

Лекманов А.У., Миронов П.И.

## КОММЕНТАРИИ К МАТЕРИАЛАМ SURVIVING SEPSIS CAMPAIGN-012

ГБУ «МНИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава России», Москва;  
ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России», Уфа

Lekmanov A.U., Mironov P.I.

## COMMENT TO SURVIVING SEPSIS CAMPAIGN-2012

The Moscow Research Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery; Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia, Ufa

**Резюме**

В статье приведены комментарии к опубликованным клиническим рекомендациям Surviving Sepsis Campaign-2012 по диагностике и лечению пациентов с тяжелым сепсисом/шоком. Особое внимание уделено проблемам педиатрического сепсиса. Авторы делают заключение, что соблюдение основных элементов диагностики и лечения сепсиса в педиатрии способно повысить эффективность интенсивной терапии и улучшить выживаемость детей при сепсисе.

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

К сожалению, в России практически отсутствуют доказательные исследования по диагностике и лечению сепсиса, тяжелого сепсиса и септического шока как у взрослых, так и у детей. Большинство отечественных работ можно рассматривать в качестве экспертного заключения. Некоторое исключение относительно хирургического сепсиса представляет собой коллективная монография под руководством В.С. Савельева и Б.Р. Гельфанда [1], хотя и она во многом опирается на зарубежные данные. Это вовсе не связано с тем, что отечественные специалисты уступают в классе зарубежным. Это определяется прежде всего организационными сложностями нашей медицины – до сегодняшнего дня мы не имеем даже эпидемиологических данных по сепсису в России. Немалую роль играют и экономические причины: для организации рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ) требуются не только квалифицированные специалисты (они-то в нашей стране есть), но и существенные финансовые расходы для их проведения, поэтому мы вынуждены пользоваться зарубежными руководствами и протоколами, а также собственным клиническим опытом.

**Abstract**

The article presents the comments to published clinical guidelines Surviving Sepsis Campaign 2012 for the diagnosis and treatment of patients with severe sepsis/shock. Particular attention is paid to the problems of pediatric sepsis. The authors concluded that adherence to the basic elements of diagnosis and treatment of sepsis in pediatric patients is able to increase the efficiency of intensive therapy and improve child survival in sepsis.

**Key words:** sepsis, clinical guidelines, children

Прежде всего необходимо отметить, что даже определения сепсиса, согласно дефинициям согласительной конференции [2], в нашей стране придерживаются в основном анестезиологи-реаниматологи, да и то не все, хотя приемлемость данной терминологии для отечественных педиатрических отделений интенсивной терапии подтверждена в мультицентровом исследовании [3]. Это вносит существенные разногласия как при постановке диагноза и организации интенсивной терапии, особенно когда это не хирургические пациенты, так и при патолого-анатомическом исследовании.

Вместе с тем мы должны хорошо понимать, что понятие «сепсис» представляет собой не заболевание и не синдром. Как правильно отмечает профессор Золт Мольнар из Венгрии, сепсис – это консенсус (лат. *consensus* – согласие), т. е. способ принятия решений при отсутствии принципиальных возражений у большинства заинтересованных лиц, принятие решения или текста договора на международных конференциях и в международных организациях на основе общего согласия участников без проведения формального голосования.

Тем не менее зарубежные эпидемиологические исследования показали, что летальность у пациентов с сепсисом, особенно тяжелым сепсисом и септическим шоком, остается на высоком уровне. Так, по данным Quenot и соавт. [4] в результате проспективного мультицентрового исследования в 14 ОРИТ во Франции 28-дневная смертность среди пациентов с септическим шоком составила 42%.

Nesslerer и соавт. [5] выявили, что 6-месячная смертность среди 96 пациентов после перенесенного септического шока составила 45%.

Повышение выживаемости было отмечено среди больных циррозом печени и септическим шоком [6]. Если в 1997–2004 гг. госпитальная выживаемость составляла 17%, в 2005–2010 гг. она увеличилась до 40%.

Очень интересные данные приводят Cuthbertson и соавт. [7], которые провели когортный проспективный аудит среди 26 взрослых ОРИТ Шотландии по смертности и качеству жизни среди пациентов после перенесенного тяжелого сепсиса через 3,5 и 5 лет. Результаты показали, что смертность через 3,5 года составила 58% и 61% через 5 лет. При этом большинство больных, выживших после перенесенного тяжелого сепсиса, были удовлетворены свои нынешним качеством жизни, хотя их качество жизни было, несомненно, ниже, чем у их сверстников, не перенесших сепсис.

Большое исследование [8] было проведено в ОРИТ 24 стран у больных с тяжелым сепсисом. Всего в исследование было включено 7022 пациента. Средняя госпитальная летальность среди всех стран составила 49,2%. Однако размах летальности составил от 30,6% в Новой Зеландии до 80,4% в Алжире.

У детей в педиатрических ОРИТ Японии, по данным национального регистра [9], смертность при тяжелом сепсисе и септическом шоке составила 19%.

Интересные данные приведены в исследовании Jaramillo-Bustamante и соавт. [10], изучавших эпидемиологию сепсиса в педиатрических ОРИТ Колумбии. Всего был включен 1051 пациент, из них 56% детей до 2-х лет, 76% детей проживали в неблагополучных социально-экономических регионах страны. Септический шок выявлен у 48%, тяжелый сепсис – у 25% и сепсис – у 27%. Смертность по всем группам в среднем составляла

18%, причем наиболее важными факторами риска смертности были возраст до 2-х лет, наличие шока или полиорганной дисфункции и сепсис, вызванный грамотрицательной флорой.

Приведенные выше исследования – это работы последнего года. Не вдаваясь в тщательный анализ этих публикаций, нам хотелось бы еще раз отметить, что летальность пациентов с сепсисом и, особенно, с тяжелым сепсисом и септическим шоком к моменту публикаций материалов SSC12 остается очень высокой и у взрослых, и у детей. Очевидно, что летальность в значительной мере связана с социально-экономическим развитием регионов и уровнем оказания медицинской помощи, хотя даже в индустриально развитых странах летальность остается высокой.

Отчего же умирают пациенты с сепсисом? Анализ результатов патолого-анатомического исследования 235 пациентов, поступивших в ОРИТ с диагнозом сепсис/септический шок [11], показал, что основными причинами смерти были синдром полиорганной дисфункции (51,5%) и неконтролируемая сердечно-сосудистая недостаточность (35,3%). При этом результаты аутопсии показали, что у 80% пациентов после лечения сепсиса/септического шока оставались септические очаги, у 50% выявлена сердечная патология. В связи с этим авторы делают заключение, что следует направлять больше диагностических, терапевтических и научных изысканий для идентификации и контроля у пациентов с сепсисом и септическим шоком.

С позиций медицины, основанной на доказательствах, на сегодняшний день в качестве ее вершины считаются РКИ. Однако появляются сообщения, что это не совсем так. Статья известного специалиста по интенсивной медицине и сепсису Жана-Луи Винсанта, опубликованная в 2010 г. в журнале «Critical Care Medicine» [12], называется «Мы должны отказаться от рандомизированных контролируемых исследований в отделениях интенсивной терапии». Автор подчеркивает, что внедрение рекомендаций многих РКИ в реальную клиническую практику не продемонстрировали ожидаемого эффекта, несмотря на приемлемую доказательность этих РКИ.

Ему вторит статья Kampmeier и соавт. [13], опубликованная в 2011 г., в которой авторы указывают, что в реаниматологии РКИ не смогли продемон-

стрировать улучшение выживаемости, несмотря на обнадеживающие результаты экспериментальных и II фазы клинических исследований. Трудности в переводе РКИ в лечебные рекомендации могут быть одной из причин, почему смертность от септического шока по-прежнему составляет в среднем 40–60%.

Обратимся к рекомендациям SSC12. При рассмотрении позиций инфузионной терапии в рекомендациях указано, что «мы не рекомендуем использование гидроксипроксиэтилкрахмалов (ГЭК) для жидкостной ресусцитации при тяжелом сепсисе и септическом шоке» (градация очень высокая – 1B). При этом указываются основные ссылки на РКИ CRYSTMAS и CHEST.

Посмотрим, что указано в этих исследованиях:

Исследование CRYSTMAS [14]: ресусцитация с помощью ГЭК 130/0,4 была связана с меньшим временем для гемодинамической стабилизации. При этом отсутствовала разница по развитию острой почечной недостаточности, частоте использования почечно-заместительной терапии и **смертности** в сравнении с группой пациентов, у которых для жидкостного возмещения использовали 0,9%-ный хлорид натрия.

Исследование CHEST [15] проведено совместно с обществом по интенсивной терапии Австралии и Новой Зеландии. В исследовании подвергнуты анализу результаты лечения 7000 пациентов. И в этом исследовании не было выявлено разницы 90-дневной **смертности** у гетерогенной группы критических больных при сравнении применения для инфузии ГЭК 130/0,40 и 0,9%-ного раствора хлористого натрия. Следует отметить, что необходимость в проведении почечно-заместительной терапии была выше среди пациентов, получавших ГЭК или кристаллоид (7,0% в сравнении с 5,8%,  $p=0,04$ ).

В работе Muller и соавт. [16] оценивали риск развития почечной дисфункции в первые 24 ч у 379 пациентов с тяжелым сепсисом и /или септическим шоком при инфузии или ГЭК 130/0,4 (10% пациентов), или кристаллоидов (17% пациентов), или ГЭК и кристаллоидов (73%). На основании проведенных исследований авторы делают заключение: хотя более чем 80% пациентов с тяжелым сепсисом и /или септическим шоком в первые 24 ч получали ГЭК 130/0,4, это не было связано с почечной дисфункцией.

Последние статьи из российских клиник, наиболее успешно занимающихся сепсисом у взрослых, также рекомендуют применение крахмалов. «На сегодняшний день наиболее совершенным коллоидом может быть признан ГЭК 130/0,4 – он обеспечивает 100%-ный волевический эффект». Это из монографии 2013 г. под редакцией Б.Р. Гельфанда [17]. В методическом письме В.А. Руднова и Ф.Н. Брезгина [18] также указано: «Препаратом выбора из катехоламинов является норадреналин, введение которого начинают параллельно с инфузионной терапией кристаллоидами, с последующим добавлением коллоидов в виде ГЭК 130/0,4 или гелофузина».

С 2006 по 2009 г. в 11 странах проведено мультицентровое европейское исследование среди 1130 детей по применению ГЭК третьей генерации для периоперационного возмещения [19]. Сделано заключение, что средние дозы ГЭК (существенно, что они составляли  $10,6 \pm 5,8$  мл/кг) для объемного замещения безопасны даже для новорожденных и грудничков. Вероятность серьезных побочных реакций – менее 0,3%. При этом отмечено, что следует соблюдать осторожность у пациентов с почечной дисфункцией и повышенным риском кровотечения

Собственный многолетний опыт применения крахмалов последней генерации [20] у различных категорий критически больных детей, в том числе с сепсисом/септическим шоком, свидетельствует об их высокой эффективности и безопасности.

Аналогичные данные касаются, например, и параметров контроля центрального венозного давления (ЦВД), которые предлагаются в качестве целевых точек при проведении инфузионной терапии при тяжелом сепсисе/септическом шоке и детей и взрослых. Между тем многие исследования, в том числе детей [21], свидетельствуют о том, что ЦВД не соответствует жидкостной нагрузке.

В рекомендациях SSC12 не рекомендовано использовать внутривенные иммуноглобулины при сепсисе, тяжелом сепсисе/шоке. В то же время отечественные рекомендации [22] считают показанным внутривенное применение поликлонального иммуноглобулина детям с тяжелым сепсисом, особенно у новорожденных.

В чем же причины таких разночтений при проведении РКИ? Мы считаем, что прежде всего это

связано со значительной гетерогенностью пациентов с сепсисом:

1. Источники инфекции (абдоминальный, респираторный, мочевого, ожоговый и т. д.).
2. Состояние макроорганизма.
3. Пациенты различного возраста.
4. Различия в исходном состоянии пациентов.
5. Различия в микробиологии сепсиса (бактериальный грам+ и грам-, грибковый, вирусный, их комбинация).
6. Существенную роль играют используемые дозировки, сопутствующая терапия и т. д.

Следовательно, РКИ не являются абсолютными доказательствами эффективности и безопасности используемых методов диагностики и терапии. Как нам представляется, РКИ должны в большей степени предостерегать от использования методов терапии с недоказанным действием, например, столь популярных в нашей стране ранее ультрафиолетового облучения крови, запредельных доз при инфузии ГЭК, применения различных иммуномодуляторов и т. д., которые в былые годы получили достаточно широкое применение при лечении сепсиса у взрослых и детей.

И, наверное, стоит задуматься о том, так ли необходимо ли неукоснительное выполнение всех рекомендации, в частности некоторых положений SSC12?

Прежде всего необходимо убедиться в полезности их использования. Здесь нужно отметить, что выявлено такое важнейшее свойство соблюдения правил рекомендаций предыдущих версий SSC, которое заключается в том, что при следовании этим рекомендациям при сепсисе улучшается выживаемость пациентов с сепсисом [23]. Немаловажное значение играет возможность клиники выполнить рекомендации SSC12 в полном объеме и со скрупулезной точностью. При этом, как отмечают исследователи, наиболее трудными элементами выполнения рекомендаций были установка артериальной линии, измерение ЦВД и центральной венозной сатурации.

Достаточно неожиданные данные были приведены в статье из Португалии [24]. В ней сравнивали соблюдение рекомендаций Surviving Sepsis Campaign-2008 в течение 6 ч при поступлении пациентов в госпиталь в дневное (с 8:30 до 20:30) и ночное (с 20:30 до 8:30) время у 300 пациентов. Оказалось, что при сравнении ночь/день соблюде-

ние принципов введения антибиотиков в первые 3 ч было 33% против 18% ( $p=0,003$ ), ЦВД  $> 8$  мм рт. ст. 45 против 29% ( $p=0,021$ ), измерения и поддержания сатурации центральной венозной крови ( $SvcO_2$ )  $>70\%$  соответственно у 7 и 2% ( $p=0,082$ ). Важно отметить, что введение жидкости и вазопрессоров соблюдалось у всех пациентов. Таким образом, в дневное время соблюдение рекомендаций было по многим позициям существенно выше, чем в ночное время. Авторы объясняют эти неожиданные результаты тем, что в ночное время соотношение медсестра/пациент было выше, чем в дневное. При этом медицинские сестры более нацелены на выполнение рекомендаций.

В недавно опубликованных данных приведено сравнение использования рекомендаций SSC08 в ОРИТ США и Европы [25]. В исследование было включено 25375 пациентов. Госпитальная смертность была выше в Европе, а не в США (41,1 против 28,3%), средняя длительность пребывания в ОРИТ – 7,8 и 4,2 дня и в госпитале – 22,8 и 10,5 дней, т. е. больше в Европе, а не в США. Соблюдение рекомендаций было выше в США (41,1%), чем в Европе (28,3%).

Имеются исследования по соблюдению рекомендаций по диагностике и лечению сепсиса у детей. Так, в работе Raina Paul и соавт. [26] проведена оценка соблюдения правил руководства у 126 детей (14% с тяжелым сепсисом и 86% с септическим шоком). Повсеместное соблюдение руководства было низким, в частности в отношении скорости инфузии оно соблюдалось у 35% и введения инотропов у 37% пациентов. При этом авторы подчеркивают, что соблюдение принципов рекомендаций приводило к снижению длительности госпитализации более чем в 2 раза.

В другой работе Santschi и Leclerc [27] проведена оценка в 12 педиатрических ОРИТ из 5 франкоязычных стран по начальному менеджменту тяжелого сепсиса и соблюдению принципов SSC08. Было обнаружено, что только 2 элемента имели низкий уровень соблюдения рекомендаций: поддержание адекватного ЦВД и контроль гликемии. Другие составляющие рекомендаций соблюдались у более 90% детей с тяжелым сепсисом. Это касалось введения антибиотиков, быстрого жидкостного восстановления, введения катехоламинов и, если необходимо, стероидов. Наиболее существенные барьеры по соблюдению принципов SSC08 состоя-

ли в отсутствии мониторинга сатурации центральной венозной крови ( $ScvO_2$ ) и локальных письменных протоколов.

Таким образом, собственный и международный опыт убедительно показывают, что соблюдение рекомендаций приводит к улучшению диагностики и терапии взрослых и детей с сепсисом.

Проведенный анализ рекомендаций SSC–2012 (статья опубликована в этом номере журнала) также позволяет прийти к выводу, что соблюдение основных элементов диагностики и лечения сепсиса в педиатрии способно повысить эффективность интенсивной терапии и воздействовать на выживаемость при сепсисе детей.

### Список литературы

1. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение: Практическое руководство/Под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда. – М.: МИА, 2010. – 332 с.
2. Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B., Dellinger R.P., Fein A.M., Knaus W.A., Schein R.M., Sibbald W.J. 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. Vol. 101. P. 1644–1655.
3. Миронов П.И., Александрович Ю.С., Лекманов А.У. и др. Оценка валидности педиатрических шкал оценки тяжести состояния детей в многопрофильных отделениях интенсивной терапии// *Анестезиология и реаниматология*. 2009. № 1. С. 22–25.
4. Quenot, Binquet, Kara et al. The epidemiology of septic shock in French intensive care units: the prospective cohort EPISS study // *Critical Care*. 2013. P. 17.
5. Nesseler, Defontaine, Yoann Launey et al. Long-term mortality and quality of life after septic shock: a follow-up observational study // *Int. Care Med*. 2013. Vol. 39. P. 881–888.
6. Sauneuf, Champigneulle, Soummer et al. Increased survival of cirrhotic patients with septic shock // *Crit. Care*. 2013. Vol. 17.
7. Cuthbertson, Elders, Hall et al. Mortality and quality of life in the five years after severe sepsis // *Crit. Care*. 2013. Vol. 17.
8. Silva, Cavalcanti, Bugano et al. Do established prognostic factors explain the different mortality rate in ICU septic patients around the world? // *Minerva Anesth*. 2012. Vol. 78. P. 1215–1225.
9. Shime, Kawasaki, Saito et al. Incidence and risk factors for mortality in paediatric severe sepsis: results from the national paediatric intensive care registry in Japan // *Int. Care Med*. 2012. Vol. 38. P. 1191–1197.
10. Jaramillo-Bustamante M.-A., Fernández-Laverde, Bareño-Silva. Epidemiology of sepsis in pediatric intensive care units: First Colombian Multicenter Study // *Pediatr. Crit. Care Med*. 2012. Vol. 13, № 5. P. 501–508.
11. Torgersen, Moser, Luckner et al. Macroscopic Postmortem Findings in 235 Surgical Intensive Care Patients with Sepsis // *A&A*. 2009. Vol. 108. P. 1841–1847.
12. Vincent J.L. We should abandon randomized controlled trials in the intensive care unit // *Crit. Care Med*. 2010. Vol. 38 (10 Suppl.). S53–538.
13. Kampmeier T.G., Ertmer C., Rehberg S. Translational research in sepsis— an ultimate challenge? // *Exp. Transl. Stroke Med*. 2011. Vol. 14. P. 3–14.
14. Guidet B., Martinet O., Boulain T. et al. Assessment of hemodynamic efficacy and safety of 6% hydroxyethylstarch 130/0,4 vs. 0.9% NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis: The CRYSTMAS study // *Crit. Care*. 2012. Vol. 16.
15. Myburgh J.A., Finfer S., Bellomo R. et al. CHEST Investigators; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group: Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care // *New Engl. J. Med*. 2012. Vol. 367. P. 1901–1911.
16. Muller L., Jaber S., Molinari N. et al. Fluid management and risk factors for renal dysfunction in patients with severe sepsis and/or septic shock // *Crit. Care* 2012. Vol. 16.
17. Инфузионная терапия и парентеральное питание при сепсисе/Под ред. Б.Р. Гельфанда. – М., 2013.

18. Руднов В.А., Брезгин Ф.Н. Гемодинамическая поддержка при септическом шоке: Методическое пособие. – Екатеринбург, 2012.
19. *Simpelmann R., Kretz F.J., Luntzer R. et al.* Hydroxyethyl starch 130/0,42/6:1 for perioperative plasma volume replacement in 1130 children: Results of an European prospective multicenter observational postauthorization safety study (PASS) // *Paediatr. Anaesth.* 2012. Vol. 22. P. 371–378.
20. Лекманов А.У. Рациональная объемозамещающая терапия у детей // *Рос. вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии.* 2011. №3. С. 36–42.
21. *Renner J., Meybohm P., Gruenewald M. et al.* Global end-diastolic volume during different loading conditions in a pediatric animal model // *Anesth. Analg.* 2007. Vol. 105, №5. P. 1243–1249.
22. Лекманов А.У., Миронов П.И. Особенности диагностики и интенсивной терапии сепсиса у детей // *Сепсис: классификация, клинко-диагностическая концепция и лечение: Практическое руководство/Под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда.* – М.: МИА, 2010. С. 240–256.
23. *Levy M.M., Dellinger R.P., Townsend S.R. et al.* The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis // *Crit. Care Med.* 2010. Vol. 38. P. 367–374.
24. *Almeida M., Ribeiro O., Aragao I. et al.* Differences in compliance with Surviving Sepsis Campaign recommendations according to hospital entrance time: day versus night // *Crit. Care.* 2013. Vol. 17.
25. *Levy M., Artigas A., Phillips G. et al.* Outcomes of the Surviving Sepsis Campaign in intensive care units in the USA and Europe: a prospective cohort study // *Lancet. Infect. Dis.* 2012. Vol. 12. P. 919–924.
26. *Paul R., Neuman M., Monuteaux M., Melendez E.* Adherence to PALS Sepsis Guidelines and Hospital Length of Stay // *Pediatrics.* 2012. Vol. 130. e273–280.
27. Santschi M., Leclerc F. Management of children with sepsis and septic shock: a survey among pediatric intensivists of the Réseau Mère-Enfant de la Francophonie // *Ann. Int. Care.* 2013. Vol. 3. P. 7–14.

## Авторы

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

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