

УДК

## Клинические рекомендации по ведению больных с тяжёлым сепсисом и септическим шоком (*Surviving Sepsis Campaign 2008*): анализ и комментарии

В.А. Руднов<sup>1</sup>, П.И. Миронов<sup>2</sup><sup>1</sup> Уральская государственная медицинская академия, Екатеринбург, Россия<sup>2</sup> Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

Данная статья представляет собой критический анализ новых международных клинических рекомендаций по ведению больных с тяжёлым сепсисом и септическим шоком, подготовленных экспертами 15 медицинских ассоциаций, объединённых в сообщество *Surviving Sepsis Campaign*, и выполненных при их сопоставлении с положениями прежних документов, изданных в 2001 и 2004 гг. Новая версия рекомендательного протокола, в своей основе построенная на рекомендациях 2004 г., представляет собой более аргументированную концепцию интенсив-

ной терапии пациентов различного возраста. Необходимость соблюдения клинических рекомендаций подтверждают появившиеся за три последних года позитивные результаты, демонстрирующие возможность повышения выживаемости больных с тяжёлым сепсисом. Сделано заключение о целесообразности внедрения данных клинических рекомендаций в отечественную повседневную клиническую практику.

**Ключевые слова:** сепсис, септический шок, клинические рекомендации.

### *Surviving Sepsis Campaign 2008: Overview and Analysis*

V.A. Rudnov<sup>1</sup>, P.I. Mironov<sup>2</sup><sup>1</sup> Ural State Medical Academy, Yekaterinburg, Russia<sup>2</sup> Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

The present article represents an overview and critical analysis of new international clinical guidelines on the management of patients with severe sepsis and septic shock that were prepared with involvement of 15 medical associations, united for this purpose in the «*Surviving Sepsis Campaign*».

New edition of these guidelines is based on the previous 2004 issue and represent more evidence-based approach to the intensive therapy of patients of different

age groups. The importance of adherence to guidelines is proved by result of studies that were performed during last 3 years and are showing the real possibilities to improve the survival in patients with severe sepsis.

Overall it is concluded that *Surviving Sepsis Campaign 2008* guidelines should be adapted to the management of septic patients in Russia as well as other countries.

**Key words:** sepsis, septic shock, clinical guidelines.

Контактный адрес:

В.А. Руднов -

Сепсис по-прежнему остаётся одной из наиболее значимых проблем современной медицины в силу сохранения неприемлемо высокой летальности, несмотря на появление новых лекарственных средств и развитие инновационных подходов поддерживающей терапии. Необходимость использования наиболее надёжной информации о клинической эффективности различных лечебно-диагностических вмешательств с позиций медицины, основанной на доказательствах, при ведении больных с сепсисом привела к созданию междисциплинарных *клинических рекомендаций* (КР) или *рекомендательных протоколов* (РП) [1–4]. В январе 2008 г. были опубликованы новые клинические рекомендации *Surviving Sepsis Campaign* (SSC) – организации, объединившей 15 авторитетных международных медицинских обществ и ассоциаций, включая Европейское общество по клинической микробиологии и инфекционным болезням, Общество хирургических инфекций, Общество критической медицины, Европейское общество интенсивной терапии, Европейское респираторное общество и Международный форум по сепсису [5].

Цель настоящей публикации – анализ и выделение новых ключевых позиций КР *Surviving Sepsis Campaign-2008* в сопоставлении с положениями прежних документов.

### Методология создания документа

В создании КР принимало участие 55 ведущих экспертов 15 медицинских обществ и ассоциаций, в рамках деятельности которых проблема сепсиса является одной из важнейших. Было сформировано несколько рабочих групп, каждая из которых отвечала за подготовку отдельного раздела (например: использование компонентов крови, активированного протеина С, заместительной почечной терапии, антибиотикотерапии, контроль источника инфекции, контроль гликемии). Формулировка окончательных вариантов рекомендательных положений осуществлялась с использованием метода Дельфи, с предварительным их обсуждением на очных встречах, телеконференциях или при виртуальном общении. В отличие от рекомендаций SSC-2004 была упрощена классификация рекомендательных положений и уровней их доказательности. При создании SSC-2008 использована методология системы GRADE (Grade of Recommendation, Assessment, Development, Evaluation) [6]. Согласно GRADE включённые в КР лечебно-диагностические подходы характеризуются только с 2 позиций: (1) настоятельно рекомендуются для применения и (2) рассмотреть возможность использования.

Для обозначения обоснованности рекомендаций использовано их структурирование по 4 уровням: А – высокий, В – умеренный, С – низкий, D – очень низкий.

С нашей точки зрения внесение подобных изменений носит позитивный характер, поскольку облегчает широкому кругу практических врачей не только процесс принятия решения, но и создание адаптированных под ситуацию конкретного лечебного учреждения локальных протоколов ведения больных сепсисом.

Создатели последнего варианта рекомендаций опирались на предшествующие документы 2001 и 2004 гг., а также на наиболее значимые исследования, опубликованные в период с 2004 по 2007 гг.

### Содержание: принципиальные положения

В новом издании рекомендаций, с позиций результатов последних исследований, сделан ещё больший акцент на тех компонентах терапии, более раннее начало которых при наличии критериев тяжёлого сепсиса и шока повышает выживаемость. В этой связи в алгоритме интенсивной терапии, с нашей точки зрения, можно условно выделить два этапа: начальный (первые 6 ч) и последующий, когда без ущерба для больного могут быть добавлены к лечению другие средства.

### Начальный этап интенсивной терапии

На начальном этапе интенсивной терапии приоритетное значение отводится достижению определённых целевых параметров гемодинамики и адекватной стартовой эмпирической *антибиотикотерапии* (АБТ). Выделение обозначенных приоритетов является особо значимым для ситуаций, требующих уточнения диагностики и обоснованной задержки пациента на этапе приёмного покоя или отделений неотложной помощи.

**Ранняя целенаправленная оптимизация гемодинамики.** Инфузионная терапия принадлежит к первоначальным мероприятиям поддержания гемодинамики и, прежде всего, сердечного выброса. Её необходимо начинать до поступления пациента в ОРИТ (1С). Основными задачами инфузионной терапии являются: восстановление адекватной тканевой перфузии, нормализация клеточного метаболизма, коррекция расстройств гомеостаза, снижение концентрации медиаторов септического каскада и токсических метаболитов.

Следует стремиться к быстрому достижению целевых значений следующих параметров: ЦВД–8–12 мм рт. ст., АД<sub>ср</sub> более 65 мм рт. ст., диурез 0,5 мл/кг·ч<sup>-1</sup> (1С).

Вместе с тем, в сравнении с предшествующими изданиями SSC, добавление добутамина и *эритроцитарной массы* (ЭМ) при гематокрите менее 30% и сатурации крови в верхней полой вене или правом предсердии не менее 70% отдаётся на выбор врача (2С). Действительно, в работе Rivers и соавт., послужившей основанием для рекомендации, демонстрируется эффективность алгоритма ранней целенаправленной терапии в целом, но не его отдельных составляющих – добутамина или ЭМ [7].

Для коррекции гиповолемии с одинаковой эффективностью могут использоваться как кристаллоиды, так и искусственные коллоиды в моноварианте или в комбинации (1С). Детально оговаривается и темп инфузии 1000 мл кристаллоидов или 300-500 мл коллоидов за 30 мин до достижения целевых параметров ЦВД (1С). Скорость инфузии снижают при резком повышении ЦВД и отсутствии признаков улучшения периферической перфузии. Обращается внимание на индивидуальный подбор величины ЦВД у пациентов на ИВЛ, лиц с исходной лёгочной гипертензией и диастолической дисфункцией, у которых верхний предел может составлять 15 мм рт. ст.

Норадреналин и допамин являются препаратами выбора для достижения целевого уровня артериального давления – АДср >65 мм рт. ст. (1С). Инфузию адреналина начинают лишь в случае отсутствия эффекта и констатации рефрактерного шока (2В).

Эффективность предлагаемого протокола ранней целенаправленной терапии для пациентов с тяжёлым сепсисом и шоком в последнее время подтверждена рядом авторов [8–9].

Известно, что мониторинг гемодинамики с помощью катетера Swan-Ganz расширяет возможности контроля и оценки эффективности гемодинамической терапии, однако доказательств повышения выживаемости при его использовании не получено [10].

**Лабораторная диагностика.** По-прежнему, обращается внимание на организацию круглосуточной доставки биологических образцов для бактериологического исследования в лабораторию до начала АБТ (1С). Диагноз «тяжёлый сепсис» или «септический шок» является основанием для забора крови в два или более флаконов. Не исключается возможность взятия крови в один из них через катетер, находящийся в вене менее 48 часов. Объём взятой крови для взрослых пациентов должен составлять не менее 10 мл. Более ранняя регистрация наличия микрофлоры в крови, взятой через катетер, по сравнению с прямым забором крови

свидетельствует в пользу катетер-ассоциированно-го сепсиса [11].

Среди биомаркеров бактериальной инфекции «пальма первенства» отдаётся прокальцитонину, в особенности в случае развития шока неясной природы [12].

У нестабильных пациентов с неустановленным источником инфекции, требующих проведения диагностики вне отделения реанимации (компьютерная томография, ультразвуковое исследование), необходимо индивидуальное принятие решения по принципу «риск/польза».

**Антибактериальная терапия.** В SSC-2004 подчёркивалась необходимость начала АБТ в течение 1-го часа после установки диагноза. Между тем степень обоснования данного положения относилась к категории «Е» – мнению экспертов. В настоящем документе позиция экспертов не изменилась, но уровень обоснования доказательств был повышен в отношении пациентов с септическим шоком (1В). Усиление аргументации в пользу возможно более ранней АБТ связано с публикацией ретроспективного исследования канадской группы А. Kumar et al. [13]. В нём достаточно убедительно с использованием современных методов анализа на базе данных, включавших 2731 пациента, была доказана клиническая значимость адекватной стартовой АБТ в течение первого часа после развития шока.

Оказалось, что *отношение шансов* (ОШ) развития летального исхода в первый/второй час АБТ уже составляло 1,67 (1,1–2,5), указывая на достоверное повышение риска неблагоприятного исхода на 67%. Характерно, что эта тенденция сохранялась и далее: ОШ риска смерти с каждым часом повышалось на 12% от предыдущего, достигая к 36 часу 95,5% (44,9–190,5) по отношению к исходному. Рост летальности наблюдался вне зависимости от этиологии сепсиса и локализации первичного очага. Для пациентов с тяжёлым сепсисом без шока таковых данных не появилось, поэтому для них степень обоснования рекомендации не изменилась (1D). Однако мы полагаем нецелесообразным проведение отдельного контролируемого исследования для повышения рейтинга рекомендации хотя бы по этическим соображениям. Вполне логично распространение данного положения и на всю популяцию пациентов с органно-системной дисфункцией.

В этой связи оправдано использование при тяжёлом сепсисе препаратов широкого спектра действия или комбинации антибиотиков, перекрывающих в стартовом режиме спектр возможных возбудителей (1В). Схема АБТ подбирается исходя из локализации очага инфекта, места возникновения инфекционного процесса, локального уровня

антибиотикорезистентности, анамнеза заболевания и индивидуальных особенностей пациента. Кроме того, во внимание должно быть принято наличие или отсутствие факторов риска кандидемии. В этом плане может быть полезной ориентация на прогностические правила. В частности, на высокий риск кандидемии у больных с нозокомиальным сепсисом указывает сочетание следующих факторов: исходный тяжёлый бактериальный сепсис, повторные хирургические вмешательства, несколько очагов колонизации *Candida spp.*, полное парентеральное питание. При наличии 3 и более факторов требуется проведение превентивной противогрибковой терапии в силу повышения риска системного кандидоза в 7,7 раза [14].

Неуклонный рост устойчивости возбудителей сепсиса к антибиотикам и новые данные послужили основанием для рекомендаций, направленных на повышение рационального использования АБТ. Это касается, прежде всего, ограничений для комбинированной АБТ после идентификации возбудителя. Количество работ, указывающих на отсутствие реальных клинических преимуществ комбинации препаратов выросло [15–16]. В качестве возможных клинических ситуаций для её проведения рассматривается сепсис у больных с нейтропенией или при идентификации *Pseudomonas aeruginosa*. Между тем, обоснованность такой тактики и для этих пациентов является минимальной, выражая исключительно мнение экспертов (2D).

Другая рекомендация, направленная на рациональное использование антибактериальных препаратов (АБП), заключается в более широком внедрении в рутинную клиническую практику дэскалационного режима после получения результатов бактериологического исследования (2D).

Этой же цели служит и проведение коротких курсов АБТ – 7–10 дней. Более длительное назначение антибиотиков может потребоваться в отдельных случаях: при замедленном клиническом ответе, неадекватно дренированном очаге инфекции, при наличии нейтропении (1D). В целом, тенденция к сокращению длительности АБТ носит устойчивый характер: от рекомендации 20-летней давности, когда требовалось продолжать АБТ 3–4 дня после установления нормальной температуры тела, к настоящим попыткам аргументировать её продолжительность по уровню содержания в крови прокальцитонина [17].

При необходимости проведения агрессивной инфузионной терапии следует обеспечить дополнительный венозный доступ для введения АБП с приемлемой скоростью.

Эти нюансы представляются важными особен-

но в свете появляющихся доказательств клинической значимости инфузионного способа введения бета-лактамов при терапии тяжёлых госпитальных инфекций, вызванных бактериями, обладающими множественной устойчивостью к АБП [18].

**Диагностика и контроль инфекционного очага.** Своевременная диагностика первичного очага инфекции зачастую играет определяющую роль в исходе сепсиса. В этой связи обнаружение локуса инфекции и при необходимости хирургическое вмешательство должны быть выполнены как можно быстрее (1C) и желательно в срок, не превышающий первых 6 часов после поступления (1D). Исключение для неотложной хирургической операции составляют пациенты с инфицированным некротизирующим панкреатитом, у которых вмешательство лучше отложить (2B).

При выполнении хирургической санации необходимо стремиться к максимальной эффективности при минимальной травматичности (1D).

В случае подозрения на ангиогенный катетер-ассоциированный сепсис все внутрисосудистые устройства подлежат удалению (1C).

### Продолжение интенсивной терапии

**Глюкокортикостероиды.** Результаты масштабного многоцентрового исследования CORTICUS, не подтвердившие первоначальное заключение D. Annane и соавт., снизили оптимизм по поводу применения гидрокортизона [19]. В настоящее время эксперты SSC рекомендуют рассматривать возможность его назначения лишь при рефрактерном шоке (2C) в той же дозировке, не превышающей 300 мг в сутки. Использование других глюкокортикостероидов, по-прежнему, не рассматривается. Обращается внимание на то, что назначение дексаметазона может приводить к супрессии гипоталамо-гипофизарной-надпочечниковой системы.

Остаётся неясным, какой режим «отлучения» от гидрокортизона предпочтительней: быстрая отмена после разрешения шока или постепенное снижение дозы.

Пациентам без шокового синдрома назначение гидрокортизона не показано, исключение могут составлять лица, принимающие ГКС в связи с сопутствующей патологией.

**Активированный протеин С.** Взрослым пациентам с сепсисом и полиорганной недостаточностью (ПОН) с индексом тяжести состояния APACHE-II  $\geq 25$  баллов, относящимся к категории высокого риска смерти, при отсутствии противопоказаний рекомендуется рассмотреть возможность введения активированного протеина С (Зигрис®) (2B). У больных с низким риском неблагоприят-

ного исхода – при моноорганный дисфункции и АРАСНЕ-II <20 баллов данный препарат не улучшает результаты лечения и не должен назначаться (1A) [19].

При тяжелом полиорганном синдроме и АРАСНЕ-II <25 баллов эффект препарата не ясен. Проведённое в России пострегистрационное многоцентровое когортное проспективное исследование с ограниченным набором пациентов, с пульмогенным и абдоминальным сепсисом констатировало существенное снижение летальности в сравнении с прогнозируемой по шкалам оценки тяжести состояния [21].

В целом, аргументированных сомнений в отношении клинической эффективности препарата не появилось, однако, принимая во внимание его крайне высокую стоимость, необходимо более строго определять показания к его назначению.

**Компоненты и препараты крови.** Оптимальный уровень гемоглобина для пациентов с сепсисом специально не исследовался. На них распространяют те же подходы, что и для большинства других критических состояний.

К трансфузии ЭМ прибегают при снижении уровня гемоглобина менее 70 г/л, поддерживая его в диапазоне 70–90 г/л (1B). Более высокий уровень гемоглобина может понадобиться больным с ИБС, сердечной недостаточностью или лактацидозом. Использование эритропоэтина для коррекции анемии у септических больных не рекомендуется в силу отсутствия доказательств пользы (1B).

В отличие от рекомендаций *Российского общества хирургических инфекций* (РАСХИ) эксперты SSC считают, что трансфузия *свежезамороженной плазмы* (СЗП) показана не при лабораторных признаках коагулопатии (увеличение МНО, АЧТВ, протромбинового времени), а исключительно при их сочетании с проявлениями повышенной кровоточивости (2D).

Предлагаемую ограничительную политику по включению в схему терапии компонентов крови следует признать весьма важной. Установлено, что введение СЗП является независимым фактором риска развития госпитальных инфекционных осложнений: бактериемии (ОР=3,4) и пневмонии (ОР=5,4) [22]. Кроме того, известно, что сепсис и тяжёлые хирургические вмешательства являются одними из главных факторов риска возникновения синдрома острого повреждения лёгких, связанного с трансфузией. Внедрение же в повседневную клиническую практику обозначенной стратегии позволило не только снизить частоту госпитальных инфекционных осложнений, но и риск развития

неблагоприятного исхода: ОШ=1,57 (1,21–1,87) [23].

Вопрос о трансфузии тромбоцитов может быть рассмотрен при тромбоцитопении ( $5 \cdot 10^9$ – $30 \cdot 10^9$ /л) и высоком риске кровотечения (2D).

Хотя *post hoc*-анализ (Kybersept-study) и показал повышение выживаемости в субпопуляции больных с ДВС-синдромом, включение в терапию тяжёлого сепсиса и шока *анти тромбина III* (АТ) на сегодняшний день пока не рекомендуется (1B). Кроме того, введение высоких доз АТ совместно с гепарином сопровождается повышением риска кровотечений [24].

**Контроль гликемии.** Несмотря на то что в проспективном контролируемом исследовании по *интенсивной инсулинотерапии* (ИИТ) у пациентов с тяжёлым сепсисом (VISEP) не было снижения летальности, гипнотический эффект результатов, полученных в Leuven study, продолжал действовать на экспертов. Как и в предыдущем документе, после достижения относительной стабилизации у пациентов с гипергликемией предлагается использовать внутривенное введение инсулина (1B) [25]. Однако в связи с трудностью достижения коридора 80–110 мг/дл и высокой вероятностью развития гипогликемии порог для вмешательства был повышен до 150 мг/дл (2C). При этом пациенты обязательно должны получать внутривенно глюкозу как источник калорий с контролем её содержания в крови через 1–2 ч (1C).

Распространению тактики контроля гликемии на септических больных способствовали результаты метаанализа 35 исследований, продемонстрировавшего возможность снижения летальности на 15%: ОР = 0,85 (0,75–0,97) [26].

Вместе с тем, следует отдавать отчёт в том, что использование ИИТ требует предварительного решения ряда организационных вопросов: обучение персонала и обеспечение адекватного лабораторного контроля. На настоящее время по-прежнему отсутствует единый согласованный протокол ИИТ и сопутствующая нутритивная поддержка, существуют различные мнения и в отношении диапазона приемлемой гликемии.

**Профилактика тромбоза глубоких вен.** По поводу необходимости обязательного проведения профилактики тромбозов глубоких вен мнение не изменилось, а уровень аргументации сохранился (1A). Для пациентов с высоким риском предлагается отдавать предпочтение низкомолекулярным гепаринам или их комбинации с механическими методами (2C).

**Профилактика стресс-язв желудочно-кишечного тракта.** Пациенты с тяжёлым сепсисом пред-

ставляют группу высокого риска развития стрессовых язв ЖКТ. С целью предупреждения гастроудоденального кровотечения наряду с H<sub>2</sub>-блокаторами (1А) рекомендуется использование ингибиторов водородной помпы (1В).

Принимая решение, эксперты оказались единогласны в том, что отсутствует необходимость проведения исследований в изолированной популяции септических больных и экстраполировали результаты, полученные при различных критических состояниях, сопровождающихся схожими патологическими синдромами, при которых имелся риск формирования стрессовых язв ЖКТ. Длительность проведения профилактики или критерии её отмены остались неопределёнными.

**Селективная деконтаминация желудочно-кишечного тракта.** В связи с полярным разделением мнения по поводу использования *селективной деконтаминация ЖКТ (СДЖКТ)* с помощью энтерального введения неабсорбируемых антимикробных средств (9 – «за» и 9 – «против») было решено не делать никаких рекомендаций.

Противники метода не посчитали возможным переносить результаты по её эффективности (снижение частоты ВАП, летальности), полученные в смешанной группе реанимационных больных, на пациентов с тяжёлым сепсисом и септическим шоком.

**Почечная заместительная терапия.** Несмотря на рост числа нерандомизированных исследований, указывающих на устойчивую тенденцию повышения выживаемости при использовании постоянной вено-венозной *гемофильтрации (ГФ)*, высказана официальная позиция об её эффективности, сравнимой с прерывистым *гемодиализом (ГД)* у больных с сепсисом и ОПН (2В). Применение фильтрационных технологий облегчает управление гидробалансом у гемодинамически нестабильных больных (2D).

Подчёркивается, что убедительные доказательства целесообразности использования ГФ с целью выведения медиаторов воспаления или избытка других биологически активных веществ у больных без ОПН на настоящее время отсутствуют. Необходимость и общепринятые критерии начала ГФ у лиц с ПОН и проявлениями почечной дисфункции, не требующей проведения ГД, по-прежнему не сформулированы.

Между тем, с нашей точки зрения будет справедливым признать, что выполнить требования, предъявляемые к клиническим испытаниям лекарственных средств, для оценки эффективности не является возможным в силу нескольких обстоятельств, среди которых следует выделить крайнюю

тяжесть и гетерогенность больных, высокий процент выбывания из исследования и неизбежность возникающих осложнений, потенциальные проблемы с их своевременной диагностикой и адекватностью устранения.

Для получения же доказательств статистической значимости снижения летальности на 10% необходимо включить в исследование не менее двух тысяч больных.

**Ограничение проведения интенсивной терапии.** Составители рекомендаций обращают внимание на частое отсутствие должного общения и контакта медицинского персонала с пациентами и их родственниками.

Раннее проведение подробного разговора с родственниками пациентов, объяснение ситуации, реальных возможностей терапии и прогноза исхода заболевания признано крайне важным (1D).

### **Особенности интенсивной терапии сепсиса у пациентов детского возраста**

В предыдущей редакции рекомендаций по лечению тяжелого сепсиса и движения «За выживаемость при сепсисе» рассматривались средства и методы интенсивной терапии, эффективность которых поддерживалась определенными доказательными данными. Однако это утверждение являлось не совсем точным применительно к пациентам детского возраста. Заключение об эффективности того или иного метода поддержания жизни пациентов основывалось на общепопуляционных данных, без учета возрастных особенностей. Авторами совершенно справедливо указывалось, что нет каких-либо данных, свидетельствующих об эффективности либо неприемлемости использования в педиатрической практике кортикостероидов, активированного протеина С, контроля уровня гликемии, профилактики тромбоза глубоких вен и стрессовых язв желудочно-кишечного тракта. Неясной оставалась тактика седации детей с сепсисом, коррекции анемии и необходимости использования экстракорпоральной мембранной оксигенации.

В новой редакции рекомендаций, прежде всего, отмечается, что принципы интенсивной терапии сепсиса у детей должны основываться на знании того, что диагностические критерии тяжелого сепсиса и септического шока в детстве подобны, но не идентичны таковым у взрослых, и основываются они на решениях недавней согласительной конференции по дефиниции педиатрического сепсиса [27]. Тяжелый сепсис – это сепсис плюс одно из следующих осложнений: кардиоваскулярная недостаточность, острый респираторный дистресс-синдром или дисфункция двух и более других сис-

тем (респираторной, ренальной, неврологической, гематологической, гепатобилиарной). Септический шок идентифицируется как сепсис в присутствии кардиоваскулярной недостаточности (т.е. шок является одним из вариантов течения тяжелого сепсиса).

В настоящее время доказано, что значимость ранней антибактериальной терапии у детей с тяжелым сепсисом такая же, как и у взрослых. Рекомендуется назначение антибиотиков в течение 1 часа после идентификации тяжелого сепсиса (1D). Также считается, что принципы протективной искусственной вентиляции легких, используемые у взрослых, применимы и у детей. К сожалению, не упоминается значимость высокочастотной ИВЛ у новорожденных, хотя имеются работы, свидетельствующие о ее эффективности при респираторном дистресс-синдроме [28–29].

Общепризнано, что агрессивная тактика волемического возмещения имеет фундаментальное значение для выживаемости детей с септическим шоком. К настоящему времени имеется уже три рандомизированных контролируемых исследования, сравнивающих коллоиды с кристаллоидами, [30–32] и ни одно из них не показало преимуществ той или иной инфузионной среды. В этой связи рекомендуется стартовую инфузионную терапию проводить болюсным введением кристаллоидов из расчета 20 мл/кг веса в течение 5–10 мин с последующим титрованием темпов введения жидкости путем мониторинга сердечного выброса на основании общеклинических данных, включающих частоту сердечных сокращений, темп диуреза, капиллярное кровенаполнение, уровень сознания (2C). В связи с отсутствием доказательных исследований по эффективности использования коллоидов (альбумина и гидроксипроксиэтилкрахмала) у детей, они не рассматриваются в качестве средств для инициального волемического возмещения.

В последние годы увеличилась доказательность рекомендаций по выбору вазопрессоров для терапии септического шока. Допамин рекомендуется в качестве препарата первого ряда для детей с гипотензией, рефрактерной к инфузионной терапии (2C).

При допаминрезистентном шоке показано назначение адреналина или норадреналина. Пациентам с низким сердечным выбросом и высокой сосудистой резистентностью (после проведенной инфузионной терапии на фоне нормального артериального давления – холодные конечности, замедленное капиллярное наполнение, сниженный диурез) должен быть назначен добутамин (2C).

В новой редакции Руководства обоснована целесообразность ранее рекомендуемых терапевтиче-

ских конечных точек (2C) для оценки эффективности волемического возмещения: нормализация частоты сердечных сокращений, капиллярное восполнение менее чем за 2 с, отсутствие разницы между пульсом на периферических и центральных артериях, теплые на ощупь конечности, темп диуреза более 1мл/кг·ч<sup>-1</sup>, нормальный ментальный статус). Ориентиры, принятые для взрослых, пока имеют лишь логическое обоснование для применения у детей (снижение уровня лактата в сыворотке крови, повышение дефицита оснований, сатурация смешанной венозной крови  $\geq 70\%$  или в верхней полой вене  $\geq 65\%$ , ЦВД – 12 мм рт.ст.).

Высказывается мнение о том, что стероиды не должны использоваться у детей, не имеющих хотя бы минимальных доказательств наличия адреналиновой недостаточности. Ретроспективное исследование на большой базе данных свидетельствует о том, что применение кортикостероидов у детей с сепсисом и шоком ассоциировалось со значимым увеличением летальности: ОР = 1,9 (1,7–2,2) [33]. Таким образом, существует настоятельная необходимость в рандомизированных контролируемых испытаниях у детей с септическим шоком.

Одним из самых значимых различий в тактике интенсивной терапии сепсиса у детей и взрослых является признание недопустимости применения активированного протеина С [34]. Однако, с учетом характера дизайна этого исследования (относительно низкий уровень летальности, отсутствие равномерной представленности всех возрастных групп детей и особенностей в оценке тяжести состояния пациентов), можно предполагать, что необходим поиск респондеров среди определенных подгрупп детей с тяжелым сепсисом.

Профилактика тромбоза глубоких вен рекомендуется только для детей постпубертантного возраста (2C). До настоящего времени нет каких-либо обоснованных доказательств целесообразности профилактики стрессовых язв, контроля уровня гликемии и осуществления заместительной почечной терапии при сепсисе у детей. Лишь одно ретроспективное исследование позволяет заключить, что продленная вено-венозная гемофильтрация повышает выживаемость у детей с сепсисом, особенно при дисфункции трех и более органов [35].

Проведение медикаментозной седации рекомендуется критически больным детям, нуждающимся в проведении искусственной вентиляции легких (1D). Хотя нет данных, свидетельствующих о предпочтительности какого-либо препарата, для долговременной седации у детей нежелательно использовать пропофол, так как имеются сообщения об

ассоциированности его применения с фатальным метаболическим ацидозом [36–37].

Неизвестно, каков должен быть оптимальный уровень гемоглобина у детей с тяжелым сепсисом и его критический пороговый уровень при шоке. Недавнее мультицентровое исследование у тяжелобольных детей показало сопоставимость исходов при пороговом значении для гемотрансфузий как при 7 г/дл, так и при 9,5 г/дл [38]. Хотя ранее предполагалось, что приемлемый уровень гемоглобина должен быть не менее 10 г/дл.

Получил подтверждение тот факт, что внутривенное введение поликлонального иммуноглобулина показано детям с тяжелым сепсисом и особенно новорожденным (2С). Наряду со снижением уровня летальности это способствует ограничению осложнений сепсиса, в особенности ДВС-синдрома [39]. В то же время из числа потенциально полезных направлений лечения сепсиса исключено применение гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора.

У новорожденных с рефрактерным септическим шоком и/или декомпенсированной дыхательной недостаточностью, не корригируемой адекватной терапией, показано применение экстракорпоральной мембранной оксигенации (2С).

Клинические рекомендации SSC-2008 представляют, безусловно, более аргументированную концепцию интенсивной терапии тяжелого сепсиса у детей. В то же время остается неясной клиническая

значимость ряда направлений лечения, таких как контроль уровня гликемии, назначение кортикостероидов, профилактика стрессовых язв и заместительная почечная терапия.

### Заключение

Значительный рост количества и повышение качества исследований при сепсисе диктуют необходимость периодической ревизии основных положений существующих рекомендательных протоколов. Новая версия SSC-2008, в своей основе построенная на рекомендациях 2004 г., представляет собой более взвешенную стратегию интенсивной терапии, как детей, так и взрослых пациентов, на реализации которой и следует, прежде всего, концентрировать организационные усилия, а также материальные и физические затраты персонала. Необходимость соблюдения клинических рекомендаций подтверждают появившиеся за три последних года позитивные результаты, демонстрирующие возможность повышения выживаемости больных с тяжёлым сепсисом.

Включённые в документ рекомендательные положения в своей определяющей части доступны для большинства ОРИТ России, их внедрение в повседневную клиническую практику должно стать неотъемлемой частью деятельности соответствующих медицинских, профессиональных ассоциаций, кафедр ФПК и главных специалистов различного уровня.

### Литература

1. Evidence based medicine working group. Evidence based medicine: a new approach to teaching the practice of medicine. JAMA 1992; 268:2420-5.
2. Sprung C.L., Bernard G.R., Ellinger R.P. (eds). Guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Intensive Care Med 2001; 27:1-134.
3. Dellinger R.P., Carlet J., Masur H. et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for of severe sepsis and septic shock. Crit Care Medicine 2004; 32:858-73.
4. Сепсис в начале XXI века. Классификация, клинко-диагностическая концепция и лечение. Патолого-анатомическая диагностика: Практическое руководство.- М.: Издательство НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН, 2004.-130 с.
5. Dellinger R.P., Levy M.M., Carlet J., et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008 Crit Care Medicine 2008; 36:296-327.
6. Grade working group: grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2004; 328:1490-8.
7. Rivers E., Nguen B., Havslad S. et al. Early goal-directed therapy in treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 2001; 345:1368–77.
8. Nguyen H., Corbett S., Steele R., et al. Implementation of a bundle of quality indicators for the early management of severe sepsis and septic shock is associated with decreased mortality. Crit Care Med 2007; 35:1005-12.
9. Shorr A., Micek S., Jackson W., et al. Economic implications of an evidence-based sepsis protocol: can you improve outcomes and lower cost. Crit Care Med 2006; 34:1257-62.
10. The National Heart, Lung and blood institute ARDS clinical trials network. Pulmonary-artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury. N Engl J Med 2006; 354:2213 –24.
11. Blot F., Schmidt E., Nitenberg G., et al. Early positivity of central venous versus peripheral blood cultures is highly predictive of catheter-related sepsis. J Clin Microbiol 1998; 36:105-9.
12. Giamerollos-Bourboulis E.J., Giannopoulou P., Grechka P., et al. Should procalcitonin be introduced in the diagnostic criteria for the SIRS and sepsis. J Crit Care 2004; 19:152-7.
13. Kumar A., Roberts D., Wood K. Duration of hypotension

- prior to initiation of effective antimicrobial therapy is critical determinant of survival in septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34:1589-96.
14. Leon C., Ruiz-Santana S., Saavedro P., et al. A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with Candida colonization. *Crit Care Med* 2006; 34:730-7.
  15. Safdar N., Handelsman J., Maki D., et al. Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in gram-negative bacteraemia? A meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2004; 4:519-27.
  16. Paul M., Silbiger I., Grozinsky S. Betalactam antibiotic monotherapy versus betalactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. *Cochrane database Syst Rev* 2006; (1):CD003344.
  17. Crist-Crain M., Stolz D., Biengisser R., et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:87-93.
  18. Lodise T., Lamasfro B., Drusano G., et al. Piperacillin-tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* infection: clinical implication of an extended-infusion dosing strategy. *Clin Infect Dis* 2007; 44:357-63.
  19. Bernard G., Vincent J.L., Laterre P.F., et al. The recombinant human activated protein C worldwide evaluation in severe sepsis (PROWESS) study group. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344:699-709.
  20. Sprung C., Annane D., Brigel J. et al. Corticosteroid therapy for septic shock. *Am Rev Respir Crit Care Med* 2007; 175:A507.
  21. Руднов В.А., Гельфанд Б.Р., Алфёров А.В. и др. Применение активированного протеина С при тяжёлом сепсисе и септическом шоке – опыт Российских клиник. *Consilium Medicum* 2004; 6:424-7.
  22. Sarani B., Dunkman J., Sonnel D. Transfusion of fresh frozen plasma in critically ill surgical patients is associated with an increased risk of infection. *Crit Care Medicine* 2006; 34(12S):A77.
  23. Sperry J., Frankel H., Shefi S. et al. Restrictive transfusion trigger: the magnitude of cost-effectiveness using Markov modeling. *Crit Care Medicine* 2006; 34(12S):A72.
  24. Wiedermann CJ, Hoffman JM, Juers M. High dose antitrombin III in the treatment of severe sepsis in patients with high risk of death: efficacy and safety. *Crit Care Med* 2006; 34:285-292.
  25. Van den Berghe G., Wouters P.J., Weekers F., et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001, 345:1359-67.
  26. Pittas AG, Siegel RD, Lau J. et al. Insulin therapy for critically ill hospitalized patients. *Arch Int Med* 2004; 164:2005-2001.
  27. Ooldstein B., Giroir B., Randolph A., et al. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6:2-8.
  28. Clark R.H., Gerstmann D.R., Null D.M.J., de Lemos R.A. Prospective randomized comparison of high-frequency oscillatory and conventional ventilation in respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1992; 89:5-12.
  29. Rettwitz-Volk W., Veldman A., Roth B., et al. A prospective, randomized, multicenter trial of high-frequency oscillatory ventilation compared with conventional ventilation in preterm infants with respiratory distress syndrome receiving surfactant. *J Pediatr* 1998; 132:249-52.
  30. Ngo N.T., Cao X.T., Kheen 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.
  31. Willis B.A., Dung N.M., Ioan H.T., et al. Comparison of three fluid solutions for resuscitation in dengue shock syndrome. *New Engl J Med* 2005; 353:877-89.
  32. Dung N.M., Day N.P., Tam D.T., et al. Fluid replacement in dengue shock syndrome: a randomized double-blind comparison of four intravenous fluid regimens. *Clin Infect Dis* 1999; 29:787-94.
  33. Markovitz B.P., Goodman D.M., Watson S., et al. A retrospective cohort study of prognostic factor associated with outcome in pediatric severe sepsis. What is the role of steroids? *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6:270-74.
  34. Barton P., Kalil A., Nadel S., et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis. *Pediatrics* 2004; 113:7-17.
  35. Foland J.A., Fortenberry J.D., Warshaw B.L., et al. Fluid overload before continuous hemofiltration and survival in critical ill children: A retrospective analysis. *Crit Care Med* 2004; 32:1771-6.
  36. Cam P.C., Cardone D. Propofol infusion syndrome. *Anaesthesia* 2007; 62:690-701.
  37. Parke T.J., Stevens J.E., Rice A.S., et al. Metabolic acidosis and fatal myocardial failure after propofol infusion in children: five case reports. *BMJ* 1992; 35:613-6.
  38. Lacroix J., Hebert P.C., Hutchinson J.S., et al. Transfusion strategies for patients in pediatric intensive care units. *New Engl. J Med* 2007; 256:1609-19.
  39. El-Nawawy A., El-Kinany H., Hamdy El-Saed M., et al. Intravenous polyclonal immunoglobulin administration to sepsis syndrome patients: a prospective study in a pediatric intensive care unit. *J Trop Pediatr* 2005; 51:271-8.