

УДК 616.94+616-00136

Рекомендации по ведению пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком

Р.Ф. Деллинджер, Ж.М. Карле, Г. Мазур, Х. Герлах, Т. Каландра, Дж. Коэн, Х. Геа-Банакло, Д. Ке, Дж. Маршалл, М.М. Паркер, Г. Рэмсей, Дж.Л. Циммерман, Ж.-Л. Винсент, М.М. Леви, Комитет по разработке рекомендаций движения «За выживание больных с сепсисом»

Организации-спонсоры: Американская сестринская ассоциация по реанимации и интенсивной терапии, Американский колледж пульмонологов, Американский колледж врачей неотложной помощи, Американское торакальное общество, Общество по интенсивной терапии Австралии и Новой Зеландии, Европейское общество по клинической микробиологии и инфекционным болезням, Европейское общество по интенсивной терапии, Европейское респираторное общество, Международный форум по сепсису, Общество по реанимации и интенсивной терапии, Общество по хирургическим инфекциям.

Печатается с разрешения Общества по реанимации и интенсивной терапии, Европейского общества по интенсивной терапии и Международного форума по сепсису.

Цель. В 2003 г. эксперты в области реанимации, интенсивной терапии и инфекционных болезней, представляющие 11 международных организаций, разработали рекомендации по ведению пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком для использования их в клинической практике. Эти рекомендации были разработаны под эгидой международного движения «За выживание больных с сепсисом», целью которого является повышение уровня знаний врачей в этой области и улучшение исходов при тяжелом сепсисе.

Дизайн. В процессе создания рекомендаций были использованы модифицированный метод Делфи, материалы согласительной конференции, нескольких заседаний рабочих подгрупп и ведущих экспертов, телеконференции и результаты обсуждения рекомендаций в Интернете по подгруппам и Комитетом по разработке рекомендаций движения «За выживание больных с сепсисом» (далее – Комитет).

Методы. Для определения категории доказательности каждой рекомендации использовался модифицированный метод Делфи. Проведен систематический обзор данных литературы, которые были разделены на 5 уровней доказательности с целью распределения всех рекомендаций по 5 категориям (от А до Е), где категория А обозначает высшую степень доказательности. Педиатрические аспекты представлены с целью

показать различия в ведении взрослых и детей с сепсисом.

Результаты. Ключевые рекомендации, перечисленные по категориям (не по иерархическому принципу), включают в себя следующие аспекты: ранняя целенаправленная интенсивная терапия у пациентов с сепсисом в первые 6 ч после установления диагноза; адекватные диагностические методы исследования с целью выявления возбудителя инфекции до начала антибиотикотерапии; раннее назначение антибиотиков широкого спектра действия; оценка эффективности проводимой антибиотикотерапии на основании микробиологических и клинических данных с целью достижения ее этиотропности; проведение антибиотикотерапии длительностью 7–10 дней, определяемой клиническим ответом; контроль за источником инфекции с акцентом на использование методов с оптимальным соотношением риск/преимущества; эквивалентность использования кристаллоидов и коллоидов для инфузионной терапии; проба с объемной нагрузкой с целью восстановления адекватного уровня среднего артериального давления; использование вазопрессоров норадреналина и допамина в качестве выбора; осторожное использование вазопрессина до получения результатов проводимых исследований; отказ от использования низких доз допамина с целью улучшения почечного кровотока; использование в некоторых

клинических ситуациях инотропной поддержки добутамином; отказаться от стремления повышать доставку кислорода выше нормального уровня; применение «стресс-доз» глюкокортикоидов при септическом шоке; использование рекомбинантного активированного протеина С у пациентов с тяжелым сепсисом и высоким риском развития летального исхода; поддержание гемоглобина на уровне 7–9 г/дл после устранения тканевой гипоперфузии и при отсутствии у пациента ишемической болезни сердца или острой кровопотери; адекватное использование свежезамороженной плазмы и тромбоцитарной массы; применение стратегии использования малых дыхательных объемов и ограничения давления плато при синдроме острого повреждения легких/респираторном дистресс-синдроме взрослых; использование минимальных величин положительного давления в конце выдоха при СОПЛ /РДСВ; ведение пациента в полулежачем положении при отсутствии противопоказаний; использование протокола отлучения от ИВЛ и протоколов седативной терапии/обезболивания, предполагающих периодическое болюсное введение седативных препаратов или их постоянную инфузию с ежедневным прерыванием/уменьшением седативной терапии; по возможности избегать применения миорелаксантов; поддержание гликемии на уровне <150 мг/дл после начальной стабилизации состояния пациента; учитывать эквивалентность таких методов, как непрерывная веновенозная гемофильтрация и периодический гемодиализ; не использовать гидрокарбонат натрия при pH >7,15; профилактика тромбоза глубоких вен и образования

стрессовых язв; решение вопроса об ограничении интенсивной терапии в соответствующих ситуациях.

К педиатрическим аспектам относятся: необходимость проведения интубации трахеи в связи с низкой функциональной остаточной емкостью легких у детей; более трудное обеспечение сосудистого доступа; проведение инфузионной терапии из расчета на массу тела в дозе 40–60 мл/кг или (при необходимости) в более высоких дозах; низкий сердечный выброс и высокое общее периферическое сопротивление сосудов – наиболее распространенный гемодинамический профиль; более интенсивное использование в качестве целевых показателей данных физикального обследования; проблема использования высоких доз глюкокортикоидов при септическом шоке; более высокий риск развития гипогликемии при проведении агрессивного контроля уровня глюкозы в крови с помощью инсулина.

Заключение. Разработанные рекомендации, основанные на принципах доказательной медицины, касаются многих аспектов ведения пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком. Соблюдение данных рекомендаций должно привести к улучшению исходов у данных пациентов. Влияние внедрения этих рекомендаций будет изучаться, и они будут пересматриваться ежегодно или более часто по мере появления новой важной информации.

Ключевые слова: сепсис, тяжелый сепсис, септический шок, септический синдром, инфекция, рекомендации, доказательная медицина, движение «За выживание больных с сепсисом».

Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock

R. Phillip Dellinger, MD; Jean M. Carlet, MD; Henry Masur, MD; Herwig Gerlach, MD, PhD; Thierry Calandra, MD; Jonathan Cohen, MD; Juan Gea-Banacloche, MD, PhD; Didier Keh, MD; John C. Marshall, MD; Margaret M. Parker, MD; Graham Ramsay, MD; Janice L. Zimmerman, MD; Jean-Louis Vincent, MD, PhD; Mitchell M. Levy, MD; for the Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee

American Association of Critical-Care Nurses, American College of Chest Physicians, American College of Emergency Physicians, American Thoracic Society, Australian and New Zealand Intensive Care Society, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, European Society of Intensive Care Medicine, European Respiratory Society, International Sepsis Forum, Society of Critical Care Medicine, Surgical Infection Society.

Reproduced with permission from the Society of Critical Care Medicine, the European Society of Intensive Care and Medicine and the International Sepsis Forum.

Objective: In 2003, critical care and infectious disease experts representing 11 international organizations developed management guidelines for severe sepsis and septic shock that would be of practical use for the bedside clinician, under the auspices of the Surviving Sepsis

Campaign, an international effort to increase awareness and improve outcome in severe sepsis.

Design: The process included a modified Delphi method, a consensus conference, several subsequent smaller meetings of subgroups and key individuals, teleconfe-

rences, and electronic-based discussion among subgroups and among the entire committee.

Methods: We used a modified Delphi methodology for grading recommendations, built on a 2001 publication sponsored by the International Sepsis Forum. We undertook a systematic review of the literature graded along five levels to create recommendation grades from A to E, with A being the highest grade. Pediatric considerations were provided to contrast adult and pediatric management.

Results: Key recommendations, listed by category and not by hierarchy, include early goal-directed resuscitation of the septic patient during the first 6 hrs after recognition; appropriate diagnostic studies to ascertain causative organisms before starting antibiotics; early administration of broad-spectrum antibiotic therapy; reassessment of antibiotic therapy with microbiology and clinical data to narrow coverage, when appropriate; a usual 7–10 days of antibiotic therapy guided by clinical response; source control with attention to the method that balances risks and benefits; equivalence of crystalloid and colloid resuscitation; aggressive fluid challenge to restore mean circulating filling pressure; vasopressor preference for norepinephrine and dopamine; cautious use of vasopressin pending further studies; avoiding low-dose dopamine administration for renal protection; consideration of dobutamine inotropic therapy in some clinical situations; avoidance of supranormal oxygen delivery as a goal of therapy; stress-dose steroid therapy for septic shock; use of recombinant activated protein C in patients with severe sepsis and high risk for death; with resolution of tissue hypoperfusion and in the absence of coronary artery disease or acute hemorrhage, targeting a hemoglobin of 7–9 g/dL; appropriate use of fresh frozen plasma and platelets; a low tidal volume and limitation of

inspiratory plateau pressure strategy for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome; application of a minimal amount of positive end-expiratory pressure in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome; a semirecumbent bed position unless contraindicated; protocols for weaning and sedation/analgesia, using either intermittent bolus sedation or continuous infusion sedation with daily interruptions/lightening; avoidance of neuromuscular blockers, if at all possible; maintenance of blood glucose <150 mg/dL after initial stabilization; equivalence of continuous veno-veno hemofiltration and intermittent hemodialysis; lack of utility of bicarbonate use for pH >7.15; use of deep vein thrombosis/stress ulcer prophylaxis; and consideration of limitation of support where appropriate. Pediatric considerations included a more likely need for intubation due to low functional residual capacity; more difficult intravenous access; fluid resuscitation based on weight with 40–60 mL/kg or higher needed; decreased cardiac output and increased systemic vascular resistance as the most common hemodynamic profile; greater use of physical examination therapeutic end points; unsettled issue of high-dose steroids for therapy of septic shock; and greater risk of hypoglycemia with aggressive glucose control.

Conclusion: Evidence-based recommendations can be made regarding many aspects of the acute management of sepsis and septic shock that are hoped to translate into improved outcomes for the critically ill patient. The impact of these guidelines will be formally tested and guidelines updated annually and even more rapidly as some important new knowledge becomes available.

Key words: sepsis; severe sepsis; septic shock; sepsis syndrome; infection; guidelines; evidence-based medicine; Surviving Sepsis Campaign.

Введение

Летальность при тяжелом сепсисе (связанная с инфекцией органная дисфункция или гипоперфузия тканей) и септическом шоке (гипотензия, не контролируемая инфузионной терапией, в сочетании с органной дисфункцией или гипоперфузией тканей) в большинстве лечебных учреждений остается неприемлемо высокой [1, 2]. Так же как при приступе стенокардии или ишемической атаке головного мозга, своевременность и адекватность терапии, проводимой в первые часы после развития сепсиса, в значительной степени влияет на исход заболевания. Группа международных экспертов в области реанимации и интенсивной терапии инфекционных заболеваний, занимающихся вопросами диагностики и лечения инфекций и сепсиса, которые представляют 11 организаций, собрались вместе для разработки рекомендаций для клиницистов с целью улучшения исходов при тяжелом сепсисе

и септическом шоке (СШ). Процесс разработки рекомендаций стал второй фазой движения «За выживание больных с сепсисом», представляющего собой попытку на международном уровне повысить компетентность врачей в этой области и улучшить исходы при тяжелом сепсисе. Расходы на проведение заседаний, а также финансовая поддержка экспертов, участвовавших в разработке рекомендаций, были покрыты за счет образовательных грантов, выданных фармацевтическими производителями. При этом в состав Комитета не входили представители фармацевтических компаний, они не участвовали в разработке рекомендаций и не присутствовали на заседаниях Комитета. Компаниям было запрещено знакомиться с рекомендациями в ходе их разработки и давать свои комментарии. Спонсоры программы, предоставившие образовательные гранты, не имели возможности ознакомиться с рекомендациями до тех пор, пока документ не был прорецен-

зировав и принят к публикации в окончательном варианте. Первая фаза движения «За выживание больных с сепсисом» была начата в октябре 2002 г. с принятия Барселонской Декларации по повышению выживаемости при тяжелом сепсисе. Третья фаза движения будет заключаться в непосредственном использовании рекомендаций в реальной клинической практике с целью оценки влияния их внедрения на исходы заболевания. Приводимый ниже документ представляет собой резюме согласованных решений экспертов Комитета и содержит ключевые практические рекомендации. Эти рекомендации разработаны с целью стать руководством к действию для клиницистов, занимающихся лечением пациентов с тяжелым сепсисом и СШ, однако они не могут быть применимы абсолютно ко всем пациентам. Рекомендации, содержащиеся в этом документе, не могут заменить клинического мышления врача, когда он сталкивается с уникальным набором различных характеристик конкретного пациента. Несмотря на то что эти рекомендации преимущественно касаются ведения пациентов, находящихся в *отделениях реанимации и интенсивной терапии* (ОРИТ), многие из них могут быть адекватно применены и к пациентам других отделений до их поступления в ОРИТ. Также следует отметить, что в условиях ограниченных ресурсов выполнение тех или иных рекомендаций может оказаться невозможным.

Методы

Представленные рекомендации разделены на несколько категорий с помощью модифицированного метода Делфи и ранее описанных уровней и категорий (таблица). Методы, примененные при разработке этого документа, взяты из публикации 2001 г., профинансированной Международным форумом по сепсису (ISF), где использовались те же категории и уровни доказательности [4]. Публикация 2001 г., которая была использована в качестве отправной точки для процесса создания рекомендаций, представляла собой результаты поиска клинических исследований за предшествующие 10 лет в базе данных MEDLINE, а также результаты ручного поиска в других значимых медицинских журналах. Подразделы для каждой рекомендации имели перекрестные ссылки со словами «сепсис», «тяжелый сепсис», «септический шок», «септический синдром» и «инфекция». В рекомендациях движения «За выживание больных с сепсисом» были рассмотрены и проанализированы доказательные данные, приведенные в публикации 2001 г. (начиная с 1999 г.), а затем то же самое было сделано в отношении доказательных данных,

полученных в период с 2000 по 2003 г. Работа Комитета началась в июне 2003 г. с заседания, на котором были представлены первые данные и рекомендации. Рекомендации подвергались обсуждению и критике. Каждое клиническое исследование, использованное для обоснования рекомендаций, было отнесено к тому или иному уровню доказательности согласно методике, представленной в таблице, и оценивалось на наличие/отсутствие таких важных элементов, как скрытая рандомизация, «ослепленный» анализ исходов, наличие анализа по принципу «все включенные пациенты» (ITT-анализ), точное определение первичных переменных интереса. Все статьи вначале анализировались, как правило, 2–3 экспертами в зависимости от того, в какую подгруппу они были определены. Такой показатель, как выживаемость (через 28–30 дней), был стандартной переменной интереса, использовавшейся для оценки преимуществ, и при использовании альтернативных переменных это указывалось в обосновании рекомендаций. При наличии очевидных доказательств преимущества в популяции тяжелых пациентов, которые включают большее количество пациентов с сепсисом, эти исследования рассматривались при определении категории рекомендации. При разработке рекомендаций не использовалась строгая доказательная методология с балльной системой. Целью обсуждения экспертами Комитета был полный консенсус, достигнутый в отношении всех, за исключением двух, рекомендаций. В двух последних случаях (рекомендации С3 и Н1) решение было найдено путем исключения субрекомендаций, по поводу которых мнения экспертов различались. В случаях, когда мнения экспертов по поводу уровня доказательности данных (клинического исследования) не совпадали, для консультации приглашался независимый внешний эпидемиолог. Такая ситуация возникла всего один раз. Каждый участник заполнял форму, в которой указывал на возможный конфликт интересов, и эксперты не распределялись в подгруппу по определенной теме, если они имели возможный конфликт интересов. После основного заседания Комитета совершенствование рекомендаций продолжилось путем взаимодействия по электронной почте членов Комитета. Второе заседание основных членов Комитета состоялось в октябре 2003 г. Документ был представлен в окончательном виде и одобрен согласительным комитетом и организациями-спонсорами в декабре 2003 г.

В настоящее время принципы доказательной медицины все шире применяются к данным, полученным в клинических исследованиях, изучающих методы лечения. Оценка диагностических методов

Категории доказательности рекомендаций и уровни доказательности данных, на которых они основаны ([3] с изм.)

Категории доказательности рекомендаций	Основание
A	Данные, полученные как минимум в 2 исследованиях I уровня
B	Данные, полученные в 1-м исследовании I уровня
C	Данные, полученные в исследованиях только II уровня
D	Данные, полученные как минимум в одном исследовании III уровня
E	Данные IV и V уровня доказательности

Уровни доказательности данных	Характеристика исследования
I	Крупные рандомизированные исследования с отчетливыми результатами; низкий риск ложноположительной (α) или ложноотрицательной (β) ошибки
II	Небольшие рандомизированные исследования с неоднозначными результатами; умеренный или высокий риск ложноположительной (α) и/или ложноотрицательной (β) ошибки
III	Нерандомизированные контролируемые исследования
IV	Нерандомизированные исследования с «историческим» контролем, мнения экспертов
V	Описание серии случаев, неконтролируемые исследования, мнения экспертов

с помощью этих принципов изучена в меньшей степени. При знакомстве с этим документом можно заметить, что большинство рекомендаций не поддерживается доказательствами высокого уровня. Многие из них основаны только на мнении экспертов. Для того чтобы основная рекомендация имела более высокую категорию доказательности (категория A, B, C или D), поддерживающее ее исследование(я) должно(ы) продемонстрировать различия в клинических исходах. Исследования, в которых показаны физиологические изменения, которые могут быть возможными заменителями клинических преимуществ, не использовались сами по себе в качестве опорных исследований, но применялись для того, чтобы поддержать достоверность исследований с клинически важными переменными интереса, такими как выживаемость или длительность пребывания в ОРИТ. Категории A, B и C требуют наличия подтверждающих преимуществ рандомизированных исследований. Рекомендации разделены по категориям и сопровождаются их обоснованием. Для рекомендаций категорий A–D приведены ссылки на источники данных. Отнесение рекомендации в ту или иную категорию не определяет уровень приоритетности соответствующего мероприятия, а только указывает на степень поддержки ее данными литературы. Вопросы, касающиеся ведения детей, представлены в конце документа и затрагивают только те аспекты, которые отличаются от таковых у взрослых. Рекомендации сгруппированы по отдельным направлениям ведения пациентов, а не по иерархическому принципу.

А. Начальная интенсивная терапия

1. Интенсивная терапия у пациентов с тяжелым сепсисом или сепсис-индуцированной гипоперфузией тканей (гипотензия или лактоацидоз) должна начинаться как можно быстрее после того, как выявлен данный синдром, и не должна откладываться до момента поступления пациента в ОРИТ. Повышение содержания лактата в сыворотке крови у пациентов из группы риска без гипотензии указывает на гипоперфузию тканей. Проводимая в первые 6 ч интенсивная терапия у пациентов с сепсис-индуцированной гипоперфузией тканей должна быть направлена на достижение всех перечисленных ниже целевых показателей:
 - *центральное венозное давление* (ЦВД) – 8–12 мм рт. ст.;
 - *среднее артериальное давление* (АД_{ср.}) – ≥ 65 мм рт. ст.;
 - диурез – $\geq 0,5$ мл/кг·ч;
 - сатурация крови в верхней полой вене (SvcO₂) или сатурация смешанной венозной крови – $\geq 70\%$.

Категория B

Обоснование. В одноцентровом рандомизированном контролируемом исследовании показано, что ранняя целенаправленная интенсивная терапия повышает выживаемость пациентов, поступающих в отделение неотложной помощи с СШ [5]. Интенсивная терапия, направленная на поддержание указанных выше показателей в течение первых

6 ч, приводила к снижению 28-дневной летальности. Эксперты согласительной группы пришли к консенсусу, что сатурация крови в верхней полой вене и сатурация смешанной венозной крови являются эквивалентными показателями. Как периодическое, так и постоянное измерение сатурации крови в процессе лечения пациентов считается приемлемым. Несмотря на то что определение содержания лактата в крови может оказаться полезным, этот тест недостаточно точен для того, чтобы использовать его с целью оценки состояния тканевого обмена. У пациентов, находящихся на *искусственной вентиляции легких* (ИВЛ), учитывая наличие у них повышенного внутригрудного давления, рекомендуется поддерживать ЦВД на более высоком уровне – 12–15 мм рт. ст. Указанный подход также может быть обоснованным у пациентов с повышенным внутрибрюшным давлением. Несмотря на то что тахикардия у пациентов с СШ может быть связана с несколькими причинами, уменьшение *частоты сердечных сокращений* (ЧСС) при проведении *инфузионной терапии* (ИТ) часто является важным маркером улучшения наполнения сосудистого русла.

2. Если в первые 6 ч интенсивной терапии у пациентов с тяжелым сепсисом или СШ сатурация крови в верхней полой вене или смешанной венозной крови не достигает 70%, несмотря на ИТ, поддерживающую ЦВД на уровне 8–12 мм рт. ст., то для достижения целевого показателя сатурации необходимо провести переливание эритроцитарной массы с целью поддержания гематокрита $\geq 30\%$ и/или начать инфузию добутамина (в дозе до 20 мкг/кг/мин).

Категория В

Обоснование. Протокол лечения, который использовался в указанном выше исследовании, был направлен на повышение сатурации смешанной венозной крови до $\geq 70\%$. Это достигалось последовательным проведением следующих мероприятий: начальная ИТ, переливание эритроцитарной массы и затем инфузия добутамина. При применении этого протокола лечения наблюдалось повышение выживаемости [5].

В. Диагностика

1. Во всех случаях до начала *антибактериальной терапии* (АБТ) должен быть взят соответствующий материал для культурального исследования. Для идентификации возбудителя следует брать как минимум 2 образца крови: один образец из периферической вены и по одному образ-

цу из каждого сосудистого катетера, при условии, что они установлены не менее 48 ч назад. В соответствующих клинических ситуациях другой материал для культурального исследования, такой как моча, спинномозговая жидкость, раневое отделяемое, секрет дыхательных путей или другие биологические жидкости организма, также должен быть взят до начала АБТ.

Категория D

Обоснование. Для культурального исследования рекомендуется брать 2 и более образцов крови [6]. В идеале как минимум один образец крови должен быть взят через каждый сосудистый катетер. Забор материала одновременно из периферической вены и из сосудистого катетера является важной диагностической стратегией. Если из обоих образцов крови выделяется один и тот же микроорганизм, то вероятность, что именно он в данном случае является возбудителем сепсиса, возрастает. Более того, если рост микроорганизмов в образце, взятом из сосудистого катетера, начинается значительно раньше, чем в образце из периферической вены (более чем на 2 ч), то это может свидетельствовать о том, что источником инфекции является сосудистый катетер [7]. Объем крови для культурального исследования также имеет большое значение [8].

2. Диагностические мероприятия должны начинаться незамедлительно, чтобы установить источник инфекции и возбудитель. Необходимо использовать методы визуализации и проводить культуральное исследование материала из наиболее вероятных источников инфекции; в то же время состояние некоторых пациентов может быть нестабильным, что не позволит проводить у них некоторые инвазивные процедуры или транспортировать их за пределы ОРИТ. Обследования, которые могут быть проведены непосредственно у постели больного, например, ультразвуковое исследование, могут оказаться полезным и в таких ситуациях.

Категория E

Обоснование. Диагностические исследования позволяют выявить источник инфекции, который может быть дренирован, чтобы максимально увеличить вероятность удовлетворительного ответа на терапию. Тем не менее, даже в хорошо оснащенных и укомплектованных персоналом медицинских учреждениях транспортировка пациентов, так же как и проведение инструментальных методов исследования за пределами отделения, могут быть опасными мероприятиями и являются трудными

с точки зрения их осуществления и контроля за состоянием пациента.

С. Антибактериальная терапия

1. Внутривенная терапия антибиотиками должна начинаться в течение первого часа с момента установления диагноза «тяжелый сепсис» и после того, как взят соответствующий материал для микробиологического исследования.

Категория E

Обоснование. Обеспечение доступа к сосудистому руслу и начало агрессивной ИТ являются приоритетными мероприятиями при лечении пациентов с тяжелым сепсисом и СШ. Однако раннее начало инфузии антимикробных препаратов также очень важно и может потребовать установки дополнительного сосудистого порта. Обеспечение отделений неотложной помощи или ОРИТ в таких экстренных ситуациях готовыми к применению антибиотиками является обоснованной стратегией, позволяющей увеличить вероятность незамедлительного начала системной АБТ. Медицинский персонал должен знать о том, что некоторые антибиотики требуют более длительной инфузии, тогда как другие могут вводиться быстро или даже в виде болуса.

2. Стартовая эмпирическая АБТ должна состоять из одного или нескольких препаратов, которые обладают активностью в отношении наиболее вероятных возбудителей и хорошо проникают в предполагаемый очаг инфекции. Выбор препаратов должен основываться на данных по чувствительности внебольничных и нозокомиальных возбудителей в конкретном регионе и стационаре соответственно.

Категория D

Обоснование. Выбор эмпирической АБТ зависит от большого количества факторов, таких как данные анамнеза пациента (включая непереносимость лекарственных препаратов), наличие сопутствующих заболеваний, основной клинический синдром, а также от предполагаемой чувствительности микроорганизмов к антибиотикам.

Стартовый режим эмпирической АБТ должен покрывать весь спектр наиболее вероятных возбудителей, так как у тяжелых пациентов даже небольшие ошибки в выборе АБТ могут сыграть решающую роль. Существует большое количество данных, доказывающих, что несвоевременно начатая адекватная стартовая терапия неблагоприятно влияет на исход заболевания [9–12].

Несмотря на то что ограничение использования антибиотиков, особенно широкого спектра действия, является важной стратегией для уменьшения вероятности развития суперинфекции и предотвращения распространения антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов, тем не менее пациентам с тяжелым сепсисом или СШ требуется назначение антибиотиков широкого спектра до того момента, как будет установлен возбудитель и его чувствительность к антибиотикам. На этом этапе ограничение количества используемых антибиотиков и переход на антимикробные препараты более узкого спектра является важной стратегией, ответственной за предотвращение развития антибиотикорезистентности и за экономию материальных средств.

У всех пациентов первая доза каждого антибиотика должна соответствовать полной терапевтической дозе. Однако у пациентов с сепсисом и СШ часто отмечается нарушение функции почек или печени, а также может наблюдаться изменение объема распределения препаратов, связанное с проведением агрессивной ИТ. Чтобы убедиться в том, что у пациента достигаются сывороточные концентрации, обеспечивающие максимальную эффективность и минимальную токсичность препарата, следует проконсультироваться с клиническим фармакологом [13–16].

3. Во всех случаях адекватность стартового режима АБТ должна оцениваться через 48–72 ч на основании микробиологических и клинических данных. Эта оценка проводится с целью решения вопроса о переходе на антибиотики более узкого спектра для предотвращения развития резистентности, снижения токсичности и экономических затрат. В ситуациях, когда известен возбудитель, доказательства того, что комбинированная терапия более эффективна, чем монотерапия, отсутствуют. Длительность терапии должна, как правило, составлять 7–10 дней и определяться динамикой клинической картины.

Категория E

а) Некоторые эксперты отдают предпочтение комбинированной АБТ у пациентов с инфекциями, вызванными *Pseudomonas spp.*

Категория E

б) Многие эксперты предлагают использовать комбинированную терапию при тяжелом сепсисе и СШ у пациентов с нейтропенией. Для пациентов с нейтропенией терапия антибиотиками широкого спектра должна, как правило, продолжаться до тех пор, пока сохраняется нейтропения.

Категория E

Обоснование. Использование антибиотиков с более узким спектром активности и уменьшение длительности терапии будут снижать вероятность развития у пациента суперинфекции, вызванной патогенными или резистентными микроорганизмами, такими как *Candida spp.*, *Clostridium difficile* или *Enterococcus faecium*, резистентный к ванкомицину. Однако стремление снизить до минимума риск развития суперинфекции и других осложнений не должно преобладать над необходимостью назначения пациенту адекватного курса высокоэффективных антибиотиков.

4. Если установлено, что основной клинический синдром, с которым поступает в стационар пациент, имеет неинфекционную причину, то АБТ должна быть прекращена немедленно, чтобы снизить риск развития антибиотикорезистентности и суперинфекции другими патогенными микроорганизмами.

Категория E

Обоснование. Клиницисты должны знать о том, что у большинства пациентов с сепсисом и СШ результаты культурального исследования крови будут отрицательными, поэтому решение о продолжении АБТ, ее коррекции с переходом на антибиотика более узкого спектра или о ее прекращении должно приниматься с учетом динамики состояния пациента и результатов культурального исследования других видов клинического материала.

D. Контроль за очагом инфекции

1. Каждый пациент, поступающий в стационар с тяжелым сепсисом, должен быть обследован с целью поиска очага инфекции, в отношении которого следует провести ряд соответствующих мероприятий, к которым относятся: дренирование очага инфекции, удаление инфицированных нежизнеспособных тканей, удаление потенциально инфицированных медицинских устройств, радикальный контроль микробной контаминации [17]. В приложении А приведены примеры возможных очагов инфекции, требующих проведения мероприятий по контролю за ними.

Категория E

Обоснование. Специалисты, занимающие ведением пациентов с сепсисом, должны привлекать других специалистов, таких как радиологи, хирурги, пульмонологи, гастроэнтерологи, для взятия образцов клинического материала и в соответствующих случаях для дренирования, хирургической обработки (удаления нежизнеспособных тканей) или радикального удаления очага инфекции.

2. При выборе оптимальных методов контроля за источником инфекции следует взвешивать их преимущества и риск, поскольку они могут приводить к развитию дополнительных осложнений, таких как кровотечение, образование свищей или случайное повреждение органов. В целом, следует проводить те мероприятия, которые позво-

Приложение А

Мероприятия по контролю за очагом инфекции

Метод контроля	Примеры возможных очагов инфекций
Дренирование	Интраабдоминальный абсцесс Эмпиема плевры Септический артрит Пиелонефрит, холангит
Хирургическая обработка (удаление нежизнеспособных тканей)	Некротизирующий фасциит Инфицированный панкреонекроз Инфаркт кишечника Медиастинит
Удаление медицинского устройства	Инфицированный сосудистый катетер Мочевой катетер Колонизированная эндотрахеальная трубка Инфицированная внутриматочная спираль
Радикальный контроль микробной контаминации	Резекция сигмовидной кишки по поводу дивертикулита Холецистэктомия по поводу гангренозного холецистита Ампутация конечности по поводу клостридиального мионекроза (газовой гангрены)

ляют установить контроль за очагом инфекции при минимальном нарушении функции органов и тканей (например, предпочтение следует отдавать чрескожному пункционному дренированию абсцесса, а не хирургическому) [18].

Категория E

3. В случае выявления источника инфекции, приведшего к развитию тяжелого сепсиса или СШ, такого как интраабдоминальный абсцесс, перфорация желудка или кишечника, холангит или ишемия кишечника, мероприятия по контролю за ним должны быть начаты как можно быстрее после начальной интенсивной терапии.

Категория E

Обоснование. Описанные случаи и мнения экспертов подтверждают принцип, согласно которому быстрая коррекция источника микробной контаминации является незаменимым мероприятием по повышению выживаемости пациентов с тяжелым сепсисом и острым нарушением функций органов и систем. Эти мероприятия должны проводиться только после адекватной интенсивной терапии. Своевременные и неотложные меры имеют особенно большое значение у пациентов с некротизирующими инфекциями мягких тканей или ишемией кишечника [19].

4. В случае, если потенциальным очагом инфекции при тяжелом сепсисе или СШ является сосудистый катетер, он должен быть удален сразу после установки нового катетера.

Категория E

Обоснование. Считается, что сосудистые катетеры являются источником инфекции у большинства пациентов с нозокомиальными инфекциями кровотока. При развитии сепсиса у пациента с неустановленным очагом инфекции может быть оправданным оставление сосудистого катетера до тех пор, пока не будет найден очаг инфекции. В то же время у пациентов с тяжелым сепсисом или СШ и при неустановленном источнике инфекции клиницисты должны принять решение об удалении и замене сосудистых катетеров в качестве первоочередного мероприятия, даже если катетер является туннелированным или имплантирован хирургическим путем [20, 21].

E. Инфузионная терапия

Сроки начала проведения интенсивной терапии рассмотрены в рекомендациях А.1-2.

1. Инфузионная терапия (ИТ) может проводиться

как природными, так и синтетическими коллоидами или кристаллоидами. В настоящее время отсутствуют доказательные данные, подтверждающие преимущества какого-либо одного инфузионного раствора над другими.

Категория C

Обоснование. Несмотря на отсутствие проспективных исследований по выбору схем ИТ, в которые были бы включены только пациенты с СШ, метаанализ клинических исследований, сравнивавших ИТ кристаллоидами и коллоидами в общей популяции пациентов и популяции хирургических пациентов, указывает на отсутствие различий в клинических исходах у пациентов, получавших коллоиды и кристаллоиды, а также на то, что эти результаты можно перенести на популяцию пациентов с сепсисом [22–24]. В связи с тем, что кристаллоиды характеризуются значительно большим объемом распределения, чем коллоиды, ИТ кристаллоидами требует использования больших объемов для достижения тех же результатов, а также способствует развитию более выраженных отеков.

2. «Проба с объемной нагрузкой» у пациентов с подозрением на гиповолемию может проводиться путем инфузии 500–1000 мл кристаллоидов или 300–500 мл коллоидов в течение 30 мин и повторяться в зависимости от ответа на терапию (повышение АД и диуреза) и ее переносимости (признаки перегрузки сосудистого русла жидкостью).

Категория E

Обоснование. «Пробу с объемной нагрузкой» следует четко отличать от обычного увеличения объема поддерживающей ИТ. «Проба с объемной нагрузкой» – это термин, используемый для описания начального периода восполнения объема циркулирующей жидкости, во время которого тщательно оценивается ответ пациента на ИТ. В ходе этой пробы большие объемы растворов вводятся за короткий период под тщательным контролем состояния пациента, для того чтобы оценить ответ пациента и избежать развития отека легких. Степень дефицита объема циркулирующей жидкости у пациентов с тяжелым сепсисом может варьировать. При наличии венодилатации и сохраняющейся повышенной проницаемости капилляров у многих пациентов требуется продолжение агрессивной ИТ в течение первых 24 ч. Объем вводимой жидкости, как правило, значительно превышает диурез, поэтому вычисление в этот период соотношения «объем введенной/выделенной жидкости»

не имеет практического значения для определения потребности в ИТ.

F. Вазопрессоры

1. При неэффективности адекватно проведенной «пробы с объемной нагрузкой» с точки зрения восстановления необходимого уровня АД и перфузии тканей следует начинать терапию вазопрессорами. Кратковременная терапия вазопрессорами также может потребоваться для поддержания жизни и адекватной тканевой перфузии в случае развития жизнеугрожающей гипотензии, даже на фоне «пробы с объемной нагрузкой» и еще не скорректированной гиповолемии.

Категория E

Обоснование. При снижении АД_{ср.} ниже определенного уровня саморегуляция в различных слоях сосудистой стенки может выключаться, и в таком случае перфузия тканей может стать линейно зависимой от величины АД. Таким образом, у некоторых пациентов может потребоваться терапия вазопрессорами с целью достижения минимального перфузионного давления и поддержания адекватного кровотока. Одновременно с достижением такой цели, как поддержание АД, важно проводить оценку перфузии на уровне всего организма путем определения концентрации лактата в сыворотке крови. Адекватная ИТ является фундаментальным звеном в поддержании гемодинамики у пациентов с СШ и в идеале должна проводиться до начала терапии вазопрессорами, хотя у пациентов с тяжелым шоком часто требуется начать введение вазопрессоров в качестве неотложной меры в более ранние сроки [25, 26].

2. Для коррекции гипотензии при СШ препаратами выбора среди вазопрессоров являются норадреналин или допамин (вводятся через центральный катетер, как только это станет возможным).

Категория D

Обоснование. Несмотря на отсутствие доказательств высокого уровня, свидетельствующих о преимуществах одного вазопрессора над другими, исследования, проведенные у человека и животных, позволяют говорить о некоторых преимуществах норадреналина и допамина над адреналином (риск развития тахикардии, возможное ухудшение висцерального кровотока) и фенилэфрином (снижение ударного объема). Фенилэфрин является адренергическим препаратом с наименее выражен-

ной способностью вызывать тахикардию. Допамин увеличивает АД_{ср.} и *сердечный выброс* (СВ) преимущественно за счет увеличения ударного объема и ЧСС. Норадреналин повышает АД_{ср.} благодаря его сосудосуживающему эффекту, при этом с минимальным изменением ЧСС и менее выраженным, по сравнению с допамином, увеличением ударного объема. Любой из этих двух вазопрессоров может использоваться в качестве препарата выбора для коррекции гипотензии при сепсисе. Норадреналин является более мощным вазопрессором, чем допамин, и может оказаться более эффективным с точки зрения устранения гипотензии у пациентов с СШ. Допамин может быть особенно полезным у пациентов с нарушением систолической функции сердца, однако он вызывает более выраженную тахикардию и обладает более выраженным проаритмогенным эффектом [25, 27–30].

3. Допамин в низких дозах не должен применяться для улучшения почечного кровотока в качестве компонента комплексной терапии тяжелого сепсиса.

Категория B

Обоснование. В одном крупном рандомизированном исследовании и метаанализе, сравнивавших терапию низкими дозами допамина и плацебо у тяжелых пациентов, не было выявлено различий как в первичных переменных интереса (максимальная концентрация креатинина сыворотки крови, необходимость применения методов экстракорпоральной детоксикации, величина диуреза, время восстановления функции почек), так и во вторичных переменных (выживаемость к моменту выписки из ОРИТ или стационара, длительность пребывания в ОРИТ и стационаре в целом, частота аритмий). Таким образом, имеющиеся данные не подтверждают целесообразность назначения низких доз допамина с целью поддержания или улучшения функции почек [31, 32].

4. У всех пациентов, требующих применения вазопрессоров, следует при наличии соответствующих возможностей как можно быстрее установить артериальный катетер.

Категория E

Обоснование. У пациентов с шоком измерение АД с помощью тонометра обычно оказывается неточным, тогда как использование артериального катетера позволяет получить более точные и воспроизводимые результаты. Наличие артериального катетера позволяет провести анализ гемодинамики

в реальном времени, поэтому клинические решения, касающиеся терапии, могут приниматься на основании немедленно получаемых данных по АД [25]. Установка артериального катетера в отделении неотложной помощи, как правило, невозможна или непрактична. Также важно учитывать осложнения, связанные с установкой артериального катетера, к которым относятся кровотечения и повреждение стенки сосудов.

5. Применение вазопрессина возможно у пациентов с рефрактерным СШ, т.е. с сохраняющейся гипотензией, несмотря на адекватную ИТ и введение высоких доз традиционных вазопрессоров. Однако до получения результатов проводимых в настоящее время исследований вазопрессин не рекомендуется в качестве замены таких препаратов выбора, как норадреналин или допамин. При использовании у взрослых вазопрессин следует назначать в виде инфузии со скоростью 0,01–0,04 ЕД/мин. Следует помнить, что этот препарат может снижать ударный объем.

Категория E

Обоснование. Низкие дозы вазопрессина могут быть эффективны с точки зрения повышения АД у пациентов с СШ, рефрактерным к другим вазопрессорам, однако доказательные данные в настоящее время отсутствуют. В отличие от допамина и норадреналина, вазопрессин является прямым вазоконстриктором без инотропного или хронотропного эффекта и может приводить к снижению СВ и ухудшению висцерального кровотока. Практически во всех опубликованных исследованиях вазопрессин не назначался, если *сердечный индекс* (СИ) составлял <2 или <2,5 л/мин/м². Этот препарат должен с осторожностью использоваться у пациентов с нарушением функции миокарда. Исследования показывают, что на ранних стадиях СШ концентрация вазопрессина в крови повышается, однако при сохраняющемся шоке она снижается у большинства пациентов до нормального уровня в период от 24 до 48 ч [33]. Это явление было названо «относительным дефицитом вазопрессина», так как при наличии гипотензии ожидается, что уровень вазопрессина будет повышаться. Значение этого факта остается неясным. В исследованиях при применении вазопрессина в дозах >0,04 ЕД/мин наблюдалось развитие ишемии миокарда, значительное снижение СВ и остановка сердца [34–36].

Г. Инотропная поддержка

1. У пациентов с низким СВ, несмотря на адекватную ИТ, для его повышения может назначаться добутамин. У пациентов с гипотензией добута-

мин должен сочетаться с введением вазопрессоров.

Категория E

Обоснование. Добутамина является препаратом выбора среди инотропов у пациентов с установленным или подозреваемым низким СВ при адекватном давлении наполнения левого желудочка (или при наличии клинического подтверждения адекватности проводимой ИТ) и при оптимальном АД_{ср}. При отсутствии возможности измерения СВ следует помнить, что гипотензивные пациенты с тяжелым сепсисом могут иметь низкий, нормальный или увеличенный СВ. В связи с этим рекомендуется использовать комбинацию инотропа с вазопрессором, таким как норадреналин или допамин. При наличии возможности мониторировать СВ в дополнение к измерению АД вазопрессор (норадреналин) и инотроп (добутамина) могут использоваться отдельно для достижения оптимального уровня АД_{ср} и величины СВ.

2. Не рекомендуется применять стратегию, направленную на повышение СИ до произвольно выбранного повышенного уровня.

Категория A

Обоснование. В двух крупных проспективных клинических исследованиях, включавших пациентов ОРИТ с тяжелым сепсисом, не было продемонстрировано преимуществ стратегии повышения доставки кислорода выше нормального уровня путем использования добутамина [37, 38]. Вместо этого целью интенсивной терапии должно быть обеспечение оптимальной доставки кислорода или предотвращение тканевой гипоксии, связанной со снижением объема циркулирующей жидкости.

Н. Глюкокортикоиды

1. У пациентов с СШ, которым, несмотря на адекватную ИТ, требуется назначение вазопрессоров для поддержания оптимального уровня АД, рекомендуется внутривенное введение глюкокортикоидов (гидрокортизон в дозе 200–300 мг в сутки в 3–4 введения или методом постоянной инфузии, в течение 7 дней).

Категория C

Обоснование. В одном многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании, включавшем пациентов с СШ, было показано значительное обратное развитие симптомов шока и снижение частоты летальных исходов у пациентов с относительной надпочечниковой недостаточнос-

тью (прирост уровня кортизола на ≤ 9 мкг/дл после введения *адренокортикотропного гормона* – АКТГ) [39]. В двух других менее крупных исследованиях показано выраженное влияние терапии низкими дозами глюкокортикоидов на обратное развитие симптомов шока [40, 41]. Следует отметить, что в первое из указанных исследований были включены пациенты с более тяжелым СШ (систолическое АД < 90 мм рт. ст., несмотря на применение вазопрессоров), чем пациенты в двух других исследованиях (систолическое АД > 90 мм рт. ст. на фоне введения вазопрессоров).

- а) Некоторые эксперты предлагают проводить кортикотропиновый тест (АКТГ в дозе 250 мкг) для выявления пациентов, отвечающих на его введение (прирост уровня кортизола на > 9 мкг/дл через 30–60 мин после введения АКТГ), и для прекращения у них терапии глюкокортикоидами. Для того чтобы начать введение глюкокортикоидов врачи не должны ждать результатов кортикотропинового теста.

Категория E

Обоснование. В одном исследовании было продемонстрировано, что такой критерий, как прирост уровня кортизола > 9 мкг/дл после введения 250 мкг АКТГ (ответ на стимуляцию), позволяет выявить пациентов с СШ, вероятность выживания у которых очень высока [42]. Позднее проведенное исследование показало, что применение глюкокортикоидов в «стресс-дозах» повышает выживаемость в популяции пациентов, у которых не наблюдается достаточного повышения уровня кортизола при введении АКТГ (не отвечающие на стимуляцию). При этом лечение глюкокортикоидами было неэффективным у пациентов, отвечающих на стимуляцию АКТГ [39]. Рекомендации по выявлению пациентов с относительной надпочечниковой недостаточностью различаются в зависимости от используемых пограничных значений базального уровня кортизола, максимального уровня кортизола после введения АКТГ, прироста уровня кортизола после стимуляции и комбинации этих критериев [43–45]. У пациентов с СШ клиницисты должны рассмотреть вопрос о введении одной дозы дексаметазона до того, как будет проведен тест с АКТГ, так как дексаметазон, в отличие от гидрокортизона, не влияет на результаты определения уровня кортизола.

- б) Некоторые эксперты предлагают уменьшать дозу глюкокортикоидов после разрешения симптомов СШ.

Категория E

Обоснование. До настоящего времени не проводилось исследований, сравнивающих фиксированный по длительности курс глюкокортикоидов и терапию глюкокортикоидами, продолжительность которой определяется динамикой клинической картины. В двух рандомизированных контролируемых исследованиях использовался протокол лечения с фиксированной длительностью курса глюкокортикоидов [39, 41]; в одном исследовании дозу глюкокортикоидов снижали после исчезновения симптомов СШ и полностью отменяли их через 6 дней [40].

- с) Некоторые эксперты предлагают отменять глюкокортикоиды путем постепенного снижения дозы после завершения лечения.

Категория E

Обоснование. В одном исследовании был продемонстрирован «синдром отмены» со стороны гемодинамических и иммунологических показателей после резкой отмены глюкокортикоидов [46].

- д) Некоторые эксперты предлагают к терапии низкими дозами глюкокортикоидов добавлять флудрокортизон (внутри в дозе 50 мкг 4 раза в сутки).

Категория E

Обоснование. В одном исследовании к терапии низкими дозами глюкокортикоидов добавляли 50 мкг флудрокортизона внутри [39]. Однако в связи с тем, что гидрокортизон обладает собственной минералокортикоидной активностью, вопрос о необходимости добавления в терапию флудрокортизона остается спорным.

2. Глюкокортикоиды в дозе > 300 мг/сут (по гидрокортизону) не должны использоваться для лечения СШ у пациентов с тяжелым сепсисом или СШ.

Категория A

Обоснование. В двух проспективных рандомизированных клинических исследованиях и двух метаанализах был сделан вывод о том, что лечение тяжелого сепсиса или СШ высокими дозами глюкокортикоидов является неэффективным и, более того, может оказаться вредным для пациентов [47–50]. Возможно, что у пациента могут быть другие, кроме СШ, медицинские состояния/заболевания, при которых оправдано применение высоких доз глюкокортикоидов.

3. Глюкокортикоиды не должны применяться для лечения сепсиса при отсутствии у пациента признаков СШ. В то же время нет противопоказаний для продолжения поддерживающей терапии глюкокортикоидами или для применения их в «стресс-дозах», если это необходимо, исходя из данных анамнеза о предшествующем назначении глюкокортикоидов или по данным эндокринологического анамнеза.

Категория E

Обоснование

В настоящее время отсутствуют исследования, подтверждающие, что применение глюкокортикоидов в «стресс-дозах» улучшает исходы у пациентов с сепсисом без СШ, за исключением случаев, когда заместительная терапия «стресс-дозами» требуется по данным анамнеза о предшествующей терапии глюкокортикоидами или при наличии надпочечниковой недостаточности.

I. Рекомбинантный активированный протеин С человека (рАПС)

1. Применение рАПС рекомендуется у пациентов с высоким риском развития летального исхода (оценка по шкале APACHE >25 баллов, связанная с сепсисом полиорганная недостаточность, СШ или *респираторный дистресс-синдром взрослых* – РДСВ) при отсутствии у них абсолютных противопоказаний, связанных с риском развития кровотечений, и относительных противопоказаний, которые бы перевешивали потенциальные преимущества его назначения (см. Приложение Б, в котором перечислены абсолютные противопоказания и предупреждения, связанные с применением препарата).

Категория B

Обоснование. Воспалительный ответ при тяжелом сепсисе неотъемлемо связан с повышением активности свертывающей системы крови и активацией эндотелия. На ранних стадиях сепсиса воспалительный ответ связан с активацией свертывающей системы. В крупном многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании [50] показано, что рАПС, являющийся эндогенным антикоагулянтом с противовоспалительными свойствами, повышает выживаемость пациентов с сепсисом и органной дисфункцией.

В настоящее время наилучшими для оценки риска развития летального исхода являются клинические данные, получаемые у постели больного, и клиническое мышление. Учитывая определенную недостоверность результатов оценки этого риска и возможность быстрого ухудшения состояния пациентов с тяжелым сепсисом и СШ, лечение рАПС следует начинать как можно быстрее после того, как установлено, что пациент имеет высокий риск развития летального исхода.

J. Препараты крови

1. После устранения гипоперфузии тканей и при отсутствии такихотягчающих состояний, как ишемическая болезнь сердца, острая кровопотеря или лактоацидоз (см. рекомендации по начальной интенсивной терапии), переливание эритроцитарной массы следует проводить только при снижении гемоглобина <7,0 г/дл (<70 г/л) с целью поддержания его на уровне 7,0–9,0 г/дл.

Категория B

Обоснование. Несмотря на то что специальных исследований по установлению оптимального уровня гемоглобина для пациентов с тяжелым сепсисом

Приложение Б.

Противопоказания для использования рекомбинантного активированного протеина С (рАПС)*

рАПС повышает риск развития кровотечений в связи с чем противопоказан в клинических ситуациях, при которых с кровотечением связан высокий риск развития летального исхода или высокая заболеваемость:

- продолжающееся внутреннее кровотечение;
- перенесенный в течение предшествующих 3 мес геморрагический инсульт;
- перенесенная в течение предшествующих 2 мес операция на головном/спинном мозге или тяжелая черепно-мозговая травма;
- травма, сопровождающаяся повышенным риском развития угрожающего жизни кровотечения;
- наличие эпидурального катетера;
- опухоль головного мозга, внутричерепное образование или признаки черепно-мозговой грыжи.

Примечание: Относительные противопоказания указаны в инструкции по применению препарата.

* Согласно рекомендациям Комитета, при инфузии рАПС количество тромбоцитов у пациента должно поддерживаться на уровне $\geq 30000/\text{мм}^3$ ($\geq 30 \times 10^9/\text{л}$).

Physicians' Desk Reference. 57th edition. Montvale, NJ, Thompson PDR, 2003, p. 1875-1876.

не проводилось, тем не менее результаты исследования «Потребность в трансфузиях при неотложных состояниях» позволяют предположить, что уровень гемоглобина 7–9 г/дл (70–90 г/л) является адекватным для большинства тяжелых пациентов. У пациентов с пороговым значением уровня гемоглобина 7,0 г/дл (70 г/л), являющимся показанием для трансфузии эритроцитарной массы, не наблюдалось повышения частоты летальных исходов. Переливание эритроцитарной массы у пациентов с сепсисом улучшает доставку кислорода, но при этом, как правило, не увеличивает его потребление [51–53]. Указанное пороговое значение уровня гемоглобина не соответствует целевому уровню гематокрита (30%), который следует поддерживать у пациентов с низкой $SvcO_2$ в течение первых 6 ч интенсивной терапии при СШ.

2. Эритропоэтин не рекомендуется применять в качестве специфического лечения анемии, связанной с тяжелым сепсисом. Однако этот препарат может использоваться, если у пациентов имеются другие общепринятые показания, такие как связанное с почечной недостаточностью нарушение образования эритроцитов.

Категория В

Обоснование. В настоящее время отсутствуют данные по использованию эритропоэтина у пациентов с сепсисом, однако в клинических исследованиях, включающих тяжелых пациентов, показано, что применение эритропоэтина несколько снижает потребность в трансфузии эритроцитарной массы, но при этом не оказывает никакого влияния на клинический исход заболевания [54, 55]. В то же время у пациентов с тяжелым сепсисом и СШ могут иметь место сопутствующие заболевания, которые являются основанием для назначения эритропоэтина.

3. Не рекомендуется рутинное использование свежезамороженной плазмы с целью коррекции нарушений свертывания крови, выявленных по результатам лабораторных тестов, при отсутствии у пациента кровотечения и если у него не планируется проведение инвазивных процедур.

Категория Е

Обоснование. Несмотря на отсутствие клинических исследований, в которых бы оценивалось влияние переливаний свежезамороженной плазмы на исходы заболевания у тяжелых пациентов, ее применение рекомендуется для лечения коагулопатий при доказанном дефиците факторов свертывания крови (увеличение протромбинового времени, меж-

дународного нормализованного отношения – МНО, активированного частичного тромбопластинового времени) и при продолжающемся кровотечении или перед проведением хирургических/инвазивных процедур [56–58].

4. Не рекомендуется применять антитромбин для лечения тяжелого сепсиса и СШ.

Категория В

Обоснование. В одном клиническом исследовании (фаза III), в котором применялись высокие дозы антитромбина, не было выявлено каких-либо преимуществ с точки зрения влияния на 28-дневную летальность (независимо от причин смерти) у взрослых пациентов с тяжелым сепсисом и СШ. Использование антитромбина в высоких дозах сопровождалось повышением риска кровотечений при одновременном назначении с гепарином [59].

5. У пациентов с тяжелым сепсисом переливание тромбоцитов следует проводить при снижении их количества $<5000/\text{мм}^3$ ($<5 \times 10^9/\text{л}$) независимо от наличия или отсутствия кровотечения. Вопрос о переливании тромбоцитов может рассматриваться в ситуациях, когда количество тромбоцитов составляет 5000–30000/ мм^3 ($5\text{--}30 \times 10^9/\text{л}$) и имеется высокий риск возникновения кровотечений. Поддержание количества тромбоцитов на более высоком уровне ($\geq 50000/\text{мм}^3$ [$50 \times 10^9/\text{л}$]) обычно требуется перед проведением операций или инвазивных процедур.

Категория Е

Обоснование. Рекомендации по переливанию тромбоцитов основаны на согласованном мнении экспертов и опыте лечения пациентов, получающих химиотерапию. Рекомендации разработаны с учетом таких факторов, как этиология тромбоцитопении, нарушение функции тромбоцитов, риск кровотечений и наличие сопутствующих заболеваний [56, 58].

К. ИВЛ и связанный с сепсисом синдром острого повреждения легких (СОПЛ)/РДСВ

1. У пациентов с СОПЛ/РДСВ следует избегать использования больших *дыхательных объемов* (ДО), при которых наблюдается высокое давление плато (давление инспираторной паузы). ИВЛ следует начинать со снижения ДО в течение 1–2 ч до «малого» (6 мл/кг должной массы тела), одновременно с поддержанием давления плато < 30 см вод. ст. (формула для расчета должной массы тела приведена в Приложении В).

Категория В

Обоснование. В течение последних 10 лет проведено несколько многоцентровых рандомизированных исследований, в которых оценивалось влияние ограничения инспираторного давления путем изменения ДО [60–63]. В этих исследованиях были получены разные результаты, что, возможно, связано с различиями в давлении в дыхательных путях между группой лечения и контрольной группой [64, 65]. В самом крупном исследовании по изучению стратегии «ограничение объема и давления» показано снижение на 9% летальности от всех причин у пациентов на ИВЛ с ДО 6 мл/кг должной массы тела (по сравнению с ДО 12 мл/кг) и одновременным поддержанием давления плато <30 см вод. ст. [66].

2. Гиперкапния (увеличение PaCO₂, т.н. «допустимая» гиперкапния) может применяться у пациентов с СОПЛ/РДСВ, если это необходимо для снижения давления плато и ДО.

Категория С

Обоснование. Острое повышение PaCO₂ может иметь определенные физиологические последствия, к которым относятся вазодилатация, а также повышение ЧСС, АД и СВ. В небольших нерандомизированных исследованиях показано, что применение умеренной («допустимой») гиперкапнии в сочетании с ограничением ДО и минутной вентиляции легких является безопасным для пациентов [67, 68]. В крупных исследованиях, целью которых было ограничение ДО и давления в дыхательных путях, было показано улучшение исходов заболевания, однако «допустимая» гиперкапния не была

первичной целью лечения в этих исследованиях [66]. Применение умеренной гиперкапнии должно быть ограничено у пациентов с метаболическим ацидозом и противопоказано пациентам с повышенным внутричерепным давлением. У отдельных отобранных по показаниям пациентов может быть рассмотрен вопрос о проведении инфузии гидрокарбоната натрия для обеспечения возможности применения «допустимой» гиперкапнии.

3. Для предотвращения коллапса легкого в конце выдоха следует использовать минимальную величину *положительного давления в конце выдоха* (ПДКВ). Одним из приемлемых подходов является подбор ПДКВ в зависимости от степени дефицита оксигенации и величины FiO₂, необходимой для поддержания адекватной оксигенации (см. Приложение В). Некоторые эксперты рекомендуют подбирать ПДКВ на основании результатов измерения у постели больного торакопульмональной податливости (с целью достижения наибольшей податливости, которая является отражением открытия, или «рекрутирования», нефункционирующих альвеол).

Категория Е

Обоснование. Повышение ПДКВ у пациентов с СОПЛ/РДСВ обеспечивает поддержание альвеол «открытыми» и их участие в газообмене [69–71], что будет приводить к повышению PaO₂.

4. В хорошо оснащенных лечебных учреждениях с опытным персоналом у пациентов с РДСВ, требующих использования потенциально повреждающих альвеолы величин FiO₂ или давления

Приложение В

Параметры вентиляции согласно рекомендациям ARDSNET (Сообщество по изучению РДСВ) [66]:

- вспомогательная вентиляция легких с контролируемым объемом;
- снижение ДО до 6 мл/кг должной массы тела;
- поддержание P_{plat} (давление плато) на уровне <30 см вод. ст.;
- снижение ДО до 4 мл/кг должной массы тела* с целью ограничения P_{plat};
- поддержание SaO₂/SpO₂ в пределах 88–95%;
- устанавливаемое значение ПДКВ в зависимости от необходимой величины FiO₂:

FiO ₂	0,3	0,4	0,4	0,5	0,5	0,6	0,7	0,7	0,7	0,8	0,9	0,9	0,9	1,0
ПДКВ	5	5	8	8	10	10	10	12	14	14	14	16	18	20–24

Примечание. * Расчет должной массы тела:

мужчины: 50 + 2,3 [рост (в дюймах) – 60] или 50 + 0,91 [рост (в см) – 152,4]

женщины: 45,5 + 2,3 [рост (в дюймах) – 60] или 45,5 + 0,91 [рост (в см) – 152,4]

SaO₂ – насыщение гемоглобина кислородом в артериальной крови;

ПДКВ – положительное давление в конце выдоха.

плато и без высокого риска развития нежелательных последствий в случае изменения положения в кровати, следует рассмотреть вопрос о проведении ИВЛ в положении лежа на животе.

Категория E

Обоснование. В нескольких небольших и одном крупном исследовании показано улучшение оксигенации у большинства пациентов с СОПЛ/РДСВ при переводе их в положение лежа на животе [72–76]. В крупном многоцентровом исследовании, в котором ИВЛ у пациентов с СОПЛ/РДСВ проводилась в положении лежа на животе в течение ≈7 ч в день, не было выявлено снижения летальности. Однако результаты ретроспективного анализа этих данных показали, что снижение частоты летальных исходов наблюдалось у пациентов с наиболее тяжелой гипоксемией, определяемой по величине PaO_2/FiO_2 [75]. В положении лежа на животе у пациентов могут развиваться потенциально угрожающие жизни осложнения, в том числе случайное смещение эндотрахе-

альной трубки и центральных венозных катетеров, однако их можно избежать, соблюдая соответствующие меры предосторожности.

5. Пациенты на ИВЛ при отсутствии у них противопоказаний должны находиться в полулежащем положении с приподнятым на 45° головным концом кровати с целью профилактики развития вентилятор-ассоциированной пневмонии.

Категория C

Обоснование. Показано, что ведение пациентов в полулежащем положении снижает частоту развития вентилятор-ассоциированной пневмонии [77]. При данном подходе пациентов переводят в горизонтальное положение только для проведения процедур, измерения гемодинамических показателей и во время эпизодов гипотензии. Стойкое пребывание в полулежащем положении должно рассматриваться как показатель адекватности проводимого лечения у пациентов на ИВЛ.

Приложение Г

Проба на адекватность самостоятельного дыхания у пациентов с ОРДС, отлучаемых от ИВЛ



Примечание. ЧД/ДО – частота дыхания/дыхательный объем; САД – систолическое артериальное давление.
* Альтернативные варианты пробы на адекватность самостоятельного дыхания включают: дыхание через T-образную трубку, спонтанное дыхание при постоянном положительном давлении в дыхательных путях 5 см вод. ст., или вентиляция с поддержкой давлением низкого уровня (5–10 см вод. ст., обычно определяемое по размеру эндотрахеальной трубки) [78–80, 135].

6. Для отлучения пациентов от ИВЛ следует использовать соответствующий протокол и проводить пробу на адекватность самостоятельного дыхания с целью оценки возможности прекращения ИВЛ. Проба на адекватность самостоятельного дыхания проводится при соответствии пациентов следующим критериям: а) ясное сознание; б) стабильная гемодинамика (при отсутствии терапии вазопрессорами); в) отсутствие новых потенциально серьезных состояний; г) невысокие параметры вентиляции и ПДКВ; д) необходимая пациенту величина FiO_2 , которая может быть обеспечена с помощью лицевой маски или носовых катетеров.

При наличии адекватного самостоятельного дыхания следует рассмотреть вопрос об экстубации пациента (см. Приложение Г). Альтернативные варианты пробы на адекватность самостоятельного дыхания включают: вентиляцию в режиме поддержки давлением с невысокими параметрами, или самостоятельное дыхание при постоянном положительном давлении в дыхательных путях (CPAP) на уровне 5 см вод. ст., или дыхание через Т-образную трубку.

Категория А

Обоснование. В недавно проведенных исследованиях продемонстрировано, что ежедневное проведение пробы на адекватность самостоятельного дыхания позволяет в конечном итоге снизить длительность пребывания на ИВЛ [78-80]. Несмотря на то что в эти исследования было включено небольшое количество пациентов с подтвержденным СОПЛ/РДСВ, нет оснований полагать, что у пациентов с СОПЛ/РДСВ исходы будут отличаться от таковых у других категорий тяжелых пациентов. Успешное выполнение пробы на адекватность самостоятельного дыхания указывает на высокую вероятность прекращения ИВЛ.

L. Седативная терапия, обезболивание и применение миорелаксантов при сепсисе

1. При необходимости назначения седативной терапии у пациентов с тяжелым сепсисом на ИВЛ следует использовать соответствующие протоколы. Согласно протоколу целью лечения должно быть достижение седативного эффекта, который измеряется с помощью стандартизированной шкалы субъективной оценки седативного эффекта.

Категория В

2. Рекомендуются методами проведения седа-

тивной терапии являются болюсное введение препаратов через определенные промежутки времени или методом постоянной инфузии до достижения предварительно установленных целевых показателей (например, определенный балл по шкале оценки седативного эффекта) с ежедневным прерыванием/ослаблением постоянной инфузии седативных препаратов и пробуждением пациента, а при необходимости и повторным титрованием дозы.

Категория В

Обоснование (для рекомендаций L.1 и L.2). У пациентов на ИВЛ, получающих постоянную седативную терапию, может значительно увеличиваться длительность ИВЛ, а также длительность пребывания в ОРИТ и общая продолжительность госпитализации [81]. Ежедневное прерывание или ослабление «постоянной» инфузии седативных препаратов до пробуждения пациента может снижать длительность ИВЛ и госпитализации в ОРИТ [82]. Показано, что использование протоколов седативной терапии у пациентов на ИВЛ приводит к уменьшению длительности ИВЛ, продолжительности госпитализации и частоты выполнения трахеостомии [83].

3. Следует, если возможно, избегать применения миорелаксантов у пациентов с сепсисом из-за риска пролонгирования нейромышечной блокады после их отмены. При необходимости использования миорелаксантов в течение нескольких первых часов с момента начала ИВЛ их следует вводить в виде болюсов через определенные промежутки времени или методом постоянной инфузии с контролем выраженности нейромышечной блокады 4 раза в сутки.

Категория Е

Обоснование. В литературе имеются сообщения о развитии у пациентов в ОРИТ продолжительной мышечной слабости после применения миорелаксантов среднего и длительного действия [84–91]. Риск развития пролонгированной миорелаксации может быть снижен, если с определенной периодичностью проводить оценку выраженности нейромышечной блокады [92, 93].

M. Контроль гликемии

1. После начальной стабилизации состояния пациента с тяжелым сепсисом следует поддерживать гликемию на уровне <150 мг/дл ($<8,3$ ммоль/л). В исследованиях, подтверждающих важную роль контроля гликемии в ведении пациентов с сепси-

сом, применялась постоянная инфузия инсулина и глюкозы. Согласно этому протоколу, вначале следует часто (каждые 30–60 мин) определять содержание глюкозы в крови и регулярно (каждые 4 ч) после стабилизации уровня гликемии.

Категория D

Обоснование. В крупном одноцентровом исследовании, включавшем хирургических пациентов в послеоперационном периоде, показано значительное повышение выживаемости у тех пациентов, которым проводилась постоянная инфузия инсулина с целью поддержания уровня глюкозы в пределах 80–110 мг/дл (4,4–6,1 ммоль/л) [94]. Введение экзогенной глюкозы начинали одновременно с введением инсулина, при этом каждый час контролировали уровень глюкозы; наиболее интенсивный контроль гликемии осуществлялся в момент начала введения инсулина. Следует отметить, что при введении инсулина может развиваться гипогликемия. Нет оснований полагать, что эти данные не могут быть перенесены на всех пациентов с тяжелым сепсисом. Ретроспективный анализ данных этого исследования выявил, что несмотря на то что наилучшие результаты отмечались тогда, когда гликемия поддерживалась на уровне от 80 до 110 мг/дл (4,4–6,1 ммоль/л), достижение целевого значения <150 мг/дл (<8,3 ммоль/л) также улучшало исходы, по сравнению с пациентами, имевшими более высокий уровень глюкозы крови. Достижение указанного целевого значения с большей вероятностью будет снижать риск развития гипогликемии. Результаты исследований показывают, что контроль уровня глюкозы крови является более важным, чем количество введенного инсулина [95, 96]. Частое определение уровня глюкозы крови может потребовать установления у пациента центрального или артериального катетера с целью взятия образцов крови.

2. Стратегия контроля гликемии у пациентов с тяжелым сепсисом должна включать использование протокола нутритивной поддержки, предпочтительнее путем применения энтерального питания.

Категория E

Обоснование. После начала контролирования гликемии риск развития гипогликемии может быть снижен до минимума путем постоянного обеспечения пациента глюкозой. Вначале, при условии, что у пациента нет выраженной гипергликемии, это может достигаться инфузией 5% или 10% раствора глюкозы с последующей нутритивной поддержкой

пациента, преимущественно путем энтерального питания (при условии его адекватной переносимости) [97].

N. Методы экстракорпоральной детоксикации

1. Непрерывная вено-венозная гемофильтрация и периодический гемодиализ считаются эквивалентными по эффективности методами детоксикации у пациентов с острой почечной недостаточностью, не имеющих гемодинамических нарушений. Непрерывная гемофильтрация позволяет более легко поддерживать водно-электролитный баланс у гемодинамически нестабильных пациентов с сепсисом.

Категория B

Обоснование. Проведенные исследования подтверждают эквивалентность постоянного и периодического применения методов экстракорпоральной детоксикации для лечения острой почечной недостаточности у тяжелых пациентов [98, 99]. Периодический гемодиализ может плохо переноситься пациентами с нестабильной гемодинамикой. В настоящее время отсутствуют данные в пользу того, что непрерывную вено-венозную гемофильтрацию следует проводить при лечении сепсиса независимо от потребности пациента в детоксикационной терапии.

O. Терапия гидрокарбонатом натрия

1. Введение гидрокарбоната натрия с целью улучшения гемодинамики или снижения потребности в вазопрессорах не рекомендуется при наличии связанного с тканевой гипоперфузией лактоацидоза, когда значения рН составляют $\geq 7,15$. Влияние терапии гидрокарбонатом натрия на показатели гемодинамики и потребность в вазопрессорах при более низких значениях рН, так же как и его влияние на клинические исходы при любых значениях рН, не изучено.

Категория C

Обоснование. В настоящее время отсутствуют данные в пользу применения гидрокарбоната натрия для устранения ацидоза, связанного с тканевой гипоперфузией, у пациентов с сепсисом. В двух исследованиях, сравнивавших введение изотонического раствора хлорида натрия и гидрокарбоната натрия при рН $\geq 7,13$ – $7,15$, не было выявлено различий ни в показателях гемодинамики, ни в потребности в вазопрессорах у пациентов, получавших эквимоллярные концентрации обоих растворов [100, 101].

P. Профилактика тромбоза глубоких вен

1. У пациентов с тяжелым сепсисом должна проводиться профилактика тромбоза глубоких вен путем использования низких доз нефракционированного гепарина или препаратов низкомолекулярного гепарина. Для пациентов с сепсисом, у которых имеются противопоказания к применению гепарина (например, тромбоцитопения, тяжелая коагулопатия, продолжающееся кровотечение, недавнее внутривенное кровоизлияние), рекомендуется (если не противопоказано в связи с наличием заболевания периферических сосудов) использовать механические способы профилактики (чулочные изделия с градуированной компрессией или периодическое бинтование ног эластическим бинтом). У пациентов с очень высоким риском развития тромбоза, таких как пациенты с тяжелым сепсисом и тромбозом глубоких вен в анамнезе, рекомендуется использовать комбинацию фармакологических и механических методов профилактики.

Категория А

Обоснование. Клинических исследований, которые бы включали только пациентов с тяжелым сепсисом, не проводилось. В то же время крупные исследования, подтверждающие преимущества профилактики тромбоза глубоких вен в общей популяции пациентов в ОРИТ, включали и значительное количество пациентов с сепсисом [102–104]. Эти преимущества должны быть применимы и к пациентам с тяжелым сепсисом и СШ.

Q. Профилактика стрессовых язв

1. Профилактика стрессовых язв должна проводиться у всех пациентов с тяжелым сепсисом. Блокаторы H_2 -рецепторов более эффективны, чем сукральфат, и являются препаратами выбора. Прямого сравнения ингибиторов протонной помпы и H_2 -блокаторов не проводилось, поэтому их сравнительная эффективность остается неизвестной. Тем не менее, препараты этих групп демонстрируют эквивалентность с точки зрения способности повышать рН желудка.

Категория А

Обоснование. Клинических исследований, которые бы включали только пациентов с тяжелым сепсисом, не проводилось. В то же время крупные исследования, подтверждающие преимущества профилактики стрессовых язв в общей популяции пациентов в ОРИТ, включали значительное количество пациентов с сепсисом [105–108]. Эти преимущества

должны быть применимы и к пациентам с тяжелым сепсисом и СШ. Более того, показано, что у пациентов с тяжелым сепсисом и СШ часто имеют место состояния (коагулопатия, ИВЛ, гипотензия), при которых проведение профилактики образования стрессовых язв может давать преимущества.

R. Ограничение интенсивной терапии

1. Планирование длительной интенсивной терапии, включая определение взаимосвязи целей лечения с возможными исходами, следует обсуждать с пациентами и членами их семей. В некоторых случаях в интересах пациента может оказаться проведение менее агрессивной интенсивной терапии или ее прекращение.

Категория Е

Обоснование. Достаточно часто помощь пациентам в ОРИТ в последние дни их жизни характеризуется неадекватным взаимодействием между врачами и членами семей пациентов. Уровень мероприятий по поддержанию жизни, проводимых у пациентов в ОРИТ, может не соответствовать их желаниям. Раннее и частое обсуждение с пациентами, имеющими высокий риск летального исхода, и их близкими может облегчить принятие конкретных решений, связанных с ведением этих пациентов.

S. Педиатрические аспекты

1. Искусственная вентиляция легких

В связи с низкой функциональной остаточной емкостью легких у детей раннего возраста и новорожденных с тяжелым сепсисом может потребоваться раннее проведение интубации [109]. Принципы стратегии защиты легких у детей такие же, как и у взрослых. У недоношенных новорожденных особое внимание следует уделять предотвращению развития гипероксии, которая может приводить к возникновению ретинопатии.

2. Инфузионная терапия

Обеспечение доступа к сосудистому руслу для проведения ИТ и введения инотропов/вазопрессоров у детей является более сложным, чем у взрослых. Американская кардиологическая ассоциация разработала рекомендации по длительному поддержанию жизни у детей, касающиеся методов обеспечения сосудистого доступа в неотложных ситуациях [110]. На основании большого количества исследований принято считать, что агрессивная ИТ кристаллоидами или коллоидами имеет фундаментальное значение для выживания детей с сепсисом и СШ [111, 112]. В настоящее время

имеется только одно рандомизированное контролируемое исследование, включавшее детей с шоком при лихорадке Денге, в котором сравнивались ИТ коллоидами и кристаллоидами (декстран, желатин, раствор Рингера лактат, физиологический раствор) [111]. Все эти дети выжили независимо от вида используемого инфузионного раствора, однако наиболее длительное обратное развитие симптомов шока наблюдалось у детей, которым вводился раствор Рингера лактат. Оказалось, что среди пациентов с самым низким пульсовым давлением коллоидные растворы были более эффективными, чем кристаллоиды с точки зрения восстановления его адекватного уровня. ИТ лучше всего начинать с болюсного введения растворов в дозе 20 мл/кг в течение 5–10 мин и затем титровать ее объем по клиническим показателям, характеризующим СВ, которые включают ЧСС, диурез, скорость наполнения капилляров и уровень сознания. Обычно у детей наблюдается более низкое АД, чем у взрослых; более того, дети могут предотвращать его снижение путем вазоконстрикции и увеличения ЧСС. В связи с этим АД само по себе не является надежным параметром для оценки адекватности проводимой ИТ. В то же время при возникновении гипотензии у детей достаточно быстро может развиваться сосудистый коллапс. При перегрузке сосудистого русла жидкостью у детей развивается гепатомегалия, которая может быть ценным признаком для оценки адекватности ИТ. У детей обычно наблюдается выраженный дефицит жидкости, поэтому начальный объем ИТ должен составлять 40–60 мл/кг, а в некоторых случаях может быть еще выше [112, 113].

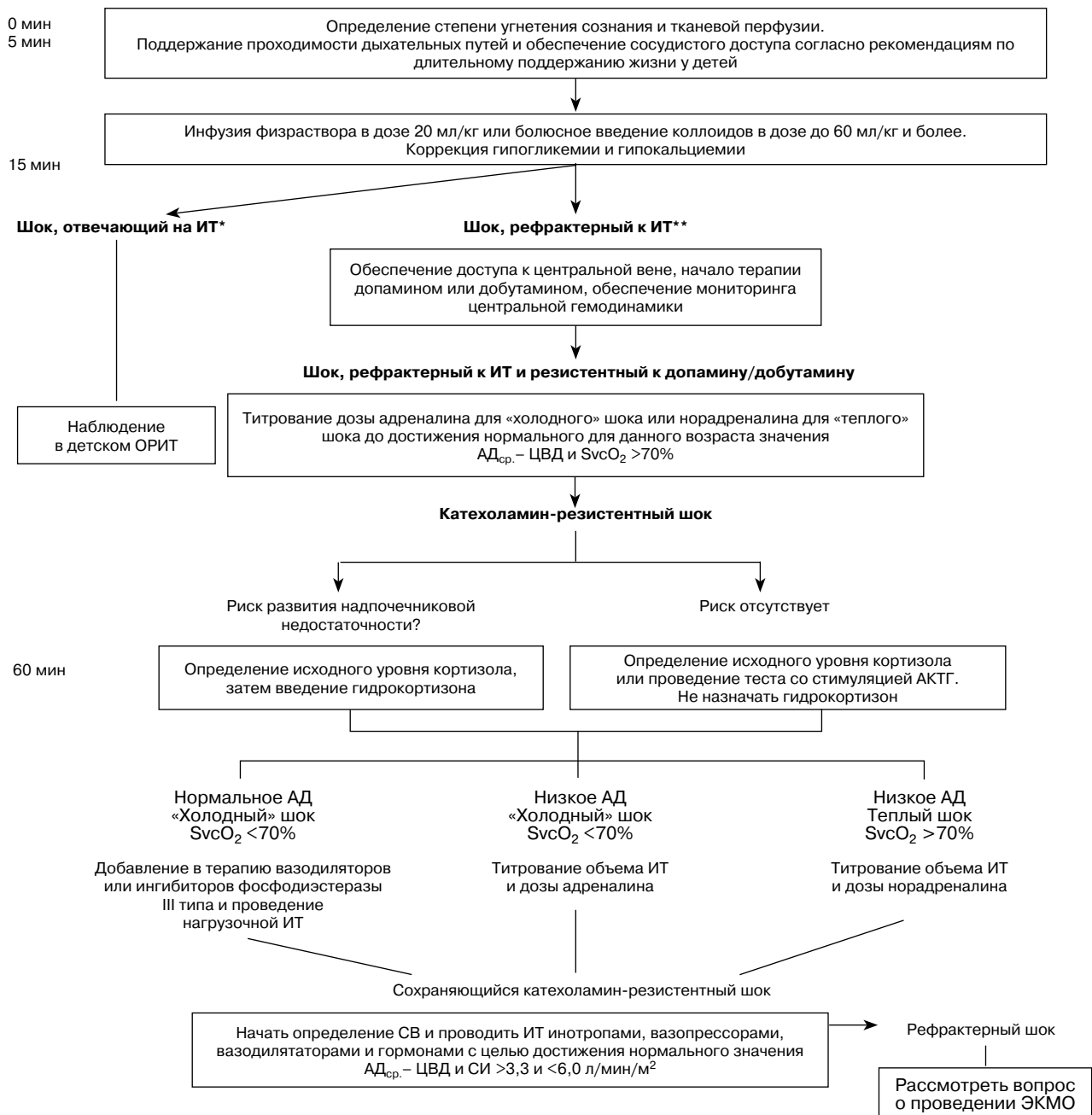
3. Терапия вазопрессорами/инотропами (должна проводиться только после адекватного восполнения объема циркулирующей жидкости)

Дети с тяжелым сепсисом могут иметь разные гемодинамические профили: низкий СВ и высокое *общее периферическое сопротивление сосудов* (ОПСС), высокий СВ и низкое ОПСС, низкий СВ и низкое ОПСС. В зависимости от ситуации, в случае развития СШ, рефрактерного к ИТ, следует начать инотропную поддержку или введение инотропов в комбинации с вазопрессором или вазодилататором. У детей с гипотензией, рефрактерной к ИТ, препаратом выбора является допамин. Выбор вазоактивного препарата проводится на основании результатов клинического обследования. Допамин-рефрактерный шок может подвергаться обратному развитию при проведении инфузии адреналина и норадреналина [114]. У детей с

низким СВ может быть эффективным применение добутамина. Использование вазодилататоров может способствовать обратному развитию симптомов шока у детей с сохраняющейся, несмотря на проведение ИТ и инотропной поддержки, нестабильной гемодинамикой и высоким ОПСС [114, 115]. Вазодилататоры из группы нитратов с очень коротким периодом полувыведения (нитропруссид или нитроглицерин) используются в качестве препаратов выбора у детей с шоком, характеризующимся низким СВ, резистентным к введению адреналину, и повышенным ОПСС. В рандомизированном контролируемом исследовании [116] у доношенных новорожденных с персистирующей легочной гипертензией и сепсисом ингаляции оксида азота приводили к снижению потребности в применении *экстракорпоральной мембранной оксигенации* (ЭКМО). У детей с сохраняющимся, несмотря на введение адреналина и нитратов, низким СВ и высоким ОПСС (нормотензивное состояние) следует рассмотреть вопрос о применении ингибиторов фосфодиэстеразы [117–119]. В одном рандомизированном контролируемом исследовании пентоксифиллин при назначении его в виде 6-часовой инфузии в течение 5 дней улучшал исходы у недоношенных новорожденных с сепсисом [120].

4. Цели лечения

Целями лечения у детей является достижение следующих показателей: скорость наполнения капилляров <2 с, нормальная частота пульса при отсутствии разницы между пульсом на периферических и центральных артериях, теплые на ощупь конечности, диурез >1 мл/кг·ч, ясное сознание, снижение уровня лактата в сыворотке крови и повышение дефицита оснований (BE), сатурация крови в верхней полой вене или смешанной венозной крови >70%. При использовании методов оценки адекватности СВ у детей с артериальной гипоксемией, связанной с «синими» врожденными пороками сердца или тяжелыми заболеваниями легких, такой показатель, как артерио-венозная разница (разница в содержании кислорода в единице объема артериальной и венозной крови), является более точным маркером, чем сатурация смешанной венозной крови. Оптимизация преднагрузки приводит к нормализации СИ. Как указывалось ранее, АД само по себе не является надежным показателем для оценки адекватности ИТ. При наличии установленного в легочной артерии катетера целями лечения являются достижение следующих показателей: СИ >3,3 и <6,0 л/мин/м² и нормальное для данного возраста перфузионное давление (АД_{ср.} – ЦВД).



Алгоритм реанимационных мероприятий при СШ у детей ([121], модифиц.]

* – нормализация АД и тканевой перфузии; ** – гипотензия, симптом замедленного наполнения капилляров, холодные на ощупь конечности.

5. Ведение СШ у детей

На рисунке представлен алгоритм ведения детей с СШ [121].

6. Терапия глюкокортикоидами

Терапию гидрокортизоном следует проводить только у детей с катехоламинорезистентным СШ и подозрением или доказанной надпочечниковой

недостаточностью. К группе риска по развитию надпочечниковой недостаточности относятся: дети с тяжелым СШ и пурпурой [122, 123], ранее получавшие терапию глюкокортикоидами по поводу хронических заболеваний, а также дети с нарушением функции гипофиза или надпочечников. В настоящее время не существует строгого определения надпочечниковой недостаточности, однако при нали-

ции катехоламинорезистентного СШ о ней говорят тогда, когда общая концентрация кортизола составляет <18 мкг/дл (<496 нмоль/л). Отсутствует единое мнение и по поводу роли глюкокортикоидов и наиболее оптимального режима их дозирования у детей с СШ. В пользу диагноза надпочечниковой недостаточности также свидетельствует прирост уровня кортизола ≤ 9 мкг/дл (≤ 248 нмоль/л) через 30 и 60 мин после введения АКТГ. В двух рандомизированных контролируемых исследованиях у детей с лихорадкой Денге проводилось изучение «шоковых доз» гидрокортизона (в 25 раз превышают «стресс-дозу»). Результаты этих исследований оказались противоречивыми [124, 125]. Рекомендуемые дозы варьируют от 1–2 мг/кг в виде «стресс-доз» (на основании клинически поставленного диагноза надпочечниковой недостаточности) до 50 мг/кг для эмпирической терапии шока и далее в той же дозе, что и для 24-часовой инфузии.

7. Протеин С и активированный протеин С

Содержание протеина С у детей достигает уровня взрослых к 3 годам. Это может указывать на то, что применение протеина С в виде концентрата или в виде рАПС у детей раннего возраста является более важным, чем у взрослых. В настоящее время существует одно плацебо-контролируемое исследование с подбором дозы концентрата протеина С у детей. Статистическая мощность этого исследования не позволила продемонстрировать влияние данного препарата на показатель летальности, однако оно выявило положительный эффект на сепсис-индуцированные нарушения свертывания крови [126, 127]. Рандомизированных исследований с применением рАПС у детей не проводилось.

8. Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор

Введение ростовых факторов или трансфузии лейкоцитов проводят у пациентов с сепсисом и нейтропенией, связанными с химиотерапией или первичным клеточным иммунодефицитом. В одном рандомизированном контролируемом исследовании показано улучшение исходов у новорожденных с сепсисом и абсолютным числом нейтрофилов <1500 /мкл ($<1,5 \times 10^9$ /л), которые в течение 7 дней получали гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор [128, 129].

9. Профилактика тромбоза глубоких вен

В большинстве случаев развитие тромбоза глубоких вен у детей раннего возраста связано с наличием центральных венозных катетеров. У детей широко используется катетеризация бед-

ренной вены, и приблизительно в 25% случаев катетер-ассоциированный тромбоз глубоких вен возникает именно у детей с установленным катетером бедренной вены. Данные по применению гепарина с целью профилактики тромбоза глубоких вен у детей отсутствуют.

10. Профилактика стрессовых язв

Исследования по изучению профилактики стрессовых язв у детей не проводились. В исследованиях показано, что клинически значимые желудочно-кишечные кровотечения возникают у детей с такой же частотой, что и у взрослых [130, 131]. Так же как и у взрослых, у детей коагулопатия и ИВЛ являются факторами риска развития клинически значимых кровотечений из различных отделов ЖКТ. Стратегия профилактики стрессовых язв широко используется у пациентов, находящихся на ИВЛ. Как правило для этого применяются H_2 -блокаторы. Эффективность этой профилактики у детей остается неизвестной.

11. Методы экстракорпоральной детоксикации

Непрерывная вено-венозная гемофильтрация может быть полезной у детей с анурией/тяжелой олигурией и перегрузкой жидкостью, однако крупных рандомизированных, контролируемых исследований в данной популяции пациентов не проводилось.

12. Контроль гликемии

В целом, для детей грудного возраста характерен риск развития гипогликемии при проведении у них ИТ. В связи с этим рекомендуется обеспечение пациентов глюкозой в дозе 4–6 мг/кг·мин или проведение поддерживающей ИТ 10% раствора глюкозы в 0,45% растворе NaCl. Исследований по изучению эффективности у детей стратегии жесткого контроля гликемии с помощью инсулина не проводилось. С учетом риска развития гипогликемии данный подход должен использоваться только в сочетании с частым контролем содержания глюкозы в крови.

13. Седативная терапия/обезболивание

Адекватная седативная терапия и обезболивание у детей, находящихся на ИВЛ, являются стандартом лечения, однако данные, подтверждающие преимущества какого-то одного препарата или режима терапии перед другими, отсутствуют.

14. Препараты крови

При отсутствии доказательных данных, у детей с тяжелым сепсисом и СШ считается оправданным

поддержание уровня гемоглобина в пределах возрастной нормы (≥ 10 г/дл [100 г/л]).

15. Иммуноглобулины для внутривенного введения

Имеются сообщения о том, что поликлональный иммуноглобулин для внутривенного введения снижает частоту летальных исходов и является многообещающим препаратом дополнительной терапии при сепсисе и СШ. Однако у детей все проведенные исследования по его изучению были небольшими, и объем доказательных данных пока является недостаточным для того, чтобы сделать уверенное заключение о преимуществах этого препарата. Дополнительная терапия моноклональными иммуноглобулинами для внутривенного введения пока остается экспериментальным методом [132].

16. Экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО)

ЭКМО использовалась у детей с СШ, однако ее влияние на выживаемость остается неизученным. Выживаемость при рефрактерном СШ или сепсисе, протекающем с дыхательной недостаточностью, составляет 80% у новорожденных и 50% у детей других возрастных групп. Имеются результаты всего одного исследования, включавшего 12 пациентов с менингококковым сепсисом, получавших ЭКМО. Восемь из 12 пациентов выжили, при этом у 6 из них не наблюдалось отклонений в состоянии здоровья в среднем в течение 1 года (от 4 мес. до 4 лет) последующего наблюдения. По результатам длительных наблюдений состояние детей с сепсисом, получающих ЭКМО, не хуже, чем у детей без сепсиса [133–135].

Итоги и будущее направления

Несмотря на то что рекомендации, основанные на принципах доказательной медицины, неоднократно публиковались в медицинской литерату-

ре, количество данных, подтверждающих влияние их использования на исходы у пациентов, остается ограниченным. Целью следующей фазы движения «За выживаемость больных при сепсисе» является внедрение ранее разработанных ключевых рекомендаций в практику стационаров, где можно будет оценить изменения в подходах врачей и влияние их на клинические исходы. Первым шагом в рамках следующей фазы будет совместная с Институтом улучшения системы здравоохранения попытка реализовать т.н. «набор изменений», основанный на ключевых рекомендациях, в объединенной системе Института. Путем анализа отчетов будут выявляться и отслеживаться изменения в реальной клинической практике и клинических исходах. Внедрение доказательных изменений путем мотивационных стратегий на фоне оценки влияния внедрения рекомендаций на исходы и сообщение о ее результатах практическим врачам является ключом к улучшению исходов при тяжелом сепсисе.

Несмотря на статичность этого документа, оптимизация лечения тяжелого сепсиса и СШ является динамическим процессом. Со временем будет доказана эффективность новых подходов и мероприятий, и уже признанные мероприятия, которые представлены в этом документе, возможно, потребуют модификации. Эта публикация представляет собой начало процесса, который будет иметь продолжение. Движение «За выживание больных с сепсисом» и члены согласительного комитета взяли на себя обязательство создать динамический, электронный процесс разработки рекомендаций. Мы предполагаем, что изменения, возникающие по мере появления новых доказательных данных, будут распространяться всем членам Комитета и после одобрения будут вноситься в электронную версию рекомендаций, которые будут доступны для отправки и размещения на сайтах всех организаций-спонсоров. Мы предполагаем, что рекомендации будут обновляться ежегодно.

Литература

1. Dellinger R.P. Cardiovascular management of septic shock. *Crit Care Med* 2003; 31:946-55.
2. Friedman G., Silva E., Vincent J.L. Has the mortality of septic shock changed with time? *Crit Care Med* 1998; 26:2078-86.
3. Sackett D.L. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. *Chest* 1989; 95:2S-4S.
4. Sprung C.L., Bernard G.R., Dellinger R.P. Introduction. *Intensive Care Med* 2001; 27(Suppl):S1-S2.
5. Rivers E., Nguyen B., Havstad S., et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345:1368-77.
6. Weinstein M.P., Reller L.P., Murphy J.R., et al. The clinical significance of positive blood cultures: A comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. I. Laboratory and epidemiologic observations. *Rev Infect Dis* 1983; 5:35-53.
7. Blot F., Schmidt E., Nitenberg G., et al. Earlier positivity of central venous versus peripheral blood cultures is highly predictive of catheter-related sepsis. *J Clin Microbiol* 1998; 36:105-9.
8. Mermel L.A., Maki D.G. Detection of bacteremia in

- adults: Consequences of culturing an inadequate volume of blood. *Ann Intern Med* 1993; 119:270-2.
9. McCabe W.R., Jackson G.G. Gram negative bacteremia. *Arch Intern Med* 1962; 110:92-100.
 10. Kreger B.E., Craven D.E., McCabe W.R. Gram negative bacteremia. IV. Re-evaluation of clinical features and treatment in 612 patients. *Am J Med* 1980; 68:344-55.
 11. Leibovici L., Shraga I., Drucker M., et al. The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection. *J Intern Med* 1998; 244:379-86.
 12. Ibrahim E.H., Sherman G., Ward S., et al. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000; 118:146-55.
 13. Hatala R., Dinh T., Cook D.J. Once-daily aminoglycoside dosing in immunocompetent adults: A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1996; 124:717-25.
 14. Ali M.Z., Goetz M.B. A meta-analysis of the relative efficacy and toxicity of single daily dosing versus multiple daily dosing of aminoglycosides. *Clin Infect Dis* 1997; 24:796-809.
 15. Amsden G.W., Ballow C.H., Bertino J.S. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of anti-infective agents. In: Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th ed. Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R., editors. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. pp. 253-261.
 16. Hyatt J.M., McKinnon P.S., Zimmer G.S., et al. The importance of pharmacokinetic/pharmacodynamic surrogate markers to outcomes. Focus on antibacterial agents. *Clin Pharmacokinet* 1995; 28:143-60.
 17. Jimenez M.F., Marshall J.C. Source control in the management of sepsis. *Intensive Care Med* 2001; 27:S49-S62.
 18. Bufalari A., Giustozzi G., Moggi L. Postoperative intraabdominal abscesses: percutaneous versus surgical treatment. *Acta Chir Belg* 1996; 96:197-200.
 19. Moss R.L., Musmeche C.A., Kosloske A.M. Necrotizing fasciitis in children: prompt recognition and aggressive therapy improve survival. *J Pediatr Surg* 1996; 31:1142-6.
 20. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections. *MMWR* 2002; 51:1-29.
 21. O'Grady N.P., Alexander M., Dellinger E.P., et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 2002; 35:1281-307.
 22. Choi P.T.L., Yip G., Quinonez L.G., et al. Crystalloids vs. colloids in fluid resuscitation: a systematic review. *Crit Care Med* 1999; 27:200-10.
 23. Cook D., Guyatt G. Colloid use for fluid resuscitation: evidence and spin. *Ann Intern Med* 2001; 135:205-8.
 24. Schierhout G., Roberts I. Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: a systematic review of randomized trials. *BMJ* 1998; 316:961-4.
 25. Hollenberg S.M., Ahrens T.S., Astiz M.E., et al. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients. *Crit Care Med* 1999; 27:639-60.
 26. LeDoux D., Astiz M.E., Carpati C.M., et al. Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit Care Med* 2000; 28:2729-32.
 27. Regnier B., Rapin M., Gory G., et al. Haemodynamic effects of dopamine in septic shock. *Intensive Care Med* 1977; 3:47-53.
 28. Martin C., Papazian L., Perrin G., et al. Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock? *Chest* 1993; 103:1826-31.
 29. Martin C., Viviani X., Leone M., et al. Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock. *Crit Care Med* 2000; 28:2758-65.
 30. De Backer D., Creteur J., Silva E., et al. Effects of dopamine, norepinephrine, and epinephrine on the splanchnic circulation in septic shock: which is best? *Crit Care Med* 2003; 31:1659-67.
 31. Bellomo R., Chapman M., Finfer S., et al. Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: A placebo-controlled randomised trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. *Lancet* 2000; 356:2139-43.
 32. Kellum J., Decker J. Use of dopamine in acute renal failure: A meta-analysis. *Crit Care Med* 2001; 29:1526-31.
 33. Sharshar T., Blanchard A., Paillard M., et al. Circulating vasopressin levels in septic shock. *Crit Care Med* 2003; 31:1752-58.
 34. Holmes C.L., Patel B.M., Russell J.A., et al. Physiology of vasopressin relevant to management of septic shock. *Chest* 2001; 120:989-1002.
 35. Malay M.B., Ashton R.C., Landry D.W., et al. Low-dose vasopressin in the treatment of vasodilatory septic shock. *J Trauma* 1999; 47:699-705.
 36. Holmes C.L., Walley K.R., Chittock D.R., et al. The effects of vasopressin on hemodynamics and renal function in severe septic shock: a case series. *Intensive Care Med* 2001; 27:1416-21.
 37. Gattinoni L., Brazzi L., Pelosi P., et al. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 1995; 333:1025-32.
 38. Hayes M.A., Timmins A.C., Yau E.H.S., et al. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med* 1994; 330:1717-22.
 39. Annane D., Sebille V., Charpentier C., et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002; 288:862-71.
 40. Briegel J., Forst H., Haller M., et al. Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized, double-blind, single-center study. *Crit Care Med* 1999; 27:723-32.
 41. Bollaert P.E., Charpentier C., Levy B., et al. Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med* 1998; 26:645-50.
 42. Annane D., Sebille V., Troche G., et al. A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. *JAMA* 2000; 283:1038-45.
 43. Annane D., Cavaillon J.M. Corticosteroids in sepsis: from bench to bedside? *Shock* 2003; 20:197-207.
 44. Marik P.E., Zaloga G.P. Adrenal insufficiency during septic shock. *Crit Care Med* 2003; 31:141-5.
 45. Cooper M.S., Stewart P.M. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med* 2003; 348:727-34.

46. Keh D., Boehnke T., Weber-Carstens S., et al. Immunologic and hemodynamic effects of «low-dose» hydrocortisone in septic shock: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:512-20.
47. Bone R.C., Fisher C.J., Clemmer T.P. A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 1987; 317:653-8.
48. Cronin L., Cook D.J., Carlet J., et al. Corticosteroid treatment for sepsis: a critical appraisal and meta-analysis of the literature. *Crit Care Med* 1995; 23:1430-9.
49. The Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group. Effect on high-dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of sepsis. *N Engl J Med* 1987; 317:659-65.
50. Bernard G.R., Vincent J.L., Laterre P.F., et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344:699-709.
51. Hébert P.C., Wells G., Blajchman M.A., et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion in critical care. *N Engl J Med* 1999; 340:409-17.
52. Marik P.E., Sibbald W.J. Effect of stored-blood transfusion on oxygen delivery in patients with sepsis. *JAMA* 1993; 269:3024-9.
53. Lorente J.A., Landín L., De Pablo R., et al. Effects of blood transfusion on oxygen transport variables in severe sepsis. *Crit Care Med* 1993; 21:1312-8.
54. Corwin H.L., Gettinger A., Rodriguez R.M., et al. Efficacy of recombinant human erythropoietin in the critically ill patient: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 1999; 27:2346-50.
55. Corwin H.L., Gettinger A., Pearl R.G., et al. Efficacy of recombinant human erythropoietin in critically ill patients. *JAMA* 2002; 288:2827-35.
56. Practice parameter for the use of freshfrozen plasma, cryoprecipitate, and platelets. Fresh-Frozen Plasma, Cryoprecipitate, and Platelets Administration Practice Guidelines Development Task Force of the College of American Pathologists. *JAMA* 1994; 271:777-81.
57. Guidelines for red blood cell and plasma transfusion for adults and children. Report of the Working Group. *CMAJ* 1997; 156 (Suppl):S1-S24.
58. Practice guidelines for blood component therapy. A report by the American Society of Anaesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy. *Anesthesiology* 1996; 84:732-47.
59. Warren B.L., Eid A., Singer P., et al. High-dose anti-thrombin III in severe sepsis. A randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 286:1869-78.
60. Amato M.B., Barbas C.S., Medeiros D.M., et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338:347-54.
61. Stewart T.E., Meade M.O., Cook D.J., et al. Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk for acute respiratory distress syndrome. Pressure- and Volume-Limited Ventilation Strategy Group. *N Engl J Med* 1998; 338:355-61.
62. Brochard L., Roudat-Thoraval F., Roupie E., et al. Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. The Multicenter Trial Group on Tidal Volume reduction in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1831-8.
63. Brower R.G., Shanholtz C.B., Fessler H.E., et al. Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med* 1999; 27:1492-8.
64. Brower R.G., Fessler H.E. Mechanical ventilation in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 2000; 21:491-510.
65. Eichacker P.Q., Gerstenberger E.P., Banks S.M., et al. Meta-analysis of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome trials testing low tidal volumes. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:1510-4.
66. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med* 2000; 342:1301-8.
67. Hickling K.G., Walsh J., Henderson S., et al. Low mortality rate in adult respiratory distress syndrome using low-volume, pressure-limited ventilation with permissive hypercapnia: a prospective study. *Crit Care Med* 1994; 22:1568-78.
68. Bidani A., Tzouanakis A.E., Cardenas V.J., et al. Permissive hypercapnia in acute respiratory failure. *JAMA* 272:957-62.
69. Marini J.J., Ravenscraft S.A. Mean airway pressure: physiologic determinants and clinical importance. Part I. Physiologic determinants and measurements. *Crit Care Med* 1992; 20:1461-72.
70. Gattinoni L., Marcolin R., Caspani M.L., et al. Constant mean airway pressure with different patterns of positive pressure breathing during the adult respiratory distress syndrome. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1985; 21:275-9.
71. Pesenti A., Marcolin R., Prato P., et al. Mean airway pressure vs. positive end-expiratory pressure during mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1985; 13:34-7.
72. Stocker R., Neff T., Stein S., et al. Prone positioning and low-volume pressurelimited ventilation improve survival in patients with severe ARDS. *Chest* 1997; 111:1008-17.
73. Lamm W.J., Graham M.M., Albert R.K. Mechanism by which prone position improves oxygenation in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:184-93.
74. Jolliet P., Bulpa P., Chevrolet J.C. Effects of the prone position on gas exchange and hemodynamics in severe acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1998; 26:1977-85.
75. Gattinoni L., Tognoni G., Pesenti A., et al. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001; 345:568-73.
76. Chatte G., Sab J.M., Dubois J.M., et al. Prone position in mechanically ventilated patients with severe acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:473-8.
77. Drakulovic M., Torres A., Bauer T., et al. Supine body

- position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a randomised trial. *Lancet* 1999; 354:1851-8.
78. Esteban A., Alia I., Tobin M.J., et al. Effect of spontaneous breathing trial duration on outcome of attempts to discontinue mechanical ventilation. Spanish Lung Failure Collaborative Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:512-8.
79. Ely E.W., Baker A.M., Dunagan D.P., et al. Effect on the duration of mechanical ventilation of identifying patients capable of breathing spontaneously. *N Engl J Med* 1996; 335:1864-9.
80. Esteban A., Alia I., Gordo F., et al. Extubation outcome after spontaneous breathing trials with T-tube or pressure support ventilation. The Spanish Lung Failure Collaborative Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:459-65.
81. Kollef M.H., Levy N.T., Ahrens T.S., et al. The use of continuous IV sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. *Chest* 1998; 114:541-8.
82. Kress J.P., Pohlman A.S., O'Connor M.F., et al. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2000; 342:1471-7.
83. Brook A.D., Ahrens T.S., Schaiff R., et al. Effect of a nursing-implemented sedation protocol on the duration of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1999; 27:2609-15.
84. Giostra E., Magistris M.R., Pizzolato G., et al. Neuromuscular disorder in intensive care unit patients treated with pancuronium bromide. Occurrence in a cluster group of seven patients and two sporadic cases, with electrophysiologic and histologic examination. *Chest* 1994; 106:210-20.
85. Rossiter A., Souney P.F., McGowan S., et al. Pancuronium-induced prolonged neuromuscular blockade. *Crit Care Med* 1991; 19:1583-7.
86. Partridge B.L., Abrams J.H., Bazemore C., et al. Prolonged neuromuscular blockade after long-term infusion of vecuronium bromide in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1990; 18:1177-9.
87. Vanderheyden B.A., Reynolds H.N., Gerold K.B., et al. Prolonged paralysis after longterm vecuronium infusion. *Crit Care Med* 1992; 20:304-7.
88. Meyer K.C., Prielipp R.C., Grossman J.E., et al. Prolonged weakness after infusion of atracurium in two intensive care unit patients. *Anesth Analg* 1994; 78:772-4.
89. Manthous C.A., Chatila W. Prolonged weakness after withdrawal of atracurium. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:1441-3.
90. Prielipp R.C., Coursin D.B., Scuderi P.E., et al. Comparison of the infusion requirements and recovery profiles of vecuronium and cisatracurium 51W89 in intensive care unit patients. *Anesth Analg* 1995; 81:3-12.
91. Brandom B.W., Yellon F.F., Lloyd M.E., et al. Recovery from doxacurium infusion administered to produce immobility for more than four days in pediatric patients in the intensive care unit. *Anesth Analg* 1997; 84:307-14.
92. Rudis M.I., Sikora C.A., Angus E., et al. A prospective, randomized, controlled evaluation of peripheral nerve stimulation versus standard clinical dosing of neuromuscular blocking agents in critically ill patients. *Crit Care Med* 1997; 25:25575-83.
93. Frankel H., Jeng J., Tilly E., et al. The impact of implementation of neuromuscular blockade monitoring standards in a surgical intensive care unit. *Am Surg* 1996; 62:503-6.
94. Van den Berghe G., Wouters P., Weekers F., et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345:1359-67.
95. Finney S.J., Zekveld C., Elia A., et al. Glucose control and mortality in critically ill patients. *JAMA* 2003; 290:2041-7.
96. Van den Berghe G., Wouters P.J., Bouillon R., et al. Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: insulin dose versus glycemic control. *Crit Care Med* 2003; 31:359-66.
97. Klein S., Kinney J., Jeejeebhoy K., et al. Nutrition support in clinical practice: review of published data and recommendations for future research directions. A summary of a conference sponsored by the National Institutes of Health, American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, and American Society for Clinical Nutrition. *Am J Clin Nutr* 1997; 66:683-706.
98. Mehta R.L., McDonald B., Gabbai F.B., et al. A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. *Kidney Int* 2001; 60:1154-63.
99. Kellum J., Angus D.C., Johnson J.P., et al. Continuous versus intermittent renal replacement therapy: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 2002; 28:29-37.
100. Cooper D.J., Walley K.R., Wiggs B.R., et al. Bicarbonate does not improve hemodynamics in critically ill patients who have lactic acidosis: a prospective, controlled clinical study. *Ann Intern Med* 1990; 112:492-8.
101. Mathieu D., Neviere R., Billard V., et al. Effects of bicarbonate therapy on hemodynamics and tissue oxygenation in patients with lactic acidosis: a prospective, controlled clinical study. *Crit Care Med* 1991; 19:1352-6.
102. Cade J.F. High risk of the critically ill for venous thromboembolism. *Crit Care Med* 1982; 10:448-50.
103. Belch J.J., Lowe G.D., Ward A.G., et al. Prevention of deep vein thrombosis in medical patients by low-dose heparin. *Scott Med J* 1981; 26:115-7.
104. Samama M.M., Cohen A.T., Darmon J.Y., et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341:793-800.
105. Borrero E., Bank S., Margolis I., et al. Comparison of antacid and sucralfate in the prevention of gastrointestinal bleeding in patients who are critically ill. *Am J Med* 1985; 79:62-4.
106. Bresalier R.S., Grendell J.H., Cello J.P., et al. Sucralfate versus titrated antacid for the prevention of acute stress-related gastrointestinal hemorrhage in critically ill patients. *Am J Med* 1987; 83:110-6.
107. Cook D., Guyatt G., Marshall J., et al. A comparison of sucralfate and ranitidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechani-

- cal ventilation. Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1998; 338:791-7.
108. Stothert J.C., Simonowitz D.A., Dellinger E.P., et al. Randomized prospective evaluation of cimetidine and antacid control of gastric pH in the critically ill. *Ann Surg* 1980; 192:169-74.
 109. Pollard A.J., Britto J., Nadel S., et al. Emergency management of meningococcal disease. *Arch Dis Child* 1999; 80:290-6.
 110. Kanter R.K., Zimmerman J.J., Strauss R.H., et al. Pediatric emergency intravenous access. Evaluation of a protocol. *Am J Dis Child* 1986; 140:132-4.
 111. Ngo N.T., Cao X.T., Kneen R., et al. Acute management of dengue shock syndrome: a randomized double-blind comparison of 4 intravenous fluid regimens in the first hour. *Clin Infect Dis* 2001; 32:204-13.
 112. Carcillo J.A., Davis A.L., Zaritsky A. Role of early fluid resuscitation in pediatric septic shock. *JAMA* 1991; 266:1242-5.
 113. Powell K.R., Sugarman L.I., Eskenazi A.E., et al. Normalization of plasma arginine vasopressin concentrations when children with meningitis are given maintenance plus replacement fluid therapy. *J Pediatr* 1991; 117:515-22.
 114. Ceneviva G., Paschall J.A., Maffei F., et al. Hemodynamic support in fluid-refractory pediatric septic shock. *Pediatrics* 1998; 102:e19.
 115. Keeley S.R., Bohn D.J. The use of inotropic and afterload-reducing agents in neonates. *Clin Perinatol* 1988; 15:467-89.
 116. Roberts J.D. Jr., Fineman J.R., Morin F.C. III., et al. Inhaled nitric oxide and persistent pulmonary hypertension of the new born. Inhaled Nitric Oxide Study Group. *N Engl J Med* 1997; 336:605-10.
 117. Barton P., Garcia J., Kouatli A., et al. Hemodynamic effects of i. v. milrinone lactate in pediatric patients with septic shock. A prospective, double-blinded, randomized, placebo-controlled, interventional study. *Chest* 1996; 109:1302-12.
 118. Lindsay C.A., Barton P., Lawless S., et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of milrinone lactate in pediatric patients with septic shock. *J Pediatr* 1998; 132:329-34.
 119. Irazuzta J.E., Pretzlaff R.K., Rowin M.E. Amrinone in pediatric refractory septic shock: an open-label pharmacodynamic study. *Pediatr Crit Care Med* 2001; 2:24-8.
 120. Lauterbach R., Pawlik D., Kowalczyk D., et al. Effect of the immunomodulating agent, pentoxifylline, in the treatment of sepsis in prematurely delivered infants: a placebocontrolled, double-blind trial. *Crit Care Med* 1999; 27:807-14.
 121. Carcillo J.A., Fields A.I., American College of Critical Care Medicine Task Force Committee Members. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock. *Crit Care Med* 2002; 30:1365-78.
 122. De Kleijn E.D., Joosten K.F., Van Rijn B., et al. Low serum cortisol in combination with high adrenocorticotropic hormone concentrations are associated with poor outcome in children with severe meningococcal disease. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21:330-6.
 123. Riordan F.A., Thomson A.P., Ratcliffe J.M., et al. Admission cortisol and adrenocorticotropic hormone levels in children with meningococcal disease: evidence of adrenal insufficiency? *Crit Care Med* 1999; 27:2257-61.
 124. Min M., U T., Aye M., et al. Hydrocortisone in the management of dengue shock syndrome. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1975; 6:573-9.
 125. Sumarmo, Talogo W., Asrin A., et al. Failure of hydrocortisone to affect outcome in dengue shock syndrome. *Pediatrics* 1982; 69:45-9.
 126. Hazelzet J.A., de Kleijn E.D., de Groot R. Endothelial protein C activation in meningococcal sepsis. *N Engl J Med* 2001; 345:1776-7.
 127. de Kleijn E.D., de Groot R., Hack C.E., et al. Activation of protein C following infusion of protein C concentrate in children with severe meningococcal sepsis and purpura fulminans: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, dose-finding study. *Crit Care Med* 2003; 31:1839-47.
 128. Bilgin K., Yaramis A., Haspolat K., et al. A randomized trial of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in neonates with sepsis and neutropenia. *Pediatrics* 2001; 107:36-41.
 129. La Gamma E.F., De Castro M.H. What is the rationale for the use of granulocyte and granulocyte-macrophage colony-stimulating factors in the neonatal intensive care unit? *Acta Paediatr Suppl* 2002; 91:109-16.
 130. Chaïbou M., Tucci M., Dugas M.A., et al. Clinically significant upper gastrointestinal bleeding acquired in a pediatric intensive care unit: a prospective study. *Pediatrics* 1998; 102:933-8.
 131. Gauvin F., Dugas M., Chaïbou M., et al. The impact of clinically significant upper gastrointestinal bleeding in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* 2001; 2:294-8.
 132. Alejandria M.M., Lansang M.A., Dans L.F., et al. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis and septic shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (1): CD001090.
 133. Meyer D.M., Jessen M.E. Results of extracorporeal membrane oxygenation in children with sepsis. The Extracorporeal Life Support Organization. *Ann Thorac Surg* 1997; 63:756-61.
 134. Goldman A.P., Kerr S.J., Butt W., et al. Extracorporeal support for intractable cardiorespiratory failure due to meningococcal disease. *Lancet* 1997; 349:466-9.
 135. Brochard L., Rauss A., Benito S., et al. Comparison of three methods of gradual withdrawal from ventilatory support during weaning from mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:896-903.