

# СЕПСИС У ДЕТЕЙ: КЛИНИЧЕСКАЯ И ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

**Е.Н. Сергиенко, О.Н. Романова**

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Беларусь

УДК 616.94-053.2-071

**Ключевые слова:** сепсис, шкалы, биомаркеры, диагностика, дети.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ.** Е.Н. Сергиенко, О.Н. Романова. Сепсис у детей: клиническая и лабораторная диагностика. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2020, Т. 4, № 1, С. 925–931.

Диагностика сепсиса в реанимации требует междисциплинарного подхода. Нет сомнений, что клиническая картина также важна при постановке диагноза. Тем не менее, такие признаки, как лихорадка, тахипноэ, тахикардия и т.д. не являются конкретными. Вот почему использование интегрированных диагностических и прогностических шкал и мониторинг метаболизма, гемодинамики, микроциркуляции, а также специфических биомаркеров являются более важными для практиков. В качестве потенциальных биомаркеров сепсиса было предложено более

200 различных соединений, в том числе маркеры острого воспалительного ответа – С-реактивный белок, прокальцитонин и провоспалительные цитокины, пресепсин и др. Очевидно, что ни шкалы, ни маркеры не могут быть единственными критериями, определяющими сепсис, потому что они не имеют специфичности на 100%, поэтому только комплексный подход в диагностике сепсиса позволит избежать отсроченного лечения и, следовательно, уменьшить риски развития септического шока и неблагоприятного исхода у данной категории пациентов.

## SEPSIS IN CHILDREN: CLINICAL AND LABORATORY DIAGNOSIS

**E.N. Serhiyenka, O.N. Romanova**

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

**Key words:** sepsis, scales, biomarkers, diagnostics, children.

**FOR REFERENCES.** E.N. Serhiyenka, O.N. Romanova. Sepsis in children: clinical and laboratory diagnosis. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2020, vol. 4, no. 1, pp. 925–931.

Diagnosis of sepsis in intensive care requires an interdisciplinary approach. There is no doubt that the clinical picture is also important when making a diagnosis. However, signs such as fever, tachypnea, tachycardia, etc. are not specific. This is why the use of integrated diagnostic and prognostic scales and monitoring of metabolism, hemodynamics, microcirculation, and specific biomarkers are more important for practitioners. More than 200 different compounds have been

proposed as potential biomarkers of sepsis, including markers of acute inflammatory response – CRP, procalcitonin and proinflammatory cytokines, presepsin, etc. Obviously, neither scales nor markers can be the only criteria that determine sepsis, because they do not have 100% specificity, so only a comprehensive approach in the diagnosis of sepsis will avoid delayed treatment and, therefore, reduce the risks of septic shock and adverse outcome in this category of patients.

Появление новых положений о сепсисе и септическом шоке (консенсус «Сепсис-3» был опубликован в феврале 2016 года в журнале JAMA) с учетом современных представлений по иммунологии, патофизиологии и клинической биохимии, позволяет решить ряд задач относительно сепсиса [1-5]. Согласно данному консенсусу, сепсис – угрожающая жизни органная дисфункция, причиной которой является дисрегуляторный ответ организма на инфекцию. Основной проблемой, которая заложена в основе консенсуса «Сепсис-3», является дифференциация сепсиса от неинфекционных заболеваний, которые не угрожают жизни пациента. Преды-

дущие исследования показали, что критерии синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) встречаются у большинства пациентов, поступающих с фебрильной лихорадкой, из которых лишь 5% требуют перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии. Также ряд исследований показали, что летальность среди пациентов с инфекцией кровотока в присутствии бактериемии и ССВО без органной дисфункции составляла 1%, а при ее наличии – 17%. Следовательно, отказ от критериев ССВО и переход на оценку органной дисфункции значительно повышает специфичность и чувствительность диагностики сепсиса [6, 7].

Таблица 1.  
Рубрики кодирования  
сепсиса по МКБ-10

Код	Нозологическая форма
A39.2	Острая менингококцемия
A39.4	Менингококцемия неуточнённая
A40	Стрептококковая септицемия
A40.0	Септицемия, вызванная стрептококком группы А
A40.1	Септицемия, вызванная стрептококком группы В
A40.2	Септицемия, вызванная стрептококком группы D
A40.3	Септицемия, вызванная Streptococcus pneumoniae
A40.8	Другие стрептококковые септицемии
A40.9	Стрептококковая септицемия неуточнённая
A41	Другая септицемия
A41.0	Септицемия, вызванная Staphylococcus aureus
A41.1	Септицемия, вызванная другим уточненным стафилококком
A41.2	Септицемия, вызванная неуточнённым стафилококком
A41.3	Септицемия, вызванная Haemophilus influenzae
A41.4	Септицемия, вызванная анаэробами
A41.5	Септицемия, вызванная другими грамотрицательными микроорганизмами
A41.8	Другая уточненная септицемия
A41.9	Септицемия неуточнённая
B37.7	Кандидозная септицемия
P36	Бактериальный сепсис новорожденного

Table 1.  
Sepsis Classification  
Codes in ICD-10

Code	Disease
A39.2	Acute meningococemia
A39.4	Meningococemia, unspecified
A40	Streptococemia
A40.0	Sepsis due to streptococcus, group A
A40.1	Sepsis due to streptococcus, group B
A40.2	Sepsis due to streptococcus, group D
A40.3	Sepsis due to Streptococcus pneumoniae
A40.8	Other streptococcal sepsis
A40.9	Streptococcal sepsis, unspecified (streptococemia)
A41	Other septocemia
A41.0	Sepsis due to Staphylococcus aureus
A41.1	Sepsis due to other specified staphylococcus
A41.2	Sepsis due to unspecified staphylococcus
A41.3	Sepsis due to Haemophilus influenzae
A41.4	Sepsis due to anaerobes
A41.5	Sepsis due to other Gram-negative organisms
A41.8	Other specified sepsis
A41.9	Sepsis, unspecified
B37.7	Candidal sepsis
P36	Bacterial sepsis of the newborn

Впоследствии перед специалистами встал вопрос об интеграции патофизиологии и клинической идентификации сепсиса и кодирования с действующей международной классификацией болезней (МКБ), то есть необходимо согласовать новые критерии в соответствии с концепцией «Сепсис-3» с МКБ. Поскольку в настоящее время в разных странах используются разные версии МКБ, были предложены следующие кодировки сепсиса по МКБ-10 (используемая в настоящее время в Республике Беларусь): R65.20 – сепсис и R65.21 – септический шок [3, 8]. В таблице 1 также представлены другие разделы с учетом нозологической формы для кодирования сепсиса.

На сегодняшний день существует большое количество классификаций сепсиса, представленные ниже варианты являются более распространенными и имеют практическую ценность [9, 10, 11].

Криптогенный сепсис (первичный) – если невозможно определить основную причину (не обнаружен источник входных ворот инфекции, то есть очаг инфекционного процесса). Сепсис является вторичным, если его возникновение происходит в результате распространения инфекции из первичного очага.

По типу течения выделяют сепсис: молниеносный – развивается в течение 1-3 суток после возникновения инфекционного процесса; острый – возникает от 4 суток до 2 месяцев с момента внедрения инфекции; подострый – от 2 до 6 месяцев и хронический.

В зависимости от входных ворот инфекции выделяют легочный, хирургический, урологический, кишечный, одонтогенный сепсис и др.

В зависимости от этиологии выделяют вирусный, грибковый, грамотрицательный, грамположительный и смешанный сепсис.

По особенностям клинической картины выделяют такие формы сепсиса, как септицемия и септикопиемия (сепсис с гнойными очагами). На сегодняшний день с позиции клинициста такое деление сепсиса не имеет практического значения.

Клиническая картина сепсиса различна и проявляется признаками дисфункции различных органов [12, 13]. Ниже представлены основные критерии (клинические и лабораторные) для определения органной дисфункции:

✓ респираторная система: тахипноэ, одышка, бледность или цианоз, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, потребность в кислороде, искусственная вентиляция легких (лабораторные критерии:  $PaO_2/FiO_2 < 300$  в отсутствии порока сердца синего типа или наличия сопутствующей патологии легких или  $PaCO_2 > 65$  или 20 мм.рт.ст. сверх обычного содержания  $PaCO_2$  или доказанная необходимость в кислороде или  $> 50\%$   $FiO_2$  для поддержания сатурации  $> 92\%$  или необходимость в инвазивной или неинвазивной искусственной вентиляции легких)

✓ сердечно-сосудистая система: артериальная гипотония, нарастание тахикардии и одышки, расширение границ относительной сердечной тупости, приглушение или глухость тонов сердца, сердечные шумы при аускультации, акроцианоз, бледность или мраморность кожных покровов, пастозность или отеки, увеличение печени (инструментальные критерии: ишемические изменения, расстройства ритма, нарушения реполяризации на электрокардиограмме, при эхокардиографии: увеличение полостей сердца, снижение фракции выброса одного или обоих желудочков до 50% нормы и менее, др.);

✓ центральная нервная система: отсутствие коммуникабельности, синдром угнетения или возбуждения (оценка по шкале ком Глазго < 11 баллов или острое изменение ментального статуса с уменьшением оценки по шкале ком Глазго < 3 баллов от исходного);

✓ желудочно-кишечный тракт: невозможность энтерального питания, вздутие живота, рвота, диарея, патологические примеси в стуле, желудочно-кишечное кровотечение (лабораторные данные: признаки расстройства пищеварения (по результатам копрограммы), бактериологические высевы, в том числе грибов);

✓ печень: желтуха, кожные геморрагии, увеличение печени, зуд кожи (лабораторные критерии: гипербилирубинемия, увеличение активности трансаминаз в 2 и более раза от возрастной нормы, щелочной фосфатазы, гипоальбуминемия, увеличение протромбинового времени и др.);

✓ мочевыделительная система: олигурия (на фоне адекватной инфузионной терапии), анурия, отеки (лабораторные критерии: гипоальбуминемия, повышение уровня мочевины, креатинина, ионный дисбаланс и др.);

✓ система гемопоза: бледность кожи и слизистых, кожные геморрагии (лабораторные данные: тромбоцитопения, анемия, лейкопения и/или нейтропения, лимфоцитопения);

✓ система гемостаза: кожные геморрагии, кровотечения различного происхождения, тромбозы (лабораторные критерии: тромбоцитопения, тромбоцитопатия, удлинение активированного частичного тромбопластинного времени и протромбинового времени);

✓ иммунная система: признаки кандидоза, нозокомиальные инфекции (лабораторные критерии: лимфоцитопения, анэозинофилия, снижение уровня IgG, IgM, IgA, нарушения соотношения субпопуляций Т-лимфоцитов и др.).

Конечно, было бы оптимально и идеально диагностировать сепсис и септический шок по клиническим признакам, но эти признаки также неспецифичны, как и ССВО. В связи с этим было проведено большое количество исследований для оценки достоверности сепсиса по различным шкалам, позволяющим оценить степень органной дисфункции [1-3, 14-16]. В многочисленных национальных и зарубежных работах приводятся убедительные доказательства того, что дисфункция органов, а не ССВО, является ключевым элементом, указывающим на развитие сепсиса, и именно шкалы SOFA (Sepsis organ failure assessment) и PELOD (Pediatric logistic organ dysfunction) могут использоваться в клинической практике для определения наличия синдрома полиорганной дисфункции (СПОД) у детей [17-19]. Кроме того, шкала SOFA позволяет определять СПОД в количественном выражении, поскольку нулевое значение по данной шка-

Таблица 2. Шкала pSOFA (педиатрическая)

Дисфункция	Баллы				
	0	1	2	3	4
<b>Респираторная</b>					
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	≥ 400	300–399	200–299	100–199	< 100
SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	> 292	264–291	221–264	148–220	< 148
<b>Сердечно-сосудистая</b>					
Средн. артериальное давление (мм рт. ст) или вазопрессоры (мкг · кг <sup>-1</sup> · мин <sup>-1</sup> )					
0– < 1 мес.	≥ 46	< 46		Допамин > 5 мкг · кг <sup>-1</sup> · мин <sup>-1</sup>	Допамин > 5 мкг · кг <sup>-1</sup> · мин <sup>-1</sup>
1–11 мес.	≥ 55	< 55	Допамин < 5 мкг · кг <sup>-1</sup> · мин <sup>-1</sup> или добутамин в любой дозировке	Адреналин или норадреналин ≤ 0,1 мкг · кг <sup>-1</sup> · мин <sup>-1</sup>	Адреналин или норадреналин > 0,1 мкг · кг <sup>-1</sup> · мин <sup>-1</sup>
12–23 мес.	≥ 60	< 60			
24–59 мес.	≥ 62	< 62			
60–143 мес.	≥ 65	< 65			
144–216 мес.	≥ 67	< 67			
≥ 216 мес.	≥ 70	< 70			
<b>Почечная, креатинин (мг/дл)</b>					
0– < 1 мес.	< 0,8	0,8–0,9	1,0–1,1	1,2–1,5	≥ 1,6
1–11 мес.	< 0,3	0,3–0,4	0,5–0,7	0,8–1,1	≥ 1,2
12–23 мес.	< 0,4	0,4–0,5	0,6–1,0	1,1–1,4	≥ 1,5
24–59 мес.	< 0,6	0,6–0,8	0,9–1,5	1,6–2,2	≥ 2,3
60–143 мес.	< 0,7	0,7–1,0	1,1–1,7	1,8–2,5	≥ 2,6
144–216 мес.	< 1,0	1,0–1,6	1,7–2,8	2,9–4,1	≥ 4,2
≥ 216 мес.	< 1,2	1,2–1,9	2,0–3,4	3,5–4,9	≥ 5,0
<b>Гематологическая</b>					
Тромбоциты ×10 <sup>9</sup> /л	≥ 150	100–149	50–99	20–49	< 20
<b>Печеночная</b>					
Билирубин (мг/дл)	< 1,2	1,2–1,9	2,0–5,9	6,0–11,9	≥ 12
<b>Неврологическая</b>					
Шкала ком Глазго	15	13–14	10–12	6–9	< 6

Table 2. pSOFA Score (pediatric)

Variables	Points				
	0	1	2	3	4
<b>Pulmonary</b>					
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	≥ 400	300–399	200–299	100–199	< 100
SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	> 292	264–291	221–264	148–220	< 148
<b>Cardiological</b>					
Mean systolic arterial pressure (mm Hg) or vasoconstrictors (mcg · kg <sup>-1</sup> · min <sup>-1</sup> )					
0– < 1 mos	≥ 46	< 46		Допамин > 5 мкг · кг <sup>-1</sup> · мин <sup>-1</sup>	Допамин > 5 мкг · кг <sup>-1</sup> · мин <sup>-1</sup>
1–11 mos	≥ 55	< 55	Допамин < 5 мкг · кг <sup>-1</sup> · мин <sup>-1</sup> or Dobutamine (whatever dose)	Адреналин или Норадреналин ≤ 0,1 мкг · кг <sup>-1</sup> · мин <sup>-1</sup>	Адреналин или Норадреналин > 0,1 мкг · кг <sup>-1</sup> · мин <sup>-1</sup>
12–23 mos	≥ 60	< 60			
24–59 mos	≥ 62	< 62			
60–143 mos	≥ 65	< 65			
144–216 mos	≥ 67	< 67			
≥ 216 mos	≥ 70	< 70			
<b>Renal, creatinine (mg/dl)</b>					
0– < 1 mos	< 0,8	0,8–0,9	1,0–1,1	1,2–1,5	≥ 1,6
1–11 mos	< 0,3	0,3–0,4	0,5–0,7	0,8–1,1	≥ 1,2
12–23 mos	< 0,4	0,4–0,5	0,6–1,0	1,1–1,4	≥ 1,5
24–59 mos	< 0,6	0,6–0,8	0,9–1,5	1,6–2,2	≥ 2,3
60–143 mos	< 0,7	0,7–1,0	1,1–1,7	1,8–2,5	≥ 2,6
144–216 mos	< 1,0	1,0–1,6	1,7–2,8	2,9–4,1	≥ 4,2
≥ 216 mos	< 1,2	1,2–1,9	2,0–3,4	3,5–4,9	≥ 5,0
<b>Haematological</b>					
Thrombocytes ×10 <sup>9</sup> /l	≥ 150	100–149	50–99	20–49	< 20
<b>Hepatic</b>					
Bilirubin (mg/dl)	< 1,2	1,2–1,9	2,0–5,9	6,0–11,9	≥ 12
<b>Neurological</b>					
Coma Score Glasgow	15	13–14	10–12	6–9	< 6

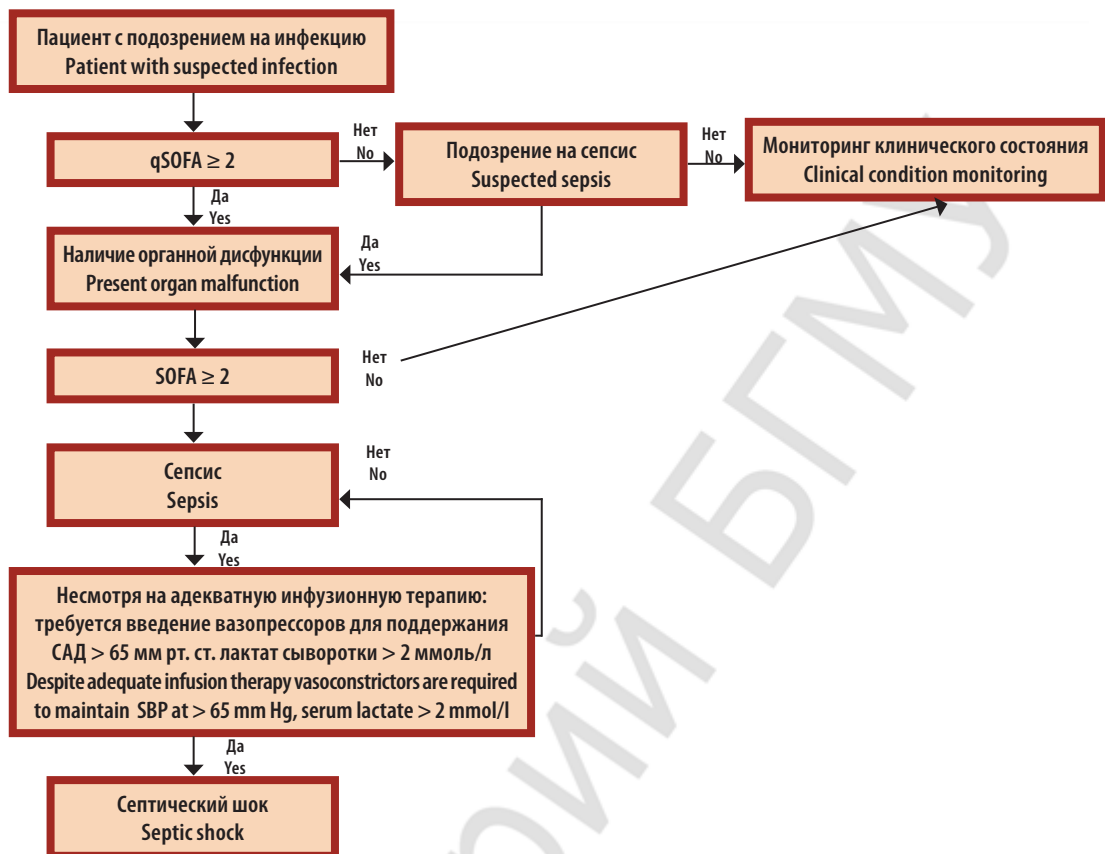


Рисунок 1.  
Алгоритм диагностики  
сепсиса и септического  
шока согласно  
критериям консенсуса  
SCCM/ESICM

Figure 1.  
Diagnosis algorithm  
for sepsis and septic  
shock according  
to SCCM/ESICM  
consensus

ле указывает на отсутствие органной дисфункции. Именно эта шкала сегодня обладает наиболее полным научным подтверждением информационного значения с минимумом составляющих параметров, что позволяет использовать его в медицинских учреждениях. Необходимо отметить, что на сегодняшний день доступен к использованию адаптированный вариант (с учетом возрастных особенностей) оценочной системы SOFA для детей – pSOFA (табл. 2) [1, 3, 8, 20].

Также эксперты утверждают, что важным моментом является оценка наличия повышенного риска неблагоприятного исхода и возможного развития сепсиса у пациента с инфекцией на этапе госпитализации. Для этой цели предлагается использовать шкалу qSOFA (quick SOFA), которая включает три критерия: частота дыхания 22 в минуту или более, нарушение сознания (менее 15 баллов по шкале ком Глазго) и артериальное давление (систолическое) 100 мм.рт.ст. и меньше. Эти критерии были определены как независимые факторы риска неблагоприятных исходов в популяции пациентов с тяжелой инфекцией [21, 22]. Тяжесть состояния пациента по шкале qSOFA может варьировать от 0 до 3 баллов. Исследования в этом направлении показали, что наличие 2 баллов по шкале qSOFA позволяет идентифицировать пациентов с повышенным риском смерти. Следующим шагом в диагностике сепсиса

должен быть активный поиск дисфункции органов с использованием шкалы SOFA, и впоследствии необходимо выявить пациентов с септическим шоком, которые имеют самый высокий риск смерти [16, 18, 19, 23].

Алгоритм диагностики сепсиса и септического шока согласно критериям SCCM (Society of critical care medicine) /ESICM (The European Society of Intensive Care Medicine) с использованием шкал qSOFA и SOFA показан на рисунке 1 [3].

К сожалению, использование даже самых современных шкал диагностики и прогноза не позволяет в реальном времени идентифицировать возбудителя и оценить эффективность лечения. Поэтому диагностика септического процесса требует комплексного междисциплинарного подхода. Раннее выявление сепсиса имеет решающее значение для успешного лечения, так как было установлено, что самый сильный предиктор исхода септического процесса – это время начала эффективной антибактериальной терапии [12, 15, 23]. Использование эффективной антибактериальной терапии в первые часы после появления гипотонии (как основной признак септического шока на 1-й стадии) при сепсисе связано с выживаемостью в 80%, и каждый час задержки терапии в течение первых 6 часов снижает выживаемость на 7-8%.

Важную роль в диагностике сепсиса играют лабораторные исследования, которые



включают следующие компоненты: микробиологические данные (бактериемия), диагностику дисфункции различных органов и иммунореактивности с признаками дисбаланса в основных компонентах иммунной системы, обеспечивающих защиту от инфекции [7, 13, 14, 24, 25].

«Золотой стандарт» для диагностики сепсиса – это идентификация микроорганизма в крови. К сожалению, даже при наличии явных клинических признаков септического процесса вероятность обнаружения патологического агента низкая и зависит от многих факторов: техники забора биологического материала, наличия предшествующей антибактериальной терапии, опыта персонала и т.д. Данные литературы показывают, что чувствительность метода бактериологического исследования (даже при соблюдении всех возможных условий) составляет около 30-40%. Кроме того, для получения результатов бактериологического анализа крови требуется не менее 48 часов, а любая задержка антибактериальной терапии может повлиять на исход патологического процесса. Поэтому именно другие лабораторные параметры (биомаркеры) играют более важную роль в раннем выявлении сепсиса. В качестве потенциальных биомаркеров сепсиса было предложено более 200 различных соединений, среди которых наиболее изученными являются: С-реактивный белок (СРБ), пресепсин и провоспалительные цитокины, маркеры врожденного иммунного ответа и предшественники гормонов – прокальцитонин и проадреномедуллин [3, 4, 24, 26-29].

СРБ является одним из первых маркеров воспаления, изученных как ранний предиктор септического процесса. Однако на практике этот маркер не зарекомендовал себя как специфический для инфекционного воспаления, поскольку он также увеличивается у пациентов с неинфекционной патологией (ревматические, онкологические заболевания и т.д.). При этом согласно некоторым исследованиям по изучению диагностической ценности этого показателя, были получены достоверные данные о том, что высокие концентрации СРБ связаны с риском полиорганной недостаточности и неблагоприятным исходом. Кроме того, мониторинг изменений его концентрации может быть полезен при оценке ответа на антибактериальную терапию у пациентов с сепсисом [10, 24, 25].

Прокальцитонин (ПКТ) был впервые описан как белок, связанный с сепсисом, так как концентрация его увеличивается при инфекции и коррелирует с тяжестью инфекционного процесса. Увеличение прокальцитонина наблюдается в течение первых 6-12 часов воспалительного процесса (рис. 2). Согласно последним публикациям, прокальцитонин является достаточно ранним маркером для

диагностики сепсиса и оценки эффективности антибактериальной терапии, поскольку концентрация ПКТ быстро снижается под влиянием антибиотиков [6, 10, 27, 29]. Диагностические референтные значения ПКТ при ССВО составляют от 0,5 до 2 нг/мл (в этом случае результат является противоречивым, и рекомендуется повторить анализ в течение 6-24 часов). Значение > 2 нг/мл указывает на тяжелое проявление ССВО, и высокий риск сепсиса или септического шока, уровень прокальцитонина 10 нг/мл или более в большинстве случаев коррелирует с наличием бактериального сепсиса или шока.

За длительный период использования ПКТ в качестве диагностического маркера накоплен большой материал как положительных, так и отрицательных результатов использования. Так, в научных работах было отмечено, что увеличение ПКТ во время генерализации инфекции и развития септического процесса может происходить со значительной задержкой, что приводит к ложноотрицательным результатам [3, 7, 10, 27]. В других исследованиях представлены данные, что уровень ПКТ может увеличиваться без инфекции: вследствие гибели клеток, так, например, после серьезных травм и хирургических вмешательств уровень ПКТ быстро увеличивается и, в отсутствие инфекции, снижается и возвращается к нормальному состоянию через 3-5 дней. Однако в настоящее время можно однозначно утверждать, что ПКТ является более специфичным маркером сепсиса, чем СРБ. Его величины и их корреляция при различных патологических состояниях широко изучены и представлены в различных клинических исследованиях, поэтому рекомендуется использовать ПКТ в повседневной практике в качестве маркера сепсиса, но не абсолютного, а в сочетании с дополнительными диагностическими и лабораторными данными.

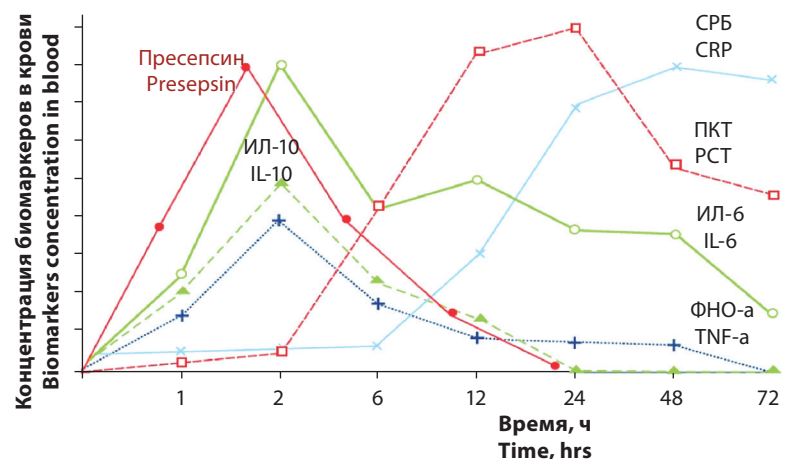


Рисунок 2. Динамика концентраций различных биомаркеров в крови при сепсисе

Figure 2. Concentration dynamics of various biomarkers in blood in case of sepsis

Пресепсин является растворимой частью молекулы CD14, которая является частью рецептора TLR4, вовлеченного в фагоцитоз. Когда бактерии и их производные поглощаются макрофагом, растворимый пептид sCD14 отщепляется от кластера CD14, который под действием протеаз превращается в пресепсин s-CD14-ST. Было установлено, что концентрация пресепсина отражает интенсивность бактериального и грибкового фагоцитоза. При вирусных инфекциях пресепсин не вырабатывается, что имеет важное значение при проведении дифференциальной диагностики сепсиса бактериальной и вирусной этиологии [1, 15, 27, 30, 31].

Полученные данные в ходе многочисленных исследований у пациентов с сепсисом показали, что пресепсин является высокоспецифичным, эффективным биомаркером для ранней диагностики сепсиса. Контрольные значения для пресепсина, который в норме составляет до 100-200 нг/мл, также были установлены при ССВО – 200-400, ограниченной инфекции – 400-800, сепсисе – 800-1300 и септическом шоке – 1300 нг/мл или больше.

Было установлено, что по сравнению с другими маркерами пресепсин не только более чувствителен и специфичен в ранней диагностике сепсиса, но и может быть использован для оценки его тяжести и прогноза исхода патологического процесса. По данным различных авторов, уровень пресепсина значительно различался в группах выживших и погибших пациентов, между

группами пациентов с учетом наличия септического шока [14, 21, 31].

Особое внимание при выборе лабораторных тестов для ранней диагностики сепсиса и прогнозирования его развития уделяется оценке состояния иммунной системы, поскольку сбой (как недостаточность, так и избыточность) ее функций напрямую связаны с развитием септического процесса, степенью выраженности эндотоксикоза, тяжестью заболевания и возможными исходами. Иммунный ответ при сепсисе, согласно современным представлениям, имеет двухфазный характер. Первая фаза характеризуется активацией клеток иммунной системы и протекает с преобладанием ССВО, проявляющегося преимущественным синтезом провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухолей (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкин (ИЛ)-1, 2, 4, 6, 8, 10). Наибольшее повышение уровня провоспалительных медиаторов в кровотоке («цитокинный шторм») характерно для сепсиса с септическим шоком. Примером данной реакции может быть молниеносная форма менингококцемии, при которой пациент умирает в первые часы после начала заболевания [12, 24, 28]. Поэтому перспективы лечения начальной стадии сепсиса обычно связаны с активной противовоспалительной терапией. Вторая фаза септического процесса характеризуется формированием и преобладанием противовоспалительного ответа. Именно иммуносупрессия и возникающий в результате «иммунный паралич» являются основными причинами гибели пациентов. На втором этапе заболевания стимулирующая иммунотерапия патогенетически оправдана, однако, ее эффективность при сепсисе неоднозначна и зависит от многих факторов.

На сегодняшний день приобретают широкую популярность и значимость генетические исследования, которые показывают сильное влияние генома на вероятность неблагоприятного исхода сепсиса. Возможно, в будущем генетические тесты позволят врачам ответить на ряд вопросов об этиопатогенезе и механизмах развития патологических реакций организма при септическом процессе.

С точки зрения полученных знаний о системном воспалении инфекционной природы была разработана и признана концепция стратификации PIRO (своего рода аналог системы TMN в онкологии), которая включает предрасположенность к инфекции, особенности этиологии и расположение основного очага, реакцию организма и учитывает наличие дисфункции органов [1, 5, 30]. Структура PIRO (табл. 3) достаточно гибкая, что делает возможным ее использование для разработки различных систематических подходов к идентификации маркеров сепсиса, которые могут позволить специалистам улучшить свои знания в вопросах сепсиса.

Таблица 3.  
Факторы и проявления при сепсисе согласно концепции PIRO

Фактор	Проявления
Predisposition (предрасположенность)	Возраст, генетические факторы, фоновые заболевания, наличие иммуносупрессивной терапии и др.
Infection (инфекция)	Локализация очага инфекции, возбудитель инфекции
Response (реакция)	Клинические проявления инфекции (повышение температуры, частота сердечных сокращений, уровня лейкоцитоза, концентрации прокальцитонина, С-реактивного белка и др.)
Organ dysfunction (органная дисфункция)	Для оценки степени органной дисфункции используется шкала SOFA

Table 3.  
Sepsis factors and signs according to PIRO concept

Factor	Signs
Predisposition	Age, genetic factors, pre-existing diseases, immunosuppressive therapy, etc.
Infection	Localization of infection focus, infecting agent
Response	Clinical signs of infection (elevated temperature, heart rate, leukocytosis level, PCT concentration, CRP concentration, etc.)
Organ dysfunction	Organ dysfunction is assessed according to SOFA

К сожалению, ни один из изученных маркеров не является строго специфическим для септического процесса, а необходимость точной диагностики сепсиса очевидна. Из-за неоднородности и неспецифичности воспалительного синдрома в патофизиологии сепсиса все еще остается много нерешенных проблем и дискуссионных вопросов. Чтобы прояснить их, необходима комбинация

усилий и знаний, обширных исследований и единой методологии для выявления маркеров и диагностики сепсиса.

**Участие авторов:** концепция и дизайн исследования, редактирование – О.Н. Романова; концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка, написание текста – Е.Н. Сергиенко.  
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## REFERENCES

- Rudnov V.A., Kulabuhov V.V. Sepsis-3: obnovlennyye klyuchevyye polojeniya, potencial'ny'e problemy i dal'neyshie prakticheskie shagi [Sepsis-3: updated key provisions, potential problems, and further practical steps]. *Vestn. anesteziologii i reanimatologii*, 2016, vol. 13, no. 4, s. 4-11. (in Russian).
- Lekmanov A.U., Mironov P.I., Rudnov V.A., Kulabuhov V.V. Sovremennyye definicii i principy intensivnoy terapii sepsisa u detey [Modern definitions and principles of intensive care for sepsis in children]. *Vestn. anesteziologii i reanimatologii*, 2018, vol. 15, no. 4, s. 61-69. (in Russian).
- Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., Bellomo R., Bernard G.R., Chiche J.-D., Cooper-Smith C.M., Hotchkiss R.S., Levy M.M., Marshall J.C., Martin G.S., Opal S.M., Rubenfeld G.D., van der Poll T., Vincent J.-L., Angus D.C. The third International consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*, 2016, vol. 315, no. 8, pp. 801-810.
- Travis Matics 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 Pediatrics*, 2017, vol. 171, no. 10, pp. e172352. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.2352.
- Lanzotti V.S., Póvoa P., Soares M., Silva J.R.L.E., Barbosa A.P., Salluh J.I.F. Use of biomarkers in pediatric sepsis: literature review. *Rev. Bras. Ter. Intensiva*, 2016, vol. 28, no. 4, pp. 472-482.
- Randolph A.G., McCulloh R.J. Pediatric sepsis: important considerations for diagnosing and managing severe infections in infants, children, and adolescents. *Virulence*, 2014, vol. 5, no. 1, pp. 179-189.
- Schlappach L.J., Kisson N. Defining pediatric sepsis. *JAMA Pediatric*, 2018, vol. 172, no. 4, pp. 312-314.
- Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W., Levy M.M., Antonelli M., Ferrer R., Kumar A., Sevransky J.E., Sprung C.L., Nunnally M.E., Rochwerf B., Rubenfeld G.D., Angus D.C., Annane D., Beale R.J., Bellingham G.J. [et al.] Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Crit. Care Med*, 2017, vol. 45, no. 3, pp. 486-552.
- Tepaev R.F. Klinicheskie rekomendacii po diagnostike sepsisa u detey [Clinical recommendations for the diagnosis of sepsis in children]. *Pediatr. farmakologii*, 2015, vol. 12, no. 2, s. 205-208. (in Russian).
- Kawasaki T. Update on pediatric sepsis: a review [Electronic resource]. *J. of intensive care*, 2017, vol. 5, no. 47. Available at: <https://jintensivecare.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40560-017-0240-1>. (accessed 12.01.2020).
- Emr B.M., Alcamo A.M., Carrillo J.A., Aneja R.K., Mollen K.P. Pediatric sepsis update: how are children different? *Surgical infections*, 2018, vol. 19, no. 2, pp. 176-183.
- Hacko V.V., Potapov V.V., Zenin O.K. Etiologiya, patogenez i diagnostika sepsisa (obzor literatury) [Etiology, pathogenesis and diagnosis of sepsis (literature review)]. *Med. nauki*, 2017, vol. 43, no. 3, s. 139-150. (in Russian).
- Hotchkiss R.S., Moldawer L., Opal S.M., Reinhart K. Sepsis and septic shock. *Nat. Rev. Dis. Primers*, 2016, vol. 2, pp. 16045. doi:10.1038/nrdp.2016.45.
- Stoma I.O. Klinicheskoe znachenie markerov sepsisa u pacientov s febril'noy neyotropeniy [Clinical significance of sepsis markers in patients with febrile neutropenia]. *Lab. diagnostika. Vostochnaya Evropa*, 2015, no. 3-4, s. 126-133. (in Russian).
- Sapicheva YU.YU., Lihvancev V.V., Petrovskaya E.L., Lopatin A.F. Taktika vedeniya pacientov s sepsisom i septicheskim shokom v mnogoprofil'nom stacionare: ucheb. posobie [Tactics for managing patients with sepsis and septic shock in a multidisciplinary hospital: studies. stipend]. M.: Moniki, 2015, 35 s. (in Russian).
- Leclerc F., Duhamel A., Deken V., Grandbastien B., Leteurtre S. Can the pediatric logistic organ dysfunction-2 score on day 1 be used in clinical criteria for sepsis in children? *Pediatric. Crit. Care Med*, 2017, vol. 8, no. 18, pp. 758-763.
- Dewi R., Somasetia D.H., Risan N.A. Procalcitonin, C-reactive protein and its correlation with severity based on pediatric logistic organ dysfunction-2 (PELOD-2) score in pediatric sepsis. *Am. J. of Epidemiology and Infectious Dis.*, 2016, vol. 4, no. 3, pp. 64-67.
- 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, vol. 171, no. 10, pp. e172352.
- Schlappach 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. *Int. Care Med*, 2018, vol. 44, no. 2, pp. 179-188.
- Kawasaki T., Shime N., Straney L., Bellomo R., MacLaren G., Pilcher D., Schlappach L.J. Pediatric sequential organ failure assessment score (pSOFA): a plea for the worldwide collaboration for consensus. *Int. Care Med*, 2018, vol. 44, no. 6, pp. 995-997. doi.org/10.1007/s00134-018-5188-7.
- Golobokov G.S., Cvetkov V.V., Tokin I.I., Sheyanov S.D., Levashova A.B., Lioznov D.A. Diagnosticheskie i prognosticheskie laboratornye kriterii razvitiya sepsisa pri gnoyno-vospalitel'nyh zabolevaniyah myagkih tkany [Diagnostic and prognostic laboratory criteria for the development of sepsis in purulent-inflammatory soft tissue diseases]. *Jurn. infektologii*, 2019, vol. 11, no. 2, s. 53-62. (in Russian).
- Astaf'eva M.N., Rudnov S.YU., Kulabuhov V.V., Bagin V.A., Zubareva N.A., Tribulev M.A., Muhacheva S.YU. Ispol'zovanie shkaly qSOFA v prognoze ishoda u pacientov s sepsisom v ORIT (rezul'taty' rossiyskogo mnogocentrovogo issledovaniya RISE'S [Using the qSOFA scale in predicting the outcome of patients with sepsis in ICU (results of the Russian multicenter study of RISEC)]. *Vestn. anesteziologii i reanimatologii*, 2018, vol. 15, no. 5, s. 22-29. (in Russian).
- Bulava G.V., Androsova M.V., SHabanov A.K., Nikitina O.V., Aleksandrova I.V. Prediktory' sepsisa u pacientov s neotlojny'mi sostoyaniyami [Predictors of sepsis in patients with emergency conditions]. *Jurn. im. N.V. Sklifosovskogo Neotloj. med. pomosch*, 2017, vol. 6, no. 1, s. 13-19. (in Russian).
- Bogacheva V.V., Gardovska D.H. Markery' sepsisa. XXI vek [Markers of sepsis. XXI century]. *Terapevt. arh*, 2014, no. 3, s. 111-114. (in Russian).
- Weiss S.L., Peters M.J. Focus on paediatrics: 2017. *Int. Care Med*, 2018, vol. 44, pp. 235-237. doi.org/10.1007/s00134-017-5025-4.
- Ivyanaya E.V., Gal'china O.V., Belyaeva J.G., Ivyanitskiy S.A., Soldatov O.M. Vy'sokochuvstvitel'ny'e markery' v diagnostike septicheskikh oslojneniy [Highly sensitive markers in the diagnosis of septic complications]. *Klin. lab. diagnostika*, 2013, no. 9 [XVII forum «Nacional'ny'e dni laboratornoy mediciny' Rossii - 2013», Moskva, 1-3 okt. 2013 g.], s. 59-60. (in Russian).
- Jilinskiy E.V., Alekseev S.A., Jenzerova I.A., Bly'ga E.G. Primenenie prepsina i prokal'citonina v diagnostike sepsisa u tyajelo obojennyh pacientov [Use of presepsin and procalcitonin in the diagnosis of sepsis in severely burned patients]. *E' kstrennaya medicina*, 2015, vol. 15, no. 3, s. 35-42. (in Russian).
- Haerty'nov H.S., Anohin V.A., Rizvanov A.A., Marty'nova E.V., Lyubin S.A. Provo-spalitel'ny'y citokinovy'y profil' u detey s neonatal'ny'm sepsisom [Proinflammatory cytokine profile in children with neonatal sepsis]. *Ros. vestn. perinatologii i pediatrii*, 2017, vol. 62, no. 5, s. 93-100. (in Russian).
- Schlappach L.J., MacLaren G., Festa M., Alexander J.L., Erickson S., Beca J., Slater A.M., Schibler A., Pilcher D., Millar J., Straney L.D. Prediction of pediatric sepsis mortality within 1h of intensive care admission. *Int. Care Med*, 2017, vol. 43, pp. 1085-1096.
- Napolitano L.M. Sepsis 2018: definitions and guideline changes. *Surgical infections*, 2018, vol. 19, no. 2, pp. 117-127.
- Endo S., Suzuki Y., Takahashi G., Shozushima T., Ishikura H., Murai A., Nishida T., Irie Y., Miura M., Iguchi H., Fukui Y., Tanaka K., Nojima T., Okamura Y. Presepsin as a powerful monitoring tool for the prognosis and treatment of sepsis: A multicenter prospective study. *J. Infect Chemother*, 2014, vol. 20, no. 1, pp. 30-34.

Поступила 11.02.2020