



Деллингер Р.Ф., Леви М.М., Карлет Дж.М. и соавт.

КАМПАНИЯ ЗА ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПРИ СЕПСИСЕ: МЕЖДУНАРОДНОЕ РУКОВОДСТВО ПО ТЕРАПИИ ТЯЖЕЛОГО СЕПСИСА И СЕПТИЧЕСКОГО ШОКА – 2008

(по Dellinger R.P., Levy M.M., Carlet J.M. et al.

Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008 // Crit. Care Med. – 2008. – 36(1): 296–327)

Тяжелый сепсис (острая дисфункция органов, развивающаяся как результат инфицирования) и септический шок (тяжелый сепсис + гипотензия, не купируемая инфузионной терапией) являются одной из основных проблем системы здравоохранения. Эти заболевания ежегодно поражают миллионы людей во всем мире и у одного из четырех пациентов сопровождаются летальным исходом, при этом частота их возрастает (1–5). Как и при политравме, остром инфаркте миокарда, инсульте, интенсивность и адекватность терапии в первые часы после возникновения тяжелого сепсиса сказываются на исходах заболевания. В 2004 г. международная группа экспертов по вопросам диагностики и терапии инфекции и сепсиса (представляющих 11 организаций) опубликовала первое, принятое на международном уровне руководство, которым клиницист мог воспользоваться непосредственно у постели пациента для улучшения исходов при тяжелом сепсисе и септическом шоке (6, 7). Данное руководство представляло собой II фазу Кампании за выживаемость при сепсисе (Surviving Sepsis Campaign, SSC) – международной программы, направленной на расширение понимания и улучшение исходов при тяжелом сепсисе. После присоединения новых организаций группа встретилась вновь в 2006 и 2007 гг. для выработки дополнений к руководству. Для анализа качества данных и силы рекомендаций эксперты использовали новую методологию, основанную на научных фактах (8–11).

Данные рекомендации предназначены для обеспечения руководством клинициста, оказывающего помощь при тяжелом сепсисе или септическом шоке. Рекомендации, приведенные в данном руководстве, не освобождают врача от принятия самостоятельного решения, когда он сталкивается с присущими конкретному пациенту клиническими показателями. Большая часть этих рекомендаций приемлема для пациентов с тяжелым сепсисом как в отделении интенсивной терапии (ИТ), так и в отделениях иного профиля. Комитет уверен, что в настоящее время значительного улучшения результатов лечения можно достичь посредством обучения и изменения представлений у тех, кто оказывает помощь при тяжелым

сепсисе в различных подразделениях ургентной помощи вне отделений ИТ. Следует также отметить, что ограниченность средств в некоторых учреждениях и странах может препятствовать внедрению отдельных рекомендаций.

МЕТОДЫ

Сепсис – это инфекционный процесс + системные проявления инфекции (12). Тяжелый сепсис – это сепсис + вызванная им дисфункция органов или гипоперфузия тканей. Критерии такой дисфункции в разных исследованиях сепсиса несколько варьируют. Вызванная сепсисом гипотензия определяется как систолическое артериальное давление (АДсис) <90 мм рт.ст., или среднее артериальное давление (АДср) <70 мм рт.ст., или понижение АДсис >40 мм рт.ст., или стандартное отклонение <2 ниже нормального для данной возрастной группы, при отсутствии других причин гипотензии. Септический шок – это вызванная сепсисом гипотензия, сохраняющаяся несмотря на адекватную инфузионную терапию. Вызванная сепсисом тканевая гипоперфузия – это либо септический шок, либо увеличение концентрации молочной кислоты крови, либо олигурия.

Данное практическое руководство основывается на первой редакции 2001 года (обсуждается далее) и второй редакции 2004 года (6, 7, 14). В редакцию 2001 года были включены клинические исследования, выявленные в ходе поиска с использованием MEDLINE с глубиной поиска 10 лет, а также дополненные анализом имеющихся отношении к рассматриваемому вопросу журналов (14). Редакция 2004 года включила данные, которые стали доступными для анализа в конце 2003 г. Настоящая редакция основывается на дополнительном поиске, выполненном в 2007 г. (см. приведенные ниже методы и порядок).

Координатором руководства 2001 г. стал Международный форум сепсиса (International Sepsis Forum); руководство 2004 года финансировалось неограниченными образовательными грантами со стороны промышленности и курировалось Ассоциацией медицины критических состояний (the Society of Critical Care Medicine,



SCCM), Европейской ассоциацией интенсивной терапии (the European Society of Intensive Care Medicine, ESICM) и Международным форумом сепсиса (International Sepsis Forum). Две организации (ESICM и SCCM) получили неограниченное финансирование со стороны промышленности для поддержки деятельности SSC, но ни один из этих фондов не использовался для поддержки работы комитетов в 2006–2007 гг.

Следует разграничить процесс пересмотра руководства и работу SSC. SSC частично финансировалась неограниченными образовательными грантами со стороны промышленности, поступавшими в частности от Edwards Life-Sciences, Eli Lilly and Company, Philips Medical Systems. Кроме того, SSC получила финансирование от Coalition for Critical Care Excellence, курируемой Ассоциацией медицины критических состояний. Основная часть финансирования со стороны промышленности поступила от Eli Lilly and Company.

Текущее финансирование от промышленности для SSC направлено на внедрение предложений по усовершенствованию. Но в процессе пересмотра настоящего руководства финансы от промышленности не использовались.

В составе рабочих комитетов по созданию документов 2004 г. и 2006–2007 годов не было представителей промышленности, их пожелания или комментарии не учитывались при формировании руководства. Ни один из членов комитета по подготовке руководства не получил гонорар за участие в работе по созданию руководства в 2004 г. или в 2006/2007 гг. Комитет рассматривал вопрос об отказе в участии конкретного члена комитета во время принятия решения в той области, где член комитета имел финансовую или академическую заинтересованность (но согласованная точка зрения относительно порога исключения так и не была достигнута). В качестве альтернативы комитет согласился предоставить полную информацию и прозрачность относительно возможных конфликтов интересов на момент публикации.

Процесс подготовки руководства основывался на модифицированном методе Делфи, согласительной конференции, позиции ряда последующих заседаний подгрупп и ведущих экспертов, телеконференциях и электронном обмене мнениями между подгруппами и членами комитета в целом, а также двух последующих заседаниях группы из конкретных представителей в 2007 г.

Были сформированы подгруппы для разработки новейших рекомендаций в конкретной области, включая применение кортикостероидов, препаратов крови, активированного протеина С, заместительной терапии при нарушении функции почек, применение антибиотиков, обеспечение санирования очага инфекции, обеспечение контроля за концентрацией глюкозы крови. Каждая подгруппа была ответственна за обновление данных. Для каждого конкретного, четко сформу-

лированного запроса проводился отдельный поиск литературных данных. Наряду с основной работой подгруппы, председатель комитета контактировал с председателями подкомитетов для определения нужных терминов для поиска (включавших, как минимум, «сепсис», «тяжелый сепсис», «септический шок», «септический синдром»), а также поиска подходящих ключевых слов по конкретно поставленному вопросу. Был проведен поиск по всем запросам предшествующих публикаций руководства. Качество научного факта оценивалось по критериям Градации рекомендаций GRADE (Grade of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation). Перед первым заседанием комитета, как и на самом заседании, была проведена значительная образовательная работа (с использованием e-mail) по обучению членов комитета использованию системой GRADE. Были распространены принципы анализа научных данных, а на протяжении всего процесса был возможен контакт с экспертами по системе GRADE. Подгруппы согласовывали черновые наброски, которые выносились на заседания комитета для общего обсуждения. В январе 2006 г. группа экспертов в полном составе провела встречу в ходе 35-го Конгресса по медицине критических состояний (SCCM) в Сан-Франциско (Калифорния). Результаты этого обсуждения были включены в следующую версию рекомендаций и снова обсуждались с обменом мнений по электронной почте. Рекомендации были завершены на заседании группы в ходе работы SCCM в 2007 г. (Орландо, Флорида) и в ходе Международного симпозиума по интенсивной терапии и ургентной медицине в 2007 г. (Брюссель). На усмотрение председателя, при последующей полноценной дискуссии, спорные вопросы относительно формулировки рекомендации или определения силы научного факта разрешались простым голосованием. Иногда прибегали к голосованию, чтобы индуцировать у комитета ощущение существования разброса мнений и способствовать дополнительному обсуждению. Стиль и форма изложения рукописи были отредактированы филологическим комитетом, с окончательным одобрением по секционному, а затем и комитетом в целом.

Формирование руководства 2004 г. и присвоение рекомендации класса основывались на системе, предложенной Sackett (15) в 1989 г. на одной из первых конференций Американской торакальной ассоциации (ACCP, American College of Chest Physicians) по использованию антитромботических препаратов. Пересмотренное руководство основывается на системе GRADE. Это структурированная система для классификации качества исследования и силы рекомендации в клинической практике (8–11). Руководящий комитет SSC и отдельные авторы консультировались с представителями GRADE относительно применения их системы в ходе пересмотра руководства. Члены группы GRADE привлекались (лично или посредством e-mail) ко всем обсуждениям и консультациям,



проходившим в комитете по разработке руководства для классификации выносимых суждений. Впоследствии авторы SSC использовали рукописный материал, подготовленный группой GRADE, консультировались с членами группы GRADE, присутствовавшими на заседаниях комитета, а также при работе подгрупп.

Система GRADE основывается на последовательном анализе качества исследования, с последующим анализом баланса между позитивным результатом и риском, показателем компромиссного решения и издержками (9–11). Данная система классифицирует качество доказательности как высокое (градация A), среднее (градация B), низкое (градация C) или очень низкое (градация D). Рандомизированное исследование исходно оценивается как доказательность высокого качества, но показатель качества может быть снижен в связи с ограничениями при внедрении, непоследовательностью или неточностью результатов, объективной доказательности и возможностью искажения. Обсервационные (нерандомизированные) исследования исходно рассматриваются как доказательство низкого качества, но показатель качества может быть повышен за счет большой значимости эффекта, как например качество доказательности применения антибиотиков на начальных этапах заболевания.

Система GRADE классифицирует рекомендации как «строгие» (градация 1) или «слабые» (градация 2). Градации «строгая» или «слабая» в большей степени характеризуют клиническое значение, чем разницу в значении уровня качества доказательности. Комитет оценивал, будут ли желательные эффекты превосходить нежелательные последствия и отражает ли сила рекомендации степень уверенности в данном утверждении. Строгая рекомендация в поддержку вмешательства означает, что желательные эффекты при соблюдении рекомендации (благоприятные исходы заболевания, меньшая степень нагрузки на персонал и пациентов, финансовая экономия) четко перевесят нежелательные последствия (побочные эффекты, большая степень нагрузки, большая степень финансовых затрат). Слабая рекомендация в поддержку вмешательства означает, что желательные эффекты при соблюдении рекомендации, вероятно, перевесят нежелательные последствия, но эксперты не уверены в таком соотношении желательных и нежелательных последствий — поскольку либо ряд доказательств имеет низкое качество (и таким образом, остается неясность относительно благоприятного результата и риска), либо благоприятный результат и неблагоприятные последствия четко уравновешены. Поскольку степень уверенности является непрерывным отрезком, и отсутствует четкий порог между строгой и слабой рекомендацией, наличие значимых сомнений относительно одного или более предшествующих факторов ведет к более вероятному появлению слабой рекомендации. Строгая рекомендация начинается словами «мы рекомендуем», слабая рекомендация — «мы считаем».

Подтекст строгой рекомендации заключается в том, что большинство хорошо информированных пациентов примут данное вмешательство, а также в том, что большинство клиницистов должны его применить у большей части пациентов. Возможны обстоятельства, при которых применительно к конкретному пациенту нет возможности или необходимости следовать строгой рекомендации в силу предпочтений самого пациента или клинических параметров, которые делают данную рекомендацию применимой в меньшей степени. Существование строгой рекомендации не означает автоматически, что она является стандартом терапии. Например, строгая рекомендация относительно применения антибиотиков в течение 1 ч с момента установления диагноза «тяжелый сепсис» (хотя и является желательной) в настоящее время не является стандартом терапии, как показывает современная практика (M. Levy, персональные данные первых 8000 пациентов, введенные в международную базу данных SSC). Подтекст слабой рекомендации заключается в том, что хотя большинство хорошо информированных пациентов приняло бы ее (но значительное количество — нет), клиницист должен рассмотреть ее применение в соответствии с частными условиями.

Различия в позициях членов комитета относительно интерпретации степени доказательности, формулировки рекомендации и ее силы разрешались с помощью специально разработанного набора правил. Мы детально опишем этот процесс в отдельной публикации. Что касается основного подхода к преобразованию различных точек зрения на рекомендацию, то он заключался в следующем: 1) чтобы придать рекомендации вектор («за» или «против» данного действия), большая часть голосов должна была быть в пользу вектора с $\leq 20\%$ тех, кто предпочитает противоположное направление (а также воздерживается); 2) чтобы признать рекомендацию строгой, требовалось $\geq 70\%$ «строгих» голосов; 3) если $< 70\%$ голосов было отдано за строгую рекомендацию, она оценивалась как рекомендация слабой категории силы. Мы использовали комбинацию модифицированного процесса Делфи и метода работы группы экспертов для обеспечения глубины и широты взглядов в обзоре. Вся группа экспертов (совместно с их исходными организациями) приняла участие в более полномочном, многократно повторяющемся модифицированном процессе Делфи. Если полный консенсус не достигался в ходе заседаний комитета, специально создавалась более крупная группа экспертов. Это потребовалось только относительно использования кортикостероидов и контроля гликемии. Таким образом, комбинировались результаты интенсивного обсуждения (группа экспертов) и более широкий анализ и мониторинг с использованием процесса Делфи.

Примечание: суммарные рекомендации для взрослых см. табл. 1–3.



Таблица 1. Исходная интенсивная терапия и аспекты терапии источника инфекционного процесса

Сила рекомендации и качество доказательной базы проанализированы с использованием критериев GRADE, представленных в скобках после каждой рекомендации

- Рекомендация веская, или «мы рекомендуем»
- Рекомендация со слабой доказательной базой, или «мы считаем»

Исходная интенсивная терапия (первые 6 ч)

- У пациента с гипотензией или повышением концентрации лактата в сыворотке >4 ммоль/л незамедлительно начать интенсивную терапию; не следует задерживаться с проведением мероприятий, ожидая поступления в ИТ (1C)
- Цель интенсивной терапии (1C)
 - ЦВД 8–12 мм рт.ст.^a
 - Артериальное давление среднее ≥ 65 мм рт.ст.
 - Темп мочеотделения $\geq 0,5$ мл \times кг⁻¹ \times ч⁻¹
 - Сатурация кислородом центральной венозной (верхняя полая вена) $\geq 70\%$ или смешанной венозной крови $\geq 65\%$
- Если целевая сатурация кислородом венозной крови не достигается (2C)
 - Рассмотреть вопрос о дальнейшем проведении инфузионной терапии
 - При необходимости обеспечить трансфузию эритроцитарной массы до достижения гематокрита $\geq 30\%$ и/или
 - Начать инфузию добутамина, максимум 20 мкг \times кг⁻¹ \times мин⁻¹

Диагноз

- Перед началом антибактериальной терапии при условии, что это не вызывает существенной задержки применения антибиотиков, осуществить отбор соответствующей культуры для микробиологического исследования (1C)
 - Осуществить отбор двух или более культур крови
 - Одна или более культур крови должны быть получены путем чрескожного сосудистого доступа
 - Один образец крови из каждого внутрисосудистого приспособления при длительности нахождения >48 ч
 - Культура из других источников в соответствии с клиническими показаниями
- При возможности безопасного выполнения немедленно провести исследования с получением изображения (рентгенорадиологические или иные) для подтверждения и выявления возможного источника инфекции (1C)

Антибактериальная терапия

- Как можно раньше начать внутривенную антибактериальную терапию, обязательно в течение

первого часа обнаружения тяжелого сепсиса (1D) и септического шока (1B)

- Широкий спектр: один или более препаратов, оказывающих действие на вероятные бактериальные/грибковые патогены, с хорошим проникновением в предполагаемый источник (1B)
- Повторный ежедневный анализ эффективности режима антибактериальной терапии с целью оптимизации эффективности, предотвращения резистентности, исключения токсического эффекта и уменьшения финансовых затрат (1C)
- Рассмотреть вопрос о комбинации нескольких антибиотиков при инфицировании *Pseudomonas* (2D)
- Рассмотреть вопрос о комбинаторной эмпирической терапии у пациентов с нейтропенией (2D)
- Длительность комбинаторной антибиотикотерапии $\leq 3-5$ сут, деэскалация по результатам чувствительности (2D)
- Длительность антибактериальной терапии обычно ограничена 7–10 днями; терапия может длиться дольше, если ответная реакция замедлена, имеется недренируемый очаг инфекции или иммунологический дефицит (1D)
- Прекратить антибактериальную терапию, если установлено, что источник имеет неинфекционное происхождение (1D)

Выявление источника инфекции и обеспечение его санации

- Как можно раньше необходимо установить конкретный анатомический источник инфекции (1C), в течение 6 ч его проявления
- Формально исследовать пациента в отношении фокуса инфекции, для которого могут быть применены мероприятия по санации очага (например, дренирование абсцесса, обработка раны) (1C)
- Как можно раньше, вслед за успешной исходной интенсивной терапией, обеспечить выполнение мероприятий по дренированию очага инфекции (исключение: инфицированный некроз поджелудочной железы, когда хирургическое вмешательство предпочтительнее отложить) (2B)
- Выбрать мероприятия по санации очага инфекции, обеспечивающие максимальную эффективность и минимальные физиологические расстройства (1D)
- Удалить внутрисосудистые приспособления, если они могут быть источником инфицирования (1C)

^a При искусственной вентиляции легких или исходном снижении комплаенса желудочков рекомендуется более высокий целевой уровень ЦВД 12–15 мм рт.ст.



Таблица 2. Гемодинамическая поддержка и до-полнительная терапия

Сила рекомендации и качество доказательной базы проанализированы с использованием критериев GRADE, представленных в скобках после каждой рекомендации

- Рекомендация веская, или «мы рекомендуем»
- Рекомендация со слабой доказательной базой, или «мы считаем»

Инфузионная терапия

- Инфузионная терапия с использованием кристаллоидов или коллоидов (1B)
- Целевой уровень ЦВД ≥ 8 мм рт.ст. (≥ 12 мм рт.ст. при условии искусственной вентиляции легких) (1C)
- Продолжать пошаговое использование пробной инфузионной терапии, пока ее применение улучшает параметры кровообращения (1D)
- Ввести пробный объем инфузионной терапии из 1000 мл кристаллоидов или 300–500 мл коллоидов в течение 30 мин. При тканевой гипоперфузии, обусловленной сепсисом, может возникнуть потребность в более быстрой и более объемной инфузионной терапии
- Скорость инфузионной терапии следует уменьшить, если давление наполнения камер сердца увеличивается без сопутствующего улучшения параметров гемодинамики (1D)

Вазопрессоры

- Поддерживать АД среднее ≥ 65 мм рт.ст. (1C)
- Исходными вазопрессорами выбора являются норадреналин и допамин (1C)
- В качестве исходных вазопрессоров при септическом шоке не должны использоваться адреналин, фенилэфрин или вазопрессин (2C). В дальнейшем к норадреналину может быть добавлен вазопрессин 0,03 ед/мин, с тем чтобы потенцировать эффект норадреналина
- В качестве первого альтернативного препарата при септическом шоке, когда артериальное давление не удается скорректировать применением норадреналина или допамина, использовать адреналин (2B)
- Не использовать малые дозы допамина для защиты почек (1A)
- Как можно быстрее, при появлении практической возможности у пациентов, нуждающихся в использовании вазопрессоров, ввести артериальный катетер (1D)

Интронная терапия

- У больных с дисфункцией миокарда, что проявляется увеличением давления наполнения камер сердца и низким сердечным выбросом, использовать добутамин (1C)

- Не увеличивать сердечный индекс до исходно пре-определенного супранормального значения (1B)

Стероиды

- Рассмотреть вопрос об использовании гидрокортизона у взрослого больного с септическим шоком, когда гипотензия не достаточно эффективно поддается коррекции адекватной инфузионной терапией и вазопрессорами (2C)
- Для выявления взрослых с септическим шоком, у которых необходимо использовать гидрокортизон, не рекомендуется использовать тест со стимуляцией АКТГ (2B)
- Гидрокортизон предпочтительнее дексаметазона (2B)
- Если используется альтернативный гидрокортизон препарат, лишенный значимой минералокортикоидной активности, в состав терапии может быть включен флюоидокортизон (50 мкг перорально 1 раз в сутки). Если используется гидрокортизон, флюоидокортизон является опциональным препаратом (2C)
- Если потребности в вазопрессорах больше нет, терапия стероидами может быть прекращена (2D)
- Доза гидрокортизона должна быть ≤ 300 мг/сут (1A)
- Если отсутствует потребность с точки зрения эндокринологического анамнеза и применения кортикостероидов в анамнезе, для терапии сепсиса при отсутствии шока кортикостероиды не использовать (1D)

Таблица 3. Иная поддерживающая терапия тяжелого сепсиса

Сила рекомендации и качество доказательной базы проанализированы с использованием критериев GRADE, представленных в скобках после каждой рекомендации

- Рекомендация веская, или «мы рекомендуем»
- Рекомендация со слабой доказательной базой, или «мы считаем»

Применение препаратов крови

- Назначить эритроцитарную массу при уменьшении концентрации гемоглобина < 70 г/л, с целью поддержания концентрации гемоглобина в пределах 70–90 г/л (1B). В особых ситуациях может возникнуть потребность в поддержании более высокой концентрации гемоглобина (например, при ишемии миокарда, выраженной гипоксемии, остром кровоизлиянии, заболеваниях сердца, протекающих с цианозом, или лактат-ацидозе)
- Для терапии анемии, обусловленной сепсисом, не использовать эритропоэтин. Эритропоэтин может использоваться при иных приемлемых показаниях (1B)



- Если кровоточивость отсутствует и инвазивное вмешательство не планируется, для коррекции лабораторных нарушений в системе свертывания крови свежемороженную плазму не использовать (2D)
- Не прибегать к терапии антитромбином (1B)
- Применить тромбоцитарную массу, когда (2D)
 - Количество тромбоцитов $< 5000/\text{мм}^3$ ($5 \times 10^9/\text{л}$) независимо от того, есть ли повышенная кровоточивость
 - Количество тромбоцитов в пределах $5000\text{--}30000/\text{мм}^3$ ($5\text{--}30 \times 10^9/\text{л}$) и имеет место значимый риск возникновения повышенной кровоточивости
 - Для обеспечения оперативного или инвазивного вмешательства необходимо более высокое содержание тромбоцитов ($\geq 50000/\text{мм}^3$ [$50 \times 10^9/\text{л}$])

Искусственная вентиляция легких при ОЛП/РДСВ, вызванных сепсисом

- У пациентов с ОЛП/РДСВ целевым дыхательным объемом является 6 мл/кг (расчетной) массы тела (1B)
- Целевым исходным пределом давления плато является величина ≤ 30 см H_2O . При анализе давления плато проанализировать комплаенс грудной стенки (1C)
- Для минимизации давления плато и дыхательного объема можно допустить увеличение PaCO_2 выше нормального уровня (1C)
- Для исключения чрезмерного коллапса легких в конце выдоха применить ПДКВ (1C)
- У больных с РДСВ, нуждающихся в потенциально повреждающих уровнях FiO_2 или давления плато, рассмотреть вопрос об использовании положения «лежа на животе», при условии, что пациенты не входят в группу риска при изменении положения тела (2C)
- При отсутствии противопоказаний (1B) обеспечивать искусственную вентиляцию легких в положении пациента «полусидя» (головной конец кровати приподнят до 45°) в пределах 30° и 45° (2C)
- У незначительной части больных с ОЛП/РДСВ и дыхательной недостаточностью умеренной и средней степени может быть рассмотрен вопрос о неинвазивной искусственной вентиляции легких. Необходимо, чтобы у пациентов гемодинамика была стабильна, они чувствовали себя комфортно, с ними легко можно было бы вступить в контакт, у них была бы сохранена способность к обеспечению проходимости дыхательных путей, у них ожидалось быстрое улучшение состояния (2B)
- Для выявления возможности отлучения от респиратора регулярно использовать протокол отлучения и пробу с самостоятельным дыханием (1A)

- Перед выполнением пробы с самостоятельным дыханием пациент должен быть
 - доступен контакту
 - со стабильной гемодинамикой без применения вазопрессоров
 - не иметь новых потенциально серьезных осложнений
 - иметь потребность в небольшой величине давления поддержки и давления в конце выдоха
 - нуждаться в величине FiO_2 , которую можно было бы безопасно обеспечить с использованием лицевой маски или носовой канюли
- Для рутинного мониторинга пациентов с ОЛП/РДСВ не применять катетеризацию легочной артерии (1A)
- У больных с установленным диагнозом ОЛП, у которых нет признаков тканевой гипоперфузии, использовать режим консервативной инфузионной терапии (1C)

Седация, анальгезия и мышечные релаксанты при сепсисе

- У пациентов в критическом состоянии, находящихся на аппаратной вентиляции, использовать протоколы седативной терапии с достижением целевых показателей седации (1B)
- Для достижения предопределенных показателей (шкалы седации) использовать или фракционное введение седативных препаратов, или их постоянную инфузию с ежедневным прерыванием/ослаблением для обеспечения пробуждения. При необходимости возобновить введение методом титрования фармакологического эффекта (1B)
- По возможности исключить мышечные релаксанты. При использовании постоянной инфузии мониторировать глубину блока с использованием режима TOF (1B)

Контроль концентрации глюкозы

- У больных с тяжелым сепсисом по мере стабилизации в условиях отделения интенсивной терапии использовать внутривенное введение инсулина для обеспечения контроля гипергликемии (1B)
- Преследуемой целью является поддержание концентрации глюкозы < 150 мг/дл ($8,3$ ммоль/л) с использованием обоснованного с научной точки зрения протокола коррекции доз инсулина (2C)
- Больных, получающих инсулин внутривенно, обеспечить глюкозой в качестве источника энергии, каждые 1–2 ч контролировать концентрацию глюкозы крови (4 ч при условии стабильного состояния)
- При применении методов анализа капельки крови необходима осторожная интерпретация показателей концентрации глюкозы, поскольку эти методы могут завышать содержание глюкозы в артериальной крови и плазме (1B)



Замещение функции почек

- о Перемежающийся гемодиализ и постоянная веновенозная фильтрация рассматриваются как методы с одинаковой эффективностью (2B)
- о У пациентов с нестабильной гемодинамикой обеспечить веновенозную фильтрацию легче (2D)

Применение соды

- При терапии молочнокислого ацидоза с pH $\geq 7,15$, вызванного гипоперфузией, соду для улучшения показателей гемодинамики или уменьшения потребности в вазопрессорах не использовать (1B)

Профилактика глубокого венозного тромбоза

- При отсутствии противопоказаний использовать или малые дозы нефракционированного гепарина, или низкомолекулярный гепарин (1A)
- При противопоказаниях к гепарину использовать механические приспособления для профилактики, такие как носки для компрессии или устройство для перемежающейся компрессии (1A)
- о У больных с очень высоким риском глубокого венозного тромбоза использовать комбинацию лекарственных средств и терапию механическими приспособлениями (2C)
- о У пациентов очень высокого риска лучше использовать низкомолекулярные гепарины, чем нефракционированный гепарин (2C)

Профилактика стрессовых язв

- Обеспечить профилактику стрессовых язв использованием H_2 -блокаторов (1A) или ингибиторов протонной помпы (1B). Позитивный эффект от предотвращения кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта должен быть сопоставлен с возможным влиянием на развитие вентиляторассоциированной пневмонии

Анализ ограничения поддерживающих мероприятий

- Обсуждать планы относительно развернутой системы оказания помощи с пациентами и членами их семей. Охарактеризовать наиболее вероятные исходы и определить реальные ожидаемые результаты (1D)

кол оказания помощи следует реализовать сразу после выявления гипоперфузии, помощь не следует откладывать до момента госпитализации пациента в отделение ИТ. На протяжении первых 6 часов интенсивной терапии целями исходной интенсивной терапии гипоперфузии, обусловленной сепсисом, являются все нижеперечисленные; их следует рассматривать как единый компонент протокола терапии:

Центральное венозное давление 8–12 мм рт.ст.

Артериальное давление среднее (АДср) ≥ 65 мм рт.ст.

Темп мочеотделения $\geq 0,5$ мл \times кг $^{-1}$ \times час $^{-1}$

Сатурация кислородом центральной венозной (верхняя полая вена) или смешанной венозной крови $\geq 70\%$ или $\geq 65\%$ соответственно (1C)

Обоснование: В соответствии с результатами рандомизированного контролируемого одноцентрового исследования, ранняя целбериорирующая терапия улучшает показатели выживаемости у пациентов с септическим шоком, поступивших в отделение неотложной помощи (16). Интенсивная терапия на протяжении исходных 6 часов, непосредственно направленная на достижение ранее упомянутых целей, позволила уменьшить частоту летального исхода на протяжении 28 дней наблюдения. Согласительная комиссия сделала вывод о равноценности использования в качестве параметра контроля сатурации кислородом центральной венозной и смешанной венозной крови. Сделано заключение, что приемлемы как периодическая регистрация показателей, так и постоянный мониторинг сатурации кислородом. Хотя, возможно, концентрация лактата в крови в качестве показателя состояния метаболизма в тканях и лишена точности, повышение ее концентрации при сепсисе нуждается в энергичной интенсивной терапии. Из-за влияния на заполнение камер сердца у пациентов на аппаратной вентиляции или у больных со сниженным комплаенсом желудочков рекомендуется ориентироваться на более высокие целевые показатели центрального венозного давления – 12–15 мм рт.ст. (17). Аналогичный вывод может быть правомочен при повышении внутрибрюшного давления или при диастолической дисфункции миокарда (18). Увеличение центрального венозного давления может также регистрироваться при исходно существующей, клинически значимой гипертензии легочной артерии. Хотя причины тахикардии у пациентов с сепсисом многофакторны, уменьшение при инфузионной терапии повышенной частоты сердечных сокращений зачастую является признаком улучшения внутрисосудистого заполнения. Недавно опубликованные наблюдательные исследования показали взаимосвязь между хорошим клиническим исходом при септическом шоке и АДср ≥ 65 мм рт.ст., а также сатурацией кислородом центральной венозной крови (ScvO₂, зарегистрированной в верхней полой вене либо перио-

I. ТЕРАПИЯ ТЯЖЕЛОГО СЕПСИСА

A. Исходная интенсивная терапия

1. У больных с обусловленным сепсисом шоком, характеризующимся как гипоперфузия тканей (сохранение гипотензии после исходной инфузионной терапии или концентрация молочной кислоты ≥ 4 ммоль/л), мы рекомендуем использовать интенсивную терапию на основе протокола. Данный прото-



дически, либо постоянно) $\geq 70\%$ (19). Многие недавние выполненные исследования подтверждают эффективность ранней, регламентированной протоколом интенсивной терапии тяжелого сепсиса и связанной с сепсисом гипоперфузии тканей (20–25).

Исследования у пациентов с шоком свидетельствуют, что сатурация смешанной венозной крови (SVO_2) в норме на 5–7% меньше, чем сатурация кислородом центральной венозной крови ($ScvO_2$) (26); а также что возможно выполнение протокола ранней целенаправленной терапии и в условиях отделения общей практики (27).

Недостатки использования показателей давления наполнения желудочков сердца в качестве суррогатных маркеров инфузионной терапии общепризнаны (28, 29). Но наиболее легко регистрируемым контрольным показателем эффективности инфузионной терапии в настоящее время является показатель центрального венозного давления. Возможны преимущества при использовании для контроля инфузионной терапии параметров кровотока и волемии (и даже изменений микроциркуляции) (30–33). В настоящее время существуют технологии, которые позволяют зарегистрировать ток крови непосредственно у постели пациента (34, 35). В будущем, возможно, эти методы станут более доступными и на начальных этапах интенсивной терапии, а исследования смогут выявить их эффективность. В принципе, для исходной интенсивной терапии данные методы уже доступны.

2. Мы считаем, что если на протяжении первых 6 часов при инфузионной терапии с достижением предопределенных контрольных значений центрального венозного давления $ScvO_2$ или SVO_2 не достигают значений 70% или 65% соответственно, то для достижения данных контрольных значений следует обеспечить трансфузию эритроцитарной массы, с увеличением гематокрита до 30% и более, и/или прибегнуть к инфузии добутамина (вплоть до максимальной скорости 20 мкг×кг⁻¹×мин⁻¹) (2С).

Обоснование. В вышеупомянутом исследовании протокол основывался на контрольной величине $ScvO_2 \geq 70\%$ (16). Данная величина достигалась последовательным применением изначальной инфузионной терапии, эритроцитарной массы, а затем – добутамина. Применение данного протокола сопровождалось улучшением показателей выживаемости. Исходя из данных клинического анализа конкретного пациента и личного предпочтения, клиницист в качестве более оптимального исходного мероприятия для повышения доставки кислорода и, таким образом, увеличения $ScvO_2$ (когда состояние водного обмена оценивается как компенсированное) может прибегнуть либо к трансфузии крови (если гематокрит $< 30\%$), либо к применению добутамина. Дизайн вышеупомянутого исследования относительный

вклад этих двух компонентов протоколов (т.е. увеличения содержания кислорода или повышения сердечного выброса) в достигнутые результаты улучшения исходов заболевания оценить не позволяет.

В. Диагноз

1. Мы рекомендуем до начала антибактериальной терапии осуществить забор соответствующей культуры для микробиологического исследования, если это не влечет за собой значимую отсрочку начала применения антибиотиков. Для оптимизации идентификации этиотропных микроорганизмов мы рекомендуем до начала применения антибиотиков забор, как минимум, двух образцов крови для микробиологического исследования с, как минимум, одной пробой, отобранной путем чрескожной пункции вены, и одной пробой, отобранной из каждого сосудистого приспособления, если только они не были установлены в течение короткого предшествующего интервала времени (< 48 ч). Образцы, взятые из других мест (лучше применить количественные исследования), такие как моча, ликвор, посев из раны, секрет респираторного тракта или жидкость из других частей организма, которые могут служить источником инфекции, необходимо также отобрать до начала антибактериальной терапии, если это не сопровождается значимой отсрочкой начала применения антибиотиков (1С).

Обоснование. Хотя отбор образца у больных с тяжелым сепсисом не должен вызывать отсрочку начала применения антибиотиков (например, люмбальная пункция при подозрении на менингит), для подтверждения наличия инфекции, выявления этиотропного патогена и обеспечения возможности деэскалации антибактериальной терапии после получения спектра чувствительности к антибиотикам необходимо отобрать соответствующую культуру до применения антибиотиков. Если образцы не могут быть обработаны сразу, возможно их охлаждение или замораживание. Транспортировка в микробиологическую лабораторию должна быть осуществлена незамедлительно. Поскольку после введения первой дозы антибиотиков возможно быстрое, в течение нескольких часов, исчезновение микроорганизма из крови, а идентифицировать причинный микроорганизм необходимо, следует осуществить забор культуры до начала терапии. Рекомендуется две или более культуры крови (36). У пациентов с катетерами (> 48 ч) из каждого просвета сосудистого устройства необходимо получить, как минимум, одну культуру крови. Важным стратегическим вопросом является забор крови для культурального исследования и из периферической вены, и из сосудистого катетера. Если из обеих культур выделяется один и тот же организм, вероят-



ность того, что данный организм является причиной тяжелого сепсиса, увеличивается. Кроме того, если микроорганизм из пробы, полученной из сосудистого катетера, растет быстрее, чем из периферической вены (на 2 ч и быстрее), полученные данные подтверждают, что источником инфекции является сосудистый катетер (37). При определении, является ли катетер источником инфекции, помочь могут также количественные культуры катетера и периферической крови. Объем отбираемой крови для культурального исследования должен быть ≥ 10 мл (38). Для постановки диагноза вентиляторассоциированной пневмонии рекомендуются количественные (или полуколичественные) культуры секретов респираторного тракта (39). Выявление грамотрицательных микроорганизмов, в частности в образцах из респираторного тракта, может помочь при принятии решения, какой же микроорганизм является причиной заболевания. Возможность применения биомаркеров для постановки диагноза инфекционного процесса у пациентов с клиникой тяжелого сепсиса остается невыясненной. Определение концентрации прокальцитонина, хотя зачастую и приносит пользу, является спорным моментом у пациентов с острой реакцией на воспаление иной этиологии (например, в послеоперационном периоде, при шоке) (40). Возможно, в ближайшем будущем для быстрой идентификации патогенов и определения принципиально важных характеристик антибактериальной резистентности будет доказана эффективность применения быстрых методов диагностики (цепная полимеразная реакция, анализ микроматрицы) (41).

2. Мы рекомендуем, чтобы при определении возможного источника инфицирования немедленно были выполнены исследования с получением изображения (рентгенорадиологические и другие). Как только возможный источник инфицирования выявлен, следует отобрать пробы для микробиологического исследования; но некоторые больные могут быть слишком нестабильны для того, чтобы у них можно было выполнить инвазивные вмешательства или транспортировать их за пределы отделения ИТ. В таких условиях пользу могут принести исследования, выполняемые у постели пациента, например ультразвуковое исследование (1С).

Обоснование. Диагностические исследования могут выявить источник инфекции, который нуждается в удалении инородного тела или дренировании с целью обеспечения максимальной вероятности удовлетворительной ответной реакции на терапию. Но даже в хорошо организованных и полностью укомплектованных подразделениях транспортировка пациентов может быть рискованной, как сложной и доступ, и контроль за состоянием пациента, помещенного во внешнюю камеру устройства для визуализирующего

исследования. Таким образом, в подобных условиях необходим сбалансированный анализ риска и позитивного результата.

С. Антибактериальная терапия

1. Мы рекомендуем, чтобы как можно раньше была начата внутривенная антибактериальная терапия – в течение первого часа обнаружения септического шока (1В) и тяжелого сепсиса без септического шока (1D). Хотя до начала антибактериальной терапии необходимо получить соответствующие пробы для культурального исследования, это не должно становиться препятствием для немедленной антибактериальной терапии (1D).

Обоснование. При оказании помощи пациенту с тяжелым сепсисом или септическим шоком обеспечение сосудистого доступа и начало энергичной инфузионной терапии являются первоочередными задачами. Но приоритетным направлением должно стать и быстрое внутривенное введение антибактериальных препаратов, что может потребовать дополнительных портов для внутрисосудистого введения (42, 43). При наличии септического шока каждый час отсрочки возможности применения эффективных антибактериальных препаратов сопровождается значимым увеличением летального исхода (42). Если растворы с антибактериальными препаратами не могут быть приготовлены или доставлены из аптеки немедленно, приемлемой стратегией для обеспечения их быстрого использования в подобных неотложных ситуациях является снабжение заранее приготовленными растворами. При выборе режима применения антибактериальных препаратов клиницист должен учитывать, что одни антибактериальные препараты обладают преимуществами, если они вводятся болюсно, тогда как другие нуждаются в длительной инфузии. Следовательно, если сосудистый доступ ограничен, а необходимо внутривенно ввести множество препаратов, преимуществом могут обладать препараты для болюсного введения.

2а. Мы рекомендуем, чтобы исходная эмпирическая антиинфекционная терапия включала один или более препаратов, которые обладают активностью в отношении всех наиболее вероятных патогенов (бактериальных и/или грибковых), и чтобы они проникали в предполагаемый источник сепсиса в адекватных концентрациях (1В).

Обоснование. Эмпирический выбор антибактериальных препаратов зависит от комплекса ключевых аспектов: анамнез пациента, включая непереносимость препаратов, основное заболевание, клинические проявления, особенности чувствительности па-



тогенов во внебольничных условиях и внутрибольничных условиях, а также особенности микроорганизмов, которые ранее колонизировали или инфицировали данного пациента. У пациентов с нейтропенией возможен очень широкий спектр потенциальных возбудителей.

В целом, тех препаратов, которые недавно назначали пациенту, необходимо избегать. При выборе эмпирической терапии клиницист должен учитывать вирулентность и в некоторых регионах и подразделениях системы здравоохранения (особенно в США) растущую частоту встречаемости оксациллин (метициллин)-резистентного *Staphylococcus aureus* (ORSA или MRSA). Если такая частота является значительной, принимая во внимание вирулентность данного организма, следует гарантировать адекватную эмпирическую терапию, оказывающую влияние на данный патоген. При выборе исходной терапии клиницист также должен рассмотреть вопрос, является ли возможным причинным фактором кандидемия. Если данное предположение обоснованно, выбор эмпирической антигрибковой терапии (например, флюконазол, амфотерицин В или эхинокандины) должен учитывать свойства наиболее часто встречаемых в данном регионе видов *Candida* и эффективность ранее использованных препаратов группы азола (44). При выборе исходной терапии следует также учесть факторы риска кандидемии.

Поскольку у пациентов с тяжелым сепсисом или септическим шоком право на ошибку с точки зрения выбора терапии минимально, исходно назначаемая антибактериальная терапия должна быть достаточно широкого спектра, для того чтобы перекрыть все возможные патогены. Существуют многочисленные данные о том, что неэффективность исходной терапии (т.е. терапия не оказывает влияния на патоген, который впоследствии идентифицируется как причинный агент) коррелирует с увеличением осложнений и летальных исходов (45–48).

У пациентов с тяжелым сепсисом или септическим шоком до определения причинного микроорганизма и его чувствительности к антибиотикам обоснованна терапия антибиотиками широкого спектра. Сужение у данной категории пациентов спектра антибиотиков в качестве стратегического направления по уменьшению формирования антибактериальной резистентности или снижению стоимости не является адекватным направлением оказания помощи.

Всем больным должна назначаться полная нагрузочная доза каждого из антибактериальных препаратов. Но у пациентов с сепсисом или септическим шоком зачастую имеются нарушения функции почек или печени, возможно отклонение от нормы объема распределения в связи с энергичной инфузионной терапией. Для тех препаратов, концентрация которых может быть сразу зарегистрирована в отделении ИТ, приемлем мониторинг концентрации препарата в сыроворотке. Для того чтобы быть уверенными в макси-

мальной эффективности и минимальной токсичности препарата, необходимо проконсультироваться у опытного врача или клинического фармаколога (49–52).

2b. Мы рекомендуем, чтобы для оптимизации активности, предотвращения формирования резистентности, уменьшения токсичности и снижения финансовых затрат ежедневно проводился повторный анализ режима антибактериальной терапии (1С).

Обоснование. Хотя у данной категории пациентов ограничение спектра антибактериальной активности в качестве стратегического направления по уменьшению развития антибактериальной резистентности или снижению финансовых затрат не является адекватным исходным направлением, при условии, что причинный патоген идентифицирован, может стать очевидным тот факт, что ни один из эмпирически назначенных препаратов не является оптимальным; в таких условиях возможно существование иного препарата с доказанной эффективностью, на который можно заменить эмпирически назначенные лекарственные соединения.

Сужение спектра применяемых антибиотиков и уменьшение длительности антибактериальной терапии будут вести к снижению вероятности развития у пациента суперинфекции с особо патогенными или резистентными микроорганизмами, такими как *Candida spp.*, *Clostridium difficile* или ванкомицинрезистентный *Enterococcus faecium*. Но стремление свести к минимуму суперинфекцию и другие осложнения не должно доминировать над потребностью назначить пациенту адекватный курс терапии для купирования инфекции, которая стала причиной тяжелого сепсиса или септического шока.

2с. Мы считаем, что при известной связи или подозрении в связи инфекционного процесса, ставшего причиной тяжелого сепсиса, с *Pseudomonas*, следует использовать комбинированную терапию (2D).

2d. Мы считаем, что у пациентов с нейтропенией и тяжелым сепсисом следует использовать комбинированную эмпирическую терапию (2D).

2е. При эмпирической терапии пациентов с тяжелым сепсисом мы считаем, что комбинированную терапию не следует применять >3–5 дней. Как только получена информация о спектре чувствительности, необходимо прибегнуть к деэскалации с назначением наиболее адекватной монотерапии (2D).

Обоснование. Исследования или метаанализ, которые бы убедительно показали, что комбинированная терапия ведет к улучшению показателей исхода при инфицировании конкретными патогенами у конкретной группы больных, отсутствуют. Но в действитель-



ности по отношению к некоторым патогенам, по данным ряда экспериментальных исследований *in vitro*, комбинаторное назначение препаратов сопровождается синергией (хотя подобный синергичный эффект трудно зарегистрировать и предсказать). В двух вышеупомянутых клинических случаях эффективность комбинаторной терапии с биологической точки зрения вполне убедительна и, вероятно, сопровождается клинической эффективностью, даже если в исследованиях факты и не выявили улучшения исходов заболевания (53–56). Комбинированная терапия при познании *Pseudomonas* увеличивает вероятность того, что, как минимум, один препарат в отношении данного штамма окажется эффективным и его назначение скажется позитивно на исходе заболевания (57).

3. Мы рекомендуем, чтобы длительность терапии обычно составляла 7–10 дней; более длительные курсы могут быть приемлемы у пациентов с медленным клиническим разрешением, наличием недренируемого очага инфекции или дефицитом иммунной системы, включая нейтропению (1D).

4. Мы рекомендуем, чтобы при наличии клинического синдрома, обусловленного неинфекционной причиной, антимикробная терапия была немедленно прекращена для минимизации вероятности инфицирования пациента антибиотикорезистентным патогеном или развития побочного эффекта, связанного с назначением препарата (1D).

Обоснование. Клиницисты должны учитывать, что в >50% случаев тяжелого сепсиса или септического шока результаты культурального исследования крови отрицательны. Но высока вероятность, что многие из них все же обусловлены бактериями или грибами. Следовательно, решение о продолжении, назначении более узкодействующего препарата или прекращении антибактериальной терапии должно быть сделано на основании клиники.

D. Контроль за источником

1а. Мы рекомендуем, чтобы настолько быстро, насколько это возможно (1C), в течение первых 6 часов с момента клинического проявления (1D), был рассмотрен, подтвержден или исключен специфический очаг инфекционного процесса, нуждающийся в незамедлительных мероприятиях по контролю источника инфицирования (например, некротический фасциит, диффузный перитонит, холангит, инфаркт кишечника).

1б. Мы рекомендуем, чтобы все больные с тяжелым сепсисом были исследованы с целью выявления очага инфицирования для последующего выполнения ме-

роприятий по контролю за очагом инфекции, таких как дренирование абсцесса или локального очага инфекции, обработка инфицированных некротических тканей, удаление потенциально инфицированного устройства, тщательный контроль за источником продолжающейся микробной контаминации (1C).

2. Мы считаем, что когда в качестве возможного источника инфекции выявлен инфицированный перипанкреатический некроз, лучше вмешательство отложить до адекватной демаркации жизнеспособных и нежизнеспособных тканей (2B).

3. Мы рекомендуем, чтобы в случае потребности в обеспечении контроля за источником инфекции было применено эффективное вмешательство с минимальным физиологическим повреждением (например, чрескожное дренирование абсцесса лучше, чем хирургическое) (1D).

4. Мы рекомендуем, чтобы в случае, когда возможными источниками тяжелого сепсиса или септического шока являются устройства для внутривенного доступа, они были немедленно удалены после обеспечения иного сосудистого доступа (1C).

Обоснование. К принципам контроля за источником инфицирования при терапии сепсиса относятся быстрая постановка диагноза специфической зоны инфицирования, идентификация очага инфекции, подлежащего выполнению мероприятий по контролю за очагом инфекции (например, дренирование абсцесса, обработка инфицированных некротических тканей, удаление потенциально инфицированных устройств, четкий контроль за источником продолжающейся микробной контаминации) (58). К очагам инфицирования, нуждающимся в мероприятиях по контролю за источником инфицирования, относятся внутриабдоминальный абсцесс, перфорация желудочно-кишечного тракта, холангит, пиелонефрит, ишемия кишки, некроз мягких тканей, а также другие инфекционные процессы пространств глубокого расположения. Для эффективной исходной интенсивной терапии такие очаги инфицирования как можно быстрее необходимо взять под контроль (59) при помощи метода, вызывающего минимальное нарушение функции (например, чрескожное дренирование абсцесса предпочтительнее хирургического (60); эндоскопическое дренирование билиарного тракта предпочтительнее хирургического дренирования), а устройства для внутрисосудистого доступа, которые являются потенциальным источником тяжелого сепсиса или септического шока, должны быть удалены сразу после обеспечения другого сосудистого доступа (61, 62). В рандомизированном контролируемом исследовании, сравнившим раннее с отсроченным хирургическим вмешательством при пери-



панкреатическом некрозе, выявлено, что показатели исхода при отсроченном подходе лучше (63). Однако остаются и неразрешенные вопросы, например, эффективность диагностики инфицирования, приемлемый период отсрочки. При выборе оптимальных методов контроля за инфицированием необходимо сопоставить положительный результат и опасность конкретного вмешательства, а также риск транспортировки (64). Вмешательства, необходимые для контроля за источником инфекции, могут стать причиной последующих осложнений, таких как кровотечение, свищи, случайное повреждение органа. Когда менее травматичное вмешательство неадекватно или, несмотря на рентгенорадиологическое исследование, сохраняется неопределенность ситуации, необходимо прибегнуть к расширенному хирургическому вмешательству. В конкретных клинических ситуациях принимаются во внимание все возможные методы лечения, пожелания пациента, опыт клинициста.

Е. Инфузионная терапия

1. Мы рекомендуем инфузионную терапию либо с применением естественных/искусственных коллоидов, либо с применением кристаллоидов. Отсутствуют научно обоснованные данные в пользу одного типа инфузионной среды перед другой (1B).

Обоснование. Исследование SAFE свидетельствует о том, что применение альбумина безопасно и так же эффективно, как и использование кристаллоидов (65). При анализе подгруппы больных с сепсисом выявлено незначимое уменьшение частоты летального исхода ($p=0,09$). Ранее выполненные метаанализы небольших по объему исследований у пациентов в отделении ИТ не выявили различий между интенсивной терапией с использованием кристаллоидов и коллоидов (66–69). Хотя применение гидроксипроксиэтилкрахмалов у пациентов с сепсисом может увеличивать риск острой почечной недостаточности, непостоянство данных не позволяет дать четкие рекомендации (69, 70). Поскольку объем распределения кристаллоидов значительно больше, чем коллоидов, интенсивная терапия кристаллоидами с достижением тех же конечных результатов интенсивной терапии нуждается в большем объеме инфузионной терапии и сопровождается более выраженным отеком. Кристаллоиды менее дорогостоящие.

2. Мы рекомендуем, чтобы исходная инфузионная терапия была направлена на достижение центрального венозного давления ≥ 8 мм рт.ст. (12 мм рт.ст. у пациентов на аппаратной вентиляции). Зачастую необходимо дальнейшее продолжение инфузионной терапии (1C).

3а. Мы рекомендуем, чтобы метод пробной инфузионной терапии применялся при продолжении инфузионной терапии настолько длительно, насколько она продолжает улучшать параметры кровообращения (например, артериальное давление, частоту сердечных сокращений, темп мочеотделения) (1D).

3б. Мы рекомендуем, чтобы у пациентов с предполагаемой гиповолемией пробная инфузионная терапия начиналась с ≥ 1000 мл кристаллоидов или 300–500 мл коллоидов в течение 30 мин. У пациентов с гипоперфузией тканей, обусловленной сепсисом, может возникнуть потребность в более быстрой и в большем объеме инфузионной терапии (см. рекомендации по исходной интенсивной терапии) (1D).

3с. Мы рекомендуем, чтобы скорость инфузионной терапии постепенно была снижена – по мере увеличения давления наполнения камер сердца (центральное венозное давление или давление заклинивания легочной артерии) на фоне одновременного отсутствия улучшения параметров гемодинамики (1D).

Обоснование. Необходимо четко отличать пробную инфузионную терапию от простого введения инфузионных препаратов. Пробная инфузионная терапия – это методика, при которой большой объем инфузионной среды вводится в течение ограниченного периода времени (при строгом мониторинге) для анализа ответной реакции пациента и исключения развития отека легких. Степень дефицита внутрисосудистого объема у пациентов с тяжелым сепсисом колеблется. При венодилатации и продолжающейся капиллярной утечке большинство пациентов нуждаются в продолжении энергичной инфузионной терапии на протяжении первых 24 ч. Поступление обычно значительно больше, чем выделение, и соотношение «поступление/выделение» на протяжении данного периода времени при решении вопроса о необходимости инфузионной терапии не имеет существенной диагностической значимости.

Ф. Вазопрессоры

1. Мы рекомендуем удерживать среднее артериальное давление (АДср) ≥ 65 мм рт.ст. (1C).

Обоснование. Для сохранения жизни и поддержания перфузионного давления при жизнеопасной гипотензии необходима терапия вазопрессорами, даже тогда, когда гиповолемия еще не купирована. При снижении среднего артериального давления менее определенной величины способность различных сосудистых бассейнов к ауторегуляции может быть утрачена, а перфузия может становиться линейнозависимой от давления. Таким образом, для достижения минималь-



ного перфузионного давления и поддержания адекватного кровотока некоторые пациенты могут нуждаться в терапии вазопрессорами (71, 72). В соответствии с результатами исследования, при введении норадреналина методом титрования фармакологического эффекта с достижением АДср 65 мм рт.ст. тканевое перфузионное давление поддерживается на нормальном уровне (72). Для выбора контрольного значения АДср следует учитывать наличие сопутствующих заболеваний. Например, для больного со значительной исходной неконтролируемой гипертензией АДср 65 мм рт.ст. может оказаться слишком низким, а у пациентов молодого возраста с исходной нормотензией адекватным может оказаться и более низкое значение АДср. В дополнение к такому контрольному показателю, как артериальное давление, немаловажное значение имеет регистрация показателей регионарной и системной перфузии, таких как концентрация лактата и темп мочеотделения. Адекватная инфузионная терапия является фундаментальным аспектом гемодинамической поддержки у пациентов с септическим шоком, и в идеале адекватного восполнения следует достичь до применения вазопрессоров и инотропов, но зачастую у пациентов с тяжелым шоком необходимо использование вазопрессоров и на ранних этапах в качестве ургентного мероприятия. Когда такое действительно случается, на фоне продолжающейся инфузионной терапии следует предпринять энергичные усилия для прекращения введения вазопрессоров.

2. В качестве вазопрессора первого выбора для коррекции гипотензии при септическом шоке мы рекомендуем норадреналин или допамин (при первой же возможности вводить через центральный венозный катетер) (1С).

3а. Мы считаем, что эпинефрин, фенилэфрин и вазопрессин не следует использовать в качестве исходных вазопрессоров при септическом шоке (2С). Вазопрессин в дозе 0,03 ед/мин может быть добавлен к норадреналину позже, с тем чтобы потенцировать эффект норадреналина.

3б. Мы считаем, что эпинефрин является альтернативным препаратом первого выбора при септическом шоке с недостаточной ответной реакцией на норадреналин или допамин (2В).

Обоснование. Отсутствуют научно обоснованные данные высокого качества, которые позволили бы рекомендовать преимущественное использование одного катехоламина. Существует большое количество литературных источников, сравнивающих физиологические эффекты выбранного вазопрессора и препаратов с комбинаторным инотропным/вазопрессорным эффектом при септическом шоке (73–85). Исследования у людей и животных свидетельствуют о ряде преимуществ

норадреналина и допамина над эпинефрином (последний может вызвать тахикардию, а также оказывает неблагоприятное влияние на спланхничный кровоток и концентрацию молочной кислоты в крови) и фенилэфрином (уменьшение ударного объема). Однако отсутствуют клинические данные, что применение эпинефрина ведет к ухудшению исходов заболевания, его следует рассматривать как первый альтернативный препарат после допамина и норадреналина. Фенилэфрин является адренергическим препаратом, который в меньшей степени способен вызывать тахикардию, но как чистый вазопрессор может уменьшать ударный объем. Допамин увеличивает среднее артериальное давление и сердечный выброс, преимущественно вследствие повышения ударного объема и частоты сердечных сокращений. В связи с вазоконстриктивными эффектами норадреналин повышает среднее артериальное давление при минимальных изменениях со стороны частоты сердечных сокращений и ударного объема (в сравнении с допамином). Любой из них может использоваться в качестве препарата первого выбора для коррекции гипотензии при сепсисе. Норадреналин более сильный катехоламин, чем допамин, и может быть более эффективным при купировании гипотензии у пациентов с септическим шоком. Допамин может быть особенно эффективным у пациентов со спровоцированным систолическим выбросом, но в большей степени вызывает тахикардию и может обладать большей аритмогенной активностью (86). Препарат также может оказывать влияние на эндокринную систему посредством влияния на гипоталамо-гипофизарную ось, может обладать иммуносупрессивными эффектами.

Согласно результатам исследований, концентрация вазопрессина при септическом шоке оказалась ниже, чем ожидалось (87). Малые дозы вазопрессина могут быть эффективными в повышении артериального давления у пациентов с рефрактерностью к другим вазопрессорам, а также могут вызывать другие потенциально благоприятные физиологические эффекты (88–93). Терлипрессин обладает аналогичными свойствами, но они сохраняются более длительное время (94). Исследования показывают, что на ранних этапах септического шока концентрация вазопрессина увеличена, но при сохраняющемся шоковом состоянии на протяжении 24–48 ч у большинства пациентов концентрация вазопрессина снижается до нормального значения (95). Это явление получило название «относительная недостаточность вазопрессина» (relative vasopressin deficiency), поскольку при наличии гипотензии необходимо было бы ожидать, что концентрация вазопрессина будет увеличена. Значение этих данных неизвестно. Недавно выполненное исследование VASST – рандомизированное контролируемое исследование, сравнивающее изолированное использование норадреналина с норадреналином+вазопрессин со скоростью 0,03 ед/мин, на практике не



выявило разницы в исходах заболевания. Анализ подгрупп показал, что выживаемость пациентов, получавших <15 мкг/мин норадреналина на момент рандомизации, была выше на фоне использования вазопрессина. Но обоснование такой стратификации основывалось на экстраполяции потенциально благоприятного эффекта в группе, получавшей норадреналин в дозе ≥ 15 мкг. Более высокие дозы вазопрессина сопровождалась ишемией миокарда, дистальных отделов конечностей и спланхической зоны; их следует резервировать для ситуаций, когда альтернативные вазопрессоры окажутся неэффективными (96). При использовании подобных чистых вазопрессоров желательна регистрация показателей сердечного выброса, для того чтобы поддерживать кровоток в норме или повышенным.

4. Мы рекомендуем не использовать для защиты почек малые дозы допамина (1A).

Обоснование. Крупное рандомизированное исследование и метаанализ, в которых сравнивались малые дозы допамина с плацебо, не выявили различий ни в показателях первичного исхода (концентрация креатинина в плазме, потребность в замещении функции почек, темп мочеотделения, время восстановления функции почек), ни в показателях вторичного исхода (выживаемость или в отделении ИТ, или при выписке из стационара, длительность нахождения в ИТ, длительность нахождения в стационаре, аритмии) (97, 98). Таким образом, доступные данные о применении малых доз допамина только для поддержания функции почек не поддерживают.

5. Мы рекомендуем, чтобы у всех пациентов, нуждающихся в применении вазопрессоров, был установлен артериальный катетер, как только это станет возможным и доступным с практической точки зрения (1 D).

Обоснование. При шоковых состояниях определение показателей артериального давления с использованием манжеты обычно дает неточные результаты; использование артериального катетера гарантирует более точные и воспроизводимые показатели величины артериального давления. Такие катетеры позволяют также обеспечить постоянный анализ, так что решения относительно терапии могут быть приняты на основании немедленно получаемой и воспроизводимой информации о величине артериального давления.

Г. Терапия инотропами

1. Мы рекомендуем, чтобы при наличии миокардиальной дисфункции, о которой может свидетельст-

вовать повышенное давление наполнения камер сердца и сниженный сердечный выброс, был применен добутамин в инфузии (1C).

2. Мы рекомендуем не использовать стратегию, целью которой является увеличение сердечного индекса до predeterminedных супранормальных значений (1B).

Обоснование. Добутамин является инотропом первого выбора у пациентов с зарегистрированным или подозреваемым низким сердечным выбросом, при наличии адекватного давления наполнения левого желудочка (или клинических данных в пользу адекватного восполнения) и адекватной величины среднего артериального давления. Если у пациентов с сепсисом сохраняется гипотензия после проведения инфузионной терапии, сердечный выброс может быть сниженным, нормальным или увеличенным. Таким образом, если сердечный выброс не измерен, рекомендуется терапия препаратом с комбинаторным эффектом инотроп/вазопрессор, таким как норадреналин или допамин. Когда в дополнение к регистрации артериального давления можно осуществить мониторинг сердечного выброса, вазопрессор (например, норадреналин) может быть применен для достижения контрольной величины как среднего артериального давления, так и оптимального значения сердечного выброса. В двух крупных рандомизированных клинических исследованиях, в которые были включены больные ОИТ, находящиеся в критическом состоянии, не удалось показать позитивный результат увеличения с использованием добутамина доставки кислорода до супранормальных значений (99, 100). Эти исследования не были специально направлены на анализ пациентов с тяжелым сепсисом, в них не ставилась цель достигнуть контрольных параметров на протяжении первых 6 часов интенсивной терапии. Первые 6 часов интенсивной терапии обусловленной сепсисом гипоперфузии должны рассматриваться обособленно от более поздних этапов тяжелого сепсиса (см. рекомендации по исходной интенсивной терапии).

Н. Кортикостероиды

1. Мы считаем, что гидрокортизон внутривенно следует вводить только взрослым пациентам с септическим шоком при условии подтверждения у них недостаточной ответной реакции на инфузионную терапию и применение вазопрессоров (2C).

Обоснование. При использовании такого подхода в выполненном во Франции многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании пациентов с "вазопрессорбезответным" септическим шоком (гипотензия, несмотря на инфузионную терапию и



применение вазопрессоров) выявлено значимое купирование шока и уменьшение частоты летального исхода у пациентов с относительной надпочечной недостаточностью (определяется при увеличении кортизола после введения адrenокортикотропного гормона (АКТГ) ≤ 9 мкг/дл) (101). В двух дополнительных, более мелких рандомизированных контролируемых исследованиях также выявлено значимое влияние терапии стероидами на обратимость шока (102, 103). Но в недавно выполненном крупном европейском многоцентровом исследовании CORTICUS (которое было представлено в форме реферата и до сих пор не опубликовано) благоприятное влияние терапии стероидами септического шока на показатели смертности показать не удалось (104). Вне зависимости от этого, в CORTICUS применение стероидов вело к более быстрому купированию шока. Применение теста АКТГ («ответчающие» и «неответчающие») не позволяет предсказать более быстрое разрешение шока при использовании стероидов. Важен тот факт, что в отличие от исследования, выполненного во Франции (в которое входили только больные с показателями артериального давления, не корригируемого вазопрессорами), в CORTICUS включены больные с септическим шоком вне зависимости от ответной реакции у них показателей артериального давления на вазопрессоры. Хотя считается, что кортикостероиды способствуют купированию шока, отсутствие четкого улучшения со стороны показателей смертности (с учетом хорошо известных побочных эффектов стероидов, таких как повышенный риск инфекционных осложнений и развития миопатий) в целом является сдерживающим фактором энтузиазма относительно их широкого использования. Таким образом, была достигнута согласительная точка зрения по поводу снижения градации доказательности в сравнении с предшествующими руководствами. Имела место серьезная дискуссия и анализ комитетом возможности поддерживать применение препарата у тех пациентов, у которых уровень артериального давления остается без ответной реакции на применение инфузионных сред и вазопрессоров (прим. перевод. — тезис 1), в то же время однозначно не рекомендовать использование у пациентов с ответной реакцией на инфузионную терапию и прессоры (тезис 2). Но такая, более сложная, формулировка рекомендаций была отвергнута в пользу исходной рекомендации с содержанием тезиса 1.

2. Мы считаем, что тест стимуляции с использованием АКТГ для выделения подгруппы взрослых с септическим шоком, у которых необходимо применение гидрокортизона, использоваться не должен (2В).

Обоснование. В одном исследовании показано, что у больных, у которых отсутствовала ответная реакция на АКТГ в виде быстрого подъема концентрации

кортизола (отсутствие увеличения концентрации кортизола до 9 мкг/дл или более в течение 30–60 мин после применения АКТГ), с большей степенью вероятности имел место позитивный ответ на применение стероидов, чем у тех, у кого такая ответная реакция отсутствовала. Но суммарные данные исследований выявили позитивный эффект вне зависимости от результата применения АКТГ; результат возможного взаимодействия между применением стероидов и АКТГ-теста не был статистически значимым (101). Более того, отсутствовали различия по данному признаку между «ответчающими» и «неответчающими» и в недавно выполненном многоцентровом исследовании (104). В исследованиях обычно применялся метод иммунологического определения концентрации общего кортизола (сумма связанного с белком и свободного кортизола), но к рассматриваемой проблеме отношение имеет свободный кортизол. Относительное количество свободного и общего кортизола меняется в зависимости от динамики концентрации белка в сыворотке. В отличие от референтного метода (масс-спектрометрия), иммунологический метод определения кортизола может завысить или занижить действительную концентрацию кортизола, что сказывается на том, в какую группу будет распределен пациент («ответчающий» или «неответчающий») (105). Клиническое значение точно не выяснено, но к настоящему времени общепринято, что это миодат, используемый для интубации трахеи, подавляя гипоталамо-гипофизарно-адреналовую ось (106).

3. Мы считаем, что пациентам с септическим шоком при доступности гидрокортизона не следует назначать дексаметазон (2В).

Обоснование. Хотя применение дексаметазона зачастую предлагается до применения теста стимуляции с использованием АКТГ, в подобной клинической ситуации тест АКТГ мы больше не предлагаем (см. предшествующий пункт 3). Более того, дексаметазон может привести к развивающейся сразу после его введения длительной супрессии гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси (107).

4. Если гидрокортизон не доступен, а применяемый вместо него стероид лишен значимой минералкортикоидной активности, мы считаем необходимым ежедневно добавлять флюдрокортизон перорально (50 мкг). Если же используется гидрокортизон, флюдрокортизон не обязателен (2С).

Обоснование. В одном исследовании дополнительно назначали 50 мкг флюдрокортизона перорально (101). Поскольку гидрокортизон обладает внутренней минералкортикоидной активностью, необходимость дополнительного назначения флюдрокортизона является спорным аспектом.



5. Мы считаем, что клиницист должен прекратить терапию стероидами, если потребности в вазопрессорах больше нет (2D).

Обоснование. Отсутствует исследование, сравнивающее фиксированную длительность применения стероидов и режим применения по данным клиники; постепенное и внезапное прекращение использования стероидов. В трех рандомизированных контролируемых исследованиях использовался протокол фиксированной длительности терапии (101, 103, 104), в двух рандомизированных исследованиях дозу после купирования шока уменьшали (102, 108). В четырех рандомизированных контролируемых исследованиях применение стероидов прекращали постепенно, на протяжении нескольких дней (102–104, 108), в двух рандомизированных контролируемых исследованиях (101, 109) стероиды прекращали применять внезапно. В одном перекрестном исследовании после резкого прекращения использования кортикостероидов продемонстрированы гемодинамические и иммунологические рикошет-эффекты (110). Остается неясным, оказывает ли влияние на исходы заболевания постепенное прекращение применения стероидов.

6. Мы рекомендуем, чтобы при тяжелом сепсисе или септическом шоке с целью терапии септического шока не применялись дозы кортикостероидов, сопоставимые с дозой >300 мг/сут по гидрокортизону (1A).

Обоснование. В двух рандомизированных проспективных клинических исследованиях и одном мета-анализе сделан вывод, что терапия тяжелого сепсиса или септического шока с использованием больших доз кортикостероидов неэффективна или сопровождается отрицательным результатом (111–113). Возможно применение больших доз стероидов по показаниям, не имеющим отношения к септическому шоку.

7. Мы рекомендуем не применять кортикостероиды для терапии сепсиса, если шока нет. Но нет противопоказаний для продолжения поддерживающей терапии стероидами или использования стресс-доз стероидов, если есть обоснования с точки зрения эндокринного статуса пациента или применения кортикостероидов в анамнезе (1D).

Обоснование. Исследования, которые специально были бы посвящены анализу тяжелого сепсиса при отсутствии шока с обоснованием применения у данной группы больных стресс-доз, отсутствуют. Стероиды могут быть показаны при указании об их применении в анамнезе или при дисфункции надпочечников. Недавно выполненное предварительное исследование стресс-доз стероидов при внебольничной пневмонии выступает в поддержку тезиса, но нуждается в подтверждении (114).

I. Рекомбинантный человеческий активированный протеин С (rhAPC)

1. Мы считаем, что взрослым больным с вызванной сепсисом дисфункцией органов, сопровождаемой с клинической точки зрения высоким риском летального исхода (у большинства из которых оценка по шкале APACHE II [Acute Physiology and Chronic Health Evaluation] составит ≥ 25 баллов или развивается полиорганная недостаточность), должен быть назначен rhAPC, если отсутствуют противопоказания (2B, за исключением больных, прооперированных менее 30 дней назад, для которых градация уровня доказательности 2C). При принятии решения также следует рассмотреть относительные противопоказания.

2. Мы рекомендуем, чтобы взрослым больным с тяжелым сепсисом и низкой вероятностью летального исхода, у большинства из которых оценка по шкале APACHE II составит <20 баллов или развивается недостаточность одного органа, rhAPC не назначать (1A).

Обоснование. Доказательство относительно применения rhAPC у взрослых преимущественно основывается на данных двух рандомизированных контролируемых исследований: PROWESS (1690 взрослых пациентов, преждевременно прекращено из-за убедительной эффективности препарата) (115) и ADDRESS (преждевременно прекращено из-за отсутствия ожидаемого результата) (116). Дополнительная информация относительно безопасности препарата приведена в открытом обсервационном исследовании ENHANCE (117). Исследование ENHANCE также позволяет считать, что лучшими результатами сопровождается раннее назначение rhAPC.

В исследование PROWESS включены результаты анализа 1690 пациентов; в нем выявлено суммарное уменьшение летальности на 6,1% с относительным риском снижения 19,4% (95% доверительный интервал 6,6–30,5%, количество пациентов, у которых необходимо использовать препарат, 16) (115). Противоречия связаны с результатами анализа подгрупп (118). Анализ предполагает уменьшение абсолютного и относительного риска при большем риске летального исхода, с учетом более высокой оценки по шкале APACHE II и большего количества органов, в которых развивается недостаточность (119). Это и привело к одобрению использования препарата в Европе у пациентов с высоким риском летального исхода (таких, у которых оценка по шкале APACHE II ≥ 25) и недостаточностью более одного органа.

В исследование ADDRESS вошли результаты 2613 пациентов, риск летального исхода у которых на момент включения расценивался как невысокий. Частота летального исхода по разным причинам на 28-й день контроля составила 17% при использовании



плацебо в сопоставлении с 18,5% при использовании APC (относительный риск 1,08, 95% доверительный интервал 0,92–1,28) (118). Дискуссия снова была сосредоточена на анализе подгрупп; анализ был ограничен небольшими подгруппами пациентов с оценкой по шкале APACHE II >25 или недостаточностью более одного органа, у которых доказать благоприятный эффект не удалось. Тем не менее в этих группах пациентов частота летального исхода была меньше, чем в PROWESS.

Относительный риск уменьшения частоты летального исхода в числовом измерении в исследовании PROWESS был меньше в подгруппе пациентов с недавно выполненным оперативным вмешательством (n=502) (30,7% при использовании плацебо в сопоставлении с 27,8% при использовании APC) (119), при сравнении с данными общей группы (30,8% при использовании плацебо в сопоставлении с 24,7% при применении APC) (115). В исследовании ADDRESS у пациентов с недавно выполненным оперативным вмешательством и дисфункцией одного органа, у которых использовался APC, смертность на 28-й день была выше (20,7% в сопоставлении с 14,1%, p=0,03, n=635) (116).

Частота серьезных побочных эффектов в двух исследованиях не отличалась (115–117), за исключением случаев повышенной кровоточивости, которая развивалась более часто у пациентов с применением APC: 2% в сопоставлении с 3,5% (PROWESS, p=0,06) (115); 2,2% в сопоставлении с 3,9% (ADDRESS; p<0,01) (116); 6,5% (ENHANCE, открытые данные) (117). Исследование у детей и выводы обсуждаются в разделе данной статьи, посвященном детскому возрасту.

Внутричерепное кровоизлияние (ВЧК) в исследовании PROWESS развилось в 0,1% (группа плацебо) и 0,2% (группа применения APC) случаев (разница не достоверна) (106); в исследовании ADDRESS – в 0,4% (группа плацебо) и 0,5% (группа APC) случаев (разница не достоверна) (116); в исследовании ENHANCE – в 1,5% случаев (108). В иных исследованиях ghAPC приводятся данные о более высокой частоте кровотечения, чем в рандомизированных исследованиях. Это позволяет считать, что риск кровотечения в реальной практической деятельности может быть больше, чем приведенный в исследованиях PROWESS и ADDRESS (120, 121).

Два рандомизированных контролируемых исследования, выполненных у взрослых, с методологической точки зрения были убедительными и точными, в них приведены непосредственные фактические данные о частоте летального исхода. Но выводы ограничены противоречивыми аспектами, которые не в достаточной степени полно разрешены анализом подгрупп (таким образом, маркировка – средняя степень доказательности). В то же время результаты исследований не могут доказать благоприятный результат для подгруппы пациентов с низким риском летального

исхода, в них постоянно обнаруживается увеличение кровоточивости значимой степени. Рандомизированное контролируемое исследование у детей с тяжелым сепсисом не смогло выявить благоприятный результат при использовании препарата, исследование не обладало значительными недостатками. Таким образом, для пациентов с небольшой степенью риска летального исхода и детей мы обозначили доказательную позицию как позицию высокой степени.

При использовании препарата у взрослых существует вероятность уменьшения летального исхода у пациентов с высокой степенью риска (с клинической точки зрения) в тех случаях, когда APACHE II составит 25 баллов и более или разовьется полиорганная недостаточность. Вероятно, отсутствует позитивный эффект у пациентов с небольшим риском летального исхода, когда APACHE составляет менее 20 баллов или разовьется дисфункция одного органа. Эффект для пациентов с недостаточностью более одного органа, но оценкой по шкале APACHE II менее 25 баллов, остается неясным; при таких обстоятельствах принятие решения может базироваться на клиническом суждении о риске летального исхода и количестве органов с недостаточностью функции. При применении ghAPC существует определенный риск возникновения кровотечения, риск может увеличиваться у больных хирургического профиля и при выполнении инвазивных вмешательств. Принятие решения об использовании препарата зависит от анализируемого соотношения между вероятностью уменьшения летального исхода и увеличением кровотечения, а также экономической обоснованностью. Продолжается европейское рандомизированное контролируемое исследование по применению ghAPC в сравнении с плацебо у больных с септическим шоком (122).

Ж. Применение препаратов крови

1. Когда признаки гипоперфузии тканей купированы, отсутствуют иные варианты решения, например, при ишемии миокарда, выраженной гипоксемии, остром кровотечении, сопровождаемых цианозом заболеваний сердца, молочнокислом ацидозе (см. рекомендации по исходной интенсивной терапии), мы рекомендуем прибегнуть к трансфузии эритроцитарной массы у взрослых при уменьшении концентрации гемоглобина менее 70 г/л с достижением целевой концентрации гемоглобина 70–90 г/л (1В).

Обоснование. Хотя исследования по определению оптимальной величины концентрации гемоглобина у больных с тяжелым сепсисом специально не проводились, в исследовании по изучению потребности в трансфузии при критических состояниях (Transfusion Related in Critical Care) была поддержана концентрация 70–90 г/л, которая при сравнении с концентрацией



100–120 г/л у взрослых не сопровождалась увеличением летального исхода (123). Трансфузия эритроцитарной массы у больных с сепсисом увеличивает доставку кислорода, но обычно не ведет к повышению потребления кислорода (124–126). Критическая концентрация гемотрансфузии 70 г/л расходуется с протоколом ранней целюориентированной терапии, который основан на необходимости достижения у пациентов с низким значением ScvO₂ (зарегистрирован в верхней полой вене) на протяжении первых 6 ч интенсивной терапии септического шока целевого значения гематокрита 30%.

2. Мы рекомендуем не использовать эритропоэтин в качестве специального метода терапии анемии при тяжелом сепсисе. Но возможно применение препарата тогда, когда у больных с сепсисом имеются другие приемлемые обоснования, например, нарушение образования эритроцитов вследствие почечной недостаточности (1B).

Обоснование. Точные данные об использовании эритропоэтина у больных с сепсисом отсутствуют, но клинические исследования у больных в критическом состоянии выявляют некоторое уменьшение потребности в трансфузии эритроцитарной массы, с отсутствием влияния на клинические исходы заболевания (127, 128). Не следует ожидать, что у пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком эффективность эритропоэтина будет выше, чем при других клинических ситуациях. У больных с тяжелым сепсисом и септическим шоком могут иметь место сопутствующие заболевания, которые обосновывают применение эритропоэтина.

3. Мы предлагаем при отсутствии кровоточивости или планируемого инвазивного вмешательства для коррекции лабораторных отклонений в системе свертывания крови свежемороженную плазму не применять (2D).

Обоснование. Хотя в клинических исследованиях не определялось влияние трансфузии свежемороженой плазмы на исходы заболевания у больных, находящихся в критическом состоянии, ассоциации специалистов рекомендуют свежемороженную плазму при коагулопатии, когда присутствует документированный дефицит факторов свертывания (удлиненное протромбиновое время, международное нормализованное отношение или частичное тромбопластиновое время) и имеет место продолжающееся кровотечение, а также перед хирургическими или инвазивными манипуляциями (129–131). Трансфузия свежемороженой плазмы у пациентов без повышенной кровоточивости, с умеренным нарушением протромбинового времени для коррекции величины протромбинового времени обычно неэффективна (132). Данные о благоприятном результате коррек-

ции более тяжелой коагулопатии у пациентов без кровоточивости отсутствуют.

4. Мы рекомендуем не использовать антитромбин для терапии тяжелого сепсиса и септического шока (1B).

Обоснование. В III фазе клинического исследования не выявлено какого-либо позитивного влияния больших доз антитромбина на суммарный показатель летальности у взрослых с тяжелым сепсисом и септическим шоком. Применение больших доз антитромбина в комбинации с гепарином приводило к повышению риска кровоточивости (133). Хотя анализ подгруппы с тяжелым сепсисом и высоким риском летального исхода выявил улучшение показателей выживаемости у пациентов, которым назначался антитромбин, препарат до окончания дальнейших клинических исследований рекомендован быть не может (134).

5. Мы считаем, что у пациентов с тяжелым сепсисом тромбоцитарная масса должна быть введена при количестве тромбоцитов <5000/мм³ (5×10⁹/л), независимо от того, есть ли повышенная кровоточивость. Вопрос о трансфузии тромбоцитов может быть рассмотрен, когда их содержание составляет 5000–30000/мм³ (5–30×10⁹/л) и существует значительный риск кровоточивости. Более высокий уровень тромбоцитов (≥50000/мм³ [50×10⁹/л]) обычно необходим при оперативных или инвазивных вмешательствах (2D).

Обоснование. Рекомендации по трансфузии тромбоцитов выработаны на основе консенсуса мнений и опыта терапии пациентов, получающих химиотерапию. Рекомендации принимают во внимание этиологию тромбоцитопении, нарушение функции тромбоцитов, риск кровоточивости и наличие сопутствующих заболеваний (129, 131).

II. ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ТЯЖЕЛОГО СЕПСИСА

A. Искусственная вентиляция острого легочного повреждения (ОЛП)/острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), вызванных сепсисом

1. Мы рекомендуем у больных с ОЛП/ОРДС использовать целевой дыхательный объем 6 мл/кг (расчетной) массы тела (1B).

2. Мы рекомендуем у больных с ОЛП/ОРДС регистрировать давление плато; исходная верхняя граница давления плато у пациента с пассивным вдохом должна составлять ≤30 см вод. ст. При анализе давления плато следует принять во внимание комплаенс грудной стенки (1C).



Обоснование. На протяжении последних 10 лет для исследования влияния границ давления вдоха на фоне умеренно сниженного дыхательного объема было выполнено несколько многоцентровых рандомизированных исследований (135–139). Результаты их не схожи, что, возможно, было вызвано различиями между величинами давлений в дыхательных путях в исследуемой группе и группе контроля (135, 140). В наиболее крупном исследовании стратегии ограничения объема и давления у пациентов с ОЛП и ОРДС, у которых искусственную вентиляцию легких обеспечивали дыхательными объемами 6 мл/кг расчетной массы тела в сравнении с 12 мл/кг массы тела и давлением плато ≤ 30 см вод.ст., выявлено снижение показателя общей летальности на 9% (135). Клинические исследования поддерживают идею применения протективных режимов ИВЛ у пациентов с ОЛП. Но точный выбор величины дыхательного объема для конкретного пациента с ОЛП может нуждаться в учете таких факторов, как достигаемое давление плато, уровень выбранного положительного давления в конце выдоха, комплайнс торакоабдоминального отдела, активные попытки самостоятельного дыхания пациента. Некоторые клиницисты уверены, что пока давление плато остается ≤ 30 см вод.ст., безопасно обеспечивать искусственную вентиляцию легких и дыхательными объемами > 6 мл/кг массы тела (141, 142). Обоснованность данных верхних порогов будет зависеть от дыхательных усилий, поскольку те, кто делает активный вдох, создают более высокое трансторакальное давление при данном давлении плато, чем те, у кого вдох пассивный. В противоположность этому, у пациентов с весьма неэластичными стенками грудной клетки для удовлетворения жизненно важных для клиники показателей может потребоваться давление плато > 30 см вод.ст. Исследователи одного ретроспективного исследования считают, что дыхательный объем должен быть небольшим, даже если давление плато ≤ 30 см вод.ст. (143). Исследователи другого observationalного исследования считают, что обеспечение врача информацией о давлении плато ведет к уменьшению его реальной используемой величины; но в данном исследовании статистически значимая зависимость между частотой летального исхода и давлением плато (которое включало значение 30 см вод.ст.) отсутствовала (144). В наиболее крупном клиническом исследовании, использовавшем протективную стратегию, которая сочетала ограничение давления и ограничение дыхательного объема, выявлен позитивный эффект на показатели летальности (135).

При ОЛП/ОРДС следует избегать большой величины дыхательного объема в сочетании с большим давлением плато. Клиницисты в качестве отправной точки должны стремиться в течение 1–2 ч уменьшить дыхательный объем от исходного значения до целевого «малого» дыхательного объема (~ 6 мл/кг

расчетной массы тела) с одновременным уменьшением давления плато в конце выдоха ≤ 30 см вод.ст. Если давление плато остается более 30 после уменьшения дыхательного объема до 6 мл/кг расчетной массы тела, необходимо дальнейшее снижение дыхательного объема до 4 мл/кг массы тела.

При однотипных подходах к протекции легких четкого преимущества какого-либо конкретного режима вентиляции (вентиляция с контролем давления, вентиляция с контролем объема, вентиляция с высвобождением давления, высокочастотная вентиляция) не выявляется.

3. При необходимости уменьшить давление плато и дыхательный объем у пациентов с ОЛП/ОРДС мы рекомендуем допустить гиперкапнию (увеличение PaCO_2 сверх значения до развития заболевания — так называемая перmissive гиперкапния) (1С).

Обоснование. Резкое увеличение PaCO_2 может привести к физиологическим последствиям, таким как вазодилатация, а также увеличение частоты сердечных сокращений, артериального давления и сердечного выброса. Допущение умеренной гиперкапнии в комбинации с уменьшенным дыхательным объемом и минутной вентиляцией в небольших нерандомизированных сериях исследований было признано безопасным (145, 146). В ходе более крупных исследований, целью которых было ограничение дыхательного объема и давления в дыхательных путях, у пациентов наблюдалось улучшение показателей исхода заболевания, но в данных исследованиях перmissive гиперкапния не была основной целью терапии (135). Применение гиперкапнии ограничено у больных с предшествующим метаболическим ацидозом и противопоказано пациентам с повышенным внутричерепным давлением. У некоторых пациентов для облегчения применения перmissive гиперкапнии может быть рассмотрен вопрос об использовании гидрокарбоната натрия или трометамина (147, 148).

4. Мы рекомендуем применить положительное давление в конце выдоха (ПДКВ) так, чтобы исключить выраженный коллапс легких в конце выдоха (1С).

Обоснование. Увеличение ПДКВ при ОЛП/ОРДС сохраняет ацинусы открытыми для газообмена. При использовании ПДКВ через эндотрахеальную трубку или лицевую маску повышается PaO_2 (149–151). В соответствии с экспериментами на животных, исключение коллапса альвеол в конце выдоха способствует уменьшению вентиляториндуцированного повреждения легких, когда применяется относительно большое давление плато. В одном крупном многоцентровом исследовании по применению более высокого ПДКВ (в соответствии с исходным протоколом) в сочетании с низкими дыхательными объемами



ми не выявлены позитивные результаты или побочные эффекты при сравнении с более низкими значениями ПДКВ (152). Но в этом исследовании ни в контрольной, ни в исследуемой группе давление плато не достигало опасных значений. В недавно выполненном многоцентровом исследовании в Испании проведена сравнительная оценка высокого ПДКВ в сочетании с малым дыхательным объемом в режиме, использовавшем традиционные дыхательные объемы, и минимального уровня ПДКВ, необходимого для достижения адекватной оксигенации. У пациентов с тяжелым ОРДС значительное улучшение показателей выживаемости наблюдалось при использовании первого из двух упомянутых методов (153). Для титрования ПДКВ предлагаются два подхода. Одним из них является титрование ПДКВ (и дыхательного объема) в соответствии с результатами торакопульмонального комплайенса, измеренного у постели пациента, с целью достижения наилучшего показателя, отражающего наиболее благоприятное соотношение между раскрытием легких и их перерастяжением (154). Вторым подходом является титрование ПДКВ на основе степени тяжести гипоксемии под контролем FiO_2 , необходимого для поддержания адекватной оксигенации. Независимо от контрольного параметра (комплаенс или оксигенация), при подборе ПДКВ целесообразно использовать мероприятия по расправлению паренхимы легких. Необходим контроль артериального давления и оксигенации, а мероприятия по расправлению паренхимы необходимо прекратить, если данные параметры ухудшаются. Обычно для исключения коллапса легких необходим ПДКВ более 5 см вод.ст. (155).

5. Мы высказываемся в поддержку размещения пациентов с ОРДС, нуждающихся в потенциально токсических концентрациях FiO_2 или повышении давления плато свыше опасного порога, в положении «лежа на животе», при условии, что у больного нет высокого риска неблагоприятных последствий при изменении положения тела, а отделение имеет опыт использования такого подхода (2С).

Обоснование. В нескольких небольших и одном крупном исследованиях показано, что у большинства пациентов с ОЛП/ОРДС в положении «лежа на животе» оксигенация улучшается (156–159). В одном крупном многоцентровом исследовании у пациентов с ОЛП/ОРДС в положении «лежа на животе» в течение примерно 7 ч/сут не было выявлено улучшения показателей летального исхода; но данные анализа подгрупп при использовании положения «лежа на животе» выявили улучшение показателей у пациентов с выраженной гипоксемией (по данным соотношения $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) в случаях большой величины дыхательного объема и при улучшении обмена CO_2 в результате изменения положения (159). Второе круп-

ное исследование, проведенное у взрослых с гипоксемической дыхательной недостаточностью умеренно-средней степени, находившихся в положении «лежа на животе» в среднем примерно 8 ч/сут в течение 4 дней, подтвердило улучшение оксигенации, но также не смогло продемонстрировать преимущество с точки зрения показателей выживаемости (160). Тем не менее рандомизированное исследование, в котором время положения «лежа на животе» удлинялось ежедневно в среднем до 17 ч в течение 10 дней, подтвердило преимущество этого положения; положение «лежа на спине» при использовании многопараметрического анализа было определено как независимый фактор риска летального исхода (161). Положение «лежа на животе» может сопровождаться потенциально жизнеопасными осложнениями, включая неожиданное смещение эндотрахеальной трубки и центральных венозных катетеров, но при соответствующих профилактических подходах данных осложнений обычно можно избежать.

6а. При отсутствии противопоказаний мы рекомендуем, чтобы головной конец кровати пациента при управляемой вентиляции легких удерживался в приподнятом положении для уменьшения риска аспирации и предотвращения развития вентиляторассоциированной пневмонии (1В).

6б. Мы считаем, что головной конец кровати следует приподнять примерно на 30–45° (2С).

Обоснование. Показано, что положение «полулежа» уменьшает вероятность вентиляторассоциированной пневмонии (ВАП) (162). Энтеральное питание повышает риск развития ВАП; у 50% пациентов, энтеральное питание которых осуществлялось в положении «лежа на спине», развивалась ВАП (163). Но в данном исследовании положение кровати контролировалось только один раз в день, и больные, у которых подъем головного конца кровати не достигал необходимого уровня, в исследование не включались (163). В недавно выполненном исследовании не выявлены различия в частоте ВАП у пациентов в положении «лежа на спине» и в положении «полусидя» (164). В данном исследовании у пациентов в положении «полусидя» голова не приподнималась до необходимого уровня (164). При необходимости (для выполнения манипуляций, регистрации показателей кровообращения и при гипотензии) пациента можно расположить на кровати лежа на спине. Больному нельзя обеспечивать энтеральное питание при положении головы над уровнем кровати, равном 0°.

7. Мы считаем, что вопрос о неинвазивной масочной вентиляции (НИМВ) можно рассматривать только у незначительного количества пациентов с ОЛП/ОРДС при гипоксемической дыхательной не-



достаточности умеренно-средней степени (у которых есть ответная реакция на относительно низкие значения поддержки давления и ПДКВ). Необходимо, чтобы у пациентов гемодинамика была стабильна, они чувствовали себя комфортно, с ними легко можно было бы вступить в контакт, у них была бы сохранена способность к обеспечению проходимости дыхательных путей, у них ожидалось быстрое улучшение состояния (2В).

Обоснование. Исключение потребности в интубации дыхательных путей имеет много преимуществ: улучшаются условия для общения, уменьшается частота инфекционных осложнений, уменьшается потребность в седации. В двух контролируемых рандомизированных исследованиях при успешном использовании НИМВ выявлено улучшение исхода заболевания (162, 165). К сожалению, только небольшому проценту пациентов с жизнеопасной гипоксемией помощь может быть оказана таким образом.

8. Мы рекомендуем, чтобы в отделении был протокол отлучения от респиратора; чтобы у пациентов с тяжелым сепсисом на аппаратной вентиляции регулярно использовали пробы с самостоятельным дыханием для выявления возможности прекращения искусственной вентиляции легких, когда те удовлетворяют следующим критериям: а) с пациентами можно вступить в контакт; б) у них стабильна гемодинамика (без вазопрессоров); в) у пациентов нет новых потенциально серьезных осложнений; д) они нуждаются в небольшой величине респираторной поддержки и давления в конце выдоха; е) они нуждаются в величине FiO_2 , которую можно было бы безопасно обеспечить с использованием лицевой маски или носовой канюли. Если проба с самостоятельным дыханием успешна, следует рассмотреть вопрос об экстубации. Опциональными параметрами пробы с самостоятельным дыханием являются низкая величина поддержки давления, постоянное позитивное давление в дыхательных путях (~5 см вод.ст.), использование Т-устройства (1А).

Обоснование. Недавние исследования показали, что ежедневно выполняемые пробы с самостоятельным дыханием у правильно отобранных пациентов уменьшают длительность аппаратной вентиляции (166–169). Успех при пробе с самостоятельным дыханием является признаком высокой вероятности успешного прекращения искусственной вентиляции легких.

9. У больных с ОЛП/ОРДС мы не рекомендуем шаблонное использование катетера в легочной артерии (1А).

Обоснование. Введение катетера в легочную артерию может предоставить возможность получить цен-

ную информацию о состоянии водного обмена пациента и функции сердца. Потенциальный позитивный эффект от такой информации может быть «смазан» различной интерпретацией полученных результатов (170–172), отсутствием корреляции давления окклюзии в легочной артерии с клиническим течением (173), отсутствием доказанной стратегии использования результатов для улучшения исходов заболевания (174). Два многоцентровых рандомизированных исследования [одно у пациентов с шоком или острым поражением легких (175), другое – у пациентов с острым поражением легких (176)] не смогли продемонстрировать преимуществ рутинного использования катетера легочной артерии при остром легочном поражении. К тому же другие исследования у различных типов больных, находящихся в критическом состоянии, также не смогли продемонстрировать определенного преимущества рутинного применения катетера легочной артерии (177–179).

Если ответы на важные вопросы относительно терапии зависят только от данных, которые непосредственно можно получить при введении катетера в легочную артерию, у тщательно отобранных пациентов сохраняются показания для внедрения катетера.

10. У больных с установленным диагнозом ОЛП, у которых нет явных признаков тканевой гипоперфузии, для уменьшения длительности искусственной вентиляции легких и длительности нахождения в ИТ мы рекомендуем использовать режим консервативной инфузионной терапии (1С).

Обоснование. К механизмам развития отека легких у пациентов с ОЛП относятся повышение капиллярной проницаемости, увеличение гидростатического давления, снижение онкотического давления (180, 181). В небольших проспективных исследованиях у пациентов с критическими заболеваниями и ОЛП приводятся данные в поддержку того, что меньшая степень набора массы тела сопровождается улучшением оксигенации (182) и более коротким периодом искусственной вентиляции легких (183, 184). В соответствии с результатами исследования, применение консервативной инфузионной терапии, направленной на минимизацию инфузионной терапии и набор массы тела у пациентов с ОЛП (по данным центрального венозного катетера или катетера легочной артерии в комбинации с клиническими параметрами проведения инфузионной терапии), вело к сокращению длительности искусственной вентиляции легких и уменьшению сроков нахождения в ОИТ без изменения частоты развития почечной недостаточности или летального исхода (185). Следует отметить, что данная стратегия была использована лишь у пациентов с установленным ОЛП, у некоторых из них имел место шок. Активные попытки уменьшить инфузионную терапию были предприняты только при отсутствии шока.



В. Седация, аналгезия и нейромышечная блокада при сепсисе

1. При необходимости седации у больных с сепсисом, находящихся в критическом состоянии, которым проводится искусственная вентиляция легких, мы рекомендуем использовать протоколы седации с достижением контрольных параметров (1В).

Обоснование. Растет количество научно обоснованных данных о том, что использование протоколов седации у больных, находящихся в критическом состоянии, которым проводится искусственная вентиляция легких, может уменьшать длительность аппаратной вентиляции, сроков госпитализации в ОИТ и стационаре (186–188). Согласно результатам рандомизированного контролируемого клинического исследования, использование протокола уменьшает длительность аппаратной вентиляции, длительность госпитализации и частоту трахеостомии (186).

Сообщение о внедрении протокола (включающего седацию и аналгезию, применение методологии кратковременных циклов пробуждения) в терапию больных, находящихся в критическом состоянии, показало уменьшение стоимости пациенто-дня и сокращение длительности госпитализации в ОИТ (187). Более того, проспективное исследование, сравнивающее результаты до и после внедрения протокола седативной терапии, выявило повышение качества седации со снижением стоимости применения медикаментов. Хотя данный протокол также мог способствовать увеличению длительности аппаратной вентиляции, задержки в переводе из ОИТ не было (188). Несмотря на отсутствие научного обоснования применения субъективных методов анализа седации у больных с сепсисом, показано, что ориентация на контрольные параметры седации сокращает длительность аппаратной вентиляции у больных, находящихся в критическом состоянии (186). В медицинской литературе описано несколько субъективных шкал седации. Но в настоящее время отсутствует убедительное доказательство преимущества какой-либо методологии исследования седации, в соответствии с которой может быть дана оценка данных шкал (189). Позитивный эффект протоколов седации превышает риск их использования.

2. При необходимости применения седативных препаратов пациентам с сепсисом, которым проводится искусственная вентиляция легких, для достижения предопределенных контрольных показателей (например, шкалы седации) мы рекомендуем использовать фракционное введение седативных препаратов или их постоянную инфузию, с ежедневным прерыванием/ослаблением для обеспечения пробуждения. При необходимости следует возобновить введение методом титрования фармакологического эффекта (1В).

Обоснование. Хотя специальные исследования у больных с сепсисом не проводились, показано, что применение постоянной седации, ежедневное прерывание седации, возобновление введения методом титрования фармакологического эффекта для достижения предопределенных контрольных параметров сокращает длительность искусственной вентиляции легких (186, 189, 190). Для больных, которым вводятся мышечные релаксанты (МР), с целью анализа прекращения введения седативных препаратов необходим индивидуальный подход, поскольку в такой ситуации введение МР также должно быть прекращено. Было проведено сопоставление применения методов фракционного и постоянного введения седативных препаратов у больных, находящихся в критическом состоянии. Обсервационное исследование больных на аппаратной вентиляции показало, что у пациентов, получавших постоянную седативную терапию, длительность аппаратной вентиляции, сроки госпитализации в ИТ и стационаре были значимо больше (191).

Аналогично этому, проспективное контролируемое исследование 128 взрослых на аппаратной вентиляции, получавших постоянную внутривенную седативную терапию, показало, что ежедневный перерыв в постоянной инфузии седативных препаратов до момента пробуждения пациента сокращает длительность аппаратной вентиляции и сроки госпитализации в ОИТ (192). Хотя в данном исследовании пациентам действительно назначали постоянную инфузию седативных препаратов, ежедневный перерыв во введении и пробуждении позволял проводить седацию титровочно, в сущности переводя дозирование препаратов в плоскость фракционного введения. Системное (основанное на использовании протоколов) титрование фармакологического эффекта до предопределенных контрольных показателей также оказывало влияние на исходы заболевания (186). Кроме того, рандомизированное проспективное слепое обсервационное исследование показало, что хотя ишемия миокарда у больных на аппаратной вентиляции, находящихся в критическом состоянии, встречается часто, ежедневный перерыв во введении седативных препаратов к ишемии миокарда не ведет (193). Таким образом, положительные эффекты от ежедневного перерыва в седативной терапии преобладают над рисками. К таким положительным эффектам относятся возможность сокращения длительности аппаратной вентиляции, госпитализации в ОИТ, возможность лучшего анализа функции нервной системы, сокращение стоимости лечения.

3. Мы рекомендуем, чтобы у больных с сепсисом МР, по возможности, были исключены, в связи с риском длительной нейромышечной релаксации при отлучении от респиратора. Если необходимо продолжать введение МР, следует использовать либо фрак-



ционное болюсное введение по мере необходимости, либо постоянное внутривенное введение с мониторингом глубины блокады при помощи TOF-режима.

Обоснование. Хотя МР часто назначаются больным, находящимся в критическом состоянии, их роль в ОИТ определена не достаточно полно. Отсутствуют доказательства того, что поддержание мышечной релаксации у данной категории больных уменьшает летальность и значимые осложнения. Кроме того, отсутствуют опубликованные исследования, посвященные использованию МР у больных с сепсисом.

Наиболее часто встречаемым показанием для использования МР в ОИТ является содействие искусственной вентиляции легких (194). При правильном применении мышечные релаксанты могут способствовать улучшению комплайенса грудной стенки, предотвращению респираторной асинхронии и уменьшению пика давления в дыхательных путях (195). Расслабление скелетной мускулатуры также может снизить потребление кислорода за счет уменьшения работы дыхания и кровотока в скелетных мышцах (196). Но рандомизированное плацебоконтролируемое клиническое исследование у пациентов с тяжелым сепсисом показало, что доставка кислорода, потребление кислорода и pH слизистой желудка при глубокой нейромышечной блокаде не улучшались (197).

Анализ случаев и проспективные наблюдательные исследования больных, находящихся в критическом состоянии, считают, что существует взаимосвязь между использованием МР и миопатиями/нейропатиями (195, 198–201). В настоящее время механизмы, которыми МР вызывают или способствуют возникновению миопатий и нейропатий у больных, находящихся в критическом состоянии, неизвестны. Возможно, существует дополнительная взаимосвязь с одновременным использованием МР и стероидов. Хотя специальные исследования у больных с сепсисом не проводились, основываясь на существующих к настоящему времени данных, вероятно, оправданно исключить применение МР при отсутствии четких показаний для нейромышечной блокады, которую невозможно обеспечить без развития побочных эффектов при применении седативных препаратов и анальгетиков (195).

Только в одном проспективном рандомизированном клиническом исследовании больных в ОИТ сопоставлены результаты стимуляции периферических нервов со стандартным клиническим подходом. Rudis и соавторы (202) рандомизировали 77 больных ОИТ, находящихся в критическом состоянии и нуждающихся в мышечной релаксации, в группу, в которой доза векурониума определялась на основании TOF-стимуляции, и группу, в которой доза того же препарата определялась на основании клинической оценки (контроль). В группе, где применялась стимуляция периферических нервов, препарат вводился

в меньшем количестве, а восстановление нейромышечной функции и спонтанного дыхания происходило быстрее, чем в группе контроля. Данные нерандомизированных наблюдательных исследований говорят о том, что мониторинг ответной реакции со стороны периферических нервов уменьшает или не оказывает влияния на клиническое восстановление при применении МР в ОИТ (203, 204).

Позитивным следствием мониторинга мышечной релаксации являются более быстрое восстановление нейромышечной функции и сокращение времени нахождения интубационной трубки. Возможна экономия финансовых ресурсов (сокращение суммарной дозы МР и более короткий период нахождения интубационной трубки), хотя с формальной точки зрения данный аспект не исследовался.

С. Контроль концентрации глюкозы

- 1. Мы рекомендуем, чтобы вслед за исходной стабилизацией госпитализируемым в ОИТ пациентам с тяжелым сепсисом и гипергликемией назначали инсулинотерапию внутривенно с целью уменьшения концентрации глюкозы (1В).**
- 2. Мы считаем, что необходимо использовать научно обоснованный протокол коррекции дозы инсулина и достижения целевой концентрации глюкозы в пределах <150 мг/дл (2С).**
- 3. Мы рекомендуем, чтобы всем больным, которые получают инсулин внутривенно, назначалась глюкоза в качестве источника энергии, а концентрация глюкозы регистрировалась каждые 1–2 ч – до стабилизации объема вводимой глюкозы и скорости введения инсулина, затем – каждые 4 ч (1С).**
- 4. Мы рекомендуем соблюдать осторожность в интерпретации низкой концентрации глюкозы, зафиксированной тестированием капли капиллярной крови, поскольку данные методы могут завышать содержание глюкозы в артериальной крови и плазме (1В).**

Обоснование. Согласительная позиция относительно контроля концентрации глюкозы при тяжелом сепсисе была достигнута на первом заседании комитета, а впоследствии одобрена комитетом в целом. В одном крупном рандомизированном одноцентровом исследовании, в основном у пациентов ОИТ кардиохирургического профиля, показано уменьшение летального исхода в ИТ при интенсивной инсулинотерапии (протокол Лейвена [Leuven]), когда целевая концентрация глюкозы составила 80–110 мг/дл (прим. ред. – 4,6–6,1 ммоль/л) (для всех пациентов уменьшение летального исхода в относительных показателях составляло 43%, в абсолютном измерении



— 3,4%; для больных, находившихся в ОИТ более 5 дней, уменьшение относительной смертности составляло 48%, абсолютной — 9,6%) (205). В подгруппе больных, находившихся в ОИТ более 5 дней, также зарегистрировали уменьшение вероятности нарушения функции органов и длительности лечения (в среднем с 15 до 12 дней). Во второе рандомизированное исследование интенсивной инсулинотерапии, использовавшее протокол Лейвена, вошли пациенты ОИТ терапевтического профиля с предполагаемым сроком нахождения в трех ОИТ более 3 дней (206). Суммарная смертность снижена не была, но длительность госпитализации в ОИТ и стационаре уменьшилась в связи с более ранним отлучением от аппаратной вентиляции и меньшей степенью поражения почек. У пациентов с длительностью пребывания в ОИТ терапевтического профиля более 3 дней внутригоспитальный показатель летальности на фоне интенсивной инсулинотерапии уменьшился (43% в сопоставлении с 52,5%; $p=0,009$). Но прогноз исследователей относительно длительности нахождения в ОИТ оказался неудачным: у 433 больных (36%) длительность госпитализации в ОИТ составила менее 3 дней. Более того, применение протокола Лейвена в ОИТ терапевтического профиля привело к приблизительно троекратному увеличению частоты гипогликемии в сравнении с исходными данными (18% в сравнении с 6,2% пациентов) (205, 206).

Одно крупное обсервационное исследование, сравнивающее данные до и после внедрения протокола, выявило уменьшение относительной летальности в ОИТ на 29%, абсолютного показателя — на 6,1%, средней длительности нахождения в ОИТ — на 10,8% (207). В подгруппе из 53 больных с септическим шоком имело место уменьшение абсолютного показателя летального исхода на 27%, относительного — на 45% ($p=0,02$). В двух дополнительных обсервационных исследованиях приведены данные о взаимосвязи между средней концентрацией глюкозы и уменьшением показателей летального исхода, полинейропатии, острой почечной недостаточности, нозокомиальной бактериемии, количества трансфузий; авторы сделали вывод, что пороговые концентрации глюкозы, соблюдение которых позитивно сказывается на показателях летального исхода, находятся примерно в интервале 145–180 мг/дл (208, 209). Но в крупном обсервационном исследовании ($n=7049$) был сделан вывод, что значение может иметь как снижение концентрации глюкозы, так и незначительные колебания концентрации глюкозы в крови (210). В метаанализе 35 исследований инсулинотерапии (включая 12 рандомизированных) у больных, находящихся в критическом состоянии, выявлено уменьшение показателя летального исхода в течение короткого интервала контроля на 15% (относительный риск 0,85, 95% доверительный интервал 0,75–0,97); но в анализ не вошло ни одно исследование инсулинотерапии в ОИТ терапевтического профиля (211).

В ходе двух дополнительных многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований интенсивной инсулинотерапии (одно сосредоточило внимание на пациентах с тяжелым сепсисом [VISEP], другое — на пациентах ОИТ терапевтического и хирургического профиля) не удалось доказать улучшения показателей летального исхода, но данные до сих пор не опубликованы (212, 213). Оба исследования были прекращены раньше, чем планировалось, поскольку в группах интенсивной инсулинотерапии была выше частота гипогликемии и побочных эффектов. Продолжается крупное рандомизированное контролируемое исследование NICE-SUGAR (Normoglycemia in Intensive Care Evaluation and Survival Using Glucose Algorithm Regulation), в котором на основании данных более 6000 пациентов планируется сопоставить целевую концентрацию глюкозы 80–110 мг/дл (4,5–6,0 ммоль/л) и 140–180 мг/дл (8–10 ммоль/л) (214).

На точность и воспроизводимость результатов экспресс-тестирования концентрации глюкозы в капиллярной крови может оказывать влияние ряд факторов: тип и модель используемого устройства, опыт пользователя, факторы самого пациента, включая показатель гематокрита (ложное увеличение при анемии), PaO_2 , сопутствующая лекарственная терапия (215). В одном сообщении показана ложнозавышенная концентрация глюкозы в артериальной крови при использовании экспресс-метода анализа капиллярной крови, ставшая достаточной для ошибки при выборе дозы инсулина. Неадекватность выбираемой дозы инсулина была особенно велика при низких концентрациях глюкозы (216). Недавно выполненный обзор 12 опубликованных протоколов инсулинотерапии у больных, находящихся в критическом состоянии, выявил выраженный разброс рекомендаций относительно дозы инсулина и применения различных методов контроля за концентрацией глюкозы при моделировании клинической ситуации (217). Отсутствие консенсуса относительно оптимального дозирования внутривенно вводимого инсулина может отражать разброс факторов самих пациентов (тяжесть заболевания, отделение хирургического или терапевтического профиля) или подходов к обеспечению питания, введению глюкозы внутривенно там, где данные протоколы были разработаны и протестированы. Аналогично, одни протоколы могут быть более эффективными, чем другие. В пользу этого вывода выступает существенный разброс частоты гипогликемии при использовании различных протоколов (205–207, 212, 213). Следовательно, применение утвержденного и безопасного протокола интенсивной инсулинотерапии важно не только для лечения больных, но и для выполнения клинических исследований, с целью исключения гипогликемии, побочных эффектов, преждевременного прекращения данных исследований до получения результатов эффективности.



Данные об уменьшении побочных эффектов и летального исхода при длительной госпитализации в ОИТ, одновременно с приемлемыми финансовыми затратами, в значительной мере сказались на наших рекомендациях по обеспечению контроля за концентрацией глюкозы у пациента с гипергликемией и тяжелым сепсисом после его исходной стабилизации. Но показатели смертности и безопасности интенсивной инсулинотерапии (направленной на нормализацию концентрации глюкозы в крови) были подвергнуты сомнению двумя недавно выполненными исследованиями. Поэтому до завершения или публикации недавно выполненных и продолжающихся исследований мы рекомендовали поддерживать концентрацию глюкозы менее 150 мг/дл. Необходимо дальнейшее исследование протоколов, которые подтвердили свою безопасность и эффективность при контроле за концентрацией глюкозы в крови и колебаниями ее уровня у больных с тяжелым сепсисом.

D. Замещение функции почек

1. Мы считаем, что у больных с тяжелым сепсисом и острой почечной недостаточностью постоянная заместительная терапия почек и фракционный гемодиализ одинаково эффективны (2B).

2. Мы высказываемся в поддержку постоянной терапии для облегчения коррекции водного баланса у больных с сепсисом и нестабильной гемодинамикой (2D).

Обоснование. Хотя в многочисленных нерандомизированных исследованиях приведены данные о незначимой тенденции к улучшению выживаемости при использовании постоянно применяемых методов (218–225), два метаанализа (226, 227) привели данные об отсутствии значимой разницы в показателях внутригоспитальной смертности между пациентами, у которых применялись методы постоянного и фракционного замещения функции почек. Подобное отсутствие очевидного преимущества одного подхода над другим сохраняется, даже когда анализируются только рандомизированные исследования (227). К настоящему времени опубликованы 5 проспективных рандомизированных исследований (228–232). В четырех из них не выявлено существенной разницы в показателе летального исхода (229–232). В одном исследовании при использовании постоянного замещения обнаружен более высокий показатель летальности (228), но нарушения рандомизации в данной группе привели к тому, что в ней исходно имела место более высокая степень тяжести заболевания. Когда же был применен многопараметрический анализ для коррекции степени тяжести заболевания, разницы в показателях летального исхода между группами

выявлено не было (228). В большую часть исследований, сравнивавших способы замещения функции почек у больных, находящихся в критическом состоянии, вошло небольшое количество больных. В исследованиях имели место факторы, в значительной степени ослаблявшие их силу (неправильно выполненная рандомизация, модификация протокола терапии на протяжении периода терапии, комбинация различных методов постоянной заместительной терапии, небольшое количество гетерогенных групп пациентов, включенных в исследования). В самое последнее и наиболее крупное рандомизированное исследование вошли данные 360 больных, и существенной разницы по показателям выживаемости между двумя группами выявлено не было.

Что касается показателей гемодинамики при использовании каждого из методов, то в настоящее время отсутствуют данные в поддержку лучшей переносимости постоянно применяемых методов. Лишь в двух проспективных исследованиях (230, 233) приведены данные о лучшей переносимости постоянных методов с точки зрения показателей гемодинамики без улучшения показателей регионарной перфузии (233) и выживаемости (230). В четырех других проспективных исследованиях между двумя методами не выявлены какие-либо различия в показателях среднего артериального давления или данных снижения систолического давления (229, 231, 232, 234). Что касается терапии водного обмена, в двух исследованиях приведены данные о значимом улучшении контрольных показателей при использовании постоянных методов (228, 230). Таким образом, существующих данных недостаточно для того, чтобы для больных с сепсисом сделать убедительный вывод относительно метода заместительной терапии острой почечной недостаточности.

Четыре рандомизированных контролируемых исследования рассмотрели вопрос, оказывает ли влияние на показатели исхода у больных с острой почечной недостаточностью порядок проведения постоянной заместительной терапии (235–238). В трех исследованиях выявлено улучшение показателей летального исхода у пациентов, получающих более высокие дозы заместительной терапии (235, 237, 238), тогда как в одном (236) таких данных не выявлено. Ни одно из исследований не было посвящено конкретно больным с сепсисом. Хотя значимость существующих данных предполагает возможность улучшения исходов заболевания при более высоких темпах замещения функции почек, данные результаты нельзя так просто рекомендовать для повсеместного использования. В 2008 г. появятся данные двух очень крупных многоцентровых исследований, сравнивающих интенсивность замещения функции почек (ATN в США и RENAL – в Австралии и Новой Зеландии). Они в большей степени обоснуют подходы к практике.



Е. Введение соды

1. Мы рекомендуем не вводить натрия гидрокарбонат с целью улучшения параметров гемодинамики или уменьшения потребности в симпатомиметиках у пациентов с молочнокислым ацидозом, вызванным нарушением перфузии тканей, при $pH \geq 7,15$ (1B).

Обоснование. Отсутствуют данные в поддержку использования при сепсисе соды для терапии лактацидоза, связанного с нарушением перфузии тканей. Два рандомизированных слепых перекрестных исследования, сравнивающих эквивалентные дозы солевого раствора и бикарбоната у пациентов с лактацидозом, не смогли выявить какого-либо различия в показателях кровообращения или потребности в симпатомиметиках (239, 240). Количество больных с $pH < 7,15$ в данных исследованиях было невелико. Применение бикарбоната сопровождается перегрузкой натрия и жидкости, увеличением лактата и pCO_2 и снижением концентрации ионизированного кальция, но значение этих показателей для исходов заболевания остается неясным. Влияние применения бикарбоната на показатели кровообращения и потребность в вазопрессорах при более низких значениях pH , а также вообще влияние на показатели клинического исхода при любом значении pH , неизвестно. Отсутствуют исследования о влиянии применения бикарбоната на исходы заболевания.

Ф. Профилактика тромбоза глубоких вен

1. Мы рекомендуем, чтобы больным с тяжелым сепсисом при отсутствии противопоказаний (т.е. тромбоцитопении, выраженной коагулопатии, продолжающегося кровотечения, недавнего внутримозгового кровоизлияния) назначали профилактику тромбоза глубоких вен либо а) малыми дозами нефракционированного гепарина (НФГ), вводимого два или три раза в день, либо б) низкомолекулярными гепаринами (НМГ), вводимыми ежесуточно (1A).

2. Мы рекомендуем, чтобы у больных с сепсисом при наличии противопоказаний к использованию гепарина применяли приспособления для механической профилактики, такие как чулки для градуированной компрессии или приспособления для перемежающейся компрессии (при отсутствии противопоказаний) (1A).

3. Мы считаем, что у больных с очень высоким риском (например, с тяжелым сепсисом и тромбозом глубоких вен в анамнезе, с травмой или перенесших ортопедическую операцию) при отсутствии противопоказаний и практической доступности должна использоваться комбинация фармакологических подходов и методов механической профилактики (2C).

4. Мы считаем, что у больных с очень высоким риском лучше использовать НМГ, а не НФГ, поскольку доказано преимущество НМГ у других категорий пациентов высокого риска (2C).

Обоснование. Пациенты ОИТ входят в группу риска глубокого венозного тромбоза (241). Существуют очевидные доказательства преимущества профилактики глубокого венозного тромбоза у пациентов ОИТ в целом. Нет причин считать, что больные с тяжелым сепсисом отличаются от пациентов иного профиля.

Проведено девять рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований по профилактике тромбоза глубоких вен голени у больных с острыми расстройствами в целом (242–250). Во всех девяти исследованиях показано уменьшение частоты тромбоза глубоких вен или тромбоэмболии легочной артерии. Частота инфекционных/септических заболеваний во всех исследованиях составила 17%, в исследовании, куда вошли только больные ОИТ, — 52%. Преимущества профилактики глубокого венозного тромбоза подтверждены и метаанализами (251, 252). Учитывая эти данные, профилактику тромбоза глубоких вен можно расценивать как научный факт высокого уровня доказательности (A). Поскольку вероятность побочных эффектов при назначении препаратов мала, опасность осложнений при отсутствии применения — велика, а стоимость терапии низка, степень обоснованности данной рекомендации высокая. Фактический материал подтверждает эквивалентность НМГ и НФГ у больных терапевтического профиля. В недавно выполненном метаанализе, сравнивавшем применение НФГ два и три раза в день, показано, что НФГ трижды в день обладает лучшей эффективностью, а дважды в сутки — вызывает меньше геморрагических осложнений (253). Практикующие врачи должны сопоставлять риск венозного тромбоза и возникновения кровотечения при обосновании выбора между введением препарата два раза или три раза в сутки у конкретного пациента.

Стоимость НМГ более высокая, а частота введения — более низкая. НФГ предпочтителен перед НМГ у пациентов с нарушением функции почек средне-тяжелой степени.

Методы с использованием механических устройств (приспособления для перемежающейся компрессии и чулки для градуированной компрессии) рекомендованы при наличии противопоказаний к использованию антикоагулянтов или как дополнение к антикоагулянтам у пациентов очень высокого риска (254–256). У пациентов с весьма высоким риском НМГ предпочтительнее НФГ (257–259). У больных, которым назначаются гепарины, должен использоваться мониторинг в отношении гепарининдуцированной тромбоцитопении.



Г. Профилактика стрессовых язв

1. Мы рекомендуем, чтобы у больных с тяжелым сепсисом для предотвращения желудочно-кишечных кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта использовалась профилактика стрессовых язв с использованием H_2 -блокаторов (1А) или ингибиторов протонной помпы (1В). Позитивный эффект от предотвращения кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта должен быть сопоставлен с возможным влиянием повышенного рН желудка на развитие вентиляторассоциированной пневмонии.

Обоснование. Хотя отсутствует исследование, специально выполненное у больных с тяжелым сепсисом, из исследований, подтверждающих преимущества профилактики стрессовых язв для уменьшения вероятности кровотечения из верхних отделов ЖКТ у пациентов ОИТ в целом, следует, что у 20–25% включенных в такие исследования больных имеет место тяжелый сепсис (260–263). Данные преимущества профилактики должны быть использованы и у пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком. Кроме того, состояния, при которых зафиксирован положительный результат от профилактики стрессовых язв (коагулопатия, искусственная вентиляция легких, гипотензия), у больных с тяжелым сепсисом и септическим шоком встречаются часто (264, 265).

Хотя существуют отдельные исследования, в которых не зафиксирован положительный эффект от профилактики стрессовых язв, многочисленные исследования и метаанализ продемонстрировали снижение частоты клинически значимого кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, которые мы считаем значимыми даже при отсутствии доказанного положительного эффекта по уменьшению частоты летального исхода (266–269). Положительный результат от профилактики кровотечения из верхнего отдела ЖКТ должен быть сопоставлен с возможным влиянием повышения рН желудка на более высокую частоту вентиляторассоциированной пневмонии (270). Скорее всего, положительный результат от применения профилактики стрессовых язв в верхнем отделе желудочно-кишечного тракта максимален у больных с тяжелым сепсисом, у которых риск кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта очень высок. Обоснование предпочтительного выбора подавления образования кислоты перед использованием сукральфата основывалось на исследовании 1200 больных, выполненном Cook и соавторами (271, 272), сравнивавшими применение H_2 -блокаторов и сукральфата и выполнившими метаанализ. В двух исследованиях поддерживалась идея сопоставимости H_2 -блокаторов и ингибиторов протонной помпы. В одно исследование были включены исключительно больные ОИТ; во вто-

ром, более крупном исследовании продемонстрировано, что суспензия омепразола для профилактики клинически значимого кровотечения из стрессовых язв не менее эффективна (273, 274). Отсутствуют данные о значении энтерального питания для профилактики стрессовых язв. Должен проводиться периодический анализ больных относительно необходимости продолжения профилактики.

Н. Селективная деконтаминация желудочно-кишечного тракта (СДЖКТ)

Среди группы специалистов, занимающихся подготовкой рекомендаций, постоянно возникал спор относительно СДЖКТ. Часть из них высказывалась в поддержку без достаточной аргументации, другая — против рекомендаций применения СДЖКТ. На тот момент из-за разногласий относительно использования СДЖКТ при тяжелом сепсисе комитет принял решение не формировать рекомендации. Окончательно консенсус был достигнут на последнем заседании комитета, впоследствии одобрен комитетом в целом.

Обоснование. Обобщенный вывод, сделанный на основе литературных данных, свидетельствует, что профилактическая СДЖКТ (энтеральное применение неабсорбируемых антимикробных препаратов и краткие курсы внутривенно вводимых антибиотиков) снижает вероятность инфекционных осложнений, преимущественно пневмонии, смертность у больных, находящихся в критическом состоянии, в целом и больных с травмой (275–286), не способствует появлению резистентности у грамотрицательных бактерий. Анализ подгрупп (287, 288) в составе двух проспективных слепых исследований (289, 290) показывает, что СДЖКТ уменьшает частоту нозокомиальных (вторичных) осложнений у больных ОИТ, поступивших с исходными инфекционными процессами, и может вести к уменьшению летальности (268). Исследования СДЖКТ, специально проведенные у больных с тяжелым сепсисом или септическим шоком, отсутствуют. Целью применения СДЖКТ у больных с тяжелым сепсисом могло бы стать предотвращение вторичных инфекционных осложнений. Основным следствием СДЖКТ является предотвращение вентиляторассоциированной пневмонии (ВАП). Необходимы исследования, которые сравнили бы эффективность для профилактики ВАП СДЖКТ и подходы без использования антибиотиков (например, комплексный подход к настройке работы респиратора) как в отдельности, так и в комбинации. Хотя исследования по внедрению энтерального применения ванкомицина в качестве варианта СДЖКТ и рассматриваются как безопасные (291–293), существуют опасения по поводу возможного развития инфекционных осложнений, вызванных резистентными грамположительными микроорганизмами.



I. Анализ ограничения поддерживающих мероприятий

1. Мы рекомендуем, чтобы планы относительно развернутой системы оказания помощи, в том числе анализ наиболее вероятных исходов и реально ожидаемые результаты терапии, обсуждались с пациентами и членами их семей (1D).

Обоснование. Решение относительно снижения интенсивности или прекращения поддерживающих мероприятий может приниматься в интересах самого пациента (294–296). Весьма часто помощь при терминальных состояниях в ОИТ сопровождается неполноценным общением врача и членов семьи. Уровень поддерживающих жизнь мероприятий, применяемых у больных в ОИТ, может не совпадать с их интересами. Уже на ранних этапах частое общение персонала ОИТ, оказывающего помощь, с пациентом в терминальном состоянии и с любящими его людьми может способствовать адекватному выполнению назначенного лечения либо прекращению мероприятий, направленных на спасение жизни. В недавнем рандомизированном контролируемом исследовании было отмечено снижение тревоги и депрессии у членов семьи больного при тщательно спланированном и проведенном общении с ним в конце жизни, включая планирование терапии и обеспечение соответствующей информацией относительно диагноза, прогноза и терапии (297).

III. ОСОБЕННОСТИ ОКАЗАНИЯ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С ТЯЖЕЛЫМ СЕПСИСОМ

Несмотря на то, что сепсис у детей является основной причиной летального исхода, смертность из-за тяжелого сепсиса у данной категории пациентов значительно меньше, чем у взрослых, и оценивается примерно в 10% (298). Критерии тяжелого сепсиса и септического шока у детей сопоставимы, но не идентичны таковым у взрослых (299). Кроме возрастных различий в жизненных показателях, для определения синдрома системного воспалительного ответа требуется наличие либо температурной реакции, либо отклонения со стороны лейкоцитарной формулы. Постановка диагноза «тяжелый сепсис» основывается на наличии сепсиса плюс дисфункция сердечно-сосудистой системы, или ОРДС, или нарушение функции двух и более органов (299).

A. Антибиотики

1. Мы рекомендуем, чтобы после выявления тяжелого сепсиса антибиотики были применены в течение 1 ч вслед за отбором соответствующего материала для микробиологического исследования (1D).

Как и у взрослых, узловым моментом терапии детей с тяжелым сепсисом является назначение антибиотиков на начальном этапе оказания помощи.

B. Искусственная вентиляция легких

Рекомендации, которые можно было бы классифицировать с точки зрения медицины, основанной на доказательствах, отсутствуют.

В связи со сниженной функциональной остаточной емкостью, потребность в интубации детей грудного возраста и новорожденных с тяжелым сепсисом может возникнуть на ранних этапах (300). У данных пациентов препараты, используемые для интубации, сопровождаются значимыми побочными эффектами; например, высказывались опасения относительно использования у детей с менингококковым сепсисом этомидата из-за угнетения им функции надпочечников (301). У детей применимы те же принципы протективной искусственной вентиляции легких, что и у взрослых.

C. Инфузионная терапия

1. Мы считаем, что исходную инфузионную терапию следует начинать с внутривенного введения кристаллоидных растворов болюсом в дозе 20 мл/кг массы тела в течение 5–10 мин, титруя их под контролем показателей сердечного выброса (включая данные о частоте сердечных сокращений, величине темпа мочеотделения, заполнении капиллярного русла и уровне сознания) (2C).

Обеспечить внутривенный доступ для инфузионной терапии и применения вазопрессоров у детей более сложно, чем у взрослых. Американская ассоциация кардиологов (American Heart Association) и Американская академия педиатрии (American Academy of Pediatrics) разработали рекомендации по оказанию квалифицированной помощи детям, в которых высказались в поддержку раннего обеспечения внутрикостного доступа (302). На основе многочисленных исследований установлено, что фундаментальное значение для выживаемости детей с септическим шоком имеет энергичная инфузионная терапия кристаллоидами или коллоидами (303–308). В трех рандомизированных контролируемых исследованиях сравнивали результаты применения у детей с шоком, вызванным тропической лихорадкой, коллоидов и кристаллоидов (303, 307, 308). По показателям летального исхода между группами применения коллоидов и кристаллоидов разницы выявлено не было.

Уровень артериального давления в норме у детей ниже, чем у взрослых. Вазоконстрикция и увеличение частоты сердечных сокращений предотвращают



снижение артериального давления. В силу этого само по себе артериальное давление не является надежным контрольным показателем адекватности интенсивной терапии и ее прекращения. Но если гипотензия все же развивалась, вслед за ней может последовать полный коллапс сердечно-сосудистой системы. В случае же гиперволемии у детей развивается гепатомегалия. Ее регистрация может стать эффективным симптомом адекватности проведения инфузионной терапии. Дефицит жидкости у детей обычно большой. Для исходной инфузионной терапии обычно требуется 40–60 мл/кг массы тела инфузионных сред, но потребность может быть и выше (304–308). При появлении (клинических) симптомов адекватности заполнения сосудистого русла без улучшения параметров гемодинамики скорость инфузионной терапии должна быть постепенно уменьшена.

D. Вазопрессоры/инотропы (следует использовать после восполнения ОЦК у пациентов в состоянии шока, рефрактерного к инфузионной терапии)

1. Мы считаем, что препаратом первого выбора при поддерживающей терапии у детей с гипотензией, рефрактерной к инфузионной терапии, является допамин (2C).

На исходном этапе интенсивной терапии для поддержания артериального давления может возникнуть потребность в терапии вазопрессорами, даже если гиповолемия не купирована. У детей с тяжелым сепсисом может иметь место низкий сердечный выброс и высокое системное сосудистое сопротивление, высокий сердечный выброс и низкое системное сосудистое сопротивление или низкий сердечный выброс и низкое системное сосудистое сопротивление. На различных этапах сепсиса и его терапии один гемодинамический статус ребенка может трансформироваться в другой. Выбор между вазопрессорами или инотропами должен осуществляться в соответствии с клиническим статусом ребенка.

Шок, рефрактерный к допамину, может быть купирован эпинефрином или норадреналином (309).

2. Мы считаем, что больным с низким сердечным выбросом и повышенным сосудистым сопротивлением (холодные конечности, удлиненное заполнение капиллярного русла, сниженный темп мочеотделения на фоне нормального артериального давления при инфузионной терапии) следует назначать допамин (2C).

Выбор вазоактивного препарата определяется при клиническом исследовании. У ребенка с устойчиво низким сердечным выбросом и высоким системным сосудистым сопротивлением, несмотря на инфузион-

ную терапию и инотропную поддержку, купировать шок может терапия вазодилататорами (310). Если у пациента на фоне нормотензии сохраняется низкий сердечный выброс и состояние повышенного сосудистого сопротивления, несмотря на терапию эпинефрином и вазодилататорами, возможно использование ингибиторов фосфодиэстеразы (311–313). В ряде сообщений в случае крайне низкого сосудистого сопротивления, несмотря на использование норадреналина, описано применение вазопрессина. Четкое обоснование относительно применения вазопрессина у детей с сепсисом отсутствует (314, 315).

E. Реперные точки терапии

1. Мы считаем, что реперными точками эффективной интенсивной терапии септического шока являются нормализация частоты сердечных сокращений, симптом «бледного пятна» менее 2 сек, нормализация пульса (с отсутствием разницы показателей пульса на магистральных и периферических сосудах), теплые конечности, темп мочеотделения более $1 \text{ мл} \times \text{кг}^{-1} \times \text{час}^{-1}$, нормальный уровень ментальных процессов (290) (2C).

При низкой температуре окружающей среды надежность симптома «бледного пятна» может быть снижена. Другими реперными точками, которые широко используются у взрослых и, исходя из логики, могут быть применены и у детей, являются снижение концентрации лактата и улучшение показателя дефицита оснований, $\text{ScvO}_2 \geq 70\%$ или $\text{SVO}_2 \geq 65\%$, центральное венозное давление 8–12 мм рт.ст. или соответствующие показатели других методов анализа заполнения камер сердца. Оптимизация преднагрузки ведет к улучшению сердечного индекса. При определении, является ли величина сердечного выброса приемлемой у ребенка с системной артериальной гипоксемией (например, при синих врожденных пороках сердца или тяжелом поражении легких), лучшим маркером является не сатурация гемоглобина кислородом в смешанной венозной крови, а артерио-венозная разница содержания кислорода. Как было отмечено ранее, уровень артериального давления сам по себе не является надежным показателем эффективности интенсивной терапии. Если применяется катетер для термодилуции, реперными точками эффективности терапии являются сердечный индекс $> 3,3$ и $< 6,0 \text{ л} \times \text{мин}^{-1} \times \text{м}^2$ на фоне нормальной величины коронарного перфузионного давления (среднее артериальное давление минус центральное венозное давление), с коррекцией на возраст ребенка (290). Использование клинических реперных точек исходной интенсивной терапии (таких как купирование гипотензии и восстановление капиллярного заполнения) в стационаре общего профиля до транспорти-



ровки в специализированный центр сопровождалось существенным улучшением показателей выживаемости детей с септическим шоком (305). Развитие транспортных систем, включая оповещение региональных стационаров и обеспечение передвижной бригадой интенсивной терапии, в Великобритании существенно уменьшило частоту летального исхода от поражения менингококком (316).

Г. Стероиды

1. Мы считаем, что терапия гидрокортизоном должна быть зарезервирована для детей с резистентностью к катехоламинам и предполагаемой или доказанной недостаточностью надпочечников (2С).

К больным с риском недостаточности надпочечников относятся дети с тяжелым септическим шоком и пурпурой (318, 319), дети, которые ранее получали стероиды по поводу хронических заболеваний, дети с нарушением функции гипофиза или надпочечников. У детей с четкими факторами риска недостаточности надпочечников необходимо использовать стресс-дозы стероидов (гидрокортизон 50 мг/м²/24 ч).

Надпочечниковая недостаточность у детей с тяжелым сепсисом сопровождается плохим прогнозом (320). Четкие критерии надпочечниковой недостаточности отсутствуют, но считается, что в случае септического шока, резистентного к катехоламинам, абсолютная надпочечниковая недостаточность имеет место при суммарной концентрации кортизола в пробе крови (отобранной в случайном порядке) <18 мкг/дл (496 нмоль/л). Для выявления относительной надпочечниковой недостаточности использовался тест со стимуляцией АКТГ (увеличение концентрации кортизола через 30–60 мин после введения АКТГ \leq 9 мкг/дл (248 нмоль/л)). Вопрос о терапии относительной надпочечниковой недостаточности у детей с септическим шоком является спорным. В недавно проведенном крупном ретроспективном исследовании приведены данные, что у детей с тяжелым септическим шоком применение любого кортикостероидного препарата сопровождается увеличением летального исхода (отношение шансов 1,9, 95% доверительный интервал 1,7–2,2) (321). Хотя стероиды используются в основном у детей в крайне тяжелом состоянии, их применение в ходе многопараметрического анализа стало независимым предиктором летального исхода (321). Принимая во внимание отсутствие данных для детского возраста и возможный риск, стероиды не должны применяться у детей, которые не удовлетворяют минимальным критериям недостаточности надпочечников. Для детей с септическим шоком крайне необходимо провести рандомизированное контролируемое исследование.

Н. Протеин С и активированный протеин С

1. Мы рекомендуем у детей не использовать гhAPC (1В).

Концентрация протеина С у детей достигает таких же величин, как и у взрослых, к трехлетнему возрасту. Это может свидетельствовать о том, что добавление протеина С в виде концентрата протеина С или в виде гhAPC более важно для детей младшего возраста, чем для взрослых. Было проведено одно рандомизированное плацебоконтролируемое исследование концентрата протеина С. Данное исследование не обладало достаточной силой, чтобы доказать влияние препарата на частоту летального исхода. Тем не менее в нем зарегистрировано, что препарат оказывает позитивное влияние на нарушения в системе свертывания крови, вызванные сепсисом (323). Рандомизированное контролируемое исследование гhAPC у детей с тяжелым сепсисом, в котором принимали участие 399 пациентов, было остановлено по рекомендации Комитета по контролю за результатами исследования из-за неэффективности препарата: показатель летального исхода от всех причин на 28-й день наблюдения составил 18% в группе плацебо, 17% – в группе применения APC. Ампутации значительного объема были выполнены в 3% случаев в группе плацебо, в 2% – в группе применения APC (324). В связи с увеличением риска кровотечения (7% в сопоставлении с 6%) и отсутствием доказанной эффективности гhAPC для использования у детей не рекомендован.

1. Профилактика глубокого венозного тромбоза

1. Мы считаем, что у детей с тяжелым сепсисом в постпубертатном периоде необходимо применять профилактику глубокого венозного тромбоза (2С).

Большинство случаев глубокого венозного тромбоза у детей младшего возраста связано с центральными венозными катетерами. У детей часто применяется катетеризация бедренной вены. Глубокий венозный тромбоз, связанный с применением центрального венозного катетера, развивается у 25% детей с катетером в бедренной вене. Применение катетеров, пропитанных гепарином, может снижать риск катетерассоциированного глубокого венозного тромбоза, поэтому следует рассмотреть вопрос об их применении у детей с тяжелым сепсисом (325, 326). Данные об эффективности профилактического применения НФГ или НМГ для предотвращения катетерсвязанного глубокого венозного тромбоза у детей в ОИТ отсутствуют.



Ж. Профилактика стрессовых язв

Рекомендации, которым можно было бы дать оценку с точки зрения медицины, основанной на доказательствах, отсутствуют.

Исследования показали, что частота клинически значимых желудочно-кишечных кровотечений у детей такая же, как и у взрослых (327, 328). Как и у взрослых, коагулопатия и искусственная вентиляция легких являются факторами риска клинически значимого желудочно-кишечного кровотечения. У детей на аппаратной вентиляции часто применяется стратегия профилактики стрессовых язв, обычно с использованием H_2 -блокаторов. Эффект неизвестен.

К. Замещение функции почек

Рекомендации, которым можно было бы дать оценку с точки зрения медицины, основанной на доказательствах, отсутствуют.

С клинической точки зрения, постоянная веновенозная гемофильтрация может оказать позитивный эффект у детей с анурией/тяжелой олигурией и гипергидратацией. Но крупное рандомизированное контролируемое исследование, сравнивающее постоянную веновенозную гемофильтрацию с периодически выполняемым диализом, отсутствует. Ретроспективное исследование 113 детей, находящихся в критическом состоянии, показало, что у детей с меньшей степенью гипергидратации перед выполнением постоянной веновенозной гемофильтрации показатели выживаемости лучше, особенно у детей с нарушением функции трех и более органов (329). Постоянную веновенозную гемофильтрацию или другой метод замещения функции почек следует начинать у ребенка с анурией/олигурией до развития существенной гипергидратации.

Л. Контроль концентрации глюкозы

Рекомендации, которым можно было бы дать оценку с точки зрения медицины, основанной на доказательствах, отсутствуют.

В целом, новорожденные на фоне выполнения инфузионной терапии составляют группу риска развития гипогликемии. Это значит, что для них рекомендуется обеспечить поступление глюкозы со скоростью $4-6 \text{ мг} \times \text{кг}^{-1} \times \text{мин}^{-1}$ либо поддерживать введение инфузионных сред, содержащих 10% раствор глюкозы и NaCl. Имели место сообщения о связи между гипергликемией и увеличением риска летального исхода, а также увеличением продолжительности госпитализации (330). В недавно выполненном ретроспективном исследовании у детей в ОИТ приведены данные о взаимосвязи гипергликемии, гипогликемии и

перепадов концентрации глюкозы с длительностью госпитализации и частотой летального исхода (331). Отсутствуют исследования, выполненные у детей (без сахарного диабета), анализирующие влияние строгого контроля концентрации глюкозы при использовании инсулина. У взрослых рекомендуется поддерживать концентрацию глюкозы в крови $<150 \text{ мг/дл}$. По всей видимости, у детей для исключения длительного периода гипергликемии также целесообразна инсулинотерапия, но оптимальная контрольная концентрация глюкозы остается неизвестной. Однако, принимая во внимание риск гипогликемии, непрерывная инсулинотерапия должна выполняться только при постоянном контроле концентрации глюкозы.

М. Седация/аналгезия

1. При необходимости седации пациентов на аппаратной вентиляции, находящихся в критическом состоянии, мы рекомендуем применять протоколы седации с регистрацией реперных точек седативной терапии (1D).

Адекватная седация и аналгезия являются стандартом терапии детей, которым проводится искусственная вентиляция легких. Хотя отсутствуют данные в поддержку какого-либо конкретного препарата или режима, следует отметить, что пропофол для длительной седации у детей использовать не следует из-за сообщений о вызываемом им летальном метаболическом ацидозе (332, 333).

Н. Препараты крови

Рекомендации, которым можно было бы дать оценку с точки зрения медицины, основанной на доказательствах, отсутствуют.

Оптимальная концентрация гемоглобина для детей с сепсисом, находящихся в критическом состоянии, неизвестна. Недавно выполненное многоцентровое исследование привело данные об одинаковых исходах заболеваний у детей со стабильными параметрами гомеостаза, находящихся в критическом состоянии, при использовании в качестве показателей для геотрансфузии концентрации гемоглобина 70 г/л и 95 г/л (334). Не определено, является ли более низкий показатель безопасным и адекватным для исходной интенсивной терапии при септическом шоке.

О. Внутривенный иммуноглобулин

1. Мы считаем, что следует рассмотреть вопрос о применении иммуноглобулина у детей с тяжелым сепсисом (2C).



Имело место сообщение, что применение поликлонального внутривенного иммуноглобулина уменьшает частоту летального исхода и является перспективным дополнением к терапии сепсиса и септического шока у новорожденных. В недавно выполненном рандомизированном контролируемом исследовании поликлонального иммуноглобулина у детей с септическим синдромом (n=100) показано значимое уменьшение смертности, длительности госпитализации, осложнений, особенно диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (335).

Р. Экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО)

1. Мы считаем, что использование ЭКМО следует ограничить случаями рефрактерного септического шока у детей и/или дыхательной недостаточностью, когда традиционная поддерживающая терапия неэффективна (2С).

ЭКМО при септическом шоке у детей использовалась, но ее эффективность неизвестна. Выживаемость при рефрактерном шоке или дыхательной недостаточности, связанных с сепсисом, составляет 80% у новорожденных и 50% у детей. В одном исследовании, анализирующем использование ЭКМО у 12 пациентов с менингококковым сепсисом, 8 из 12 больных выжили, при этом у 6 из них в среднем через 1 год (4 мес—4 года) образ жизни с функциональной точки зрения был нормальным. У детей с сепсисом, в лечении которых использовалась ЭКМО, исходы заболевания при последующем длительном наблюдении за ними выглядят не хуже, чем у детей без сепсиса (336, 337).

Хотя раздел данной статьи, посвященный педиатрии, предлагает практикующим врачам важную информацию относительно терапии детей с сепсисом, находящихся в критическом состоянии, для получения более полной информации о соответствующем методе терапии читатель должен обратиться к списку литературы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ДАЛЬНЕЙШИЕ НАПРАВЛЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Хотя данный документ статичен, оптимальная терапия тяжелого сепсиса и септического шока является динамичным и эволюционирующим процессом. В будущем появятся доказательства эффективности новых вмешательств, и, как констатируется в данных рекомендациях, принятые вмешательства могут по-

требовать модификации. Подготовка руководства представляет собой персистирующий процесс. Члены согласительного комитета и Кампания за выживаемость при сепсисе регулярно привлекаются для выработки дополнений к руководству по мере проверки и публикации информации о новых вмешательствах.

Хотя рекомендации на основе доказательной медицины часто публикуются в медицинской литературе, документация о влиянии на исходы заболевания ограничена (338). Но растет количество фактов, свидетельствующих о том, что внедрение протоколов одновременно с обучением и механизмами обратной связи в действительности меняют поведение врача и уменьшают затраты на лечение сепсиса (20, 24, 25). Фаза III Кампании за выживаемость при сепсисе ставит своей целью внедрение основных положений рекомендаций в клиническую практику с последующей регистрацией изменений врачебной тактики и влияния изменений на исходы заболевания. В сотрудничестве с Институтом усовершенствования системы здравоохранения (Institute of Healthcare Improvement) разработаны комплексы мероприятий для оказания помощи при сепсисе (339). Продолжающийся в настоящее время, а также ретроспективный анализ, выявят и отследят изменения в практической деятельности и клинических исходах заболевания. Доступен бесплатный программный продукт, позволяющий заполнять данные у постели пациента. SSC также предлагает пользователю бесплатную программную поддержку и образовательные материалы (www.survivingsepsis.org).

Ключом к улучшению исходов заболевания при тяжелом сепсисе является индукция изменений в клинической практике на основе доказательной медицины, с обеспечением системы обратной связи. Ни в одной другой области это так не очевидно, как в фазе III SSC, основанной на внедрении комплекса мероприятий. Используя руководство как основу, было установлено, что такие комплексы мероприятий являются наилучшим подходом при оказании помощи больным с сепсисом, находящимся в критическом состоянии. На ноябрь 2007 г. сведения примерно о 12 000 пациентов, полученные из 239 стационаров в 17 странах, были введены в центральную базу данных SSC. Оцениваются изменения в клинической практике и потенциальное влияние на показатели выживаемости.

Список литературы доступен на сайте Кампании за выживаемость при сепсисе: <http://www.survivingsepsis.org/node/156>

(Подготовил проф. Беляев А.В.)