

От редакции

Уважаемые коллеги! Своевременная диагностика сепсиса является важнейшей проблемой. Несмотря на достигнутые успехи, которые позволили существенно снизить показатели летальности, в настоящее время от сепсиса погибает каждый 10-й ребенок и каждый 4-й взрослый пациент. Каждый час отсроченной антиинфекционной терапии сопровождается повышением летальности на 9%. Считаю целесообразным в очередной раз сконцентрировать внимание детских врачей на диагностике сепсиса, тяжелого сепсиса и септического шока.

С уважением, ведущий рубрики, профессор Р. Ф. Тепаев.

Р.Ф. Тепаев

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Диагностика и лечение сепсиса и септического шока у детей

Контактная информация:

Тепаев Рустам Фаридович, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отделения анестезиологии — реанимации Научного центра здоровья детей РАМН, профессор кафедры педиатрии с курсом детской ревматологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 783-27-91, e-mail: rtepaev@inbox.ru

Статья поступила: 05.09.2010 г., принята к печати: 14.09.2010 г.

Сепсис является одной из ведущих причин летальности детей. Своевременная диагностика — важнейшее условие успешной терапии сепсиса. В работе представлены современные рекомендации по диагностике синдрома системного воспалительного ответа, сепсиса, тяжелого сепсиса, септического шока; изложены основные положения по ведению и лечению тяжелого сепсиса и септического шока у детей.

Ключевые слова: синдром системного воспалительного ответа, сепсис, септический шок, дети.

Своевременная диагностика сепсиса является важнейшей проблемой. Несмотря на достигнутые успехи, которые позволили существенно снизить показатели летальности, в настоящее время от сепсиса погибает каждый 10-й ребенок и каждый 4-й взрослый пациент [1, 2]. Каждый час отсроченной антиинфекционной терапии сопровождается повышением летальности на 9%. Считаю целесообразным в очередной раз сконцентрировать внимание детских врачей на диагностике сепсиса, тяжелого сепсиса и септического шока.

В 1914 г. Х. Шёлтмюллер дал определение: «Септицемия — это состояние микробной инвазии от входных ворот в кровоток, вызывающей проявления болезни». На протяжении многих последующих лет определение претерпело незначительные изменения. Необходимо отметить, что оба термина: сепсис и септицемия — клиниче-

ские состояния, ассоциируемые нами с бактериемией. Однако менее половины пациентов с клиническими проявлениями сепсиса имеют положительные результаты культуральных микробиологических исследований. Кроме того, не у всех пациентов с подтвержденной бактериемией отмечается клиническая картина септического процесса. Открытие эндогенных медиаторов, опосредующих иммунологические реакции, привело к пониманию патогенеза сепсиса, развивающегося не просто в результате непосредственного воздействия микроорганизма, а в связи с активацией защитных механизмов макроорганизма.

Микроорганизмы (слайд 1), а точнее такие патогенассоциированные молекулы, как эндотоксин (или липополисахарид) грамотрицательных бактерий, липотейхоевая кислота грамположительных бактерий, пептидогликаны

R.F. Tepaev

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Diagnostics and treatment of the sepsis and septic shock in children

Sepsis is one of the leading causes of mortality in children. Timely diagnosis is the most important condition of successful therapy for sepsis. The work provides modern recommendations for diagnosis of the systemic inflammatory response syndrome, sepsis, severe sepsis, septic shock, sets out key guidelines for administering and treating severe sepsis and septic shock in children.

Key words: systemic inflammatory response syndrome, sepsis, septic shock, children.



как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий, маннаны грибов, ДНК и РНК вирусов в процессе формирования нормального иммунного ответа запускают разнообразные эффекторные механизмы:

- продукцию провоспалительных медиаторов, таких как цитокины и хемокины;
- рекрутмент клеточных элементов иммунной системы;
- активацию адаптивной иммунной системы;
- регуляцию острого иммунного ответа в контексте сохранности собственных тканей.

Начальным этапом активации врожденного иммунитета является синтез *de novo* полипептидов, называемых цитокинами, способных вызывать разнообразные реакции различных клеточных линий, иммунных эффекторов, гладких мышц сосудов и паренхиматозных клеток. В патогенезе сепсиса наиболее значимыми являются фактор некроза опухоли (TNF), интерлейкины (IL 1, IL 6, IL 8), опосредующие развитие септического шока. Связывание цитокинов с соответствующими рецепторами приводит к активации сигнального каскада воспалительного ответа с развитием следующих процессов: лейкоцитарно-эндотелиальной адгезии, активации прокоагулянтного потенциала крови, индукции синтеза оксида азота с развитием, в конечном счете, гипоперфузии тканей с развитием полиорганной недостаточности. При отсутствии своевременной диагностики и адекватной терапии септический шок неминуемо заканчивается летальным исходом. Тем не менее, своевременная диагностика сепсиса до сих пор остается трудной задачей. В настоящее время для диагностики и стратификации пациентов по груп-

пам риска, оценки эффективности терапии предлагается более 1000 биологических молекул.

Интерпретация понятия «сепсис» продолжается на протяжении десятилетий. Важный шаг в понимании обсуждаемой проблемы был сделан в 1992 г. специалистами The American College of Chest Physicians (ACCP) и Society of Critical Care Medicine (SCCM). На совместной согласительной конференции впервые было дано определение синдрома системного воспалительного ответа, сепсиса, тяжелого сепсиса и септического шока [3].

Синдром системного воспалительного ответа (Systemic inflammatory response syndrome — SIRS) манифестирует как минимум двумя из указанных состояний (слайд 2).

Слайд 2.

Синдром системного воспалительного ответа (минимум два из указанных состояний):

- **ЧСС** более 90 ударов в минуту.
- **Тахипноэ** — более 20 дыханий в минуту, или $PaCO_2$ менее чем 32 mm Hg.
- **Лейкоцитоз** более $12,0 \times 10^9/L$, или лейкопения менее $4,0 \times 10^9/L$, или более 10% палочкоядерных нейтрофилов.
- **Температура** выше $38^\circ C$ или ниже $36^\circ C$.

Определение синдрома системного воспалительного ответа остается неизменным по настоящее время; характеристика сепсиса претерпела изменения; кроме того, даны рекомендации по диагностике указанного синдрома у детей.

Последняя редакция была принята на Международной согласительной конференции педиатров по сепсису в 2005 г. (International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics) [4].

Слайд 3.

Синдром системного воспалительного ответа у детей

- **ЧСС** — более 2 SD выше возрастной нормы, или у детей раннего возраста брадикардия менее десятого перцентиля от возрастной нормы.
- **Температура** тела, измеренная орально, ректально, через катетер Foley или через центральный венозный катетер более 38,5°C или менее 36°C.
- **Тахипноэ** — более 2 SD выше возрастной нормы или необходимость механической вентиляции, не связанная с нейромышечными заболеваниями или с использованием анестезии.
- **Лейкоцитоз** или лейкопения, не связанные с химиотерапией, или > 10% палочкоядерных нейтрофилов.

Pediatr Crit Care Med. 2005 Jan; 6(1): 2–8

Необходимо отметить, что в модифицированной для детей (слайд 3) характеристике синдрома системного воспалительного ответа указанные критерии обладают низкой специфичностью, интерпретировать их следует строго в клиническом контексте.

Слайд 4.

Сепсис — это системный воспалительный ответ на предполагаемую или подтвержденную инфекцию (культуральными, микроскопическими или ПЦР-методами) или клинический синдром, патогномоничный для инфекции.

Тяжелый сепсис определяется как сепсис с органическими дисфункциями, вызванными гипоперфузией, и/или с повышением сывороточного лактата более 4 ммоль/л; другие проявления включают олигоурию (менее 0,5 мл/кг в час) и нарушения сознания.

Pediatr Crit Care Med. 2005 Jan; 6(1): 2–8

Сепсис (слайд 4) — это системный воспалительный ответ на предполагаемую или подтвержденную инфекцию (культуральными, микроскопическими или ПЦР-методами) или клинический синдром, патогномоничный для инфекции. Специфические доказательства инфекции включают: наличие лейкоцитов в потенциально стерильных жидкостях (таких, как ликвор), доказательство перфорации кишечника (свободный воздух в брюшной полости при рентгенологическом или КТ исследовании, проявления острого перитонита), петехии, пурпура или фульминантная пурпура.

При наиболее тяжелом варианте течения сепсиса, кроме указанных на слайде 3 проявлений, отмечаются олигоурия (менее 0,5 мл/кг в час) и разная степень выраженности нарушения сознания.

Присутствие двух или более критериев системного воспалительного ответа без проявлений очевидной инфекции можно расценивать как синдром системного воспалительного ответа. Сочетание синдрома системного воспалительного ответа с органическими дисфункциями определяется как «тяжелый синдром системного воспалительного ответа».

Специфические критерии органических дисфункций у детей представлены на слайдах 5–8.

Слайд 5.

Кардиоваскулярные дисфункции (после инфузии как минимум 40 мл/кг)

- **Артериальная гипотензия:** снижение систолического давления < 2 SD, или необходимость использования вазопрессоров, или 2 критерия:
 - **необъяснимый метаболический ацидоз** с дефицитом оснований > 5 mEq/L;
 - **лактат-ацидоз:** сывороточный лактат > 2 норм;
 - **олигоурия** (< 0,5 мл/кг в час);
 - **симптом «белого пятна»** > 5 сек;
 - **разница между центральной и периферической температурой** > 3°C.

Pediatr Crit Care Med. 2005 Jan; 6(1): 2–8

Слайд 6.

Респираторные дисфункции (при отсутствии заболеваний сердца с цианозом или диагностированных хронических заболеваний легких):

- острое повреждение легких $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$, или
- гиперкапническая дыхательная недостаточность, $\text{PaCO}_2 > 20$ мм рт. ст., или
- потребность в кислороде более чем $\text{FiO}_2 0,5$ для поддержания $\text{SatO}_2 \geq 92\%$.

Pediatr Crit Care Med. 2005 Jan; 6(1): 2–8

Слайд 7.

Неврологические дисфункции

Glasgow Coma Score (GCS) ≤ 11 , или изменения сознания со снижением на 3 и более пунктов по шкале GCS у пациентов с развивающимся торможением.

Гематологические дисфункции

- Число тромбоцитов < $80 \times 10^9/\text{L}$, или падение числа тромбоцитов на 50% и более от максимальных значений у пациентов с хронической тромбоцитопенией, или
- $\text{MNO} > 2$;
- ДВС-синдром.

Pediatr Crit Care Med. 2005 Jan; 6(1): 2–8

Слайд 8.

Почечные дисфункции

- повышение сывороточного креатинина ≥ 2 раза от возрастной нормы, или 2-кратное повышение от базовых значений у пациентов с хронической почечной недостаточностью.

Печеночные дисфункции (для детей старше 1 месяца)

- Общий сывороточный билирубин ≥ 4 mg/dl, или
- аланинаминотрансфераза (АЛТ) ≥ 2 норм.

Pediatr Crit Care Med. 2005 Jan; 6(1): 2–8

Диагноз «септический шок» определяется как сепсис в сочетании с гипотензией после агрессивного восполнения жидкости (40 мл/кг кристаллоидов).

Переходим от вопросов диагностики к вопросам терапии (слайды 9–12). Необходимо отметить, что обсуждаемые рекомендации (Surviving Sepsis Campaign: International

Слайд 9.

Антибактериальная терапия

- Следует назначать в течение 1 часа после идентификации тяжелого сепсиса и получения образцов для микробиологического исследования (grade 1D).
- Для культуральных исследований необходимо как минимум два образца крови, как минимум по одному образцу из медицинских инструментов, установленных чрезкожно или в сосудистом русле, образцы мочи, ликвора, секрет трахеобронхиального дерева и другие биологические жидкости, которые могут быть источником инфекции.
- Инициальная эмпирическая антиинфекционная терапия должна включать одно (или более) лекарственное средство, которое обладает активностью против наиболее вероятного патогена, способное обеспечить адекватную концентрацию в предполагаемом источнике сепсиса (grade 1B).
- Если предполагаемым возбудителем сепсиса является *Pseudomonas*, рекомендуется комбинированная антибактериальная терапия (grade 2D).
- Рекомендуется комбинированная антибактериальная терапия для пациентов с нейтропенией (grade 2D).
- Эмпирическая терапия не должна продолжаться более 3–5 дней. При получении результатов микробиологических исследований необходимо провести деэскалацию антибактериальной терапии.
- Рекомендуемая продолжительность антибактериальной терапии — 7–10 дней. Более длительная терапия целесообразна у пациентов с неудовлетворительным клиническим ответом, несанированными очагами инфекции, с иммунодефицитами и нейтропенией.

Деэскалация терапии, т.е. сужение спектра, а также ограничение ее продолжительности, позволяет уменьшить число побочных эффектов, в том числе суперинфекций, таких как *Candida sp.*, *Clostridium difficile*, *vancomycin-resistant Enterococcus faecium*.

Слайд 10.

Механическая вентиляция легких (МВЛ):

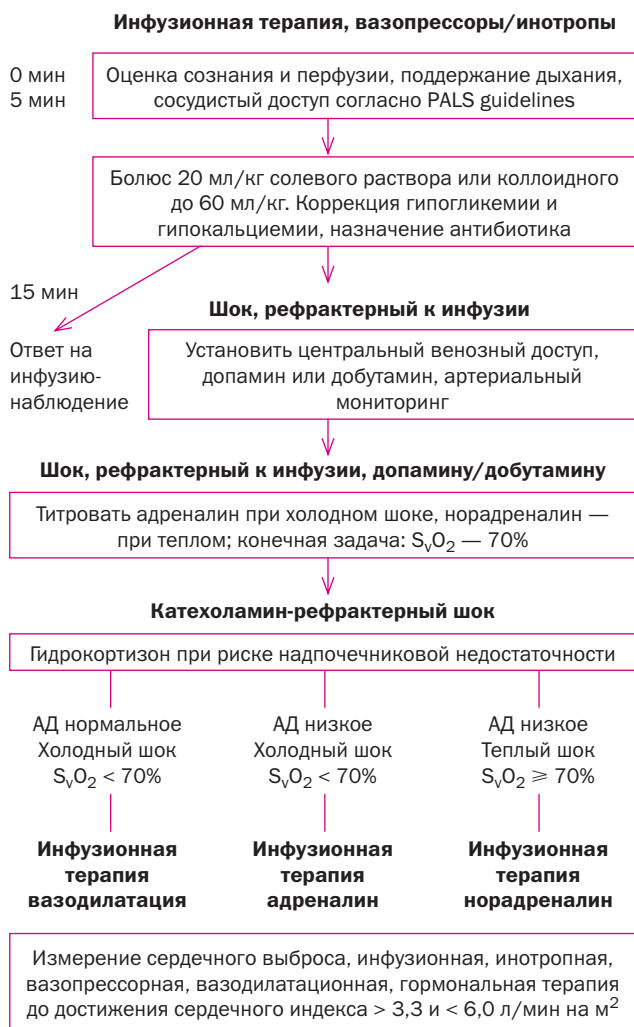
- Не следует превышать дыхательный объем более 6 мл/кг массы тела у пациентов с острым повреждением легких (ОПЛ, $PaO_2/FiO_2 \leq 300$), или респираторным дистресс-синдромом (РДС, $PaO_2/FiO_2 \leq 200$).
- Давление плато не должно превышать 30 см водного столба (grade 1C).
- Для минимизации давления плато и дыхательного объема допустима гиперкапния у пациентов с ОПЛ/РДС (grade 1C).
- У пациентов с ОПЛ/РДС необходимо использовать положительное давление в конце выдоха с целью предотвращения экспираторного коллапса легких (grade 1C).
- МВЛ должна проводиться в положении с возвышенным головным концом для снижения риска аспирации и развития вентилятор-ассоциированной пневмонии (grade 1B).
- Для снижения длительности МВЛ и пребывания в отделении реанимации рекомендуется консервативная инфузионная терапия при отсутствии признаков гипоперфузии (grade 1C).

Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2008) по лечению тяжелого сепсиса и септического шока являются усовершенствованными рекомендациями 2004 г. Их разработали в 2008 г. 55 международных экспертов, принимавших участие в международном проекте организации «Surviving Sepsis Campaign» [5].

Инициальная инфузионная терапия включает болюсное введение кристаллоидов из расчета 20 мл/кг в течение 5–10 мин с мониторингом сердечного выброса, включая ЧСС, диурез, симптом «белого пятна», уровень сознания (grade 2C). Не установлено статистически достоверных различий в выживаемости при использовании в качестве стартового раствора коллоидов или кристаллоидов. Дефицит жидкости может достигать 40–60 мл/кг и более. Однако темп инфузионной терапии должен быть снижен в случае клинических проявлений адекватного наполнения сердца без проявления гемодинамической стабилизации; кроме того, гепатомегалия может свидетельствовать о перегрузке жидкостью.

Вазопрессоры/инотропы. В педиатрической практике допамин является препаратом выбора при артериальной гипотензии, рефрактерной к агрессивной инфузионной терапии (grade 2C). Вазопрессорная терапия, необходимая для поддержания перфузионного давления, может требоваться даже до полной коррекции гиповолемии. У детей с тяжелым сепсисом возможны следующие гемодинамические варианты: низкий сердечный выброс и высокое сосудистое сопротивление, высокий сердечный выброс и низкое сосудистое сопротивление, низкий сердечный выброс и низкое сосудистое сопротивление. В случае низкого сердечного выброса и высокого сосудистого сопротивления, клинически проявляющиеся холодными конечностями, симптомом «белого пятна», оли-

Слайд 11.



гоурией и нормальным артериальным давлением после восполнения жидкости следует использовать добутамин (grade 2C). При допамин-рефрактерном шоке необходимо титровать адреналин или норадреналин. В случае персистирующего низкого сердечного выброса и высокого сосудистого сопротивления целесообразно использовать вазодилататоры.

Стероиды. Гидрокортизон следует включать в терапевтический план у детей с артериальной гипотензией,

Слайд 12.

Цель интенсивной терапии при септическом шоке:

- нормализация ЧСС без дефицита пульса;
- симптом «белого пятна» < 2 секунд;
- теплые конечности;
- диурез более 1 мл/кг в час;
- нормализация сознания;
- сатурация смешанной венозной крови — $SvO_2 \geq 70\%$.

рефрактерной к катехоламинам, а также в случае предполагаемой или доказанной надпочечниковой недостаточности (grade 2C). В группу риска включают детей с септическим шоком и пурпурой, ранее получавших стероиды по поводу хронических болезней, с патологией надпочечников или гипоталамо-гипофизарной зоны. В подобных ситуациях рекомендуется стресс-доза гидрокортизона 50 мг/ m^2 в сут.

Активированный протеин С не рекомендуется использовать у детей с септическим шоком (grade 1B). Рандомизированными исследованиями не установлено достоверного снижения летальности пациентов, отмечен рост гемокоагуляционных расстройств.

Профилактику тромбоза глубоких вен целесообразно проводить у пациентов с тяжелым сепсисом в постпубертатном возрасте (grade 2C). У 25% детей с бедренными катетерами диагностируются катетер-ассоциированные тромбозы глубоких вен. Рекомендуется использовать гепаринизацию катетеров.

Профилактика стрессовых язв (рекомендации без градации). Коагулопатия и механическая вентиляция легких являются факторами риска развития клинически значимых гастроэнтерестинальных кровотечений. Для профилактики рекомендуется использовать H2 блокаторы.

Заместительная почечная терапия (рекомендации без градации). Продленная вено-венозная гемофильтрация должна использоваться у детей с анурией, тяжелой олигоурией, предпочтительно до развития тяжелого синдрома капиллярной утечки.

Контроль гликемии (рекомендации без градации). Установлено, что гипергликемия, гипогликемия, нестабильный уровень гликемии у детей в критических состояниях ассоциируются с удлинением времени нахождения в отделениях интенсивной терапии и повышением летальности. У взрослых пациентов рекомендуется поддерживать уровень глюкозы < 8 ммоль/л. В педиатрической практике нет исследований, анализирующих эффективность строгого гликемического контроля с использованием инсулина. Не установлен оптимальный уровень глюкозы. В связи с этим, при проведении инсулинотерапии необходим мониторинг гликемии с учетом пагубных последствий гипогликемии.

Седация/аналгезия. При проведении механической вентиляции легких у детей с сепсисом рекомендуется использовать седацию (grade 1D), избегая длительного использования пропофола, учитывая риск развития фатального метаболического ацидоза.

Экстракорпоральную мембранную оксигенацию крови (ЭКМО) целесообразно использовать при рефрактерном септическом шоке и/или дыхательной недостаточности, неподдающейся терапии стандартными протоколами (grade 2C).

Внутривенные иммуноглобулины. В лечении детей с тяжелым сепсисом целесообразно использовать поликлональные иммуноглобулины (grade 2C). Ниже приведены данные самой масштабной в этой области работы К. Kreutmanna и соавт., иллюстрирующей этот тезис [6]. В мета-анализ были включены все опублико-



Синупрет®



Целебная сила растений против насморка и синусита

- Устраняет отек и воспаление
- Снимает заложенность носа
- Обладает противовирусным действием
- Рекомендован с 2-х летнего возраста




BIONORICA®
The phytoneering company

БИОНОРИКА, Германия

Тел./факс: (495) 502-90-19

<http://www.bionorica.ru>

e-mail: bionorica@co.ru

ванные рандомизированные контролируемые исследования по поливалентным иммуноглобулинам для лечения сепсиса или септического шока у взрослых, детей и новорожденных. Проанализировано 27 исследований с общим числом пациентов — 2 202. Установлено снижение относительного риска летальности на 15% в группе пациентов (дети и взрослые), получавших стандартные поливалентные иммуноглобулины, и на 34% — в группе, получавшей поливалентный иммуноглобулин, обогащенный IgG, IgM, IgA. У новорожденных аналогичные показатели составили 37 и 50%. Вывод авторов: поливалентные иммуноглобулины способствуют снижению летальности при сепсисе и септическом шоке, наилучшие результаты получены при назначении поливалентного иммуноглобулина.

Заключение

Представленные в лекции данные по диагностике и лечению сепсиса являются плодом разработок ведущих экспертов в области интенсивной терапии сепсиса у детей и взрослых пациентов. Рекомендации, основанные на принципах доказательной медицины, касаются важнейших аспектов ведения пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком. Соблюдение вышеизложенных рекомендаций приводит к повышению показателей выживаемости у пациентов с данной патологией [7], что, несомненно, является стимулом для дальнейшего совершенствования и популяризации рекомендаций Surviving Sepsis Campaign.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. DuPont H.L., Spink W.W. Infections due to Gram-negative organisms: Analysis of 860 patients with bacteremia at the University of Minnesota Medical Center, 1958–1966 // *Medicine*. — 1969; 48: 307–332.
2. Stoll B.J., Holman R.C., Schuchat A. Decline in sepsis-associated neonatal and infant deaths in the United States, 1979 through 1994 // *Pediatrics*. — 1998; 102: 18.
3. Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B. et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine // *Chest*. — 1992; 101 (6): 1644–55.
4. Goldstein B., Giroir B., Randolph A. et al. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics // *Pediatr. Crit. Care Med*. — 2005; 6: 2–8.
5. Dellinger R.P. et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008 // *Intensive Care Med*. — 2008; 34 (1): 17–60.
6. Kreymann K.G. et al. Use of polyclonal immunoglobulins as adjunctive therapy for sepsis or septic shock // *Crit. Care Med*. — 2007; 35 (12): 2677–2685.
7. Levy M., Mitchell M. et al. The Surviving Sepsis Campaign: Results of an international guideline — based performance improvement program targeting severe sepsis // *Crit. Care Med*. — 2010; 38 (2): 367–374.