

DOI: <https://doi.org/10.17816/psaic969>

СЕПСИС У ДЕТЕЙ: ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ (проект)

© А.У. Лекманов¹, П.И. Миронов², Ю.С. Александрович³, Д.К. Азовский⁴,
Д.А. Попов⁵, К.В. Пшениснов³, А.Л. Музуров⁵, Е.А. Дегтярева⁶

¹ Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия;

² Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия;

³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;

⁴ Клиническая больница № 1 АО «Группа Компаний «Медси», Москва, Россия

⁵ Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева, Москва, Россия;

⁵ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия;

⁶ Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

В статье публикуется проект клинических рекомендаций по сепсису у детей, разработанный специалистами Ассоциации детских анестезиологов-реаниматологов (АДАР) России и утвержденный на 2-м Российском съезде детских анестезиологов-реаниматологов в апреле 2021 г. Предложены и обоснованы дефиниции сепсиса и септического шока у педиатрических пациентов и их критерии. Представлены данные по этиологии и патогенезу, эпидемиологии, клинической картине и диагностике шока. Рекомендации обоснованы на большом клиническом материале интенсивной терапии сепсиса и септического шока у детей. В работе приведены данные о реабилитации, профилактике и организации медицинской службы при сепсисе у детей. Редакция журнала принимает все замечания и добавления к данному проекту для передачи разработчикам.

Ключевые слова: дети; сепсис; септический шок; дефиниции; клинические рекомендации.

Как цитировать:

Лекманов А.У., Миронов П.И., Александрович Ю.С., Азовский Д.К., Попов Д.А., Пшениснов К.В., Музуров А.Л., Дегтярева Е.А. Сепсис у детей: федеральные клинические рекомендации (проект) // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2021. Т. 11, № 2. С. 241–292. DOI: <https://doi.org/10.17816/psaic969>

DOI: <https://doi.org/10.17816/psaic969>

SEPSIS IN CHILDREN: FEDERAL CLINICAL GUIDELINE (draft)

© Andrey U. Lekmanov¹, Petr I. Mironov², Yuri S. Aleksandrovich³, Dmitry K. Azovskij⁴,
Dmitry A. Popov⁵, Konstantin V. Pshenisnov³, Alexander L. Muzurov⁵, Elena A. Degtyareva⁶

¹ Pirogov Russian Research Medical University, Moscow, Russia;

² Bashkir State Medical University, Ufa, Russia;

³ St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

⁴ Clinical Hospital No. 1 of Medsi Group of Companies JSC, Moscow, Russia;

⁵ A.N. Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia;

⁵ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia;

⁶ RUDN University, Moscow, Russia

The article publishes a draft clinical recommendation on sepsis in children, developed by specialists of the Association of Pediatric Anesthesiologists and Resuscitators (ADAR) of Russia and approved at the 2nd Russian Congress of Pediatric Anesthesiologists and Resuscitators in April 2021. The definitions of sepsis and septic shock in pediatric patients and their criteria are proposed and substantiated. Data on etiology and pathogenesis, epidemiology, clinical picture and diagnosis of shock are presented. The recommendations are based on a large clinical material of intensive care for sepsis and septic shock in children. The paper provides data on the rehabilitation, prevention and organization of medical services for sepsis in children. The editorial staff of the journal accepts all comments and additions to this project for transmission to the developers.

Keywords: children; sepsis; septic shock; definitions; clinical guideline.

To cite this article:

Lekmanov AU, Mironov PI, Aleksandrovich YuS, Azovskij DK, Popov DA, Pshenisnov KV, Muzurov AL, Degtyareva EA. Sepsis in children: federal clinical guideline (draft). *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2021;11(2):241–292. DOI: <https://doi.org/10.17816/psaic969>

Received: 20.04.2021

Accepted: 26.05.2021

Published: 20.06.2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

Термины и определения	243
1. Сепсис в педиатрической практике	246
1.1. Этиология и патогенез	246
1.2. Эпидемиология	247
1.3. Кодирование по МКБ	248
1.4. Классификация	248
1.5. Клиническая картина	248
2. Диагностика сепсиса у детей	249
2.1. Жалобы и анамнез	249
2.2. Физикальное обследование	249
2.3. Первичная лабораторная диагностика	250
2.4. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий при сепсисе у детей	250
2.5. Критерии диагностики сепсиса у детей	250
2.6. Микробиологическая диагностика сепсиса у детей	250
2.7. Иная диагностика	251
3. Лечение сепсиса у детей	252
3.1. Антибактериальная терапия	252
3.2. Гемодинамическая поддержка	256
3.2.1. Инфузионная терапия	256
3.2.2. Гемодинамический мониторинг	257
3.2.3. Вазопрессорная и кардиотоническая поддержка	257
3.3. Респираторная поддержка	258
3.4. Нутритивная поддержка	262
3.5. Экстракорпоральная терапия	264
3.5.1. Плазмообмен	264
3.5.2. Заместительная почечная терапия	264
3.5.3. Сорбционные методы экстракорпоральной гемокоррекции	264
3.6. Дополнительные методы терапии	265
4. Реабилитация детей, перенесших сепсис	267
5. Профилактика и диспансерное наблюдение	267
6. Организация медицинской помощи при сепсисе у детей	269
Критерии оценки качества медицинской помощи	270
Список литературы	271
Приложение А1. Состав рабочей группы	287
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	288
Приложение А3. Связанные документы	289
Приложение Б. Алгоритм действий врача	290
Приложение Г. Шкала pSOFA	291

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД	— артериальное давление
АЛТ	— аланин-аминотрансфераза
АПТВ	— активированное парциальное тромбопластиновое время
АСТ	— аспартат-аминотрансфераза
БЛРС	— бета-лактамазы расширенного действия
ВАЗ	— Всемирная ассамблея здравоохранения
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт
ЗПТ	— заместительная почечная терапия
ИВЛ	— искусственная вентиляция легких
иОПСС	— индекс общего периферического сосудистого сопротивления
КТ	— компьютерная томография
ЛС	— лекарственное средство
МКБ	— Международная классификация болезней
МНО	— международное нормализованное отношение
МПК	— минимальная подавляющая концентрация
МРТ	— магнитно-резонансная томография
ОПП	— острое почечное повреждение
ОПСС	— общее периферическое сосудистое сопротивление
ОРДС	— острый респираторный дистресс-синдром
ОРИТ	— отделение реанимации и интенсивной терапии
ОЦК	— объем циркулирующей крови
ПВ	— протромбиновое время
ПВВИГ	— поликлональный внутривенный иммуноглобулин
ПДФ	— продукты деградации фибрина
ПКТ	— прокальцитонин
ПОД	— полиорганная дисфункция
ПОН	— полиорганная недостаточность
ПП	— парентеральное питание
ПТИ	— протромбиновый индекс
ПЦР	— полимеразная цепная реакция
РКИ	— рандомизированное контролируемое исследование
РНГА	— реакция непрямой гемагглютинации
СЗП	— свежезамороженная плазма
СИ	— сердечный индекс
СРБ	— С-реактивный белок
ССВР	— синдром системной воспалительной реакции
СШ	— септический шок
ТВ	— тромбиновое время
УДД	— уровень достоверности доказательств
УЗИ	— ультразвуковое исследование
УИ	— ударный индекс
УО	— ударный объем
УУР	— уровень убедительности рекомендаций
ЦВД	— центральное венозное давление
ЦВК	— центральный венозный катетер
ЦНС	— центральная нервная система
ЧСС	— частота сердечных сокращений
ЧД	— частота дыхания
ЭКГ	— электрокардиограмма
ЭП	— энтеральное питание
PEEP	— positive end-expiratory pressure — положительное давление в конце выдоха
pSOFA	— Pediatric Sequential Organ Failure Assessment — педиатрическая модификация шкалы
SOFA	— Sequential Organ Failure Assessment

ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

На сегодняшний день для инфекций можно выделить следующие категории:

- Локальная инфекция — наличие инфекционного очага с или без клинических проявлений синдрома системной воспалительной реакции (ССВР)
- Сепсис — доказанная или предполагаемая инфекция с дисфункцией внутренних органов
- Септический шок — сепсис с выраженными циркуляторными, клеточными и метаболическими нарушениями, сопровождающимися более высоким риском смерти по сравнению с сепсисом

Определения

Сепсис — подтвержденная или предполагаемая инфекция с развитием угрожающей жизни полиорганной дисфункцией (ПОД) внутренних органов вследствие дисрегуляции ответа организма на инфекцию.

В качестве критериев дисфункции внутренних органов при инфекции у детей целесообразно использовать педиатрическую шкалу SOFA — pSOFA (Pediatric Sequential Organ Failure Assessment), быстрое повышение оценки по которой на 2 балла и более свидетельствует о прогрессировании ПОД. Она предназначена для балльной оценки функционального состояния шести систем органов: ЦНС, сердечно-сосудистой, респираторной, системы крови, гепатобилиарной и мочевыделительной систем.

Септический шок (СШ) — сепсис с тяжелыми циркуляторными, клеточными и метаболическими нарушениями (концентрация лактата в артериальной крови >2 ммоль/л), сохраняющимися несмотря на адекватную инфузионную и вазотропную терапию и характеризующийся более высоким риском смерти по сравнению с сепсисом.

Критерии СШ: необходимость использования вазопрессоров для поддержания среднего АД, соответствующего возрастным референсным значениям по шкале pSOFA, несмотря на адекватную внутривенную инфузию растворов и сохраняющуюся гиперлактатемию. Тяжесть течения заболевания у конкретного пациента не всегда позволяет четко установить момент перехода сепсиса в фазу СШ, поэтому различия между сепсисом и СШ могут быть искусственными.

Обоснование: Сепсис характеризуется воспалительным процессом не какого-либо отдельного органа, а всего организма. Сегодня мы понимаем, что сепсис представляет сложный патобиологический процесс, поэтому простое определение его вряд ли возможно. Сепсис, как правило, не является отдельной нозологией, он может осложнять течение многих заболеваний, как инфекционного, так и неинфекционного генеза. У детей именно сепсис считается основной причиной смертельных исходов, связанных с инфекцией [1].

До конца 80-х годов прошлого века использовались различные термины и определения сепсиса: синдром сепсиса, генерализованная инфекция, септикопиемия и др. Наконец, в 1991 г. была созвана согласительная конференция под эгидой Американского колледжа пульмонологов и Общества специалистов по критической медицине, на которой был достигнут консенсус по определению сепсиса (в дальнейшем он получил наименование «Сепсис 1»). Участники консенсуса определили сепсис как патологический процесс, в основе которого лежит реакция организма в виде генерализованного (системного) ответа на инфекцию различной природы. Главным достижением консенсуса было выделение четких диагностических критериев и формулировка определений: ССВР, сепсис, тяжелый сепсис и септический шок. При этом ССВР определяли как наличие 2 из 4 критериев: изменения частоты сердечных сокращений (ЧСС), частоты дыхания (ЧД), температуры тела и количества лейкоцитов. Сепсис — это ССВР в сочетании с инфекцией, тяжелый сепсис — сепсис в сочетании с дисфункцией одной или двух систем организма, а септический шок — это сепсис при наличии сердечно-сосудистой недостаточности [2].

В 2005 г. была проведена Международная согласительная конференция по сепсису в педиатрической практике [3]. На ней были приняты новые определения сепсиса у детей, которые во многом сходны с критериями «Сепсис-1» у взрослых.

Однако многочисленные исследования у взрослых и детей показали несостоятельность опоры на ССВР: низкая специфичность при высокой чувствительности. До 90 % пациентов ОРИТ с различной патологией могут иметь признаки ССВР. В результате были выявлены серьезные разночтения: при тяжелом сепсисе у детей как по его распространенности (от 1 до 27 %) так и смертности: от 5 до 35 % [4, 5].

В связи с этим была предложена новая концепция определений («Сепсис-3»), в которой подчеркивается, что сепсис отличается от неосложненной инфекции наличием угрожающей жизни ПОД вследствие дисрегуляции ответа макроорганизма на инфекцию [6].

В качестве критериев предложено считать изменения по шкале SOFA в сторону увеличения на 2 балла и более вследствие инфекции. СШ — это сепсис с тяжелыми циркуляторными, клеточными и метаболическими нарушениями, критериями которых являются необходимость использования вазопрессоров для поддержания среднего АД 65 мм рт.ст., концентрация лактата >2 ммоль/л, несмотря на адекватную инфузионную терапию. Летальность при сепсисе составляет примерно 10 %, а при септическом шоке — более 40 %. Ключевые особенности, которые лежат в основе консенсуса «Сепсис-3», связаны с дифференциацией сепсиса от неинфекционных заболеваний и инфекций, которые не угрожают жизни пациента.

Однако терминология и интенсивная терапия сепсиса у детей до недавнего времени находилась вне рекомендаций «Сепсис-3». Между тем, если в основе лежит не зависящий от возраста единый патобиологический процесс, то определения «Сепсис-3» следует применять как у взрослых, так и у детей. Но новые критерии должны быть подтверждены у детей. При этом возраст, безусловно, меняет клинические проявления сепсиса.

Результаты ряда проведенных в последние годы исследований убедительно продемонстрировали, что именно дисфункция органов, а не ССВР — ключевой элемент, определяющий риск неблагоприятного исхода у детей с инфекцией. Следовательно, отказ от критериев ССВР и переход на оценку ПОД намного увеличивает специфичность и чувствительность распознавания сепсиса у детей [7].

В последние годы проведены исследования по использованию различных педиатрических шкал для оценки ПОД у детей. В результате была выявлена превосходная прогностическая точность педиатрической шкалы pSOFA по сравнению с ССВР, который не имел специфичности для идентификации детей с инфекцией и высоким риском смерти [8]. Установлено, что летальность при сепсисе и СШ у детей не была связана с днем появления органной дисфункции, а повышалась поэтапно с увеличением максимального числа дисфункций органов [4]. Что касается шока, то согласно современным воззрениям, это состояние, характеризующееся дисбалансом доставки кислорода и его потребление тканями, приводящее к тканевой гипоксии. Следовательно, шок — это не обязательно проблема гиповолемии, сердечного выброса или АД, но всегда проблема неадекватной оксигенации тканей.

Шок является основной причиной заболеваемости и смертности в педиатрических ОРНТ, причем показатели внутрибольничной смертности от него у детей колеблются от 18 до 50 %. При этом считается, что СШ у детей имеет ряд особенностей, в отличие от взрослых. Так, артериальная гипотензия не является диагностическим критерием для клинической диагностики СШ у ребенка с инфекцией. Дети с сепсисом часто поддерживают АД, несмотря на наличие СШ, за счет увеличения ЧСС, общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) и венозного тонуса, но имеют ограниченную способность увеличивать ударный объем сердца. Артериальная гипотензия — поздний признак СШ у детей, когда уже близко развитие коллапса. Поэтому строгие критерии «Сепсис-3», вероятно, не подойдут для многих детей. Если наличие гипотензии включать в определение детского СШ, мы будем идентифицировать только тех, у кого патологический процесс находится уже на поздней стадии.

Кроме того, СШ у детей обычно связан с тяжелой гиповолемией и низким сердечным выбросом и, следовательно, со снижением доставки кислорода тканям [9].

В целом СШ относится к сепсису с сердечно-сосудистой дисфункцией, то есть зависимости от введения вазоактивного лекарственного средства (ЛС) для поддержания нормального АД и/или двух из следующих симптомов: увеличение времени наполнения капилляров, олигурия, метаболический ацидоз или гиперлактатемия, которые сохраняются, несмотря на внутривенное болюсное введение 0,9 % раствора натрия хлорида в течение 1 ч.

Примечание. В данных клинических рекомендациях не рассматривается сепсис у новорожденных, где проблем с дефинициями существенно больше. Известно, что дети — это не маленькие взрослые, а новорожденные — это не маленькие дети. Что касается сепсиса, то у новорожденных с СШ выявлено снижение экспрессии генов, представляющих ключевые пути врожденного и адаптивного иммунитета, в отличие от позитивного транскриптомного ответа в более старших возрастных группах. У новорожденных отмечается снижение уровня критического распознавания воспаления и путей передачи сигналов по сравнению со всеми другими возрастными группами. Существенные возрастные расхождения в патофизиологии и течении сепсиса у новорожденных в сравнении с детьми и взрослыми могут быть связаны с различиями по уровню растворимых молекул адгезии. Имеется и ряд других существенных отличий.

1. Сепсис в педиатрической практике

1.1. Этиология и патогенез

Сепсис может быть вызван бактериальными, грибковыми, вирусными и паразитарными патогенами, хотя главное — это реакция макроорганизма вследствие нарушения регуляции ответа организма на инфекцию [10]. Бактериемия не является обязательной для диагностики сепсиса, позитивная культура имеет место только у 30–50 % пациентов с СШ [11].

В недавнем популяционном исследовании смертность у детей с подтвержденной бактериемией была близка к нулю при отсутствии органной дисфункции и увеличивалась до 17 % при дисфункции какого-либо органа, поддерживая различие «инфекции» и «сепсиса», определяемое как инфекция с нарушением функции органа [12].

Сепсис имеет сложный патогенез и разнообразную и неспецифическую клиническую картину, затрагивающую разнородные группы пациентов, поэтому простое и объективное определение непросто [13].

Патофизиология СШ точно не изучена, но считается, что она включает сложное взаимодействие между патогеном и иммунной системой макроорганизма. Если нормальный физиологический ответ на локализованную инфекцию включает активацию защитных механизмов хозяина, которая приводит к притоку активированных нейтрофилов и моноцитов, высвобождению медиаторов

воспаления, локальной вазодилатации, повышенной проницаемости эндотелия и активации путей коагуляции, то при сепсисе/септическом шоке эти реакции возникают в системном масштабе, что приводит к диффузному разрушению эндотелия, проницаемости сосудов, расширению сосудов и тромбозу капилляров органов-мишеней [14]. Грамположительные и грамотрицательные бактерии индуцируют множество провоспалительных медиаторов, включая цитокины, которые играют ключевую роль в инициации сепсиса и шока [15].

Точные механизмы повреждения клеток и, как следствие, дисфункции органов у пациентов с сепсисом, также полностью не изучены. ПОД связана с широко распространенным повреждением эндотелиальных и паренхиматозных клеток, происходящим посредством следующих предполагаемых механизмов:

- Гипоксическая гипоксия — септическое поражение кровообращения нарушает оксигенацию тканей, изменяет метаболическую регуляцию доставки кислорода тканям и способствует дисфункции органов.
- Прямая цитотоксичность — эндотоксин, TNF- α и NO могут вызывать повреждение митохондриального транспорта электронов, что приводит к нарушению энергетического обмена.
- Апоптоз (запрограммированная гибель клеток) — нарушение апоптоза играет решающую роль в повреждении тканей у пациентов с сепсисом.
- Иммуносупрессия. Взаимодействие между провоспалительными и противовоспалительными медиаторами может привести к дисбалансу и воспалительной реакции, может преобладать иммунодефицит или оба могут возникать одновременно [16].

1.2. Эпидемиология

Что касается эпидемиологии сепсиса у детей, то его распространенность варьирует в зависимости от используемых критериев диагностики, используемой методологии, клинико-демографической характеристики изучаемого населения страны или региона, уровня социально-экономического развития и здравоохранения [17].

Сепсис и СШ считаются основной причиной смерти от инфекции в детском возрасте [5]. При этом распространенность сепсиса у детей варьирует до 7 раз в зависимости от тактики, используемой для выявления заболевания [18]. В большом международном многоцентровом исследовании SPROUT [4] оценивали распространенность и смертность при тяжелом сепсисе у 6925 детей в 128 педиатрических ОРИТ из 26 стран. Авторы сообщили о высокой распространенности сепсиса в педиатрических ОРИТ — 8,2 %. Кроме того, наблюдали широкий разброс распространенности тяжелого сепсиса среди детей на разных континентах, начиная с 6,2 % в Европе до 23,1 % в Африке ($p < 0,001$). Общая летальность в регионах варьировала в зависимости от географии: 21 %

в Северной Америке, 29 % в Европе, 32 % в Австралии / Новой Зеландии, 40 % в Азии, 11 % в Южной Америке, и 40 % в Африке. Существенно, что среди выживших у пятой части детей после выписки из стационара была выявлена умеренная функциональная инвалидность. В целом было показано, что в отделении на 16 коек и более в педиатрическом ОРИТ скорее всего должен находиться ребенок с сепсисом.

В недавнем метаанализе, посвященном эпидемиологии сепсиса, заболеваемость у детей в Европе составляла 48 случаев, а тяжелого сепсиса — 22 случая на 100 тыс. человек в год. В целом авторы определили заболеваемость 1,2 млн случаев сепсиса у детей в год. Смертность детей при тяжелом сепсисе колебалась от 9 до 20 %. Следует отметить, что в этот систематический обзор не были включены исследования из стран с низким уровнем дохода, где заболеваемость и смертность от сепсиса у детей, вероятно, выше [19]. В целом смертность среди детей с сепсисом колеблется от 4 до 50 %, в зависимости от тяжести заболевания, факторов риска и географического положения [20]. Важно отметить, что почти 25 % детей, выживших после сепсиса, имели клинически значимое ухудшение качества жизни, связанное со здоровьем — один ребенок из трех выживших был выписан с инвалидностью, 24 % ранее здоровых детей выписались с какой-либо формой инвалидности [21]. В Российской Федерации реальные данные по эпидемиологии сепсиса у детей отсутствуют.

1.3. Кодирование по МКБ

Верификация диагноза «сепсис» является одной из наиболее сложных и ответственных задач в рутинной клинической практике. Несмотря на наличие четких критериев полиорганной недостаточности, которые можно обнаружить у любого пациента, нуждающегося в лечении в условиях ОРИТ, поиск доказательств, что они обусловлены течением именно инфекционного процесса, можно отнести к наиболее сложным диагностическим задачам. Как несвоевременная (поздняя) диагностика, так и необоснованное агрессивное лечение при сепсисе, который на самом деле отсутствует, могут стать причиной развития осложнений и неблагоприятного течения патологического процесса, вплоть до летального исхода. В частности, необоснованное назначение антибактериальных препаратов может потенцировать антибиотикорезистентность и развитие инфекционных патологических процессов, вызванных условно-патогенной микрофлорой. Именно поэтому корректная диагностика сепсиса и его кодирование в соответствии с требованиями Международной статистической классификации болезней и проблем (МКБ), связанных со здоровьем, представляется крайне важной задачей, как с целью устранения ошибочной диагностики, так и оценки патоморфогенеза сепсиса в динамике [10, 22, 23].

В Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем X пересмотра диагноз «сепсис» кодируется в следующих рубриках:

- сепсис (вызванный) (при):
 - A42.7 — актиномикозный
 - A22.7 — сибиреязвенный
 - B37.7 — кандидозный
 - A26.7 — Erysipelothrix
 - A28.2 — экстраинтестинальный иерсиниозный
 - A40 — стрептококковый
 - A54.8 — гонококковый
 - B00.7 — вирусом герпеса
 - A32.7 — листериозный
 - A39.2–A39.4 — менингококковый
 - R36. — неонатальный
 - T81.4 — постпроцедурный
 - O85 — послеродовый
 - A21.7 — туляремиальный
 - A24.1 — септический мелиоидоз
 - A20.7 — септическая чума
 - A40.0 — сепсис, вызванный стрептококком группы A
 - A40.1 — сепсис, вызванный стрептококком группы B
 - A40.2 — сепсис, вызванный стрептококком группы D
 - A40.3 — сепсис, вызванный *Streptococcus pneumoniae*
 - A40.8 — другие стрептококковые сепсисы
 - A40.9 — стрептококковый сепсис неуточненный
 - A48.3 — синдром токсического шока
 - B37.7 — кандидозный сепсис
 - 1D30–1D3Z — менингококковый сепсис

В рубрику «Другой сепсис (A41)» входят:

- A41.0 — сепсис, вызванный *Staphylococcus aureus*
- A41.1 — сепсис, вызванный другим уточненным стафилококком
- септицемия, вызванная коагулазоотрицательным стафилококком
 - A41.2 — сепсис, вызванный неуточненным стафилококком
 - A41.3. — сепсис, вызванный *Haemophilus influenzae*
 - A41.4 — сепсис, вызванный анаэробами [исключена газовая гангрена (A48.0)]
 - A41.5 — сепсис, вызванный другими грамотрицательными микроорганизмами
- сепсис, вызванный другими грамотрицательным микроорганизмом БДУ

При наличии у пациента СШ к основному коду добавляется дополнительный: R57.2

Согласно Международной классификации болезней XI пересмотра, которая была предложена на 144-м заседании Исполнительного совета в январе 2019 г. и утверждена в рамках 72-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения (ВАЗ) в мае 2019 г. диагноз «сепсис» может быть отнесен к следующим рубрикам [24]:

01 Некоторые инфекционные или паразитарные заболевания (1A00–1K6Z)

- Сепсис из-за определенных бактерий (1C30–1C35):
- 1C30 — сепсис вследствие стрептококков группы A
- 1C31 — сепсис вследствие стрептококка группы B
- 1C32 — сепсис из-за золотистого стафилококка
- 1C33 — сепсис из-за кишечной палочки
- 1C34 — сепсис в связи с анаэробными бактериями
- 1C35 — сепсис после осложненных родов
- 1D30–1D3Z — менингококковый сепсис

19 Отдельные состояния, возникающие в перинатальном и неонатальном периоде

- KA70 — сепсис плода или новорожденного
- Переход на новый классификатор рекомендован Всемирной организацией здравоохранения с 1 января 2022 г., переходной период продлен до 2027 г.

1.4. Классификация

В настоящее время нет общепринятой классификации сепсиса. Это связано с тем, что за прошедшие три десятилетия существенно изменилась дефиниция сепсиса и сформировалось представление, что это определенный временной промежуток в течении заболевания, обусловленный нарушениями регуляции ответа организма на инфекцию. Используемый ранее подход к классификации сепсиса в зависимости от наличия и локализации первичного очага инфекции, вида и характера возбудителя в настоящее время полностью потерял свою актуальность [25].

1.5. Клиническая картина

Типичной клинической картины сепсиса не существует. Симптоматика варьирует в зависимости от возраста ребенка и локализации инфекционного очага. Обычно выявляются неспецифические симптомы и признаки особенно у младенцев.

Сепсис сначала может проявляться такими неспецифическими, нелокализованными симптомами, как очень плохое самочувствие при нормальной температуре. Если у ребенка есть признаки или симптомы, указывающие на возможную инфекцию, независимо от температуры, следует рассмотреть возможность сепсиса.

Первичная оценка включает определение вероятного источника инфекции, выявление факторов риска развития сепсиса [например, очень маленький возраст (<1 года); недавняя травма, хирургическое вмешательство или инвазивная процедура, нарушение иммунитета вследствие болезни или приема лекарственных препаратов, материнская инфекция в течение перинатального периода (например, инфицирование матери стрептококками группы B), полостной катетер или любое нарушение целостности кожи (например, порезы, ожоги, волдыри или инфекции кожи)], а также определение показателей, вызывающих клиническое беспокойство, таких как аномалии поведения, кровообращения или дыхания.

Несмотря на то что лабораторные исследования (например, бактериологическое исследование крови, биомаркеры) полезны для подтверждения диагноза, все же диагноз должен сначала устанавливаться на основании клинической оценки. Диагностические критерии международных консенсусных установок в первую очередь рассматриваются как критерии для исследований, направленные на то, чтобы способствовать проведению информативных исследований. Критерии исследований и клиническая оценка согласуются не всегда: до одной трети пациентов с клиническим сепсисом не соответствуют диагностическим критериям исследований.

Анамнез: изменение психического состояния; снижение функциональной способности; ослабление иммунитета; или недавние травмы, хирургическое вмешательство или инвазивная процедура, назначение антибиотиков.

Клиническая симптоматика

- Поведение [изменение поведения, снижение активности, сонливость, невозможность разбудить; отсутствие реакции на социальные сигналы (у новорожденных и младенцев), слабый пронзительный или непрерывный плач (у новорожденных и младенцев)].
- Дыхание (апноэ, стон, раздувание крыльев носа, повышенная частота дыхания, новая потребность в кислороде для поддержания сатурации).
- Кровообращение и гидратация (снижение систолического артериального давления, снижение времени наполнения капилляров, повышенная частота сердечных сокращений, снижение диуреза).
- Кожа (признаки инфекции; мраморный или пепельный внешний вид; цианоз кожи, губ или языка; сыпь на коже, которая не бледнеет при нажатии).
- Другое: холодные руки или ноги, снижение периферической перфузии (увеличение времени заполнения капилляров более 3 с) температура тела более 38,5 или менее 36,0 °C, лейкоцитоз или лейкопения.

2. Диагностика сепсиса у детей

Раннее выявление сепсиса чрезвычайно важно, поскольку раннее лечение — когда сепсис предполагается, однако еще не подтвержден — ассоциируется со значительными преимуществами в отношении исхода заболевания в краткосрочной и отдаленной перспективе. Впрочем, выявление сепсиса может вызывать трудности, поскольку клиническая картина сепсиса может быть слабовыраженной и неспецифической. Таким образом, важное значение имеют пороговые показатели для подозрения на сепсис. Цель заключается в выявлении пациентов с риском ухудшения состояния с возможным развитием сепсиса до того, как это произойдет.

Поскольку при тяжелом сепсисе и СШ чрезвычайно важен фактор времени, то если на основании

клинической картины подозревается сепсис, лучше всего начать исследования на предмет сепсиса и лечение, и продолжать его, пока диагноз сепсиса не будет установлен.

Перечень необходимых мероприятий при сборе анамнеза и физикальном обследовании ребенка

2.1. Жалобы и анамнез

Жалобы:

- общая слабость;
- повышение температуры тела (жар, лихорадка, озноб);
- потливость;
- жажда;
- сердцебиение;
- боль в области очага воспаления.

Жалобы/признаки при интоксикации:

- сильные головные боли;
- головокружение;
- бессонница;
- упадок сил.

Жалобы/признаки при гастроэнтерите:

- тошнота, рвота;
- потеря аппетита;
- вздутие живота;
- задержка газов и стула (паралитическая кишечная непроходимость).

Жалобы/признаки при нарушении функций ЦНС:

- эйфория, возбуждение, бред, заторможенность (признаки энцефалопатии);
- нарушение сознания вплоть до комы.

Анамнез: наличие воспалительного или гнойного очага.

2.2. Физикальное обследование

Общий осмотр кожных покровов и слизистых:

- горячие кожные покровы;
 - бледность, мраморность кожи;
 - гиперемия лица, акроцианоз;
 - желтушность склер и кожных покровов;
 - геморрагическая сыпь (от точечных экхимозов до сливных эритем и крупных геморрагических и некротических очагов, появляется в ранние сроки, локализуется на передней поверхности грудной клетки, на животе и руках);
 - увеличение размеров лимфоузлов, полиаденит.
- Оценка состояния дыхания:*
- изменение частоты и ритма дыхания;
 - изменение перкуторной картины: укорочение перкуторного звука, снижение голосового дыхания, изменение аускультативной картины в легких;
 - ослабленное/жесткое дыхание;
 - появление влажных хрипов;
 - крепитация.

Функциональная оценка сердца:

- ослабление звучности тонов сердца;
- тахикардия, тахиаритмия;
- время рекапилляризации.

При осмотре полости рта:

- сухой язык с коричневым налетом иногда малиновой окраски;
- кровоточивость десен.

Перкуссия и аускультация живота:

- спленомегалия и гепатомегалия;
- вздутие живота (высокий тимпанит);
- ослабление или отсутствие перистальтики кишечника.

2.3. Первичная лабораторная диагностика

- Лейкоциты крови $>12,0$ или менее $4,0 \cdot 10^9 / \text{мм}^3$;
- Прокальцитонин в крови $\geq 0,5$ нг/мл;
- С-реактивный белок >20 мг/л;
- Абсолютное количество нейтрофилов; $>10\ 000 / \text{мм}^3$.

2.4. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий при сепсисе у детей**Обязательные диагностические мероприятия догоспитального этапа:**

- физикальное обследование (измерение АД, температуры, подсчет ЧСС, ЧД).

Дополнительные диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне: ЭКГ.

Обязательные диагностические обследования госпитального этапа:

- физикальное обследование (измерение температуры, сатурации, АД, ЧСС, ЧДД);
- общий анализ крови;
- общий анализ мочи;
- время свертываемости и длительность кровотечения;
- абсолютное число нейтрофилов;
- определение глюкозы в моче;
- определение кетоновых тел в моче;
- биохимические анализы (билирубин, АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза, общий белок, альбумин, мочевины, креатинин, остаточный азот);
- показатели кислотно-основного состояния крови (рН, ВЕ, HCO_3 , лактат);
- электролиты крови (калий, натрий, кальций); определение прокальцитонина в сыворотке крови;
- определение С-реактивного белка полуколичественно/качественно в сыворотке крови;
- коагулограмма (ПВ, ТВ, ПТИ, АПТВ, фибриноген, МНО, D-димер, ПДФ);
- определение группы крови по системе АВ0;
- определение резус-фактора крови;
- ЭКГ;
- рентгенография грудной клетки;
- УЗИ брюшной полости и почек.

Дополнительные диагностические обследования госпитального этапа:

- измерение ЦВД;
- измерение центральной гемодинамики (инвазивно/неинвазивно) — УО, СИ, ОПСС;
- определение газов крови (paCO_2 , paO_2 , pvCO_2 , pvO_2 , ScvO_2 , SvO_2);
- кровь на стерильность;
- исследование на малярию («толстая капля», мазок крови);
- постановка РНГА на листериоз в сыворотке крови;
- постановка РНГА на пастереллез в сыворотке крови;
- постановка РНГА на сыпной тиф в сыворотке крови;
- постановка РНГА на туляремию в сыворотке крови;
- забор экссудата на бактериологическое исследование и чувствительность к антибиотикам;
- бактериологический посев мочи;
- бактериологический посев мокроты;
- КТ, МРТ брюшной полости/других органов;
- исследование газового состава крови и концентрации электролитов крови с дополнительными тестами (лактат, глюкоза, карбоксигемоглобин крови).

2.5. Критерии диагностики сепсиса у детей

1. Инфекция доказанная или подозреваемая.

2. Общие изменения:

- лихорадка (температура тела $>38,5$ °С);
- гипотермия (температура тела $<36,0$ °С); время наполнения капилляров >3 с, систолическое АД ниже возрастной нормы на два квадратичных отклонения, ЧД выше возрастной нормы на два квадратичных отклонения. +

3. Воспалительные изменения:

- лейкоциты крови $>12,0 \cdot 10^9 / \text{мм}^3$ или менее $4,0 \cdot 10^9 / \text{мм}^3$;
- прокальцитонин в крови $\geq 0,5$ нг/мл;
- С-реактивный белок >20 мг/л;
- абсолютное количество нейтрофилов; $>10\ 000 / \text{мм}^3$. +

4. *Нарушения органических функций:* тяжесть ПОД нарушений определяется по шкале рSOFA (не менее одного симптома из выделенных четырех групп симптомов).

2.6. Микробиологическая диагностика сепсиса у детей

Рекомендация: Выполнение посева крови перед началом антимикробной терапии, если это не приведет к существенной задержке введения противомикробных препаратов. Рекомендуется также микробиологическое исследование материала из очага(ов) инфекции (УУР — С, УДД — 3).

Обоснование: Посев крови является основным методом для выявления бактериемии, позволяя идентифицировать патоген, определить его чувствительность к антибактериальным препаратам и выбрать адекватный режим терапии. Для обеспечения максимальной чувствительности метода образцы крови

для посева, по возможности, должны быть получены до начала antimicrobial терапии. Если это невозможно, то кровь для посева должна быть взята непосредственно перед введением очередной дозы антибиотика, когда концентрация препарата в крови минимальна. При этом предпочтительно использование флаконов для гемокультивирования, содержащих сорбенты antimicrobial веществ.

В настоящее время в нескольких обсервационных исследованиях продемонстрировано, что применение указанной тактики ассоциируется с улучшением исходов лечения [26–28].

Пробы крови для определения наличия бактериемии получают пункцией периферических вен с соблюдением правил асептики и антисептики. Забор проб из сосудистого катетера допускается только в случаях подозрения на наличие катетер-ассоциированной инфекции кровотока или в крайнем случае — при технической невозможности венопункции. Использование артериальной крови для посева не дает преимуществ по сравнению с венозной.

Важный аспект для получения оптимального результата посева крови — взятие для исследования достаточного объема крови, а также использование подхода, позволяющего дифференцировать контаминацию образца от истинной бактериемии. Объем крови для посева не должен превышать 4 % от ОЦК и определяется на основании массы тела пациента (табл. 1) [29].

У пациентов с большей массой тела рекомендуемый общий объем исследуемых проб соответствует таковому для взрослых пациентов — 40–60 мл.

Оптимальный результат диагностики бактериемии достигается при использовании стандартизированных флаконов фабричного производства с обогащенной питательной средой, предназначенных для использования у детей. Во всех случаях, кроме подозрения на анаэробную инфекцию, следует использовать флаконы для аэробного гемокультивирования [30].

Для одного посева крови рекомендуется использовать не менее двух флаконов, между которыми поровну распределяется взятая проба. Не следует производить посев крови только в один флакон, поскольку такая практика приводит к посеву недостаточного объема крови и опасности пропустить существенное количество случаев бактериемии, а также к невозможности исключения случаев контаминации образца.

Известным ограничением метода гемокультивирования является длительность исследования — даже в лучших лабораториях с момента доставки проб на исследование до получения информации о наличии роста микроорганизмов проходит не менее 6–8 ч, необходимых для размножения микроорганизмов; дополнительное время требуется для идентификации патогена и определения его чувствительности к антибиотикам. С учетом зачастую некруглосуточного режима работы

Таблица 1. Объем крови, рекомендуемый для посева у детей

Масса тела, кг	Общий объем пробы крови, мл	Количество флаконов, шт.
<3,9	1	2
4–7,9	3	2
8–13,9	6	2
14–18,9	12	4
19–25,9	16	4
26–39,9	20	4
40–53,9	32	4
>54	40	4

микробиологических лабораторий общее время исследования достигает нескольких суток. Вместе с тем неотложное информирование лечащего врача о наличии факта роста проб крови, а также данные микроскопического исследования первичной гемокультуры с окраской по Граму дают исключительно важную информацию для объективизации антибиотикотерапии.

В зависимости от диагностированного или предполагаемого очага инфекции, помимо посева крови, следует обеспечить безотлагательное взятие соответствующих проб биоматериалов для микробиологического исследования (например, мокроты, трахеального аспирата, бронхоальвеолярного лаважа, мочи, спинномозговой жидкости, отделяемого по дренажу и др.).

Существенно ускорить получение результата идентификации возбудителя в первичной гемокультуре или чистой культуре микроорганизмов возможно с применением метода MALDI-ToF масс-спектрометрии [31]. Кроме того, для ускорения этиологической диагностики могут быть использованы молекулярные методы на основе ПЦР в режиме реального времени.

2.7. Иная диагностика (использования методов персонализированной медицины при сепсисе у детей)

Рекомендация: При стратификации детей с подозрением на сепсис и СШ рекомендуется оценивать концентрацию лактата в венозной крови. Последующие измерения уровня лактата в дополнение к другим показателям могут быть использованы для оценки эффективности интенсивной терапии (УУР — В, УДД — 3).

Обоснование: У детей с сепсисом и СШ несколько исследований продемонстрировали, что увеличение начального уровня лактата крови коррелирует с увеличением летальности, а его последующее снижение — с уменьшением летальности при СШ [32–34]. Кроме этого, уменьшение лактата крови в процессе интенсивной терапии у детей с сепсисом и СШ связано со снижением длительности вазопрессорной поддержки и пребывания в стационаре [35–39]. Таким образом, нормализация клиренса лактата позволяет судить об успешности интенсивной терапии, а продолжающееся увеличение

уровня лактата о ее неэффективности. J. Bakker и соавт. [40] считают, что гиперлактатемия имеет более сильное отношение к летальности, чем любой другой биохимический маркер. Пороговым значением лактата сыворотки крови у детей с сепсисом считается 2,2 ммоль/л [19].

Представленные ниже диагностические процедуры не являются обязательными для выполнения в рутинной клинической практике, их реализация возможна только в рамках исследовательских проектов!

Сложность диагностики сепсиса у детей связана с тем, что изолированная оценка отдельного показателя не обладает остаточной диагностической или прогностической способностью, поэтому необходим мультимаркерный подход [41].

Недавно, Н. Wong с соавт. [42] была разработана педиатрическая модель геномной диагностики риска развития летального исхода у детей с сепсисом PERSEVERE, состоящая из пяти генетических маркеров: СС-хемокин лиганд 3 (CCL3), интерлейкин 8 (IL8), белок теплового шока 70 КДА 1В (HSPA1B), гранзим В (GZMB) и матриксная металлопептидаза 8 (MMP8). Это сочетание маркеров коррелировало с 28-дневной смертностью [42].

Добавление количества тромбоцитов (PERSEVERE II) и опухолевого белка 53 (PERSEVERE-XP) позволило более точно предсказать 28-дневную летальность [43, 44]. Профилирование экспрессии генов также может быть предложено в качестве инструмента для идентификации сепсиса у детей. Большое многоцентровое исследование выявило паттерны экспрессии генов, связанные с бактериальной и вирусной инфекцией у лихорадящих младенцев [45], и другие работы выявили новые маркер-кандидаты также и у детей старшего возраста [46, 47]. Еще одно из потенциально важных направлений выявления путей ранней диагностики сепсиса у детей — использование методологии искусственных нейронных сетей [48].

3. Лечение сепсиса у детей

Рекомендация: Рекомендуется внедрение протокола для ведения детей с сепсисом и СШ (УУР — В, УДД — 2).

Обоснование: В ряде исследований было показано, что применение протоколов повышает скорость установления диагноза и эффективность лечения детей с сепсисом и СШ, которые заключались в снижении летальности [26, 28, 49, 50], а также длительности органной дисфункции, проведения ИВЛ, использования вазопрессоров, времени пребывания в госпитале [51–56]. Важно подчеркнуть, что протоколы должны учитывать особенности лечебного учреждения, куда поступают дети с сепсисом/СШ.

3.1. Антимикробная терапия

Рекомендация: У детей с СШ антимикробную терапию следует начинать не позднее 1 ч после постановки диагноза (УУР — А, УДД — 3).

Рекомендация: У детей с сепсисом, но без шока, рекомендуется начинать антимикробную терапию не позднее 3 ч после постановки диагноза (УУР — А, УДД — 3).

Обоснование: Антибиотики — единственная группа ЛС, действие которых направлено непосредственно на причину сепсиса, при этом существует серьезное биологическое обоснование для максимально раннего начала антимикробной терапии у пациентов с сепсисом [57]. В ряде исследований показано улучшение исходов при сепсисе у детей, благодаря реализации комплекса интенсивной терапии, включающего раннее начало в/в антибиотикотерапии [28, 57, 58].

Существует взаимосвязь между временем начала антибиотикотерапии и исходом заболевания у пациентов с сепсисом и СШ. В когортном исследовании, в которое было включено 1179 пациентов в возрасте 18 лет и младше с сепсисом (69 % из них с СШ), изучен эффект от выполнения комплекса лечебно-диагностических мероприятий (выполнение посева крови, назначения антибиотика и в/в ведение болюса жидкости 20 мл/кг) в течение 1 ч после постановки диагноза, и было показано статистически значимое снижение летальности. При этом изолированное применение антибиотиков в течение 1 часа после постановки диагноза сепсиса не сопровождалось статистически значимым снижением летальности [26]. Еще в одном ретроспективном исследовании, куда вошло 130 детей с сепсисом, было установлено, что к значимому росту летальности приводит задержка с назначением антибиотикотерапии в течение 3 ч и более [59].

Таким образом, начало антимикробной терапии в течение 3 ч с момента постановки диагноза сепсиса (в течение 1 ч — при СШ), несмотря на отсутствие строгих доказательных данных, может рассматриваться в качестве рекомендуемого мероприятия при соответствующих состояниях. Важным аспектом при этом также становится проведение адекватной клинической и лабораторной диагностики, позволяющей в сжатые сроки выявить пациентов с сепсисом и инициировать проведение комплекса интенсивной терапии данного состояния.

Рекомендация: На начальном этапе рекомендуется проведение эмпирической антибиотикотерапии с использованием одного или нескольких ЛС широкого спектра действия, воздействующих на наиболее вероятные патогены. После идентификации патогенов и определения их чувствительности к антибиотикам рекомендуется коррекция эмпирической антимикробной терапии с ее возможной деэскалацией (УУР — С, УДД — 3)

Обоснование: Тенденцией ряда последних лет стало значимое возрастание доли грамотрицательных бактерий в структуре нозокомиальных патогенов. В соответствии с национальной картой антибиотикорезистентности (www.amrmap.ru) в период 2016–2018 гг. на них приходилось 82 % в общей структуре возбудителей госпитальных инфекций у больных до 18 лет, при этом доля

энтеробактерий в структуре всех патогенов составила 50 %, синегнойной палочки — 16 %, ацинетобактерий — 11 %. Данные микроорганизмы характеризуются наличием разнообразных механизмов устойчивости к антибиотикам, которые, зачастую реализуясь в комбинациях, способны эффективно противостоять большинству имеющихся в современном арсенале средств. Высокая частота продукции β -лактамаз расширенного спектра у энтеробактерий (особенно у *Klebsiella pneumoniae*), перевела карбапенемы из разряда препаратов резерва в средства выбора при лечении пациентов с инфекциями, вызванными данными возбудителями [60].

Их широкое и зачастую нерациональное применение способствовало появлению и распространению устойчивости к карбапенемам. Серьезной проблемой также являются инфекции, обусловленные устойчивыми к карбапенемам неферментирующими грамотрицательными бактериями, в первую очередь *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii*.

Устойчивость грамотрицательных бактерий к карбапенемам обусловлена различными механизмами и их сочетаниями, включая нарушение проницаемости клеточной стенки, эффлюкс и ферментативную инактивацию, ключевую роль при которой играет продукция карбапенемаз.

В соответствии с классификацией Ambler выделяют 4 молекулярных класса бета-лактамаз — сериновые (A, C, D) и металлоферменты, имеющие атом цинка в активном центре (B). Ферменты типа AmpC (молекулярный класс C), характерные для энтеробактерий и *P. aeruginosa*, демонстрируют преимущественно гидролиз цефалоспоринов. Класс A представлен рядом ферментов различного субстратного профиля, включая БЛРС, обуславливающие устойчивость энтеробактерий ко всем бета-лактамам антибиотикам, кроме карбапенемов, а также карбапенемазы KPC и GES, встречающиеся у энтеробактерий и *P. aeruginosa*. Класс D включает карбапенемазы типа OXA, характерные для представителей порядка Enterobacterales и ацинетобактерий. Металлобеталактамазы (IMP, VIM, NDM) встречаются преимущественно у *P. aeruginosa* и энтеробактерий, имеют широкий спектр гидролитической активности, включая карбапенемы, но они неактивны в отношении монобактамов.

Выявление продукции карбапенемаз делает нецелесообразной монотерапию карбапенемами, даже при наличии фенотипической чувствительности к ним. При невысоких значениях МПК (≤ 8 мкг/мл) для меропенема в некоторых случаях возможно применение комбинированных режимов терапии, включающих меропенем в максимальных дозах, амикацин, фосфомицин, тигецилин, полимиксины в различных комбинациях). При высоких МПК меропенема может проводиться комбинированная терапия на основе полимиксинов.

При устойчивости энтеробактерий к карбапенемам, обусловленной продукцией сериновых карбапенемаз,

даже при сочетанной продукции БЛРС, высокой эффективностью обладает новый защищенный цефалоспорин — цефтазидим/авибактам. В случае продукции металлоферментов, обладающих высокой гидролитической активностью и не ингибируемых авибактамом, а также при одновременной продукции нескольких карбапенемаз (наиболее частый вариант — OXA-48 + NDM) может применяться сочетание цефтазидима/авибактама и азтреонама, водимых одновременно. Данная комбинация активна в отношении продуцентов БЛРС и карбапенемаз классов B, C и D. Цефтазидим/авибактам также сохраняет активность в отношении ряда *P. aeruginosa*, в том числе продуцирующих сериновые карбапенемазы молекулярного типа GES. При инфекциях, вызванных не продуцирующими карбапенемазы *P. aeruginosa*, устойчивость к карбапенемам у которых связана с нарушением проницаемости клеточной стенки и эффлюксом, может быть успешно применен цефтолозан/тазобактам. Современные госпитальные изоляты *A. baumannii* характеризуются высоким уровнем устойчивости к большинству классов антибиотиков, включая карбапенемы и сульбактам. Высокой активностью *in vitro* обладают полимиксины, ряд изолятов может быть чувствителен к котримоксазолу. При инфекциях, вызванных грамположительными микроорганизмами, отмечается возрастание значимости метициллинрезистентных стафилококков, а также полирезистентных энтерококков, которые устойчивы ко всем бета-лактамам антибиотикам. Такие микроорганизмы характеризуются ассоциированной устойчивостью и к другим антибактериальным препаратам (макролидам, аминогликозидам и др.). Базовым антибиотиком для терапии проблемных кокковых инфекций остается ванкомицин, однако в последнее время имеются веские доказательства недостаточной эффективности этого препарата при тяжелых инфекциях, вызванных чувствительными по формальным критериям золотистыми стафилококками, характеризующихся повышенными МПК ванкомицина (особенно при МПК ≥ 2 мкг/мл). В этих случаях, а также при устойчивости стафилококков и энтерококков к стандартной терапии и при ее непереносимости целесообразно использование альтернативных средств (в частности, оксазолидинонов, даптомицина). Инвазивные грибковые инфекции характеризуются тенденцией возрастания клинической значимости *Candida non-albicans* со сниженной чувствительностью к флуконазолу. Наиболее эффективными препаратами при этом являются эхинокандины. Таким образом, эмпирическая антибиотикотерапия сепсиса должна включать в себя препараты, активные в отношении грамотрицательных и грамположительных патогенов, а при наличии факторов риска — и грибов. Выбор препаратов осуществляется в соответствии с локализацией очага инфекции и профилем чувствительности наиболее вероятных возбудителей, определяемым посредством микробиологического мониторинга ведущей микрофлоры конкретного

отделения и/или учреждения. Коррекция терапии производится после получения данных микробиологического исследования (крови и материала из очага).

Проблема рациональной антибиотикотерапии, помимо адекватного выбора препаратов с учетом спектра их действия и локализации очага инфекции, включает в себя важный, но не всегда учитываемый должным образом аспект, касающийся правильного режима дозирования антибиотиков. Сепсис может приводить к разнонаправленным изменениям фармакокинетики и фармакодинамики противомикробных препаратов. Субоптимальные концентрации антимикробных препаратов в крови и тканях организма могут привести к снижению или полному отсутствию эффекта терапии, а также формированию устойчивых штаммов возбудителей. Не менее опасна передозировка некоторых препаратов, которая может приводить к реализации токсических побочных эффектов (в частности, за счет нефро- или гепатотоксичности). Конечным итогом в обоих случаях будет ухудшение клинических результатов лечения и возрастание экономических издержек. Особую важность проблема адекватного дозирования антибиотиков имеет у пациентов с синдромом полиорганной недостаточности или высоким риском его развития, а также у пациентов, в лечении которых используются различные методы экстракорпоральной детоксикации. Подробно ознакомиться с рекомендуемыми на современном этапе правилами и режимами антибиотикотерапии можно в соответствующих пособиях [61, 62].

Рекомендация: У детей с сепсисом или СШ, получающих противомикробные препараты, рекомендуется ежедневная оценка клинико-лабораторных данных для деэскалации антимикробной терапии (УУР — С, УДД — 4).

Обоснование: Нерациональное использование антибиотиков в здравоохранении и сельском хозяйстве привело к формированию и распространению устойчивых к антимикробным препаратам микроорганизмов, что стало глобальной проблемой [63]. Оптимизация показаний и сокращение длительности антимикробной терапии позволяет снизить риск побочных эффектов при назначении антибиотиков. В ряде исследований у взрослых пациентов показано, что эффективная и безопасная деэскалация антимикробной терапии может быть достигнута путем ежедневного анализа показателей, отражающих клиническую и микробиологическую эффективность проводимой терапии [64, 65]. Внедрение программ контроля антимикробной терапии позволяет снизить потребление антимикробных препаратов, не сопровождающееся неблагоприятными последствиями для пациентов. Такие программы могут включать ряд подходов, таких как прекращение использования антимикробных препаратов при отсутствии признаков инфекции, переход с внутривенных на пероральные препараты, адаптация спектра активности используемых препаратов профилю

чувствительности патогенов, назначение дат следующей оценки эффективности или даты прекращения антибиотикотерапии, а также амбулаторную парентеральную антимикробную терапию [66]. Деэскалация противомикробной терапии должна основываться на адекватной клинической оценке состояния пациента и быть адаптирована к местной эпидемиологической ситуации и профилю устойчивости патогенов.

Рекомендация: Продолжительность антимикробной терапии рекомендуется определять в зависимости от локализации инфекции, этиологии, эффективности проводимой терапии, а также возможности контроля источника инфекции (УУР — С, УДД — 4).

Обоснование: Основная цель антимикробной терапии у пациентов с сепсисом — быстрое снижение микробной нагрузки и предотвращение рецидива инфекции. Оптимальная продолжительность антимикробной терапии может различаться в зависимости от локализации очага инфекции, возможности его санации/дренирования, уровня микробной нагрузки, возможности создания адекватных концентраций антибиотика в очаге, характеристики возбудителя, наличия микробных биопленок, а также адекватности иммунного ответа пациента. В лечении при инфекционном эндокардите, недренированных абсцессах и инфекциях протезированных суставов обычно требуется более длительная терапия [67]. Характеристики возбудителя, которые могут увеличить оптимальную продолжительность антибиотикотерапии, включают резистентность или сниженную чувствительность к препаратам первой линии, а также склонность вызывать глубокую и/или трудно поддающуюся терапии инфекцию. Так, если 7–10 дней терапии являются достаточными для лечения больных неосложненной бактериемией, вызванной энтеробактериями у иммунокомпетентных пациентов, то неосложненная бактериемия *Staphylococcus aureus* требует более длительного курса терапии для достижения излечения [68, 69]. Адекватность иммунного ответа пациента оказывает влияние на клиренс инфекции, поэтому антимикробная терапия у детей с нейтропенией часто продолжается до ее устранения [70].

Рекомендация: Рекомендуется определение уровня прокальцитонина в плазме/сыворотке крови для принятия вопроса о сокращении длительности антимикробной терапии у больных сепсисом, а также для исключения бактериальной инфекции/сепсиса и отмены или назначения антибиотиков у пациентов с подозрением на данный диагноз (УУР — В, УДД — 3).

Рекомендация: Рекомендуется определение уровня прокальцитонина в динамике (1 раз в 1–3 сут) на фоне проводимого лечения с целью оценки его эффективности (УУР — В, УДД — 2).

Обоснование: В течение последних лет происходит интенсивное накопление экспериментальных и клинических данных по использованию биомаркеров для диагностики

и мониторинга инфекционно-септических заболеваний. В настоящее время характеристикам идеального биомаркера (высокая чувствительность и специфичность, воспроизводимость, быстрота получения результата, стабильность, а также приемлемая стоимость) в наибольшей степени отвечает прокальцитонин (ПКТ). Повышение концентрации ПКТ происходит специфично при бактериальных инфекциях, причем регистрируемый уровень данного маркера коррелирует с тяжестью заболевания. При грибковых и вирусных инфекциях, а также при аллергической и аутоиммунной патологии уровень ПКТ существенно не повышается, что позволяет использовать этот тест с дифференциально-диагностической целью. У здоровых новорожденных детей в первые дни жизни может регистрироваться повышенный уровень ПКТ в плазме крови, который снижается до нормы к 3–4-м суткам после рождения [71]. Определение концентрации ПКТ в крови рутинно используется во многих клиниках мира в комплексе мероприятий для диагностики и дифференциальной диагностики инфекции, а также для определения показаний к назначению антибиотиков и достаточной продолжительности антимикробной терапии. С этой целью разработаны различные алгоритмы, позволяющие осуществлять деэскалацию антибиотикотерапии, в том числе при тяжелых инфекциях и сепсисе [72, 73]. Использование таких алгоритмов может позволить безопасно уменьшить использование антимикробных препаратов. В одном из исследований оценивалась возможность сокращения применения антибиотиков у детей в критическом состоянии с синдромом системной воспалительной реакции. Алгоритм предполагал прекращение применения антибиотиков через 24–48 ч, если уровень ПКТ составлял <1 нг/мл, уровень СРБ <4 мг/дл, микробиологические культуры были отрицательными, и при клинической оценке пациента отсутствовали очаги инфекции. Реализация этого алгоритма привела к значительному сокращению длительности антибиотикотерапии в группе пациентов, у которых уровни ПКТ и СРБ были ниже указанных пороговых значений. Данное исследование продемонстрировало потенциальную полезность определения уровня ПКТ в крови для обеспечения безопасной деэскалации антибиотиков у педиатрических пациентов с низким риском бактериальной инфекции [74]. ПКТ — специфический маркер бактериальной инфекции. Его нормальная концентрация (обычно $\leq 0,1$ нг/мл) свидетельствует о низкой вероятности бактериальной инфекции и отсутствии необходимости проведения антибиотикотерапии. В сомнительных случаях рекомендуется выполнить повторное тестирование через 4–6 ч для исключения влияния эффекта «серой зоны» [75]. На фоне антибиотикотерапии следует ежедневно оценивать клинико-лабораторные показатели, включая микробиологические данные и биомаркеры инфекции, с целью определения эффективности лечения и решения вопроса о возможности

коррекции режима, деэскалации или отмены антибиотиков. Так, снижение на фоне проводимой терапии уровня ПКТ на 30–50 % в сутки свидетельствует о ее эффективности. Отсутствие положительной динамики или рост уровня ПКТ по сравнению с исходным свидетельствует о необходимости пересмотра режима лечения (в первую очередь — коррекции антибиотикотерапии) [75]. Наряду с ПКТ, определенное значение в плане оценки эффективности антибиотикотерапии могут играть и другие биомаркеры, в частности, СРБ. Его применение ограничено низкой специфичностью. Повышение уровня СРБ в плазме крови при воспалительной реакции происходит независимо от причин ее развития. Тем не менее некоторые авторы предполагают, что СРБ может использоваться в стратегиях снижения потребления антибиотиков [76, 77]. Следует учитывать, что помимо клинико-лабораторных данных, длительность антибиотикотерапии определяется локализацией очага и уровнем его санации, а также видом возбудителя. Также важно отметить, что биомаркеры являются лишь дополнением к данным клинической оценки пациента. Решения о начале, изменении или прекращении антимикробной терапии никогда не должны приниматься исключительно на основании изменения какого-либо биомаркера, в том числе ПКТ.

Контроль источников инфекции

Рекомендация: Рекомендуется санация/дренирование очага(ов) инфекции (при наличии технической возможности) как можно скорее после диагностики сепсиса (УУР — С, УДД — 4).

Обоснование: Необходимо проведение диагностического поиска для установления очага инфекции. При необходимости следует прибегнуть к консультации профильных специалистов (например, хирурга, инфекциониста) для определения приоритетности и способов вмешательства, необходимых для достижения контроля над источниками инфекции.

Рекомендация: Рекомендуется удаление устройства для внутрисосудистого доступа (сосудистого катетера), являющегося доказанным источником инфекции, после того, как был обеспечен (при необходимости) другой сосудистый доступ. Данное решение принимается в зависимости от вида патогена, а также риска процедуры по удалению/замене устройства для сосудистого доступа (УУР — А, УДД — 3).

Обоснование: Контроль источника инфекции определяется как комплекс мероприятий, направленный на санацию/дренирование очага(ов) инфекции, что предотвращает генерализацию процесса [78]. Эти мероприятия могут включать дренирование абсцесса, эмпиемы, удаление инфицированных внутрисосудистых устройств и т.д. Руководящие принципы кампании «Переживем сепсис» для взрослых пациентов указывают на необходимость проведения мероприятий по контролю

источников инфекции, в максимально сжатые сроки после начального восстановления гемодинамики, в идеале — не позднее 6–12 ч после постановки диагноза [79]. Дождаться клинической стабилизации состояния пациентов перед вмешательством не рекомендуется, поскольку откладывание адекватного контроля источников инфекции может привести к дальнейшему ухудшению клинического состояния [80]. Важность контроля источников инфекции у детей была показана при абсцессах кожи и глубоких тканей, а также при некротическом фасциите [81, 82]. Несмотря на относительную скудность педиатрических данных, контроль источников является важным аспектом лечения сепсиса, и его не следует откладывать. Недренированные очаги инфекции зачастую плохо поддаются воздействию системных антибиотиков, что способствует местному и гематогенному распространению инфекции с высоким риском генерализации процесса. Распространенной и потенциально предотвратимой причиной развития сепсиса могут быть инфекции кровотока, связанные с устройствами для сосудистого доступа. Отсроченное удаление ЦВК у пациентов с бактериемией, вызванной *P. aeruginosa*, энтеробактериями, *S. aureus* или дрожжевыми грибами замедляет выздоровление и увеличивает риск неблагоприятного исхода [83, 84], в связи с чем катетер должен быть удален. В случаях, когда инфекция вызвана коагулазонегативными стафилококками, смена катетера представляет технические трудности и пациент находится в стабильном состоянии, допустимо в качестве временной меры, проводить этиотропную антибиотикотерапию через данный катетер.

3.2. Гемодинамическая поддержка

3.2.1 Инфузионная терапия

Инфузионная терапия — основополагающая часть лечения пациентов с сепсисом в первые часы после постановки диагноза. При СШ волевическая нагрузка позволяет проводить коррекцию гиповолемии, обусловленную синдромом капиллярной утечки и вазодилатацией. Без поддержания адекватной преднагрузки сердечный выброс будет снижаться, что приведет к нарушению тканевой перфузии.

Рекомендация: У детей с СШ инфузионная терапия в течение первого часа после постановки диагноза проводится в объеме не более 40 мл/кг (5–10 мл/кг на одно болюсное введение), при возможности оценки показателей центральной гемодинамики и отсутствии клинической картины перегрузки жидкостью (УДР — С, УДД — 5).

Обоснование: На текущий момент известны три рандомизированных клинических исследования, посвященных различным тактикам и стратегиям инфузионной терапии у детей с СШ [85–87]. Разница в смертности между группами с рестриктивной и либеральной стратегиями волевической нагрузки отсутствовала.

Рекомендация: У детей с сепсисом и СШ следует избегать перегрузки жидкостью (УДР — А, УДД — 1).

Обоснование: Массивная инфузионная терапия может привести к перегрузке жидкостью, что связано с повышенным уровнем летальности [88]. Систематический обзор и метаанализ, в который было включено 44 исследования, установил, что перегрузка жидкостью связана с увеличением внутрибольничной летальности. У выживших пациентов был более низкий процент перегрузки жидкостью, чем у тех, кто скончался. Кроме этого, перегрузка жидкостью была связана с увеличением риска длительной ИВЛ (>48 ч) и ОПП [89]. Исследование Y.Y. Han et al., посвященное ранней интенсивной терапии сепсиса и СШ у детей, демонстрирует, что умершие пациенты получили большие средние объемы жидкости по сравнению с выжившими [49]. R. Samransamruajkit et al. также выявил, что умершие дети с СШ получали гораздо большие объемы жидкостей [90]. J. Chen et al. установили, что ранняя перегрузка жидкостью и инфузионная терапия в первые 24 ч после поступления в ОРИТ были значимо связаны с летальностью в ОРИТ [91].

Рекомендация: При нормальном АД и отсутствии возможности оценки показателей центральной гемодинамики в/в болюсное введение жидкости в качестве первого этапа интенсивной терапии у детей с сепсисом не рекомендуется (УУР — С, УДД — 5).

Обоснование: В условиях ограниченных ресурсов, при отсутствии возможностей обеспечить адекватные мониторинг, гемодинамическую и респираторную поддержку у детей с признаками компенсированного СШ и тяжелой лихорадкой инфузионную терапию следует проводить с максимальной осторожностью [92].

Рекомендация: У детей с СШ в качестве стартового раствора следует использовать кристаллоиды, а не альбумин (УУР — В, УДД — 2).

Обоснование: При сравнении эффектов раствора альбумина и 0,9 % раствора натрия хлорида различий в показателях летальности не выявлено [93].

Рекомендация: У детей с сепсисом и СШ для проведения инфузионной терапии следует использовать сбалансированные кристаллоиды, а не 0,9 % раствор натрия хлорида (УУР — В, УДД — 3).

Обоснование: Несмотря на то что РКИ по данному вопросу отсутствуют, крупные наблюдательные исследования демонстрируют снижение летальности при использовании сбалансированных кристаллоидов [94, 95].

Рекомендация: На основании нашего опыта мы не исключаем применения альбумина, как элемента терапии эндотелиальной дисфункции у детей с сепсисом и СШ (УУР — В, УДД — 2).

Обоснование: Разрушение эндотелиального гликокаликса при сепсисе связано с провоспалительными агентами, включая фактор некроза опухоли- α , СРБ, аденозин, брадикинин, гистамин, фактор активации тромбоцитов. Дегградация гликокаликса приводит к повышенной

проницаемости сосудов, отечному синдрому и относительной гиповолемии [96]. На сегодняшний день один из самых простых вариантов профилактики разрушения эндотелиального гликокаликса — это поддержание физиологической концентрации альбумина в плазме крови [97]. Публикация G. Hariri et al. демонстрирует, что инфузия альбумина улучшает эндотелиальную функцию у взрослых пациентов с СШ [98]. В исследовании по изучению применения альбумина у взрослых пациентов с сепсисом (ALBIOS) все пациенты были разделены на 2 группы: I группа — инфузия только кристаллоидов, II — кристаллоиды + 20 % альбумин для поддержания концентрации альбумина в плазме крови не менее 30 г/л. Во II группе отмечалась меньшая длительность применения вазопрессоров и более низкая летальность [99]. Метаанализ 5 исследований, посвященных включению использования альбумина у взрослых пациентов, продемонстрировал тенденцию к снижению летальности [100]. Мы не можем дать конкретную рекомендацию о концентрации (5, 20 %), дозе и продолжительности терапии альбумином.

Рекомендация: Гидроксипроксиэтилкрахмалы у детей с сепсисом и СШ использовать не рекомендуется (УУР — А, УДД — 2).

Обоснование: В исследовании у взрослых пациентов с сепсисом, которым были назначены растворы ГЭК 130/0,42, установлено, что они имели повышенный риск смерти на 90-й день и с большей вероятностью нуждались в ЗПТ по сравнению с пациентами, у которых использовали раствор Рингера [101].

3.2.2. Гемодинамический мониторинг

Рекомендация: У детей с сепсисом и СШ необходимо поддерживать среднее АД на уровне 50-го перцентиля и выше для соответствующей возрастной группы. У детей старше 12 лет мы рекомендуем поддерживать среднее АД > 65 мм рт. ст. (УУР — С, УДД — 5).

Рекомендация: У нестабильных детей с сепсисом и СШ без ответа на начальную волемическую нагрузку или нуждающихся в медикаментозной гемодинамической поддержке при наличии возможностей следует использовать расширенный гемодинамический мониторинг, который может включать инвазивное измерение АД, транспульмональную термодиллюцию, ультразвуковую доплерографию, эхокардиографию, измерение SvO₂ (УУР — С, УДД — 5)

Обоснование: Есть несколько обсервационных исследований, которые демонстрируют крайне слабую корреляцию полученных клинических данных с показателями центральной гемодинамики, такими как СИ и ОПСС [102–104]. Прикроватная эхокардиография позволяет выявить дисфункции миокарда и гиповолемию, которые не были обнаружены при клинической оценке и инвазивном измерении АД. Эхокардиография представляет собой простой неинвазивный инструмент для установления причины

низкого сердечного выброса и позволяет выбрать оптимальный вариант терапии у пациентов, которые остаются в шоке, несмотря на инфузионную терапию [105].

Рекомендация: У детей с сепсисом и СШ рекомендуется поддерживать показатели гемодинамики в следующих целевых диапазонах: СИ 3,5–5,5 л/(мин·м)², ударный индекс: 30–60 мл/м², индекс ОПСС: 800–1600 дин·с·см⁻⁵/м² (УУР — А, УДД — 2).

Обоснование: Классическое исследование M.M. Pollack et al. демонстрирует лучшие показатели выживаемости у детей с СШ при поддержании гемодинамических показателей в пределах возрастных референсных значений [106].

Рекомендация: У детей с сепсисом и СШ в дополнение к клинической оценке необходимо оценивать концентрацию лактата в венозной крови в динамике (УДР — С, УДД — 5).

Обоснование: Несмотря на то что гиперлактатемия не является прямым показателем нарушения тканевой перфузии, она ассоциирована с неблагоприятными исходами сепсиса у детей [32].

3.2.3. Вазопрессорная и кардиотоническая поддержка

Вазоактивные агенты включают в себя широкий спектр ЛС, которые обладают вазотропными эффектами. К ним относятся инотропы, вазопрессоры, вазодилататоры и инодилататоры.

Рекомендация: У детей с сепсисом и СШ норадреналин следует использовать в качестве препарата первой линии (УУР — С, УДД — 5).

Обоснование: Опрос 114 детских анестезиологов-реаниматологов из 27 стран демонстрирует, что 94 % респондентов также используют норадреналин в качестве препарата первой линии [107]. Раннее назначение норадреналина снижает потребность в волемической нагрузке и уменьшает продолжительность ИВЛ [108].

Рекомендация: У детей с СШ и артериальной гипотензией рекомендуется раннее, одновременное применение в/в болюсного введения жидкости и норадреналина (УУР — С, УДД — 5).

Обоснование: РКИ у детей по данному вопросу отсутствуют, но известно, как минимум, два крупных исследований у взрослых, где установлено, что раннее применение норадреналина улучшает результаты лечения [109, 110].

Рекомендация: У детей с СШ не исключается применение эпинефрина и/или добутамина, однако решение о комбинации вазопрессорных и кардиотонических препаратов рекомендуется принимать на основании данных, полученных в результате расширенного гемодинамического мониторинга (УУР — С, УДД — 5).

Обоснование: На сегодняшний день нет исследований, сравнивающих эффекты адреналина и норадреналина у детей с СШ. При оценке эффектов адреналина и дофамина препараты демонстрируют схожие результаты

при лечении детей и новорожденных с СШ. [111]. Авторы обзора 2019 г. рекомендуют использовать норадреналин в качестве препарата первой линии при СШ у пациентов без ответа на инфузионную нагрузку, при резистентности к норадреналину, может быть добавлен адреналин, при сниженной сократимости миокарда — добутамин [112].

Рекомендация: Не рекомендуется применение дофамина у детей с СШ (УУР — С, УДД — 5).

Обоснование: Несмотря на то что в исследовании у взрослых не было значительной разницы в уровне летальности между пациентами с шоком, получавшими дофамин в качестве препарата первой линии, и теми, кто получил норадреналин, использование дофамина было связано с большим количеством неблагоприятных эффектов [113].

Рекомендация: У детей с сепсисом и СШ рекомендуется использование средств для β -адренергической блокады при наличии гипердинамического профиля гемодинамики по данным расширенного гемодинамического мониторинга (УУР — С, УДД — 5).

Обоснование: Сепсис и СШ всегда сопровождаются тахикардией, и увеличение ЧСС — один из диагностических критериев сепсиса. Тахикардия связана с увеличением потребности в кислороде, что делает кислородную задолженность еще более значимой. Поэтому разумно уменьшить потребление миокардом кислорода, снизив ЧСС. Данная гипотеза была проверена и подтверждена у детей с тяжелым ожоговым повреждением [114, 115]. Также считаем необходимым отметить, что выбор между вазопрессорными/кардиотоническими/ β -блокаторами/волемической поддержкой необходимо осуществлять на основе персонифицированного подхода к ребенку на основе данных, полученных в результате расширенного мониторинга.

3.3. Респираторная поддержка

Рекомендация: Оксигенотерапию у пациентов с сепсисом необходимо использовать в качестве метода респираторной поддержки первой линии на этапе первичной стабилизации состояния и как поддерживающая терапия при респираторном дистрессе легкой степени (УДД — 1, УУР А).

Обоснование: Проведение оксигенотерапии оправдано при наличии острой гипоксии смешанного генеза на этапе первичной стабилизации состояния и как метод устранения гипоксемии легкой и средней степени тяжести у пациентов с респираторным дистрессом легкой степени [116]. Проведение оксигенотерапии возможно с помощью самых различных устройств, наиболее эффективные из которых — назальные канюли высокого потока.

Показания: 1) Гипоксемия ($PaO_2 < 60$ мм рт. ст., $SpO_2 < 93$ % на фоне дыхания атмосферным воздухом). 2) Анемия тяжелой степени. 3) Синдром малого сердечного выброса (при отсутствии явлений кардиогенного шока).

Противопоказания: 1) Угнетение сознания до уровня комы. 2) Прогрессирующая артериальная гипотензия. 3) Септический шок. 4) Отношение $PaO_2/FiO_2 < 300$ мм рт. ст. 5) Декомпенсированный ацидоз любого генеза ($pH < 7,25$). 6) Декомпенсированный респираторный алкалоз.

Стартовые параметры при проведении оксигенотерапии с использованием назальных канюль высокого потока: 1) Температура кислородно-воздушной смеси: 34–37 °С; $FiO_2 = 0,4–0,6$ для поддержания $SpO_2 = 2–95$ %; скорость потока = 1 л/кг для первых 10 кг + 0,5 л на каждый следующий кг веса (то есть скорость потока = 10 л при весе ребенка 10 кг и 13 л при весе 16 кг). В случае прогрессирования дыхательной недостаточности следует увеличить скорость потока до 2 л/кг для первых 10 кг + 0,5 л на каждый следующий кг веса (то есть скорость потока = 20 л при весе ребенка 10 кг и 23 л при весе 16 кг). Максимальная скорость потока = 50 л/мин. В качестве последнего резерва возможно увеличение FiO_2 . При отсутствии эффекта и дальнейшем прогрессировании ОРДС следует использовать инвазивную или инвазивную ИВЛ.

Рекомендация: Септический шок и острый респираторный дистресс-синдром средней и тяжелой степени тяжести — абсолютное показание для проведения инвазивной ИВЛ (УДД 3, УУР А).

Обоснование: Несмотря на то что в настоящее время отсутствуют рандомизированные контролируемые исследования, свидетельствующие о необходимости обязательной интубации трахеи и проведения ИВЛ и их несомненной эффективности, мы считаем, что наличие жидкостно-резистентного СШ является абсолютным показанием для проведения инвазивной респираторной поддержки. Это связано с тем, что у данной категории пациентов имеется высокий риск прогрессирования острого респираторного дистресс-синдрома и синдрома полиорганной недостаточности на фоне гипоксии, высокой интенсивности метаболизма, лактат-ацидоза и перегрузки жидкостью, негативные эффекты которых могут быть нивелированы на фоне агрессивной респираторной поддержки [117–121]. Следует отметить и то, что данные рентгенологического исследования, подтверждающие наличие ОРДС, очень часто «отстают» от клинической картины прогрессирования патологического процесса, что может стать причиной позднего перевода на ИВЛ, когда неблагоприятное течение ОРДС будет уже практически необратимым [120, 121].

Показания для интубации и инвазивной искусственной вентиляции легких:

1. Септический шок.
2. Расстройства сознания на фоне прогрессирования гипоксемии (у детей эквивалентом этого может быть выраженный психомоторное возбуждение).
3. Цианоз и выраженный гипергидроз кожи.
4. Выраженный тахипноэ, появление участков ослабленного дыхания при аускультации легких.

5. Выраженная гипоксемия ($paO_2 < 60$ мм рт. ст.).
6. Выраженная гиперкапния ($paCO_2 > 60$ мм рт. ст.).
7. Декомпенсированный респираторный алкалоз ($paCO_2 < 25$ мм рт. ст.).
8. Снижение pvO_2 менее 30 мм рт. ст.
9. Снижение SvO_2 менее 60 %.
10. Коэффициент экстракции кислорода более 40 %.

Рекомендация: Препаратом выбора для седации и анальгезии во время интубации трахеи у пациентов с сепсисом и СШ является кетамин и фентанил. Фентанил следует вводить небольшими болюсами в дозе 1–2 мкг/кг в течение 60 с (УДД — 3, УУР — А). Применения гипнотиков длительного действия с выраженным кардиодепрессивным эффектом следует избегать!

Обоснование: Индукция анестезии для интубации трахеи у пациентов с СШ очень часто сопряжена с артериальной гипотензией, нестабильностью гемодинамики и развитием отека легких на фоне систоло-диастолической дисфункции миокарда, поэтому предпочтительнее использовать короткодействующие лекарственные средства (фентанил, кетамин, Дормикум). С целью предотвращения гемодинамических нарушений перед индукцией анестезии оправдано назначение адреналина в инотропных дозах [0,03–0,08 мкг/(кг · мин)]. При отсутствии возможности назначения адреналина оправдано применение атропина сульфата, который снижает риски развития брадиаритмии и не противопоказан при синусовой тахикардии [122]. Кетамин — основной и самый безопасный препарат для индукции анестезии у детей с СШ [123, 124]. Его побочные эффекты могут быть устранены путем внутривенного болюсного введения в течение 30–60 с. Применение атропина сульфата в сочетании с кетамином у детей с СШ обеспечивает максимальную гемодинамическую стабильность. С целью анальгезии лучше всего использовать фентанил, особенно у детей младшего возраста, поскольку он оказывает минимальное влияние на гемодинамический статус пациента [125, 126].

Рекомендация: Применение неинвазивной ИВЛ оправдано у детей с сепсисом при отсутствии СШ и других абсолютных показаний для интубации трахеи и инвазивной ИВЛ (УДД — 4, УУР — С).

Обоснование: Использование неинвазивной респираторной поддержки у детей с сепсисом и явлениями респираторного дистресс-синдрома легкой или средней степени тяжести позволяет начать своевременную терапию дыхательной недостаточности и выиграть время для повторной оценки состояния и принятия обоснованного клинического решения с учетом эффективности проводимой терапии и динамики состояния. Следует подчеркнуть, что неинвазивная респираторная поддержка оправдана лишь при респираторном дистрессе легкой и средней степени тяжести с отчетливым улучшением состояния пациента на фоне проводимой терапии [127–130].

Показанием для неинвазивной респираторной поддержки является наличие признаков респираторного

дистресса или дыхательной недостаточности легкой или средней степени тяжести.

Противопоказанием для неинвазивной респираторной поддержки являются: 1) остановка кровообращения; 2) нестабильность гемодинамики, необходимость применения вазопрессоров; 3) септический шок; 4) кома, выраженные нарушения со стороны ЦНС; 5) нарушение проходимости дыхательных путей; 6) острое кровотечение из верхних отделов ЖКТ; 7) синдром внутригрудного напряжения (не устраненный напряженный пневмоторакс, гидроторакс); 8) декомпенсированный ацидоз любого генеза; 9) декомпенсированный респираторный алкалоз.

Рекомендация: Оптимальным вариантом инвазивной искусственной вентиляции легких у детей с сепсисом и СШ является режим с управлением вдохом по давлению или с двойным способом управления (УДД — 3, УУР — С).

Обоснование: В настоящее время отсутствуют четкие рекомендации по использованию режимов ИВЛ, как у детей с сепсисом, так и с ОРДС, поскольку нет ни одного рандомизированного контролируемого исследования, где была бы показана четкая зависимость между используемым режимом и исходом заболевания, что особенно справедливо для детей с сепсисом. Учитывая, что при ОРДС на фоне течения сепсиса отмечается значительное уменьшение комплаенса дыхательной системы и крайне высок риск вторичного повреждения легких на фоне проведения инвазивной ИВЛ с управлением вдохом по объему, мы рекомендуем в рутинной клинической практике использовать вентиляцию с управлением вдохом по давлению либо двойным способом управления [130–132].

Рекомендация: У детей с сепсисом, нуждающихся в искусственной вентиляции легких, следует использовать объем вдоха, соответствующий нижней границе возрастных референтных значений, равный 5–8 мл/кг в зависимости от основного заболевания и комплаенса дыхательной системы (УДД — 1, УУР — А).

Обоснование: При проведении инвазивной искусственной вентиляции у детей с сепсисом и СШ следует избегать использования дыхательных объемов, превышающих верхнюю границу возрастных референтных показателей, поскольку это может стать причиной вторичного повреждения легких, гипервентиляции, гипокпапии, системного вазоспазма и гемодинамических нарушений, клинико-лабораторным проявлением которых будет артериальная гипотензия и прогрессирующий лактат-ацидоз [131, 132].

Рекомендация: При значительном поражении легочной паренхимы у пациентов с сепсисом объем вдоха должен составлять 3–6 мл/кг. При ОРДС легкой степени используются дыхательные объемы, близкие к физиологическим — 5–8 мл/кг (УДД — 1, УУР — А).

Обоснование: При проведении инвазивной искусственной вентиляции у детей с сепсисом и СШ следует избегать использования дыхательных объемов, превышающих верхнюю границу возрастных референсных показателей, поскольку это может стать причиной вторичного повреждения легких, волюмо- и баротравмы, которые усугубят течение патологического процесса [130–132].

Рекомендация: У пациентов с сепсисом, СШ и тяжелым ОРДС рекомендуется умеренное увеличение уровня РЕЕР до 10–15 см H₂O под контролем показателей гемодинамики и оксигенации (УДД — 3, УУР — А).

Обоснование: Использование положительного давления в конце выдоха позволяет увеличить среднее давление в дыхательных путях, расправить коллабированные альвеолы и улучшить оксигенацию без увеличения содержания кислорода во вдыхаемой смеси. Однако в настоящее время нет ни одного исследования, где был бы рекомендован абсолютный показатель величины положительного давления в конце выдоха у детей с ОРДС. Мы рекомендуем в качестве стартовой величины РЕЕР использовать уровень 8 см H₂O у пациентов с ОРДС средней степени тяжести и 10 см H₂O и более — у детей с ОРДС тяжелой степени. Применение величины РЕЕР более 15 см H₂O сопряжено с высоким риском развития гемодинамических расстройств и нарушением венозного оттока от головного мозга, поэтому использование высоких значений РЕЕР категорически противопоказано у детей с тяжелой черепно-мозговой травмой и внутричерепной гипертензией. Увеличение величины РЕЕР более 12 см H₂O оправдано только при гипоксемии тяжелой степени и должно рассматриваться как жизнеспасающая мера [130–132].

Рекомендация: При проведении ИВЛ у пациентов с сепсисом и СШ время вдоха не должно превышать 5 временных констант, оптимальное соотношение вдох/выдох = 1 : 1,5–1 : 2 (УДД — 3, УУР — А).

Обоснование: У пациентов с тяжелой гиперкапнической дыхательной недостаточностью время вдоха и выдоха должны быть установлены с учетом комплайенса дыхательной системы, аэродинамического сопротивления дыхательных путей и временной константы. Оптимальное соотношение вдох/выдох составляет 1 : 2. При сочетании гиперкапнии и гипоксемии тяжелой степени оправдано соотношение вдох/выдох 1 : 1. Использование инверсии в настоящее время не рекомендуется. При наличии синдрома воздушных ловушек или высоком риске его развития время выдоха должно быть равно 3–5 временным константам [118, 119, 130, 133, 134].

Рекомендация: При тяжелой гипоксемии у пациентов с сепсисом и СШ избегать применения высокой частоты дыхания, так как она может стать причиной прогрессирования гипоксемии (УДД — 1, УУР — А).

Обоснование: Применение высокой частоты дыхания у пациентов с гипоксемической дыхательной

недостаточностью может стать причиной прогрессирования гипоксемии и ухудшения газообмена. Это связано с тем, что с увеличением частоты дыхания зона конвекции все больше увеличивается и перемещается из области дыхательных путей в зону альвеол, где в норме газообмен происходит за счет диффузии. Это приводит к увеличению физиологического мертвого пространства, в то время как уменьшение частоты дыхания сопровождается расширением зоны диффузионного газообмена [130, 134].

Рекомендация: При проведении конвекционной ИВЛ у пациентов с сепсисом целесообразно использовать интубационные трубки с манжетками (УДД — 3, УУР — С).

Обоснование: Имеются убедительные доказательства, свидетельствующие, что применение интубационных трубок с манжетками безопасно и способствует уменьшению частоты манипуляций на дыхательных путях [135, 136]. Применение трубок с манжетками особенно оправдано в ситуациях, когда комплайенс дыхательной системы значительно снижен, поскольку утечки кислородо-воздушной смеси помимо интубационной трубки будут приводить к дальнейшим нарушениям газообмена за счет коллабирования интактных альвеол. При проведении высокочастотной осцилляторной ИВЛ применение трубок с манжетками также целесообразно, поскольку это позволяет улучшить элиминацию углекислого газа, в то время как наличие утечки кислородо-воздушной смеси обязательно потребует увеличения величины среднего давления в дыхательных путях и амплитуды. О целесообразности применения интубационных трубок с манжетками свидетельствуют и рекомендации по расширенной сердечно-легочной реанимации у детей 2020 г., где указано, что применение подобной тактики позволяет избежать замены интубационной трубки без манжетки при наличии большой утечки кислородо-воздушной смеси и необходимости увеличения параметров ИВЛ [137].

Рекомендация: При проведении ИВЛ у пациентов с сепсисом, легкой формой ОРДС и уровнем РЕЕР менее 10 см H₂O показатели SpO₂ должны поддерживаться в диапазоне 92–97 % (УДД — 1, УУР — А).

Обоснование: При проведении ИВЛ у детей с сепсисом, СШ и ОРДС следует стремиться достичь целевых показателей газового состава крови и оксигенации. При наличии у пациента ОРДС легкой и средней степени тяжести, когда используемая величина РЕЕР не превышает 10 см H₂O, показатели пульсоксиметрии должны быть в пределах референсных показателей, хотя в настоящее время отсутствуют убедительные доказательства, свидетельствующие, что улучшение оксигенации способствует более благоприятному исходу [121, 130, 131].

Рекомендация: При показателях SpO₂ менее 92 % у пациентов с сепсисом и СШ необходим мониторинг сатурации центральной венозной крови и показателей кислородного статуса. Целевые показатели сатурации центральной венозной крови: 65–75 % (УДД — 1, УУР — А).

Обоснование: В настоящее время недостаточно доказательств, чтобы рекомендовать концепцию перmissive гипоксемии для рутинной клинической практики [138, 139]. Все используемые стратегии респираторной поддержки должны быть направлены на обеспечение адекватной оксигенации тканей и органов при минимизации фракции кислорода во вдыхаемой смеси и параметров инвазивной ИВЛ, поскольку долгосрочные неврологические исходы при использовании концепции перmissive гипоксемии в настоящее время не изучены и при ее использовании врачи должны четко оценивать все имеющиеся риски в каждой конкретной клинической ситуации [130–132].

Рекомендация: Использование концепции перmissive гиперкапнии у детей с сепсисом оправдано при средне-тяжелом и тяжелом течении ОРДС с целью минимизации вентилятор-ассоциированного повреждения легких (УДД — 1, УУР — А).

Обоснование: Применение концепции перmissive гиперкапнии в рутинной клинической практике является жизнеспасающей стратегией и направлено на минимизацию параметров инвазивной искусственной вентиляции легких с целью предотвращения вентилятор-индуцированного повреждения легких. При ОРДС легкой степени ее использование не оправдано [121, 130–132].

Рекомендация: При тяжелом течении ОРДС у детей с сепсисом рекомендуется поддерживать значения рН в диапазоне 7,15–7,30 для предотвращения повреждения легких (УДД — 3, УУР — С).

Обоснование: Имеются убедительные данные, свидетельствующие, что экстренная коррекция метаболического ацидоза с применением натрия гидрокарбоната абсолютно показана для поддержания рН выше 7,20. В случае сепсиса, СШ и ОРДС, когда очень часто имеется декомпенсированный метаболический ацидоз, который организм пытается компенсировать за счет респираторного алкалоза — это особенно важно. При рН < 7,2 дальнейшее прогрессирование метаболического ацидоза может привести к значительному снижению рН. Это имеет существенное клиническое значение, когда напряжение углекислого газа в крови находится на уровне нижнего предела компенсации, который у здорового в остальном молодого человека составляет приблизительно 15 мм рт. ст. При наличии сопутствующих заболеваний сердца, легких и почек предел компенсации, вероятно, будет меньше. В частности, у таких пациентов дальнейшее даже небольшое снижение концентрации бикарбоната не будет сопровождаться снижением парциального давления углекислого газа в крови, что может привести к очень быстрой декомпенсации [121, 130–132].

Рекомендация: При проведении инвазивной ИВЛ давление плато у пациентов с сепсисом и тяжелым течением ОРДС не должно превышать 30 см H₂O (УДД — 1, УУР — А).

Обоснование: При тяжелой гипоксемии и остром респираторном дистресс-синдроме тяжелой степени

чрезмерное увеличение давления плато (более 28 см H₂O) будет сопровождаться ухудшением вентиляционно-перфузионных отношений, расстройствами системной гемодинамики и развитием метаболического и лактацидоза, что потребует применения инотропных и вазопрессорных препаратов, поэтому величина давления плато не должна превышать 30 см H₂O. При давлении плато более 30 см H₂O показано пошаговое снижение давления вдоха и давления в конце выдоха, однако, следует помнить, что целевой дыхательный объем выдоха должен быть не менее 4 мл/кг. При давлении плато менее 30 см H₂O и дыхательном объеме выдоха менее 6 мл/кг показано постепенное пошаговое увеличение давления вдоха и давления в конце выдоха, однако до достижения целевого дыхательного объема выдоха 6 мл/кг. При давлении плато <30 см H₂O и десинхронизации пациента с аппаратом ИВЛ показано пошаговое увеличение давления вдоха и давления в конце выдоха, однако до достижения целевого дыхательного объема выдоха 7–8 мл/кг, при этом давление плато должно быть не более 30 см H₂O [121, 130–132].

Рекомендация: При наличии гипоксемии тяжелой степени, рефрактерной к проводимой терапии, у детей с сепсисом и тяжелым течением ОРДС оправдано проведение ИВЛ в положении «на животе» (прон-позиция) (УДД — 1, УУР — А).

Обоснование: При тяжелой гипоксемии оправдано проведение как инвазивной, так и неинвазивной респираторной поддержки в положении «на животе», в течение 12 ч и более в сутки, что способствует улучшению оксигенации и газообмена. Использование данной терапевтической стратегии позволяет вовлечь в газообмен коллабировавшие альвеолы и повысить комплаенс дыхательной системы [140]. В то же время следует помнить, что это может стать причиной ухудшения вентиляционно-перфузионных отношений нижележащих отделов легких, поэтому необходимо обеспечение адекватной системной перфузии.

Рекомендация: Применение оксида азота у детей с сепсисом оправдано при наличии стойкой рефрактерной гипоксемии и легочной гипертензии. Рутинное применение не рекомендуется (УДД — 1, УУР — А).

Обоснование: Применение оксида азота у детей с сепсисом и СШ не оправдано, поскольку при сепсисе отсутствует первичное поражение легочной артерии с развитием легочной гипертензии. В то же время следует отметить, что сепсис очень часто возникает у недоношенных новорожденных, детей с врожденными пороками сердца и бронхолегочной дисплазией, у которых применение ингаляций оксида азота может быть оправдано с целью устранения вторичной легочной гипертензии. Таким образом, применение ингаляций оксида азота целесообразно только у детей с доказанной легочной гипертензией и наличием тяжелой дисфункции правого желудочка [131, 141].

Рекомендация: Использование миорелаксантов у пациентов с сепсисом и СШ оправдано только на этапе первичной стабилизации состояния и подбора параметров ИВЛ. Применение миорелаксантов длительного действия для синхронизации пациентов с аппаратом ИВЛ категорически недопустимо (УДД — 3, УУР — С).

Обоснование: Наиболее часто используемые миорелаксанты, такие как сукцинилхолин или рокуроний, могут обеспечить самые благоприятные условия для интубации трахеи, однако, артериальная гипотензия может возникнуть даже у детей с адекватной волемической и гемодинамической поддержкой на фоне проведения инфузионной терапии и постоянной инфузии катехоламинов, поэтому их применение должно быть ограничено. С целью устранения негативных эффектов миорелаксантов следует быть готовым к внутривенному болюсному введению жидкостей и назначению или увеличению дозы инотропных и вазоактивных препаратов. При необходимости длительной ИВЛ с целью анальгезии и седации лучше всего использовать фентанил и мидазолам. В исследовании, посвященном оценке влияния раннего применения постоянной инфузии миорелаксантов у взрослых пациентов с ОРДС, было продемонстрировано, что назначение миорелаксантов не обладает никаким преимуществом по сравнению с более легкими схемами седации и не оказывает позитивного влияния на летальность спустя 90 дней после поступления в стационар [142].

Стартовые параметры ИВЛ:

1. Оптимальный вариант респираторной поддержки — конвекционная ИВЛ с двойным управлением вдохом (управление по давлению, контроль дыхательного объема).

2. $FiO_2 = 0,6$.

3. Дыхательный объем = 4–6 мл/кг.

4. Скорость потока = 5–7 объемам физиологической минутной вентиляции.

5. Минимально необходимая частота дыхания с целью устранения гипоксемии.

6. Минимизация время вдоха.

7. Соотношение вдоха к выдоху = 1 : 2 (или 1 : 1 при необходимости применения высокой частоты дыхания).

8. Максимально допустимое пиковое давление в дыхательных путях = 30 см H_2O :

- $P_{plato} > 30$ см H_2O → пошаговое снижение P_{insp} и РЕЕР (V_t должно быть не менее 4 мл/кг);

- $P_{plato} < 30$ см H_2O , $V_t < 6$ мл/кг → пошаговое увеличение P_{insp} и РЕЕР до достижения $V_t = 6$ мл/кг;

- $P_{plato} < 30$ см H_2O , десинхронизация с аппаратом ИВЛ → пошаговое увеличение P_{insp} и РЕЕР до достижения $V_t = 7$ –8 мл/кг, $P_{plato} \leq 30$ см H_2O .

9. Положительное давление в конце выдоха = 6–8 см H_2O .

10. При достижении критических значений среднего и пикового давления в дыхательных путях целесообразно снижение скорости потока и дыхательного объема.

11. Синхронизация пациента с аппаратом ИВЛ достигается путем подбора оптимальных параметров респираторной поддержки. Избегать медикаментозной седации! Назначение седативных препаратов и миорелаксантов оправдано только на этапе первичной стабилизации состояния после многократно предпринятых попыток подбора комфортных для пациента параметров ИВЛ.

Отлучение от ИВЛ:

1. Высокие показатели давления поддержки (Pressure support).

2. Высокая скорость нарастания давления поддержки.

3. Оптимальный вариант триггера — по потоку.

4. Высокие значения триггера, подбор осуществляется индивидуально, исходя из потребностей пациента.

5. Основной принцип отлучения пациентов с ОРДС от ИВЛ — постепенное, очень медленное снижение параметров.

3.4. Нутритивная поддержка

Нутритивная поддержка у детей с сепсисом и СШ является неотъемлемой составляющей интенсивной терапии наравне с антибиотикотерапией, инфузионной респираторной поддержкой и т.д.

Рекомендация: У детей с сепсисом и СШ раннее энтеральное питание (ЭП) (в первые 24–48 ч) рекомендуется как оптимальный способ нутритивной поддержки при отсутствии противопоказаний. Предлагается пошаговое увеличение объема ЭП с обеспечением не менее двух третей необходимой суточной потребности в энергии к концу первой недели лечения в ОРИТ, рекомендуемый минимум белка — 1,5 г/(кг · сут) (УУР — С, УДД — 5).

Обоснование: Исследования, посвященные вопросам питания у детей с сепсисом и СШ отсутствуют. Косвенные данные, в частности, самый большой ретроспективный обзор при исследовании у 5015 пациентов, средний возраст 2,4 года из 12 педиатрических центров выявил, что пациенты, получавшие раннее ЭП имели более низкую смертность по сравнению с теми, кто его не получал, причем у детей, получивших ЭП в раннем возрасте, вероятность смерти вдвое ниже [143]. В другом одноцентровом рандомизированном исследовании из 120 детей в ОРИТ половина детей получала ЭП в течение 6–24 ч после поступления (ранняя группа), а другая более чем через 24 ч (поздняя группа). Значимой разницы между группами в продолжительности лечения и исходах выявлено не было, хотя в группе раннего ЭП отмечена тенденция к увеличению выживаемости [144]. О преимуществах раннего ЭП у детей в критических состояниях свидетельствуют и другие небольшие исследования [145–149]. Относительно оптимальной дозировки белка N.M. Mehta и соавт. убедительно продемонстрировали, что адекватное потребление белка при ЭП было связано со значимым снижением 60-дневной смертности и длительностью пребывания в ОРИТ [150]. При этом целевые точки по белку к концу недели составили

$1,9 \pm 0,7$ г/(кг · сут), калорий — 69 ± 28 ккал/(кг · сут). В другом проспективном исследовании у 76 детей на ИВЛ авторы также обосновали минимальную дозу белка $1,5$ г/(кг · сут), а калорий — 58 ккал/(кг · сут) [151]. Аналогичные данные у детей на ИВЛ и при ОРДС о положительном влиянии раннего энтерального питания на исход приводят и другие авторы [152, 153].

Рекомендация: У детей с СШ энтеральное питание может проводиться на фоне инфузии вазоактивных препаратов при условии стабильных показателей гемодинамики (УУР — С, УДД — 5).

Обоснование: Ряд исследований у детей с шоком, получающих вазоактивные препараты, продемонстрировал возможность проведения ЭП без увеличения побочных эффектов или желудочно-кишечных осложнений [154—156].

Рекомендация: На начальном этапе лечения детей с СШ мы рекомендуем проведение гипокалорийного/трофического ЭП с последующим постепенным увеличением до полного (УУР — С, УДД — 5).

Обоснование: Трофическое питание направлено на кишечник, а не на организм пациента [157]. Его целью является предотвращение атрофии слизистой оболочки и поддержание моторики. Трофическое питание постоянно стимулирует кишечник и снижает риск бактериальной транслокации, что особенно важно при сепсисе. В целом, у критически больных детей поэтапный подход к увеличению энтерального питания, как было показано в ряде исследований, сокращает время, необходимое для достижения целей в области питания, а трофическое питание было связано с меньшей непереносимостью желудочно-кишечного тракта [158—162].

Рекомендация: Постпилорическое питание может рассматриваться у пациентов с сепсисом или СШ, которым желудочное кормление либо противопоказано (например, с высокой степенью риска для аспирации), либо не переносится, и, как следствие, не могут быть достигнуты цели нутритивной поддержки (УУР — С, УДД — 5).

Обоснование: В нескольких исследованиях у детей в критическом состоянии доказана безопасность постпилорического питания [163, 164], а также возможность существенно быстрее достигать целевой доставки белка и калорий [165—168].

Рекомендация: У детей с сепсисом и СШ ЭП предпочтительно. Парентеральное питание может рассматриваться со 2–3-х суток, когда ЭП невозможно или неадекватно (УУР — С, УДД — 5).

Обоснование: По этому вопросу о питании у детей с сепсисом и СШ исследования отсутствуют. На основании современных данных роль дополнительного ПП в достижении цели доставки питательных веществ не известна. ПП следует рассматривать, когда ЭП невозможно или противопоказано. Время, когда следует начать ПП для дополнения недостаточного ЭП, также неизвестно. Порог и время инициирования ПП должны быть

индивидуализированы. Основываясь на одном РКИ, дополнительное ПП следует отложить до 1 нед. после поступления в ОРИТ для пациентов с нормальным исходным состоянием питания и низким риском ухудшения питания [169]. Исследование РЕPaNIC было проведено в трех педиатрических ОРИТ, где находились 1440 педиатрических и хирургических пациентов, которые были рандомизированы на 2 группы. Группа раннего ПП, где дети в первые 24 ч получали ЭП+ПП и группа позднего ПП, в которой пациенты получали ЭП, а ПП начинали только с 8-го дня, если их калораж к этому времени составлял <80 % калорийности от ЭП. При этом по сравнению с группой раннего ПП, в группе позднего ПП было меньше новых инфекций, была короче длительность ИВЛ и сроки пребывания в ОРИТ. Между тем, дополнительное парентеральное питание широко используется у детей в критическом состоянии, у которых раннее ЭП не проводится, или оно недостаточно для достижения целей в области нутритивной поддержки [158, 170—176]. Между тем исследование РЕPaNIC после его публикации было подвергнуто существенной критике [177—179]. Были сформулированы следующие замечания:

1. Исследование не было слепым.
2. Локальные протоколы в трех участвующих центрах различались в своих стратегиях определения требований по калориям: Канадский центр использовал прямую калориметрию, Голландский центр использовал уравнение Шофилда, а Бельгийский центр использовал оценку «эмпирического правила». В связи с этим целевые дозы по энергии в двух последних центрах явно превышали необходимые [до 100 ккал/(кг · сут)], следовательно группы не репрезентативны.
3. Очень большое число пациентов, включенных в исследование, было достигнуто с учетом высокой степени гетерогенности в отношении возраста (0–17 лет), основных диагнозов (послеоперационные хирургические и не хирургические), состояния питания и потребностей, а также использования довольно различных стратегий и продуктов для доставки питательных веществ.
4. Необходимость в проведении ПП с первых суток независимо от показаний, возраста или толерантности для ЭП контрастирует с современными концепциями клинического питания и у многих детей сомнительна — более половины детей группы раннего ПП были выписаны их ОРИТ на 4-й день, так что большое количество пациентов, включенных в исследование, получали ПП без строгих показаний.
5. Полученные результаты в группе раннего ПП в существенной степени могли быть связаны с перекармливанием — к 8-му дню они получали более 90 ккал/(кг · сут), в сравнении с 57 ккал/(кг · сут) в группе позднего ПП, что, возможно, способствовало сообщенным неблагоприятным результатам.
6. Наконец, почти 40 % пациентов, участвующих в исследовании РЕPaNIC, имели инфекции уже

при поступлении, так что высокий уровень ранее существовавших инфекций, возможно, привел к трудностям при распознавании вновь возникающих инфекций. Таким образом, полученные данные исследования PEPaNIC следует интерпретировать с осторожностью. Вряд ли следует экстраполировать эти результаты на всех тяжело больных детей и вообще отказаться от ПП до 8-го дня в качестве универсальной стратегии у всех детей в критическом состоянии [1840].

3.5. Экстракорпоральная терапия

В настоящее время для лечения пациентов с сепсисом и СШ рассматривается возможность применения различных методов экстракорпоральной гемокоррекции. Возможно использование плазмообменов, ЗПТ, сорбционных методов экстракорпоральной гемокоррекции. Существует патогенетическое обоснование проведения этих процедур при лечении пациентов с сепсисом. К сожалению, большинство данных к настоящему времени получено на взрослом контингенте пациентов.

3.5.1. Плазмообмен

Рекомендация: Не рекомендуется использовать плазмообмен у детей с СШ или полиорганной недостаточностью (ПОН), ассоциированной с сепсисом (УУР — С, УДД — 2).

Обоснование: Плазмообмен при СШ или ПОН, ассоциированной с сепсисом, направлен на нормализацию плазменной среды пациента, удаление цитокинов, эндотоксинов, коррекцию дефицита иммуноглобулинов [181, 182]. Но в настоящее время отсутствуют крупные РКИ, в которых оценивали его эффективность при СШ и ПОН у детей с сепсисом. Даже в исследованиях у взрослых нет однозначного мнения по вопросу эффективности его использования при сепсисе [183–187]. Поэтому плазмообмен в настоящее время не может быть рекомендован для рутинного применения. Решение вопроса о его проведении у детей с сепсисом должно приниматься консилиумом врачей в каждом отдельном случае.

3.5.2. Заместительная почечная терапия

Рекомендация: У детей с сепсисом рекомендуется использовать ЗПТ для профилактики или устранения гипергидратации, при неэффективности ограничения жидкости и терапии диуретиками (УУР — С, УДД — 3).

Комментарий. Применение различных методов ЗПТ при сепсисе и СШ включает в себя воздействие по ряду направлений: коррекцию гипергидратации и электролитных нарушений, удаление цитокинов, устранение ацидоза, лечение ОПП или сочетание этих стратегий [188]. У пациентов с сепсисом и СШ гипергидратация является фактором риска развития осложнений и смертности [89, 189]. Консервативная терапия с ограничением

введения объемов жидкости и использования диуретиков не всегда может быть достаточно эффективной. В этих ситуациях ЗПТ может быть полезна для лечения гипергидратации и профилактики дальнейшей перегрузки жидкостью у пациентов, нуждающихся в больших объемах жидкости для обеспечения полноценного питания, в том числе парентерального, введения антибактериальных, противогрибковых, седативных и других препаратов [190]. Однако не существует высококачественных РКИ у детей с сепсисом, чтобы напрямую определить, является ли ЗПТ более эффективной по сравнению с диуретиками и/или ограничением жидкости. В педиатрической практике могут применяться продленные методы ЗПТ, интермитирующий гемодиализ и перитонеальный диализ [191]. Выбор метода ЗПТ для каждого пациента осуществляется индивидуально, с учетом преимуществ и недостатков, в соответствии с особенностями пациента, целями ЗПТ у конкретного ребенка, опыта и умения врача, наличия соответствующего оборудования в ОРИТ. Таким образом, при гипергидратации в качестве начальной стратегии лечения целесообразно ограничение вводимой жидкости и использование диуретиков. ЗПТ используется как вариант второй линии для предотвращения или лечения перегрузки жидкостью у детей с сепсисом и СШ, которые не реагируют на консервативную терапию (ограничение жидкости, назначение диуретиков). При развитии ОПП вопрос о ЗПТ должен быть регламентирован отдельными рекомендациями по ОПП.

3.5.3. Сорбционные методы экстракорпоральной гемокоррекции

Рекомендация: В настоящее время у детей с сепсисом и СШ нет рекомендаций за или против использования сорбционных методов экстракорпоральной гемокоррекции (УУР — С, УДД — 3).

Обоснование: Учитывая ведущую роль эндотоксина и цитокинов, запускающих цепь реакций септического каскада, очевидна точка приложения таких методов экстракорпоральной гемокоррекции как селективная ЛПС-адсорбция и гемоперфузия с использованием высокоселективных цитокиновых сорбентов [192, 193]. Существует большое количество сорбентов разных производителей, обладающих разными характеристиками, а также диализные мембраны с высокой сорбционной активностью. Но в настоящее время отсутствуют крупные РКИ и нет достаточного количества данных, чтобы сделать вывод о пользе применяемых методов экстракорпорального очищения крови при сепсисе у детей [194, 195]. Даже в исследованиях у взрослых нет однозначного мнения по вопросу эффективности использования экстракорпоральной гемокоррекции [188]. Кроме того, существуют технические сложности (необходимость обеспечения сосудистого доступа, наличие соответствующего оборудования, большой объем экстракорпорального контура, потребность в антикоагуляции и др.), которые значительно

ограничивают использование вышеописанных методов в педиатрической практике. По мнению многих авторов, экстракорпоральная терапия должна быть адаптирована к индивидуальному состоянию пациента [196]. Помимо этого, следует тщательно контролировать побочные эффекты. Таким образом, решение вопроса о применении сорбционных методов экстракорпоральной гемокоррекции у ребенка с сепсисом должно приниматься консиллиумом врачей в каждом отдельном случае. Необходимы дальнейшие РКИ с достаточной мощностью для подтверждения любого потенциального преимущества в отношении летальности у детей с сепсисом.

3.6. Дополнительные методы терапии

Кортикостероиды

Рекомендация: В/в кортикостероиды для лечения детей с сепсисом и СШ применять не рекомендуется, если инфузионная и вазопрессорная терапия позволяют устранить гемодинамические нарушения. При отсутствии эффекта от волемиической нагрузки и вазопрессорной поддержки при рефрактерном СШ может быть назначен гидрокортизон в дозе 1–2 мг/(кг · сут) болюсно или в виде постоянной инфузии (УУР — С, УДД — 5).

Обоснование: Недавние рекомендации по диагностике и лечению СШ у детей и новорожденных не находят показаний для назначения кортикостероидов, так же как и крупное РКИ, посвященное диагностике и лечению рефрактерного септического шока у детей [9, 36]. РКИ ADRENAL, проведенное у взрослых, также не продемонстрировало снижения летальности при применении кортикостероидов [197]. Однако некоторые исследования показали незначительные преимущества гидрокортизона при лечении пациентов с СШ [198, 199]. В определенной мере это можно объяснить дифференциальными особенностями экспрессии генов у детей с СШ [200].

Инсулинотерапия

Рекомендация: Применение инсулина оправдано с целью поддержания целевого уровня глюкозы в крови на уровне 7,8 ммоль/л и ниже. Назначение инсулина абсолютно показано при концентрации глюкозы в крови ≥ 10 ммоль/л (УУР — С, УДД — 5).

Обоснование: Многочисленными исследованиями доказано, что гипергликемия связана с плохими исходами, однако 3 проспективных многоцентровых РКИ не продемонстрировали клинической эффективности у детей контроля уровня глюкозы в низком целевом диапазоне [201, 202].

Кальций

Рекомендация: Рекомендуется поддерживать нормальный уровень кальция в крови у детей с сепсисом и СШ, нуждающихся в инфузии вазоактивных препаратов и инфузионной терапии (УУР — С, УДД — 5).

Обоснование: При СШ часто возникают нарушения регуляции кальция. Однако систематический обзор

литературы не выявил никаких доказательств в поддержку лечения гипокальциемии при критических состояниях [203]. Прием добавок кальция у взрослых коррелирует с неблагоприятными исходами [204]. У детей исследований по влиянию препаратов кальция на исходы сепсиса не проводилось. Данное решение принято только на основании мнения экспертной группы [20].

Продукты крови

Рекомендация: Рекомендуется отказаться от переливания эритроцитов у гемодинамически стабильных детей с сепсисом и СШ, если концентрация гемоглобина в крови составляет ≥ 70 г/л (УУР — С, УДД — 5).

Обоснование: Данное решение было принято на основании повторного анализа результатов исследования TRIPICU [205]. У 137 гемодинамически стабильных детей с сепсисом и СШ не обнаружено различий между группами с рестриктивной и либеральной тактикой гемотрансфузий. Эти результаты аналогичны данным, полученным у взрослых и соответствуют отечественным рекомендациям [206, 207]. Однако указанные рекомендации не приемлемы у детей с СШ при нестабильной гемодинамике [20].

Рекомендация: Рекомендуется отказаться от профилактической трансфузии свежезамороженной плазмы (СЗП) у детей с сепсисом и нарушениями свертываемости крови без кровотечения (УУР — С, УДД — 5).

Обоснование: Данных для обоснования рекомендаций по трансфузии СЗП при сепсисе и СШ у детей не существует. В 2012 г. был опубликован метаанализ, свидетельствующий об отсутствии убедительных доказательств пользы профилактического переливания СЗП [208]. Обсервационные исследования у тяжелобольных детей показали, что переливание СЗП ассоциировано с худшими клиническими исходами [209]. Однако некоторые группы пациентов могут извлечь выгоду от профилактических трансфузий СЗП: это пациенты с синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания, коморбидным фоном, дети с раком или с сепсисом на экстракорпоральном жизнеобеспечении [20].

Рекомендация: Рекомендуется отказаться от профилактической трансфузии тромбоцитарной массы у детей с сепсисом и нарушениями свертываемости крови без кровотечения (УУР — С, УДД — 5).

Обоснование: Одно наблюдательное исследование продемонстрировало связь между переливанием тромбоцитов детям с сепсисом и более худшими исходами лечения (более длительное пребывание в ОРИТ, прогрессирование ПОД, увеличение летальности [210]).

Иммуноглобулины

Рекомендация: У детей с сепсисом и септическим шоком на ранних стадиях следует рассмотреть применение поликлональных в/в иммуноглобулинов — ПВВИГ (УУР — С, УДД — 5).

Обоснование: Результаты недавних испытаний и системные метаанализы кажутся более многообещающими в отношении использования IgM-обогащенного в/в иммуноглобулина у пациентов с сепсисом [211–213]. Считается, что если применение иммуноглобулинов связано с повышением пассивного иммунитета путем нейтрализации бактериальных токсинов способствующих опсонизации бактерий и ингибирования пролиферации иммунных клеток, их обогащение иммуноглобулином M (Ig-M) также увеличивает бактерицидную активность лейкоцитов и подавляет эффекты цитокинов [214–216], причем вызванное его введением усиление опсонизации может быть полезным в борьбе с инфекциями, вызываемыми мультирезистентными патогенами [217]. В кохрейновском обзоре при оценке семи исследований по применению ПВВИГ в качестве адъювантной терапии у взрослых пациентов с сепсисом и СШ было показано значительное снижение летальности по сравнению с плацебо или контролем [218]. В ряде РКИ у детей с сепсисом было изучено влияние ПВВИГ. Так, среди 100 детей с сепсисом было обнаружено снижение летальности, длительности лечения в стационаре и числа осложнений [219]. Н.В. Белобородова и соавт. [220] и Д.А. Попов и соавт. [221] у детей с врожденным пороком сердца, перенесшими системное воспаление в раннем послеоперационном периоде, обнаружили, что частота инфекционных осложнений была ниже, продолжительность лечения в ОРИТ и в стационаре были короче в группе ПВВИГ. Увеличение выживаемости у детей с сепсисом при введении ПВВИГ в сравнении с контрольной группой было выявлено Е. Кола и соавт. [222]. Наконец, в 2020 г. было опубликовано ретроспективное исследование (PIGMENT-study) использования ПВВИГ у детей [223]. Авторы наблюдали 254 пациента в возрасте от 1 мес. до 18 лет (средний возраст 13 мес.), из которых у 100 был сепсис, у 95 СШ и у 59 шок в связи с полиорганной недостаточностью, 162 (63,7 %) ребенка получали инфузию вазопрессоров. Все пациенты получали ПВВИГ, причем 104 в течение 3 дней и 150 — в течение 5 дней. Двадцати восьми дневная летальность в группе 3-дневной терапии составила 40,3 %, а в группе 5-дневной — 20,6 %. Таким образом, 5-дневное в/в введение иммуноглобулина, обогащенного IgM, было связано со снижением летальности у детей с сепсисом, причем эффект был особенно выражен при грамотрицательной инфекции и у детей 1–24 мес. жизни [223]. Следует отметить, что эффективность терапии с помощью ПВВИГ существенно зависит от времени начала терапии и должна быть проведена в раннюю фазу в течение 6 ч после идентификации сепсиса, что может значительно снизить риск летального исхода [224, 225].

Витаминотерапия

Рекомендация: Не рекомендуется применять витамин D для лечения детей с сепсисом (УУР — С, УДД — 5).

Обоснование: Систематический обзор и метаанализ 17 исследований продемонстрировали, что примерно 50 % детей в критическом состоянии имеют низкий уровень 25-гидроксивитамина D при поступлении в педиатрические ОРИТ, кроме того, его дефицит был связан с более тяжелым течением заболевания, ПОД и смертностью во всех этих исследованиях. Сообщается о большей потребности в вазоактивных ЛС у детей с дефицитом витамина D, хотя летальность с ним связана не была [226].

Рекомендация: Не рекомендуется использовать витамин С и В₁ для лечения детей с сепсисом (УУР — С, УДД — 5).

Обоснование: Нет ни одного РКИ, доказывающего эффективность применения витаминов С и В₁ для лечения как детей, так и взрослых с сепсисом.

Профилактика

Рекомендация: Отказаться от профилактики стрессовых язв у детей с сепсисом (УУР — С, УДД — 5).

Обоснование: Рутинная профилактика стрессовых язв у детей с СШ или другими связанными с сепсисом органами дисфункциями не рекомендуется, поскольку отсутствуют убедительные доказательства ее эффективности [227], в то время как риск побочных эффектов (пневмония, инфекция, вызванная *Clostridium difficile*) может увеличиться [228]. Вместо рутинного, универсального назначения профилактики стресс-язв следует оценивать наличие у пациентов факторов риска [клинически значимых желудочно-кишечных кровотечений, ПОД, длительной ИВЛ (>48 ч), коагулопатии, рефрактерного СШ, лечение кортикостероидами и НПВС] [229, 230]. Риск желудочно-кишечного кровотечения также снижается путем защиты слизистой оболочки ЖКТ при ЭП. Таким образом, раннее ЭП может быть жизнеспособной альтернативой фармакологической профилактике стрессовых язв.

Рекомендация: Отказаться от профилактики тромбоза глубоких вен у детей с сепсисом (УУР — С, УДД — 5).

Обоснование: Нет ни одного РКИ, свидетельствующего об эффективности низкомолекулярного гепарина в профилактике тромбоза, ассоциированного с центральным венозным катетером при сепсисе у детей. Открытое РКИ по оценке эффективности низкомолекулярного гепарина для предотвращения тромбоза, ассоциированного с ЦВК, в педиатрических ОРИТ было досрочно прекращено из-за отсутствия возможности набора пациентов в соответствии с критериями включения и исключения [231].

4. Реабилитация детей, перенесших сепсис

Цель реабилитации пациентов с сепсисом — восстановление и сохранение здоровья и полной социально-бытовой активности [232].

Основные задачи реабилитации пациентов с сепсисом:

1. Предупреждение или уменьшение степени выраженности нарушений функций органов и систем организма.

2. Предупреждение или уменьшение степени ограничений жизнедеятельности и прогрессирования заболевания и развития осложнений.

3. Устранение и коррекция эмоционально-психологических расстройств.

4. Снижение тяжести инвалидизирующих последствий заболевания, адаптация к повседневным бытовым физическим нагрузкам.

5. Продолжение обучения.

Реабилитация может начинаться одновременно с лечением, может запаздывать, но не может опережать лечение. Медицинская реабилитация осуществляется независимо от сроков заболевания при условии стабильности клинического состояния пациента и наличия перспективы восстановления функций (реабилитационного потенциала), когда риск развития осложнений не превышает перспективу восстановления функций, при отсутствии противопоказаний к применению отдельных методов медицинской реабилитации на основании установленного реабилитационного диагноза.

Этапы медицинской реабилитации и уровни курации

В зависимости от тяжести состояния пациента медицинская реабилитация осуществляется в три этапа.

Первый этап медицинской реабилитации осуществляется в острый период течения сепсиса в ОРИТ медицинских организаций при наличии подтвержденной результатами обследования перспективы восстановления функций и отсутствии противопоказаний к методам реабилитации.

Второй этап медицинской реабилитации осуществляется в раннем реабилитационном периоде в стационарных условиях медицинских организаций: в реабилитационных центрах, отделениях реабилитации. В стационаре медицинская реабилитация осуществляется мультидисциплинарной реабилитационной командой.

Реабилитационные мероприятия могут проводиться в палате, где находится пациент, с использованием мобильного оборудования для лечебной физкультуры или в кабинетах лечебной физкультуры, медицинского массажа, психотерапии, медицинской психологии, физиотерапии.

Лечащему врачу специализированного отделения медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь в стационарных условиях, необходимо определить факторы риска и ограничивающие факторы для проведения реабилитационных мероприятий, осуществлять динамическое наблюдение за состоянием пациента и эффективностью проводимых реабилитационных мероприятий с фиксацией данных в истории болезни.

Третий этап медицинской реабилитации осуществляется в периоде остаточных явлений амбулаторно в отделениях (кабинетах) реабилитации, физиотерапии, лечебной физкультуры, психотерапии, медицинской психологии, кабинетах специалистов по профилю оказываемой помощи медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь, а также в ряде случаев выездными бригадами на дому. Мероприятия третьего этапа могут проводиться в санаторно-курортных учреждениях.

На втором и третьем этапах реабилитации могут решаться вопросы о сроках диспансерного наблюдения (рекомендуется не реже 1 раза в 6 мес.), о группах здоровья, при необходимости — установление инвалидности.

В ходе реабилитационных мероприятий на всех этапах необходимо осуществлять профилактику осложнений инфекционного процесса и предупреждать хронизацию патологии определенных органов и систем, развившейся в остром периоде сепсиса.

Критерии эффективности реабилитации пациентов с сепсисом

Критерии эффективности реабилитации пациентов с сепсисом формируются в зависимости от развившихся осложнений и сопутствующих заболеваний:

1. Предупреждение инвалидизирующих последствий сепсиса.

2. Минимизация ограничений жизнедеятельности, вызванных осложнениями сепсиса: возвращение и начало посещения школы, дошкольного учреждения, начало обучения в колледже и высшей школе.

3. Восстановление нарушенных или утраченных социальных ролей.

4. Снижение тяжести инвалидности.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение

Установлена эффективность некоторых сравнительно простых мер первичной и вторичной профилактики сепсиса [20, 233, 234]:

- пропаганда здорового образа жизни, как основы повышения иммунорезистентности;
- санация полости рта и иных очагов хронической инфекции;
- предупреждение травмы слизистых оболочек и иных тканей;
- соблюдение санитарных требований с целью предупреждения контаминации кожи и слизистых оболочек эндогенной флорой;
- профилактика инфицирования ожоговой поверхности;
- адекватная периоперационная антибиотикопрофилактика хирургических пациентов (при вмешательствах на парадонте, мягких тканях, носоглотке, в торакальной, абдоминальной хирургии, кардиохирургии);

- соблюдение правил постановки и ухода за катетерами (сосудистыми, мочевыми) с максимально ранним их удалением при исчезновении необходимости в их дальнейшем использовании;
- соблюдение принципов гигиены рук медицинскими работниками и посетителями;
- изоляция в стационаре пациентов, колонизированных экстремально- и панрезистентными микроорганизмами, с выделением отдельного медицинского персонала для оказания им медицинской помощи;
- вакцинация пациентов высокого риска (например, пациентов с первичными иммунодефицитами, аспленией и др.);
- тестирование методик селективной деконтаминации полости рта по данным «СТРЕПТО-ТЕСТА» (при повторных ангинах или обострениях хронического тонзиллита, высоких значениях антистрептолизина О).

Диспансеризация пациентов с сепсисом

Диспансерное наблюдение представляет собой необходимое обследование детей и подростков, перенесших сепсис, страдающих какими либо осложнениями или последствиями этого заболевания, перешедшими в хронические заболевания или функциональные расстройства, проводимое с определенной периодичностью в целях своевременного выявления, предупреждения осложнений, обострений заболеваний, их профилактики и осуществления медицинской реабилитации указанных лиц, проводимое в порядке, установленном соответствующими приказами.

При диспансеризации детей и подростков «реконвалесцентов сепсиса» целесообразно ориентироваться на Приказ Министерства здравоохранения РФ от 16 мая 2019 г. № 302н «Об утверждении Порядка прохождения несовершеннолетними диспансерного наблюдения, в том числе в период обучения и воспитания в образовательных организациях»; ст. 46 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (Собрание законодательства Российской Федерации, 2011, № 48, ст. 6724; 2013, № 48, ст. 6165; 2016, № 27, ст. 4219).

Диспансерное наблюдение за детьми и подростками, перенесшими сепсис, проводят медицинские работники медицинской организации или структурного подразделения иной организации, осуществляющей медицинскую деятельность, где несовершеннолетний получает первичную медико-санитарную помощь. В диспансеризации участвуют врач-педиатр, врач-педиатр участковый, врач общей практики (семейный врач), врач-специалисты (по профилю заболевания/состояния несовершеннолетнего); фельдшер фельдшерско-акушерского пункта или фельдшерского здравпункта, если руководителем медицинской организации ему поручены отдельные функции лечащего врача, в том числе по проведению диспансерного наблюдения несовершеннолетних

(п. 8, подпункты 1–3 «Порядка прохождения несовершеннолетними диспансерного наблюдения, в том числе в период обучения и воспитания в образовательных организациях», утвержденного Приказом Министерства здравоохранения РФ от 16 мая 2019 г. № 302н).

Наличие оснований для проведения диспансерного наблюдения, группа диспансерного наблюдения, его длительность, периодичность диспансерных приемов (осмотров, консультаций), объем обследования, профилактических, лечебных и реабилитационных мероприятий определяются медицинским работником в соответствии с порядками оказания медицинской помощи по отдельным ее профилям, заболеваниям или состояниям (группам заболеваний или состояний), на основе клинических рекомендаций, с учетом стандартов медицинской помощи при поражении определенных органов и систем, а также от состояния здоровья несовершеннолетнего, стадии, степени выраженности и индивидуальных особенностей течения сепсиса в остром периоде и его осложнений (состояния), но не реже 1 раза в год.

При проведении диспансерного наблюдения учитываются рекомендации врача-специалиста по профилю заболевания (состояния), содержащиеся в его медицинской документации, в том числе вынесенные по результатам лечения пациентов в стационарных условиях, а также проведенного профилактического медицинского осмотра (п. 8, подпункты 1–3 «Порядка прохождения несовершеннолетними диспансерного наблюдения, в том числе в период обучения и воспитания в образовательных организациях», утвержденного Приказом Министерства здравоохранения РФ от 16 мая 2019 г. № 302н).

В случае невозможности посещения ребенком или подростком, подлежащим диспансерному наблюдению по поводу осложнений перенесенного сепсиса, медицинской организации в связи с тяжестью состояния или нарушением двигательных функций предусмотрено проведение диспансерного осмотра и/или консультации на дому.

Целью диспансеризации реконвалесцентов с сепсисом является:

- достижение целевых значений показателей состояния здоровья в соответствии с клиническими рекомендациями;
- сокращение числа обращений и/или числа госпитализаций по поводу рецидива сепсиса, обострений или осложнений заболевания, по поводу которых дети и подростки (несовершеннолетние) находятся под диспансерным наблюдением;
- контроль эффективности реабилитации детей и подростков, перенесших сепсис и находящихся под диспансерным наблюдением.

6. Организация медицинской помощи при сепсисе у детей

Рекомендация: Медицинская помощь детям с сепсисом и СШ, направленная на первичную стабилизацию состояния, должна осуществляться на всех этапах, начиная с догоспитального, независимо от профиля и особенностей структуры медицинской организации. После стабилизации состояния и нормализации гемодинамических показателей на фоне инфузионной терапии и постоянной инфузии вазотропных препаратов показан максимально ранний перевод ребенка в специализированное педиатрическое ОРИТ, имеющее опыт лечения данной категории пациентов. При оказании помощи ребенку в ОРИТ взрослого многопрофильного стационара оправдано проведение телемедицинских консультаций со специалистами национальных медицинских исследовательских центров. При необходимости следует рассмотреть возможность проведения очной консультации на месте с выполнением необходимых диагностических и терапевтических вмешательств сотрудниками национальных медицинских исследовательских центров.

Показания для госпитализации в медицинскую организацию:

Все пациенты с подтвержденным или подозреваемым сепсисом нуждаются в экстренной госпитализации в стационар. СШ является абсолютным показанием для госпитализации.

Показания для перевода в ОРИТ:

1. Гемодинамические нарушения.
2. Септический шок.
3. Угнетение сознания до уровня сопора.
3. Прогрессирующая дыхательная недостаточность.
4. Необходимость в проведении респираторной поддержки.

5. Необходимость в проведении инвазивной ИВЛ.
6. Необходимость проведения полного парентерального питания.

Показания для выписки пациента из медицинской организации:

1. Полная санация очага инфекции.
2. Отсутствие гемодинамических нарушений.
3. Отсутствие явлений дыхательной недостаточности.
4. Восстановление исходного неврологического статуса.
5. Нормализация всех биохимических констант и показателей гомеостаза.

Обоснование: В настоящее время нет ни одного РКИ, посвященного оценке исходов сепсиса и СШ у детей в зависимости от особенностей организации медицинской помощи. Имеются лишь единичные наблюдательные исследования, где продемонстрирована высокая потребность в переводе детей в стационары III уровня. В частности, F.O. Odetola и соавт. [235] установили, что каждый четвертый ребенок с тяжелым сепсисом или СШ требовал межгоспитальной медицинской эвакуации для оказания специализированной помощи с более широким использованием инвазивных методик и специализированных технологий, при этом они отмечают, что несмотря на более высокую общую смертность и потребление ресурсов среди детей, переведенных в ОРИТ стационаров III уровня, скорректированная смертность и использование ресурсов не различались в зависимости от статуса пациента на момент начала медицинской эвакуации.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№ п/п	Критерии качества специализированной медицинской помощи при сепсисе и септическом шоке (коды по МКБ-10: A41; R57.2)	Оценка выполнения
1.	Выполнена оценка состояния и степени тяжести заболевания по шкале рSOFA не позднее 1 ч от момента установления диагноза	Да/Нет
2.	Выполнен осмотр врачом – анестезиологом-реаниматологом (при оценке рSOFA ≥ 2)	Да/Нет
3.	Выполнен мониторинг жизненно важных функций (ЧСС, ЧД, неинвазивное АД, SpO ₂)	Да/Нет
4.	Выполнено исследование уровня лактата в крови не позднее 1 ч от момента установления диагноза	Да/Нет
5.	Выполнено исследование уровня прокальцитонина в крови не позднее 1 ч от момента поступления в стационар	Да/Нет
6.	Выполнено исследование кислотно-основного состояния крови (рН, PaCO ₂ , PaO ₂ , BE, SB, BB, SaO ₂ , SvO ₂ , Hb не позднее 1 ч от момента поступления в стационар	Да/Нет
7.	Выполнен клинический анализ крови не позднее 1 ч от момента поступления в стационар	Да/Нет
8.	Выполнен анализ крови биохимический общетерапевтический (креатинин, мочевины, лактатдегидрогеназа, общий билирубин, свободный и связанный билирубин, аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, натрий, калий, хлориды, фосфор, общий кальций)	Да/Нет
9.	Выполнен общий анализ мочи не позднее 1 ч от момента поступления	Да/Нет
10.	Выполнено бактериологическое исследование мочи с определением чувствительности возбудителя к антибиотикам и другим лекарственным препаратам (при выявлении лейкоцитурии и/или бактериурии и/или нитритов в моче)	Да/Нет
11.	Выполнено не менее двух заборов проб крови, взятых из вен разных верхних конечностей, с интервалом 30 мин для бактериологического исследования крови на стерильность с определением чувствительности возбудителя к антибиотикам и другим лекарственным препаратам не позднее 1 ч от момента поступления в стационар	Да/Нет
12.	Начата терапия антибактериальными лекарственными препаратами и/или противогрибковыми лекарственными препаратами и/или противовирусными лекарственными препаратами не позднее 1 ч от момента поступления в стационар (при септическом шоке, в зависимости от медицинских показаний и при отсутствии медицинских противопоказаний), не позднее 3 ч при сепсисе (в зависимости от медицинских показаний и при отсутствии медицинских противопоказаний)	Да/Нет
13.	Проведена инфузионная терапия не позднее 45 мин от момента установления диагноза (при гипотензии или уровне лактата ≥ 4 ммоль/л)	Да/Нет
14.	Не использованы лекарственные препараты на основе гидроксипропилкрахмала при инфузионной терапии (при тяжелом сепсисе и септическом шоке)	Да/Нет
15.	Выполнено лечение лекарственными препаратами группы вазопрессоров (при гипотензии, не купируемой инфузионной терапией)	Да/Нет
16.	Выполнена пункция и катетеризация центральной вены (при сохраняющейся гипотензии и необходимости применения вазопрессорных и/или кардиотонических препаратов)	Да/Нет
17.	Выполнена рентгенография органов грудной клетки	Да/Нет
18.	Проведено измерение артериального давления инвазивным методом (при сохраняющейся гипотензии и необходимости применения вазопрессорных и/или кардиотонических препаратов)	Да/Нет
19.	Проведена оценка параметров центральной гемодинамики (СИ, УИ, иОПСС) полученных инвазивными (транспульмональная термодилуция, анализ контура пульсовой волны) и/или неинвазивными (эхокардиография, трансторакальная доплерография) методами исследования	Да/Нет
20.	Выполнено ингаляционное введение кислорода и/или неинвазивная искусственная вентиляция легких и/или искусственная вентиляция легких (при наличии медицинских показаний)	Да/Нет
21.	Выполнено исследование уровня прокальцитонина в крови через 48 ч от момента начала антибактериальной терапии	Да/Нет
22.	Обеспечено возвышенное положение головного конца кровати на 10–45° (при ИВЛ)	Да/Нет
23.	Проведены экстракорпоральные методы лечения (гемодиализация и/или гемосорбция и/или гемодиализ и/или экстракорпоральная мембранная оксигенация) (при наличии медицинских показаний)	Да/Нет
24.	Проведена медицинская эвакуация в специализированное детское отделение анестезиологии и реанимации (для учреждений здравоохранения первого и второго уровня)	Да/Нет
25.	Достигнуто устойчивое восстановление жизненно важных функций	Да/Нет

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лекманов А.У., Миронов П.И. Сепсис в педиатрической практике — пора договариваться // Российский вестник перинатологии и педиатр. 2020. Т. 65, № 3. С. 131–137. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-3-131-137
2. Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B., et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine // Chest. 1992. Vol. 101. No. 6. P. 1644–1655. DOI: 10.1378/chest.101.6.1644
3. Goldstein B., Giroir B., Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics // *Pediatr Crit Care Med*. 2005. Vol. 6. No. 1. P. 2–8. DOI: 10.1097/01.PCC.0000149131.72248.E6
4. Weiss S.L., Fitzgerald J.C., Pappachan J., et al. Sepsis Prevalence, Outcomes, and Therapies (SPROUT) Study Investigators and Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network. Global epidemiology of pediatric severe sepsis: the sepsis prevalence, outcomes, and therapies study // *Am J Respir Crit Care Med*. 2015. Vol. 191. No. 10. P. 1147–115. DOI: 10.1164/rccm.201412-2323OC
5. de Souza D.C., Machado F.R. Epidemiology of Pediatric Septic Shock // *J Pediatr Intensive Care*. 2019. Vol. 8. No. 1. P. 3–10. DOI: 10.1055/s-0038-1676634
6. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) // *JAMA*. 2016. Vol. 315. No. 8. P. 801–810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287
7. Matics T.J., Sanchez-Pinto L.N. Adaptation and validation of a pediatric sequential organ failure assessment score and evaluation of the Sepsis-3 definitions in critically ill children // *JAMA Pediatr*. 2017. Vol. 171. No. 10. e172352. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2017.2352
8. Schlapbach L.J., Straney L., Bellomo R., et al. Prognostic accuracy of age-adapted SOFA, SIRS, PELOD-2, and qSOFA for in-hospital mortality among children with suspected infection admitted to the intensive care unit // *Int Care Med*. 2018. Vol. 44. P. 179–188. DOI: 10.1007/s00134-017-5021-8
9. Davis A.L., Carcillo J.A., Aneja R.K., et al. American College of Critical Care Medicine Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock // *Crit Care Med*. 2017. Vol. 45. No. 9. P. 1061–1093. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002425
10. Rudd K.E., Johnson S.C., Agesa K.M., et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study // *Lancet*. 2020. Vol. 396. P. 200–211. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7
11. Kumar A., Roberts D., Wood K.E., et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock // *Crit Care Med*. 2006. Vol. 34. No. 6. P. 1589–1596. DOI: 10.1097/01.CCM.0000217961.75225.E9
12. Agyeman P.K.A., Schlapbach L.J., Giannoni E., et al. Epidemiology of blood culture-proven bacterial sepsis in children in Switzerland: a population-based cohort study // *Lancet Child Adolesc Health*. 2017. Vol. 1. No. 2. P. 124–133. DOI: 10.1016/S2352-4642(17)30010-X
13. Martischang R., Pires D., Masson-Roy S., et al. Promoting and sustaining a historical and global effort to prevent sepsis: the 2018 World Health Organization SAVE LIVES, Clean Your Hands campaign // *Crit Care*. 2018. Vol. 22. P. 7–9. DOI: 10.1186/s13054-018-2011-3
14. Hotchkiss R.S., Karl I.E. The pathophysiology and treatment of sepsis // *N Engl J Med*. 2003. Vol. 348. No. 2. P. 138–150. DOI: 10.1056/NEJMr021333
15. Legrand M., De Backer D., Dépret F., Ait-Oufella H. Recruiting the microcirculation in septic shock // *Ann Intensive Care*. 2019. Vol. 9. 102. DOI: 10.1186/s13613-019-0577-9
16. Sinert R.H. Fast Five Quiz: Refresh Your Knowledge on Key Aspects of Sepsis // *Medscape*. 2018. Vol. 172. P. 312–314
17. Schlapbach L.J., Kisooson N. Defining pediatric sepsis // *JAMA Pediatr*. 2018. Vol. 172. No. 4. P. 312–314. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2017.5208
18. Balamuth F., Weiss S.L., Neuman M.I., et al. Pediatric severe sepsis in U.S. children's hospitals // *Pediatr Crit Care Med*. 2014. Vol. 15. No. 9. P. 798–805. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000225
19. Boeddha N., Schlapbach N., Driessen G., et al. Mortality and morbidity in community-acquired sepsis in European pediatric intensive care units: a prospective cohort study from the European Childhood Life-threatening Infectious Disease Study (EUCLIDS) // *Crit Care*. 2018. Vol. 22. P. 143. DOI: 10.1186/s13054-018-2052-7
20. Weiss S.L., Peters M.J., Alhazzani W., et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children // *Intensive Care Med*. 2020. Vol. 46. No. 1. P. 10–67. DOI: 10.1007/s00134-019-05878-6
21. Killien E.Y., Farris R.W.D., Watson R.S., et al. Health-Related Quality of Life Among Survivors of Pediatric Sepsis // *Pediatr Crit Care Med*. 2019. Vol. 20. No. 6. P. 501–509. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001886
22. Carlton E.F., Barbaro R.P., Iwashyna T.J., Prescott H.C. Cost of Pediatric Severe Sepsis Hospitalizations // *JAMA Pediatr*. 2019. Vol. 173. No. 10. P. 986–987. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2019.2570
23. Tidswell R., Inada-Kim M., Singer M. Sepsis: the importance of an accurate final diagnosis // *Lancet Respir Med*. 2021. Vol. 9. No. 1. P. 17–18. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30520-8
24. WHO releases new International Classification of Diseases (ICD 11). [Internet]. Доступ по ссылке: [https://www.who.int/news/item/18-06-2018-who-releases-new-international-classification-of-diseases-\(icd-11\)](https://www.who.int/news/item/18-06-2018-who-releases-new-international-classification-of-diseases-(icd-11)).
25. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение / под ред. акад. РАН Б.П. Гельфанда. 4-е изд., доп. и перераб. М.: Медицинское информационное агентство, 2017. 408 с.
26. Evans I.V.R., Phillips G.S., Alpern E.R., et al. Association between the New York sepsis care mandate and in-hospital mortality for pediatric sepsis // *JAMA*. 2018. Vol. 320. No. 4. P. 358–367. DOI: 10.1001/jama.2018.9071
27. Paul R., Melendez E., Stack A., et al. Improving adherence to PALS septic shock guidelines // *Pediatrics*. 2014. Vol. 133. No. 5. P. e1358–e1366. DOI: 10.1542/peds.2013-3871
28. Lane R.D., Funai T., Reeder R., et al. High reliability pediatric septic shock quality improvement initiative and decreasing mortality // *Pediatrics*. 2016. Vol. 138. No. 4. e20154153. DOI: 10.1542/peds.2015-4153

- 29.** Gonsalves W.I., Cornish N., Moore M., et al. Effects of volume and site of blood draw on blood culture results // *J Clin Microbiol.* 2009. Vol. 47. P. 3482–3485. DOI: 10.1128/JCM.02107-08
- 30.** Freedman S.B., Roosevelt G.E. Utility of anaerobic blood cultures in a pediatric emergency department // *Pediatr Emerg Care.* 2004. Vol. 20. No. 7. P. 433–436. DOI: 10.1097/01.pec.0000132215.57976.99
- 31.** Попов Д.А., Надточей Е.А., Вострикова Т.Ю., Овсеенко С.Т. Ускоренные методы идентификации положительных гемокультур с применением MALDI-ToF масс-спектрометрии // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2016. Т. 18, № 4. С. 296–307.
- 32.** Schlapbach L.J., MacLaren G., Festa M., et al. Australian & New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Centre for Outcomes & Resource Evaluation (CORE) and Australian & New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Paediatric Study Group: Prediction of pediatric sepsis mortality within 1h of intensive care admission // *Intensive Care Med.* 2017. Vol. 43. P. 1085–1096. DOI: 10.1007/s00134-017-4701-8
- 33.** Schlapbach L.J., MacLaren G., Straney L. Venous vs arterial lactate and 30-day mortality in pediatric sepsis // *JAMA Pediatr.* 2017. Vol. 171. No. 8. P. 813. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2017.1598
- 34.** Scott H.F., Brou L., Deakynе S.J., et al. Association between early lactate levels and 30-day mortality in clinically suspected sepsis in children // *JAMA Pediatr.* 2017. Vol. 171. No. 3. P. 249–255. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2016.3681
- 35.** Nguyen H.B., Rivers E.P., Knoblich B.P., et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock // *Crit Care Med.* 2004. Vol. 32. No. 8. P. 1637–1642. DOI: 10.1097/01.CCM.0000132904.35713.A7
- 36.** Morin L., Ray S., Wilson C., et al. Refractory septic shock in children: a European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care definition. ESPNIC Refractory Septic Shock Definition Taskforce the Infection Systemic Inflammation Sepsis section of ESPNIC // *Intensive Care Med.* 2016. Vol. 42. No. 12. P. 1948–1957. DOI: 10.1007/s00134-016-4574-2
- 37.** Gorgis N., Asselin J.M., Fontana C., et al. Evaluation of the association of early elevated lactate with outcomes in children with severe sepsis or septic shock // *Pediatr Emerg Care.* 2019. Vol. 35. P. 661–665. DOI: 10.1097/PEC.0000000000001021
- 38.** Bai Z., Zhu X., Li M., et al. Effectiveness of predicting in-hospital mortality in critically ill children by assessing blood lactate levels at admission // *BMC Pediatr.* 2014. Vol. 14. P. 83. DOI: 10.1186/1471-2431-14-83
- 39.** Scott H.F., Brou L., Deakynе S.J., et al. Lactate Clearance and Normalization and Prolonged Organ Dysfunction in Pediatric Sepsis // *J Pediatr.* 2016. Vol. 170. P. 149–155. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.11.071
- 40.** Bakker J., Maarten W.N., Jansen T.C. Clinical use of lactate monitoring in critically ill patients // *Annals of Intensive Care.* 2013. Vol. 3. P. 12. DOI: 10.1186/2110-5820-3-12
- 41.** Wong H.R., Cvijanovich N.Z., Anas N., et al. Pediatric sepsis biomarker risk model-II: redefining the pediatric sepsis biomarker risk model with septic shock phenotype // *Crit Care Med.* 2016. Vol. 44. No. 11. P. 2010–2017. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001852
- 42.** Wong H.R., Weiss S.L., Giuliano Jr J.S., et al. Testing the Prognostic Accuracy of the Updated Pediatric Sepsis Biomarker Risk Model // *PLoS ONE.* 2016. Vol. 9. No. 1. e86242. DOI: 10.1371/journal.pone.0086242
- 43.** Wong H.R., Cvijanovich N.Z., Anas N., et al. Improved risk stratification in pediatric septic shock using both protein and mRNA biomarkers. PERSEVERE-XP // *Am J Respir Crit Care Med.* 2017. Vol. 196. No. 4. P. 494–501. DOI: 10.1164/rccm.201701-00660C
- 44.** Wong H.R., Caldwell J.T., Cvijanovich N.Z., et al. Prospective clinical testing and experimental validation of the Pediatric Sepsis Biomarker Risk Model // *Sci Transl Med.* 2019. Vol. 11. No. 518. P. eaax9000. DOI: 10.1126/scitranslmed.aax9000
- 45.** Herberg J.A., Kaforou M., Wright V.J., et al. Diagnostic accuracy of a 2-transcript host RNA signature for discriminating bacterial vs viral infection in febrile children // *JAMA.* 2016. Vol. 316. No. 8. P. 835–845.
- 46.** Raymond S.L., Lopez M.C., Baker H.V., et al. Unique transcriptomic response to sepsis is observed among patients of different age groups // *PLoS One.* 2017. Vol. 12. No. 9. e0184159. DOI: 10.1371/journal.pone.0184159
- 47.** Balamuth F., Alpern E.R., Kan M., et al. Gene expression profiles in children with suspected sepsis // *Ann Emerg Med.* 2020. Vol. 75. No. 6. P. 744–754. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2019.09.020
- 48.** Lamping F., Jack T., Rubsamen N., et al. Development and validation of a diagnostic model for early differentiation of sepsis and non-infectious SIRS in critically ill children — a data-driven approach using machine learning algorithms // *BMC Pediatr.* 2018. Vol. 18. No. 1. P. 112. DOI: 10.1186/s12887-018-1082-2
- 49.** Han Y.Y., Carcillo J.A., Dragotta M.A., et al. Early reversal of pediatric-neonatal septic shock by community physicians is associated with improved outcome // *Pediatrics.* 2003. Vol. 112. No. 4. P. 793–799. DOI: 10.1542/peds.112.4.793
- 50.** Paul R., Neuman M.I., Monuteaux M.C., et al. Adherence to PALS sepsis guidelines and hospital length of stay // *Pediatrics.* 2012. Vol. 130. No. 2. P. e273–e280. DOI: 10.1542/peds.2012-0094
- 51.** Machado F.R., Ferreira E.M., Schippers P., et al. Implementation of sepsis bundles in public hospitals in Brazil: a prospective study with heterogeneous results // *Crit Care.* 2017. Vol. 21. P. 268. DOI: 10.1186/s13054-017-1858-z
- 52.** Balamuth F., Weiss S.L., Fitzgerald J.C., et al. Protocolized treatment is associated with decreased organ dysfunction in pediatric severe sepsis // *Pediatr Crit Care Med.* 2016. Vol. 17. No. 9. P. 817–822. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000858
- 53.** Cruz A.T., Perry A.M., Williams E.A., et al. Implementation of goal-directed therapy for children with suspected sepsis in the emergency department // *Pediatrics.* 2011. Vol. 127. No. 3. P. e758–e766. DOI: 10.1542/peds.2010-2895
- 54.** Kortz T.B., Axelrod D.M., Chisti M.J., et al. Clinical outcomes and mortality before and after implementation of a pediatric sepsis protocol in a limited resource setting: A retrospective cohort study in Bangladesh // *PLoS One.* 2017. Vol. 12. e0181160. DOI: 10.1371/journal.pone.0181160
- 55.** Long E., Babl F.E., Angleley E., et al. A prospective quality improvement study in the emergency department targeting paediatric sepsis // *Arch Dis Child.* 2016. Vol. 101. No. 10. P. 945–950. DOI: 10.1136/archdischild-2015-310234
- 56.** Workman J.K., Ames S.G., Reeder R.W., et al. Treatment of pediatric septic shock with the surviving sepsis campaign guidelines and PICU patient outcomes // *Pediatr Crit Care Med.* 2016. Vol. 17. No. 10. P. e451–e458. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000906
- 57.** Schlapbach L.J., Weiss S.L., Wolf J. Reducing collateral damage from mandates for time to antibiotics in pediatric sepsis—primum

- non nocere // *JAMA Pediatr.* 2019. Vol. 173. No. 5. P. 409–410. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2019.0174
58. Tuuri R.E., Gehrig M.G., Busch C.E., et al. “Beat the Shock Clock”: An interprofessional team improves pediatric septic shock care // *Clin Pediatr (Phila).* 2016. Vol. 55. P. 626–638. DOI: 10.1177/0009922815601984
59. Weiss S.L., Fitzgerald J.C., Balamuth F., et al. Delayed antimicrobial therapy increases mortality and organ dysfunction duration in pediatric sepsis // *Crit Care Med.* 2014. Vol. 42. No. 11. P. 2409–2417. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000509
60. Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Скленова Е.Ю., и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Enterobacterales* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН 2015–2016 // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2019. Т. 21, № 2. С. 147–159. DOI: 10.36488/смас.2019.2.147-159
61. Белобородов В.Б., Брусина Е.Б., Козлов Р.С., и др. Программа СКАТ (стратегия контроля антимикробной терапии) при оказании стационарной медицинской помощи. Российские клинические рекомендации. М.: Перо, 2018. 156 с.
62. Белобородов В.В., Гусаров В.Г., Дехнич А.В., и др. Методические рекомендации «Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами» // *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2020. Т. 17, № 1. С. 52–83. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-16-1-52-83
63. Godbout E.J., Pakyz A.L., Markley J.D., et al. Pediatric antimicrobial stewardship: State of the art // *Curr Infect Dis Rep.* 2018. Vol. 20. P. 39. DOI: 10.1007/s11908-018-0644-7
64. Weiss C.H., Persell S.D., Wunderink R.G., et al. Empiric antibiotic, mechanical ventilation, and central venous catheter duration as potential factors mediating the effect of a checklist prompting intervention on mortality: An exploratory analysis // *BMC Health Serv Res.* 2012. Vol. 12. P. 198. DOI: 10.1186/1472-6963-12-198
65. Weiss C.H., Moazed F., McEvoy C.A. et al. Prompting physicians to address a daily checklist and process of care and clinical outcomes: A single-site study // *Am J Respir Crit Care Med.* 2011. Vol. 184. No. 6. P. 680–686. DOI: 10.1164/rccm.201101-00370C
66. Public Health England: Start Smart - Then Focus. 2015. United Kingdom, Public Health England [Internet]. [Дата обращения 15 марта 2021 г.] Режим доступа: <https://www.gov.uk/government/publications/antimicrobial-stewardship-start-smart-then-focus#history>.
67. Baddour L.M., Wilson W.R., Bayer A.S., et al. American Heart Association Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and Stroke Council: Infective endocarditis in adults: Diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: A scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association // *Circulation.* 2015. Vol. 132. No. 15. P. 1435–1486. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000296
68. Chotiprasitsakul D., Han J.H., Cosgrove S.E., et al. Antibacterial Resistance Leadership Group: Comparing the outcomes of adults with *Enterobacteriaceae* bacteremia receiving short-course versus prolonged-course antibiotic therapy in a multicenter, propensity score-matched cohort // *Clin Infect Dis.* 2018. Vol. 66. No. 2. P. 172–177. DOI: 10.1093/cid/cix767
69. Chong Y.P., Moon S.M., Bang K.M., et al. Treatment duration for uncomplicated *Staphylococcus aureus* bacteremia to prevent relapse: Analysis of a prospective observational cohort study // *Antimicrob Agents Chemother.* 2013. Vol. 57. P. 1150–1156. DOI: 10.1128/AAC.01021-12
70. Lehrnbecher T., Robinson P., Fisher B., et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients: 2017 update // *J Clin Oncol.* 2017. Vol. 35. No. 18. P. 2082–2094. DOI: 10.1200/JCO.2016.71.7017
71. Meisner M. Procalcitonin (PCT) A new, innovative infection parameter. Biochemical and clinical aspects. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2000. 196 p.
72. Schuetz P., Briel M., Christ-Crain M., et al. Procalcitonin to guide initiation and duration of antibiotic treatment in acute respiratory infections: an individual patient data meta-analysis // *Clin Infect Dis.* 2012. Vol. 55. No. 5. P. 651–662. DOI: 10.1093/cid/cis464
73. Prkno A., Wacker C., Brunkhorst F.M., Schlattmann P. Procalcitonin guided therapy in intensive care unit patients with severe sepsis and septic shock — a systematic review and meta-analysis // *Crit Care.* 2013. Vol. 17. No. 6. R291. DOI: 10.1186/cc13157
74. Downes K.J., Fitzgerald J.C., Schriver E., et al. Implementation of a pragmatic biomarker-driven algorithm to guide antibiotic use in the pediatric intensive care unit: the Optimizing Antibiotic Strategies in Sepsis (OASIS) II Study // *J Pediatr Infect Dis Soc.* 2020. Vol. 9. No. 1. P. 36–43. DOI: 10.1093/jpids/piy113
75. Schuetz P., Chiappa V., Briel M., Greenwald J.L. Procalcitonin algorithms for antibiotic therapy decisions: a systematic review of randomized controlled trials and recommendations for clinical algorithms // *Arch Intern Med.* 2011. Vol. 171. No. 15. P. 1322–1331. DOI: 10.1001/archinternmed.2011.318
76. Petel D., Winters N., Gore G.C., et al. Use of C-reactive protein to tailor antibiotic use: a systematic review and meta-analysis // *BMJ Open.* 2018. Vol. 8. No. 12. P. e022133. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-022133
77. Hagedoorn N.N., Borensztajn D., Nijman R.G., et al. Development and validation of a prediction model for invasive bacterial infections in febrile children at European Emergency Departments: MOFICHE, a prospective observational study // *Arch Dis Child.* 2020. archdischild-2020-319794. DOI: 10.1136/archdischild-2020-319794
78. Lagunes L., Encina B., Ramirez-Estrada S. Current understanding in source control management in septic shock patients: A review // *Ann Transl Med.* 2016. Vol. 4. No. 17. P. 330. DOI: 10.21037/atm.2016.09.02
79. Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W., et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016 // *Intensive Care Med.* 2017. Vol. 43. P. 304–377. DOI: 10.1007/s00134-017-4683-6
80. Schlapbach L.J., Straney L., Alexander J., et al. ANZICS Paediatric Study Group: Mortality related to invasive infections, sepsis, and septic shock in critically ill children in Australia and New Zealand, 2002–13: A multicentre retrospective cohort study // *Lancet Infect Dis.* 2015. Vol. 15. P. 46–54. DOI: 10.1016/S1473-3099(14)71003-5
81. Fustes-Morales A., Gutierrez-Castrellon P., Duran-Mckinster C., et al. Necrotizing fasciitis: Report of 39 pediatric cases // *Arch Dermatol.* 2002. Vol. 138. No. 7. P. 893–899. DOI: 10.1001/archderm.138.7.893
82. Endorf F.W., Garrison M.M., Klein M.B., et al. Characteristics, therapies, and outcome of children with necrotizing soft tissue

- infections // *Pediatr Infect Dis J*. 2012. Vol. 31. No. 3. P. 221–223. DOI: 10.1097/INF.0b013e3182456f02
- 83.** Vasudevan C., Oddie S.J., McGuire W. Early removal versus expectant management of central venous catheters in neonates with bloodstream infection // *Cochrane Database Syst Rev*. 2016. Vol. 4. No. 4. CD008436. DOI: 10.1002/14651858
- 84.** Rodriguez D., Park B.J., Almirante B., et al. Barcelona Candidemia Project Study Group: Impact of early central venous catheter removal on outcome in patients with candidaemia // *Clin Microbiol Infect*. 2007. Vol. 13. No. 8. P. 788–793. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2007.01758.x
- 85.** Santhanam I., Sangareddi S., Venkataraman S., et al. A prospective randomized controlled study of two fluid regimens in the initial management of septic shock in the emergency department // *Pediatr Emerg Care*. 2008. Vol. 24. No. 10. P. 647–655. DOI: 10.1097/PEC.0b013e31818844cf
- 86.** Inwald D.P., Canter R., Woolfall K., et al. Restricted fluid bolus volume in early septic shock: Results of the Fluids in Shock pilot trial // *Arch Dis Child*. 2019. Vol. 104. No. 5. P. 426–431. DOI: 10.1136/archdischild-2018-314924
- 87.** Sankar J., Javed M.D., Sankar M., et al. Fluid bolus over 15–20 versus 5–10 minutes each in the first hour of resuscitation in children with septic shock: A randomized controlled trial // *Pediatr Crit Care Med*. 2017. Vol. 18. No. 10. P. e435–e445. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001269
- 88.** Arian A.A.A., Zappitelli M., Goldstein S.L., et al. Fluid overload is associated with impaired oxygenation and morbidity in critically ill children // *Pediatr Crit Care Med*. 2012. Vol. 13. No. 3. P. 253–258. DOI: 10.1097/PCC.0b013e31822882a3
- 89.** Alobaidi R., Morgan C., Basu R.K., et al. Association between fluid balance and outcomes in critically ill children: A systematic review and meta-analysis // *JAMA Pediatr*. 2018. Vol. 172. No. 3. P. 257–268. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2017.4540
- 90.** Samransamruajkit R., Uppala R., Pongsanon K., et al. Clinical outcomes after utilizing surviving sepsis campaign in children with septic shock and prognostic value of initial plasma NT-proBNP // *Indian J Crit Care Med*. 2014. Vol. 18. No. 2. P. 70–76. DOI: 10.4103/0972-5229.126075
- 91.** Chen J., Li X., Bai Z., et al. Association of fluid accumulation with clinical outcomes in critically ill children with severe sepsis // *PLoS One*. 2016. Vol. 11. No. 7. P. 1–17. DOI: 10.1371/journal.pone.0160093
- 92.** Fung J.S.T., Akech S., Kisson N., et al. Determining predictors of sepsis at triage among children under 5 years of age in resource-limited settings: A modified Delphi process // *PLoS One*. 2019. Vol. 14. No. 1. P. 1–14. DOI: 10.1371/journal.pone.0211274
- 93.** Maitland K., Kiguli S., Opoka R.O., et al. Mortality after Fluid Bolus in African Children with Severe Infection // *N Engl J Med*. 2011. Vol. 364. No. 26. P. 2483–2495. DOI: 10.1056/NEJMoa1101549
- 94.** Weiss S.L., Keele L., Balamuth F., et al. Crystalloid Fluid Choice and Clinical Outcomes in Pediatric Sepsis: A Matched Retrospective Cohort Study // *J Pediatr Mosby Inc*. 2017. Vol. 182. P. 304–310.e10. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.11.075
- 95.** Emrath E.T., Fortenberry J.D., Travers C., et al. Resuscitation with Balanced Fluids Is Associated with Improved Survival in Pediatric Severe Sepsis // *Crit Care Med*. 2017. Vol. 45. No. 7. P. 1177–1183. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002365
- 96.** Uchimido R., Schmidt E.P., Shapiro N.I. The glycocalyx: a novel diagnostic and therapeutic target in sepsis // *Crit Care Critical Care*. 2019. Vol. 23. No. 1. P. 16. DOI: 10.1186/s13054-018-2292-6
- 97.** Becker B.F., Chappell D., Bruegger D., et al. Therapeutic strategies targeting the endothelial glycocalyx: Acute deficits, but great potential // *Cardiovasc Res*. 2010. Vol. 87. No. 2. P. 300–310. DOI: 10.1093/cvr/cvq137
- 98.** Hariri G., Joffre J., Deryckere S., et al. Albumin infusion improves endothelial function in septic shock patients: a pilot study // *Intensive Care Med*. 2018. Vol. 44. No. 5. P. 669–671. DOI: 10.1007/s00134-018-5075-2
- 99.** Caironi P., Tognoni G., Masson S., et al. Albumin Replacement in Patients with Severe Sepsis or Septic Shock // *N Engl J Med*. 2014. Vol. 370. No. 15. P. 1412–1421. DOI: 10.1056/NEJMoa1305727
- 100.** Xu J.Y., Chen Q.-H., Xie J.-F., et al. Comparison of the effects of albumin and crystalloid on mortality in adult patients with severe sepsis and septic shock: A meta-analysis of randomized clinical trials // *Crit Care*. 2014. Vol. 18. No. 6. P. 1–8. DOI: 10.1186/s13054-014-0702-y
- 101.** Perner A., Haase N., Guttormsen A.B., et al. Hydroxyethyl Starch 130/0.42 versus Ringer's Acetate in Severe Sepsis // *N Engl J Med*. 2012. Vol. 367. No. 2. P. 124–134. DOI: 10.1056/NEJMoa1204242
- 102.** Brierley J., Peters M.J. Distinct Hemodynamic Patterns of Septic Shock at Presentation to Pediatric Intensive Care // *Pediatrics*. 2008. Vol. 122. No. 4. P. 752–759. DOI: 10.1542/peds.2007-1979
- 103.** Tibby S.M., Hatherill M., Marsh M.J., Murdoch I.A. Clinicians' abilities to estimate cardiac index in ventilated children and infants // *Arch Dis Child*. 1997. Vol. 77. No. 6. P. 516–518. DOI: 10.1136/adc.77.6.516
- 104.** Egan J.R., Festa M., Cole A.D., et al. Clinical assessment of cardiac performance in infants and children following cardiac surgery // *Intensive Care Med*. 2005. Vol. 31. No. 4. P. 568–573. DOI: 10.1007/s00134-005-2569-5
- 105.** Ranjit S., Aram G., Kisson N., et al. Multimodal Monitoring for Hemodynamic Categorization and Management of Pediatric Septic Shock // *Pediatr Crit Care Med*. 2014. Vol. 15. No. 1. P. e17–e26. DOI: 10.1097/PCC.0b013e3182a5589c
- 106.** Pollack M.M., Fields A.I., Ruttimann U.E. Distributions of cardiopulmonary variables in pediatric survivors and nonsurvivors of septic shock // *Crit Care Med*. 1985. Vol. 13. No. 6. P. 454–459. DOI: 10.1097/00003246-198506000-00002
- 107.** Morin L., Kneyber M., Jansen N.G.J., et al. Translational gap in pediatric septic shock management: an ESPNIC perspective // *Ann Int Care*. 2019. Vol. 9. No. 1. P. 73. DOI: 10.1186/s13613-019-0545-4
- 108.** Ranjit S., Natraj R., Kandath S.K., et al. Early norepinephrine decreases fluid and ventilatory requirements in pediatric vasodilatory septic shock // *Indian J Crit Care Med*. 2016. Vol. 20. No. 10. P. 561–569. DOI: 10.4103/0972-5229.192036
- 109.** Permpikul C., Tongyoo S., Viarasilpa T., et al. Early Use of Norepinephrine in Septic Shock Resuscitation (CENSER). A Randomized Trial // *Am J Respir Crit Care Med*. 2019. Vol. 199. No. 9. P. 1097–1105. DOI: 10.1164/rccm.201806-10340C
- 110.** Elbouhy M.A., Soliman M., Gaber A., et al. Early Use of Norepinephrine Improves Survival in Septic Shock: Earlier than Early // *Arch Med Res*. 2019. Vol. 50. No. 6. P. 325–332. DOI: 10.1016/j.arcmed.2019.10.003
- 111.** Wen L., Xu L. The efficacy of dopamine versus epinephrine for pediatric or neonatal septic shock: A meta-analysis of randomized controlled studies // *Ital J Pediatr*. 2020. Vol. 46. No. 1. P. 1–7. DOI: 10.1186/s13052-019-0768-x
- 112.** Russell J.A. Vasopressor therapy in critically ill patients with shock // *Int Care Med*. 2019. Vol. 45. No. 11. P. 1503–1517. DOI: 10.1007/s00134-019-05801-z

- 113.** De Backer D., Biston P., Devriendt J., et al. Comparison of Dopamine and Norepinephrine in the Treatment of Shock // *N Engl J Med.* 2010. Vol. 362. No. 9. P. 779–789. DOI: 10.1056/NEJMoa0907118
- 114.** Азовский Д.К., Лекманов А.У., Пилютик С.Ф. Применение селективного β 1-блокатора атенолола у детей с тяжелой ожоговой травмой // *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии.* 2016. Т. 6, № 3. P. 73–80.
- 115.** Herndon D.N., Hart D.W., Wolf S.E., et al. Reversal of Catabolism by Beta-Blockade after Severe Burns // *N Engl J Med.* 2001. Vol. 345. No. 17. P. 1223–1229. DOI: 10.1056/NEJMoa010342
- 116.** Walsh B.K., Smallwood C.D. Pediatric Oxygen Therapy: A Review and Update // *Respir Care.* 2017. Vol. 62. No. 6. P. 645–661. DOI: 10.4187/respcare.05245
- 117.** Aubier M., Viires N., Syllie G., et al. Respiratory muscle contribution to lactic acidosis in low cardiac output // *Am Rev Respir Dis.* 1982. Vol. 126. No. 4. P. 648–652. DOI: 10.1164/arrd.1982.126.4.648
- 118.** Cheifetz I.M. Invasive and noninvasive pediatric mechanical ventilation // *Respir Care.* 2003. Vol. 48. No. 4. P. 442–453.
- 119.** Pham T., Brochard L.J., Slutsky A.S. Mechanical ventilation: state of the art // *Mayo Clin Proc.* 2017. Vol. 92. No. 9. P. 1382–1400. DOI: 10.1016/j.mayocp.2017.05.004
- 120.** Ghuman A.K., Newth C.J., Khemani R.G. The association between the end tidal alveolar dead space fraction and mortality in pediatric acute hypoxemic respiratory failure // *Pediatr Crit Care Med.* 2012. Vol. 13. No. 1. P. 11–15. DOI: 10.1097/PCC.0b013e3182192c42
- 121.** Khemani R.G., Smith L., Lopez-Fernandez Y.M., et al. Paediatric acute respiratory distress syndrome incidence and epidemiology (PARDIE): an international, observational study // *Lancet Respir Med.* 2019. Vol. 7. No. 2. P. 115–128. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30344-8
- 122.** Jones P., Dauger S., Denjoy I., et al. The effect of atropine on rhythm and conduction disturbances during 322 critical care intubations // *Pediatr Crit Care Med.* 2013. Vol. 14. No. 9. P. e289–e297. DOI: 10.1097/PCC.0b013e31828a8624
- 123.** Jabre P., Avenel A., Combes X., et al. Morbidity related to emergency endotracheal intubation — a substudy of the KETamine SEDation trial // *Resuscitation.* 2011. Vol. 82. No. 5. P. 517–522. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2011.01.015
- 124.** Barois J., Tourneux P. Ketamine and atropine decrease pain for preterm newborn tracheal intubation in the delivery room: An observational pilot study // *Acta Paediatr.* 2013. Vol. 102. No. 2. P. e534–e538. DOI: 10.1111/apa.12413
- 125.** Hall R.W. Anesthesia and analgesia in the NICU // *Clin Perinatol.* 2012. Vol. 39. No. 1. P. 239–254. DOI: 10.1016/j.clp.2011.12.013
- 126.** Nemergut M.E., Yaster M., Colby C.E. Sedation and analgesia to facilitate mechanical ventilation // *Clin Perinatol.* 2013. Vol. 40. No. 3. P. 539–558. DOI: 10.1016/j.clp.2013.05.005
- 127.** Abadesso C., Nunes P., Silvestre C., et al. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure in children // *Pediatr Rep.* 2012. Vol. 4. No. 2. P. e16. DOI: 10.4081/pr.2012.e16
- 128.** Piastra M., De Luca D., Pietrini D., et al. Noninvasive pressure support ventilation in immunocompromised children with ARDS: a feasibility study // *Intensive Care Med.* 2009. Vol. 35. P. 1420–1427. DOI: 10.1007/s00134-009-1558-5
- 129.** Piastra M., De Luca D., Marzano L., et al. The number of failing organs predicts non-invasive ventilation failure in children with ALI/ARDS // *Intensive Care Med.* 2011. Vol. 37. P. 1510–1516. DOI: 10.1007/s00134-011-2308-z
- 130.** Rimensberger P.C., Cheifetz I.M. Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Ventilatory support in children with pediatric acute respiratory distress syndrome: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference // *Pediatr Crit Care Med.* 2015. Vol. 16. No. 1. P. S51–60. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000433
- 131.** Khemani R.G., Smith L.S., Zimmerman J.J., et al. Pediatric acute respiratory distress syndrome: definition, incidence, and epidemiology: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference // *Pediatr Crit Care Med.* 2015. Vol. 5. No. 1. P. S23–40. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000432
- 132.** Kneyber M.C.J., de Luca D., Calderini E., et al. Recommendations for mechanical ventilation of critically ill children from the Paediatric Mechanical Ventilation Consensus Conference (PEMVECC) // *Intensive Care Med.* 2017. Vol. 43. No. 12. P. 1764–1780. DOI: 10.1007/s00134-017-4920-z
- 133.** Александрович Ю.С., Пшениснов К.В. Респираторная поддержка при критических состояниях в педиатрии и неонатологии (руководство для врачей). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 272 с.
- 134.** Лебединский К.М., Мазурок В.А., Нефедов А.В. Основы респираторной поддержки. СПб.: Человек, 2008. 208 с.
- 135.** Newth C.J., Rachman B., Patel N., et al. The use of cuffed versus uncuffed endotracheal tubes in pediatric intensive care // *J Pediatr.* 2004. Vol. 144. No. 3. P. 333–337. DOI: 10.1016/j.jpeds.2003.12.018
- 136.** Weiss M., Dullenkopf A., Fischer J.E., et al. European Paediatric Endotracheal Intubation Study Group: Prospective randomized controlled multi-centre trial of cuffed or uncuffed endotracheal tubes in small children // *Br J Anaesth.* 2009. Vol. 103. No. 6. P. 867–873. DOI: 10.1093/bja/aep290
- 137.** Topjian A.A., Raymond T.T., Atkins D., et al. Part 4: Pediatric Basic and Advanced Life Support: 2020 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care // *Circulation.* 2020. Vol. 142. No. 16, suppl 2. P. S469–S523. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000918
- 138.** Abdelsalam M., Cheifetz I.M. Goal-directed therapy for severely hypoxic patients with acute respiratory distress syndrome: Permissive hypoxemia // *Respir Care.* 2010. Vol. 55. No. 11. P. 1483–1490.
- 139.** Randolph A.G. Management of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome in children // *Crit Care Med.* 2009. Vol. 37. No. 8. P. 2448–2454. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181aee5dd
- 140.** Santini A., Protti A., Langer T., et al. Prone position ameliorates lung elastance and increases functional residual capacity independently from lung recruitment // *Int Care Med Exp.* 2015. Vol. 3. P. 55. DOI: 10.1186/s40635-015-0055-0
- 141.** Macrae D.J., Field D., Mercier J.C., et al. Inhaled nitric oxide therapy in neonates and children: reaching a European consensus // *Intensive Care Med.* 2004. Vol. 30. P. 372–380. DOI: 10.1007/s00134-003-2122-3
- 142.** National Heart, Lung and Blood Institute PETAL Clinical Trials Network, et al. Early Neuromuscular Blockade in the Acute Respiratory Distress Syndrome // *N Engl J Med.* 2019. Vol. 380. No. 21. P. 1997–2008. DOI: 10.1056/NEJMoa1901686
- 143.** Mikhailov T.A., Kuhn E.M., Manzi J., et al. Early enteral nutrition is associated with lower mortality in critically ill children // *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2014. Vol. 38. No. 4. P. 459–466. DOI: 10.1177/0148607113517903
- 144.** Prakash V., Parameswaran N., Biswal N. Early versus late enteral feeding in critically ill children: a randomized controlled trial // *Int Care*

- Med. 2016. Vol. 42. P. 481–482. DOI: 10.1007/s00134-015-4176-4
- 145.** Manaf A.Z., Kassim N., Hamzaid N.H., Razali N.H. Delivery of enteral nutrition for critically ill children // *Nutr Diet.* 2013. Vol. 70. P. 120–125. DOI: 10.1111/1747-0080.12007
- 146.** Bagci S., Keles E., Girgin F., et al. Early initiated feeding versus early reached target enteral nutrition in critically ill children: an observational study in pediatric intensive care units in Turkey // *JPediatr Child Health.* 2018. Vol. 54. P. 480–486. DOI: 10.1111/jpc.13810
- 147.** Mikhailov T.A., Gertz S.J., Kuhn E.M., et al. Early enteral nutrition is associated with significantly lower hospital charges in critically ill children // *JPEN J Parenter Enter Nutr.* 2018. Vol. 42. P. 920–925. DOI: 10.1002/jpen.1025
- 148.** Carpenito K.R., Prusinski R., Kirchner K., et al. Results of a feeding protocol in patients undergoing the hybrid procedure // *Pediatr Cardiol.* 2016. Vol. 37. P. 852–859. DOI: 10.1007/s00246-016-1359-x
- 149.** Лекманов А.У., Ерпулева Ю.В. Раннее энтеральное питание при критических состояниях у детей // *Вестник интенсивной терапии.* 2012. № 3. С. 53–55.
- 150.** Mehta N.M., Bechard L.J., Zurakowski D., et al. Adequate enteral protein intake is inversely associated with 60-d mortality in critically ill children: a multicenter, prospective, cohort study // *Am J Clin Nutr.* 2015. Vol. 102. No. 1. P. 199–206. DOI: 10.3945/ajcn.114.104893
- 151.** Jotterand C.C., Laure D.J., Longchamp D., et al. How much protein and energy are needed to equilibrate nitrogen and energy balances in ventilated critically ill children? // *Clin Nutr.* 2016. Vol. 35. No. 2. P. 460–467. DOI: 10.1016/j.clnu.2015.03.015
- 152.** Wong J.J., Han W.M., Sultana R., et al. Nutrition delivery affects outcomes in pediatric acute respiratory distress syndrome // *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2017. Vol. 41. No. 6. P. 1007–1013. DOI: 10.1177/0148607116637937
- 153.** Rajalakshmi I., Arun B. What do we know about optimal nutritional strategies in children with pediatric acute respiratory distress syndrome? // *Ann Transl Med.* 2019. Vol. 7. No. 19. P. 510–518. DOI: 10.21037/atm.2019.08.25
- 154.** Panchal A.K., Manzi J., Connolly S., et al. Safety of enteral feedings in critically ill children receiving vasoactive agents // *JPEN J Parenter Enter Nutr.* 2016. Vol. 40. No. 2. P. 236–241. DOI: 10.1177/0148607114546533
- 155.** King W., Petrillo T., Pettignano R. Enteral nutrition and cardiovascular medications in the pediatric intensive care unit // *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2004. Vol. 28. No. 5. P. 334–338. DOI: 10.1177/0148607104028005334
- 156.** López-Herce J., Santiago M.J., Sánchez C., et al. Risk factors for gastrointestinal complications in critically ill children with transpyloric enteral nutrition // *Eur J Clin Nutr.* 2008. Vol. 62. P. 395–400. DOI: 10.1038/sj.ejcn.1602710
- 157.** Mehta N.M. Feeding the Gut During Critical Illness — It Is About Time // *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* May. 2014. Vol. 38. No. 4. P. 410–414. DOI: 10.1177/0148607114522489
- 158.** Шмаков А.Н., Александрович Ю.С., Степаненко С.М. Нутритивная терапия детей в критических состояниях // *Анестезиология и реаниматология.* 2017. Т. 62, № 1. С. 14–23. DOI: 10.18821/0201-7563-2017-62-1-14-23
- 159.** Meyer R., Harrison S., Sargent S., et al. The impact of enteral feeding protocols on nutritional support in critically ill children // *J Hum Nutr Diet.* 2009. Vol. 22. No. 5. P. 428–436. DOI: 10.1111/j.1365-277X.2009.00994.x
- 160.** Petrillo-Albarano T., Pettignano R., Asfaw M., et al. Use of a feeding protocol to improve nutritional support through early, aggressive, enteral nutrition in the pediatric intensive care unit // *Pediatr Crit Care Med.* 2006. Vol. 7. No. 4. P. 340–344. DOI: 10.1097/01.PCC.0000225371.10446.8F
- 161.** Yoshimura S., Miyazu M., Yoshizawa S., et al. Efficacy of an enteral feeding protocol for providing nutritional support after paediatric cardiac surgery // *Anaesth Intensive Care.* 2015. Vol. 43. No. 5. P. 587–593. DOI: 10.1177/0310057X1504300506
- 162.** Hamilton S., McAleer D.M., Ariagno K., et al. A stepwise enteral nutrition algorithm for critically ill children helps achieve nutrient delivery goals // *Pediatr Crit Care Med.* 2014. Vol. 15. No. 7. P. 583–589. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000179
- 163.** López-Herce J., Mencía S., Sánchez C., et al. Postpyloric enteral nutrition in the critically ill child with shock: a prospective observational study // *Nutr J.* 2008. Vol. 7. P. 6. DOI: 10.1186/1475-2891-7-6
- 164.** Sonmez D.D., Yildiz S. Effect of two different feeding methods on preventing ventilator associated pneumonia in the pediatric intensive care unit (PICU): a randomised controlled study // *Aust Crit Care.* 2016. Vol. 29. P. 139–145. DOI: 10.1016/j.aucc.2015.11.001
- 165.** Лекманов А.У., Рыжов Е.А., Ерпулева Ю.В., Россаус П.А. Опыт энтерального питания через юнальный зонд у детей в критических состояниях // *Анестезиология и реаниматология.* 2012. № 1. С. 41–43.
- 166.** Meert K.L., Daphtary K.M., Metheny N.A. Gastric vs small-bowel feeding in critically ill children receiving mechanical ventilation: a randomized controlled trial // *Chest.* 2004. Vol. 126. No. 3. P. 872–878. DOI: 10.1378/chest.126.3.872
- 167.** Kamat P., Favaloro-Sabatier J., Rogers K., Stockwell J.A. Use of methylene blue spectrophotometry to detect subclinical aspiration in enterally fed intubated pediatric patients // *Pediatr Crit Care Med.* 2008. Vol. 9. No. 3. P. 299–303. DOI: 10.1097/PCC.0b013e318172d500
- 168.** Mehta N.M., Bechard L.J., Zurakowski D., et al. Heyland Adequate enteral protein intake is inversely associated with 60-d mortality in critically ill children: a multicenter, prospective, cohort study // *Am J Clin Nutr.* 2015. Vol. 102. No. 1. P. 199–206.
- 169.** Fizez T., Kerklaan D., Mesotten D., et al. Early versus late parenteral nutrition in critically ill children // *N Engl J Med.* 2016. Vol. 374. P. 1111–1122. DOI: 10.1056/NEJMoa1514762
- 170.** Koletzko B., Bhatia J., Bhutta Z., et al. *Pediatric Nutrition in Practice*, 2nd, revised edition. Basel: Karger, 2015. DOI: 10.1159/isbn.978-3-318-02691-7
- 171.** Koletzko B., Goulet O., Hunt J., et al. 1. Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR) // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005. Vol. 41. No. 2. P. S1–S87
- 172.** Koletzko B., Goulet O., Sobotka L., ed. *Nutritional support in infants, children and adolescents* // *Basics in Clinical Nutrition*, ed 4. Prague: Gelén, 2011. 625–653 p.
- 173.** Ista E., Joosten K. Nutritional assessment and enteral support of critically ill children // *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2005. Vol. 17. No. 4. P. 385–393. DOI: 10.1016/j.ccell.2005.07.011
- 174.** de Menezes F.S., Leite H.P., Nogueira P.C. What are the factors that influence the attainment of satisfactory energy intake in pediatric intensive care unit patients receiving enteral or

- parenteral nutrition? // *Nutrition*. 2013. Vol. 29. No. 1. P. 76–80. DOI: 10.1016/j.nut.2012.04.003
- 175.** Nilesh M.M. Parenteral Nutrition in Critically Ill Children // *N Engl J Med*. 2016. Vol. 374. P. 1190–1192. DOI: 10.1056/NEJMe1601140
- 176.** Лекманов А.У., Ерпулева Ю.В., Суворов С.Г. Практика клинического питания в детских отделениях реанимации и интенсивной терапии: результаты исследования НутриПед-2015 // *Анестезиология и реаниматология*. 2016. Т.61, № 5. С. 376–380. DOI: 10.18821/0201-7563-2016-61-5-376-380
- 177.** Goulet O., Jochum F., Koletzko B. Early or Late Parenteral Nutrition in Critically Ill Children: Practical Implications of the PEPaNIC Trial // *Ann Nutr Metab*. 2017. Vol. 70. P. 34–38. DOI: 10.1159/000455336
- 178.** Koletzko B., Goulet O., Jochum F., Shamir R. Use of parenteral nutrition in the pediatric ICU: should we panic because of PEPaNIC // *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2017. Vol. 20. No. 3. P. 201–203. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000371
- 179.** Peters M.J., Argente A., Festa M., et al. The intensive care medicine clinical research agenda in paediatrics // *Int Care Med*. 2017. Vol. 43. No. 9. P. 1210–1224. DOI: 10.1007/s00134-017-4729-9
- 180.** Mehta N.M., Skillman H.E., Irving S.Y., et al. Goday, and Carol Braunschweig Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Pediatric Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition // *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2017. Vol. 41. No. 5. P. 706–742. DOI: 10.1177/0148607117711387
- 181.** Kawai Y., Cornell T.T., Cooley E.G., et al. Therapeutic Plasma Exchange May Improve Hemodynamics and Organ Failure Among Children With Sepsis-Induced Multiple Organ Dysfunction Syndrome Receiving Extracorporeal Life Support // *Pediatr Crit Care Med*. 2015. Vol. 16. No. 4. P. 366–374. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000351
- 182.** Stahl K., Bikker R., Seeliger B., et al. Effect of Therapeutic Plasma Exchange on Immunoglobulin Deficiency in Early and Severe Septic Shock // *J Int Care Med*. 2020. 088506662096516. DOI: 10.1177/0885066620965169
- 183.** Rimmer E., Houston B.L., Kumar A., et al. The efficacy and safety of plasma exchange in patients with sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis // *Crit Care*. 2014. Vol. 18. No. 6. P. 699. DOI: 10.1186/s13054-014-0699-2
- 184.** Putzu A., Schorer R., Lopez-Delgado J.C., et al. Blood Purification and Mortality in Sepsis and Septic Shock // *Anesthesiology*. 2019. Vol. 131. No. 3. P. 580–593. DOI: 10.1097/ALN.0000000000002820
- 185.** Long E.J., Taylor A., Delzoppo C., et al. A randomised controlled trial of plasma filtration in severe paediatric sepsis // *Crit Care Resusc*. 2013. Vol. 15. No. 3. P. 198–204.
- 186.** Keith P.D., Wells A.H., Hodges J., et al. The therapeutic efficacy of adjunct therapeutic plasma exchange for septic shock with multiple organ failure: a single-center experience // *Critical Care*. 2020. Vol. 24. No. 1. P. 518. DOI: 10.1186/s13054-020-03241-6
- 187.** Knaup H., Stahl K., Schmidt B.M.W., et al. Early therapeutic plasma exchange in septic shock: a prospective open-label nonrandomized pilot study focusing on safety, hemodynamics, vascular barrier function, and biologic markers // *Critical Care*. 2018. Vol. 22. No. 1. P. 285. DOI: 10.1186/s13054-018-2220-9
- 188.** Snow T.A.C., Littlewood S., Corredor C., et al. Effect of Extracorporeal Blood Purification on Mortality in Sepsis: A Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis // *Blood Purification*. 2020. P. 1–11. DOI: 10.1159/000510982
- 189.** Weiss S.L., Peters M.J., Alhazzani W., et al. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children // *Pediatr Crit Care Med*. 2020. Vol. 21. No. 2. P. e52–e106. DOI: 10.1097/pcc.0000000000002198
- 190.** Fayad A.I.I., Buamscha D.G., Ziapponi A. Timing of renal replacement therapy initiation for acute kidney injury // *Meta-Analysis Cochrane Database Syst Rev*. 2018. Vol. 12. No. 12. CD010612. DOI: 10.1002/14651858.CD010612.pub2
- 191.** Guzzo I., de Galasso L., Mir S., et al. Acute dialysis in children: results of a European survey // *J Nephrol*. 2019. Vol. 32. No. 3. P. 445–451. DOI: 10.1007/s40620-019-00606-1
- 192.** Guo X.H., Sun Y.F., Han S.Z., et al. Continuous blood purification in children with severe sepsis. Randomized Controlled Trial // *J Biol Regul Homeost Agents*. 2017. Vol. 31. No. 2. P. 389–394
- 193.** Ярустовский М.Б., Абрамян М.В., Солдаткина А.О., и др. Первый опыт применения селективной ЛПС-адсорбции в комплексной интенсивной терапии детей с грамотрицательным сепсисом после кардиохирургических операций // *Анестезиология и реаниматология*. 2017. Т. 62, № 5. С. 376–381.
- 194.** Maede Y., Ibara S., Tokuhisa T., et al. Polymyxin B-immobilized fiber column direct hemoperfusion and continuous hemodiafiltration in premature neonates with systemic inflammatory response syndrome // *Pediatr Int*. 2016. Vol. 58. No. 11. P. 1176–1182. DOI: 10.1111/ped.13006
- 195.** Nishizaki N., Hara T., Obinata K., et al. Clinical Effects and Outcomes After Polymyxin B-Immobilized Fiber Column Direct Hemoperfusion Treatment for Septic Shock in Preterm Neonates // *Pediatr Crit Care Med*. 2020. Vol. 21. No. 2. P. 156–163. DOI: 10.1097/pcc.0000000000002132
- 196.** Ankawi G., Neri M., Zhang J., et al. Extracorporeal techniques for the treatment of critically ill patients with sepsis beyond conventional blood purification therapy: the promises and the pitfalls // *Crit Care*. 2018. Vol. 22. No. 1. DOI: 10.1186/s13054-018-2181-z
- 197.** Venkatesh B., Finfer S., Cohen J., et al. Adjunctive glucocorticoid therapy in patients with septic shock // *N Engl J Med*. 2018. Vol. 378. No. 9. P. 797–808. DOI: 10.1056/NEJMoa1705835
- 198.** Annane D., Renault A., Brun-Buisson C., et al. Hydrocortisone plus fludrocortisone for adults with septic shock // *N Engl J Med*. 2018. Vol. 378. No. 9. P. 809–818. DOI: 10.1056/NEJMoa1705716
- 199.** Rochwerg B., Oczkowski S.J., Siemieniuk R.A.C., et al. Corticosteroids in sepsis: an updated systematic review and meta-analysis // *Crit Care Med*. 2018. Vol. 46. No. 9. P. 1411–1420. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003262
- 200.** Wong H.R., Cvijanovich N.Z., Anas N., et al. Developing a clinically feasible personalized medicine approach to pediatric septic shock // *Am J Respir Crit Care Med*. 2015. Vol. 191. No. 3. P. 309–315. DOI: 10.1164/rccm.201410-1864OC
- 201.** Agus M.S., Wypij D., Hirshberg E.L., et al. Tight glycemic control in critically ill children // *N Engl J Med*. 2017. Vol. 376. No. 8. P. 729–741. DOI: 10.1056/NEJMoa1612348
- 202.** Macrae D., Grieve R., Allen E., et al. A randomized trial of hyperglycemic control in pediatric intensive care // *N Engl J Med*. 2014. Vol. 370. No. 2. P. 107–118. DOI: 10.1056/NEJMoa1302564
- 203.** Dotson B., Larabell P., Patel J.U., et al. Calcium administration is associated with adverse outcomes in critically ill patients receiving parenteral nutrition: results from a natural experiment created by a calcium gluconate shortage // *Pharmacotherapy*. 2016. Vol. 36. No. 11. P. 1185–1190. DOI: 10.1002/phar.1849

- 204.** Dias C.R., Leite H.P., Nogueira P.C., et al. Ionized hypocalcemia is an early event and is associated with organ dysfunction in children admitted to the intensive care unit // *J Crit Care*. 2013. Vol. 28 No 5. P. 810–815. DOI: 10.1016/j.jcrc.2013.03.019.
- 205.** Karam O., Tucci M., Ducruet T., et al. Red blood cell transfusion thresholds in pediatric patients with sepsis // *Pediatr Crit Care Med*. 2011. Vol. 12. No. 5. P. 512–518. DOI: 10.1097/PCC.0b013e3181fe344b.
- 206.** Hébert P.C., Wells G., Blajchman M.A. et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group // *N Engl J Med*. 1999. Vol. 340. No. 6. P. 409–417. DOI: 10.1056/NEJM199902113400601.
- 207.** Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации (Минздрав России) от 2 апреля 2013 г. № 183н «Об утверждении правил клинического использования донорской крови и (или) ее компонентов». Москва, 2013.
- 208.** Yang L., Stanworth S., Hopewell S., et al. Is fresh-frozen plasma clinically effective? An update of a systematic review of randomized controlled trials // *Transfusion*. 2012. Vol. 52. No. 8. P. 1673–1686; quiz 1673. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2011.03515.x.
- 209.** Karam O., Lacroix J., Robitaille N., et al. Association between plasma transfusions and clinical outcome in critically ill children: a prospective observational study // *Vox Sang*. 2013. Vol. 104. No. 4. P. 342–349. DOI: 10.1111/vox.12009.
- 210.** Du Pont-Thibodeau G., Tucci M., Robitaille N., et al. Platelet transfusions in pediatric intensive care // *Pediatr Crit Care Med*. 2016. Vol. 17. No. 9. P. e420–e429. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000879.
- 211.** Kreymann K.G., de Heer G., Nierhaus A., Kluge S. Use of polyclonal immunoglobulins as adjunctive therapy for sepsis or septic shock // *Crit Care Med*. 2007. Vol. 35. No. 12. P. 2677–2685. DOI: 10.1097/00003246-200712000-00001
- 212.** Kakoullis L., Pantzaris N.D., Platanaki C., et al. The use of IgM-enriched immunoglobulin in adult patients with sepsis // *J Crit Care*. 2018. Vol. 47. P. 30–35. DOI: 10.1016/j.jcrc.2018.06.005
- 213.** Cui J., Wei X., Lv H., et al. The clinical efficacy of intravenous IgM-enriched immunoglobulin (pentaglobin) in sepsis or septic shock: a meta-analysis with trial sequential analysis // *Ann Intensive Care*. 2019. Vol. 9. No. 1. P. 27. DOI: 10.1186/s13613-019-0501-3
- 214.** Aukrust P., Frøland S.S., Liabakk N.B., et al. Release of cytokines, soluble cytokine receptors, and interleukin-1 receptor antagonist after intravenous immunoglobulin administration in vivo // *Blood*. 1994. Vol. 84. No. 7. P. 2136–2143. DOI: 10.1182/blood.V84.7.2136.2136
- 215.** Rieben R., Roos A., Muizert Y., et al. Immunoglobulin M-enriched human intravenous immunoglobulin prevents complement activation in vitro and in vivo in a rat model of acute inflammation // *Blood*. 1999. Vol. 93. No. 3. P. 942–951. DOI: 10.1182/blood.V93.3.942
- 216.** Bermejo-Martín J.F., Rodríguez-Fernández A., Herrán-Monge R., et al. GRECIA Group (Grupo de Estudios y Análisis en Cuidados Intensivos). Immunoglobulins IgG1, IgM and IgA: a synergistic team influencing survival in sepsis // *J Intern Med*. 2014. Vol. 276. No. 4. P. 404–412. DOI: 10.1111/joim.12265
- 217.** Hotchkiss R.S., Monneret G., Payen D. Immunosuppression in sepsis: a novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach // *Lancet Infect Dis*. 2013. Vol. 13. No. 3. P. 260–268. DOI: 10.1016/S1473-3099(13)70001
- 218.** Alejandria M.M., Lansang M.A., Dans L.F., Mantaring J.B. 3rd. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis, severe sepsis and septic shock // *Cochrane Database Syst Rev*. 2013. No. 9. P. CD001090. DOI: 10.1002/14651858.CD001090.pub2
- 219.** El-Nawawy A., El-Kinany H., Hamdy El-Sayed M., et al. Intravenous polyclonal immunoglobulin administration to sepsis syndrome patients: A prospective study in a pediatric intensive care unit // *J Trop Pediatr*. 2005. Vol. 51. No. 5. P. 271–278. DOI: 10.1093/tropej/fmi011
- 220.** Белобородова Н.В., Попов Д.А., Шаталов К.В., и др. Заместительная иммунотерапия под контролем теста на прокальцитонин — новый подход к предупреждению манифестации инфекции в послеоперационном периоде у детей со сложными врожденными пороками сердца // *Детские болезни сердца и сосудов*. 2005. Т. 3. С. 62–68.
- 221.** Popov D., Yaroustovsky M., Lobacheva G. Prevention of infectious complications after heart surgery in children: procalcitonin-guided strategy // *Kardiochir Torakochirurgia Pol*. 2014. Vol. 11. No. 2. P. 140–144. DOI: 10.5114/kitp.2014.43840
- 222.** Kola E., Çelaj E., Bakalli I., et al. Efficacy of an IgM preparation in the treatment of patients with sepsis: a double-blind randomized clinical trial in a pediatric intensive care unit (Original research) // *SEEJPH*. 2014. Vol. 40. No. 1. P. 278. DOI: 10.12908/SEEJPH2014-04
- 223.** Abdullayev E., Kilic O., Bozan G., et al. Clinical, laboratory features and prognosis of children receiving IgM-enriched immunoglobulin (3 days vs. 5 days) as adjuvant treatment for serious infectious disease in pediatric intensive care unit: a retrospective single-center experience (PIGMENT study) // *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2020. Vol. 16. No. 8. P. 1997–2002. DOI: 10.1080/21645515.2019.1711298
- 224.** Berlot G., Vassallo M.C., Busetto N., et al. Relationship between the timing of administration of IgM and IgA enriched immunoglobulins in patients with severe sepsis and septic shock and the outcome: a retrospective analysis // *J Crit Care*. 2012. Vol. 27. No. 2. P. 167–171. DOI: 10.1016/j.jcrc.2011.05.012
- 225.** De Rosa F.G., Corcione S., Tascini C., et al. A position paper on IgM-enriched intravenous immunoglobulin adjunctive therapy in severe acute bacterial infections: the TO-PIRO SCORE proposal // *New Microbiol*. 2019. Vol. 42. No. 3. P. 176–180.
- 226.** Ponnarmeni S., Angurana S.K., Singhi S., et al. Vitamin D deficiency in critically ill children with sepsis // *Paediatr Int Child Health*. 2016. Vol. 36. P. 15–21. DOI: 10.1080/20469047.2015.1109274
- 227.** Reveiz L., Guerrero-Lozano R., Camacho A., et al. Stress ulcer, gastritis, and gastrointestinal bleeding prophylaxis in critically ill pediatric patients: A systematic review // *Pediatr Crit Care Med*. 2010. Vol. 11. No. 1. P. 124–132. DOI: 10.1097/PCC.0b013e3181b80e70
- 228.** Jimenez J., Drees M., Loveridge-Lenza B., et al. Exposure to gastric acid-suppression therapy is associated with health care- and community-associated *Clostridium difficile* infection in children // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015. Vol. 61. No. 2. P. 208–211. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000790
- 229.** Cook D., Heyland D., Griffith L., et al. Risk factors for clinically important upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. Canadian Critical Care Trials Group // *Crit Care Med*. 1999. Vol. 27. No. 12. P. 2812–2817. DOI: 10.1097/00003246-199912000-00034
- 230.** Duerksen D.R. Stress-related mucosal disease in critically ill patients // *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2003. Vol. 17. No. 3. P. 327–344. DOI: 10.1016/S1521-6918(03)00028-3
- 231.** Massicotte P., Julian J.A., Gent M., et al. PROTEKT Study

Group: An open-label randomized controlled trial of low molecular weight heparin for the prevention of central venous line-related thrombotic complications in children: The PROTEKT trial // *Thromb Res*. 2003. Vol. 109. No. 2-3. P. 101–108. DOI: 10.1016/S0049-3848(03)00099-9

232. Епифанов В.А., Ющук Н.Д., Епифанов А.В. Медико-социальная реабилитация после инфекционных заболеваний. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 560 с.

REFERENCES

1. Lekmanov AU, Mironov PI. Pediatric sepsis — time to reach agreement. *Russian Bulletin of perinatology and pediatrics*. 2020; 65(3):131–137. (In Russ.) DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-3-131-137

2. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992;101(6):1644–1655. DOI: 10.1378/chest.101.6.1644

3. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6(1):2–8. DOI: 10.1097/01.PCC.0000149131.72248.E6

4. Weiss SL, Fitzgerald JC, Pappachan J, et al. Sepsis Prevalence, Outcomes, and Therapies (SPROUT) Study Investigators and Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network. Global epidemiology of pediatric severe sepsis: the sepsis prevalence, outcomes, and therapies study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(10):1147–1155. DOI: 10.1164/rccm.201412-2323OC

5. de Souza DC, Machado FR. Epidemiology of Pediatric Septic Shock. *J Pediatr Intensive Care*. 2019;8(1):3–10. DOI: 10.1055/s-0038-1676634

6. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801–810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287

7. Matics TJ, Sanchez-Pinto LN. Adaptation and validation of a pediatric sequential organ failure assessment score and evaluation of the Sepsis-3 definitions in critically ill children. *JAMA Pediatr*. 2017;171(10):e172352. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2017.2352

8. Schlapbach LJ, Straney L, Bellomo R, et al. Prognostic accuracy of age-adapted SOFA, SIRS, PELOD-2, and qSOFA for in-hospital mortality among children with suspected infection admitted to the intensive care unit. *Int Care Med*. 2018;44:179–188. DOI: 10.1007/s00134-017-5021-8

9. Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, et al. American College of Critical Care Medicine Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock. *Crit Care Med*. 2017;45(9):1061–1093. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002425

10. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet*. 2020;396:200–211. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7

11. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*. 2006;34(6):1589–1596. DOI: 10.1097/01.CCM.0000217961.75225.E9

12. Agyeman PKA, Schlapbach LJ, Giannoni E, et al. Epidemiology of blood culture-proven bacterial sepsis in children in Switzerland:

233. Карлов И.А., Горбич Ю.Л., Кулагин А.Е., и др. Сепсис: диагностика, принципы антимикробной и поддерживающей терапии (учебно-методическое пособие). Минск: БГМУ, 2019. 28 с.

234. Seymour C.W., Wiersinga W.J., ed. Handbook of sepsis. Springer, 2018. 268 p. DOI: 10.1007/978-3-319-73506-1

235. Odetola F.O., Gebremariam A. Transfer hospitalizations for pediatric severe sepsis or septic shock: resource use and outcomes // *BMC Pediatr*. 2019. Vol. 19. No. 1. P. 196. DOI: 10.1186/s12887-019-1577-5

a population-based cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2017;1(2):124–133. DOI: 10.1016/S2352-4642(17)30010-X

13. Martischang R, Pires D, Masson-Roy S, et al. Promoting and sustaining a historical and global effort to prevent sepsis: the 2018 World Health Organization SAVE LIVES, Clean Your Hands campaign. *Crit Care*. 2018;22:7–9. DOI: 10.1186/s13054-018-2011-3

14. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med*. 2003;348(2):138–150. DOI: 10.1056/NEJMra021333

15. Legrand M, De Backer D, Dépret F, Ait-Oufella H. Recruiting the microcirculation in septic shock. *Ann Intensive Care*. 2019;9:102. DOI: 10.1186/s13613-019-0577-9

16. Sinert RH. Fast Five Quiz: Refresh Your Knowledge on Key Aspects of Sepsis. *Medscape*. 2018;172:312–314

17. Schlapbach LJ, Kisson N. Defining pediatric sepsis. *JAMA Pediatr*. 2018;172(4):312–314. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2017.5208

18. Balamuth F, Weiss SL, Neuman MI, et al. Pediatric severe sepsis in U.S. children's hospitals. *Pediatr Crit Care Med*. 2014;15(9):798–805. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000225

19. Boeddha N, Schlapbach N, Driessen G, et al. Mortality and morbidity in community-acquired sepsis in European pediatric intensive care units: a prospective cohort study from the European Childhood Life-threatening Infectious Disease Study (EUCLIDS). *Crit Care*. 2018;22:143. DOI: 10.1186/s13054-018-2052-7

20. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Intensive Care Med*. 2020;46(1):10–67. DOI: 10.1007/s00134-019-05878-6

21. Killien EY, Farris RWD, Watson RS, et al. Health-Related Quality of Life Among Survivors of Pediatric Sepsis. *Pediatr Crit Care Med*. 2019;20(6):501–509. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001886

22. Carlton EF, Barbaro RP, Iwashyna TJ, Prescott HC. Cost of Pediatric Severe Sepsis Hospitalizations. *JAMA Pediatr*. 2019;173(10):986–987. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2019.2570

23. Tidswell R, Inada-Kim M, Singer M. Sepsis: the importance of an accurate final diagnosis. *Lancet Respir Med*. 2021;9(1):17–18. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30520-8

24. WHO releases new International Classification of Diseases (ICD 11). [Internet]. Available from: [https://www.who.int/news/item/18-06-2018-who-releases-new-international-classification-of-diseases-\(icd-11\)](https://www.who.int/news/item/18-06-2018-who-releases-new-international-classification-of-diseases-(icd-11)).

25. Gel'fand BR, editor. *Sepsis: klassifikacija, kliniko-dagnosticheskaja koncepcija i lechenie. 4-e izd., dop. i pererab.* Moscow: Medicinskoe informacionnoe agentstvo, 2017. 408 p. (In Russ.)

26. Evans IVR, Phillips GS, Alpern ER, et al. Association between the New York sepsis care mandate and in-hospital mortality for pediatric sepsis. *JAMA*. 2018;320(4):358–367. DOI: 10.1001/jama.2018.9071

27. Paul R, Melendez E, Stack A, et al. Improving adherence to PALS septic shock guidelines. *Pediatrics*. 2014;133(5):e1358–e1366. DOI: 10.1542/peds.2013-3871
28. Lane RD, Funai T, Reeder R, et al. High reliability pediatric septic shock quality improvement initiative and decreasing mortality. *Pediatrics*. 2016;138(4):e20154153. DOI: 10.1542/peds.2015-4153
29. Gonsalves WI, Cornish N, Moore M, et al. Effects of volume and site of blood draw on blood culture results. *J Clin Microbiol*. 2009;47:3482–3485. DOI: 10.1128/JCM.02107-08
30. Freedman SB, Roosevelt GE. Utility of anaerobic blood cultures in a pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care*. 2004;20(7):433–436. DOI: 10.1097/01.pec.0000132215.57976.99
31. Popov DA, Nadochey EA, Vostrikova TYu, Ovseenko ST. Accelerated Techniques of Pathogen Identification from Positive Blood Cultures by MALDI-TOF Mass Spectrometry. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2016;18(4):296–307. (In Russ.)
32. Schlapbach LJ, MacLaren G, Festa M, et al. Australian & New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Centre for Outcomes & Resource Evaluation (CORE) and Australian & New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Paediatric Study Group: Prediction of pediatric sepsis mortality within 1h of intensive care admission. *Intensive Care Med*. 2017;43:1085–1096. DOI: 10.1007/s00134-017-4701-8
33. Schlapbach LJ, MacLaren G, Straney L. Venous vs arterial lactate and 30-day mortality in pediatric sepsis. *JAMA Pediatr*. 2017;171(8):813. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2017.1598
34. Scott HF, Brou L, Deakynne SJ, et al. Association between early lactate levels and 30-day mortality in clinically suspected sepsis in children. *JAMA Pediatr*. 2017;171(3):249–255. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2016.3681
35. Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2004;32(8):1637–1642. DOI: 10.1097/01.CCM.0000132904.35713.A7
36. Morin L, Ray S, Wilson C, et al. Refractory septic shock in children: a European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care definition. ESPNIC Refractory Septic Shock Definition Taskforce the Infection Systemic Inflammation Sepsis section of ESPNIC. *Intensive Care Med*. 2016;42(12):1948–1957. DOI: 10.1007/s00134-016-4574-2
37. Gorgis N, Asselin JM, Fontana C, et al. Evaluation of the association of early elevated lactate with outcomes in children with severe sepsis or septic shock. *Pediatr Emerg Care*. 2019;35:661–665. DOI: 10.1097/PEC.0000000000001021
38. Bai Z, Zhu X, Li M, et al. Effectiveness of predicting in-hospital mortality in critically ill children by assessing blood lactate levels at admission. *BMC Pediatr*. 2014;14:83. DOI: 10.1186/1471-2431-14-83
39. Scott HF, Brou L, Deakynne SJ, et al. Lactate Clearance and Normalization and Prolonged Organ Dysfunction in Pediatric Sepsis. *J Pediatr*. 2016;170:149–55.e1-4. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.11.071
40. Bakker J, Maarten WN, Jansen TC. Clinical use of lactate monitoring in critically ill patients. *Annals of Intensive Care*. 2013;3:12. DOI: 10.1186/2110-5820-3-12
41. Wong HR, Cvijanovich NZ, Anas N, et al. Pediatric sepsis biomarker risk model-II: redefining the pediatric sepsis biomarker risk model with septic shock phenotype. *Crit Care Med*. 2016;44(11):2010–2017. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001852
42. Wong HR, Weiss SL, Giuliano Jr JS, et al. Testing the Prognostic Accuracy of the Updated Pediatric Sepsis Biomarker Risk Model. *PLoS ONE*. 2016;9(1):e86242. DOI: 10.1371/journal.pone.0086242
43. Wong HR, Cvijanovich NZ, Anas N, et al. Improved risk stratification in pediatric septic shock using both protein and mRNA biomarkers. PERSEVERE-XP. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(4):494–501. DOI: 10.1164/rccm.201701-00660C
44. Wong HR, Caldwell JT, Cvijanovich NZ, et al. Prospective clinical testing and experimental validation of the Pediatric Sepsis Biomarker Risk Model. *Sci Transl Med*. 2019;11(518):eaax9000. DOI: 10.1126/scitranslmed.aax9000
45. Herberg JA, Kaforou M, Wright VJ, et al. Diagnostic accuracy of a 2-transcript host RNA signature for discriminating bacterial vs viral infection in febrile children. *JAMA*. 2016;316(8):835–845.
46. Raymond SL, Lopez MC, Baker HV, et al. Unique transcriptomic response to sepsis is observed among patients of different age groups. *PLoS One*. 2017;12(9):e0184159. DOI: 10.1371/journal.pone.0184159
47. Balamuth F, Alpern ER, Kan M, et al. Gene expression profiles in children with suspected sepsis. *Ann Emerg Med*. 2020;75(6):744–754. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2019.09.020
48. Lamping F, Jack T, Rubsam N, et al. Development and validation of a diagnostic model for early differentiation of sepsis and non-infectious SIRS in critically ill children — a data-driven approach using machine learning algorithms. *BMC Pediatr*. 2018;18(1):112. DOI: 10.1186/s12887-018-1082-2
49. Han YY, Carcillo JA, Dragotta MA, et al. Early reversal of pediatric-neonatal septic shock by community physicians is associated with improved outcome. *Pediatrics*. 2003;112(4):793–799. DOI: 10.1542/peds.112.4.793
50. Paul R, Neuman MI, Monuteaux MC, et al. Adherence to PALS sepsis guidelines and hospital length of stay. *Pediatrics*. 2012;130(2):e273–e280. DOI: 10.1542/peds.2012-0094
51. Machado FR, Ferreira EM, Schippers P, et al. Implementation of sepsis bundles in public hospitals in Brazil: a prospective study with heterogeneous results. *Crit Care*. 2017;21:268. DOI: 10.1186/s13054-017-1858-z
52. Balamuth F, Weiss SL, Fitzgerald JC, et al. Protocolized treatment is associated with decreased organ dysfunction in pediatric severe sepsis. *Pediatr Crit Care Med*. 2016;17(9):817–822. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000858
53. Cruz AT, Perry AM, Williams EA, et al. Implementation of goal-directed therapy for children with suspected sepsis in the emergency department. *Pediatrics*. 2011;127(3):e758–e766. DOI: 10.1542/peds.2010-2895
54. Kortz TB, Axelrod DM, Chisti MJ, et al. Clinical outcomes and mortality before and after implementation of a pediatric sepsis protocol in a limited resource setting: A retrospective cohort study in Bangladesh. *PLoS One*. 2017;12:e0181160. DOI: 10.1371/journal.pone.0181160
55. Long E, Babl FE, Angleley E, et al. A prospective quality improvement study in the emergency department targeting paediatric sepsis. *Arch Dis Child*. 2016;101(10):945–950. DOI: 10.1136/archdischild-2015-310234
56. Workman JK, Ames SG, Reeder RW, et al. Treatment of pediatric septic shock with the surviving sepsis campaign guidelines and PICU patient outcomes. *Pediatr Crit Care Med*. 2016;17(10):e451–e458. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000906

57. Schlapbach LJ, Weiss SL, Wolf J. Reducing collateral damage from mandates for time to antibiotics in pediatric sepsis—primum non nocere. *JAMA Pediatr.* 2019;173(5):409–410. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2019.0174
58. Tuuri RE, Gehrig MG, Busch CE, et al. “Beat the Shock Clock”: An interprofessional team improves pediatric septic shock care. *Clin Pediatr (Phila).* 2016;55:626–638. DOI: 10.1177/0009922815601984
59. Weiss SL, Fitzgerald JC, Balamuth F, et al. Delayed antimicrobial therapy increases mortality and organ dysfunction duration in pediatric sepsis. *Crit Care Med.* 2014;42(11):2409–2417. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000509
60. Sukhorukova MV, Edelstein MV, Skleenova EYu, et al. Antimicrobial resistance of nosocomial *Enterobacteriales* isolates in Russia: results of multicenter epidemiological study “MARATHON 2015–2016”. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy.* 2019;21(2):147–159. (In Russ.)
61. Beloborodov VB, Brusina EB, Kozlov RS, et al. *Programma SKAT (strategija kontrolja antimikrobnoj terapii) pri okazanii stacionarnoj medicinskoj pomoshhi. Rossijskie klinicheskie rekomendacii.* Moscow: Pero Publ., 2018. 156 p. (In Russ.)
62. Beloborodov VB, Gusarov VG, Dekhnich AV, et al. Guidelines of the Association of Anesthesiologists-Intensivists, the Interregional Non-Governmental Organization Alliance of Clinical Chemotherapists and Microbiologists, the Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (IACMAC), and NGO Russian Sepsis Forum Diagnostics and antimicrobial therapy of the infections caused by multiresistant microorganisms. *Messenger of anesthesiology and resuscitation.* 2020;17(1):52–83. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2020-16-1-52-83
63. Godbout EJ, Pakyz AL, Markley JD, et al. Pediatric antimicrobial stewardship: State of the art. *Curr Infect Dis Rep.* 2018;20:39. DOI: 10.1007/s11908-018-0644-7
64. Weiss CH, Persell SD, Wunderink RG, et al. Empiric antibiotic, mechanical ventilation, and central venous catheter duration as potential factors mediating the effect of a checklist prompting intervention on mortality: An exploratory analysis. *BMC Health Serv Res.* 2012;12:198. DOI: 10.1186/1472-6963-12-198
65. Weiss CH, Moazed F, McEvoy CA, et al. Prompting physicians to address a daily checklist and process of care and clinical outcomes: A single-site study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(6):680–686. DOI: 10.1164/rccm.201101-00370C
66. Public Health England: Start Smart - Then Focus. 2015. United Kingdom, Public Health England [Internet]. [Cited 15 March 2021] Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/antimicrobial-stewardship-start-smart-then-focus#history>.
67. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. American Heart Association Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and Stroke Council: Infective endocarditis in adults: Diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: A scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation.* 2015;132(15):1435–1486. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000296
68. Chotiprasitsakul D, Han JH, Cosgrove SE, et al. Antibacterial Resistance Leadership Group: Comparing the outcomes of adults with *Enterobacteriaceae* bacteremia receiving short-course versus prolonged-course antibiotic therapy in a multicenter, propensity score-matched cohort. *Clin Infect Dis.* 2018;66(2):172–177. DOI: 10.1093/cid/cix767
69. Chong YP, Moon SM, Bang KM, et al. Treatment duration for uncomplicated *Staphylococcus aureus* bacteremia to prevent relapse: Analysis of a prospective observational cohort study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57:1150–1156. DOI: 10.1128/AAC.01021-12
70. Lehrnbecher T, Robinson P, Fisher B, et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients: 2017 update. *J Clin Oncol.* 2017;35(18):2082–2094. DOI: 10.1200/JCO.2016.71.7017
71. Meisner M. *Procalcitonin (PCT) A new, innovative infection parameter. Biochemical and clinical aspects.* Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2000. 196 p.
72. Schuetz P, Briel M, Christ-Crain M, et al. Procalcitonin to guide initiation and duration of antibiotic treatment in acute respiratory infections: an individual patient data meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2012;55(5):651–662. DOI: 10.1093/cid/cis464
73. Prkno A, Wacker C, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin guided therapy in intensive care unit patients with severe sepsis and septic shock - a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2013;17(6):R291. DOI: 10.1186/cc13157
74. Downes KJ, Fitzgerald JC, Schriver E, et al. Implementation of a pragmatic biomarker-driven algorithm to guide antibiotic use in the pediatric intensive care unit: the Optimizing Antibiotic Strategies in Sepsis (OASIS) II Study. *J Pediatr Infect Dis Soc.* 2020;9(1):36–43. DOI: 10.1093/jpids/piy113
75. Schuetz P, Chiappa V, Briel M, Greenwald JL. Procalcitonin algorithms for antibiotic therapy decisions: a systematic review of randomized controlled trials and recommendations for clinical algorithms. *Arch Intern Med.* 2011;171(15):1322–1331. DOI: 10.1001/archinternmed.2011.318
76. Petel D, Winters N, Gore GC, et al. Use of C-reactive protein to tailor antibiotic use: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2018;8(12):e022133. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-022133
77. Hagedoorn NN, Borensztajn D, Nijman RG, et al. Development and validation of a prediction model for invasive bacterial infections in febrile children at European Emergency Departments: MOFICHE, a prospective observational study. *Arch Dis Child.* 2020:archdischild-2020-319794. DOI: 10.1136/archdischild-2020-319794
78. Lagunes L, Encina B, Ramirez-Estrada S. Current understanding in source control management in septic shock patients: A review. *Ann Transl Med.* 2016;4(17):330. DOI: 10.21037/atm.2016.09.02
79. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43:304–377. DOI: 10.1007/s00134-017-4683-6
80. Schlapbach LJ, Straney L, Alexander J, et al. ANZICS Paediatric Study Group: Mortality related to invasive infections, sepsis, and septic shock in critically ill children in Australia and New Zealand, 2002–13: A multicentre retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2015;15:46–54. DOI: 10.1016/S1473-3099(14)71003-5
81. Fustes-Morales A, Gutierrez-Castrellon P, Duran-Mckinster C, et al. Necrotizing fasciitis: Report of 39 pediatric cases. *Arch Dermatol.* 2002;138(7):893–899. DOI: 10.1001/archderm.138.7.893
82. Endorf FW, Garrison MM, Klein MB, et al. Characteristics, therapies, and outcome of children with necrotizing soft

- tissue infections. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31(3):221–223. DOI: 10.1097/INF.0b013e3182456f02
- 83.** Vasudevan C, Oddie SJ, McGuire W. Early removal versus expectant management of central venous catheters in neonates with bloodstream infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;4(4):CD008436. DOI: 10.1002/14651858
- 84.** Rodriguez D, Park BJ, Almirante B, et al. Barcelona Candidemia Project Study Group: Impact of early central venous catheter removal on outcome in patients with candidaemia. *Clin Microbiol Infect.* 2007;13(8):788–793. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2007.01758.x
- 85.** Santhanam I, Sangareddi S, Venkataraman S, et al. A prospective randomized controlled study of two fluid regimens in the initial management of septic shock in the emergency department. *Pediatr Emerg Care.* 2008;24(10):647–655. DOI: 10.1097/PEC.0b013e31818844cf
- 86.** Inwald DP, Canter R, Woolfall K, et al. Restricted fluid bolus volume in early septic shock: Results of the Fluids in Shock pilot trial. *Arch Dis Child.* 2019;104(5):426–431. DOI: 10.1136/archdischild-2018-314924
- 87.** Sankar J, Javed MD, Sankar M, et al. Fluid bolus over 15–20 versus 5–10 minutes each in the first hour of resuscitation in children with septic shock: A randomized controlled trial. *Pediatr Crit Care Med.* 2017;18(10):e435–e445. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001269
- 88.** Arian AAA, Zappitelli M, Goldstein SL, et al. Fluid overload is associated with impaired oxygenation and morbidity in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med.* 2012;13(3):253–258. DOI: 10.1097/PCC.0b013e31822882a3
- 89.** Alobaidi R, Morgan C, Basu RK, et al. Association between fluid balance and outcomes in critically ill children: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2018;172(3):257–268. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2017.4540
- 90.** Samransamruajkit R, Uppala R, Pongsanon K, et al. Clinical outcomes after utilizing surviving sepsis campaign in children with septic shock and prognostic value of initial plasma NT-proBNP. *Indian J Crit Care Med.* 2014;18(2):70–76. DOI: 10.4103/0972-5229.126075
- 91.** Chen J, Li X, Bai Z, et al. Association of fluid accumulation with clinical outcomes in critically ill children with severe sepsis. *PLoS One.* 2016;11(7):1–17. DOI: 10.1371/journal.pone.0160093
- 92.** Fung JST, Akech S, Kissoon N, et al. Determining predictors of sepsis at triage among children under 5 years of age in resource-limited settings: A modified Delphi process. *PLoS One.* 2019;14(1):1–14. DOI: 10.1371/journal.pone.0211274
- 93.** Maitland K, Kiguli S, Opoka RO, et al. Mortality after Fluid Bolus in African Children with Severe Infection. *N Engl J Med.* 2011;364(26):2483–2495. DOI: 10.1056/NEJMoa1101549
- 94.** Weiss SL, Keele L, Balamuth F, et al. Crystalloid Fluid Choice and Clinical Outcomes in Pediatric Sepsis: A Matched Retrospective Cohort Study. *J Pediatr Mosby Inc.* 2017;182:304–310.e10. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.11.075
- 95.** Emrath ET, Fortenberry JD, Travers C, et al. Resuscitation with Balanced Fluids Is Associated with Improved Survival in Pediatric Severe Sepsis. *Crit Care Med.* 2017;45(7):1177–1183. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002365
- 96.** Uchimido R, Schmidt EP, Shapiro NI. The glycocalyx: a novel diagnostic and therapeutic target in sepsis. *Crit Care Critical Care.* 2019;23(1):16. DOI: 10.1186/s13054-018-2292-6
- 97.** Becker BF, Chappell D, Bruegger D, et al. Therapeutic strategies targeting the endothelial glycocalyx: Acute deficits, but great potential. *Cardiovasc Res.* 2010;87(2):300–310. DOI: 10.1093/cvr/cvq137
- 98.** Hariri G, Joffre J, Deryckere S, et al. Albumin infusion improves endothelial function in septic shock patients: a pilot study. *Intensive Care Med.* 2018;44(5):669–671. DOI: 10.1007/s00134-018-5075-2
- 99.** Caironi P, Tognoni G, Masson S, et al. Albumin Replacement in Patients with Severe Sepsis or Septic Shock. *N Engl J Med.* 2014;370(15):1412–1421. DOI: 10.1056/NEJMoa1305727
- 100.** Xu JY, Chen Q-H, Xie J-F, et al. Comparison of the effects of albumin and crystalloid on mortality in adult patients with severe sepsis and septic shock: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Crit Care.* 2014;18(6):1–8. DOI: 10.1186/s13054-014-0702-y
- 101.** Perner A, Haase N, Guttormsen AB, et al. Hydroxyethyl Starch 130/0.42 versus Ringer's Acetate in Severe Sepsis. *N Engl J Med.* 2012;367(2):124–134. DOI: 10.1056/NEJMoa1204242
- 102.** Brierley J, Peters MJ. Distinct Hemodynamic Patterns of Septic Shock at Presentation to Pediatric Intensive Care. *Pediatrics.* 2008;122(4):752–759. DOI: 10.1542/peds.2007-1979
- 103.** Tibby SM, Hatherill M, Marsh MJ, Murdoch IA. Clinicians' abilities to estimate cardiac index in ventilated children and infants. *Arch Dis Child.* 1997;77(6):516–518. DOI: 10.1136/adc.77.6.516
- 104.** Egan JR, Festa M, Cole AD, et al. Clinical assessment of cardiac performance in infants and children following cardiac surgery. *Intensive Care Med.* 2005;31(4):568–573. DOI: 10.1007/s00134-005-2569-5
- 105.** Ranjit S, Aram G, Kissoon N, et al. Multimodal Monitoring for Hemodynamic Categorization and Management of Pediatric Septic Shock. *Pediatr Crit Care Med.* 2014;15(1):e17–e26. DOI: 10.1097/PCC.0b013e3182a5589c
- 106.** Pollack MM, Fields AI, Ruttimann UE. Distributions of cardiopulmonary variables in pediatric survivors and nonsurvivors of septic shock. *Crit Care Med.* 1985;13(6):454–459. DOI: 10.1097/00003246-198506000-00002
- 107.** Morin L, Kneyber M, Jansen NGJ, et al. Translational gap in pediatric septic shock management: an ESPNIC perspective. *Ann Int Care.* 2019;9(1):73. DOI: 10.1186/s13613-019-0545-4
- 108.** Ranjit S, Natraj R, Kandath SK, et al. Early norepinephrine decreases fluid and ventilatory requirements in pediatric vasodilatory septic shock. *Indian J Crit Care Med.* 2016;20(10):561–569. DOI: 10.4103/0972-5229.192036
- 109.** Permpikul C, Tongyoo S, Viarasilpa T, et al. Early Use of Norepinephrine in Septic Shock Resuscitation (CENSER). A Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199(9):1097–1105. DOI: 10.1164/rccm.201806-1034OC
- 110.** Elbouhy MA, Soliman M, Gaber A, et al. Early Use of Norepinephrine Improves Survival in Septic Shock: Earlier than Early. *Arch Med Res.* 2019;50(6):325–332. DOI: 10.1016/j.arcmed.2019.10.003
- 111.** Wen L, Xu L. The efficacy of dopamine versus epinephrine for pediatric or neonatal septic shock: A meta-analysis of randomized controlled studies. *Ital J Pediatr.* 2020;46(1):1–7. DOI: 10.1186/s13052-019-0768-x
- 112.** Russell JA. Vasopressor therapy in critically ill patients with shock. *Int Care Med.* 2019;45(11):1503–1517. DOI: 10.1007/s00134-019-05801-z
- 113.** De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al. Comparison of Dopamine and Norepinephrine in the Treatment of Shock. *N Engl J Med.* 2010;362(9):779–789. DOI: 10.1056/NEJMoa0907118
- 114.** Azovsky DK, Lekmanov AU, Pilyutik SF. Usage of selective β_1 -blocker atenolol in children with a severe burn trauma. *Russian*

Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care. 2016;6(3):73–80. (In Russ.)

115. Herndon DN, Hart DW, Wolf SE, et al. Reversal of Catabolism by Beta-Blockade after Severe Burns. *N Engl J Med.* 2001;345(17):1223–1229. DOI: 10.1056/NEJMoa010342

116. Walsh BK, Smallwood CD. Pediatric Oxygen Therapy: A Review and Update. *Respir Care.* 2017;62(6):645–661. DOI: 10.4187/respcare.05245

117. Aubier M, Viires N, Syllie G, et al. Respiratory muscle contribution to lactic acidosis in low cardiac output. *Am Rev Respir Dis.* 1982;126(4):648–652. DOI: 10.1164/arrd.1982.126.4.648

118. Cheifetz IM. Invasive and noninvasive pediatric mechanical ventilation. *Respir Care.* 2003;48(4):442–453.

119. Pham T, Brochard LJ, Slutsky AS. Mechanical ventilation: state of the art. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(9):1382–1400. DOI: 10.1016/j.mayocp.2017.05.004

120. Ghuman AK, Newth CJ, Khemani RG. The association between the end tidal alveolar dead space fraction and mortality in pediatric acute hypoxemic respiratory failure. *Pediatr Crit Care Med.* 2012;13(1):11–15. DOI: 10.1097/PCC.0b013e3182192c42

121. Khemani RG, Smith L, Lopez-Fernandez YM, et al. Paediatric acute respiratory distress syndrome incidence and epidemiology (PARDIE): an international, observational study. *Lancet Respir Med.* 2019;7(2):115–128. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30344-8

122. Jones P, Dauger S, Denjoy I, et al. The effect of atropine on rhythm and conduction disturbances during 322 critical care intubations. *Pediatr Crit Care Med.* 2013;14(9):e289–e297. DOI: 10.1097/PCC.0b013e31828a8624

123. Jabre P, Avenel A, Combes X, et al. Morbidity related to emergency endotracheal intubation — a substudy of the KETamine SEDation trial. *Resuscitation.* 2011;82(5):517–522. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2011.01.015

124. Barois J, Tourneux P. Ketamine and atropine decrease pain for preterm newborn tracheal intubation in the delivery room: An observational pilot study. *Acta Paediatr.* 2013;102(2):e534–e538. DOI: 10.1111/apa.12413

125. Hall RW. Anesthesia and analgesia in the NICU. *Clin Perinatol.* 2012;39(1):239–254. DOI: 10.1016/j.clp.2011.12.013

126. Nemergut ME, Yaster M, Colby CE. Sedation and analgesia to facilitate mechanical ventilation. *Clin Perinatol.* 2013;40(3):539–558. DOI: 10.1016/j.clp.2013.05.005

127. Abadesso C, Nunes P, Silvestre C, et al. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure in children. *Pediatr Rep.* 2012;4(2):e16. DOI: 10.4081/pr.2012.e16

128. Piastra M, De Luca D, Pietrini D, et al. Noninvasive pressure support ventilation in immunocompromised children with ARDS: a feasibility study. *Intensive Care Med.* 2009;35:1420–1427. DOI: 10.1007/s00134-009-1558-5

129. Piastra M, De Luca D, Marzano L, et al. The number of failing organs predicts non-invasive ventilation failure in children with ALI/ARDS. *Intensive Care Med.* 2011;37:1510–1516. DOI: 10.1007/s00134-011-2308-z

130. Rimensberger PC, Cheifetz IM. Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Ventilatory support in children with pediatric acute respiratory distress syndrome: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med.* 2015;16(1):S51–60. DOI: 10.1097/PCC.000000000000433

131. Khemani RG, Smith LS, Zimmerman JJ, et al. Pediatric acute respiratory distress syndrome: definition, incidence, and epidemiology: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med.* 2015;5(1):S23–40. DOI: 10.1097/PCC.000000000000432

132. Kneyber MCJ, de Luca D, Calderini E, et al. Recommendations for mechanical ventilation of critically ill children from the Paediatric Mechanical Ventilation Consensus Conference (PEMVECC). *Intensive Care Med.* 2017;43(12):1764–1780. DOI: 10.1007/s00134-017-4920-z

133. Aleksandrovich JS, Pshenishov KV. *Respiratornaja podderzhka pri kriticheskikh sostojanijah v pediatrii i neonatologii (rukovodstvo dlja vrachej).* M.: GJeOTAR-Media, 2020. 272 p. (In Russ.)

134. Lebedinskij KM, Mazurok VA, Nefedov AV. *Osnovy respiratornoj podderzhki.* Saint Petersburg: Chelovek, 2008. 208 p. (In Russ.)

135. Newth CJ, Rachman B, Patel N, et al. The use of cuffed versus uncuffed endotracheal tubes in pediatric intensive care. *J Pediatr.* 2004;144(3):333–337. DOI: 10.1016/j.jpeds.2003.12.018

136. Weiss M, Dullenkopf A, Fischer JE, et al. European Paediatric Endotracheal Intubation Study Group: Prospective randomized controlled multi-centre trial of cuffed or uncuffed endotracheal tubes in small children. *Br J Anaesth.* 2009;103(6):867–873. DOI: 10.1093/bja/aep290

137. Topjian AA, Raymond TT, Atkins D, et al. Part 4: Pediatric Basic and Advanced Life Support: 2020 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation.* 2020;142(16,2):S469–S523. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000918

138. Abdelsalam M, Cheifetz IM. Goal-directed therapy for severely hypoxic patients with acute respiratory distress syndrome: Permissive hypoxemia. *Respir Care.* 2010;55(11):1483–1490.

139. Randolph AG. Management of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome in children. *Crit Care Med.* 2009;37(8):2448–2454. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181aee5dd

140. Santini A, Protti A, Langer T, et al. Prone position ameliorates lung elastance and increases functional residual capacity independently from lung recruitment. *Int Care Med Exp.* 2015;3:55. DOI: 10.1186/s40635-015-0055-0

141. Macrae DJ, Field D, Mercier JC, et al. Inhaled nitric oxide therapy in neonates and children: reaching a European consensus. *Intensive Care Med.* 2004;30:372–380. DOI: 10.1007/s00134-003-2122-3

142. National Heart, Lung and Blood Institute PETAL Clinical Trials Network, et al. Early Neuromuscular Blockade in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med.* 2019;380(21):1997–2008. DOI: 10.1056/NEJMoa1901686

143. Mikhailov TA, Kuhn EM, Manzi J, et al. Early enteral nutrition is associated with lower mortality in critically ill children. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2014;38(4):459–466. DOI: 10.1177/0148607113517903

144. Prakash V, Parameswaran N, Biswal N. Early versus late enteral feeding in critically ill children: a randomized controlled trial. *Int Care Med.* 2016;42:481–482. DOI: 10.1007/s00134-015-4176-4

145. Manaf AZ, Kassim N, Hamzaid NH, Razali NH. Delivery of enteral nutrition for critically ill children. *Nutr Diet.* 2013;70:120–125. DOI: 10.1111/1747-0080.12007

146. Bagci S, Keles E, Girgin F, et al. Early initiated feeding versus early reached target enteral nutrition in critically ill children: an observational study in pediatric intensive care units in Turkey. *J Paediatr Child Health.* 2018;54:480–486. DOI: 10.1111/jpc.13810

- 147.** Mikhailov TA, Gertz SJ, Kuhn EM, et al. Early enteral nutrition is associated with significantly lower hospital charges in critically ill children. *JPEN J Parenter Enter Nutr.* 2018;42:920–925. DOI: 10.1002/jpen.1025
- 148.** Carpenito KR, Prusinski R, Kirchner K, et al. Results of a feeding protocol in patients undergoing the hybrid procedure. *Pediatr Cardiol.* 2016;37:852–859. DOI: 10.1007/s00246-016-1359-x
- 149.** Lekmanov AU, Erpuleva JV. Rannee jenteral'noe pitanie pri kriticheskikh sostojanijah u detej. *Annals of Critical Care.* 2012;(3):53–55. (In Russ.)
- 150.** Mehta NM, Bechard LJ, Zurakowski D, et al. Adequate enteral protein intake is inversely associated with 60-d mortality in critically ill children: a multicenter, prospective, cohort study. *Am J Clin Nutr.* 2015;102(1):199–206. DOI: 10.3945/ajcn.114.104893
- 151.** Jotterand CC, Laure DJ, Longchamp D, et al. How much protein and energy are needed to equilibrate nitrogen and energy balances in ventilated critically ill children? *Clin Nutr.* 2016;35(2):60–467. DOI: 10.1016/j.clnu.2015.03.015
- 152.** Wong JJ, Han WM, Sultana R, et al. Nutrition delivery affects outcomes in pediatric acute respiratory distress syndrome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2017;41(6):1007–1013. DOI: 10.1177/0148607116637937
- 153.** Rajalakshmi I, Arun B. What do we know about optimal nutritional strategies in children with pediatric acute respiratory distress syndrome? *Ann Transl Med.* 2019;7(19):510–518. DOI: 10.21037/atm.2019.08.25
- 154.** Panchal AK, Manzi J, Connolly S, et al. Safety of enteral feedings in critically ill children receiving vasoactive agents. *JPEN J Parenter Enter Nutr.* 2016;40(2):236–241. DOI: 10.1177/0148607114546533
- 155.** King W, Petrillo T, Pettignano R. Enteral nutrition and cardiovascular medications in the pediatric intensive care unit. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2004;28(5):334–338. DOI: 10.1177/0148607104028005334
- 156.** López-Herce J, Santiago MJ, Sánchez C, et al. Risk factors for gastrointestinal complications in critically ill children with transpyloric enteral nutrition. *Eur J Clin Nutr.* 2008;62:395–400. DOI: 10.1038/sj.ejcn.1602710
- 157.** Mehta N.M. Feeding the Gut During Critical Illness — It Is About Time. *JPEN J Parenter Enteral Nutr May.* 2014;38(4):410–414. DOI: 10.1177/0148607114522489
- 158.** Shmakov AN, Aleksandrovich YuS, Stepanenko SM. Protocol. Nutrition therapy of critically ill children. *Anesthesiology-resuscitation.* 2017;62(1):14–23. (In Russ.) DOI: 10.18821/0201-7563-2017-62-1-14-23
- 159.** Meyer R, Harrison S, Sargent S, et al. The impact of enteral feeding protocols on nutritional support in critically ill children. *J Hum Nutr Diet.* 2009;22(5):428–436. DOI: 10.1111/j.1365-277X.2009.00994.x
- 160.** Petrillo-Albarano T, Pettignano R, Asfaw M, et al. Use of a feeding protocol to improve nutritional support through early, aggressive, enteral nutrition in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med.* 2006;7(4):340–344. DOI: 10.1097/01.PCC.0000225371.10446.8F
- 161.** Yoshimura S, Miyazu M, Yoshizawa S, et al. Efficacy of an enteral feeding protocol for providing nutritional support after paediatric cardiac surgery. *Anaesth Intensive Care.* 2015;43(5):587–593. DOI: 10.1177/0310057X1504300506
- 162.** Hamilton S, McAleer DM, Ariagno K, et al. A stepwise enteral nutrition algorithm for critically ill children helps achieve nutrient delivery goals. *Pediatr Crit Care Med.* 2014;15(7):583–589. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000179
- 163.** López-Herce J, Mencia S, Sánchez C, et al. Postpyloric enteral nutrition in the critically ill child with shock: a prospective observational study. *Nutr J.* 2008;7:6. DOI: 10.1186/1475-2891-7-6
- 164.** Sonmez DD, Yildiz S. Effect of two different feeding methods on preventing ventilator associated pneumonia in the pediatric intensive care unit (PICU): a randomised controlled study. *Aust Crit Care.* 2016;29:139–145. DOI: 10.1016/j.aucc.2015.11.001
- 165.** Lekmanov AU, Ryzhov EA, Erpuljova JV, Rossaus PA. The experience of enteral feeding with nasojejunal tube in children in critical state. *Anesthesiology-resuscitation.* 2012;(1):41–43. (In Russ.)
- 166.** Meert KL, Daphtary KM, Metheny NA. Gastric vs small-bowel feeding in critically ill children receiving mechanical ventilation: a randomized controlled trial. *Chest.* 2004;126(3):872–878. DOI: 10.1378/chest.126.3.872
- 167.** Kamat P, Favaloro-Sabatier J, Rogers K, Stockwell JA. Use of methylene blue spectrophotometry to detect subclinical aspiration in enterally fed intubated pediatric patients. *Pediatr Crit Care Med.* 2008;9(3):299–303. DOI: 10.1097/PCC.0b013e318172d500
- 168.** Mehta NM, Bechard LJ, Zurakowski D, et al. Heyland Adequate enteral protein intake is inversely associated with 60-d mortality in critically ill children: a multicenter, prospective, cohort study. *Am J Clin Nutr.* 2015;102(1):199–206.
- 169.** Fivez T, Kerklaan D, Mesotten D, et al. Early versus late parenteral nutrition in critically ill children. *N Engl J Med.* 2016;374:1111–1122. DOI: 10.1056/NEJMoa1514762
- 170.** Koletzko B, Bhatia J, Bhutta Z, et al. *Pediatric Nutrition in Practice, 2nd, revised edition.* Basel: Karger, 2015. DOI: 10.1159/isbn.978-3-318-02691-7
- 171.** Koletzko B, Goulet O, Hunt J, et al. 1. Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;41(2):S1–S87
- 172.** Koletzko B, Goulet O, Sobotka L, editors. Nutritional support in infants, children and adolescents. *Basics in Clinical Nutrition, ed 4.* Prague: Gelén, 2011. 625–653 pp.
- 173.** Ista E, Joosten K. Nutritional assessment and enteral support of critically ill children. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2005;17(4):385–393. DOI: 10.1016/j.ccell.2005.07.011
- 174.** de Menezes FS, Leite HP, Nogueira PC. What are the factors that influence the attainment of satisfactory energy intake in pediatric intensive care unit patients receiving enteral or parenteral nutrition? *Nutrition.* 2013;29(1):76–80. DOI: 10.1016/j.nut.2012.04.003
- 175.** Nilesh MM. Parenteral Nutrition in Critically Ill Children. *N Engl J Med.* 2016;374:1190–1192. DOI: 10.1056/NEJMe1601140
- 176.** Lekmanov AU, Erpuleva YV, Suvorov SG. Practice of clinical nutrition in pediatric intensive care units: results of the «Nutriped-2015» research. *Anesthesiology-resuscitation.* 2016;61(5):376–380. (In Russ.) DOI: 10.18821/0201-7563-2016-61-5-376-380
- 177.** Goulet O, Jochum F, Koletzko B. Early or Late Parenteral Nutrition in Critically Ill Children: Practical Implications of the PEPaNIC Trial. *Ann Nutr Metab.* 2017;70:34–38. DOI: 10.1159/000455336
- 178.** Koletzko B, Goulet O, Jochum F, Shamir R. Use of parenteral nutrition in the pediatric ICU: should we panic because of

- PEPaNIC? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2017;20(3):201–203. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000371
- 179.** Peters MJ, Argent A, Festa M, et al. The intensive care medicine clinical research agenda in paediatrics. *Int Care Med.* 2017;43(9):1210–1224. DOI: 10.1007/s00134-017-4729-9
- 180.** Nilesch NM, Skillman HE, Irving SY, et al. Goday, and Carol Braunschweig Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Pediatric Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2017;41(5):706–742. DOI: 10.1177/0148607117711387
- 181.** Kawai Y, Cornell TT, Cooley EG, et al. Therapeutic Plasma Exchange May Improve Hemodynamics and Organ Failure Among Children With Sepsis-Induced Multiple Organ Dysfunction Syndrome Receiving Extracorporeal Life Support. *Pediatr Crit Care Med.* 2015;16(4):366–374. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000351
- 182.** Stahl K, Bikker R, Seeliger B, et al. Effect of Therapeutic Plasma Exchange on Immunoglobulin Deficiency in Early and Severe Septic Shock. *J Int Care Med.* 2020;088506662096516. DOI: 10.1177/0885066620965169
- 183.** Rimmer E, Houston BL, Kumar A, et al. The efficacy and safety of plasma exchange in patients with sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2014;18(6):699. DOI: 10.1186/s13054-014-0699-2
- 184.** Putzu A, Schorer R, Lopez-Delgado JC, et al. Blood Purification and Mortality in Sepsis and Septic Shock. *Anesthesiology.* 2019;131(3):580–593. DOI: 10.1097/ALN.0000000000002820
- 185.** Long EJ, Taylor A, Delzoppo C, et al. A randomised controlled trial of plasma filtration in severe paediatric sepsis. *Crit Care Resusc.* 2013;15(3):198–204
- 186.** Keith PD, Wells AH, Hodges J, et al. The therapeutic efficacy of adjunct therapeutic plasma exchange for septic shock with multiple organ failure: a single-center experience. *Critical Care.* 2020;24(1):518. DOI: 10.1186/s13054-020-03241-6
- 187.** Knaup H, Stahl K, Schmidt BMW, et al. Early therapeutic plasma exchange in septic shock: a prospective open-label nonrandomized pilot study focusing on safety, hemodynamics, vascular barrier function, and biologic markers. *Critical Care.* 2018;22(1):285. DOI: 10.1186/s13054-018-2220-9
- 188.** Snow TAC, Littlewood S, Corredor C, et al. Effect of Extracorporeal Blood Purification on Mortality in Sepsis: A Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *Blood Purification.* 2020:1–11. DOI: 10.1159/000510982
- 189.** Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. *Pediatr Crit Care Med.* 2020;21(2):e52–e106. DOI: 10.1097/pcc.0000000000002198
- 190.** Fayad All, Buamscha DG, Ziapponi A. Timing of renal replacement therapy initiation for acute kidney injury. *Meta-Analysis Cochrane Database Syst Rev.* 2018;12(12):CD010612. DOI: 10.1002/14651858.CD010612.pub2
- 191.** Guzzo I, de Galasso L, Mir S, et al. Acute dialysis in children: results of a European survey. *J Nephrol.* 2019;32(3):445–451. DOI: 10.1007/s40620-019-00606-1
- 192.** Guo XH, Sun YF, Han SZ, et al. Continuous blood purification in children with severe sepsis. Randomized Controlled Trial. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2017;31(2):389–394.
- 193.** Yarustovsky MB, Abramyan MV, Soldatkina AO, et al. Preliminary report regarding the use of LPS-adsorption in complex intensive therapy for children with gram-negative sepsis after heart surgery. *Anesthesiology-resuscitation.* 2017;62(5):376–381. (In Russ.)
- 194.** Maede Y, Ibara S, Tokuhisa T, et al. Polymyxin B-immobilized fiber column direct hemoperfusion and continuous hemodiafiltration in premature neonates with systemic inflammatory response syndrome. *Pediatr Int.* 2016;58(1):1176–1182. DOI: 10.1111/ped.13006
- 195.** Nishizaki N, Hara T, Obinata K, et al. Clinical Effects and Outcomes After Polymyxin B-Immobilized Fiber Column Direct Hemoperfusion Treatment for Septic Shock in Preterm Neonates. *Pediatr Crit Care Med.* 2020;21(2):156–163. DOI: 10.1097/pcc.0000000000002132
- 196.** Ankawi G, Neri M, Zhang J, et al. Extracorporeal techniques for the treatment of critically ill patients with sepsis beyond conventional blood purification therapy: the promises and the pitfalls. *Crit Care.* 2018;22(1). DOI: 10.1186/s13054-018-2181-z
- 197.** Venkatesh B, Finfer S, Cohen J, et al. Adjunctive glucocorticoid therapy in patients with septic shock. *N Engl J Med.* 2018;378(9):797–808. DOI: 10.1056/NEJMoa1705835
- 198.** Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, et al. Hydrocortisone plus fludrocortisone for adults with septic shock. *N Engl J Med.* 2018;378(9):809–818. DOI: 10.1056/NEJMoa1705716
- 199.** Rochweg B, Oczkowski SJ, Siemieniuk RAC, Corticosteroids in sepsis: an updated systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2018;46(9):1411–1420. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003262
- 200.** Wong HR, Cvijanovich NZ, Anas N, et al. Developing a clinically feasible personalized medicine approach to pediatric septic shock. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191(3):309–315. DOI: 10.1164/rccm.201410-18640C
- 201.** Agus MS, Wypij D, Hirshberg EL, et al. Tight glycemic control in critically ill children. *N Engl J Med.* 2017;376(8):729–741. DOI: 10.1056/NEJMoa1612348
- 202.** Macrae D, Grieve R, Allen E, et al. A randomized trial of hyperglycemic control in pediatric intensive care. *N Engl J Med.* 2014;370(2):107–118. DOI: 10.1056/NEJMoa1302564
- 203.** Dotson B, Larabell P, Patel JU, et al. Calcium administration is associated with adverse outcomes in critically ill patients receiving parenteral nutrition: results from a natural experiment created by a calcium gluconate shortage. *Pharmacotherapy.* 2016;36(11):1185–1190. DOI: 10.1002/phar.1849
- 204.** Dias CR, Leite HP, Nogueira PC, et al. Ionized hypocalcemia is an early event and is associated with organ dysfunction in children admitted to the intensive care unit. *J Crit Care.* 2013;28(5):810–815. DOI: 10.1016/j.jcrrc.2013.03.019
- 205.** Karam O, Tucci M, Ducruet T, et al. Red blood cell transfusion thresholds in pediatric patients with sepsis. *Pediatr Crit Care Med.* 2011;12(5):512–518. DOI: 10.1097/PCC.0b013e3181fe344b
- 206.** Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion requirements in critical care investigators, canadian critical care trials group. *N Engl J Med.* 1999;340(6):409–417. DOI: 10.1056/NEJM199902113400601

- 207.** Prikaz Ministerstva zdravoohranjenja Rossijskoj Federacii (Minzdrav Rossii) ot 2 aprolja 2013 g. No. 183n «Ob utverzhenii pravil klinicheskogo ispol'zovanija donorskoj krvi i (ili) ee komponentov». Moscow, 2013.
- 208.** Yang L, Stanworth S, Hopewell S, et al. Is fresh-frozen plasma clinically effective? An update of a systematic review of randomized controlled trials. *Transfusion*. 2012;52(8):1673–1686; quiz 1673. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2011.03515.x
- 209.** Karam O, Lacroix J, Robitaille N, et al. Association between plasma transfusions and clinical outcome in critically ill children: a prospective observational study. *Vox Sang*. 2013;104(4):342–349. DOI: 10.1111/vox.12009
- 210.** Du Pont-Thibodeau G, Tucci M, Robitaille N, et al. Platelet transfusions in pediatric intensive care. *Pediatr Crit Care Med*. 2016;17(9):e420–e429. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000879
- 211.** Kreymann KG, de Heer G, Nierhaus A, Kluge S. Use of polyclonal immunoglobulins as adjunctive therapy for sepsis or septic shock. *Crit Care Med*. 2007;35(120):2677–2685. DOI: 10.1097/00003246-200712000-00001
- 212.** Kakoullis L, Pantzaris ND, Platanaki C, et al. The use of IgM-enriched immunoglobulin in adult patients with sepsis. *J Crit Care*. 2018;47:30–35. DOI: 10.1016/j.jcrc.2018.06.005
- 213.** Cui J, Wei X, Lv H, et al. The clinical efficacy of intravenous IgM-enriched immunoglobulin (pentaglobin) in sepsis or septic shock: a meta-analysis with trial sequential analysis. *Ann Intensive Care*. 2019;9(1):27. DOI: 10.1186/s13613-019-0501-3
- 214.** Aukrust P, Frøland SS, Liabakk NB, et al. Release of cytokines, soluble cytokine receptors, and interleukin-1 receptor antagonist after intravenous immunoglobulin administration in vivo. *Blood*. 1994;84(7):2136–2143. DOI: 10.1182/blood.V84.7.2136.2136
- 215.** Rieben R, Roos A, Muizert Y, et al. Immunoglobulin M-enriched human intravenous immunoglobulin prevents complement activation in vitro and in vivo in a rat model of acute inflammation. *Blood*. 1999;93(3):942–951. DOI: 10.1182/blood.V93.3.942
- 216.** Bermejo-Martín JF, Rodríguez-Fernández A, Herrán-Monge R, et al. GRECIA Group (Grupo de Estudios y Análisis en Cuidados Intensivos). Immunoglobulins IgG1, IgM and IgA: a synergistic team influencing survival in sepsis. *J Intern Med*. 2014;276(4):404–412. DOI: 10.1111/joim.12265
- 217.** Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Immunosuppression in sepsis: a novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(3):260–268. DOI: 10.1016/S1473-3099(13)70001
- 218.** Alejandria MM, Lansang MA, Dans LF, Mantaring JB. 3rd. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis, severe sepsis and septic shock. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(9):CD001090. DOI: 10.1002/14651858.CD001090.pub2
- 219.** El-Nawawy A, El-Kinany H, Hamdy El-Sayed M, et al. Intravenous polyclonal immunoglobulin administration to sepsis syndrome patients: A prospective study in a pediatric intensive care unit. *J Trop Pediatr*. 2005;51(5):271–278. DOI: 10.1093/tropej/fmi011
- 220.** Beloborodova NV, Popov DA, Shatalov KV, et al. Zamestitel'naja immunoterapija pod kontrolom testa na prokal'citonin — novyj podhod k preduprezhdeniju manifestacii infekcii v posleoperacionnom periode u detej so slozhnymi vrozhdennymi porokami serdca. *Heart and Vessels Diseases in Children*. 2005;3:62–68. (In Russ.)
- 221.** Popov D, Yaroustovsky M, Lobacheva G. Prevention of infectious complications after heart surgery in children: procalcitonin-guided strategy. *Kardiochir Torakochirurgia Pol*. 2014;11(2):140–44. DOI: 10.5114/kitp.2014.43840
- 222.** Kola E, Çelaj E, Bakalli I, et al. Efficacy of an IgM preparation in the treatment of patients with sepsis: a double-blind randomized clinical trial in a pediatric intensive care unit (Original research). *SEEJPH*. 2014;40(1):278. DOI: 10.12908/SEEJPH2014-04
- 223.** Abdullayev E, Kilic O, Bozan G, et al. Clinical, laboratory features and prognosis of children receiving IgM-enriched immunoglobulin (3 days vs. 5 days) as adjuvant treatment for serious infectious disease in pediatric intensive care unit: a retrospective single-center experience (PIGMENT study). *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2020;16(8):1997–2002. DOI: 10.1080/21645515.2019.1711298
- 224.** Berlot G, Vassallo MC, Busetto N, et al. Relationship between the timing of administration of IgM and IgA enriched immunoglobulins in patients with severe sepsis and septic shock and the outcome: a retrospective analysis. *J Crit Care*. 2012;27(2):167–171. DOI: 10.1016/j.jcrc.2011.05.012
- 225.** De Rosa FG, Corcione S, Tascini C, et al. A position paper on IgM-enriched intravenous immunoglobulin adjunctive therapy in severe acute bacterial infections: the TO-PIRO SCORE proposal. *New Microbiol*. 2019;42(3):176–180.
- 226.** Ponnarmeni S, Angurana SK, Singhi S, et al. Vitamin D deficiency in critically ill children with sepsis. *Paediatr Int Child Health*. 2016;36:15–21. DOI: 10.1080/20469047.2015.1109274
- 227.** Reveiz L, Guerrero-Lozano R, Camacho A, et al. Stress ulcer, gastritis, and gastrointestinal bleeding prophylaxis in critically ill pediatric patients: A systematic review. *Pediatr Crit Care Med*. 2010;11(1):124–132. DOI: 10.1097/PCC.0b013e3181b80e70
- 228.** Jimenez J, Drees M, Loveridge-Lenza B, et al. Exposure to gastric acid-suppression therapy is associated with health care- and community-associated *Clostridium difficile* infection in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;61(2):208–211. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000790
- 229.** Cook D, Heyland D, Griffith L, et al. Risk factors for clinically important upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. Canadian Critical Care Trials Group. *Crit Care Med*. 1999;27(12):2812–2817. DOI: 10.1097/00003246-199912000-00034
- 230.** Duerksen DR. Stress-related mucosal disease in critically ill patients. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2003;17(3):327–344. DOI: 10.1016/S1521-6918(03)00028-3
- 231.** Massicotte P, Julian JA, Gent M, et al. PROTEKT Study Group: An open-label randomized controlled trial of low molecular weight heparin for the prevention of central venous line-related thrombotic complications in children: The PROTEKT trial. *Thromb Res*. 2003;109(2-3):101–108. DOI: 10.1016/S0049-3848(03)00099-9
- 232.** Epifanov VA, Jushhuk ND, Epifanov AV. *Mediko-social'naja reabilitacija posle infekcionnyh zabojevanij*. M.: GJeOTAR-Media, 2020. 560 p. (In Russ.)
- 233.** Karpov IA, Gorbich JL, Kulagin AE, et al. *Sepsis: diagnostika, principy antimikrobnij i podderzhivajushhej terapii (uchebno-metodicheskoe posobie)*. Minsk: BG MU, 2019. 28 p. (In Russ.)
- 234.** Seymour CW, Wiersinga WJ, editors. *Handbook of sepsis*. Springer, 2018. 268 p. DOI: 10.1007/978-3-319-73506-1
- 235.** Odetola FO, Gebremariam A. Transfer hospitalizations for pediatric severe sepsis or septic shock: resource use and outcomes. *BMC Pediatr*. 2019;19(1):196. DOI: 10.1186/s12887-019-1577-5

СОСТАВ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ ПО РАЗРАБОТКЕ И ПЕРЕСМОТРУ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ — АВТОРЫ СТАТЬИ

Дмитрий Кириллович Азовский — доктор медицинских наук, врач анестезиолог-реаниматолог Клиническая больница №1 АО «Группа Компаний «Медси», Москва

Юрий Станиславович Александрович — главный внештатный детский специалист анестезиолог-реаниматолог Северо-Западного федерального округа Минздрава России, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии ФП и ДПО ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, президент НКО «Ассоциация детских анестезиологов и реаниматологов» России, профессор, доктор медицинских наук, Санкт-Петербург

Андрей Устинович Лекманов — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник НИИ хирургии детского возраста ФГБОУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Петр Иванович Миронов — доктор медицинских наук, профессор кафедры детской хирургии с курсом института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа

Александр Львович Музуров — кандидат медицинских наук, заведующий центром гравитационной хирургии крови и гемодиализа ГБУЗ «ДГКБ Святого Владимира Департамента здравоохранения г. Москвы», доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и токсикологии детского возраста ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

Дмитрий Александрович Попов — доктор медицинских наук, заведующий лабораторией клинической микробиологии и анти-микробной терапии, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом клинической лабораторной диагностики ИПКВК и ПО ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, член Президиума правления МОО «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов»

Константин Викторович Пшениснов — кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии ФП и ДПО ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

МЕТОДОЛОГИЯ РАЗРАБОТКИ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи анестезиологи-реаниматологи
2. Врачи-педиатры
3. Врачи-хирурги
4. Врачи-инфекционисты

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода, или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением метаанализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай–контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация [все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными]
B	Условная рекомендация [не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными]
C	Слабая рекомендация [отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)]

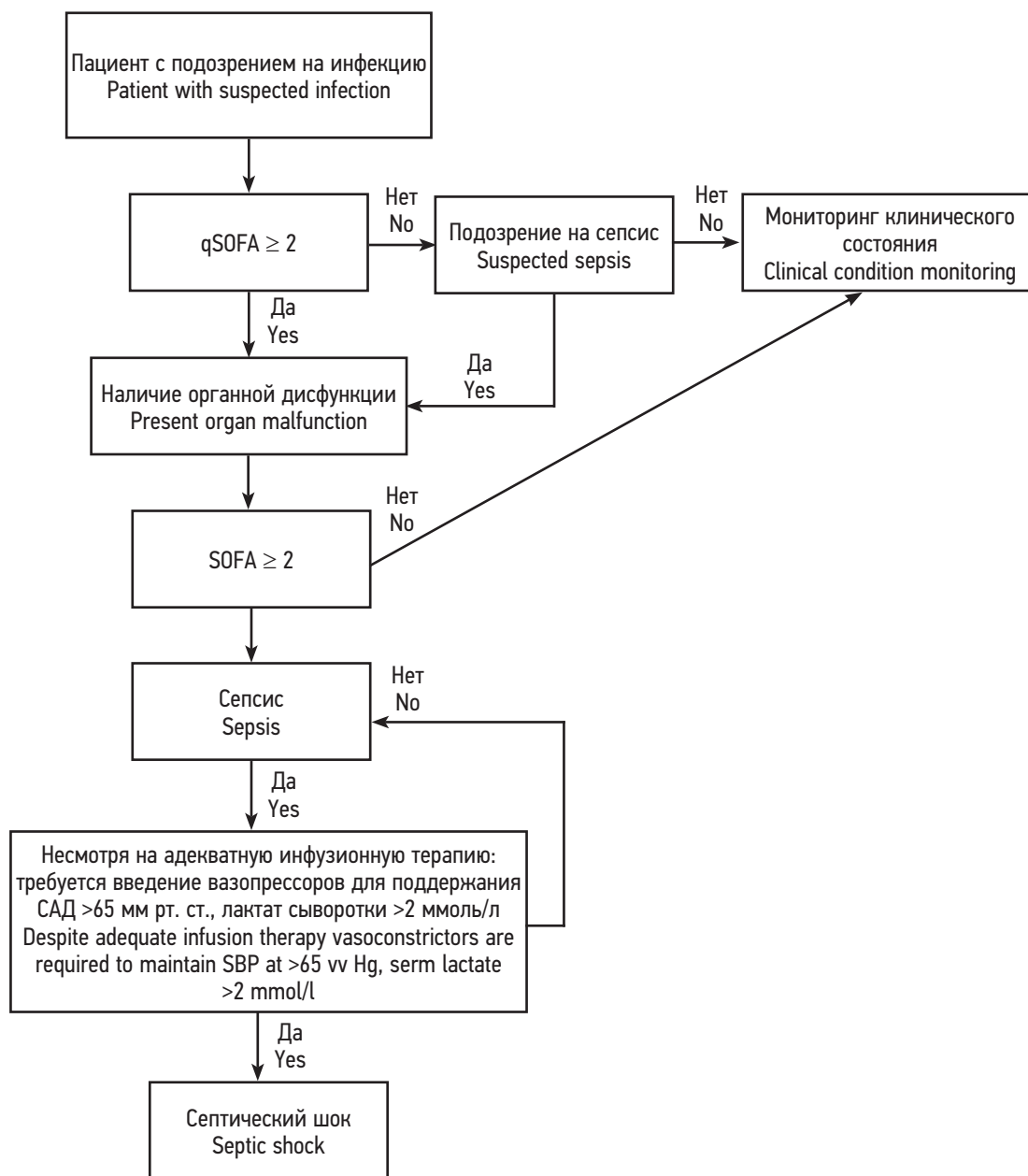
Порядок обновления клинических рекомендаций

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию — не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утвержденным клиническим рекомендациям, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

СВЯЗАННЫЕ ДОКУМЕНТЫ

1. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».
2. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 12 ноября 2012 г. № 909н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи детям по профилю «анестезиология и реаниматология».
3. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 1 ноября 2004 г. № 179 «Об утверждении порядка оказания скорой медицинской помощи» (с изменениями от 2 августа 2010 г., 15 марта 2011 г.).
4. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 28 октября 2020 г. № 1170н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «трансфузиология».
5. «Приказ Министерства здравоохранения РФ от 16 мая 2019 г. № 302н «Об утверждении Порядка прохождения несовершеннолетними диспансерного наблюдения, в том числе в период обучения и воспитания в образовательных организациях».

АЛГОРИТМЫ ДЕЙСТВИЙ ВРАЧА



ШКАЛЫ ОЦЕНКИ, ВОПРОСНИКИ И ДРУГИЕ ОЦЕНОЧНЫЕ ИНСТРУМЕНТЫ СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТА, ПРИВЕДЕННЫЕ В КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ

Педиатрическая шкала SOFA

Дисфункция	Баллы				
	0	1	2	3	4
Респираторная					
PaO ₂ /FiO ₂	≥400	300–399	200–299	100–199	<100
SpO ₂ /FiO ₂	>292	264–291	221–264	148–220	<148
Сердечно-сосудистая					
Среднее артериальное давление (мм рт.ст.) или вазопрессоры мкг/(кг · мин)					
0–<1 месяц	≥46	<46	Допамин < 5 мкг/(кг · мин) или добутамин в любой дозировке	Допамин > 5 мкг/(кг · мин) Адреналин или норадрена- лин ≤ 0,1 мкг/(кг · мин)	Допамин > 5 мкг/(кг · мин) Адреналин или норадрена- лин > 0,1 мкг/(кг · мин)
1–11 месяцев	≥55	<55			
12–23 месяца	≥60	<60			
24–59 месяцев	≥62	<62			
60–143 месяца	≥65	<65			
144–216 месяцев	≥67	<67			
≥216 месяцев	≥70	<70			
Почечная, креатинин (мг/дл)					
0–<1 месяц	<0,8	0,8–0,9	1,0–1,1	1,2–1,5	≥1,6
1–11 месяцев	<0,3	0,3–0,4	0,5–0,7	0,8–1,1	≥1,2
12–23 месяца	<0,4	0,4–0,5	0,6–1,0	1,1–1,4	≥1,5
24–59 месяцев	<0,6	0,6–0,8	0,9–1,5	1,6–2,2	≥2,3
60–143 месяца	<0,7	0,7–1,0	1,1–1,7	1,8–2,5	≥2,6
144–216 месяцев	<1,0	1,0–1,6	1,7–2,8	2,9–4,1	≥4,2
≥216 месяцев	<1,2	1,2–1,9	2,0–3,4	3,5–4,9	≥5,0
Гематологическая					
Тромбоциты ×10 ⁹ /л	≥150	100–149	50–99	20–49	<20
Печеночная					
Билирубин, мг/дл	<1,2	1,2–1,9	2,0–5,9	6,0–11,9	≥12
Неврологическая					
Педиатрическая шкала комы Глазго	15	13–14	10–12	6–9	<6

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / DISCLAIMERS

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

ОБ АВТОРАХ

Андрей Устинович Лекманов, д-р мед. наук, профессор;
адрес: Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0798-1625>;
eLibrary SPIN: 3630-5061; e-mail: aulek@rambler.ru

Петр Иванович Миронов, д-р мед. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9016-9461>;
eLibrary SPIN: 5617-6616; e-mail: mironovpi@mail.ru

Юрий Станиславович Александрович, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2131-4813>;
eLibrary SPIN: 2225-1630; e-mail: jalex1963@mail.ru

Дмитрий Кириллович Азовский, д-р мед. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2352-0909>;
eLibrary SPIN: 3100-6771; e-mail: azovskii.dk@medsigroup.ru

Дмитрий Александрович Попов, д-р мед. наук;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1473-1982>;
eLibrary SPIN: 6694-6714; e-mail: da_popov@inbox.ru

Константин Викторович Пшениснов, канд. мед. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1113-5296>;
eLibrary SPIN: 8423-4294; e-mail: Psh_K@mail.ru

Александр Львович Музуров, канд. мед. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4131-9440>;
eLibrary SPIN: 8489-9991; e-mail: al_muz@mail.ru

Елена Александровна Дегтярева, д-р мед. наук, профессор, заслуженный врач Российской Федерации;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3219-2145>;
eLibrary SPIN: 3606-5570; e-mail: dgp48@yandex.ru

AUTHORS INFO

Andrey U. Lekmanov, Dr. Sci. (Med.), Professor;
address: 1 Ostrovityanova str., 117997, Moscow, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0798-1625>;
eLibrary SPIN: 3630-5061; e-mail: aulek@rambler.ru

Petr I. Mironov, Dr. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9016-9461>;
eLibrary SPIN: 5617-6616; e-mail: mironovpi@mail.ru

Yuri S. Aleksandrovich, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2131-4813>;
eLibrary SPIN: 2225-1630; e-mail: jalex1963@mail.ru

Dmitry K. Azovskiy, Dr. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2352-0909>; eLibrary SPIN:
3100-6771; e-mail: azovskii.dk@medsigroup.ru

Dmitry A. Popov, Dr. Sci. (Med.);
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1473-1982>;
eLibrary SPIN: 6694-6714; e-mail: da_popov@inbox.ru

Konstantin V. Pshenisnov, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1113-5296>;
eLibrary SPIN: 8423-4294; e-mail: Psh_K@mail.ru

Alexander L. Muzurov, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4131-9440>;
eLibrary SPIN: 8489-9991; e-mail: al_muz@mail.ru

Elena A. Degtyareva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3219-2145>;
eLibrary SPIN: 3606-5570; e-mail: dgp48@yandex.ru