



Research

JAMA | Original Investigation | CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT

International Consensus Criteria for Pediatric Sepsis and Septic Shock

Luregn J. Schlapbach, MD, PhD; R. Scott Watson, MD, MPH; Lauren R. Sorce, PhD, RN; Andrew C. Argent, MD, MBBCh, MMed; Kusum Menon, MD, MSc; Mark W. Hall, MD; Samuel Akech, MBChB, MMED, PhD; David J. Albers, PhD; Elizabeth R. Alpern, MD, MSCE; Fran Balamuth, MD, PhD, MSCE; Melania Bembea, MD, PhD; Paolo Biban, MD; Enitan D. Carrol, MBChB, MD; Kathleen Chiotos, MD; Mohammad Jobayer Chisti, MBBS, MMed, PhD; Peter E. DeWitt, PhD; Idris Evans, MD, MSc; Cláudio Flauzino de Oliveira, MD, PhD; Christopher M. Horvat, MD, MHA; David Inwald, MB, PhD; Paul Ishimine, MD; Juan Camilo Jaramillo-Bustamante, MD; Michael Levin, MD, PhD; Rakesh Lodha, MD; Blake Martin, MD; Simon Nadel, MBBS; Satoshi Nakagawa, MD; Mark J. Peters, PhD; Adrienne G. Randolph, MD, MS; Suchitra Ranjit, MD; Margaret N. Rebull, MA; Seth Russell, MS; Halden F. Scott, MD; Daniela Carla de Souza, MD, PhD; Pierre Tissieres, MD, DSc; Scott L. Weiss, MD, MSCE; Matthew O. Wiens, PharmD, PhD; James L. Wynn, MD; Niranjana Kissoon, MD; Jerry J. Zimmerman, MD, PhD; L. Nelson Sanchez-Pinto, MD; Tellen D. Bennett, MD, MS; for the Society of Critical Care Medicine Pediatric Sepsis Definition Task Force

JAMA. doi:10.1001/jama.2024.0179
Published online January 21, 2024.

Международные согласованные критерии педиатрического сепсиса и септического шока

Перевод В.С. Гороховского



Международные согласованные критерии педиатрического сепсиса и септического шока

Luregn J. Schlapbach, MD, PhD; R. Scott Watson, MD, MPH; Lauren R. Sorce, PhD, RN; Andrew C. Argent, MD, MBBCh, MMed; Kusum Menon, MD, MSc; Mark W. Hall, MD; Samuel Akech, MBChB, MMED, PhD; David J. Albers, PhD; Elizabeth R. Alpern, MD, MSCE; Fran Balamuth, MD, PhD, MSCE; Melania Bembea, MD, PhD; Paolo Biban, MD; Enitan D. Carrol, MBChB, MD; Kathleen Chiotos, MD; Mohammad Jobayer Chisti, MBBS, MMed, PhD; Peter E. DeWitt, PhD; Idris Evans, MD, MSc; Cláudio Flauzino de Oliveira, MD, PhD; Christopher M. Horvat, MD, MHA; David Inwald, MB, PhD; Paul Ishimine, MD; Juan Camilo Jaramillo-Bustamante, MD; Michael Levin, MD, PhD; Rakesh Lodha, MD; Blake Martin, MD; Simon Nadel, MBBS; Satoshi Nakagawa, MD; Mark J. Peters, PhD; Adrienne G. Randolph, MD, MS; Suchitra Ranjit, MD; Margaret N. Rebull, MA; Seth Russell, MS; Halden F. Scott, MD; Daniela Carla de Souza, MD, PhD; Pierre Tissieres, MD, DSc; Scott L. Weiss, MD, MSCE; Matthew O. Wiens, PharmD, PhD; James L. Wynn, MD; Niranjana Kissoon, MD; Jerry J. Zimmerman, MD, PhD; L. Nelson Sanchez-Pinto, MD; Tellen D. Bennett, MD, MS; for the Society of Critical Care Medicine Pediatric Sepsis Definition Task Force

Ключевые моменты

Вопрос Как следует выявлять детей с подозрением на инфекцию с более высоким риском смертности, указывающим на сепсис?

Выводы На основе международного опроса, систематического обзора и анализа более 3 миллионов обращений за медицинской помощью у детей и процесса согласования были разработаны новые критерии сепсиса и септического шока у детей. Педиатрический сепсис у детей (моложе 18 лет) с подозрением на инфекцию был идентифицирован по крайней мере при наличии 2 баллов в новой шкале Phoenix Septis Score, включая дисфункцию дыхательной, сердечно-сосудистой, коагуляционной и / или неврологической систем; и септический шок как сепсис с по крайней мере 1 баллом сердечно-сосудистой системы в шкале Phoenix Septis Score.

Значение Новые критерии педиатрического сепсиса и септического шока применимы во всем мире.

Аннотация

Важность Сепсис является ведущей причиной смерти среди детей во всем мире. Современные педиатрические критерии сепсиса были опубликованы в 2005 году на основе мнения экспертов. В 2016 году Третье Международное



согласованное определение сепсиса и септического шока (Сепсис-3) определило сепсис как опасную для жизни органную дисфункцию, вызванную нарушением регуляции реакции организма на инфекцию, но исключило детей.

Цель Обновить и оценить критерии сепсиса и септического шока у детей.

Обзор фактических данных Общество специалистов медицины критическим состояний (SCCM The Society of Critical Care Medicine) создало целевую группу из 35 экспертов в области детской реанимации, неотложной медицинской помощи, инфекционных заболеваний, общей педиатрии, сестринского дела, общественного здравоохранения и неонатологии с 6 континентов. Для разработки критериев были использованы данные международного опроса, систематического обзора и мета-анализа, а также новая оценка органной дисфункции, разработанная на основе более чем 3 миллионов электронных медицинских записей из 10 учреждений на 4 континентах.

Выводы Основываясь на данных опроса, большинство педиатрических клиницистов использовали *сепсис* для обозначения инфекции с угрожающей жизни органной дисфункцией, что отличалось от предыдущих критериев детского сепсиса, которые использовали критерии синдрома системного воспалительного ответа (ССВР), которые обладали плохими прогностическими свойствами, и включали избыточный термин "*тяжелый сепсис*". Целевая группа SCCM рекомендует определять сепсис у детей по шкале Phoenix Sepsis, составляющей не менее 2 баллов у детей с подозрением на инфекцию, что указывает на потенциально опасную для жизни дисфункцию дыхательной, сердечно-сосудистой, свертывающей и / или неврологической систем. У детей с показателем Phoenix Sepsis не менее 2 баллов госпитальная смертность составила 7,1% в условиях с более высокими ресурсами и 28,5% в условиях с более низкими ресурсами, что более чем в 8 раз выше, чем у детей с подозрением на инфекцию, не соответствующих этим критериям. Смертность была выше у детей, у которых имелась дисфункция по крайней мере 1 из 4 органов — дыхательной, сердечно-сосудистой, свертывающей и / или неврологической — систем органов, которые не были первичным очагом инфекции. *Септический шок* определялся как заболевание детей сепсисом с сердечно-сосудистой дисфункцией, на что указывал по



крайней мере 1 «сердечно-сосудистый балл» по шкале Phoenix Sepsis Score, включая тяжелую артериальную гипотензию, соответствующую возрасту, уровень лактата в крови выше 5 ммоль / л, или потребность в вазоактивных препаратах. У детей с септическим шоком внутрибольничная смертность составила 10,8% и 33,5% в условиях с более высокими и низкими ресурсами, соответственно.

Выводы и актуальность Критерии Phoenix для сепсиса и септического шока у детей были разработаны и подтверждены международной целевой группой SCCM по определению педиатрического сепсиса с использованием обширной международной базы данных и опроса, систематического обзора и мета-анализа, а также модифицированного подхода Delphi consensus. Оценка Phoenix по сепсису не менее 2 баллов выявляет потенциально опасную для жизни дисфункцию органов у детей моложе 18 лет с инфекцией, и ее использование потенциально может улучшить медицинскую помощь, эпидемиологическую оценку и исследования педиатрического сепсиса и септического шока во всем мире.

Введение

В 2017 году, ориентировочно 25 миллионов детей во всем мире перенесли сепсис, что привело к более чем 3 миллионам смертей.¹ Многие дети, перенесшие сепсис, имеют продолжающиеся физические, когнитивные, эмоциональные и психологические осложнения, которые могут иметь долгосрочные последствия для них самих и их семей.²⁻⁴ Риск развития сепсиса в ранние годы жизни превышает риск для любой другой возрастной группы, причем наиболее непропорциональный эффект наблюдается у детей в условиях с ограниченными ресурсами.⁵ Резолюция Всемирной организации здравоохранения по сепсису призвала к целенаправленным усилиям по улучшению диагностики, профилактики и ведения сепсиса, все из которых требуют использования критериев, позволяющих точно идентифицировать тех больных с инфекцией, которые подвергаются высокому риску неблагоприятных исходов и смерти.^{6,7} Однако для детей такие критерии отсутствуют.



Самые последние критерии, относящиеся к детскому сепсису, были опубликованы в 2005 году Международной конференцией по консенсусу в отношении детского сепсиса (IPSCC) и широко использовались в клинической практике, исследованиях, а также в вопросах оценки качества медицинской помощи и страхования^{8,9} Аналогично критериям для сепсиса у взрослых на тот момент, принятых Обществом медицины интенсивной терапии в 2001 году, Европейским обществом интенсивной терапии, Американским колледжем специалистов грудной медицины, Американским торакальным обществом и Международной конференцией по консенсусу определений сепсиса Общества хирургических инфекций (International Septic Definitions Consensus Conference). (Сепсис-2)¹⁰, которые разработала вторую рекомендацию, критерии IPSCC были основаны на мнении экспертов и характеризовали сепсис как предполагаемую или подтвержденную инфекцию при наличии синдрома системной воспалительной реакции (SIRS). *Тяжелый сепсис* был определен как сепсис с сердечно-сосудистой или респираторной органной дисфункцией или дисфункцией по крайней мере двух других систем органов. *Септический шок* был определен как сепсис с артериальной гипотензией, потребностью в вазоактивных препаратах или признаками нарушения перфузии, несмотря на реанимационные мероприятия с болюсным внутривенным введением жидкости объемом 40 мл / кг или более.

В 2016 году Третья Международная консенсусная конференция по сепсису и септическому шоку (Sepsis-3) пересмотрела критерии сепсиса и септического шока у взрослых, используя данные почти 150 000 пациентов с подозрением на инфекцию в США и Германии.¹¹ Определение сепсиса-3 дифференцировало сепсис от неосложненной инфекции по наличию опасной для жизни органной дисфункции, вызванной нарушением регуляции реакции организма на инфекцию, и идентифицировало сепсис с использованием прироста баллов по шкале последовательной оценки органной недостаточности (SOFA) (по крайней мере на 2 балла) у пациентов с подозрением на инфекцию.¹² Септический шок был выявлен у пациентов с сепсисом при использовании вазопрессоров для поддержания среднего артериального давления 65 мм рт. ст. или выше и уровня лактата в сыворотке крови более 2 ммоль / л (18,02 мг / дл) при отсутствии гиповолемии.¹³ Эти критерии были



разработаны без учета педиатрических данных, не были валидированы или широко адаптированы для детей.

Сепсис у детей имеет важные отличия от такового у взрослых, включая возрастную вариабельность жизненно важных показателей, зависящую от возраста иммунную функцию и различия в сопутствующих заболеваниях, эпидемиологии и исходах, характерных для педиатрии.¹⁴⁻¹⁷ Из-за высокой заболеваемости и смертности, вызванных сепсисом у детей во всем мире, критерии сепсиса должны быть разработаны и валидированы специально для постановки диагноза у детей.

Сепсис у детей имеет важные отличия от такового у взрослых, включая возрастную вариабельность жизненно важных показателей, зависящую от возраста иммунную функцию и различия в сопутствующих заболеваниях, эпидемиологии и исходах, характерных для педиатрии.¹⁴⁻¹⁷ Таким образом, из-за высокой заболеваемости и смертности, вызванных сепсисом у детей во всем мире, критерии сепсиса должны быть разработаны и валидированы специально для постановки этого диагноза у детей.

Ограничения критериев сепсиса у детей.

Критерии IPSCC для детского сепсиса включают многих детей с легкой степенью тяжести заболевания, и недавняя литература подтверждает, что критерии SIRS не позволяют надежно идентифицировать детей с инфекцией с риском неблагоприятных исходов.^{18,19} Более того, в исследованиях сообщалось о расхождениях в клиническом применении критериев, что ограничивает точную характеристику бремени сепсиса.²⁰ Наконец, глобальная применимость критериев IPSCC для населения стран с ограниченными ресурсами, где бремя болезней остается наибольшим, не подвергалась строгой оценке.²¹⁻²³

Анализ процесса разработки и валидации Sepsis-3 у взрослых и последующие валидационные исследования послужили руководством для пересмотра критериев детского сепсиса.^{24,25} Критерии сепсиса у детей должны основываться на надежных, легкодоступных данных из различных клинических условий. В программе "Сепсис-3" использовалась ранее существовавшая шкала SOFA, но чувствительность и положительное



прогностическое значение ²⁶⁻²⁹ баллов по шкале органной дисфункции у детей с инфекцией неясны. ³⁰ Кроме того, исследования были сосредоточены на пациентах, нуждающихся в интенсивной терапии, но 80% педиатрических пациентов с сепсисом первоначально поступают в отделения неотложной помощи или обычные стационары. Следовательно, у педиатрических пациентов с сепсисом следует учитывать данные, охватывающие весь спектр стационарной помощи. ³¹

Процесс разработки и валидации новых критериев сепсиса у детей.

Эта статья соответствует Рекомендациям по изменению определения заболеваний ³² В 2019 году SCCM собрал целевую группу для обновления критериев детского сепсиса (таблица 1 в дополнении 1). Было сочтено необходимым участие разнообразной группы экспертов с точки зрения дисциплины, пола и условий оказания медицинской помощи. К педиатрическим экспертам в области интенсивной терапии, неотложной медицинской помощи, инфекционных заболеваний, общей педиатрии, информатики, сестринского дела, неонатологии и научных исследований подходили на основе их знаний и опыта в области сепсиса, обеспечивая представительство медицинских учреждений с различными ресурсами и географией на 6 континентах. В состав целевой группы вошли 35 медсестер и врачей-экспертов из Австралии, Бангладеш, Бразилии, Канады, Франции, Индии, Италии, Японии, Швейцарии, Южной Африки, Соединенного Королевства и Соединенных Штатов.

Для разработки новых критериев использовался трехступенчатый подход (METHOD 1 в дополнении 1), включающий (1) глобальный опрос 2835 клиницистов ³³ (2) систематический обзор и мета-анализ (METHOD 3 в дополнении 1),^{34,35} и (3) исследование вывода и валидации на основе данных ³⁶ кульминацией которых стал модифицированный процесс консенсуса Delphi для всего рабочей группы. На каждом этапе целевая группа включала данные из учреждений с низким и высоким уровнем ресурсов и рассматривала проблемы, связанные с ограниченными ресурсами (METHOD 2 в дополнении 1). Глобальный обзор и систематический обзор послужили основой для разработки исследования по определению и валидации, результаты которого были использованы в процессе согласования для



выработки окончательных критериев педиатрического сепсиса. В ходе процесса согласования результаты анализов были представлены членам целевой группы для рассмотрения, обсуждения и голосования с использованием опросов REDCap. Консенсус был определен как более чем 80% согласие более чем 80% членов целевой группы по любому заданному вопросу. Если этот порог не был достигнут, проводилось дальнейшее обсуждение (и, при необходимости, анализ данных), за которым следовали дополнительные раунды голосования до достижения консенсуса (METHOD 4 дополнении 1). Недоношенные новорожденные (срок беременности <37 недель при рождении) и новорожденные, которые оставались госпитализированными после рождения, были исключены из исследования из-за трудностей с определением органной дисфункции у недоношенных новорожденных, и из-за уникального контекста инфекций перинатального периода.^{37,38}

Таблица The Phoenix Sepsis Score^a

Параметры	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла
Респираторная система, 0-3 балла	PaO ₂ /FiO ₂ >400 или SpO ₂ /FiO ₂ >292 ^b	PaO ₂ /FiO ₂ <400 при любом методе респираторной поддержки или SpO ₂ /FiO ₂ <292 при любом методе респираторной поддержки ^{b,c}	PaO ₂ /FiO ₂ 100-200 и ИВЛ или SpO ₂ /FiO ₂ 148-220 и ИВЛ ^b	PaO ₂ /FiO ₂ <100 и ИВЛ или SpO ₂ /FiO ₂ <148 и ИВЛ ^b
Сердечно-сосудистая система, 0-6 баллов		По 1 баллу за каждый пункт (до 3)	По 2 балла за каждый	
	Нет вазоактивных препаратов ^d	1 вазоактивный препарат ^d	2 и более вазоактивных препаратов ^d	
	Лактат < 5 ммоль/л ^e	Лактат 5-9 ммоль/л ^e	Лакат более 11 ммоль/л ^e	
Среднее артериальное давление, мм рт.ст. ^g в зависимости от возраста ^f				
<1 м	>30	17-30	<17	
1 to 11 м	>38	25-38	<25	
1 - 2 г	>43	31-43	<31	
2 - 5 л	>44	32-44	<32	
5-12 л	>48	36-48	<36	
12-17 л	>51	38-51	<38	
Система свертывания, до 2 баллов	Тромбоциты более 100000/мкл	Тромбоциты менее 100000/мкл		
	МНО < 1,3	МНО > 1,3		



По 1 баллу за каждый пункт (максимум 2 балла) ^h	D-dimer <2 мг/л	D-dimer > 2 мг/л		
	Фибриноген > 1 г/л	Фибриноген < 1г/л		
ЦНС, до 2 баллов ⁱ	Оценка по шкале комы Глазго >10; зрачки реагируют на свет ^j	Оценка по шкале ком Глазго менее 10 баллов ^j	Фиксированные зрачки	
Phoenix sepsis критерии				
Сепсис	Подозрение на инфекцию и Phoenix Sepsis Score ≥ 2 баллов			
Септический шок	Сепсис и ≥ 1 балла по разделу сердечно-сосудистой системы шкалы			

^aОценка может быть рассчитана в отсутствие некоторых переменных (например, даже если уровень лактата не измеряется и не используются вазоактивные препараты, оценку сердечно-сосудистой системы все равно можно определить с помощью артериального давления). Ожидается, что лабораторные анализы и другие измерения будут проводиться по усмотрению медицинской бригады на основании клинического заключения. Неизмеренные переменные не приносят баллы. Возраст не корректируется с учетом недоношенности, и критерии не применяются к госпитализированным в родах, новорожденным, постконцептуальный возраст которых моложе 37 недель, а также к лицам в возрасте 18 лет и старше.

^bСоотношение SpO₂/FiO₂ рассчитывается только в том случае, если SpO₂ составляет 97 % или менее.

^cДыхательная дисфункция (1 балл) может быть оценена у любого пациента, получающего кислород, высокий поток, неинвазивное положительное давление или ИВЛ, и включает соотношение PaO₂/FiO₂ менее 200 и соотношение SpO₂/FiO₂ менее 220 в дети, не получающие ИВЛ. Для детей, получающих ИВЛ, с PaO₂/FiO₂ менее 200 и SpO₂/FiO₂ менее 220, см. критерии для 2 и 3 баллов.

^dВазоактивные препараты включают любую дозу адреналина, норадrenalина, дофамина, добутамина, милринона и/или вазопрессина (при шоке).

^eНормальный диапазон лактата составляет от 0,5 до 2,2 ммоль/л. Лактат может быть артериальным или венозным.

^fВозраст не корректируется с учетом недоношенности, и критерии не применяются к госпитализированным в родах детям, чей постконцептуальный возраст моложе 37 недель или пациентам 18 лет и старше.

^gПредпочтительно используйте измеренное САД (инвазивное артериальное, если доступно, или неинвазивное осциллометрическое), а если измеренное САД недоступно, в качестве альтернативы можно использовать расчетное САД ($1/3 \times$ систолическое + $2/3 \times$ диастолическое).

^hРеферентные диапазоны переменных коагуляции: тромбоциты – от 150 до 450 $\times 10^3$ /мкл; D-димер, <0,5 мг/л; фибриноген – от 1.80 до 4.1 г/л. Эталонный диапазон МНО основан на местном эталонном протромбиновом времени.

ⁱРаздел неврологической дисфункции был прагматично подтвержден как у пациентов, получавших и не получавших седативные препараты, так и у тех, кто получал или не получал ИВЛ.

^jОценка по шкале комы Глазго измеряет уровень сознания на основе вербальной, глазной и двигательной реакции (диапазон от 3 до 15, причем более высокий балл указывает на лучшее неврологическое функционирование).

Глобальный опрос выявил обеспокоенность по поводу непостоянной доступности диагностических тестов и терапевтических инструментов в разных учреждениях и необходимость новых критериев, применимых в клинических условиях и способствующих сравнительному анализу,



повышению качества оказания помощи, изучению эпидемиологии и научным исследованиям ³³ Опрос также подтвердил предпочтительное использование термина *sepsis* педиатрами для обозначения детей с дисфункцией органов, связанной с инфекцией, а не с инфекционно-ассоциированными системным воспалительным ответом, что указывает на широкое распространение концептуальных основ определений «Сепсис-3».

Ключевые концепции педиатрического сепсиса

- Критерии детского сепсиса применимы к детям младше 18 лет, но не применимы к новорожденным или новорожденным, чей возраст после зачатия составляет менее 37 недель.
- Прежние критерии, основанные на синдроме системной воспалительной реакции, не следует использовать для диагностики сепсиса у детей.
- Прежний термин "*тяжелый сепсис*" больше не следует использовать, поскольку сепсис представляет собой опасную для жизни дисфункцию органов, связанную с инфекцией, и, таким образом, указывает на тяжелое состояние заболевания.
- Угрожающая жизни дисфункция органов у детей с подозреваемой или подтвержденной инфекцией может быть выявлена в учреждениях с различными ресурсами по шкале Phoenix Sepsis, равной не менее 2 баллам. Новый показатель Phoenix Sepsis Score представляет собой комплексную модель системы 4 органов, включающую критерии сердечно-сосудистой, респираторной, неврологической дисфункции и нарушения свертываемости крови.
- Септический шок - это разновидность сепсиса у пациентов с выраженной сердечно-сосудистой дисфункцией, которая связана с более высокой смертностью. Септический шок может быть основан на сердечно-сосудистом разделе шкалы Phoenix Sepsis, составляющему не менее 1 балла
- Дети с сепсисом, у которых проявляется органная дисфункция не связанная с первичным очагом инфекции, имеют более высокий риск смерти, что свидетельствует об опасных для жизни системных процессах.
- Эти критерии могут способствовать согласованному сбору данных по эпидемиологии заболеваний во всем мире и могут способствовать улучшению качества медицинской помощи, повышению качества, сравнительному анализу и исследованиям для улучшения результатов лечения детей с сепсисом.

В систематическом обзоре и мета-анализе изучалась связь отдельных клинических и лабораторных критериев с развитием сепсиса или повышенным



риском неблагоприятных исходов, включая показатели органной дисфункции³⁴ Это подтвердило выбор в пользу использования валидированных показателей органной дисфункции для определения критериев развития сепсиса и септического шока у детей.

Международная многоцентровая электронная база данных медицинских карт была разработана с использованием данных систем здравоохранения в 6 центрах с более высокими ресурсами (все в США) и 4 центрах с более низкими ресурсами в Бангладеш, Китае, Колумбии и Кении. Эта база данных включала более 3 миллионов обращений в больницы пациентов моложе 18 лет в различных отделениях больниц (например, в отделении неотложной помощи, обычном стационарном отделении, отделении интенсивной терапии), исключая госпитализации при родах и детей, чей возраст после зачатия был моложе 37 недель.³⁶ Данные о каждом случае были доступны на этапе представления после выписки или смерти и были разделены на наборы данных для получения и проверки, стратифицированные по параметрам ресурсов (выше или ниже). Концептуальные определения сепсиса-3 как опасной для жизни органной дисфункции, вызванной инфекцией, и септического шока как сепсиса, ведущего к сердечно-сосудистой дисфункции,¹² широко приемлемые в глобальном опросе клиницистов и исследователей, работающих с детьми,³³ были использованы целевой группой в качестве отправной точки. Органоспецифические суб-критерии из 8 существующих оценок дисфункции органов у детей²⁶⁻²⁹ были рассчитаны с использованием данных за первые 24 часа после обращения в больницу и сопоставлены для определения показателей, которые лучше всего позволяют прогнозировать внутрибольничную смертность (в том числе в отделении неотложной помощи) среди детей с подозрением на инфекцию, определяемых как пациенты, получающие системные противомикробные препараты и проходящие микробиологическое тестирование. Наиболее результативные показатели были использованы в качестве исходных данных в многоуровневых регрессионных моделях для определения их связи с госпитальной смертностью.³⁶ Когда результаты по суб-критериям были аналогичными, то их включение в окончательную модель определялась методом голосования рабочей группы.



Окончательная модель, которая включала уровни дисфункции для 4 систем—сердечно—сосудистой, дыхательной, неврологической и свертывающей, имела сопоставимые показатели с оценкой, полученной на основе модели с использованием 8 систем, включая почечную, печеночную, эндокринную и иммунологическую дисфункции (Шкала Phoenix-8³⁶). Окончательная модель из 4 систем была поддержана целевой группой на основе производительности и бережливости и переведена в целочисленную оценку Phoenix Sepsis Score (таблица) для оптимизации использования. Пороговые значения в баллах для сепсиса и септического шока были установлены в процессе консенсуса с участием всей целевой группы на основе чувствительности и положительной прогностической ценности. После завершения рекомендации были распространены среди ассоциаций для одобрения.

Результаты

Критерии выявления детей с сепсисом

Сепсис у детей был идентифицирован с использованием критериев Phoenix sepsis, которые составляли 2 или более баллов по шкале Phoenix Sepsis Score, указывая на потенциально опасную для жизни дисфункцию дыхательной, сердечно-сосудистой, свертывающей и / или неврологической систем у детей с подозрением на инфекцию (таблица 1). У детей с подозрением на инфекцию в первые 24 часа после обращения внутрибольничная смертность составила 0,7% (1049 из 144 379) в учреждениях с более высокими ресурсами и 3,6% (1016 из 28 605) в учреждениях с более низкими ресурсами. Среди этих детей показатель Phoenix Sepsis не менее 2 баллов в первые 24 часа после обращения имел место у 7,1% (10 243 из 144 379) в условиях с более высокими ресурсами и у 5,4% (1549 из 28 605) в условиях с более низкими ресурсами и выявил детей с более высоким риском смерти (госпитальная смертность составила 7,1% [726 из 10 243] в условиях с более высокими ресурсами и 28,5% [441 из 1549] в условиях с более низкими ресурсами); Рисунок 2 в Дополнении 1). Пороговый показатель Phoenix Sepsis, равный 2 баллам, имел более высокую прогностическую ценность и более высокую или сопоставимую чувствительность к внутрибольничной смертности у детей с подтвержденной или предполагаемой инфекцией в первые 24 часа по сравнению с



определением сепсиса по IPSCC (т.е. ССВР с предполагаемой или подтвержденной инфекцией) и тяжелого сепсиса (т.е. IPSCC сепсис с критериями органной дисфункции на основе IPSCC) в основном анализе и в множественных анализах чувствительности ³⁶

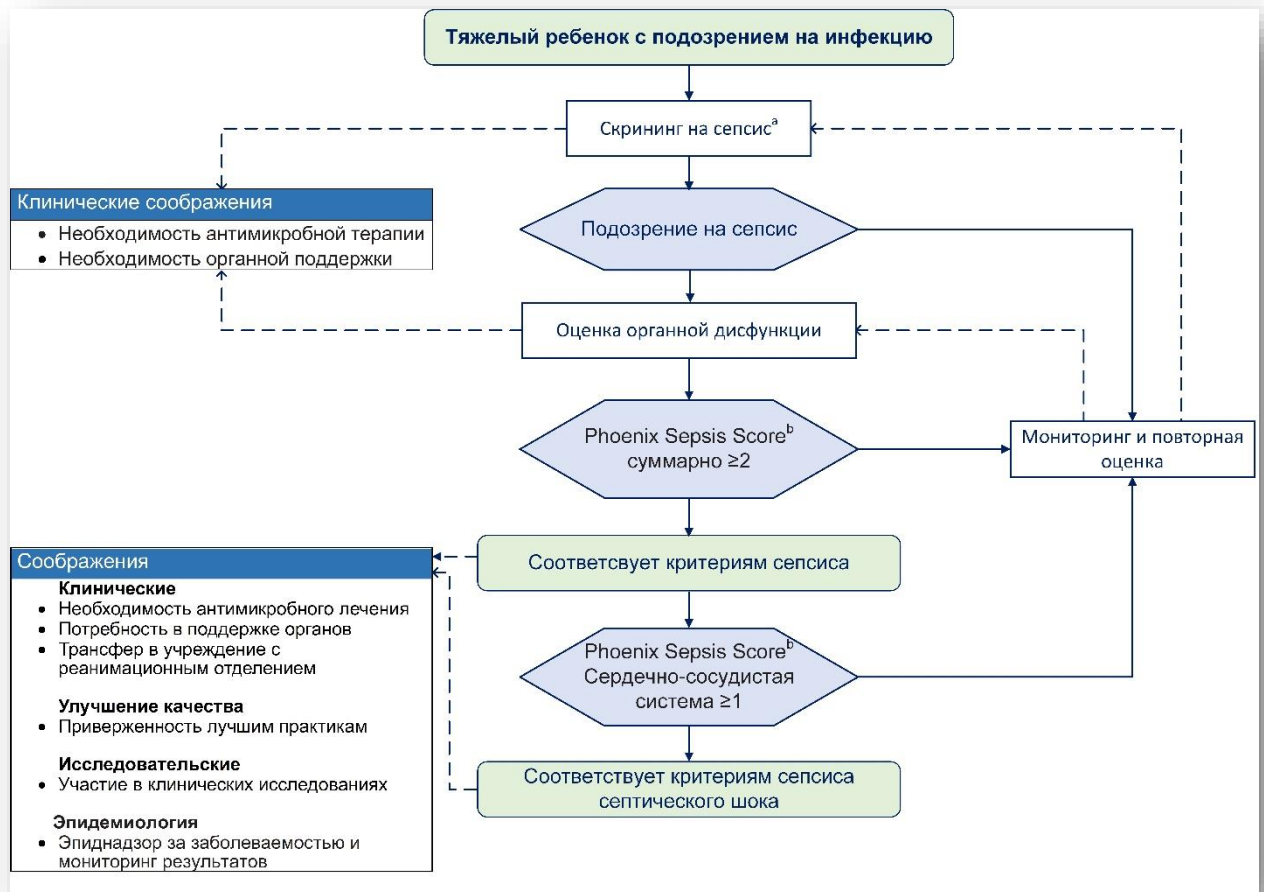


Рисунок. Диагноз сепсиса ставится при наличии 2 и более баллов по шкале Phoenix Sepsis Score, а септического шока – как сепсис с сердечно-сосудистой дисфункцией (см. таблицу).

a При скрининге следует соблюдать доступные институциональные процедуры для выявления пациентов с ухудшением состояния. Существует потребность в инструментах, основанных на данных, для скрининга детей, подверженных риску развития сепсиса, которые необходимо тщательно оценивать в различных группах населения и контекстах. Шкала Phoenix Sepsis не предназначена для раннего скрининга или распознавания возможного сепсиса и лечения до того, как дисфункция органов станет явной.

b См. таблицу Phoenix Sepsis Score

Критерии выявления детей с септическим шоком

Педиатрический септический шок был выявлен у детей с сепсисом, имеющим по крайней мере 1 балл в сердечно-сосудистом компоненте шкалы Phoenix Sepsis Score (т. е. Тяжелая артериальная гипотензия для возраста, уровень лактата в крови > 5 ммоль / л или прием вазоактивных препаратов;). Поскольку вазоактивные препараты могут быть недоступны в



некоторых клинических учреждениях ³⁹ этот подход позволил выявить септический шок в отсутствие таких ресурсов. Распространенность септического шока среди детей с сепсисом составила 53,7% (5502 из 10 243) в условиях с более высокими ресурсами и 81,3% (1260 из 1549) в условиях с более низкими ресурсами и была связана с госпитальной смертностью в 10,8% (593 из 5502) и 33,5% (422 из 1260) соответственно.

Дисфункция органов, не связанных с первичным очагом инфекции.

Дети, соответствующие критериям Phoenix sepsis, включали детей с органной дисфункцией, ограниченной первичным инфицированным органом (например, изолированная респираторная дисфункция у ребенка с пневмонией), и детей с показателями Phoenix Sepsis, которые указывали на дисфункцию органов, удаленных от первичного очага инфекции (например, респираторная дисфункция у ребенка с менингитом). Однако дети с сепсисом и органной дисфункцией, не связанной с первичным очагом инфекции, к которым относятся пациенты с септическим шоком и пациенты с полиорганной дисфункцией, представляют собой важную отдельную подгруппу детей с сепсисом (рисунки 1 и 2 в Дополнении 1). Такие дети имели более высокую смертность (8,0% [700 из 8728] и 32,3% [427 из 1320] в условиях с более высоким и низким уровнем ресурсов соответственно) и составляли 85,2% (8728 из 10 243) и 85,2% (1320 из 1549) среди детей с сепсисом в условиях с более высоким и низким уровнем ресурсов соответственно. Напротив, у детей с показателем Phoenix по сепсису не менее 2 баллов, у которых дисфункция органов ограничивалась первичным очагом инфекции, смертность составляла 1,7% и 6,1% в условиях с более высокими и низкими ресурсами, соответственно.

Обсуждение

Критерии Phoenix для детского сепсиса и септического шока, разработанные на основе международного опроса, систематического обзора, анализа более 3 миллионов обращений к педиатрам и модифицированного процесса консенсуса Delphi, были разработаны для надежной идентификации детей с сепсисом с целью клинической помощи, сравнительного анализа, улучшения



качества, эпидемиологии и исследований в области детского сепсиса. Метод, использованный для разработки критериев, опирался на знания, полученные в процессе использования определений Сепсис-3, при этом включал новые элементы, используя разнообразную по всему миру целевую группу и опираясь на данные различных систем здравоохранения. ССВР больше не следует использовать для диагностики сепсиса у детей, а поскольку любое угрожающее жизни состояние является тяжелым, термин "*тяжелый сепсис*" излишен. Критерии Phoenix были предназначены для глобального применения и были названы в связи с символическим значением мифологического феникса и местом, где критерии были представлены во время конгресса SCCM в 2024 году (Феникс, Аризона).

Соображения

Использование критериев детского сепсиса Phoenix

В последние годы многие медицинские учреждения, оказывающие помощь взрослыми, внедрили алгоритм регистрации на основе SOFA в свои электронные медицинские карты для выявления пациентов с сепсисом, улучшения лечения при сепсисе и облегчения более точного кодирования и выставления счетов.⁴⁰ Оценка Phoenix Sepsis Score может достигать тех же целей и для детей в различных условиях.

Органные дисфункции, не включенные в оценку Phoenix Sepsis Score

Оценка Phoenix Sepsis Score включала определяющую сепсис органную дисфункцию, связанную с повышенным риском смерти. Хотя эта оценка включала только 4 системы органов, модель оказалась чувствительной и с хорошей положительной прогностической ценностью по сравнению с более сложной оценкой Phoenix-8. Целевая группа уделила приоритетное внимание экономии средств, эффективности и осуществимости при различных условиях использования ресурсов и, таким образом, ограничила количество систем органов, используемых для дифференциации сепсиса и септического шока от инфекции без сепсиса. Хотя 4 органа в шкале Phoenix Sepsis Score чаще всего вовлечены в развитие сепсиса, это не умаляет решающей важности оценки дисфункции других систем и соответствующего ведения пациентов



⁴¹ Клиницисты и исследователи могут выявлять и классифицировать дисфункции дополнительных органов (например, почек или печени) по шкале Phoenix-8.³⁶

При ограниченных ресурсах

Критерии Phoenix sepsis точно идентифицировали сепсис в наборах данных из менее ресурсных учреждений,³⁶ что должно облегчить международное распространение и сбор данных для будущих исследований. Ограничение до 4 систем органов снижает требования к лабораторным исследованиям и сбору данных. Хотя сывороточный лактат был включен в оценку Phoenix Sepsis Score и может быть недоступен в некоторых условиях, моделирование и глобальное исследование дают обоснование для его включения в качестве важного теста, когда это возможно, даже в условиях ограниченных ресурсов.²² Целевая группа признает, что органная поддержка, такая как искусственная вентиляция легких или вазоактивные препараты, может быть недоступна в некоторых условиях с ограниченными ресурсами, и в этом случае могут использоваться другие показатели, такие как низкое соотношение насыщения артериальной крови кислородом к доле вдыхаемого кислорода ($SpO_2: FiO_2$) или низкое среднее артериальное давление. Кроме того, доступность параметров свертывания крови может быть ограничена в регионах мира, располагающих меньшим количеством ресурсов, чем учреждения, включенные в это исследование; однако в баллах достаточно избыточности, чтобы они по-прежнему хорошо помогали выявлять детей с сепсисом, когда параметры свертывания не известны.

Выявление детей, подверженных риску развития сепсиса

Критерии Phoenix для сепсиса и септического шока были предназначены для выявления угрожающей жизни инфекционной дисфункции органов у детей. Они не были разработаны для скрининга детей с риском развития сепсиса или раннего выявления детей с подозрением на сепсис. Таким образом, крайне важно продолжать разрабатывать инструменты скрининга сепсиса и раннего предупреждения для правильного выявления пациентов с более высоким риском развития сепсиса как в амбулаторных, так и



стационарных условиях, что может привести к ранним вмешательствам, которые могли бы снизить заболеваемость и смертность, связанные с педиатрическим сепсисом. Разработка таких инструментов является будущей целью Рабочей группы SCCM по определению педиатрического сепсиса.⁴²

Будущие направления и соображения для исследований

- Для своевременного и точного распознавания сепсиса требуются основанные на данных инструменты скрининга с разумной точностью и высокой чувствительностью, которые могут быть адаптированы к различным медицинским учреждениям. Несмотря на то, что критерии Phoenix sepsis хорошо зарекомендовали себя более чем в 3 миллионах обращений к педиатрам в различных условиях, в будущем требуется независимая проверка (особенно в учреждениях с ограниченными ресурсами, удаленных и смешанных медицинских учреждениях).
- Также требуется работа по обеспечению надежной работы таких инструментов в разных возрастных группах и у пациентов с хроническими заболеваниями, такими как технологическая зависимость, врожденные заболевания или тяжелое недоедание.
- Уникальный контекст развития сепсиса у недоношенных детей, а также перинатальных инфекций в сочетании с трудностями надежной операционализации органной дисфункции у этой уязвимой группы пациентов требует усилий по валидации критериев сепсиса и септического шока у недоношенных детей.
- Дети с сепсисом, у которых проявляется органная не связанная с очагом инфекции, включая пациентов с септическим шоком и пациентов с полиорганной дисфункцией, связанной с сепсисом, должны быть объектом будущих исследований.
- Улучшение понимания типов реакции организма на инфекцию, связанную с дисфункцией органов, например, с помощью многомикробных исследований и сбора больших электронных данных медицинских карт, является необходимым условием для расшифровки биологических проявлений дисрегулируемой реакции организма при сепсисе, что затем может послужить основой для разработки персонализированных подходов к лечению сепсиса у детей.
- Глобальные проблемы, связанные с устойчивостью к противомикробным препаратам, требуют инвестиций в тестирование эффективности новых клинических и молекулярных маркеров, которые могут надежно выявлять детей, обследуемых на наличие сепсиса, требующего целенаправленной противомикробной терапии.

Повышение качества и контроль за применением противомикробных препаратов

Критерии Phoenix обладают потенциалом для продвижения инициатив по улучшению качества лечения педиатрического сепсиса,⁴³ хотя не у всех



пациентов, соответствующих этим критериям, будут бактериальные инфекции (например, у пациентов с вирусными инфекциями, такими как аденовирусная инфекция или лихорадка Денге). Поэтому усилия по усилению контроля за использованием противомикробных препаратов, интегрированные в работу по повышению качества оказания помощи, должны включать как меры по своевременному назначению противомикробных препаратов, так и их уместности.^{44,45}

Разработка критериев сепсиса, основанных на фенотипе

После продолжительных дискуссий целевая группа определила *сепсис* как связанную с инфекцией органную дисфункцию независимо от локализации инфекции. Однако с точки зрения патофизиологии и ведения пациенты с изолированной органной дисфункцией из-за локального повреждения тканей, связанного с инфекцией, вероятно, отличаются от пациентов с органной дисфункцией, удаленных от очага инфекции, например, с шоком и / или полиорганной дисфункцией и значительно более высокой смертностью.⁴⁶ Дети с этой системной формой сепсиса могут иметь различные цели для трансляционных и клинических исследований, позволяющих понять его эволюцию и оптимальное лечение.⁴⁶ Учитывая гетерогенность сепсиса, исследования следует разрабатывать с учетом критериев, основанных на фенотипе, отражающих биологию индивида и позволяющих выявить подгруппы пациентов, которые с большей вероятностью выиграют от конкретных терапевтических вмешательств.⁴⁷⁻⁴⁹

Ограничения

Во-первых, критерии сепсиса Phoenix по своей сути представляют упрощение сложных биологических процессов, приводящих к сепсису у детей с учетом гетерогенности с точки зрения макроорганизма, патогена и контекстуальных факторов (Вставка 2). Во-вторых, на идентификацию “инфекции” с помощью косвенных маркеров, таких как микробиологический анализ и антибиотики, влияет доступность ресурсов и местная практика. В-третьих, как и в случае с Сепсисом-3, мы не пытались охарактеризовать конкретные маркеры нарушения регуляции ответа макроорганизма и не подтверждали выводы на



основе данных более высокого биологического разрешения, таких как те, которые включают данные мультиомики¹. В-четвертых, данные из учреждений с более высокими ресурсами были получены исключительно из детских больниц США, поэтому они могут быть нерепрезентативными или неприменимыми для детей в других странах с более высокими ресурсами. В-пятых, смерть как первичная конечная точка у детей с инфекцией, хотя и прагматична, не учитывает заболеваемость, связанную с инфекцией, и не включает долгосрочные последствия для детей и их семей. В-шестых, 24-часовое окно, использованное при разработке критериев, исключало детей, у которых сепсис развился в результате инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи.⁵⁰ В-седьмых, временная последовательность инфицирования, за которой следует дисфункция органов и смерть, не доказывает причинно-следственную связь, и динамические показатели физиологии могут более точно отражать ухудшение состояния пациентов, чем статические или одномоментные балльные оценки, используемые в критериях. В-восьмых, новые критерии включали лечение, проводимое в ответ на сепсис (например, вазоактивные препараты), и, возможно, не учитывали другие методы лечения (например, седативные препараты), которые могли повлиять на дисфункцию органов. В-девятых, недоношенные новорожденные и доношенные новорожденные, госпитализированные непосредственно после рождения, были исключены из этого исследования, поэтому данные критерии детского сепсиса к этим пациентам неприменимы.

Выводы

Критерии Phoenix Sepsis для сепсиса и септического шока у детей были разработаны и подтверждены международной целевой группой SCCM по определению педиатрического сепсиса с использованием обширной международной базы данных и опроса, систематического обзора и мета-анализа, а также модифицированного Дельфийского подхода. Оценка Phoenix не менее 2 баллов выявляет потенциально опасную для жизни дисфункцию органов у детей моложе 18 лет с инфекцией, и ее использование потенциально

¹ Мультиомика, интегративная омика, «паномика» - это подход к биологическому анализу, при котором наборы данных представляют собой несколько «омов», таких как геном, протеом, транскриптом, эпигеном, метаболом и микробиом (В.Г.)



МОЖЕТ УЛУЧШИТЬ КЛИНИЧЕСКУЮ ПОМОЩЬ, ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКУЮ ОЦЕНКУ И ИССЛЕДОВАНИЯ ДЕТСКОГО СЕПСИСА И СЕПТИЧЕСКОГО ШОКА ВО ВСЕМ МИРЕ.

Список литературы

1. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2020;395(10219):200-211. doi:10.1016/S0140-6736(19)32989-7
2. Zimmerman JJ, Banks R, Berg RA, et al; Life After Pediatric Sepsis Evaluation (LAPSE) Investigators. Critical illness factors associated with long-term mortality and health-related quality of life morbidity following community-acquired pediatric septic shock. *Crit Care Med*. 2020;48(3):319-328. doi:10.1097/CCM.0000000000004122
3. Carlton EF, Gebremariam A, Maddux AB, et al. New and progressive medical conditions after pediatric sepsis hospitalization requiring critical care. *JAMA Pediatr*. 2022;176(11):e223554. doi:10.1001/jamapediatrics.2022.3554
4. Carlton EF, Barbaro RP, Iwashyna TJ, Prescott HC. Cost of pediatric severe sepsis hospitalizations. *JAMA Pediatr*. 2019;173(10):986-987. doi:10.1001/jamapediatrics.2019.2570
5. Souza DC, Jaramillo-Bustamante JC, Céspedes-Lesczinsky M, et al. Challenges and health-care priorities for reducing the burden of paediatric sepsis in Latin America: a call to action. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022;6(2):129-136. doi:10.1016/S2352-4642(21)00341-2
6. Reinhart K, Daniels R, Kissoon N, Machado FR, Schachter RD, Finfer S. Recognizing sepsis as a global health priority—a WHO resolution. *N Engl J Med*. 2017;377(5):414-417. doi:10.1056/NEJMp1707170
7. Kissoon N, Reinhart K, Daniels R, Machado MFR, Schachter RD, Finfer S. Sepsis in children: global implications of the World Health Assembly resolution on sepsis. *Pediatr Crit Care Med*. 2017;18(12):e625-e627. doi:10.1097/PCC.0000000000001340
8. Goldstein B, Giroir B, Randolph A; 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(1):2-8. doi:10.1097/01.PCC.0000149131.72248.E6
9. Gebara BM. Values for systolic blood pressure. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6(4):500. doi:10.1097/01.PCC.0000164344.07588.83
10. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al; SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*. 2003;31(4):1250-1256. doi:10.1097/01.CCM.0000050454.01978.3B
11. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):762-774. doi:10.1001/jama.2016.0288
12. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-810. doi:10.1001/jama.2016.0287
13. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, et al; Sepsis Definitions Task Force. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):775-787. doi:10.1001/jama.2016.0289
14. Schlapbach LJ, Straney L, Alexander J, et al; ANZICS Paediatric Study Group. Mortality related to invasive infections, sepsis, and septic shock in critically ill children in Australia and New Zealand, 2002-13: a multicentre retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(1):46-54. doi:10.1016/S1473-3099(14)71003-5
15. Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwirble WT, Clermont G, Lidicker J, Angus DC. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(5):695-701. doi:10.1164/rccm.200207-682OC
16. de Souza DC, Gonçalves Martin J, Soares Lanzotti V, et al; SPREAD PED Investigators and the Instituto Latino Americano de Sepsis Network. The epidemiology of sepsis in paediatric intensive care units in Brazil (the Sepsis PREvalence Assessment Database in Pediatric population, SPREAD PED): an observational study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021;5(12):873-881. doi:10.1016/S2352-4642(21)00286-8
17. Weiss SL, Fitzgerald JC, Pappachan J, et al; Sepsis Prevalence, Outcomes, and Therapies (SPROUT) Study Investigators and Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network. Global epidemiology of pediatric severe sepsis: the sepsis prevalence, outcomes, and therapies study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(10):1147-1157. doi:10.1164/rccm.201412-2323OC
18. Scott HF, Deakyn SJ, Woods JM, Bajaj L. The prevalence and diagnostic utility of systemic inflammatory response syndrome vital signs in a pediatric emergency department. *Acad Emerg Med*. 2015;22(4):381-389. doi:10.1111/acem.12610
19. Schlapbach LJ, 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. *Intensive Care Med*. 2018;44(2):179-188. doi:10.1007/s00134-017-5021-8



20. Weiss SL, Fitzgerald JC, Maffei FA, et al; SPROUT Study Investigators and Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators Network. Discordant identification of pediatric severe sepsis by research and clinical definitions in the SPROUT international point prevalence study. *Crit Care*. 2015;19(1):325. doi:10.1186/s13054-015-1055-x
21. Wiens MO, Larson CP, Kumbakumba E, et al. Application of sepsis definitions to pediatric patients admitted with suspected infections in Uganda. *Pediatr Crit Care Med*. 2016;17(5):400-405. doi:10.1097/PCC.0000000000000708
22. Carrol ED, Ranjit S, Menon K, et al; Society of Critical Care Medicine's Pediatric Sepsis Definition Taskforce. Operationalizing appropriate sepsis definitions in children worldwide: considerations for the Pediatric Sepsis Definition Taskforce. *Pediatr Crit Care Med*. 2023;24(6):e263-e271. doi:10.1097/PCC.0000000000003263
23. Sankar J, Dhochak N, Kumar K, Singh M, Sankar MJ, Lodha R. Comparison of International Pediatric Sepsis Consensus Conference versus Sepsis-3 definitions for children presenting with septic shock to a tertiary care center in India: a retrospective study. *Pediatr Crit Care Med*. 2019;20(3):e122-e129. doi:10.1097/PCC.0000000000001864
24. Raith EP, Udy AA, Bailey M, et al; Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Centre for Outcomes and Resource Evaluation (CORE). Prognostic accuracy of the SOFA Score, SIRS Criteria, and qSOFA score for in-hospital mortality among adults with suspected infection admitted to the intensive care unit. *JAMA*. 2017;317(3):290-300. doi:10.1001/jama.2016.20328
25. Machado FR, Nsutebu E, Abdulaziz S, et al. Sepsis 3 from the perspective of clinicians and quality improvement initiatives. *J Crit Care*. 2017;40:315-317. doi:10.1016/j.jcrc.2017.04.037
26. Schlapbach LJ, Weiss SL, Bembea MM, et al; Pediatric Organ Dysfunction Information Update Mandate (PODIUM) Collaborative. Scoring systems for organ dysfunction and multiple organ dysfunction: the PODIUM Consensus Conference. *Pediatrics*. 2022;149(1)(suppl 1):S23-S31. doi:10.1542/peds.2021-052888D
27. Leteurtre S, Duhamel A, Salleron J, Grandbastien B, Lacroix J, Leclerc F; Groupe Francophone de Réanimation et d'Urgences Pédiatriques (GFRUP). PELOD-2: an update of the pediatric logistic organ dysfunction score. *Crit Care Med*. 2013;41(7):1761-1773. doi:10.1097/CCM.0b013e31828a2bbd
28. Matics TJ, Sanchez-Pinto LN. 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;171(10):e172352. doi:10.1001/jamapediatrics.2017.2352
29. Bembea MM, Agus M, Akcan-Arikan A, et al. Pediatric Organ Dysfunction Information Update Mandate (PODIUM) contemporary organ dysfunction criteria: executive summary. *Pediatrics*. 2022;149(1)(suppl 1):S1-S12. doi:10.1542/peds.2021-052888B
30. Schlapbach LJ, Goertz S, Hagenbuch N, et al; Swiss Pediatric Sepsis Study Group. Organ dysfunction in children with blood culture-proven sepsis: comparative performance of four scores in a national cohort study. *Pediatr Crit Care Med*. Published online October 25, 2023. doi:10.1097/PCC.0000000000003388
31. Balamuth F, Scott HF, Weiss SL, et al; Pediatric Emergency Care Applied Research Network (PECARN) PED Screen and PECARN Registry Study Groups. Validation of the pediatric sequential organ failure assessment score and evaluation of Third International Consensus definitions for sepsis and septic shock definitions in the pediatric emergency department. *JAMA Pediatr*. 2022;176(7):672-678. doi:10.1001/jamapediatrics.2022.1301
32. Doust J, Vandvik PO, Qaseem A, et al; Guidelines International Network (G-I-N) Preventing Overdiagnosis Working Group. Guidance for modifying the definition of diseases: a checklist. *JAMA Intern Med*. 2017;177(7):1020-1025. doi:10.1001/jamainternmed.2017.1302
33. Morin L, Hall M, de Souza D, 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
34. Menon K, Schlapbach LJ, Akech S, et al; Pediatric Sepsis Definition Taskforce of the Society of Critical Care Medicine. Criteria for pediatric sepsis—a systematic review and meta-analysis by the Pediatric Sepsis Definition Taskforce. *Crit Care Med*. 2022;50(1):21-36. doi:10.1097/CCM.0000000000005294
35. Menon K, Schlapbach LJ, Akech S, 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.000000000000123
36. Sanchez-Pinto LN, Bennett TD, DeWitt PE, et al; Society of Critical Care Medicine Pediatric Sepsis Definition Task Force. Development and validation of the Phoenix criteria for pediatric sepsis and septic shock. *JAMA*. Published online January 21, 2024. doi:10.1001/jama.2024.0196
37. Molloy EJ, Wynn JL, Bliss J, et al; on behalf of the Infection, Inflammation, Immunology and Immunisation (I4) section of the ESPR. Neonatal sepsis: need for consensus definition, collaboration and core outcomes. *Pediatr Res*. 2020;88(1):2-4. doi:10.1038/s41390-020-0850-5
38. Wynn JL. Defining neonatal sepsis. *Curr Opin Pediatr*. 2016;28(2):135-140. doi:10.1097/MOP.0000000000000315
39. Evans IVR, Phillips GS, Alpern ER, et al. Association between the New York Sepsis Care Mandate and in-hospital mortality for pediatric sepsis. *JAMA*. 2018;320(4):358-367. doi:10.1001/jama.2018.9071



- 40.Sahni NR, Carrus B. Artificial intelligence in US health care delivery. *N Engl J Med.* 2023;389(4):348-358. doi:10.1056/NEJMra2204673
- 41.Starr MC, Banks R, Reeder RW, et al; Life After Pediatric Sepsis Evaluation (LAPSE) Investigators. Severe acute kidney injury is associated with increased risk of death and new morbidity after pediatric septic shock. *Pediatr Crit Care Med.* 2020;21(9):e686-e695. doi:10.1097/PCC.0000000000002418
- 42.Jimenez-Zambrano A, Ritger C, Rebull M, et al. Clinical decision support tools for paediatric sepsis in resource-poor settings: an international qualitative study. *BMJ Open.* 2023;13(10):e074458. doi:10.1136/bmjopen-2023-074458
- 43.Prescott HC, Posa PJ, Dantes R. The Centers for Disease Control and Prevention's hospital sepsis program core elements. *JAMA.* 2023;330(17):1617-1618. doi:10.1001/jama.2023.16693
- 44.Klompas M, Rhee C, Singer M. The importance of shifting sepsis quality measures from processes to outcomes. *JAMA.* 2023;329(7):535-536. doi:10.1001/jama.2023.0340
- 45.Schlapbach LJ, Weiss SL, Wolf J. Reducing collateral damage from mandates for time to antibiotics in pediatric sepsis—*primum non nocere*. *JAMA Pediatr.* 2019;173(5):409-410. doi:10.1001/jamapediatrics.2019.0174
- 46.Weiss SL, Carcillo JA, Leclerc F, et al; Pediatric Organ Dysfunction Information Update Mandate (PODIUM) Collaborative. Refining the pediatric multiple organ dysfunction syndrome. *Pediatrics.* 2022;149(1)(suppl 1):S13-S22. doi:10.1542/peds.2021-052888C
- 47.Komorowski M, Green A, Tatham KC, Seymour C, Antcliffe D. Sepsis biomarkers and diagnostic tools with a focus on machine learning. *eBioMedicine.* 2022;86:104394. doi:10.1016/j.ebiom.2022.104394
- 48.Sanchez-Pinto LN, Stroup EK, Pendergrast T, Pinto N, Luo Y. Derivation and validation of novel phenotypes of multiple organ dysfunction syndrome in critically ill children. *JAMA Netw Open.* 2020;3(8):e209271. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.9271
- 49.Seymour CW, Kennedy JN, Wang S, et al. Derivation, validation, and potential treatment implications of novel clinical phenotypes for sepsis. *JAMA.* 2019;321(20):2003-2017. doi:10.1001/jama.2019.5791
- 50.Schlapbach LJ, MacLaren G, Festa M, et al; Australian & New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Centre for Outcomes & Resource Evaluation (CORE) and Australian & New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Paediatric Study Group. Prediction of pediatric sepsis mortality within 1 h of intensive care admission. *Intensive Care Med.* 2017;43(8):1085-1096. doi:10.1007/s00134-017-4701-8