

Миронов П.И., Лекманов А.У.

## ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И ЛЕЧЕБНЫЕ АСПЕКТЫ СЕПСИСА В ПЕДИАТРИИ С ПОЗИЦИЙ SurvivingSepsisCampa

ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа;  
ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт педиатрии и детской хирургии» Минздрава России

Mironov P.I., Lekmanov A.U.

## DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC ASPECTS OF SEPSIS IN PEDIATRICS FROM THE POINT SurvivingSepsisCampa

Bashkortostan State Medical University, Ufa; Moscow Scientific Research Institute of Pediatrics and Child Surgery

### Резюме

Данная статья представляет критический анализ новых международных клинических рекомендаций по ведению больных тяжелым сепсисом и шоком, подготовленный экспертами 30 медицинских ассоциаций, объединенных в сообщество Surviving Sepsis Campaign. Новая версия рекомендательного протокола представляет более аргументированную концепцию интенсивной терапии сепсиса. Основное внимание авторами статьи уделено педиатрическим аспектам сепсиса.

**Ключевые слова:** сепсис, клинические рекомендации, дети

### Abstract

The present article represents an overview and critical analysis of new international clinical guidelines on the management of patients with severe sepsis and shock that were prepared with involved of 30 medical associations united for this purpose Surviving Sepsis Campaign. New edition of these guidelines is represent more evidence-based approach to the intensive therapy sepsis. Main attention in authors this article give pediatric aspect of the sepsis.

**Key words:** sepsis; guidelines; children

Необходимость в надежной информации о клинической эффективности лечебно-диагностических подходов у пациентов сепсисом привела к созданию междисциплинарных клинических рекомендаций, основанных на принципах доказательной медицины [1–3]. В феврале 2013 г. была опубликована усовершенствованная (третья) редакция клинических рекомендаций Surviving Sepsis Campaign («переживем сепсис») (SSC–2012) [4].

**Цель** настоящей публикации – выделение ключевых позиций клинических рекомендаций SSC–2012 применительно к педиатрическим аспектам руководства на основе анализа общих положений документа и сопоставлении его с предыдущими его версиями.

Протоколы SSC–2012 разрабатывали 68 ведущих экспертов по проблеме сепсиса, причем из них были сформированы тематические рабочие группы, в том числе группа из 9 специалистов педиатрического профиля.

Включенные в клинические рекомендации клинико-диагностические подходы характеризуются как строго рекомендуемые (1) и возможные для исполнения (2). Выделена степень обоснованности рекомендаций: А – высокая, В – умеренная, С – низкая, D – очень низка [5]. В данной версии введено понятие «неградуированные рекомендации» (UG) – клинико-диагностические подходы, не поддержанные большинством членов.

В издании 2012 г. выделено 23 основных направления в диагностике и лечении тяжелого сепсиса и шока, в рекомендациях SSC–2008 их было 17. К сожалению, положения неопределенного уровня доказательности присутствуют в 7 из 23 направлений интенсивной терапии тяжелого сепсиса. Неопределенность их значимости для взрослых вполне логично предполагает их неприемлемость для детей.

Экспертами внесено 5 принципиально новых терапевтических подходов: предотвращение нозо-

комиального инфицирования; вазопрессорная терапия; отказ от внутривенного применения иммуноглобулинов; отказ от использования препаратов селена; показания к бикарбонатной терапии.

### Содержание основной части рекомендаций (взрослые)

В новом издании рекомендаций сделана попытка расширения дефиниции сепсиса применительно ко всем возрастным группам. Указания на диагностическую значимость отклонений в частоте сердечных сокращений и систолическом артериальном давлении (в 2 квадратичных отклонения от возрастной нормы), понятия тахипноэ и уменьшения времени капиллярного наполнения дают возможность диагностировать системную воспалительную реакцию и у детей. Однако предложенные диагностические критерии сепсиса вступают в противоречие с рекомендациями IPSCC (2005) [6]. В перспективе это требует проведения дополнительных консенсусных соглашений по терминологии сепсиса у детей и новорожденных.

Выделяется два лечебных этапа: инициальный (первые 6 ч), укладывающийся в рамки стратегии *ранней целенаправленной терапии*, и последующий, когда возможно включение элементов адьювантной терапии.

На начальном этапе приоритетное значение придается достижению определенных целевых параметров гемодинамики и кислородного статуса, контролю над очагом инфекции и адекватной стартовой антибактериальной терапии.

В плане *инициальной ресусцитации* поддерживается необходимость количественного возмещения жидкости (30 мл/кг) в первые 6 ч с момента поступления пациента с сепсис-индуцированной гипотензией или шоком (1С). Конечными точками терапии служат ЦВД 8–12 мм рт. ст., АДср  $\geq 65$  мм рт. ст., диурез  $\geq 0,5$  мл/кг/ч, ScvO<sub>2</sub> (SvO<sub>2</sub>)  $\geq 70\%$  или  $\geq 65\%$ , соответственно. Пациентам с повышенным уровнем лактата как маркера тканевой гипоперфузии необходима как можно более быстрая его нормализация (2С), то есть важен достаточно быстрый клиренс лактата [7].

При *выявлении сепсиса* рекомендуется рутинное обследование пациентов с органной недостаточностью на наличие инфекции с целью раннего выявления тяжелого сепсиса и соответствующей реализации ранней терапии (1С).

*Диагностика инфекции.* Рекомендовано получение микробиологической культуры до антимикробной терапии, если это не приведет к отсрочке более чем на 45 мин назначения препаратов. Для оптимизации идентификации возбудителей рекомендуется, по меньшей мере, 2 посева крови до назначения антимикробной терапии, при этом один – чрескожным методом, другой – из сосудистого катетера, установленного менее 48 ч назад (1С). Анализ на 1,3-бета-D-глюкан, маннан и антиманнан для ранней диагностики инвазивного кандидоза (2С). Культуры из других локусов (ликвор, моча, раны, респираторный тракт) также должны быть получены до начала антимикробной терапии.

*Антимикробная терапия.* Начать внутривенное введение антимикробных препаратов нужно как можно раньше, в течение первого часа после выявления септического шока (1В) и тяжелого сепсиса (1С). Начальная эмпирическая антимикробная терапия включает один или несколько препаратов, которые активны в отношении всех наиболее вероятных возбудителей (бактерий, грибов, вирусов) и создают адекватные концентрации в тканях, ставших причиной сепсиса (1В), и последующий режим деэскалации после получения данных посева (1В).

Рекомендуется ориентироваться на низкий уровень прокальцитонина или других биомаркеров для прекращения эмпирической АБТ терапии, при отсутствии очагов инфекции (2С), но не в качестве доказательства наличия инфекции.

Комбинированная эмпирическая терапия показана для пациентов с нейтропенией и тяжелым сепсисом, а также с наличием мультирезистентных бактериальных возбудителей, таких как *Acinetobacter* и *Pseudomonas* spp. (2В). Для групп пациентов с тяжелыми инфекциями, ассоциированными с дыхательной недостаточностью и септическим шоком, вызванными бактериемией *Pseudomonas aeruginosa*, рекомендуется комбинированная терапия  $\beta$ -лактамами расширенного спектра действия и аминогликозидами либо фторхинолонами (1В). Комбинация  $\beta$ -лактама и макролидов рекомендована пациентам с септическим шоком, ассоциированным с бактериемией *Streptococcus pneumoniae* (2В) [8].

Длительность эмпирической терапии не должна превышать 3–5 дней. Далее деэскалация должна быть заменена на препарат, соответствующий чувствительности возбудителя инфекции (2В). Дли-

тельность терапии не должна превышать 7–10 дней. Более длительные курсы возможны при слабом клиническом ответе, не дренируемом очаге инфекции, бактериемии *S. aureus*, некоторых вирусных и грибковых инфекциях и иммунодефиците, включающем нейтропению (2C). Антивирусные препараты у пациентов тяжелым сепсисом и шоком вирусного происхождения назначаются как можно раньше (2C).

Антимикробные агенты не должны использоваться у пациентов с тяжелым системным воспалительным ответом неинфекционной природы (UG).

**Контроль источника инфекции.** Обнаружение локуса инфекции и хирургическое вмешательство должны быть выполнены как можно быстрее, если возможно, в первые 12 ч после установления диагноза (1C) (в предыдущей версии рекомендаций – не позже 6 ч поступления в клинику). Исключение составляют пациенты с деструктивным панкреатитом, у которых вмешательство можно отложить до наступления явной демаркации очага (2B). У больных сепсисом в жизнеугрожающем состоянии желателно использовать минимально инвазивные вмешательства (например, чрескожное дренирование абсцесса) (UG).

**Профилактика инфекции.** Селективная деконтаминация пищеварительного тракта и санация ротоглотки хлоргексидином рекомендованы для снижения заболеваемости вентилятор-ассоциированной пневмонией и требуют дальнейших исследований (2B).

Для оптимизации доставки кислорода за счет гемодинамической поддержки и инфузионной терапии препаратами выбора для начального волемического возмещения являются кристаллоиды (1B). Настойчиво рекомендуется отказ от применения любых гидроксизилкрахмалов при тяжелом сепсисе и септическом шоке (1B) [9, 10]. В стартовой инфузионной терапии тяжелого сепсиса и септического шока, если пациентам требуется чрезмерное введение кристаллоидов, предпочтение отдается альбумину (2C). Объем стартового введения жидкости – 30 мл/кг. Некоторым больным могут потребоваться большие объемы (1C).

**Вазопрессорная терапия.** Вазопрессоры назначаются при уровне АДср 65 мм рт. ст. (1C). Нор-адреналин (препарат выбора) в качестве первого вазопрессора (1B). Адреналин (добавить или заменить) при неэффективности стартовой терапии

норадреналином или когда нужен дополнительный агент для поддержания адекватного артериального давления (2B). Вазопрессин 0,03 ед/мин может дополнить/заменить терапию норадреналином (UG).

Низкие дозы вазопрессина не рекомендуются для инициального лечения сепсис-индуцированной гипотензии (UG). Допамин предложен в качестве альтернативного вазопрессора у пациентов с очень низким риском развития аритмий и низким сердечным выбросом и/или низкой частотой сердечных сокращений (2C).

Фенилэпинефрин не рекомендуется для лечения септического шока за исключением следующих случаев: а) норадреналин ассоциируется с серьезной аритмией; в) при высоком сердечном выбросе с постоянным низким АД; с) как жизнепасающая терапия, когда комбинация инотропы/вазопрессоры и низкие дозы вазопрессина не позволяют достичь целевых значений среднего АД (1C). Низкие дозы допамина не должны использоваться для почечной защиты (1C). У всех пациентов, требующих введения вазопрессоров, должен быть установлен артериальный катетер (UG).

**Инотропная терапия.** Пробная инфузия добутамина до 20 мкг/кг/мин может быть назначена в качестве добавки у пациентов, получающих вазопрессин при: а) сохраняющейся миокардиальной дисфункции вследствие повышенного давления в желудочках и низком сердечном выбросе; в) появлении признаков гипоперфузии, несмотря на достижение адекватного ОЦК и АДср (1C).

**Кортикостероиды.** У взрослых пациентов с септическим шоком не следует использовать в/в кортикостероиды, если инфузионная терапия и вазопрессоры эффективны. При рефрактерном шоке рекомендуется в/в гидрокортизон 200 мг/сут в виде непрерывной суточной инфузии (2C). Не следует использовать тест стимуляции АКГГ для идентификации необходимости гидрокортизона у взрослых с септическим шоком (2B). Кортикостероиды вводятся только посредством микро-струйного введения (2D).

В рамках продолжения интенсивной терапии выделяется несколько принципиально важных пунктов.

- Отказ от использования активированного протеина С.
- Отказ от использования препаратов селена в лечении сепсиса (2C).

Рекомендуется ограничительная стратегия в отношении применения *препаратов крови*: при отсутствии ишемии миокарда, тяжелой гипоксемии, острого кровотечения или ишемической болезни сердца препараты эритроцитов используют при уровне гемоглобина 70 г/л (целевые точки у взрослых 70–90 г/л) (1B).

Эритропоэтин не используется для лечения анемии при сепсисе (1B).

Свежезамороженная плазма не используется без лабораторного подтверждения ее необходимости в отсутствии кровотечения или планируемых инвазивных процедур (2D).

Не использовать антитромбин в лечении тяжелого сепсиса и шока (1B).

Тромбоциты с профилактической целью назначаются больным тяжелым сепсисом при содержании в крови менее 10000 мм<sup>3</sup> и в отсутствии кровотечения. При значительном риске кровотечения они показаны при содержании менее 20000 мм<sup>3</sup>, при предстоящих операциях с массивной кровопотерей – >50000 мм<sup>3</sup> (2D).

*Седация, анальгезия и миорелаксация.* Независимо от способа введения седативных препаратов у больных на ИВЛ дозы препаратов должны определяться титрованием (1B). Избегать миорелаксантов у больных сепсисом без ОРДС. Для пациентов с ранним сепсис-индуцированным ОРДС при  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$  использовать короткий 48-часовой курс миорелаксации.

*Контроль гликемии.* У пациентов с тяжелым сепсисом контроль гликемии необходимо начинать при получении двух последовательных анализов с превышением уровня глюкозы крови 180 мг/дл. При инсулинотерапии не увеличивать его выше 110 мг/дл (1A).

Анализ капиллярной крови должны интерпретироваться с осторожностью, так как они не точно отражают содержание глюкозы в артериальной крови и плазме (UG).

*Заместительная почечная терапия.* Показания к этому виду лечения расширились. Достаточно высокий уровень доказательности (2B) появился как для непрерывного, так и для интерметтирующего гемодиализа для больных тяжелым сепсисом с острой почечной дисфункцией. Заместительная почечная терапия облегчает контроль баланса жидкости у гемодинамически нестабильных больных сепсисом (2D).

Не рекомендуется применять *бикарбонат натрия* для улучшения гемодинамики или снижения потребности в вазопрессорах у пациентов с гипоперфузией и лактатацидозом при  $\text{pH} > 7,15$  (2B).

При профилактике тромбозов глубоких вен для пациентов с высоким риском отдается предпочтение низкомолекулярным гепаринам или их комбинации с механическими методами (2C).

Профилактика стрессовых язв осуществляется  $\text{H}_2$ -блокаторами или ингибиторами протонной помпы (1B) при наличии факторов риска. Ингибиторы протонной помпы более предпочтительны, чем антагонисты  $\text{H}_2$ -рецепторов (2B). Если у пациента с сепсисом отсутствуют факторы риска развития стрессовых язв, нет необходимости в профилактике (2B).

*Нутритивная поддержка.* Назначение перорального или зондового питания в первые 48 ч выявления тяжелого сепсиса при хорошей его переносимости более предпочтительно, чем просто в/в введение глюкозы (2C). В первую неделю стоит избегать гиперкалорической диеты, предпочтительно начинать с более низких доз (от 500 ккалорий в день), повышая дозу в случае толерантности к ней (2B). В первую неделю диагностирования тяжелого сепсиса/шока предпочтительно использовать совместное применение энтерального питания с внутривенным введением глюкозы, а не только парентеральное питание (2B). Необходимо использовать питание без специфических иммуномодулирующих добавок (2C).

Существенно увеличилось количество обобщенных рекомендаций в плане *респираторной поддержки* пациентов тяжелым сепсисом и шоком. Прежде всего они связаны с лечением сепсис-индуцированного ОРДС и основываются на терминологии Американско-европейской согласительной конференции (2012 г.) [11], в которой выделяются средний, умеренный и тяжелый ОРДС ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  соответственно <300, <200, <100). Практически исчезает понятие «острое повреждение легких». Вопрос приемлемости данной терминологии у детей не ясен. Целевой объем вдоха составляет 6 мл/кг должноствующей массы тела (1A). Плато давления должно быть < 30 см вод. ст. (1B). Положительное конечное экспираторное давление (РЕЕР) применяется, чтобы избежать альвеолярного коллапса (ателектазирования) (1B).

*Сепсис-индуцированный ОРДС.* Используется стратегия, базируемая на предпочтении повышения

РЕЕР, а не на его понижении, для пациентов с умеренным или тяжелым ОРДС (2С). Рекрумент-маневр может применяться при рефракторной гипоксемии (2С). Прон-позиция показана, если есть опыт ее применения ранее (2В). При ИВЛ головной конец кровати повышается на 35–40% для предупреждения аспирации и вентилятор-ассоциированной пневмонии (1В). При неинвазивной масочной вентиляции (НМВ) необходимо в каждом конкретном случае взвешивать соотношение риск/польза (2В). Вопрос о прекращении ИВЛ базируется на следующих критериях: а) пробуждение; в) гемодинамическая стабильность (без использования вазопрессоров); с) отсутствие новых потенциальных угроз здоровью; d) потребность в низком вентиляторном и конечном экспираторном давлении; е) низкая  $\text{FiO}_2$ , которая может быть безопасно достигнута лицевой маской или назальной канюлей. Рекомендации выступают против рутинного использования катетеризации легочной артерии. В отсутствии доказательств тканевой гипоперфузии отдается предпочтение ограничительной, а не либеральной стратегии введения жидкости (1С). В отсутствии таких специфических симптомов, как бронхоспазм, не используются  $\beta_2$ -агонисты (1В).

### Педиатрические особенности тяжелого сепсиса/шока

Сепсис по-прежнему остается ведущей причиной гибели детей в индустриально развитых странах, хотя летальность от него значительно ниже, чем у взрослых, – примерно 2–10% [12]. В США госпитальная летальность от тяжелого сепсиса у предварительно здоровых детей составляет 2%, у хронически больных детей – 8% [12]. Российские эпидемиологические данные по госпитальной летальности от сепсиса отсутствуют. Эксперты педиатрической группы связывают дефиницию сепсиса с решением согласительной конференции в Сан-Антонио (2005 г.).

Очень важно отметить, что рекомендации SSC–2012 предназначены для диагностики и лечения сепсиса у доношенных новорожденных и детей в отделениях педиатрической реанимации, полностью оснащенных современными респираторами и достаточно обеспеченных ресурсами и технологическим оборудованием. Ранее были опубликованы рекомендации по лечению сепсиса в странах с ограниченным финансированием, где предостав-

лялся редуцированный список направлений интенсивной терапии сепсиса [12].

Эксперты выделили только некоторые (14) особенностей из 23 основных направлений диагностики и лечения тяжелого сепсиса и шока и поддержали одно уникальное направление – экстракорпоральную мембранную оксигенацию (ЭКМО). Важно, что среди выделяемых педиатрических аспектов лечения сепсиса нет не градуированных по степени доказательности рекомендаций.

Это означает, что тактика выявления сепсиса, профилактики нозокомиального инфицирования, назначения препаратов селена, бикарбонатная терапия и будущие направления лечения абсолютно идентичны таковым у взрослых.

По-прежнему не найдено оснований для профилактики тромбоза глубоких вен и стрессовых язв желудка и тонкого кишечника у детей предпубертатного возраста.

В рамках инициальной ресусцитации у детей с респираторным дистрессом и гипоксемией признано целесообразным первоначально назначать кислородную маску, а если это необходимо неинвазивное ИВЛ в виде назального СРАР. Это положение верно для новорожденных и детей первых месяцев жизни. Данное положение основывается на публикациях [14], свидетельствующих о том, что назальный метод СРАР увеличивает функциональную остаточную емкость респираторной системы младенца и уменьшает работу дыхания, что позволяет более безопасно осуществить сосудистый доступ или внутрикостное введение жидкости и инотропов. Респираторный дистресс в данном случае абсолютно не означает ОРДС, а по смыслу приближается к понятию синдром дыхательных расстройств (первичный дефицит сурфактанта). У этой категории детей может потребоваться ранняя интубация трахеи с дальнейшей ИВЛ, хотя возрастающее при этом внутригрудное давление может уменьшать венозный возврат и привести к ухудшению шока при недостаточной объемной волемической поддержке.

Для проведения инфузионной терапии и введения инотропов, когда невозможна катетеризация центральной вены, можно использовать периферический или внутрикостный доступ. Если требуется ИВЛ, предварительная сердечно-сосудистая ресусцитация снижает риск ее нестабильности в период интубации трахеи (2С). Лекарства, используемые

для седации в этот момент, имеют серьезные побочные эффекты, поэтому обеспечение центрального венозного доступа у детей раннего возраста считается более трудной задачей, чем у взрослых, так что периферический или внутрикостный доступ могут заменить все еще широко используемую катетеризацию центральных вен.

Конечными точками терапии септического шока у детей являются капиллярное наполнение  $< 2$  с (симптом белого пятна), нормальное возрастное АД, пульс хорошего наполнения без разницы между периферическим и центральным, темп диуреза  $> 1$  мл/кг/ч, нормальный уровень сознания. Также следует поддерживать сердечный индекс в пределах  $3,3\text{--}6,0$  л/мин/м<sup>2</sup> и сатурацию центральной венозной крови (ScvO<sub>2</sub>) более 70% (2C). У взрослых рекомендуется мониторинг клиренса лактата, однако у детей уровень лактата часто бывает нормальным и при шоке, поэтому большей приоритетностью является мониторинг ScvO<sub>2</sub> и сердечного индекса.

При лечении септического шока у детей следует ориентироваться на недавние рекомендации педиатрической секции Американского общества критической медицины (1C), которые за последние 3 года превосходно доказали свою состоятельность [15]. У пациентов с рефрактерным шоком рекомендуется оценивать опасность возникновения пневмоторакса, сердечной тампонады или эндокринной несостоятельности (адреналовая недостаточность, гипотиреоз), а иногда уровень интраабдоминального давления (1C).

Тактика антибактериальной терапии у детей с сепсисом практически сопоставима с таковой у взрослых. Эмпирическая терапия должна быть назначена в течение первого часа с момента установления диагноза. До назначения антибиотиков должна быть взята кровь на флору и чувствительность к антибиотикам, но микробиологические процедуры не должны затягивать назначение антибактериальной терапии. Выбор эмпирической терапии должен учитывать конкретные условия эпидемической и экологической обстановки (наличие H1N1, MRSA, лекарственно-устойчивая малярия, пенициллин-резистентный стрептококк, нейтропения, вновь открытое отделение интенсивной терапии) (1D).

Предполагается, что клиндамицин в комбинации с антитоксической терапией способны воздей-

ствовать на синдром токсического шока с рефрактерной гипотензией (2D). Известно, что дети более восприимчивы к развитию токсического шока, так как имеют меньше циркулирующих антител к токсинам. Дети с тяжелым сепсисом и эритродермией и с подозрением на развитие токсического шока должны лечиться клиндамицином для уменьшения образования токсинов. Роль внутривенных иммуноглобулинов в лечении токсического шока неизвестна, и это нужно учитывать при синдроме рефрактерного токсического шока [16].

Рекомендуется ранний и агрессивный контроль источников инфекции (1D).

Хирургическая обработка раны и контроль источника инфекции – наиглавнейшие условия при лечении тяжелого сепсиса и шока. Условия, требующие хирургической обработки или дренирования, включают деструктивную пневмонию, некротизирующий фасциит, мионекроз с гангреной, эмпиему и абсцесс. Несмотря на правильную антибактериальную терапию, неадекватный контроль источников инфекции и недостаточное удаление инфицированных тканей ассоциируется с синергическим увеличением летальности.

Клостридиальная кишечная инфекция должна лечиться пероральными антибиотиками с учетом переносимости. Наиболее часто используется пероральное назначение ванкомицина (1A). У взрослых препаратом выбора является метронидазол, однако ответ на лечение клостридиальной инфекции пероральным ванкомицином может быть лучше. В очень серьезных случаях, при илео- или колостоме, допустимо парентеральное лечение до стабилизации состояния [17].

Инфузионная терапия у детей носит более агрессивный характер, нежели у взрослых – это регламентируется утверждениями достаточно высокой степени доказательности (2C).

В индустриально развитом мире с доступом к инотропам и искусственной вентиляции легких стартовое волевическое возмещение начинают с инфузии изотонических растворов кристаллоидов или альбумина путем болюсного введения 20 мл/кг (или эквивалентного в плане волевического эффекта альбумина) в течение 5–10 мин. При этом контролируют восстановление АД, увеличение темпа диуреза, достижение нормального капиллярного наполнения, периферического пульса и уровня сознания без развития гепатомегалии и хрипов в лег-

ких. Если наблюдаются гепатомегалия и хрипы в легких, должна быть подключена инотропная поддержка, а введение жидкости прекращается. У детей с тяжелой гемолитической анемией (тяжелая малярия или серповидно-клеточный криз) без гипотензии дополнительно к кристаллоидам или альбумину проводят гемотрансфузию. В отсутствие признаков гиповолемии начальный объем болюсного введения жидкости может достигать 40–60 мл/кг или даже более.

Дети имеют более низкое АД, чем взрослые, при этом у детей падение давления предотвращается путем вазоконстрикции или увеличения частоты пульса, а следовательно, АД не может быть единственной конечной точкой, оценивающей адекватность реанимации. Однако если развилась гипотензия, может возникнуть кардиоваскулярный коллапс. Таким образом, жидкостная реанимация рекомендуется детям как с нормотензивным, так и с гипотензивным гиповолемическим шоком [16]. Если имеются признаки гиповолемии (гепатомегалия, хрипы), введение жидкости должно быть прекращено и назначаются диуретики. У детей с рефрактерным к инфузионной терапии шоком необходимы инотропы и ИВЛ.

В отличие от взрослых у детей пока нет обоснованной базы данных для разделения инотропной и вазопрессорной терапии и формирования алгоритма введения вазопрессорных препаратов и показаний к подключению инотропов. Это скорее всего связано с физиологическими особенностями детей и недостатком доказательных исследований. Поэтому в рекомендациях появилось весьма неопределенное понятие инотропы/вазопрессоры/вазодилататоры.

Впервые в этой версии клинических рекомендаций выделены показания к применению вазодилататоров для регуляции гемодинамики при шоке у детей, ранее это встречалось в отечественной монографии 30-летней давности, однако основано это представление было скорее на умозрительных представлениях, нежели на фактических данных [18].

При необходимости инотропная терапия начинается через периферическую вену еще до того, как детям с рефрактерным к жидкостной нагрузке шоком устанавливается доступ к центральной вене (2С). Когортные исследования показали, что промедление с инотропной терапией ассоциирует-

ся со значительным возрастанием риска смерти. Эта задержка зачастую связана с затруднениями обеспечения центрального сосудистого доступа. В фазе начального восстановления проведение инотропно-вазопрессорной терапии может потребовать достижения определенного перфузионного давления, даже когда гиповолемия еще не полностью разрешилась. У детей с тяжелым сепсисом могут наблюдаться низкий сердечный выброс с высоким периферическим сопротивлением, высокий сердечный выброс с низким сосудистым сопротивлением или низкий сердечный выброс с низким сосудистым сопротивлением. При этом может наблюдаться переход от одного гемодинамического профиля к другому. Вазопрессорная или инотропная терапия должна соответствовать их гемодинамическому статусу. Допамин-рефрактерный шок может обусловить переход на введение адреналина или норадреналина. Два РКИ показали отсутствие улучшения исходов от применения вазопрессина и терлипрессина у детей. Если у взрослых уровень вазопрессина уменьшается при септическом шоке, то у детей пределы его колебаний весьма разнообразны. Когда вазопрессоры используются при рефрактерной гипотензии в дополнении к инотропам, они обычно необходимы для поддержания адекватного сердечного выброса.

Низкий сердечный выброс с повышением периферического сопротивления и нормальным АД предполагает добавление вазодилататоров к инотропам (2С).

Изначально выбор вазоактивных агентов определяется клинической ситуацией. Если при проведении инвазивного мониторинга выявляются стойкие проявления низкого сердечного выброса с высоким сосудистым сопротивлением и нормальным АД, несмотря на волевическое возмещение и инотропную поддержку, терапия вазодилататорами может устранить шок. Ингибиторы третьего типа диэстераз (амринон, милридон, эноксимон) и сенситизатор кальция левосимендан могут быть полезными, так как они помогают преодолеть рецепторную десенситизацию. Другие важные вазодилататоры – нитраты, простоциклин и фенотерол. В двух РКИ пентоксифиллин снижал летальность от тяжелого сепсиса у новорожденных.

*Экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО).* Предполагается, что ЭКМО показана детям с рефрактерным септическим шоком или рефрак-

терной респираторной недостаточностью, связанной с сепсисом. В России опыт применения данной технологии только накапливается. Выживаемость при использовании данной технологии составляет около 73% у новорожденных и 39% у более старших детей, причем выше она при вено-венозной ЭКМО. Следует отметить, что ЭКМО успешно используется у критических детей с H1N1 и рефрактерной дыхательной недостаточностью.

Кортикостероиды показаны детям с шоком, рефрактерным к введению жидкости, резистентным к катехоламинам с подозреваемой или абсолютно доказанной адреналовой недостаточностью (1A). В отличие от взрослых в данном случае предполагается абсолютно однозначная тактика, что подтверждается максимально возможным уровнем доказательности. Необходимо отметить, что в предыдущей версии рекомендаций подход к их использованию был совершенно не определенный.

Известно, что примерно 25% детей с септическим шоком имеют абсолютную адреналовую недостаточность. Пациенты с риском абсолютной адреналовой недостаточности – это, в частности, пациенты с тяжелым септическим шоком и пурпурой, предварительно получающие стероидную терапию по поводу хронических заболеваний и пациенты с гипопитарными или адреналовыми аномалиями. Начальная доза инфузии гидрокортизона – в стресс-дозе – 50 мг/м<sup>2</sup>/сут, хотя для прерывания шока может потребоваться 50 мг/кг/день. Смерть от абсолютной адреналовой недостаточности при септическом шоке происходит через 8 ч после его начала. Определение уровня кортизола плазмы крови может оказаться полезным в период проведения эмпирической терапии гидрокортизоном.

**Препараты крови.** Целевая точка для трансфузии по концентрации гемоглобина у детей аналогична взрослым. На начальном этапе при сатурации центральной венозной крови (ScvO<sub>2</sub>) <70% целевая точка гемоглобина – 100 г/л. После стабилизации, восстановления и ликвидации гипоксемии целевая точка гемоглобина – >70 г/л (1B). Целевые точки по трансфузии тромбоцитов у детей аналогичны взрослым. В то же время у детей несколько расширены по сравнению со взрослыми показания к переливанию свежемороженой плазмы. Показания для ее введения: коррекция сепсис-индуцированной тромбоцитопении, прогрессирующий ДВС-синдром, вторичные тромботические микроангио-

патии, тромботическая тромбоцитопеническая геморрагическая пурпура (2C). У детей с тромбоцитопенией-ассоциированной полиорганной недостаточностью и прогрессирующей пурпурой свежемороженая плазма назначается для реверсии тромботической микроангиопатии, так как она содержит протеин С, антитромбин III и другие антикоагулянтные протеины. Быстрое волевическое возмещение при шоке в значительной мере уменьшает проявления ДВС-синдрома, однако у некоторых детей прогрессирует геморрагическая сыпь вследствие критического потребления антитромботических протеинов (протеин С, антитромбин III, ADAMTS 13). Плазма вводится для коррекции протромбинового/частичного тромбопластинового времени и прекращения пурпуры. Большие объемы плазмы требуют сопутствующего применения диуретиков, продолженной заместительной почечной терапии или плазмообмена, чтобы предотвратить перегрузку жидкостью более 10%.

Так же как и в предыдущих рекомендациях, комитет экспертов придерживается необходимости поддерживать протективную тактику ИВЛ у детей (2C) [19]. У некоторых пациентов с ОРДС для восстановления функциональной остаточной емкости и поддержания оксигенации требуется увеличение РЕЕР и пикового давления выше 30–35 см вод. ст., дыхательного объема 6–8 мл/кг и адекватного удаления CO<sub>2</sub>. В то же время в отличие от предыдущих версий документа у таких пациентов можно применять высокочастотную ИВЛ [20, 21].

**Седация, анальгезия, лекарственная токсичность.** По-прежнему рекомендуется проведение медикаментозной седации детям с сепсисом, нуждающимся в ИВЛ (1D). Хотя нет данных, свидетельствующих о предпочтительности какого-либо препарата для седации, для длительной седации у детей младше 3-х лет не рекомендуется использовать пропофол из-за его ассоциированности с фатальным метаболическим ацидозом. Применение этомида (в России не зарегистрирован) и/или дексметамидина в период септического шока опрометчиво, данные препараты должны назначаться с осторожностью, так как они ингибируют адреналовую ось и симпатическую нервную систему, что требует дополнительных усилий для поддержания гемодинамической стабильности.

Рекомендуется мониторинг лекарственных препаратов на токсичность, так как метаболизм

лекарств уменьшается при тяжелом сепсисе, приводя к увеличению риска лекарственно-обусловленных побочных реакций (1С). Это совершенно новое положение данного руководства, не имеющее аналогов в общей практике, основано на работе J. A. Carcillo и соавт. [22].

Целевые точки для стартового контроля уровня гликемии такие же, как у взрослых, – поддержание на уровне  $<180$  мг/дл. У новорожденных и детей введение глюкозы должно сопровождаться назначением инсулина (2С). Практически у всех младенцев возникает риск развития гипогликемии при проведении инфузионной терапии. Это означает, что необходимо назначать глюкозу в дозе 4–6 мг/кг/мин или назначать одновременно с солевыми препаратами растворы 10%-ной глюкозы (у новорожденных скорость введения глюкозы – 6–8 мг/кг/мин). Взаимосвязь гипергликемии с увеличением риска смерти отмечается при длительном сохранении этого состояния. Ретроспективные работы, проведенные на базе педиатрических ОРИТ, указывают на взаимосвязь гипергликемии, гипогликемии или вариабельности содержания глюкозы с летальностью и длительностью лечения. РКИ, сравнивающее стратегию жесткого и либерального подхода к контролю уровня гликемии инсулином, выявило снижение летальности у детей с увеличением относительной гипогликемии. Инсулинотерапия должна проводиться только при возможности частого мониторинга содержания глюкозы в связи с риском развития гипогликемии (который особенно высок у новорожденных и детей раннего возраста) вследствие относительной потери запасов гликогена и мышечной массы за счет неогликогенеза и гетерогенности популяции относительно выработки эндогенного инсулина и состояния инсулинорезистентности [23].

Использование диуретиков для устранения жидкостной перегрузки, составляющей более 10% от массы тела, оправданно после разрешения шока при безуспешности продленной вено-венозной гемофильтрации или интермиттирующего диализа (2С).

Профилактика стрессовых язв может применяться у детей на ИВЛ с помощью  $H_2$ -блокаторов или ингибиторов протонной помпы, хотя их эффективность не известна.

Подход к нутритивной поддержке у детей сепсисом предельно прост – энтеральное питание должны получать дети, которые его усваивают, во всех других случаях показано парентеральное питание (2С). 10%-ные растворы глюкозы (у детей всегда в комбинации с натрийсодержащими растворами) должны поддерживать необходимую потребность в глюкозе у новорожденных и детей раннего возраста. Пациенты с сепсисом нуждаются в повышенной доставке глюкозы, если они способны ее усваивать.

### Заключение

Хотя этот документ по своей сути статичен, лечение тяжелого сепсиса и шока – динамический процесс. Значительный рост количества и повышение качества исследований по сепсису, прошедших с 2008 г., позволили существенно улучшить доказательную базу диагностики и лечения сепсиса и оформить более взвешенную стратегию представленных рекомендаций. Вместе с тем рекомендации должны быть протестированы в условиях реальной клинической практики и в идеале стать неотъемлемой частью деятельности медицинских профессиональных ассоциаций и научных работников медицинского сообщества как в глобальном плане, так и применительно к российским условиям.

### Список литературы

1. Levy M.M., Fink M.P., Marshall J.C. et al. SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference // Crit. Care Med. 2003. Vol. 31. P. 1250–1256.
2. Dellinger R.P., Carlet J.M., Masur H. et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock // Crit. Care Med. 2004. Vol. 32. P. 858–873.
3. Dellinger R.P., Levy M.M., Carlet J.M. et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock – 2008 // Crit. Care Med. 2008. Vol. 36. P. 296–327.
4. Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A. et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock – 2012 // Crit. Care Med. 2013. Vol. 41. P. 580–637.

5. Guyatt G.H., Oxman A.D., Kunz R. et al. GRADE Working Group: Going from evidence to recommendations // BMJ. 2008. Vol. 336. P. 1049–1051.
6. 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. Vol. 6. P. 2–8.
7. Jones A.E., Shapiro N.I., Trzeciak S. et al. Emergency Medicine ShockResearch Network (EMShockNet) Investigators: Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: A randomized clinical trial // JAMA. 2010. Vol. 303. P. 739–746.
8. Kumar A., Zarychanski R., Light B. et al. Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock (CATSS) Database Research Group: Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: A propensity-matched analysis // Crit. Care Med. 2010. Vol. 38. P. 1773–1785.
9. Guidet B., Martinet O., Boulain T. et al. Assessment of hemodynamic efficacy and safety of 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 vs. 0.9% NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis: The CRYSTMA Sstudy // Crit Care. 2012. 16: R94.
10. Perner A., Haase N., Guttormsen A.B. et al. 6S Trial Group; Scandinavian Critical Care Trials Group: Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis // New Engl. J. Med. 2012. Vol. 367. P. 124–134.
11. Ranieri V.M., Rubenfeld G.D., Thompson B.T. et al. Acute respiratory distress syndrome: The Berlin definition // JAMA. 2012. Vol. 307. P. 2522–2533.
12. Odetola F.O., Gebremariam A., Freed G.L. Patient and hospital correlates of clinical outcomes and resource utilization in severe pediatric sepsis // Pediatrics. 2007. Vol. 119. P. 487–494.
13. Dunser M.W., Festic E., Dondorp A. et al. Recommendations for sepsis management in resource-limited settings // Int. Care Med. 2012. Vol. 38. P. 557–574.
14. Cam B.V., Tuan D.T., Fonsmark L. et al. Randomized comparison of oxygen mask treatment vs. nasal continuous positive airway pressure in dengue shock syndrome with acute respiratory failure // J. Trop. Pediatr. 2002. Vol. 48. P. 335–339.
15. Brierley J., Carcillo J.A., Choong K. et al. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine // Crit. Care Med. 2009. Vol. 37. P. 666–688.
16. Russell N.E., Pachorek R.E. Clindamycin in the treatment of streptococcal and staphylococcal toxic shock syndromes // Ann. Pharmacother. 2000. Vol. 34. P. 936–939.
17. Ananthakrishnan A.N. Clostridium difficile infection: Epidemiology, risk factors and management // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2011. Vol. 8. P. 17–26.
18. Папаян А.В., Цибульский Э.Л. Острые токсикозы в раннем детском возрасте. – Л.: Медицина, 1984. – 232 с.
19. Randolph A.G. Management of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome in children // Crit. Care Med. 2009. Vol. 37. P. 2448–2454.
20. Ten I.S., Anderson M.R. Is high-frequency ventilation more beneficial than low-tidal volume conventional ventilation? // Respir. Care Clin. North Amer. 2006. Vol. 12. P. 437–451.
21. Ben Jaballah N., Khaldi A., Mnif K. et al. High-frequency oscillatory ventilation in pediatric patients with acute respiratory failure // Pediatr. Crit. Care Med. 2006. Vol. 7. P. 362–367.
22. Carcillo J.A., Doughty L., Kofos D. et al. Cytochrome P450 mediated drug metabolism is reduced in children with sepsis-induced multiple organ failure // Int. Care Med. 2003. Vol. 29. P. 980–984.
23. Vlasselaers D., Milants I., Desmet L. et al. Intensive insulin therapy for patients in paediatric intensive care: A prospective, randomized controlled study // Lancet. 2009. Vol. 373. P. 547–556.

## Авторы

**КОНТАКТНОЕ лицо:**  
**ЛЕКМАНОВ**  
**Андрей Устинович**

Доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения анестезиологии и терапии критических состояний ФГБУ «Московский НИИ педиатрии и детской хирургии» Минздрава России. 125412, г. Москва, Талдомская, д. 2. Тел.: (499) 256-11-87. E-mail: aulek@rambler.ru.