

# ДИСКУССИИ\*

© П.И. Миронов, Э.Н. Ахмадеева, 2003

П.И. Миронов, Э.Н. Ахмадеева

## ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ СЕПСИСА У ДЕТЕЙ

Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, РФ

По современным представлениям, генерализация инфекционного процесса выявляется на основании совокупности клинико-лабораторных признаков. Согласно консенсуса ACCP/SCCM (1992), возможность диагноза «сепсис» следует обсуждать при наличии подтвержденного инфекционного очага и не менее 2 из 4 симптомов синдрома системного воспалительного ответа (CCBO) [3].

Данная терминология септических состояний принята большинством исследователей, занимающихся научной разработкой проблем сепсиса. Основополагающим компонентом этой классификации является понятие «синдрома системного воспалительного ответа». CCBO — это критерий выброса медиаторов воспаления в системный кровоток. В настоящее время генерализация инфекционного процесса представляется как переход от CCBO к мультиорганный дисфункции, протекающей с различной степенью интенсивности [1—3, 10, 16].

Необходимость широкой клинической апробации современного подхода к диагностике сепсиса в аспекте поиска приемлемых диагностических определений генерализации инфекционного процесса и возможности оценки эффективности лечения септических больных, с позиций доказательной медицины, в клиниках с различной тактикой интенсивной терапии несомненна.

Тем более что в последние годы многими ведущими специалистами в области интенсивной терапии указывается на необходимость доработки существующей терминологии сепсиса с учетом течения патологического процесса в зависимости от патофизиологических механизмов его реализации — характер возбудителя (грамположительный или грамотрицательный), возрастные особенности, локализация первичного очага инфекции [2].

В этом аспекте весьма актуальной представляется проблема ранней диагностики и адекватного лечения сепсиса в детском возрасте. Если к настоящему моменту определены подходы к стандартизованной диагностике CCBO у детей старшего возраста, то проблема диагностики и лечения

сепсиса в периоде новорожденности и у детей раннего возраста носит исключительно сложный характер [1].

Однако простая экстраполяция данных, полученных на основе изучения взрослых больных, применительно к детскому возрасту представляется не вполне обоснованной.

Таким образом, критерии диагностики сепсиса, разработанные на основе консенсуса ACCP/SCCM, не могут быть применимы в педиатрической практике без соответствующей коррекции, прежде всего пороговых диагностических значений CCBO и критерии органной дисфункции для детей различных возрастных групп.

Целью настоящей работы явилось определение приемлемых пороговых диагностических значений CCBO, попытка классификации мультиорганической недостаточности и шкал оценки тяжести состояния (OTC) в диагностике сепсиса у детей.

Нами ретроспективно и проспективно исследовано 330 детей с сепсисом в возрасте от 2 мес до 14 лет, лечившихся в детской клинике за последние 10 лет. Диагноз сепсиса устанавливали на основе рекомендаций ACCP/SCCM (1992) [3]. Причинами сепсиса были перитонит (116 детей), пневмония (99), остеомиелит (62), цеплюлит (31), ожоговая болезнь (12), менингит (10). Летальность в данной группе детей составила 25,1% (83 ребенка).

Изучали прогностическую значимость критериев CCBO соответственно рекомендациям [10, 13, 19], шкал OTC — по данным [4—8, 14—16, 21]. Вычисляли чувствительность, специфичность, ожидаемую ценность положительного и отрицательного результатов. Осуществляли ROC-анализ (receiver operating characteristic) [9]. Достоверность различий определяли по t-критерию Стьюдента. Для приведения распределения к нормальному использовали правило трех сигм.

Выявление CCBO — это важный сигнал для врача, свидетельствующий о чрезвычайно высоком риске развития генерализованных инфекционных осложнений. В последние годы оптимизированы подходы к определению кардио-респираторных показателей CCBO у детей (по Reeves J. H. et al. [17]

\* Продолжение дискуссии (см. «Педиатрия» журнал им. Г.Н. Сперанского № 3 и № 5 2003 г.).

в пределах  $+2\delta$  от возрастной нормы или по M. Parker [13] показатели более 5-го возрастного перцентиля). В то же время подвергаются критике значимость порогового уровня числа лейкоцитов периферической крови (так как лейкоцитарная формула достигает зрелости к 12–13 годам) и критерии аномальности температурной реакции, предложенные консенсусом АССР/SCCM. В этой связи нами осуществлено сравнение информационной ценности различных пороговых значений этих симптомов ССВО путем проведения ROC-анализа для гематологических показателей (число лейкоцитов более  $12 \cdot 10^9/\text{л}$  [3] и более  $15 \cdot 10^9/\text{л}$  [19] — соответственно  $0,748 \pm 0,030$  и  $0,757 \pm 0,028$ ) и температурной реакции ( $38,0^\circ\text{C}$  [3] и  $38,5^\circ\text{C}$  [22] — соответственно  $0,596 \pm 0,037$  и  $0,612 \pm 0,021$ ). Полученные нами данные указывают, что достоверной разницы между анализируемыми величинами не отмечено ( $p > 0,05$ ). Это может свидетельствовать об отсутствии преимуществ альтернативных диагностических значений гематологических и температурных симптомов ССВО перед оригинальными. Принципиальное видение решения данной проблемы к настоящему времени совпадает с рекомендациями McCracken G.H., высказанными еще в 1992 г. [10]: «возрастзависимая персистирующая одышка и тахикардия при оценке гематологической и температурной реакции аналогичной для взрослых».

При этом, с точки зрения практикующего врача, очень важно установить, при какой структуре ССВО возникает риск развития летального исхода у ребенка. По мнению U. Ruttmann [18], клинически значимым уровнем является 1% риска развития летального исхода. Причем вполне возможно, что в разных клиниках число симптомов ССВО и их сочетания будут различаться. Мы установили, что наличие 2 симптомов ССВО предполагает возникновение органной недостаточности у 1,8% пациентов с гнойно-воспалительной патологией, ни один из этих пациентов не погиб. При существовании 3 симптомов ССВО в течение более одних суток частота развития тяжелого сепсиса возрастает до 22,6%, а летальность составила 2%.

Диагноз «тяжелый сепсис» свидетельствует о развитии у пациента с гнойно-септическим заболеванием органной недостаточности. Однако полиморфизм клинической картины сепсиса и недостаточная изученность патогенеза полиорганной недостаточности (ПОН) затрудняют своевременную диагностику и терапию этого состояния.

Современными тенденциями в диагностике ПОН являются pragmatismus и экономическая эффективность, что выражается в сокращении/оптимизации числа оцениваемых систем (анализируются только достоверно значимые органные поражения), упрощении критериев оценки (лучше быстрее изменить характер интенсивной терапии, чем пытаться очень точно установить степень поражения) и использовании более «мягких» критериев (не недостаточность, а дисфункция: чем раньше начато адекватное лечение, тем лучше результат). Клинико-лабораторные критерии органного поражения должны позволять достаточно быстро диагностировать органную недостаточность в клинике практически любого уровня. Анализ литературных данных и наш опыт лечения 330 детей с сепсисом указывают, что в педиатрической практике наиболее приемлемой является классификация органной недостаточности, предложенная L. Doughty с соавт. [7] (площадь под ROC-кривой составила  $0,871 \pm 0,031$ ).

Помимо выявления ССВО, органной дисфункции и их структуры для предотвращения гипердиагностики сепсиса, унификации результатов клинических исследований и проведения сравнительного анализа эффективности лечения пациентов в клиниках с различной стратегией интенсивной терапии и хирургической тактики крайне важна правильная ОТС ребенка. Практически это означает, какую из шкал ОТС целесообразно использовать для ОТС септического больного.

По мнению многих авторов и по данным наших исследований, у детей, начиная с периода новорожденности, можно для этих целей рекомендовать шкалы PRISM и PRISM III [4, 12].

Используя в качестве точки отсечения средний балл у погибших больных, мы вычислили

#### Таблица

#### Сравнительная оценка шкал тяжести состояния при сепсисе у детей

Шкалы	Чувствительность	Специфичность	Ожидаемая ценность (+) результата	Ожидаемая ценность (—) результата	Площадь под ROC-кривой
APACHE II	0,77	0,75	0,69	0,79	$0,841 \pm 0,023$
Castellanos A.	0,72	0,76	0,76	0,62	$0,750 \pm 0,030$
Goitein K.	0,52	0,52	0,64	0,84	$0,725 \pm 0,021$
PRISM	0,81	0,79	0,71	0,80	$0,876 \pm 0,031$
PRISM III	0,73	0,73	0,74	0,68	$0,836 \pm 0,029$
SOFA	0,79	0,81	0,75	0,64	$0,837 \pm 0,031$

чувствительность, специфичность, ожидаемую ценность положительного и отрицательного результата и дискриминационную способность 6 из наиболее часто используемых в педиатрической практике шкал ОТС (см. таблицу).

По нашим данным, максимальной информационной ценностью при сепсисе у детей обладает шкала PRISM. Явных преимуществ PRISM III перед PRISM мы не выявили, по крайней мере при сепсисе.

С нашей точки зрения, клиницистов необходимо ориентировать на постановку диагноза «сепсис» у ребенка при наличии подтвержденного инфекционно-воспалительного очага, присутствии

3 и более симптомов ССВО и/или органной дисфункции. Диагностику сепсиса у ребенка с инфекционным заболеванием мы считаем своевременной при выявлении в течение суток интенсивной терапии сохраняющихся 3 и более симптомов ССВО и ОТС по шкале PRISM, соответствующей ожидаемой летальности  $\geq 1\%$  (для условий нашей клиники  $4,16 \pm 0,31$  балла или  $R \geq 4,79$ ). Диагностирование сепсиса только при выявлении синдромов мультиорганной дисфункции мы считаем запоздалым. Между двумя этими группами больных имелась достоверная разница в уровне 28-дневной выживаемости (97,4% и 68,7%) и длительности лечения в ОРИТ ( $4,9 \pm 0,53$  суток и  $8,7 \pm 1,34$  суток).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Рекомендации по классификации, диагностике, профилактике и лечению сепсиса. Декларация конференции «Сепсис в современной медицине» Альянса клинических химиотерапевтов и микробиологов. — М., 2001.
2. Abraham E., M. A. Matthay, C. A. Dinarello et al. // Crit. Care Med. — 2000. — Vol. 28. — P. 232—235.
3. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee: American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. Definition for sepsis and multiple organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. // Crit. Care Med. — 1992. — Vol. 20. — P. 864—874.
4. Bertoloni G., Ripamonti D., Cottaneo A., Apolone G. // Crit. Care Med. — 1998. — Vol. 26. — P. 1427—1432.
5. Castellanos A., Delgado M., Fuentes M. G. et al. // Inten. Care Med. — 1997. — Vol. 23. — Suppl. — P. 64.
6. Dobb J.L. // Inten. Care Med. — 1991. — Vol. 8. — P. 151—159.
7. Doughty L.A., Kaplan S.S., Carcillo J.A. // Crit. Care Med. — 1996. — Vol. 24. — P. 1137—1143.
8. Goitein K.I., Rein I.I., Gernstein A. // Inten. Care Med. — Vol. 11. — P. 20—31.
9. Hanley I. A., McNeil B. I. // Radiology. — 1982. — Vol. 43. — P. 29—36.
10. Jafari H. S., McCracken G. H. Jr. // Pediatr. Infect. Dis. J. — 1992. — Vol. 11. — P. 739—749.
11. Knaus W. A., Draper E. A., Wagner D. R. et al. // Crit. Care Med. — 1985. — Vol. 13. — P. 818—829.
12. Martinot A. A., Leteurtre S. // Ann. Pediatr. (Paris). — 1999. — Vol. 46. — P. 230—238.
13. Parker M. M. // New Horiz. Sci. and Pract. Acute Med. — 1998. — Vol. 6. — P. 130—138.
14. Pollack M. M., Ruttmann U. E., Getson P. R. // Crit. Care Med. — 1988. — Vol. 16. — P. 1110—1116.
15. Pollack M. M., Patel K. M., Ruttmann U. E. // Crit. Care Med. — 1996. — Vol. 24. — P. 743—752.
16. Proulx F., Fayon M., Farrell C. A. et al. //Chest. — 1996. — Vol. 109. — P. 1033—1037.
17. Reeves J. H., Butt W. W., Shann F. et al. //Crit. Care Med. — 1999. — Vol. 27. — P. 2096—2114.
18. Ruttmann U. E., Pollack M. M. // Crit. Care Med. — 1991. — Vol. 19. — P. 474—482.
19. Saez-Lorens X., Vargas S., Guerra F., Coronado I. //Pediatr. Infect. Dis. — 1995. — Vol. 14. — P. 557—561.
20. Vincent J. L., Moreno R. Takala J. et al. // Crit. Care Med. — 1996. — Vol. 24. — P. 707—710.
21. Wilkinson J. D., Pollack M. M., Glass N. L. et al. // J. of Pediatr. — 1987. — Vol. 111. — P. 324—328.

© Коллектив авторов, 2002

Г.В. Яцык, Е.П. Бомбардирова, Ю.С. Акоев

## КОММЕНТАРИИ К СТАТЬЕ ПРОФЕССОРА САМСЫГИНОЙ Г.А. «ДИСКУССИОННЫЕ ВОПРОСЫ КЛАССИФИКАЦИИ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ СЕПСИСА В ПЕДИАТРИИ»

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

В объемной статье затронут широкий круг вопросов, начиная с истории развития представлений о сепсисе и кончая современными данными по иммунологии системных воспалительных реакций. С большинством положений автора можно согласиться. Прежде всего это относится к вопро-

сам этиологии и патогенеза сепсиса новорожденных — к собственно сепсису следует относить процессы, вызванные бактериальными возбудителями. Вместе с тем необходимо упомянуть о возможном сочетании специфических внутриутробных инфекций (например, ЦМВ, хламидиоз) и бактериального