



ПРОГНОЗИРОВАНИЕ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА СЕПСИСА У ДЕТЕЙ

Е.Н. Сергиенко¹, О.Н. Романова¹, О.В. Красько²

¹Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

²Объединенный институт проблем информатики Национальной академии наук Беларусь, Минск, Республика Беларусь

Prediction of unfavorable outcome of sepsis in children

E.N. Sergienko¹, O.N. Romanova¹, O.V. Krasko²

¹Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

²Joint Institute of Informatics Problems of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

Резюме

Сепсис продолжает оставаться серьезной проблемой, приводящей к высокой заболеваемости и смертности у детей. Для успешного противодействия сепсису первостепенное значение имеют раннее выявление и назначение терапии. Комплексное лечение сепсиса, основанное на внедрении протоколов, использовании имеющихся ресурсов и передовых технологий, является ключом к снижению уровня смертности.

Цель: поиск предикторов неблагоприятного течения сепсиса у детей с последующим созданием модели прогнозирования.

Материалы и методы: нами был проведен анализ 178 случаев сепсиса с септическим шоком у детей с оценкой гематологических, биохимических показателей и выраженности полиорганной недостаточности (по шкалам Prism, Pelod-2, pSofa и Phoenix) с целью выявления значимых показателей, коррелирующих с развитием неблагоприятного исхода.

Результаты: составлены модели, включающие показатели, которые коррелировали с летальным исходом сепсиса, и на основании оценки параметров производительности моделей была выбрана наилучшая, в последующем разработана номограмма для определения вероятности наступления неблагоприятного (летального) исхода у пациентов детского возраста с сепсисом.

Ключевые слова: сепсис, прогноз, неблагоприятный исход, показатели, дети.

Введение

Сепсис представляет серьезную медицинскую проблему во всем мире [1]. Несмотря на применение мощных антибиотиков и современных технологий интенсивной терапии, сепсис и септический шок остаются ведущими причинами летальности в отделениях реанимации. По последним оценкам, ежегодно в мире сепсисом страдают 49 млн человек, из которых 11 млн не выживают [1, 2]. Несмотря на ощутимый прогресс в понимании патогенетических механизмов сепсиса, частота септиче-

Abstract

Sepsis remains a serious problem leading to high morbidity and mortality in children. Early detection and treatment are of primary importance for successful treatment of sepsis. Comprehensive treatment of sepsis based on the implementation of protocols, use of available resources and advanced technologies is the key to reducing mortality.

The aim of our study was to find predictors of unfavorable course of sepsis in children with subsequent creation of a prediction model.

Materials and methods: we analyzed 178 cases of sepsis with septic shock in children with an assessment of hematological, biochemical parameters and the severity of multiple organ failure (according to the Prism, Pelod-2, pSofa and Phoenix scales) in order to identify significant indicators that correlate with the development of an unfavorable outcome.

Results: models were compiled that included indicators that correlated with the lethal outcome of sepsis and, based on the assessment of the performance parameters of the models, the best one was selected, subsequently a nomogram was developed to determine the probability of an unfavorable (lethal) outcome in pediatric patients with sepsis.

Key words: sepsis, prognosis, unfavorable outcome, indicators, children.

ских осложнений остается высокой, варьируя, по данным различных авторов, от 9 до 35%, а летальность может достигать 50–80% [3–7].

Оптимизация диагностики и прогнозирования сепсиса у детей на ранних этапах его развития способна повысить эффективность терапии и выживаемость пациентов. Большое количество работ, посвященных прогнозированию исходов сепсиса, фокусируется на определении концентрации таких биомаркеров, как фактор некроза опухолей, провоспалительные и противовоспалительные ци-

токины, С-реактивный белок, прокальцитонин и пресепсин, которые при сепсисе закономерно повышаются [8–10].

Цель исследования – поиск предикторов неблагоприятного течения сепсиса у детей с последующим созданием модели прогнозирования, которая основана на данных, доступных на стационарном этапе оказания медицинской помощи, обладает высокой точностью и обеспечивает быстрое получение результата.

Материалы и методы исследования

Для оценки органной дисфункции всем пациентам с сепсисом были рассчитаны баллы по шкалам pSOFA, PELOD-2, Phoenix, PRISM. Проводился комплексный анализ биохимических показателей крови, общего анализа крови, прокальцитонина, лактата и коагулограммы. Были вычислены информативность, пороговые значения и диагностические коэффициенты вышеуказанных клинико-лабораторных показателей. Для достижения поставленной цели было проанализировано 323 карты стационарных пациентов, которые находились на лечении по поводу сепсиса в Городской детской инфекционной клинической больнице г. Минска с 2009 по 2023 г. Известно, что септический шок (СШ) является фактором риска неблагоприятного исхода при сепсисе. Поэтому для выявления предикторов летального исхода были отобраны только случаи сепсиса с развитием СШ ($n=178$) и сформированы 2 группы пациентов с сепсисом и СШ: с благоприятным исходом и с неблагоприятным (летальным) исходом (129 и 49 пациентов соответственно).

Статистический анализ. Количественные показатели исследования представлены медианой и квартилями в виде Me ($Q25-Q75$). Качественные показатели представлены частотами и процентами в группе. В исследовании использовались критерии, свободные от распределения, не требующие проверки предположений о распределении данных. Сравнение количественных показателей в группах проводилось с помощью критерия Манна – Уитни. Для анализа таблиц сопряженности использовался критерий хи-квадрат, в случае нарушения предложений, лежащих в основе критерия хи-квадрат, использовался точный критерий Фишера.

Для выявления информативности количественных показателей для прогноза летального исхода при сепсисе использовался ROC-анализ. Показатели считались прогностически значимыми, если площадь под ROC-кривой и 95% интервал лежали выше значения 0,5. Для выявления силы и направления связей между шкалами Prism, Pelod-2, pSofa и Phoenix использовался корреляционный анализ с расчетом коэффициента корреляции Спирмена.

При построении моделей рассматривались следующие параметры производительности модели: площадь под кривой AUC (чем больше, тем лучше), индекс Нагелькерке R₂ (псевдо-R₂) (чем больше, тем лучше), критерий Акаике (AIC) (чем меньше, тем лучше). Далее все модели прошли внутреннюю валидацию и был проведен расчет скорректированных показателей. По результатам расчетов построена номограмма для выбранной модели.

При проверке статистических гипотез вероятность ошибки первого рода α была принята равной 0,05. Все расчеты проводились в статистическом пакете R, версия 4.4 с использованием библиотеки rms.

Результаты исследования и обсуждение

Результаты сравнительного анализа в группах пациентов представлены в таблице 1. Пациенты с неблагоприятным исходом имели более выраженные проявления органной недостаточности. В группе пациентов с летальным исходом значимо чаще ($p < 0,05$) отмечались нарушения функций со стороны почек (85,7% против 57,4%), печени (77,6% против 44,2%), надпочечников (26,5% против 6,2%), центральной нервной системы (53,1% против 33,3%), системы свертывания крови (85,7% против 52,7%), желудочно-кишечного тракта (93,9% против 62,8%) и эндокринной системы (22,4% против 6,2%). Кроме того, в группе с неблагоприятным исходом были зафиксированы более высокие медианы баллов по шкалам оценки органной недостаточности: Pelod – 11 (10–14) против 8 (6–10), pSofa – 13 (10–18) против 10 (7–12), Phoenix – 10 (8–12) против 6 (4–8), Prism – 15 (9–21) против 9 (5–15), $p < 0,001$.

В таблице 2 продемонстрированы результаты сравнительного анализа лабораторных показателей. Выявлены значимые различия между группами по следующим показателям: лейкоциты, нейтрофилы, тромбоциты, СОЭ, АСТ, АДГ, КК-МВ, лактат, СРБ, АЧТВ и фибриноген А.

Статистический анализ показал, что наибольшую прогностическую ценность в отношении риска неблагоприятного исхода у детей с сепсисом имеют сумма органных недостаточностей (ОН), лактат, СРБ, фибриноген А, а также шкалы Prism, Pelod-2 и pSofa Phoenix ($p < 0,001$). Информативность этих показателей оценивалась с помощью ROC-анализа (табл. 3).

До создания моделей прогнозирования неблагоприятных исходов у пациентов с сепсисом была проанализирована корреляция между шкалами Prism, Pelod-2, pSofa и Phoenix (табл. 4). Для оценки степени соответствия между этими шкалами использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Таблица 1

**Характеристика пациентов с сепсисом и СШ в группах
с благоприятным и неблагоприятным исходом**

Признак	Благоприятный исход, n = 129	Неблагоприятный исход, n = 49	p
Пол, абс./%:			
мальчики	76 (58,9)	22 (44,9)	>0,05
девочки	53 (41,1)	27 (55,1)	>0,05
Возраст пациентов, мес., Ме (Q25 – Q75)	28 (7 – 60)	16 (5 – 69)	>0,05
Сумма ОН, Ме, (Q25-Q75), в том числе со стороны, дыхательной системы, абс./%	5 (4 – 7)	7 (6 – 8)	<0,001
сердечно-сосудистой системы, абс./%	117 (90,7)	49 (100)	>0,05
печени, абс./%	112 (86,8)	48 (98)	>0,05
почек, абс./%	57 (44,2)	38 (77,6)	<0,001
эндокринной системы, абс./%	74 (57,4)	42 (85,7)	0,001
системы свертывания крови, абс./%	8 (6,2)	11 (22,4)	<0,05
желудочно-кишечного тракта, абс./%	68 (52,7)	42 (85,7)	<0,001
центральной нервной системы, абс./%	81 (62,8)	46 (93,9)	<0,001
надпочечников, абс./%	43 (33,3)	26 (53,1)	<0,05
наличие анемии и/или тромбоцитопении, абс./%	8 (6,2)	13 (26,5)	<0,001
наличие анемии и/или тромбоцитопении, абс./%	120 (93)	4 (81,6)	>0,05
Оценка по шкале ком Глазго (балл), Ме (Q25 – Q75)	13 (8 – 15)	11 (5 – 13)	<0,001
Оценка по шкале Pelod (балл), Ме (Q25 – Q75)	8 (6 – 10)	11 (10 – 14)	<0,001
Оценка по шкале pSofa (балл), Ме (Q25 – Q75)	10 (7 – 12)	13 (10 – 18)	<0,001
Оценка по шкале Phoenix (балл), Ме (Q25 – Q75)	6 (4 – 8)	10 (8 – 12)	<0,001
Оценка по шкале Prism (балл), Ме (Q25 – Q75), исхода по шкале Prism	9 (5 – 15)	15 (9 – 21)	<0,001

Таблица 2

Значения лабораторных показателей в группах пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходом, n/Ме (Q25–Q75)

Признак	Благоприятный исход, n = 129	Неблагоприятный исход, n = 49	p
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	10,5 (5,3 – 18,7)	6,7 (3 – 15,1)	<0,05
Гемоглобин, г/л	107 (94 – 118)	111 (90 – 128)	>0,05
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,1 (3,4 – 4,4)	4 (3,1 – 4,7)	>0,05
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л	4,9 (2,2 – 8,9)	2,3 (0,8 – 8,7)	<0,05
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	2 (1,2 – 3,5)	1,7 (1,0 – 2,7)	>0,05
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	179 (89 – 258)	122 (46 – 225)	<0,05
СОЭ, мм/ч	14 (6 – 33,5)	7 (3 – 24)	<0,05
Лактат, ммоль/л	3 (2,1 – 5,1)	5,8 (3,8 – 7,1)	<0,001
Белок, г/л	51,1 (45,5 – 57,2)	52,1 (43 – 58,8)	>0,05
Мочевина, ммоль/л	5,7 (3,7 – 8,7)	5,7 (3,2 – 8,5)	>0,05
Креатинин, мкмоль/л	50 (40 – 79)	54 (38 – 73)	>0,05
Билирубин, мкмоль/л	10,3 (7,8 – 17,9)	9,6 (6,2 – 18,9)	>0,05
АЛТ, Е/л	28,5 (18 – 53,2)	35 (20 – 89)	>0,05
АСТ, Е/л	45,5 (32,9 – 84,8)	77,5 (45 – 188)	<0,05
АДГ, Е/л	548 (412 – 735)	761 (451 – 1277)	<0,05
КФК, Е/л	94 (46 – 229)	152 (88 – 320)	>0,05

Окончание таблицы 2

Признак	Благоприятный исход, n = 129	Неблагоприятный исход, n = 49	p
КК-МВ, Е/л	28,4 (21,5 – 44,2)	52,4 (28,5 – 81,9)	0,001
СРБ, мг/л	131 (84 – 191)	56 (26 – 132)	<0,001
ПКТ, нг/мл	21,6 (9,3 – 63,4)	30,4 (6,2 – 71)	>0,05
АЧТВ, с	37,2 (31,4 – 48,9)	44 (36,4 – 83,8)	<0,05
Фибриноген А, г/л	4,4 (2,8 – 7,1)	2,7 (1,7 – 4,5)	<0,001
МНО	1,5 (1,2 – 2)	1,6 (1,4 – 2,2)	>0,05
Д-димеры, мг/л	1397 (708 – 2809)	1942 (584 – 8016)	>0,05
ПТИ	0,69 (0,54 – 0,82)	0,61 (0,45 – 0,73)	>0,05

Таблица 3

Результаты оценки информативности основных показателей с помощью ROC-анализа

Показатель	AUC (95% ДИ AUC)
Шкала Prism, балл	0,70 (0,61 – 0,79)
Шкала Pelod, балл	0,77 (0,69 – 0,85)
Шкала pSofa, балл	0,72 (0,63 – 0,81)
Шкала Phoenix, балл	0,80 (0,71 – 0,88)
Лактат, ммоль/л	0,72 (0,63 – 0,82)
СРБ, мг/л	0,69 (0,60 – 0,78)
Фибриноген А, г/л	0,69 (0,59 – 0,78)

Выявленная статистически значимая взаимосвязь между шкалами (Prism, Pelod-2, pSofa, Phoenix) указывает на коллинеарность предикторов, что делает одновременное включение этих шкал в одну модель нецелесообразным.

Для анализа были протестированы 4 варианта моделей, каждая из которых включала сумму ОН, уровень лактата, СРБ, фибриноген А и одну из следующих шкал: Prism, Pelod-2, pSofa и Phoenix. В финальных версиях ни одной из моделей уровень фибриногена и лактата не оказали статистически значимого влияния на прогнозируемый исход, поэтому эти показатели были исключены из моделей. Для определения оптимальной модели из 4 финальных, разработанных с применением различных шкал оценки органной недостаточности, был проведен сравнительный анализ их производительности. В последующем была проведена внутренняя валидация моделей методом bootstrap, рассчитанная на 1000 повторений. Результаты приведены в таблице 5.

Модель, основанная на шкале Phoenix, продемонстрировала наилучшие результаты по всем критериям. На ее основе была создана nomogramма для прогнозирования вероятности летального исхода у пациентов с сепсисом (рис.).

Таблица 4

Корреляция шкал Prism, Pelod-2, pSofa, Phoenix по Спирмену

Показатель	Pelod-2		pSofa		Phoenix	
	Prism	Pelod-2	Prism	Pelod-2	Prism	Pelod-2
Prism		0,52			0,53	
Pelod-2					0,65	
pSofa						0,73

Таблица 5

Результаты оценки производительности и внутренней валидации моделей

Показатель	Модель Prism		Модель Pelod-2		Модель pSofa		Модель Phoenix	
	β	p	β	p	β	p	β	p
Сумма ОН	0,706	<0,001	0,693	<0,001	0,713	<0,001	0,643	0,002
СРБ, мг/л	-0,008	0,012	-0,008	0,009	-0,008	0,008	-0,008	0,009
Фибриноген А, г/л	-0,059	0,435	-0,035	0,655	-0,054	0,490	-0,026	0,731

Окончание таблицы 5

Показатель	Модель Prism		Модель Pelod-2		Модель pSofa		Модель Phoenix	
	β	p	β	p	β	p	β	p
Лактат, ммоль/л	0,081	0,081	0,014	0,898	0,093	0,306	-0,006	0,951
Prism	0,051	0,142	—	—	—	—	—	—
Pelod-2	—	—	0,166	0,068	—	—	—	—
pSofa	—	—	—	—	0,065	0,282	—	—
Phoenix	—	—	—	—	—	—	0,250	0,018
AIC	138,96		131,73		136,74		125,96	
Псевдо-R2	0,437		0,482		0,451		0,516	
AUC	0,846		0,863		0,854		0,876	
Внутренняя валидация								
Скорректированный псевдо-R2	0,417		0,458		0,415		0,486	
Скорректированный AUC	0,84		0,854		0,841		0,865	

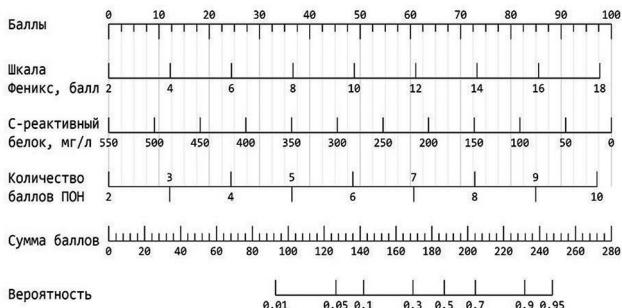


Рис. Номограмма для определения баллов и прогнозирования вероятности неблагоприятного течения сепсиса у детей

Таким образом, разработанная номограмма для определения баллов и прогнозирования вероятности неблагоприятного течения сепсиса у детей основана на комплексном (клинико-лабораторном) подходе оценки с учетом современных представлений в отношении педиатрического сепсиса, что актуализирует использование в прогнозе шкалы Феникс. Определение необходимых показателей для прогнозирования доступно в выполнении, а разработанная номограмма расширяет возможности при ведении пациентов с сепсисом.

В настоящее время использование прогностических моделей является важной составляющей и признанным во всем мире направлением при сепсисе. Существуют разные системы оценки тяжести и прогнозирования течения сепсиса у детей. В одном из исследований авторами был проведен анализ данных литературы, в которых представлены прогностические модели для определения вероятности неблагоприятного исхода сепсиса у детей [10]. В анализ вошло 28 моделей прогнозирования: авторами были обобщены их характеристики, результаты анализа и эффективности применения моделей. Были представлены показатели, которые имели наибольшую прогностическую ценность

в ряде исследований. Так, PELOD-2 и pSOFA показали хорошую прогностическую способность, что в сочетании с С-реактивным белком (в частности, шкалы PELOD-2) еще больше улучшает результативность прогноза. Из лабораторных маркеров наилучшей информативностью обладали ПКТ, лактат, тромбомодулин, естественные киллеры и альбумин [10]. В нашей работе ни ПКТ, ни лактат не показали значимого влияния на прогнозируемый исход. Однако это не означает противоречивость наших результатов, так как разработка модели определялась выборкой пациентов с сепсисом. Именно комплексный подход при прогнозировании является необходимой и важной составляющей, что было учтено нами при разработке моделей и номограммы.

Хоть понятие «Сепсис» и имеет универсальное определение, однако манифестирует по-разному и имеет различные риски исхода в зависимости от возраста, этиологии, наличия фонового заболевания, иммунологических особенностей организма и т.д. При этом, несмотря на то, что предстоит еще много работы по валидации, существующие прогностические модели могут помочь врачам в лечении детей с сепсисом. Модели прогнозирования летального исхода являются важными и цennыми инструментами для оценки качества медицинской помощи, оказываемой детям в критическом состоянии.

Заключение

Разработанная нами номограмма, интегрирующая клинико-лабораторные данные и современные представления о педиатрическом сепсисе (включая шкалу Феникс), обеспечивает комплексную оценку прогноза и вероятности неблагоприятных исходов. Ее простота и актуальность позволяют на ранних стадиях выявлять уязвимых пациентов и обоснованно применять современные

терапевтические стратегии. На сегодняшний день во всем мире специалистами различного профиля проводится работа по поиску идеального маркера для диагностики сепсиса, предикторов прогрессирования септического процесса, что, безусловно, может повлиять на последствия и прогнозы. Большое количество исследований основывается на комплексном подходе в отношении сепсиса, что мы и попытались сделать в нашей работе.

Литература

1. Tan B, Wong JJ, Sultana R, Koh JC, Jit M, Mok YH, et al. Global case-fatality rates in pediatric severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2019;173(4):352 – 362. doi: 10.1001/jamapediatrics.2018.4839.
2. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MSD, Flori HR, Inwald DP, et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Pediatr Crit Care Med.* 2020;21(2):e52 – e106. doi: 10.1097/PCC.0000000000002198.
3. Morin L, Hall M, de Souza D, Guoping L, et al. Pediatric sepsis definition taskforce. The current and future state of pediatric sepsis definitions: an international survey. *Pediatrics.* 2022;149(6):e2021052565. doi: 10.1542/peds.2021-052565.
4. Menon K, Schlapbach LJ, Akech S, Argent A, Chioto K, Jobayer M, et al. Pediatric sepsis definition-a systematic review protocol by the pediatric sepsis definition taskforce. *Crit Care Explor.* 2020;2(6):e0123. doi: 10.1097/CCE.0000000000000123.
5. Miranda M, Nadel S. Pediatric Sepsis: a Summary of Current Definitions and Management Recommendations. *Curr Pediatr Rep.* 2023;11(2):29 – 39. doi: 10.1007/s40124-023-00286-3.
6. de Souza DC, Machado FR. Epidemiology of pediatric septic shock. *J Pediatr Intensive Care.* 2019; 8:3 – 10. doi: 10.1055/s-0038-1676634.
7. Zhou LB, Chen J, DU XC, Wu SY, Bai ZJ, Lyu HT. Value of three scoring systems in evaluating the prognosis of children with severe sepsis. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2019;21(9):898 – 903. Chinese. doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2019.09.011.
8. Wu Q, Nie J, Wu F, Zou X, Chen F. Prognostic value of high-sensitivity C-reactive protein, procalcitonin, and pancreatic stone protein in pediatric sepsis. *Med Sci Monit.* 2017; 23:1533 – 9. doi: 10.12659/MSM.900856.
9. Khattab AA, Dawood AAER, Saleh NY. Value of thrombomodulin as a marker for sepsis in critically ill children. *Indian J Pediatr.* 2021; 88:864 – 71. doi: 10.1007/s12098-020-03564-w.
10. Yuniar I, Hafifah CN, Adilla SF et al. Prognostic factors and models to predict pediatric sepsis mortality: A scoping review. *Front Pediatr.* 2022; 10:1022110. doi: 10.3389/fped.2022.1022110.

Авторский коллектив:

Сергиенко Екатерина Николаевна – доцент кафедры детских инфекционных болезней с курсом повышения квалификации и переподготовки Белорусского государственного медицинского университета, к.м.н., доцент; тел.: + 375-17-365-55-40, e-mail: Serhiyenka@yandex.com

Романова Оксана Николаевна – заведующий кафедры детских инфекционных болезней с курсом повышения квалификации и переподготовки Белорусского государственного медицинского университета, д.м.н.; тел.: + 375-17-365-55-40, e-mail: romox@tut.by

Красько Ольга Владимировна – ведущий научный сотрудник лаборатории биоинформатики Объединенного института проблем информатики Национальной академии наук Беларусь, к.т.н., доцент; тел.: + 375-29-707-88-03, e-mail: olga.krasko.ok@gmail.com