникающее при травме, ожогах, реперфузионном синдроме, т. е. состояниях, сопровождающихся массивным клеточным некрозом (рис. 11). В качестве примера, Toll-подобный рецептор, NOD-подобный протеин вызывают клеточные реакции, совокупность которых реализует фенотип сепсиса. Указанные рецепторы активируются такими молекулярными структурами, как липополисахарид–эндотоксин или липотейхоевая кислота–экзотоксин.

Пути активации рецепторов врожденной иммунной системы при распознавании микробных и немикробных лигандов, патологически присутствующих в экстрацеллю-

Рис. 11. Инфекционные и неинфекционные стимулы, способные активировать иммунную систему и синтез цитокинов



Примечание. ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота; TLRs — толл-подобный рецептор; NOD — цитоплазматические клеточные «образ-распознающие» рецепторы; NLRs — NOD-подобные рецепторы; RIGs — внутриклеточных рецепторов опознавания паттерна, участвующих в распознавании вирусов; TNF — фактор некроза опухоли; HMGB₁ — негистоновый высококонсервативный хроматин-ассоциированный BOX₁-белок группы протеинов высокой мобильности; мДНК — матричная ДНК.

лярном пространстве, схожи. Так, HMGB₁-протеин (high-mobility group protein B₁) секретируется активированными макрофагами и моноцитами как цитокиновый медиатор при инфекционных процессах. Однако, HMGB₁-протеин может высвобождаться также при некрозе клеток и тканей. После высвобождения из клеток белок связывается с рецептором врожденного иммунитета — Toll-подобным рецептором 4, что приводит к секреции цитокинов макрофагами и опосредует повреждение собственных тканей. Таким образом, как в случае инфекционного процесса, так и в случае стерильного тканевого некроза реализуются схожие процессы: воспаление, коагулопатия, изоляция и уничтожение микроорганизмов, восстановление тканей с позиции самосохранения организма. Взаимодействие врожденного и адаптивного иммунитета сопровождается эрадикацией микробной инвазии (в случае сепсиса) и/или восстановлением поврежденных тканей (при сепсисе и стерильном повреждении тканей) [5, 6].

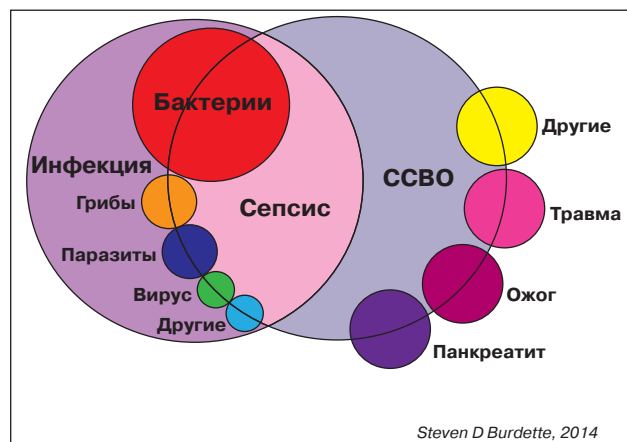
Подводя итог, ответим на ранее поставленный вопрос: конечно же, сепсис отличается от стерильного воспаления, но не природой иммунного ответа или типом органных дисфункций, а присутствием инфекционного процесса (рис. 12). В связи с чем приоритетными задачами и залогом успеха как своевременной диагностики, так и лечения сепсиса, предупреждения прогресса заболевания от сепсиса к тяжелому сепсису и инфекционному шоку являются:

- контроль инфекционной инвазии;
- своевременное выявление источника инфицирования;

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med.* 1992 Jun; 20 (6): 864–74.
2. Goldstein B., Giroir B., Randolph A. Members of the International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med.* 2005; 6: 2–8.
3. Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. *Crit Care Med.* 2013; 41: 580–637.

Рис. 12. Причины сепсиса и стерильного системного воспалительного процесса



Примечание. ССВО — синдром системного воспалительного ответа.

- верификации типа инфекционного возбудителя;
- своевременный старт антиинфекционной терапии;
- поддержание волемического статуса;
- адекватная перфузия органов и тканей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные в статье данные по диагностике сепсиса являются плодом разработок ведущих экспертов в области интенсивной терапии сепсиса у детей и взрослых пациентов. Рекомендации Международной организации «Движение за выживание при сепсисе» основаны на принципах доказательной медицины, касаются важнейших аспектов как диагностики, так и ведения пациентов с сепсисом, тяжелым сепсисом и септическим шоком. Соблюдение вышеизложенных рекомендаций приводит к повышению показателей выживаемости у пациентов с данной патологией.

Дальнейшие перспективы в контексте диагностики сепсиса, дифференциального диагноза между ССВО инфекционной и неинфекционной этиологии связаны с совершенствованием клинических рекомендаций, разработкой скоринговых систем и мультиплексных диагностических технологий.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор данной статьи подтвердил отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

4. Sprung C.L., Sakr Y., Vincent J.L., Le Gall J.R., Reinhart K., Ranieri V.M., Gerlach H., Fielden J., Groba C.B., Payen D. An evaluation of systemic inflammatory response syndrome signs in the Sepsis Occurrence in Acutely ill Patients (SOAP) study. *Intensive Care Med.* 2006; 32: 421–427.
5. Andersson U., Tracey K.J. HMGB1 is a therapeutic target for sterile inflammation and infection. *Annu Rev Immunol.* 2011; 29: 139–62.
6. Nathan C., Ding A. Nonresolving inflammation. *Cell.* 2010; 140: 871–82.