

DOI: <https://doi.org/10.17816/psaic999>

Дискуссия



Ответ на Комментарий к статье «Сепсис у детей: федеральные клинические рекомендации (проект)» И.А. Савина

А.У. Лекманов¹, Д.А. Попов²¹ Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия;² Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева, Москва, Россия

Авторы Клинических рекомендаций благодарят профессора И.А. Савина за его комментарии и приводят ответы на высказанные замечания, касающиеся назначения антибактериальных препаратов и иммуноглобулинов при сепсисе у детей.

Ключевые слова: сепсис; клинические рекомендации; дети.

Как цитировать:

Лекманов А.У., Попов Д.А. Ответ на Комментарий к статье «Сепсис у детей: федеральные клинические рекомендации (проект)» И.А. Савина // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2021. Т. 11, № 3. С. 413–416. DOI: <https://doi.org/10.17816/psaic999>

DOI: <https://doi.org/10.17816/psaic999>

Discussion

Reply to the Commentary on the article “Sepsis in children: federal guidelines (draft)” I.A. Savin

© A.U. Lekmanov ¹, D.A. Popov ²

¹ Pirogov Russian Research Medical University, Moscow, Russia;

² Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia

The authors of the Clinical Guidelines are grateful to Professor I.A. Savin for his comments and provide answers to the comments made regarding the appointment of antibacterial drugs and immunoglobulins for sepsis in children.

Keywords: sepsis; clinical guidelines; children.

To cite this article:

Savin IA. Reply to the Commentary on the article “Sepsis in children: federal guidelines (draft)” I.A. Savin. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2021;11(2):413–416. DOI: <https://doi.org/10.17816/psaic999>

Received: 19.08.2021

Accepted: 08.09.2021

Published: 19.09.2021

Прежде всего мы хотели бы поблагодарить профессора И.А. Савина за его комментарии к опубликованному проекту Клинических рекомендаций.

В ответ на позиции Клинических рекомендаций, вызывающих возражение, хотелось бы отметить следующее.

1. Цефтазидим/авибактам — в настоящее время единственный доступный в России новый препарат, позволяющий в режиме монотерапии или в комбинации с азтреонамом (в зависимости от молекулярного класса карбапенемаз) наиболее эффективно решать проблему инфекций, вызванных карбапенеморезистентными возбудителями. Отсутствие дженериков является скорее его достоинством, так как гарантирует качество препарата, что представляется критически важным при лечении пациентов с жизнеугрожающими инфекциями. Следует подчеркнуть, что рекомендации по терапии инфекций, вызванных карбапенеморезистентными возбудителями, не сводятся к обязательному использованию цефтазида/авибактама — упомянуты другие возможные варианты, в частности режимы на основе полимиксинов.

В соответствии с инструкцией Министерства здравоохранения РФ по медицинскому применению препарата Завицефта (ЛП-004289-02.04.21)¹, разрешено его применение у детей, начиная с трехмесячного возраста.

Принципиальные позиции антибактериальной терапии, подходы к диагностике и идентификации возбудителей сепсиса и их антибиотикорезистентности значимо не отличаются от опубликованных в современных источниках — авторы сочли нецелесообразным их дублирование, ограничившись соответствующей ссылкой.

2. И.А. Савин прав, указывая, что международные «Guidelines for the Management Sepsis and Septic Shock and Sepsis-associated Organ Dysfunction in Children» [1] не рекомендуют внутривенные иммуноглобулины. Действительно, в рекомендации 75 указано: «Мы рекомендуем не использовать внутривенное введение иммуноглобулина (ВВИГ) у детей с септическим шоком или другой дисфункцией органов, связанных с сепсисом» (слабая рекомендация, низкое качество доказательств). При этом в примечании они указывают: «Хотя рутинное использование ВВИГ не рекомендуется, от такого лечения могут выиграть отдельные пациенты». В обосновании в рекомендациях указано, что рандомизированные клинические исследования поликлонального ВВИГ (ПВВИГ) [2] у 100 детей с сепсисом продемонстрировали снижение смертности (28 % против 44 %) и меньшее прогрессирование до осложнений (8 % против 32 %). Приведенные в рекомендациях ссылки о противоречивости полученных результатов применения ВВИГ (Кохрейновский обзор [3] и многоцентровое исследование [4]) были основаны на исследованиях у новорожденных, которые были исключены из наших клинических рекомендаций. Важно заметить, что в этих последних источниках речь

идет не о поликлональных иммуноглобулинах, а о иммуноглобулинах G, что с нашей точки зрения имеет существенное значение.

В проекте Клинических рекомендаций указано: «У детей с сепсисом и септическим шоком на ранних стадиях следует рассмотреть применение поликлональных в/в иммуноглобулинов — ПВВИГ (УУР — С, УДД — 5)». При обосновании данной рекомендации, помимо выше указанных работ, мы также приводим работу по использованию у детей ПВВИГ отечественных авторов [5] и большого исследования (PIGMENT-study) ученых из Турции, которые доказали, что при применении ПВВИГ у 254 детей в возрасте от 1 мес. до 18 лет (средний возраст 13 мес.), из которых у 100 был сепсис, у 95 — септический шок, и у 59 — шок в связи с полиорганной недостаточностью, 5-дневное введение ПВВИГ было связано со значимым снижением летальности ($p = 0,0013$), причем эффект был особенно выражен при граммотрицательной инфекции и у детей 1–24 мес. жизни. Заметим, что благоприятный эффект отмечен и при септическом шоке, вызванном мультирезистентными микроорганизмами [6].

К этому можно добавить недавно вышедшее исследование [7], в котором авторы провели анализ 1196 взрослых пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком, из которых 220 получали ПВВИГ. Смертность через 28 дней составила 30,5 % среди пациентов, получавших ПВВИГ, и 40,5 % среди пациентов, не получавших его. Многофакторный регрессионный анализ Кокса показал, что лечение ПВВИГ является единственной переменной, защищающей от смерти через 28 дней (отношение рисков 0,62; 0,45–0,86; $p = 0,004$), и лечение ПВВИГ у пациентов с сепсисом было независимым модулятором 28-дневного периода, связанного с более низкой смертностью.

Итак, прежде всего отметим, что данная рекомендация звучит как «следует рассмотреть», то есть указывает врачу на возможность применения ПВВИГ у конкретного ребенка, если он считает, что для этого есть основания. Кроме того, наша рекомендация вполне соответствует требованиям Шкалы оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств) и Шкалы оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) в соответствии с требованиями Минздрава России.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / DISCLAIMERS

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Conflict of interests. The author declares the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

¹ <https://apteka.hk/instrukciya/zavicefta.pdf> (дата обращения: 07.09.2021).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Weiss S.L., Peters M.J., Alhazzani W., et al. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management Sepsis and 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
2. El-Nawawy A., El-Kinany H., Hamdy El-Sayed M., Boshra N. 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
3. Ohlsson A., Lacy J.B. Intravenous immunoglobulin for suspected or proven infection in neonates // *Cochrane Database Syst Rev*. 2013. Vol. 2. No. 7. P. CD001239. DOI: 10.1002/14651858.CD001239.pub4. Corrected and republished from: *Cochrane Database Syst Rev*. 2015. No. 3. P. CD001239. DOI: 10.1002/14651858.CD001239.pub5
4. INIS Collaborative Group; Brocklehurst P., Farrell B., King A., et al. Treatment of neonatal sepsis with intravenous immune globulin // *N Engl J Med*. 2011. Vol. 29, No. 365(13). P. 1201–1211. DOI: 10.1056/NEJMoa1100441
5. 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.
6. 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
7. Martinez J.-I., Sánchez H.-F., Velandia J.-A., et al. Treatment with IgM-enriched immunoglobulin in sepsis: a matched case-control analysis // *J Crit Care*. 2021. Vol. 64. P. 120–124. DOI: 10.1016/j.jcrc.2021.03.015

REFERENCES

1. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management Sepsis and Septic Shock and Sepsis-associated Organ Dysfunction in Children. *Pediatr Crit Care Med*. 2020;21(2):e52–e106. DOI: 10.1097/PCC.0000000000002198
2. El-Nawawy A, El-Kinany H, Hamdy El-Sayed M, Boshra N. 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
3. Ohlsson A, Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for suspected or proven infection in neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(7):CD001239. DOI: 10.1002/14651858.CD001239.pub4. Corrected and republished from: *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(3):CD001239. DOI: 10.1002/14651858.CD001239.pub5
4. INIS Collaborative Group; Brocklehurst P, Farrell B, King A, et al. Treatment of neonatal sepsis with intravenous immune globulin. *N Engl J Med*. 2011;365(13):1201–1211. DOI: 10.1056/NEJMoa1100441
5. Beloborodova NV, Popov DA, Shatalov KV, et al. Zamestitel'naja immunoterapija pod kontrolem 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.)
6. 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
7. Martinez J-I, Sánchez H-F, Velandia J-A, et al. Treatment with IgM-enriched immunoglobulin in sepsis: a matched case-control analysis. *J Crit Care*. 2021;64:120–124. DOI: 10.1016/j.jcrc.2021.03.015

ОБ АВТОРЕ

***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

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

AUTHOR 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

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