

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «КУБАНСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Трембач Антон Владимирович

**МОНИТОРИНГ ПОЛИОРГАННОЙ ДИСФУНКЦИИ В ОПТИМИЗАЦИИ
ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ И ПРОГНОЗИРОВАНИИ ИСХОДОВ
СЕПСИСА У ДЕТЕЙ**

3.1.12. Анестезиология и реаниматология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Александрович Юрий Станиславович

Краснодар - 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ СЕПСИСА, СЕПТИЧЕСКОГО ШОКА И ПОЛИОРГАННОЙ ДИСФУНКЦИИ У ДЕТЕЙ (обзор литературы)	11
1.1. Эволюция взглядов на дефиниции сепсиса у детей.....	11
1.2. Шкалы органной дисфункции у детей с сепсисом	12
1.3. Гемодинамический профиль при септическом шоке у детей	17
1.4. Интенсивная терапия септического шока у детей	23
1.5. Экстракорпоральные методы гемокоррекции при сепсисе у детей	28
ГЛАВА 2. ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	34
2.1. Характеристика пациентов	36
2.2. Методы исследования	39
2.3. Статистическая обработка полученных данных.....	43
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	45
3.1. Сравнительная оценка дискриминационной способности шкал органной дисфункции pSOFA, PELOD-2, Phoenix sepsis score (PSS), а также оценочной системы вазоактивного инотропного индекса (VIS) в прогнозировании летального исхода у детей с сепсисом	45
3.2. Особенности гемодинамического статуса при септическом шоке у детей и влияние объёма волемической нагрузки в течение первых суток лечения в отделении реанимации	53
3.3. Катехоламиновая поддержка при септическом шоке у детей	62
3.4. Оценка эффективности экстракорпоральных методов гемокоррекции у детей с септическим шоком	72
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	81
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	91
Выводы	94
Практические рекомендации	96
Перспективы дальнейшей разработки темы	98
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	99

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	102
СПИСОК ІЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРІАЛА	117

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Сепсис является одной из ведущих причин летальности в педиатрических отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). В мире ежегодно регистрируется 22 случая сепсиса на 100 000 детского населения, что соответствует 1,2 миллионов случаев [61, 80, 107, 121]. Более 4% госпитализированных в стационары детей – это пациенты с сепсисом, в реанимационных же отделениях сепсис в странах с высоким уровнем развития экономики диагностируется в 8% случаев [59]. По данным S.L. Weiss et al. (2020) летальность от сепсиса в педиатрической популяции варьирует от 4 до 50%, в зависимости от тяжести заболевания, коморбидной патологии, факторов риска и географического местоположения [116]. Вместе с тем, продолжаются дискуссии по определению более точных и чувствительных критериев сепсиса в педиатрии. Лишь недавно приняты новые международные определения и критерии сепсиса у детей, связывающие данную патологию с органной дисфункцией, определяемой по шкале Phoenix sepsis score, PSS [72, 94, 113]. В нашей стране разработаны и действуют клинические рекомендации по сепсису у детей, касающиеся лишь популяции новорожденных [14], в то время как для детей в возрасте от 1 месяца клинические рекомендации по сепсису опубликованы в виде проекта, в котором отмечается, что дети с сепсисом погибают от рефрактерного шока и/или прогрессирования синдрома полиорганной дисфункции, и большинство летальных исходов происходят в первые 48-72 часа от начала интенсивной терапии [15].

Сепсис сопровождается развитием сердечно-сосудистых, респираторных, почечных, коагуляционных, метаболических и других нарушений [69, 89, 95]. Возрастные особенности в концентрации гемоглобина, частоты сердечных сокращений, ударного объема сердца, артериальном давлении, системном периферическом сосудистом сопротивлении, уровне метаболизма, уровне белка способствуют многообразию вариантов ответа сердечно-сосудистой системы и метаболизма на септический процесс. Также на течение сепсиса у детей влияют

возрастные особенности распределения жидкости в организме, которая отличается от таковой у взрослых пациентов [6]. Педиатрический сепсис зачастую сопровождается тяжелой гиповолемией, и дети, в основном, хорошо отвечают на агрессивную волемическую нагрузку, но гемодинамический ответ у них отличается от реакции взрослых пациентов на болюсы жидкости. В противоположность взрослым, низкий сердечный выброс, а не низкое системное сосудистое сопротивление, сопряжены с летальностью при сепсисе у детей [1, 20].

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время для диагностики и мониторинга выраженности органной дисфункции у детей используется ряд инструментов (шкалы pSOFA, PELOD, PELOD-2, pMODS, LODS и PSS). Однако, стоит отметить, что не все из них одинаково чувствительны и прогностически точны в отношении диагностики и мониторинга тяжести течения септического процесса в детском возрасте.

В международном руководстве (Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2020) по лечению детей с тяжелым сепсисом и септическим шоком имеются конкретные рекомендации по антибактериальной терапии, гемодинамической поддержке, детально представлена интенсивная терапия септического шока. Однако, учитывая, что при сепсисе у детей гемодинамические нарушения могут иметь различные фенотипические варианты (гиповолемия, вазоплегия, миокардиальная дисфункция), важно выявить, насколько различные шкалы органной дисфункции, а также макрогомодинамические показатели и лабораторные маркеры сердечно-сосудистой дисфункции чувствительны и способны прогнозировать течение септического процесса. До настоящего времени отсутствуют конкретные рекомендации по выбору экстракорпоральных методов гемокоррекции у детей и режимам их проведения, что в совокупности и послужило основанием для выполнения настоящего исследования.

Цель исследования

Снижение летальности у детей с сепсисом на основе предлагаемого алгоритма интенсивной терапии, основанного на динамической оценке органной дисфункции и расширенного гемодинамического мониторинга.

Задачи исследования

1. Провести сравнительную оценку дискриминационной способности различных шкал полиорганной дисфункции у детей с сепсисом.
2. Выявить особенности гемодинамического статуса при септическом шоке у детей в зависимости от объёма вolemической нагрузки в течение первых суток лечения в ОРИТ.
3. Оценить клиническую значимость биомаркеров повреждения органов-мишеней для прогнозирования исходов септического шока у детей.
4. Изучить особенности катехоламиновой поддержки при септическом шоке у детей в течение первых суток лечения в ОРИТ и её влияние на исход заболевания.
5. Оценить эффективность методов экстракорпоральной гемокоррекции при лечении септического шока у детей и их влияние на исход.
6. Разработать алгоритм интенсивной терапии септического шока у детей в зависимости от особенностей гемодинамического профиля.

Новизна исследования

Впервые определена дискриминационная способность различных шкал органной дисфункции по определению вероятности летального исхода в различные сроки лечения ребенка с сепсисом в ОРИТ, а также влияние методов экстракорпоральной гемокоррекции на регресс органной дисфункции и летальность. Определены наиболее информативные критерии гемодинамического профиля у детей с септическим шоком при поступлении в ОРИТ на основе сочетания сердечного индекса (СИ) и общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), а также изменения данных показателей в течение 1-2 суток с момента поступления в ОРИТ. Впервые выявлены наиболее благоприятные, с

позиций исхода, комбинации гемодинамических показателей, а также целевые значения СИ и ОПСС у детей с септическим шоком, достижение которых улучшает исход. Определена наиболее адекватная катехоламиновая поддержка в зависимости от показателей СИ и ОПСС, а также произведено выявление факторов риска возникновения летального исхода в отношении данной поддержки. Проведено сравнение дискриминационной способности различных биомаркеров сепсис-индуцированной кардиальной дисфункции для прогнозирования летального исхода. Предложен алгоритм интенсивной терапии септического шока при поступлении ребенка в ОРИТ.

Теоретическая и практическая значимость

Существенно расширены данные об особенностях течения сепсиса и септического шока у детей, динамике клинических, лабораторных и инструментальных показателей в зависимости от степени выраженности органной дисфункции. Разработаны рекомендации по мониторингу за степенью органной дисфункции, гемодинамическими нарушениями и оптимальной терапии различных гемодинамических вариантов течения сепсиса и септического шока, а также необходимости использования экстракорпоральных методов гемокоррекции.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа выполнена в соответствии с правилами доказательной медицины в дизайне рандомизированного ретроспективного исследования пациентов детского возраста с сепсисом и септическим шоком. Диссертационная работа принята к сведению локальным Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Положения, выносимые на защиту

1. Оценка по шкале PELOD-2 более ≥ 5 баллов на 3 сутки и катехоламиновый индекс ≥ 21 на 5 сутки после поступления в ОРИТ являются маркерами прогрессивного течения септического процесса рефрактерного к проводимой терапии с высокой вероятностью летального исхода.
2. Риск летального исхода при септическом шоке у детей существенно увеличивается при сочетании высокого общего периферического сосудистого сопротивления ($>1400 \text{ дин} \times \text{с/см}^5/\text{м}^2$) с низким сердечным индексом ($<3,3 \text{ л/мин/м}^2$) и увеличении концентрации натрийуретического пептида в плазме крови более 3263 нг/л.
3. Экстракорпоральная гемокоррекция в первые трое суток лечения в ОРИТ способствует максимально быстрому регрессированию полиорганной дисфункции и снижению летальности у детей с сепсисом и септическим шоком.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности полученных результатов определяется достаточным количеством наблюдений и количеством анализируемых признаков у каждого пациента, использованием современных методов обследования, репрезентативностью выборки, наличием группы сравнения, применением современных методов статистического анализа. Результаты исследования доложены и обсуждены на научно-практической конференции «III съезд детских анестезиологов-реаниматологов России, VIII Михельсоновские чтения» (Москва, 2023); XII Всероссийской конференции «Flores vitae: Контраверсии в неонатальной медицине и педиатрии» (Сочи, 2023); на научно-практической конференции «IV съезд детских анестезиологов-реаниматологов России, IX Михельсоновские чтения» (Москва, 2025); на международной конференции «Редкие и сложные случаи в детской хирургии и анестезиологии-реаниматологии» в рамках IX национального конгресса с международным участием «Здоровые дети – будущее страны» (Санкт-Петербург, 2025).

Апробация диссертации проведена на совместном заседании кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии и кафедры хирургических болезней детского возраста федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 8 от 05.06.2025 г.).

Внедрение результатов работы

Рекомендации, основанные на результатах исследования, внедрены в учебный процесс кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ, а также используются в практической деятельности отделения анестезиологии и реанимации №1 ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница Министерства здравоохранения Краснодарского края».

Личный вклад автора в проведение исследования

Автором лично разработан дизайн и методология исследования, проведен сбор и статистический анализ первичного клинического материала. Им лично осуществлялись оценка пациентов по шкалам органной дисфункции, по интерпретации эхокардиографических данных гемодинамики и определение показаний и, в большинстве случаев, выполнение операций по подключению инвазивного мониторинга гемодинамики, а также интерпретации этих данных. Лично автором определялись показания к выполнению экстракорпоральных методов гемокоррекции у всех пациентов, включенных в исследование, осуществлялось динамическое наблюдение за их состоянием после выполнения процедуры.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано четыре статьи в журналах из перечня рецензируемых периодических изданий, рекомендованных для публикаций ВАК РФ, эти же 4 публикации в научных изданиях, индексируемых в международной базе Scopus.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 120 страницах компьютерного набора и состоит из введения, обзора литературы, характеристик пациентов, методов исследования и интенсивной терапии, полученных результатов и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 21 работу отечественных авторов и 115 зарубежных публикаций. Работа иллюстрирована 21 рисунком и 23 таблицами.

Благодарность

Автор выражает искреннюю благодарность первому вице-президенту Федерации анестезиологов-реаниматологов России, профессору, доктору медицинских наук, заведующему кафедрой анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Игорю Борисовичу Заболотских за всестороннюю поддержку на всех этапах выполнения диссертационного исследования.

ГЛАВА 1

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ СЕПСИСА, СЕПТИЧЕСКОГО ШОКА И ПОЛИОРГАННОЙ ДИСФУНКЦИИ У ДЕТЕЙ

(обзор литературы)

1.1. Эволюция взглядов на дефиниции сепсиса у детей

Еще в середине прошлого века И.В. Давыдовский рассматривал сепсис не как локальный процесс, а как системное заболевание, возникающее в результате нарушения взаимоотношений между микро- и макроорганизмом [5]. В 1991 году было введено понятие синдрома системной воспалительной реакции (ССВР). Сепсис определялся как: ССВР (2 из 4 критериев: температура $> 38^{\circ}\text{C}$ или $< 36^{\circ}\text{C}$, ЧСС > 90 , ЧД > 20 , лейкоциты > 12 или $< 4 \times 10^9/\text{л}$) + подтверждённая или предполагаемая инфекция [41]. В 2001 году были пересмотрены критерии сепсиса у взрослых (Сепсис-2), к которым добавлены критерии PIRO (предрасположенность, инсульт, реакция, органная дисфункция), но определение осталось схожей с редакцией 1991 года [22]. В нашей стране в 2001 году была произведена адаптация международных стандартов, оптимизированы схемы антибактериальной терапии при сепсисе и септическом шоке, определена роль иммунокоррекции (применение иммуноглобулинов) ССВР [7].

Впервые современные международные определения и критерии, соответствующие диагнозам «сепсис» и «септический шок», основываясь на принципах руководства по сепсису у взрослых, а также на возрастных особенностях у детей, были опубликованы в 2005 году, на основе результатов международной педиатрической согласительной конференция по сепсису [73]. Предложенные в 2016 году новые определения и критерии сепсиса у взрослых пациентов (руководство «Сепсис-3»), определили сепсис как жизнеугрожающую органную дисфункцию, обусловленную нарушением регуляции реакции организма в ответ на инфекционный агент, а «септический шок» – как разновидность сепсиса

с циркуляторной, клеточно- метаболической дисфункцией [124]. Педиатрический сепсис, до недавнего времени, определяли как сочетание инфекционного процесса и системной воспалительной реакции на данный инфекционный процесс. Выявить критерии системной воспалительной реакции достаточно просто, они заключаются в изменении частоты сердечных сокращений, частоты дыхания, температуры тела и общего количества лейкоцитов. Несмотря на то, что данные критерии были достаточно легко применимы, они продемонстрировали низкую специфичность. Например, у большинства детей в послеоперационном периоде диагностируются критерии системной воспалительной реакции. Если при этом основной причиной, потребовавшей оперативного лечения, является инфекционно-воспалительное заболевание (например, аппендицит, фибринозно-гнойный плеврит и т.п.), то, согласно критериям 2005 года, всем этим пациентам необходимо диагностировать сепсис. Общество критической медицины (SCCM) в 2024 году опубликовало актуализированное руководство по сепсису, в котором изменились диагностические критерии сепсиса у детей [113]. Они основываются на оценке пациентов по, так называемой, септической шкале Феникс (Phoenix sepsis score - PSS), которая базируется на оценке четырех органических систем (респираторной, сердечно-сосудистой, центральной нервной системы и системы свертывания крови). Данные критерии демонстрируют не только высокую чувствительность, но и значительную специфичность в отношении диагностики сепсиса у детей на основе набора определенного количества баллов при оценке ребенка. Также важно и то, что данная шкала позиционируется как достаточно точный инструмент для определения риска летального исхода [94]. Таким образом, критерии установления диагноза сепсис у детей на основе нового инструмента максимально приблизились к критериям органной дисфункции у взрослых пациентов.

1.2. Шкалы органной дисфункции у детей с сепсисом

Сепсис определяется как угрожающее жизни нарушение функции органа (органов), вызванное изменениями регуляции реакции организма на инфекции, но

до настоящего времени отсутствуют достоверные валидизированные инструменты, которые могут определить, когда ребенок переходит от «инфекции» к «сепсису», что отмечалось в совсем недавних публикациях [90]. С. Fleischmann-Struzek et al., (2018), S.L. Weiss et al., (2020), K. Rudd et al., (2020) отмечают высокую распространенность сепсиса у детей во всем мире [59, 116, 123]. Сепсис является причиной более 8 % всех случаев поступления в педиатрические отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Диагностика сепсиса у детей остается сложной задачей, что обусловлено высокой распространенностью лихорадочных состояний, плохой специфичностью клинических признаков инфекции и анатомо-физиологическими особенностями детского организма, что указывалось в международном руководстве Кампании выживаемости при сепсисе (Surviving sepsis campaign – SSC) по ведению септического шока и сепсис-индуцированной органной дисфункции у детей. Определение «Сепсиса-3» у взрослых, акцентирующее внимание на важности выявления органной дисфункции у пациентов с инфекцией, способствовало расширению исследований, которые улучшили понимание патофизиологии сепсиса, включая и реакцию пациента на конкретные вмешательства. В этом контексте некоторые авторы указывали, что фенотипирование с использованием биологических и клинических характеристик и специфической патофизиологии имеет большое значение для достоверной оценки ответа пациента на лечение [13, 44]. Поэтому особенно важно диагностировать сепсис у детей на ранних стадиях дисфункции органов, а не при явной манифестации заболевания, особенно в условиях ограниченных ресурсов. Однако, опубликованные ранее международные рекомендации экспертов SSC по лечению сепсиса у детей не предложили никаких конкретных диагностических его критериев [116]. Данное обстоятельство было отмечено и авторами проекта Российских рекомендаций по диагностике и лечению сепсиса у детей [15]. Причем, к моменту подготовки и публикации рекомендаций SSC уже имелись валидизированные, применительно к сепсису в педиатрии, шкалы оценки тяжести органной дисфункции: Pediatric Sequential Organ Failure Assessment (pSOFA) и

Pediatric Logistic Organ Dysfunction (PELOD)-2. На данный факт указывали в публикации по дефинициям сепсиса у детей [122].

В связи с существующими разногласиями и необходимостью выработки единых критериев диагностики была создана международная исследовательская группа по органной дисфункции у детей – Pediatric Organ Dysfunction Information Update Mandate (PODIUM), эксперты которой опубликовали несколько работ по определению органной дисфункции у детей при сепсисе [86, 87, 88, 106].

Однако, даже после этих публикаций сохранялась необходимость в идентификации клинических данных, способных служить валидными критериями диагностики сепсиса у детей, применимых как глобально, так и в случаях, отражающих различные клинические ситуации. В идеале требования к критериям сепсиса у детей представлялись следующими: 1) они должны быть достаточно чувствительными, чтобы медицинские работники могли распознать заболевание на ранней стадии, и специфичными, чтобы не тратить ресурсы и избегать причинения вреда пациентам в результате чрезмерного или ненадлежащего лечения, в частности, ненужного применения антибиотиков; 2) применимы глобально и адаптируемы локально; 3) коррелировать с биологически значимыми фенотипами сепсиса, чтобы обеспечить правильный отбор пациентов, у которых будет эффективна специфическая терапия и поддержка функции органов. В этой связи Общество критической медицины США (SCCM) создало целевую группу из 35 педиатрических экспертов в области интенсивной терапии, неотложной медицины, инфекционных заболеваний, общей педиатрии, сестринского дела, общественного здравоохранения и неонатологии из Австралии, Бангладеш, Бразилии, Канады, Франции, Индии, Италии, Японии, Швейцарии, Южной Африки, Великобритании и Соединенных Штатов для выработки четких критериев и дефиниций сепсиса в педиатрии. Предварительные результаты их работы были опубликованы в 2023 году [84].

В начале 2024 года данная рабочая группа SCCM, базируясь на данных международных опросов, систематических обзоров и метаанализах, предложила новую оценку дисфункции органов, разработанную на основе более чем 3 млн

электронных медицинских карт из 10 сайтов на 4 континентах, рекомендовала идентифицировать сепсис у детей с предполагаемой инфекцией при оценке по шкале PSS не менее 2 баллов, что указывает на потенциально опасную для жизни органную дисфункцию. Исходно L.J. Schlapbach et al. (2024) идентифицировали 8 органоспецифических блоков и показателей их дисфункции у детей с сепсисом, которые определялись в первые 24 часа госпитализации [113]. Окончательная модель основана на оценке критериев дисфункции четырех систем — сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной и свертывающей и имеет сопоставимые показатели с оценкой, полученной на основе модели, базирующейся на интегральной оценке восьми систем органов. К четырем вышеобозначенным системам было добавлено еще четыре системы, а именно почечная, печеночная, эндокринная и иммунологическая. Данная шкала получила название шкала Phoenix-8 с максимальной оценкой 36 баллов [127].

Дети с сепсисом в условиях как с более высокими, так и с более низкими ресурсами здравоохранения имели средний балл по шкале PSS 3 балла (межквартильный интервал 2–4 балла). Авторы этой концепции полагают, что новые критерии PSS, которые были получены и проверены с использованием большой международной базы данных педиатрических клиник с более высокими и низкими экономическими ресурсами, способны улучшить эффективность диагностики сепсиса и септического шока у детей по сравнению с существующими [113]. К тем же выводам пришли и другие авторы [38]. В то же время, по мнению L.N. Sanchez-Pinto et al. (2025), одним из серьезных ограничений этой оценочной системы является тот факт, что только 3,1 % когорты, использованной для проверки оценки ее валидности, находились в странах с низким уровнем ресурсов, что ограничивает ее точность [94]. Примечательно, что шкала Phoenix Sepsis Score (PSS) продемонстрировала более низкую чувствительность, по сравнению с предыдущими критериями (23 против 77 %), в одной клинике с низким уровнем ресурсов, что еще раз подчеркивает необходимость дополнительных исследований перед широким внедрением шкалы PSS в странах с ограниченными ресурсами. Да и сами разработчики данной шкалы подчеркивают, что она имеет неоспоримые

преимущества только перед критериями оценки органной дисфункции International Pediatric Sepsis Consensus Conference (IPSCC) 2005 г. Недавние исследования, которые проанализировали данные девяти педиатрических отделений интенсивной терапии и включившие в себя более 25000 детей с подозрением или с подтвержденной инфекцией в период с 2012 по 2018 годы, также подтвердили преимущества критериев сепсиса Phoenix над IPSCC критериями 2005 года. Кроме того, оценка по шкале PSS при поступлении в отделение реанимации в данном исследовании показала равную или даже лучшую дискриминацию по наступлению летального исхода по сравнению со шкалами PELOD-2, pSOFA, Phoenix-8 и критериями PODIUM [94]. Тем не менее, эксперты в области педиатрического сепсиса подчеркивают, что с внедрением данной шкалы педиатры получили ясные, высоко эффективные, стандартизированные критерии для диагностики сепсиса и септического шока у детей с инфекцией. В то же время отмечаются некоторые противоречия данных критериев, которые упрощают сложный время-зависимый и неоднородный синдром, что требует развития и валидации локальных и региональных критериев для выявления детей с риском развития сепсиса [119].

Септический шок у детей – наиболее тяжелая стадия сепсиса, определяемая как наличие признаков сердечно-сосудистой дисфункции, несмотря на проведение адекватной стартовой инфузионной терапии. Септический шок диагностируют у ребенка при наличии признаков неадекватной перфузии тканей, гипотензии после первоначальной инфузионной терапии, а также необходимости введения вазоактивных препаратов для поддержания нормотензивного состояния. Доказательствами неадекватной тканевой перфузии являются олигурия, длительное время наполнения капилляров, повышенный уровень лактата в сыворотке и метаболический ацидоз. Все данные признаки септического шока указаны в Международном руководстве 2020 года по интенсивной терапии септического шока и сепсис-индуцированной органной дисфункции [116]. В педиатрической практике согласно критериям IPSCC 2005 года септический шок идентифицируют как сепсис с кардиоваскулярной дисфункцией. С клинической точки зрения септический шок, в идеале, должен быть диагностирован по

клиническим признакам, включая температуру (гипотермия, гипертермия), изменение психического статуса и периферической перфузии (теплый шок или холодный шок), еще до возникновения артериальной гипотензии [27]. Одним из основных методов лечения сердечно-сосудистой дисфункции, связанной с сепсисом и септическим шоком и рефрактерной к вolemической реанимации, является использование вазоактивных препаратов. Рефрактерный септический шок, диагностируемый при поступлении в ОРИТ, в разы увеличивает вероятность смерти ребенка [28, 123]. Рекомендуемые для оценки тяжести сепсиса у детей шкалы оценки органной дисфункции, такие как pediatric sequential organ failure assessment (pSOFA) и pediatric logistic organ dysfunction (PELOD-2), включают в себя оценку основных показателей гемодинамики (ЧСС, АД), но подсчет баллов отличается, так как шкала PELOD-2 не учитывает степень инотропной и вазопрессорной поддержки [3, 25, 91]. Вазоактивный инотропный индекс (VIS) является количественным показателем объема вазоактивной поддержки, необходимой детям с кардиоваскулярной дисфункцией на фоне сепсиса. Данный показатель давно используется как предиктор летального исхода [133]. Однако, публикации на тему применения оценочной системы VIS в педиатрии чрезвычайно ограничены [12, 131]. Существуют лишь единичные работы по пилотной валидации информационной ценности этой шкалы при сепсисе у детей с неоднозначной оценкой ее информационной значимости [28, 34, 125, 130]. Именно этот факт обуславливает необходимость дальнейших исследований, фокусирующихся на сравнительном анализе VIS и других инструментов оценки тяжести органной дисфункции при сепсисе, так как общеизвестно, что раннее выявление и лечение данного осложнения сепсиса может предотвратить развитие рефрактерного шока и снизить уровень летальности [17].

1.3. Гемодинамический профиль при септическом шоке у детей

Диагностика и лечение сепсиса остаются одной из самых актуальных проблем педиатрической интенсивной терапии. Существует ряд ключевых

различий в развитии реакции организма на инфекционный процесс и терапию, которые с увеличением возраста детей, становятся менее выражены. Сердечно-сосудистые нарушения при сепсисе приводят к гипоперфузии тканей, которая в свою очередь является основным патогенетическим механизмом развития полиорганной недостаточности [89]. Кардиоваскулярная дисфункция при септическом шоке у детей является одним из ключевых аспектов патогенеза и требует особого внимания в клинической практике. Септический шок сопровождается нарушением гемодинамики, что приводит к недостаточности кровоснабжения тканей и органов. Как указано в рекомендациях по гемодинамическому мониторингу 2020 года Европейского Общества педиатрической и неонатальной интенсивной терапии, раннее распознавание и соответствующее лечение является важным для улучшения исходов септического шока у детей [103].

Основными патофизиологическими механизмами кардиоваскулярной дисфункции являются: 1) гипотензия и вазодилатация/вазоплегия; 2) миокардиальная дисфункция в связи с прямой депрессией миокарда медиаторами воспаления, а также в связи с нарушением коронарного кровотока; 3) изменения в преднагрузке: гиповолемия (из-за потери жидкости через "протекающие" капилляры) и снижение венозного возврата из-за вазоплегии усугубляют сердечно-сосудистую недостаточность [20]. В отличие от взрослых чаще низкий сердечный выброс, а не низкое сосудистое сопротивление связаны с летальностью у детей с септическим шоком [6, 83, 112, 118]. Ключевыми направлениями терапии септического шока у детей являются инфузионная терапия, инотропная и вазопрессорная поддержка при условии адекватного гемодинамического мониторинга [27].

В 1984 году М.М. Parker et al. впервые описали дисфункцию миокарда при сепсисе и септическом шоке у взрослых [99]. В настоящее время имеется ряд публикаций о распространенности септической миокардиальной дисфункции у детей. В нескольких исследованиях (Raj S. et al., 2014; Jain A. et al., 2018) выявлено, что от 33 до 37% детей с сепсисом имеют систолическую дисфункцию [82, 98].

Современное определение септической миокардиальной дисфункции включает лево- и/или правожелудочковую недостаточность, подтверждённую данными функциональной эхокардиографии. Фракция изгнания левого желудочка в пределах от 56 до 78% считается нормальной. V.S. Swami et al. в недавней публикации (2021) приняли снижение фракции изгнания левого желудочка 55% и ниже, как левожелудочковую дисфункцию при сепсисе у детей и классифицировали такую дисфункцию по следующим степеням тяжести: легкая – 41-55%, средняя – 31-40% и тяжелая – 30% и менее [108].

Сердечная дисфункция относится к широкому спектру острых нарушений миокарда, вызванных сепсисом. Существуют доказательства, связывающие вызванное сепсисом нарушение сердечно-сосудистой функции с ослабленной реакцией иммунной системы на инфекционный процесс. Это приводит к воспалительной реакции, которая усиливается биохимическими медиаторами. Несмотря на то, что несколько медиаторов воспаления хорошо исследованы, специфическая причина дисфункции миокарда при сепсисе остается неясной [63, 109]. Снижение коронарного кровотока является одним из наиболее важных механизмов сердечной дисфункции, вызванной сепсисом. Установлено, что обратимая природа депрессии миокарда является адаптивной реакцией на ишемию и гипоксию [109]. Обобщение текущих знаний о патофизиологических процессах при сепсисе лежит в основе понимания дисфункции миокарда. Перфузия миокарда в наибольшей степени происходит во время диастолы и напрямую зависит от разницы между диастолическим артериальным давлением и давлением в левом предсердии. Сократительная функция левого желудочка у детей зависит от постнагрузки. Резкое увеличение постнагрузки при шоке на фоне вазоконстрикции приводит к снижению сократительной работы левого желудочка и дисфункции миокарда. Септический шок характеризуется снижением сократительной функции миокарда, которая вызывает острую сердечную недостаточность при сниженном или нормальном диастолическом давлении [48, 63, 75].

На основе оценки гемодинамических параметров выделяют три варианта течения септического шока: 1) гипердинамическое состояние, характеризующееся

высоким сердечным индексом ($> 5,5$ л/мин/м²) и низким системным сосудистым сопротивлением (< 800 дин $\times$ с/см⁵/м²) («теплый шок»); 2) гиподинамическое состояние, характеризующееся низким сердечным индексом ($< 3,3$ л/мин/м²) и низким системным сосудистым сопротивлением; 3) гиподинамическое состояние, характеризующееся низким сердечным индексом и высоким системным сосудистым сопротивлением (> 1200 дин $\times$ с/см⁵/м²) («холодный шок») [89].

Базовый мониторинг гемодинамики включает менее инвазивные методы, такие как оценка частоты сердечных сокращений (ЧСС), систолического артериального давления (АД сист.), среднего артериального давления (АД ср.), центрального венозного давления (ЦВД), центрального венозного насыщения кислородом (ScvO₂), перфузионного давления (АДср. - ЦВД) и определения сывороточного лактата [63]. Шоковый индекс (ШИ), определяемый как отношение ЧСС к систолическому артериальному давлению ($\text{ШИ} = \text{ЧСС} / \text{АД}_{\text{сист.}}$), используется как неинвазивный метод оценки гемодинамики при септическом шоке у детей. ШИ может отражать нарушения тканевой перфузии. В педиатрической практике повышение шокового индекса увеличивает риск смертности. Прогностические возрастные значения летального исхода от септического шока: ШИ = 1,98 от 1 месяца до <1 года; ШИ = 1,5 от 1 до <6 лет; ШИ = 1,25 от 6 до 12 лет) [63]. Также особое уделяется внимание модифицированному шоковому индексу ($\text{МШИ} = \text{ЧСС} / \text{АД}_{\text{ср.}}$) как предиктору летального исхода при септическом шоке у детей. Данный показатель не зависит от возраста и нормальное его значение находится в диапазоне от 0,7 до 1,3 [78].

Первоначальная стратегия лечения септического шока в педиатрической практике была направлена на агрессивную инфузионную терапию под контролем ЦВД [115]. Ряд исследований последних лет продемонстрировали, что уровень ЦВД может быть только статическим маркером преднагрузки. Использование уровня ЦВД в качестве терапевтической цели может привести к перегрузке жидкостью. Более высокое ЦВД (> 12 мм. рт. ст.) связано с увеличением смертности при септическом шоке у детей. Высокий уровень лактата в сыворотке крови связан с гипоперфузией тканей. Нормализация уровня лактата < 2 ммоль/л в течение 4

часов у детей с сепсисом снижает риск органной дисфункции, а уровень лактата в сыворотке крови >4 ммоль/л при септическом шоке связан с неблагоприятным исходом [63]. Существуют публикации, в которых проведены результаты исследований с установленной еще более низкой «точкой отсечения» по концентрации лактата (3,3 ммоль/л) для прогнозирования высокой вероятности летального исхода [12]. Гемодинамический мониторинг сердечного выброса (СВ) и сердечного индекса (СИ) является одним из наиболее важных динамических параметров гемодинамики. Оптимизация СИ в диапазоне 3,5-5,5 л/мин/м² рекомендована Руководством SSC (SSCG), а более низкие или более высокие показатели были связаны с более низкими результатами [99, 116]. Системное сосудистое сопротивление (ОПСС) представляет собой сердечную постнагрузку и его повышение является одним из клинических проявлений сепсиса. При септическом шоке, рефрактерным к инфузии и резистентным к катехоламинам, диагностируются признаки стойкой вазодилатации. Вазоплегия обусловлена гипочувствительностью эндотелия к вазопрессорам в результате десенсибилизации и снижения чувствительности адренорецепторов на поверхности эндотелия. Рекомендации SSCG 2020 года призывают поддерживать значения ОПСС в пределах 800-1600 дин/с*см⁵/м² [116]. Стандартным методом оценки реакции на инфузию является болюсное введение жидкости, с последующим контролем изменения сердечного выброса (СВ). Необходимо отметить, что при сепсисе наблюдаются различные фенотипы изменений СИ и ОПСС с преобладанием либо снижения сердечного выброса, либо утратой сосудистого сопротивления (вазоплегия). Данные изменения также сочетаются со снижением объема циркулирующей крови. Стандартный метод оценки реакции на инфузию заключается в болюсном введении жидкости, с последующим контролем изменения СВ. Пассивный тест поднятия ног с оценкой изменения СИ является простым и эффективным (AUC ROC 0,870) методом оценки волемического статуса у детей [92]. Внесосудистый индекс легочной жидкости (EVLWI) у критически больных детей, определяемый с помощью метода транспульмональной термодилуции (метод PICCO), демонстрирует, что повышенный уровень EVLWI

коррелирует с повышенной легочной проницаемостью и перегрузкой жидкостью [99, 100]. У детей, находящихся на искусственной вентиляции легких, EVLWI >10 мл/кг значительно связан с более низким соотношением PaO_2/FiO_2 , более высокой фракцией кислорода и более высоким уровнем смертности. Применение данного вида мониторинга, при проведении интенсивной терапии резистентного к инфузии септического шока позволяет предотвратить неоправданную перегрузку ребенка жидкостью [33]. При проведении инфузионной терапии у ребенка с септическим шоком необходимо строго следить за положительным водным балансом. Показатель положительного водного баланса в течение суток, который превышает критическое значение в 10% массы тела, является независимым фактором риска летального исхода [58]. Одним из доступных методов прикроватного мониторинга является эхокардиография [48]. Последовательная эхокардиография позволяет своевременно распознать септическую кардиомиопатию и волемический статус пациента, с последующей терапевтической тактикой [32, 48].

Для диагностики дисфункции миокарда также используются различные биомаркеры. Н.Р. Leite с соавт. (2023) установили, что повышенная концентрация тропонина I при поступлении связана с более длительными периодами искусственной вентиляции легких и госпитализации в отделении интенсивной терапии, а также с неблагоприятным течением сепсиса [128]. Значительное повышение КФК-МВ у детей с септическим шоком коррелирует с эхокардиографическими признаками дисфункции миокарда [77]. Уровни BNP и NT-pro BNP повышены при сердечной недостаточности и ишемической болезни сердца. V.S. Swami с соавт. (2021) определили, что увеличение показателей NT-pro BNP у пациентов с сепсисом и септическим шоком является признаком дисфункции миокарда [108]. Подобные результаты в отношении NT-pro BNP были получены при исследовании новорожденных с сепсисом и септическим шоком [11].

Основой интенсивной терапии септического шока является оптимизация сердечного выброса путем селективного управления преднагрузкой, постнагрузкой

и контрактильной способностью миокарда, что требует проведение гемодинамического мониторинга.

1.4. Интенсивная терапия септического шока у детей

Как известно, при сепсисе развивается три патофизиологических процесса с разной степенью выраженности: гиповолемия, вазоплегия и кардиальная дисфункция. Тем не менее, любое из этих расстройств не всегда является очевидным при поступлении пациента и может прогрессировать в динамике в течение первых 24 часов [81]. Септический шок относится к вазопериферическим (дистрибьютивным) видам шока, характеризующимся первичным поражением сердечно-сосудистой системы, сопровождающимся гипердинамией кровообращения, снижением системного сосудистого сопротивления, а в дальнейшем снижением сердечного выброса и доставки кислорода к тканям [1, 101]. Применительно к септическому шоку, оценка отдельно взятого параметра не позволяет оценить состояние пациента, но комбинация трех и более изменений может быть полезной для установления диагноза септического шока при инфекции у детей. Этими признаками могут являться тахикардия, которая персистирует или не соответствует уровню лихорадки, слабая периферическая перфузия со слабым или трудно определяемым периферическим пульсом, низкое среднее артериальное давление, скорость наполнения капилляров с длительностью более 2 секунд, нарушение сознания, пятнистый характер кожных покровов и холодные конечности, сниженный диурез [62]. В связи с этим, при поступлении ребенка с сепсисом в стационар необходимо направить все усилия на устранение тахикардии, поддержание артериального давления и восстановления нормальной микроциркуляции. По сути дела, данные мероприятия направлены на нормализацию сердечного выброса, который определяется несколькими параметрами: преднагрузкой и постнагрузкой на сердце, сократимостью миокарда и частотой сердечных сокращений [1, 26]. Существует три основных направления для нормализации сердечного выброса и доставки кислорода тканям: инфузионная

терапия для восстановления объема циркулирующей крови, введение вазопрессоров для восстановления сосудистого тонуса и инотропные препараты для увеличения сократимости сердца. Однако, определенные физиологические особенности сердечно-сосудистой системы у детей усложняют интенсивную терапию септического шока и требуют селективной оценки эффективности мероприятий по восстановлению гемодинамических показателей. Известно, что общая вода в организме ребенка в процентном отношении к общей массе тела снижается с возрастом [126]. Также, у детей имеются особенности распределения воды в различных секторах организма: дети младшего возраста имеют более высокое соотношение экстрацеллюлярной жидкости к интрацеллюлярной, что создает более высокий риск потери жидкости, а также делает детей более уязвимыми при возникновении гиповолемии. Кроме того, экстрацеллюлярный объем у детей также перераспределен отлично от взрослых (внутрисосудистый объем - 5% общей воды в организме; интерстициальное пространство содержит 15% общей воды в организме). Экстрацеллюлярный объем с возрастом снижается, в то время как интрацеллюлярный объем остается относительно неизменным [4, 67, 104]. Данные физиологические особенности с одной стороны требуют агрессивного подхода к восстановлению объема циркулирующей крови, с другой стороны предрасполагают ребенка к возникновению перегрузки жидкостью при противошоковой инфузионной терапии [64, 75, 79]. Экспериментальные модели свидетельствуют о том, что потеря массы тела прямо пропорциональна процентному соотношению потери объема циркулирующей крови: то есть, потеря 5% массы тела свидетельствует о 5% потере объема циркулирующей крови [96]. Но при проведении коррекции быстро возникающей гиповолемии необходимо учитывать, что на определенном этапе может возникнуть перегрузка ребенка жидкостью [33]. Доказано, что при увеличении положительного водного баланса на 10% от массы тела значимо возрастает риск летального исхода, и это признано независимым фактором риска неблагоприятного результата интенсивной терапии [58]. В связи с этими данными SSCG, с одной стороны, рекомендует проводить противошоковую инфузионную нагрузку в первый час терапии введением болюсов

до 60 мл/кг массы тела с объемом 10-20 мл/кг для одного болюса, с другой стороны оговаривая, что в системах здравоохранения с ограниченными ресурсами мониторинга в отделении реанимации или, вообще, при отсутствии реанимационного отделения, болюсное введение жидкости должно быть либо ограничено до 40 мл/кг в первый час (до 10 мл/кг для одного болюса), либо от болюсного введения рекомендовано отказаться, применяя инфузионную терапию в режиме объема поддержания [116].

В любом случае, в отношении жидкостной нагрузки и ее объема при лечении септического шока у детей, вопрос заключается в определении ответа ребенка на объем вводимой жидкости. S.B. Walker et al. (2024) показали, что самое точное прогнозирование ответа на жидкостную нагрузку у детей демонстрирует динамика увеличения ударного объема сердца при проведении теста поднятия ног [92]. Другими словами, объем противошоковой инфузионной терапии зависит от изменения сердечного выброса при ее проведении. В отношении качественного состава инфузионной терапии в SSCG 2020 года рекомендуется использовать сбалансированные изотонические буферизированные кристаллоидные растворы и не рекомендуется использование альбумина, растворов крахмала и желатины. Тем не менее, в отношении применения раствора желатина в сравнении использованием 0,9% NaCl для противошоковой терапии опубликовано одно рандомизированное контролируемое исследование. В данном исследовании не было найдено разницы между группами по уровню летальности, продолжительности применения вазоактивных препаратов и возникновения острого почечного повреждения [102].

Отмечается, что реакция артериального давления на болюсное введение жидкости часто непредсказуема у детей [29, 42, 43, 93]. У некоторых пациентов жидкостный болюс сам по себе может потенцировать вазоплегию и снижение среднего и диастолического артериального давления [53, 135, 136]. В данном варианте, вазоплегия должна быть немедленно купирована для предупреждения органной гипоперфузии. Известно, что сниженное диастолическое артериальное давление снижает коронарную перфузию левого желудочка сердца. Ospina-Tascón

G.A. с соавт. (2020), оперируя таким понятием как диастолический шоковый индекс, установили, что в условиях существующей тахикардии значительно ухудшается состояние миокарда [46]. Интенсивная терапия сепсиса должна не только улучшать сердечный выброс, но и поддерживать адекватное перфузионное давление. Таким образом, клиницисты должны быть сосредоточены на коррекции «обедненной» перфузии, принимая во внимание, что внутривенный инфузионный болюс может приводить к снижению артериального давления и, вместо его проведения, рационально назначить инфузию норадреналина вместе с проведением начального жидкостного болюса [132].

SSCG у детей 2020 года рекомендует использовать, при наличии возможности, расширенный гемодинамический мониторинг. Расширенный мониторинг включает в себя прикроватное определение сердечного индекса, системного сосудистого сопротивления и центральной венозной сатурации кислородом, а также уровень лактата для оценки эффективности интенсивной терапии и профилактики сепсис-индуцированной органной дисфункции [116]. В отношении вазоактивных препаратов данное руководство рекомендует использовать норадреналин или адреналин как стартовый препарат при интенсивной терапии септического шока и предпочесть их введению допамина. При этом данная терапия должна начаться по истечению первого часа интенсивной терапии, по сути дела тогда, когда инфузионный болюс не дал положительного эффекта и ребенок демонстрирует резистентный к инфузионной терапии септический шок. Логично, что при выборе препарата (адреналин или норадреналин) учитываются данные мониторинга гемодинамики: при низком сердечном выбросе препаратом первой линии будет являться адреналин, при низком системном сосудистом сопротивлении - норадреналин. В отсутствие такого мониторингирования состояния гемодинамики, международное руководство затрудняется рекомендовать какой-либо из этих препаратов, как препарат первой линии [116].

Тем не менее, очевидно, что при наличии кардиальной дисфункции введение норадреналина может ухудшить состояние миокарда. Влияние норадреналина на

функцию сердца балансирует между потенциально благоприятным эффектом (увеличение коронарной перфузии) и потенциально неблагоприятным эффектом (увеличение постнагрузки). В этом смысле некоторые авторы рекомендуют безопасную стратегию лечения вазоактивными препаратами: начать с введения низких доз норадреналина 0,05 мкг/кг в минуту и выполнять мониторинг сердечного выброса для выявления тех детей, которым также потребуется инотропная терапия с добавлением адреналина или добутамина к инфузии норадреналина [62]. Следует отметить, что в настоящее время применение допамина при терапии гемодинамических нарушений при септическом шоке у детей не рекомендуется. Несмотря на отсутствие публикаций о связи применения допамина с ростом летальности у детей при септическом шоке, эти рекомендации основаны на исследованиях во взрослой популяции, где при применении допамина было зафиксировано большее количество неблагоприятных эффектов по сравнению с применением норадреналина [35].

Для оценки эффективности интенсивной терапии после нормализации перфузии используются те же параметры, о которых говорилось выше. Однако, необходимо отметить, что мониторинг только за частотой сердечных сокращений, артериальным давлением, гиперлактатемией и почасовым диурезом может быть недостаточно. Тахикардия может быть вызвана другими причинами, клиренс лактата может происходить с задержкой. Почасовой диурез, возможно, более надежный признак улучшения перфузии, но данный показатель должен оцениваться у детей в отсутствие гипергликемии, почечного повреждения, недавнего назначения диуретиков и минералокортикоидной недостаточности. Поэтому, в отсутствии других признаков гипоперфузии, не следует прибегать к агрессивной терапии для улучшения данных показателей.

Исходя из этого, время наполнения капилляров может быть лучшим показателем, чем уровень лактата для определения выхода ребенка из шокового состояния [51]. В итоге, учитывая накопленные различными исследованиями данные, трудно переоценить полезность расширенного мониторинга гемодинамики у детей с септическим шоком.

1.5. Экстракорпоральные методы гемокоррекции при сепсисе у детей

В настоящее время рассматриваются следующие методы экстракорпорального воздействия на кровь при сепсисе [9]: сепарационные методы (плазмаферез, плазмообмен), высокообъемные и продленные фильтрационные методы (гемодиафильтрация, гемодиализ, гемофильтрация), плазмосорбция, альбуминовый диализ (MAPC – терапия), селективная плазмофильтрация, сорбция эндотоксина (липолисахаридная или ЛПС - сорбция), сорбция цитокинов (колонка Cytosorb, полиметилметакрилатная мембрана), неселективная сорбция эндотоксина и медиаторов воспаления (мембрана OXiris). Применение данных методов обосновывается различными теоретическими исследованиями [56, 65, 74]. В SSCG 2020 года при сепсисе у детей предлагается применять лишь два метода: плазмообмен и заместительную почечную терапию. Показания по использованию плазмообмена ограничены полиорганной дисфункцией, индуцированной тромбоцитопенией, для удаления патологического избытка фактора Виллебранда, а также ингибитора ADAMTS-13. В отсутствие этого осложнения сепсиса данный метод не рекомендуется. В отношении фильтрационных методов в данном руководстве присутствуют рекомендации для интенсивной терапии при риске перегрузкой жидкостью на фоне отсутствия эффекта от рестриктивной инфузионной стратегии и введения диуретических средств. С другой стороны, в данном руководстве указано, что отсутствуют исследования высокого качества, которые бы подтвердили более высокую эффективность фильтрационных методов экстракорпорального очищения крови перед использованием диуретиков и стратегией рестриктивной инфузионной терапии. Обоснованием для применения данных методов экстракорпорального воздействия на кровь при септическом шоке являются жидкостная перегрузка после начальной интенсивной терапии септического шока, коррекция метаболического ацидоза, в том числе лактат-ацидоза, купирование коагулопатии и удаление цитокинов, а также комбинация этих факторов [52, 60, 97, 120]. Но, учитывая, что польза от данных методов может быть ниже потенциальных рисков в виде необходимости дополнительных

инвазивных вмешательств (постановка венозных катетеров), ограниченной доступности этих методов в некоторых больницах и различной степенью подготовленности персонала, а также проблемами с выбором оптимального времени использования данных методов (определение необходимости в клиренсе цитокинов), рекомендации SSC включили фильтрационные методы к интенсивной терапии второй линии после рестриктивной инфузионной терапии и диуретической терапии. Кроме того, высокообъемные методики на данный момент не рекомендуются, и предпочтение отдается продленным процедурам [116]. По сути, фильтрационные методы (гемофильтрация, гемодиофильтрация, гемодиализ) рекомендуются в связи с «почечными» показаниями при сепсисе и септическом шоке: наличие перегрузки жидкостью и отсутствие ответа на диуретическую терапию. То есть, при наличии острого почечного повреждения в структуре полиорганной недостаточности. В настоящее время рассматривается вопрос об применении экстракорпоральных методов гемокоррекции при септическом шоке до возникновения острого почечного повреждения [23, 30]. Как показало проспективное исследование 84 детей с септическим шоком, уменьшение диуреза до начала заместительной почечной терапии служит независимым прогностическим фактором неблагоприятного исхода [39]. В современной педиатрической практике наблюдается постоянный рост использования этого метода лечения. Анализ данных 15% американских детских стационаров (2004-2012 гг.) показал, что каждый пятый пациент (19%) с септическим шоком и полиорганной дисфункцией получал заместительную почечную терапию [57].

Несмотря на то, что в вышеупомянутом международном руководстве имеется предположение, что фильтрационные методы могут быть полезны для удаления цитокинов, об эндотоксине бактерий и методах его удаления ничего не сказано. По современным представлениям эндотоксин и другие чужеродные макроорганизму вещества, в том числе белки бактерий, связываются с белком переносчиком. Данный комплекс распознается толл-подобными рецепторами клеток хозяина, что запускает выработку цитокинов (интерлейкин 1, фактор некроза опухоли) и высвобождение их из клеток [24, 76]. Cruz D.N. сообщил, что

у пациентов, которым провели два сеанса ЛПС-сорбции с иммобилизованным полимиксином В, был зарегистрирован лучший исход, чем у пациентов, которые получали стандартную терапию [47, 49]. Аналогичные результаты были получены и в диссертационной работе, посвященной экстракорпоральной гемокоррекции при септическом шоке у детей [16]. Мультицентровое рандомизированное исследование среди взрослых пациентов с абдоминальным септическим шоком показало, что ЛПС-сорбция с использованием гемосорбента Efferon приводила к статистически значимому более успешному разрешению шокового состояния [66]. Также, недавно опубликовано учебное пособие, которое определяет сепсис, в том числе септический шок, верифицированной или предполагаемой грамотрицательной этиологии как показание к проведению селективной ЛПС-сорбции [2]. Однако, даже SSCG (2021) при сепсисе взрослых не рекомендует использовать какие-либо методы экстракорпоральной детоксикации крови при сепсисе и септическом шоке, не найдя достаточной доказательной базы, в том числе и в использовании гемоперфузии с иммобилизованным полимиксином В [117]. Необходимо отметить, что медицинская промышленность производит ЛПС-сорбенты, которые очищают кровь как от эндотоксина, так и от цитокинов: Эфферон® ЛПС (Инструкция по применению Efferon® LPS по ТУ 32.50.50-001-12264678-2018 Регистрационное удостоверение № РЗН 2019/8886 от 07.11.2024 года), а также гемофильтры, способные удалять цитокины не только в связи со своей пористостью и точкой отсечения, но и в связи со своей сорбционной способностью: полиметилметакрилатные гемофильтры [36]. На данное время выработаны показания для проведения ЛПС-сорбции на основе прикроватного определения эндотоксина в крови пациента (endotoxin activity assay - ЕАА). Считается, что показанием для гемосорбции является уровень ЕАА 0,6 ед. и выше, что соответствует состоянию септического шока [54].

Специальные устройства для элиминации эндотоксинов и провоспалительных цитокинов были созданы для терапии и улучшения выживаемости при септическом шоке и полиорганной недостаточности различной бактериальной этиологии (грамотрицательной и грамположительной).

Дополнительно их применяют при ОРДС благодаря комбинированному эффекту - сочетанию иммуномодуляции с элиминацией эндотоксина [37, 40, 55]. Имеются публикации, посвященные применению ЛПС-сорбции при лечении детей с сепсисом после кардиохирургических операций, трансплантации печени и почек [8, 21, 50, 114]. Несмотря на клиническую значимость экстракорпоральных методов детоксикации при сепсисе у детей, эта тема остается малоизученной в российской научной литературе. Первое отечественное описание применения сорбционных технологий при менингококковом сепсисе с рефрактерным шоком принадлежит Ю.В. Лобзину и соавт. (2015). В их наблюдениях (2013-2015 гг.) гемосорбция была эффективна у 8 из 9 детей (89%) с fulminantным течением менингококковой инфекции и синдромом Уотерхауса-Фридериксена [10].

Экстракорпоральные методы гемокоррекции зарекомендовали себя как действенный компонент комплексной терапии септического шока у детей. Применение данных методов лечения позволяет не только нормализовать ключевые клинические и лабораторные параметры, но и уменьшить вероятность летального исхода. В последнее время они все чаще применяются у пациентов с сепсисом несмотря на то, что лишь для некоторых из них имеются рандомизированные клинические исследования [2, 9]. Показания к ним не ограничиваются только лишь поддержанием функции почек, они рассматриваются как поддерживающее направление терапии при полиорганной дисфункции и как методы иммуномодуляции путем удаления медиаторов воспаления [31, 52, 97, 110, 111].

Резюме

Диагностика сепсиса у детей по-прежнему является сложной задачей. Несмотря на то, что в 2024 году опубликованы и утверждены критерии PSS, которые приблизили педиатрические критерии сепсиса к таковым у взрослых пациентов, их валидность пока остается неподтвержденной. Учитывая, что по современным представлениям сепсис это наличие инфекционного процесса в сочетании с органной дисфункцией, определение наиболее чувствительного и эффективного инструмента по определению данной дисфункции остается

открытым. Опубликованные исследования в основном анализируют пациентов, базируясь на оценке по различным шкалам органной дисфункции при поступлении в отделение реанимации, но не в динамике. Однозначного превосходства какой-либо шкалы в определении дискриминационной способности по прогнозированию летального исхода в настоящее время не существует.

В связи с тем, что у детей с септическим шоком возможны проявления различных фенотипов гемодинамических нарушений при поступлении в отделение реанимации требуется расширенный мониторинг. Различные варианты гемодинамических нарушений, а также наличие различных сочетаний показателей СИ и ОПСС, требует индивидуального подхода в интенсивной терапии (инфузионная нагрузка и катехоламиновая поддержка). В то же время, мониторинг данных показателей позволит избежать ненужной и, даже, опасной перегрузки жидкостью и поможет правильно выбрать стартовый инотропный и/или вазопрессорный препарат. Отдельным видом мониторинга наряду с определением СИ и ОПСС является определение биомаркеров кардиальной дисфункции, которая может возникать при сепсисе у детей. Определение вышеописанных гемодинамических показателей и биомаркеров может служить надежным прогностическим критерием течения септического шока с выбором правильного решения при проведении интенсивной терапии.

Все больше публикаций свидетельствуют об эффективности экстракорпоральных методов гемокоррекции при сепсисе, в том числе и у детей. Однако, в SSCG по интенсивной терапии сепсиса и септического шока у детей данные методы упоминаются как адьювантные. По-прежнему, в отношении данных методов отсутствует достаточная доказательная база, хотя опубликованы рандомизированные клинические исследования, демонстрирующие эффективность экстракорпоральных методов гемокоррекции по снижению степени органной дисфункции и летальности. Показанием к применению данного вида лечения является определение эндотоксина и провоспалительных медиаторов при сепсисе, что для большинства отделений реанимации является на настоящий момент недоступным.

Все вышеизложенное говорит о бесспорной актуальности, рассматриваемых при сепсисе у детей, проблем и важности проведения исследований в отношении сравнительной оценки различных шкал органной дисфункции, их прогностической ценности на различных сроках лечения в отделении реанимации. Не менее важным представляется необходимость изучения гемодинамических нарушений при септическом шоке у детей, выявления наиболее неблагоприятных факторов риска данных нарушений и факторов риска при проведении мероприятий по гемодинамической поддержке, а также анализа влияния экстракорпоральных методов гемокоррекции на уменьшение степени органной дисфункции и летальность.

ГЛАВА 2

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дизайн: ретроспективное одноцентровое обсервационное исследование. В исследование включены дети, госпитализированные в отделении анестезиологии и реанимации №1 ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница министерства здравоохранения Краснодарского края» (ДККБ), с диагнозом сепсис в период 2016 - 2024 гг. ($n = 83$). Схематично дизайн исследования отражен на рисунке 1.

Критерии включения:

1. Возраст от 1 года до 18 лет.
2. Наличие сепсис-индуцированной органной дисфункции или наличие септического шока.

Критерии исключения:

1. Врожденные нарушения метаболизма.
2. Пребывание в отделении реанимации и интенсивной терапии менее 24 часов.
3. Пациенты, нуждающиеся в заместительной почечной терапии по почечным показаниям в течение первых 6 часов с момента госпитализации.

В определение дискриминационной способности шкал органной дисфункции по прогнозированию летального исхода включены все дети, соответствующие критериям включения ($n = 83$). В анализ особенностей гемодинамического статуса при поступлении в реанимационное отделение ДККБ включены дети с септическим шоком ($n = 66$), также в этой подгруппе пациентов проведен анализ инфузионной нагрузки в первые сутки, качественного и количественного состава катехоламиновой поддержки в первые двое суток и оценено влияние экстракорпоральных методов гемокоррекции на тяжесть органной дисфункции и летальность.

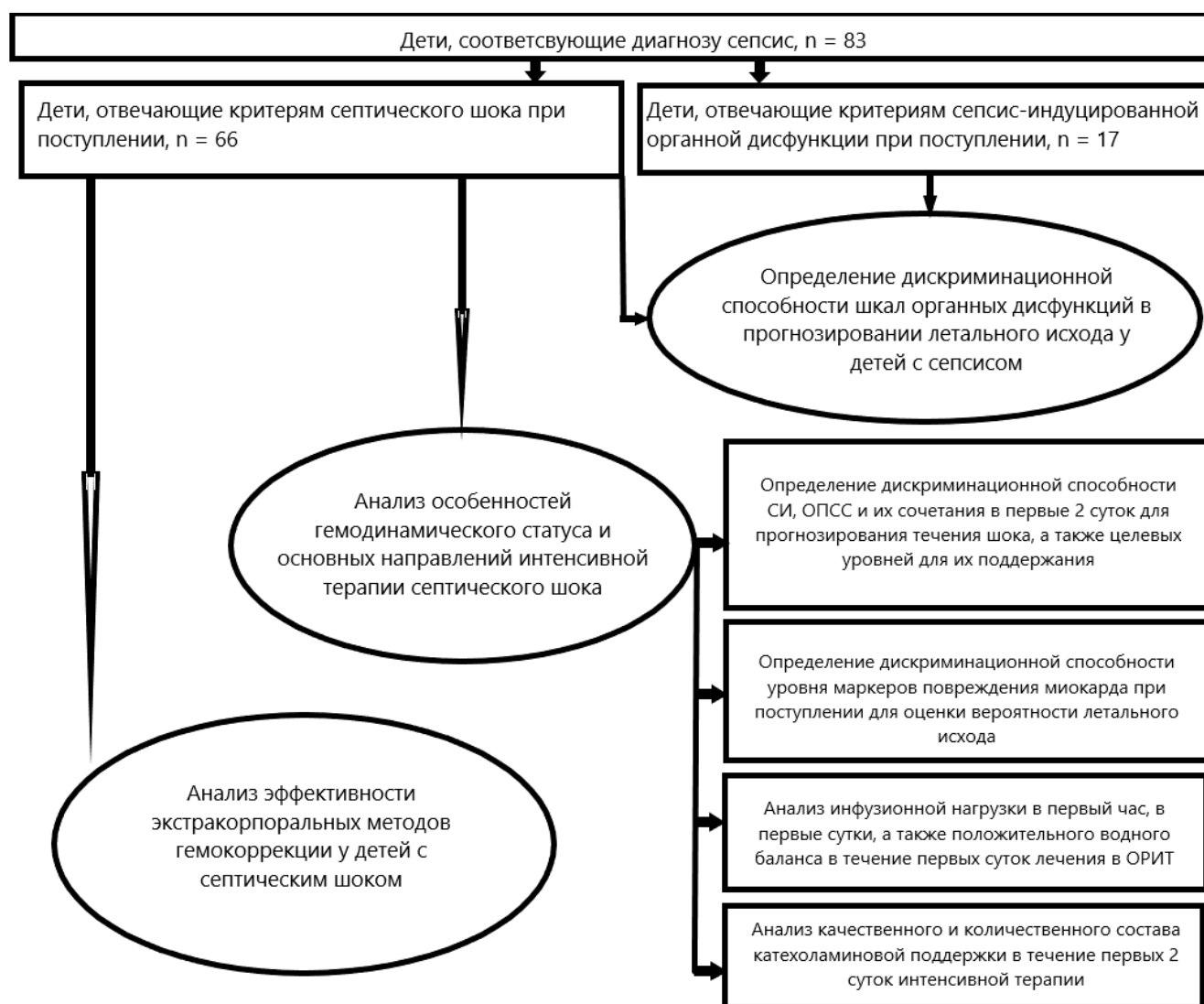


Рисунок 1 – Дизайн исследования диссертационной работы

Дети с сепсис-индуцированной органной дисфункцией ($n = 17$) не включены в данный анализ несмотря на то, что в отдельные периоды в процессе лечения в отделении реанимации 11 из них (64,7%) соответствовали критериям септического шока. Но, так как наше исследование было посвящено анализу дебютных нарушений гемодинамики при сепсисе у детей, данная подгруппа из анализа была исключена. Определение прогностической ценности маркеров повреждения миокарда при поступлении проведено в подгруппе пациентов с септическим шоком, которым определяли данные маркеры (КФК-МВ: $n = 35$; NT-pro BNP: $n = 27$; тропонин I: $n = 27$).

2.1. Характеристика пациентов

Исследовано 83 пациента в возрасте от 1 года до 18 лет. 43 ребенка – мальчики (средний возраст 6 лет), 40 девочек (средний возраст 6,8 лет). Распределение детей по возрасту и полу отражено в таблице 1.

Таблица 1 – Распределение детей с сепсисом и септическим шоком по полу и возрасту

Возраст	Мальчики		Девочки		Всего	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
1 год	10	23,3	4	10,0	14	16,9
2-3 года	7	16,3	10	25,0	17	20,5
4-6 лет	11	25,6	10	25,0	21	25,3
7-11 лет	8	18,6	7	17,5	15	18,1
12-14 лет	3	6,9	5	12,5	8	9,6
15 лет и старше	4	9,3	4	10,0	8	9,6

Причинами септического процесса являлись различные очаги первичного инфицирования (рисунок 2). Из всех детей 44 имели первичный диагноз пневмония, 21 ребенок находился на лечении с диагнозом абдоминальный сепсис вследствие перитонита различной этиологии, в 10 случаях сепсис у детей возник на фоне течения инфекции костно-мышечной системы и мягких тканей (острый гематогенный остеомиелит и различные варианты флегмон), у 4 детей причиной сепсиса являлось инфекционный процесс в пазухах носа (сепсис на фоне синуситов), у 2 пациентов диагностировали посттравматический сепсис (сепсис на фоне течения тяжелой травматической болезни), 1 ребенок с инфекцией мочеполовой системы, и у 1 ребенка септический процесс развивался на фоне системного заболевания (системный васкулит, синдром Кавасаки).

66 детей из 83 доставлены в ДККБ из других стационаров Краснодарского края (все из других реанимационных отделений) с различными сроками с момента госпитализации в стационар, 17 детей поступили в реанимационное отделение либо из дома, либо из профильных отделений при ухудшении состояния. 35 детей (53 %) поступили в ДККБ в сроки от 2 до 4 суток от начала терапии в другом стационаре (районные больницы). Летальность в этой группе составила 17%. 11 детей – в срок 5-7 суток (летальность 27%). 20 детей поступило в срок более 7 суток от начала терапии в другом стационаре (районные больницы) с летальностью в данной группе 30%. Показанием к переводу пациентов в ДККБ являлось наличие критериев сепсиса в процессе интенсивного дистанционного наблюдения в реанимационно-консультативном центре. В исследование включены дети, которые поступили из других стационаров в одинаковые сроки (1-2 сутки) от дебюта септического процесса.



Рисунок 2 – Причины сепсиса у детей, включенных в исследование (%)

Общая летальность детей с сепсисом составила 18,1% (15 человек). Среди умерших детей было 6 мальчиков и 9 девочек. У 10 умерших детей причиной сепсиса была острая внебольничная пневмония, у 2 – перитонит, у 2 – инфекции кожи и мягких тканей и 1 ребенок умер от травматической болезни, осложнившейся сепсисом.

Сопутствующая патология имела место у 18 детей, 9 детей умерло. Летальность у детей с сепсисом на фоне имевшейся сопутствующей патологии составила 50%. Из 15 умерших детей 9 имели сопутствующую патологию (6 - спастический тетрапарез вследствие врожденной органической патологии центральной нервной системы, 2 детей – с онкологической патологией в виде острого промиелоцитарного лейкоза и лимфомы и 1 ребенок с тромбофилией и ишемическим инсультом). Остальные 9 детей с сопутствующей патологией выжили (4 детей с органическим поражением ЦНС, 3 детей с онкологическими заболеваниями в виде нейробластомы и острого лимфобластного лейкоза, 1 ребенок с врожденным иммунодефицитом и 1 ребенок с гермафродитизмом).

66 из 83 исследованных детей соответствовали критериям септического шока при поступлении: 34 мальчика (средний возраст 5,2 года) и 32 девочки (средний возраст 6,2 года). Из них умерло 14 человек (летальность при септическом шоке составила 21,2%): 6 мальчиков и 8 девочек. Причины септического шока представлены на рисунке 3. Наиболее частой причиной сепсиса у детей с септическим шоком была внебольничная пневмония (39 детей, 59,1 %). Также в эту группу вошли дети с перитонитом (14 детей, 21,2 %), инфекциями костно-мышечной системы, кожи и мягких тканей (6 детей, 9,1 %), оториноларингологическими инфекциями в виде осложненных менингоэнцефалитами отитов и синуситов (3 ребенка, 4,6 %), сепсис в результате травматической болезни (2 ребенка, 3 %), с инфекцией мочевыводящих путей (1 ребенок, 1,5%) и с системным васкулитом, осложненным сепсисом (1 ребенок, 1,5%).

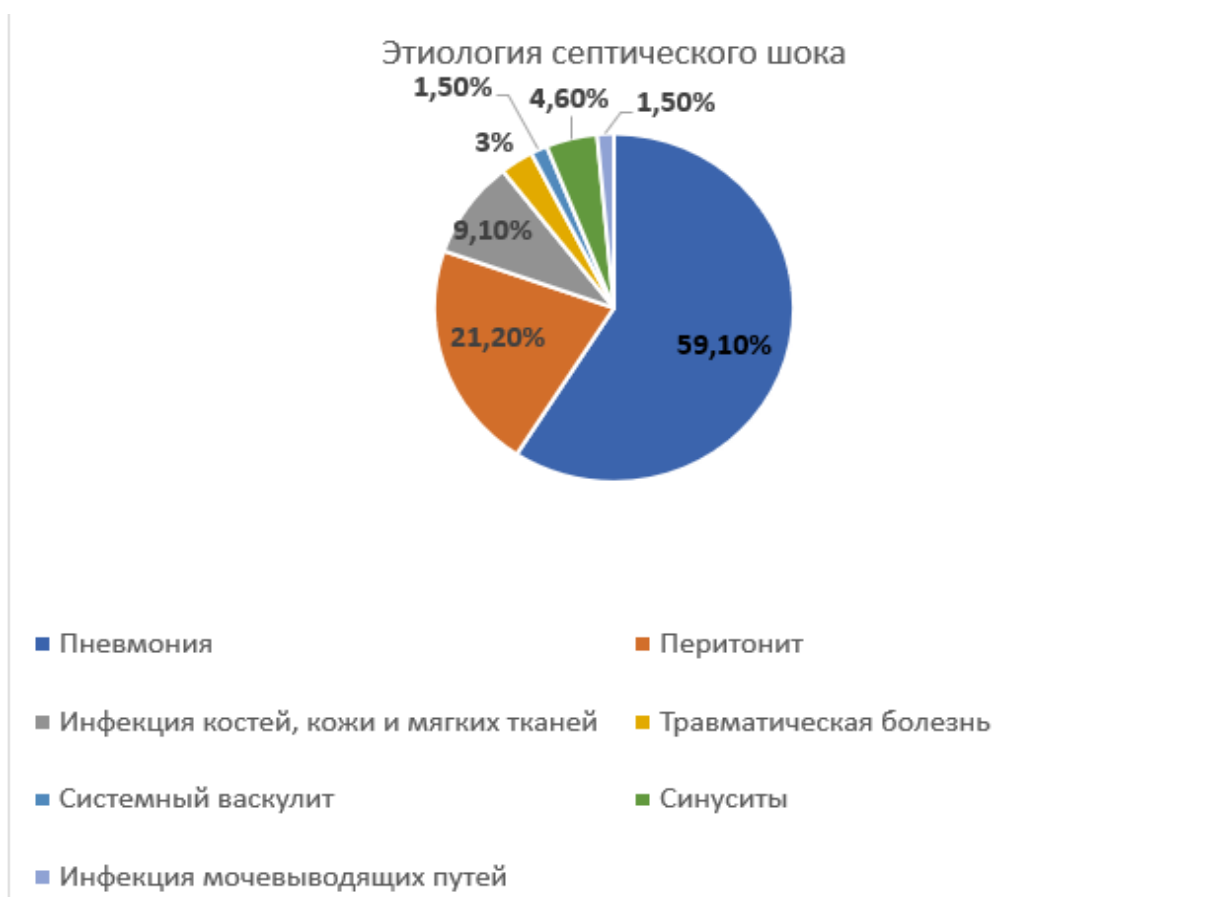


Рисунок 3 – Этиология сепсиса у детей с септическим шоком (%), включенных в исследование

2.2. Методы исследования

Всем детям была выполнена катетеризация центральной вены для непрерывной инфузионной и инотропной терапии, мониторинга оксигенации, катетеризация артерии выполнялась по показаниям. Проводилась инфузионная терапия и гемодинамическая поддержка.

Детям при поступлении и в динамике проводили общий анализ крови с лейкоцитарной формулой, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, выполняли коагулограмму. Регулярно определяли газовый состав и кислотно-основное равновесие центральной венозной и артериальной крови, оценивали уровень лактата крови. Проводили бактериологическое исследование путем посевов отделяемого из очагов инфекции, а также бактериологические посевы

крови. Определяли маркеры повреждения миокарда (креатинфосфокиназа-MB у 35 пациентов), тропонин I у 27 детей и натрий-уретический пептид NT-proBNP у 27 детей (прикроватный метод системой «RAMP Reader System», Response Biomedical Corp., Канада). Проводили рентгенологическое исследование органов грудной клетки и брюшной полости, выполняли компьютерную томографию. Мониторировали показатели механики дыхания (пиковое давление, среднее давление в дыхательных путях, уровень положительного давления в конце выдоха, комплайнс и сопротивление легочной ткани, капнометрия). При тяжелом течении острого респираторного дистресс-синдрома производили маневр рекрутирования PV-tool (аппарат искусственной вентиляции легких Hamilton Galileo и G5). Всем пациентам измеряли параметры центральной гемодинамики либо неинвазивным методом (ультразвуковое исследование в виде эхокардиографии) при поступлении и в динамике, также детям с необходимостью поддержания гемодинамики двумя и более препаратами (36 детей из 66 с септическим шоком) проводили инвазивный мониторинг методом по технологии PICCO (монитор Pulsion). Данные, получаемые неинвазивным и инвазивным методами, обладали одинаковой информативностью.

Терапия сепсиса среди всех анализируемых пациентов включала в себя идентичные направления. Во-первых, комбинированная антибактериальная терапия, во-вторых, инфузионная терапия под контролем гемодинамических показателей и водно-электролитного баланса, в-третьих, инотропная и вазопрессорная поддержка при необходимости, в-четвертых, респираторная поддержка под контролем газового состава крови (артериального и из центральной вены). Кроме того, антибактериальная терапия в некоторых случаях менялась в связи с клинической ситуацией и на основе бактериальных посевов. Также все пациенты получали терапию иммуноглобулинами, как обязательную в нашем стационаре, при постановке диагноза сепсис. Часть детей подверглась экстракорпоральным методам гемокоррекции не по почечным показаниям (29 человек из 66 с септическим шоком).

Восстановление тканевой перфузии определялось следующими целевыми конечными точками: 1) ясное сознание; 2) артериальное давление (систолическое давление не ниже 5-го перцентиля по возрасту): в возрасте до 1 мес. — 60 мм рт. ст., у детей в возрасте от 1 мес. до 10 лет — 70 мм рт. ст. + [2 x возраст в годах], в возрасте 10 лет и старше — 90 мм рт. ст.; 3) достаточная перфузия кожи (теплая и наполнение капилляров < 2 с); 4) диурез > 1 мл/кг/ч [1].

При поступлении и в динамике всех детей оценивали по шкалам органной дисфункции paediatric Sequential Organ Failure Assessment (pSOFA), paediatric logistic organ dysfunction 2 (PELOD 2), оценочной системы Vasoactive-Inotropic Score (VIS), шкалы Phoenix sepsis score (PSS). Оценку по данным шкалам проводили в 1 сутки, на 3 сутки, на 5-7 сутки и на 10-14 сутки с момента поступления в реанимационное отделение. В анализ оценок по данным шкалам включены все 83 ребенка: 66 детей с септическим шоком и 17 детей с сепсис-индуцированной органной дисфункцией согласно предложенным современным критериям диагностики сепсиса и септического шока [113]. Оценку по шкале VIS в баллах рассчитывали путем складывания дозы вазоактивных и инотропных препаратов, которые получал ребенок. Для каждого из препарата имеется поправочный коэффициент. Формула для оценки по данной шкале следующая. $VIS = \text{доза допамина (мкг/кг в минуту)} + \text{доза добутамина (мкг/кг в минуту)} + 100 \times \text{доза адреналина (мкг/кг в минуту)} + 10 \times \text{доза милринона (мкг/кг в минуту)} + 10000 \times \text{доза вазопрессина (Ед/кг в минуту)} + 100 \times \text{доза норадреналина (мкг/кг в минуту)}$ [130].

Диагностика сепсиса и септического шока была основана на проекте Российских рекомендаций по диагностике и лечению сепсиса у детей [15], а также на основе новой международной оценочной системы Phoenix sepsis score [113].

Сердечный индекс (СИ) и общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС) оценивали с помощью эхокардиографии (n = 66) и метода PICCO (n = 36), который использовали лишь в крайне тяжелых случаях (необходимость постоянной инфузии двух и более вазоактивных препаратов). Также исследован

модифицированный шоковый индекс (МШИ = ЧСС/АД ср.) при поступлении (n=66) и уровень лактата (n=66).

Кроме того, оценивали ответ на жидкостную нагрузку, водный баланс в процентном соотношении к массе тела в первые сутки поступления в реанимационное отделение, уровень катехоламиновой поддержки и ее изменения к концу первых суток с момента поступления в реанимационное отделение ДККБ. СИ с рассчитываемым ОПСС оценивали на основе как неинвазивного мониторинга (эхокардиография) у менее тяжелых пациентов, так и на основе инвазивного мониторинга технологией pulse index contour cardiac output (PICCO) с постоянным измерением сердечного индекса, общего периферического сосудистого сопротивления, глобального конечного диастолического объема и вариабельности ударного выброса (монитор Pulsion). Последняя технология использовалась у детей, которым необходимо было использование инотропной и вазопрессорной поддержки двумя и более препаратами (у 36 детей).

Гидробаланс в первые сутки нахождения в реанимационном отделении определяли по формуле (1), отраженной на рисунке 4 [85]:

$$\% \text{ БЖ} = \text{ЖН} / \text{МТ} \times 100 \quad (1)$$

где %БЖ – жидкостной баланс в процентном соотношении от массы тела
 ЖН – жидкостная нагрузка в литрах (разница в количестве в количестве введенной и выделенной жидкости в течение суток)
 МТ – масса тела в килограммах при поступлении ребенка

Рисунок 4 – Формула (1) по определению жидкостного баланса

В дополнение к мониторингу исследовали следующие маркеры: креатинфосфокиназа-МВ (КФК-МВ) у 35 детей, тропонин I и натрий-уретический пептида (NT-proBNP) у 27 детей. При измерении данных показателей использовалась флуориметрическая технология с использованием прибора RAMP.

Экстракорпоральные методы гемокоррекции (ЭМГ) применяли у 29 пациентов с септическим шоком. ЭМГ включали в себя липополисахаридную гемосорбцию (колонки Altesco, Toraymixin, Efferon) в течение 4 – 6 часов. Липополисахаридный сорбент Altesco использовали у 15 детей, липополисахаридный сорбент с иммобилизованным полимиксином применялся у 7 пациентов, липополисахаридный сорбент Эфферон – у 3 человек. В дальнейшем переходили на продленную гемодиафильтрацию или гемодиализ в течение 18-48 часов с использованием полиметилметакрилатных фильтров Filtryzer BK-F (Toray) или полисульфоновых фильтров Ultraflux EMiC2 (Fresenius). Гемофильтр Filtryzer BK-F использовался у 25 человек, в 4 случаях применяли гемофильтр Ultraflux EMiC2 (Fresenius). В 4 случаях вместо липополисахаридной гемосорбции использовали селективную плазмофильтрацию с использованием гемофильтра Kawasumi Laboratories Inc. EVACLIO™. При проведении экстракорпоральных методов детоксикации использовали аппараты Multifiltrate (Fresenius) и PlasautoΣ (Asahi Kasei).

Конечной точкой исследования являлась 28-дневная летальность.

2.3. Статистическая обработка полученных данных

Основные характеристики детей представлены в виде медианных и средних значений с межквартильными интервалами, процентов или частот в зависимости от характеристики признака. Непрерывные переменные сравнивали с использованием U-теста Манна—Уитни, сочетание гемодинамических нарушений сравнивали с использованием теста χ^2 . Двусторонние значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми. Дискриминационную способность различных показателей определяли путем вычисления площади под кривой (receiver operating characteristic (ROC)). Для определения дискриминационной способности бинарных значений (применение/ не применение ЭМГ) мы пользовались областью под кривой точности отзыва – (area Under Precision-Recall Curve) AUPRC [94]. Расчеты

производились с помощью программы MedCalc® Statistical Software (www.medcalc.org).

Число наблюдений было определено эпидемиологической распространённостью педиатрического сепсиса в регионе и плотностью поступления (в среднем 10–12 новых случаев в год), а также необходимостью обеспечить достаточную статистическую мощность для сравнительной оценки чувствительности и специфичности четырёх шкал органной дисфункции (pSOFA, PELOD-2, PSS, VIS) в прогнозировании летального исхода.

Априорный расчёт мощности (power analysis) показал, что при уровне значимости $\alpha=0,05$ и мощности $1-\beta=0,80$ для выявления разницы AUC порядка 0,15–0,20 между шкалами требуется не менее 70–75 пациентов.

Для простоты расчёта необходимого объёма выборки была использована классическая формула для оценки числа наблюдений при сравнении двух AUC-показателей (при допущении их независимости), где: $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$ при $\alpha = 0,05$; $Z_1 - \beta = 0,84$ при мощности $1 - \beta = 0,80$; стандартное отклонение оценки AUC $\approx 0,6$; минимально клинически значимая разница AUC = 0,20.

Подстановка реальных значений: $n = 2 \times (1,96 + 0,84)^2 \times 0,6^2 / 0,20^2 \approx 75$

Таким образом, принято решение о наборе не менее 80 пациентов с учетом возможных потерь данных, что обеспечивает превышение этого порога и позволяет надёжно выявить и количественно оценить различия в дискриминационной способности инструментов оценки тяжести состояния.

Кроме того, в силу ретроспективного дизайна работы, в выборку попали все подряд госпитализированные в указанный период дети, соответствовавшие критериям включения и не подпадавшие под критерии исключения, что минимизирует отборочный сдвиг и повышает внешнюю валидность результатов. Соотношение полов, широкий возрастной диапазон (от младенцев до подростков) и разнообразие первичных очагов инфекции (пневмония, абдоминальный сепсис, остеомиелит и др.) делают эту когорту репрезентативной для педиатрической популяции Краснодарского края и сопоставимой с аналогичными исследованиями по всему миру.

ГЛАВА 3

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Сравнительная оценка дискриминационной способности шкал органических дисфункций pSOFA, PELOD-2, Phoenix sepsis score (PSS), а также оценочной системы вазоактивного инотропного индекса (VIS) в прогнозировании летального исхода у детей с сепсисом

Все 83 ребенка, включенных в исследование, были разделены на две группы: выжившие дети (68 человек) и умершие (15 человек). Результаты первичного сравнения данных групп отражено в таблице 2.

Таблица 2 – Основные характеристики детей с сепсисом, включенных в исследование

Пациенты	Выжившие	Умершие	p
Возраст мальчиков (лет), m (Q1-Q3)	5,7 (1-9)	8,2 (5 -11)	0,089 ^a
Возраст девочек (лет), m (Q1-Q3)	6 (3-9)	9,9 (3,5-14)	0,085 ^a
Масса тела, мальчики (кг), m (Q1-Q3)	24,6 (12 -31)	27,5 (15 -25)	0,760 ^a
Масса тела, девочки (кг), m (Q1-Q3)	25,3 (15-26)	34,1 (11,5-57,5)	0,429 ^a
Сроки поступления в реанимационное отделение ГБУЗ ДККБ с момента госпитализации в первичный стационар (сут), M (Q1-Q3)	4 (2-7)	4 (2 – 10)	0,238 ^a
Поступили на механической вентиляции легких, n - число пациентов, (% - от количества поступивших в подгруппе)	30 (58,8)	9 (60,0)	0,265 ^b
Наличие сопутствующей патологии, n (число пациентов)	9	9	0,098 ^b

Примечание – M – медиана, m – среднее значение, Q1-Q3 – межквартильный интервал между первым и третьи квартильным значением, a – критерий Манна-Уитни, b – критерий χ^2 .

Было проведено сравнение групп умерших и выживших по возрасту, массе тела, срокам поступления в реанимационное отделение с момента госпитализации в первичный стационар и наличие или отсутствие механической вентиляции легких при поступлении. Из приведенных данных следует, что не было статистически значимой разницы между умершими и выжившими детьми с сепсисом ни по полу, ни по массе тела. Отсутствовали различия по срокам поступления в реанимационное отделение, а также по наличию или отсутствию сопутствующей патологии и механической вентиляции легких при поступлении.

Был проведен сравнительный анализ оценки по исследуемым шкалам органной дисфункции между выжившими и умершими детьми (таблица 3) в динамике течения заболевания.

Таблица 3 – Сравнение информационной значимости исследуемых шкал у детей с септическим шоком в динамике его течения

Шкала органных дисфункций	Выжившие дети, М (IQR)	Умершие дети, М (IQR)	P^a
pSOFA (1-е сутки)	5 (3-8)	7 (5-9)	0,058
PELOD 2 (1-е сутки)	3 (2-5)	5 (4-8)	0,062
PSS (1-е сутки)	3 (2-3)	3 (1-5)	0,303
VIS (1-е сутки)	5,6* (0-5)	7,8* (0-17,5)	0,429
pSOFA (3-и сутки)	5 (3-8)	9 (7-11)	0,006
PELOD 2 (3-и сутки)	3 (2-5)	6 (5-8)	<0,00001
PSS (3-и сутки)	3 (1-4)	4,5 (2-7)	0,027
VIS (3-и сутки)	7,98* (0-15)	11,25* (5-17,5)	0,147
pSOFA (5–7-е сутки)	4 (1-8)	12 (10-14)	<0,00001
PELOD 2 (5–7-е сутки)	2 (0-4)	11 (8-13)	<0,00001
PSS (5–7-е сутки)	2 (1-4)	6 (4,5-7,5)	<0,00001
VIS (5–7-е сутки)	4,7* (0-5)	18,5* (10-27,5)	0,00008
pSOFA (10–14-е сутки)	4 (1,5-6)	14 (10,5-20)	<0,00001
PELOD 2 (10– 14е сутки)	2 (0-4)	12,5 (9,5-18)	<0,00001
PSS (10–14-е сутки)	1 (1-2)	7 (6-8)	<0,00001
VIS (10–14-е сутки)	2,64* (0-5)	25,56* (15-31,25)	<0,00001

Примечание к таблице 3 – М – медиана, IQR – межквартильный интервал между первым и третьи квартильными значениями, * - средняя величина, а – критерий Манна-Уитни.

Оценка проводилась в 1, 3, 5–7 и 10–14 дни с момента поступления в реанимационное отделение. При поступлении детей с сепсисом оценки по шкалам органной дисфункции pSOFA и PELOD-2 оказались в зоне неопределенности по критерию Манна-Уитни ($> 0,05$), данные по шкалам VIS и PSS вовсе не показали статистической разницы между сравниваемыми пациентами. При проведении ROC анализа выявлено, что шкалы pSOFA, PELOD-2, PSS и катехоламиновый индекс (VIS) обладают низкой прогностической точностью (pSOFA - AUC 0,677 чувствительность 48,5%; специфичность 86,7%; PELOD2 - AUC 0,655; чувствительность 50%; специфичность 80%; PSS - AUC 0,586; чувствительность 76,5%; специфичность 46,7%; VIS - AUC 0,566; чувствительность 80,9%; специфичность 40%) в первые сутки лечения в ОРИТ.

На 3-и сутки интенсивной терапии имела место достоверная разница между выжившими и умершими пациентами по шкалам PELOD-2, pSOFA и PSS, которые находились в зоне статистической значимости, а по шкале VIS также не получено достоверной разницы. Причем это подтверждалось и данными анализа AUC ROC (рисунок 5). На 5–7-е и 10–14-е сутки наблюдались статистически значимые различия между сравниваемыми пациентами по всем примененным шкалам. Для всех шкал получена превосходная информационная значимость. Несмотря на то, что статистический анализ методом Манна-Уитни показал достоверную разницу между группами по шкалам pSOFA, PELOD-2 и PSS на 3-и сутки нахождения в реанимационном отделении, данные при построении ROC кривой показали хорошую дискриминационную способность только для шкалы PELOD-2 и удовлетворительную - для pSOFA. При этом чувствительность шкалы PELOD-2 (AUC ROC – 0,846; чувствительность 70,6%; специфичность 85,7%, ассоциированный критерий ≤ 4) была выше, чем у шкалы pSOFA (AUC ROC – 0,736; чувствительность 60,3%; специфичность 85,7%). Шкала PSS

продемонстрировала на 3 сутки неудовлетворительную дискриминационную способность (AUC ROC – 0,689), но высокую чувствительность (97,1%).

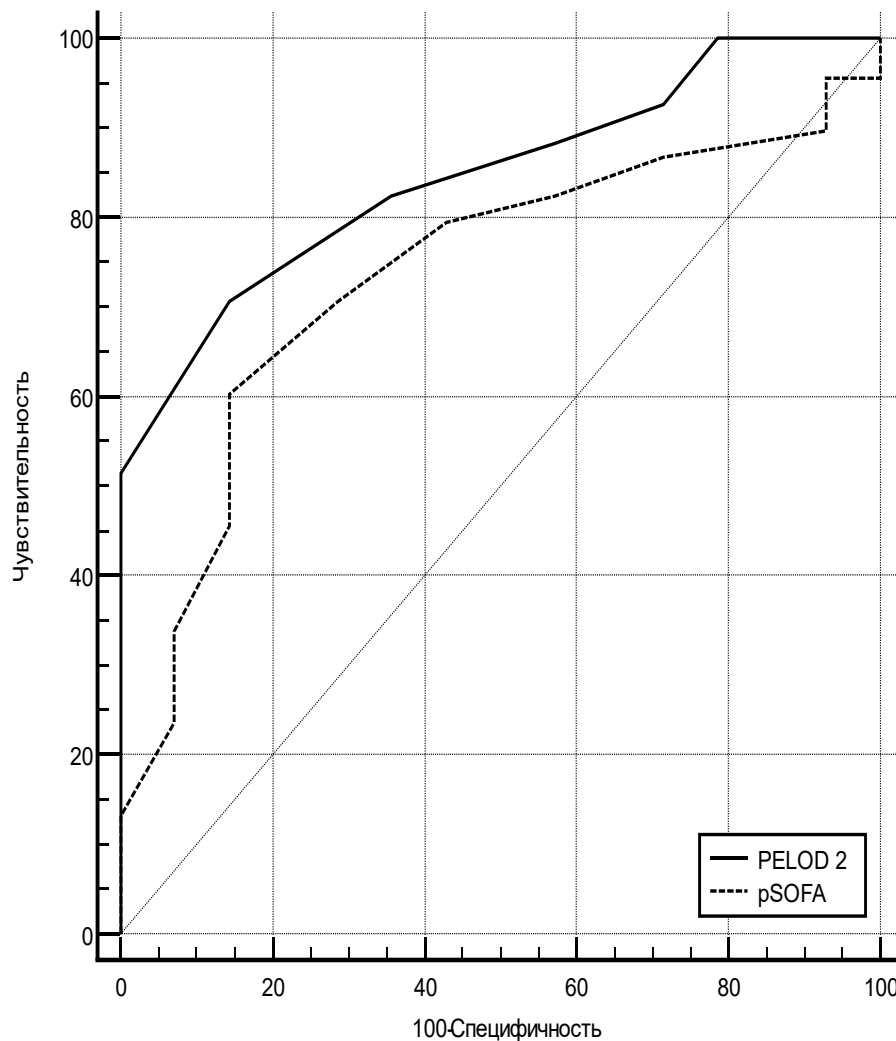


Рисунок 5 – Определение площади под ROC-кривой у исследуемых шкал на 3-и сутки интенсивной терапии сепсиса у детей

Результаты определения дискриминационной способности исследуемых шкал на 5-7-е сутки нахождения в реанимационном отделении представлены на рисунке 6. На 5-7-е сутки шкалы PELOD-2, pSOFA и PSS продемонстрировали отличную дискриминационную способность по прогнозированию летального исхода у детей с сепсисом, катехоламиновый индекс VIS – хорошую статистически значимую разницу между выжившими и умершими пациентами.

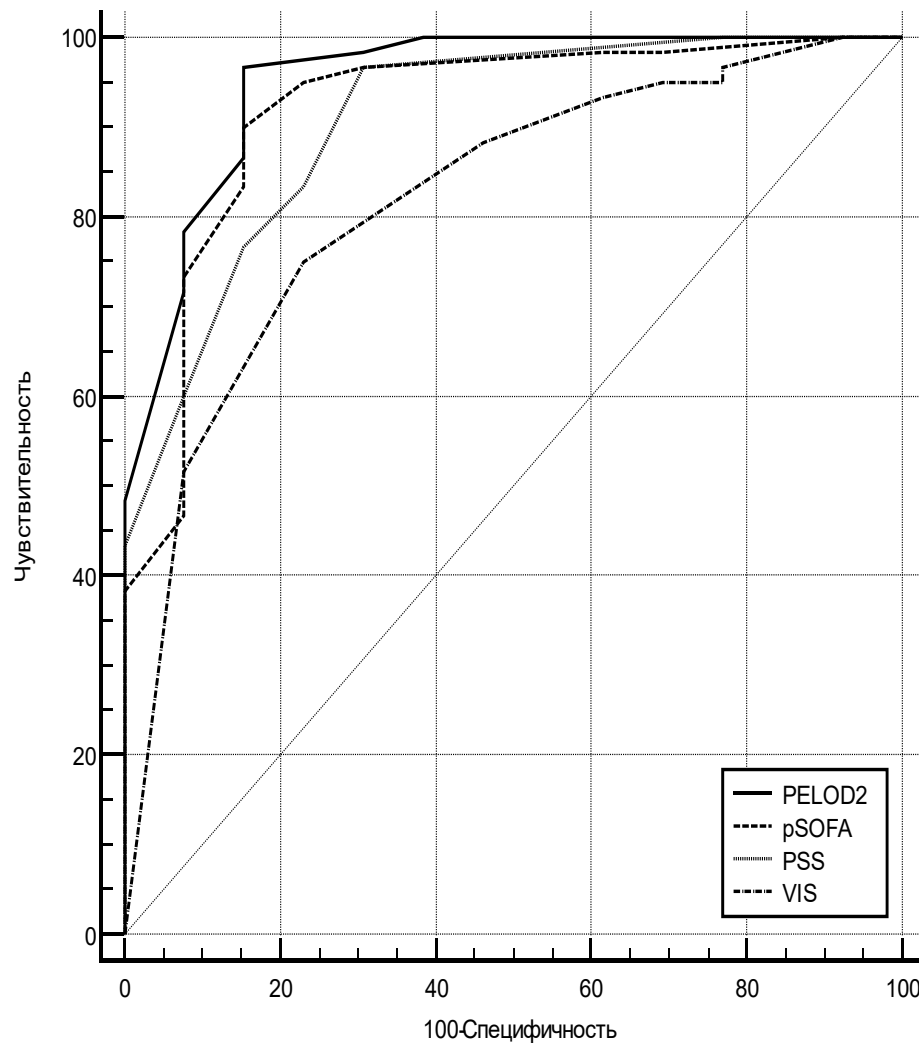


Рисунок 6 – Определение площади под ROC-кривой у исследуемых шкал на 5-7-е сутки интенсивной терапии сепсиса у детей

Максимальную чувствительность имела шкала PELOD-2 (AUC ROC – 0,951; чувствительность 96,8%; специфичность 85,7%). Таким образом, можно заключить, что ни одна из исследуемых нами оценочных систем не предоставляет достоверной информации о степени риска развития летального исхода в день поступления ребенка с сепсисом в ОРИТ. По истечении 48 ч интенсивной терапии мы можем достаточно точно оценить прогноз исхода по шкалам PELOD-2 и pSOFA, а к началу 5-х суток все используемые шкалы имеют высокую прогностическую значимость (таблица 4).

Таблица 4 – Определение дискриминационной способности шкал органной дисфункции (PELOD-2, pSOFA), шкалы PSS и катехоламинового индекса (VIS) по прогнозированию вероятности летального исхода на 3 сутки и на 5-7 сутки пребывания в отделении реанимации

Шкала	Значимость показателей					
	AUC ROC	p	J-индекс	Ассоциированный критерий	Чувствительность, %	Специфичность, %
PELOD2 3 сутки	0,846	<0,0001	0,563	≤ 4	70,6	85,7
pSOFA 3 сутки	0,736	0,0005	0,460	≤ 6	60,3	85,7
PSS 3 сутки	0,689	0,039	0,399	≤ 6	97,1	42,9
VIS 3 сутки	0,622	0,139	0,248	$\leq 7,5$	63,2	61,5
PELOD2 5-7 сутки	0,957	<0,0001	0,825	≤ 7	96,8	85,7
pSOFA 5-7 сутки	0,923	<0,0001	0,762	≤ 9	90,5	85,7
PSS 5-7 сутки	0,908	<0,0001	0,659	≤ 5	96,7	69,2
VIS 5-7 сутки	0,838	<0,0001	0,548	≤ 5	76,2	78,6

Проведена оценка соотношения шансов летальности для критических значений шкал PELOD-2 (≤ 4), pSOFA (≤ 6) и PSS (≤ 6) на 3 сутки пребывания ребенка с сепсисом в отделении реанимации. Самое высокое отношение шансов по вероятности возникновения летального исхода продемонстрировала шкала PSS

(OR, odd ratio = 24,75; 95% ДИ, доверительный интервал 4,256 - 143,934; $p = 0,0004$), наименьшее – pSOFA (OR = 9,23; 95% ДИ 1,908 - 44,650; $p = 0,006$), шкала PELOD-2 имела промежуточное значение (OR = 19,125; 95% ДИ 3,866 – 94,619; $p = 0,0003$). Сравнение отношений шансов по данным шкалам отражено на рисунке 7.

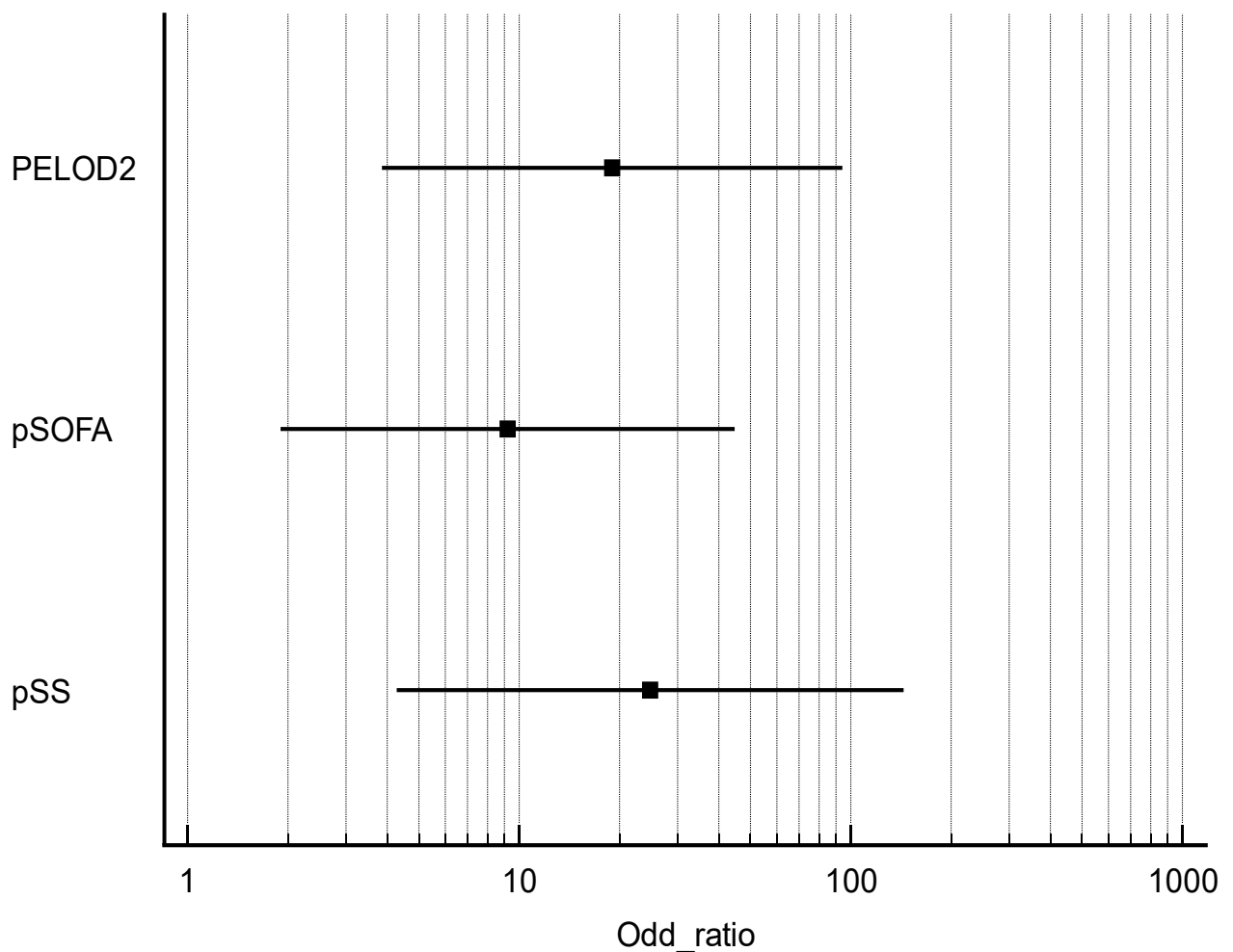


Рисунок 7 – Отношение шансов летального исхода при сепсисе у детей в зависимости от оценки по шкалам органной дисфункции на 3 сутки пребывания в отделении реанимации

На 3 сутки пребывания ребенка с сепсисом в отделении реанимации самую высокую дискриминационную способность прогнозирования летального исхода продемонстрировала шкала органной дисфункции PELOD-2, самое высокое

отношение шансов летального исхода в отношении критического значения – шкала PSS.

Катехоламиновый индекс VIS продемонстрировал хорошую дискриминационную способность по прогнозированию летального исхода лишь на 5 – 7 сутки лечения в отделении реанимации с ассоциированным критерием ≤ 5 . Однако, в связи с очень широким межквартильным интервалом (5 – 27,5) оценок был проведен анализ точности отзыва (AUPRC) для определения наиболее оптимального его значения (рисунок 8).

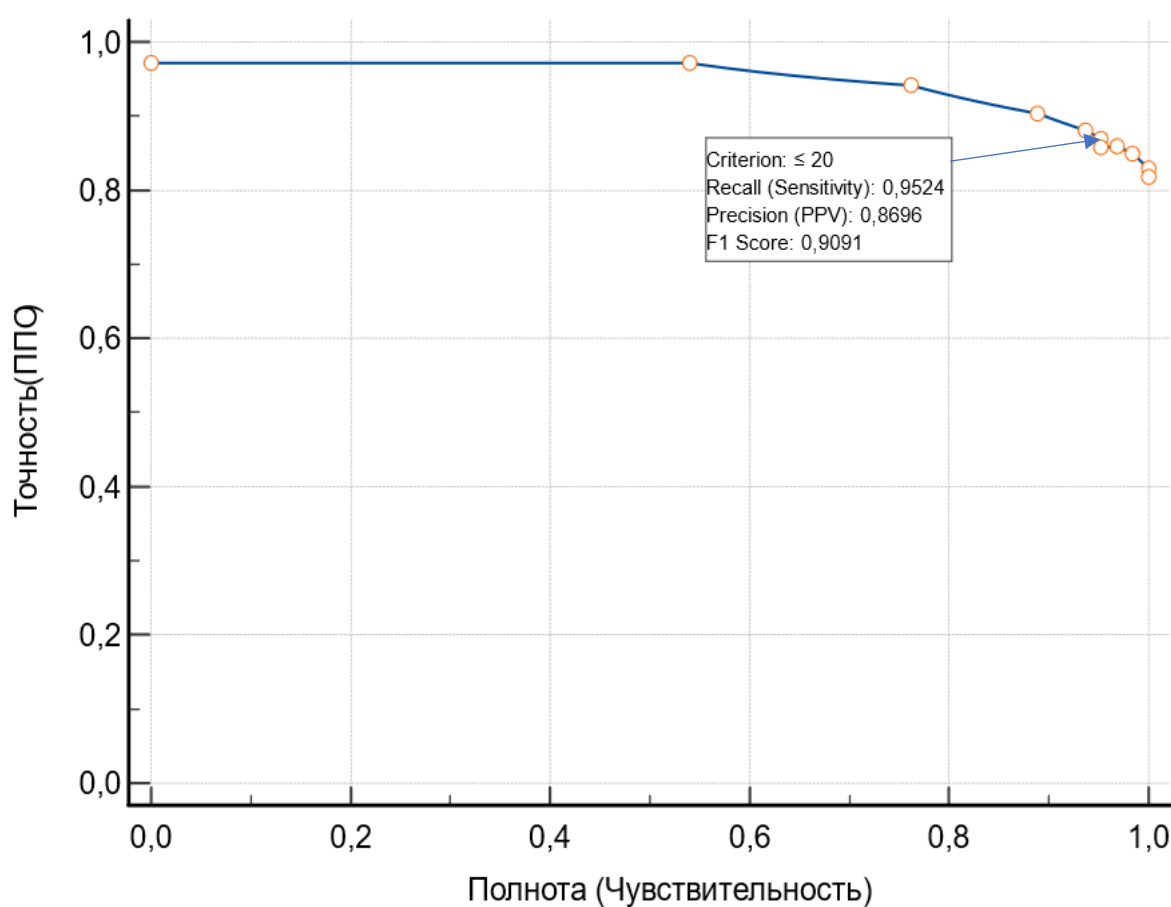


Рисунок 8 – Сравнение чувствительности и позитивной прогностической оценки значений шкалы VIS на 5 – 7 сутки лечения в ОРИТ

Из графика на рисунке 8 видно, что наиболее оптимальным сочетанием точности и полноты (чувствительности) по прогнозированию летального исхода обладает оценка ≥ 21 балла по шкале VIS на 5 – 7 сутки лечения ребенка с сепсисом

в отделении реанимации (положительная прогностическая оценка, ППО – 0,869; чувствительность – 0,952; F1 max 0,909).

3.2. Особенности гемодинамического статуса при септическом шоке у детей и влияние объёма волемической нагрузки в течение первых суток лечения в отделении реанимации

По основным характеристикам детей с септическим шоком было проведено сравнение выживших и умерших по двустороннему критерию Манна-Уитни. Не выявлено достоверной разницы по шкале рSOFA при поступлении (таблица 5).

Таблица 5 - Сравнение детей с септическим шоком по шкале тяжести органной дисфункции рSOFA на момент поступления

Пациенты	Выжившие (n = 52)	Умершие (n = 14)	P*
Мальчики, n	28	6	
Девочки, n	24	8	
Оценка по шкале рSOFA, баллы	5 (3-8)	7,5 (5-9,5)	0,114

Примечание – *Критерий Манна-Уитни, М – медиана, m – среднее значение, Q1-Q3 – межквартильный интервал между первым и третьи квартильным значением.

Также проведено сравнение выживших и умерших детей с септическим шоком при поступлении в реанимационное отделение ДККБ по следующим показателям, которые отражают состояние гемодинамики и перфузии: сердечный индекс (СИ), общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), концентрация лактата в плазме крови, модифицированный шоковый индекс (МШИ). Результаты этого сравнения отражены в таблице 6. По всем показателям (СИ, ОПСС и концентрация лактата в плазме крови) в первые сутки выявлена статистически значимая разницу между умершими и выжившими детьми по критерию Манна-Уитни, за исключением модифицированного шокового индекса. Медиана модифицированного шокового индекса у выживших детей была даже выше, чем у умерших (1,84 – у выживших и 1,7 – у умерших детей).

Таблица 6 – Сравнение основных гемодинамическим показателей и уровня лактата при поступлении между группами выживших и умерших детей с септическим шоком

Показатель	Выжившие	Умершие	P*
СИ, л/мин*м ² , М (Q1-Q3)	4,8 (3,9 – 5,8)	3,7 (3,0 – 4,8)	0,014
ОПСС, дин×с/см ⁵ /м ² , М (Q1-Q3)	1143 (858 – 1338)	1395 (1044 – 1837)	0,011
Лактат, ммоль/л, М (Q1-Q3)	1,5 (1,1 – 2,2)	2,3 (2,0 – 2,5)	0,031
МШИ, М (Q1-Q3)	1,84 (1,47 – 2,1)	1,7 (1,37 – 2,0)	0,660

Примечание – М - медиана, * – критерий Манна-Уитни, Q1-Q3 – межквартильный интервал между первым и третьим квартильным значением

В связи с этим, по данным показателям проведен анализ ROC кривой для установления уровня дискриминационной способности каждого из них по прогнозированию летального исхода. Результаты данного анализа отражены на рисунке 9. С помощью ROC анализа дискриминационной способности данных показателей по прогнозированию летального исхода септического шока установлено, что ни один из показателей не имеет достаточной дискриминационной способности для этого прогнозирования (таблица 7).

Данные, полученные при анализе площади под ROC кривой, показали, что сердечный индекс (СИ), общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) и концентрация лактата при поступлении демонстрируют лишь удовлетворительную дискриминационную способность по прогнозированию летального исхода при септическом шоке у детей. Исключение составляет модифицированный шоковый индекс (МШИ), который не показал дискриминационной способности вовсе. Показатель сердечного индекса (СИ), общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) и показатель лактата продемонстрировали умеренную прогностическую ценность, а самая высокая чувствительность была у ОПСС.

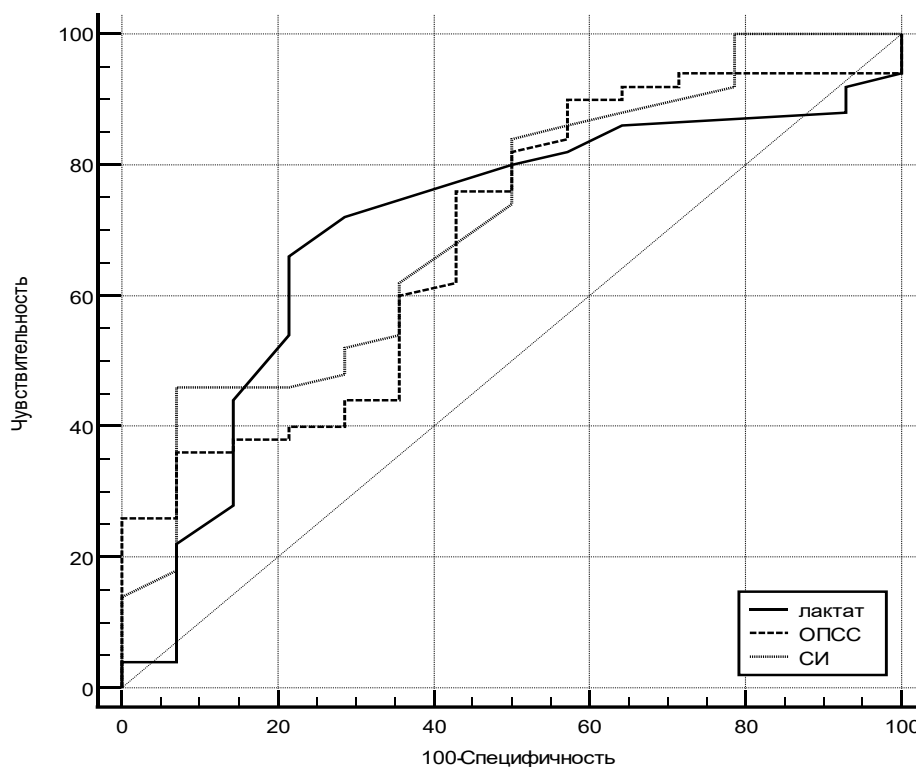


Рисунок 9 – Дискриминационная способность уровня СИ, ОПСС и уровня лактата по прогнозированию вероятности летального исхода в первые сутки у детей с септическим шоком

Таблица 7 – Определение дискриминационной способности СИ, ОПСС, МШИ и концентрации лактата при поступлении по прогнозированию вероятности летального исхода

Показатели	Значимость показателей				
	AUC ROC	J-индекс	Ассоциированный Критерий	Чувствительность %	Специфичность %
СИ	0,716	0,39	$> 4,9$	47	93
ОПСС	0,700	0,34	≤ 1338	76	57
Лактат	0,704	0,45	< 2	67	78
МШИ	0,513	0,11	$\leq 1,7$	54	57

Проведен анализ отношения шансов возникновения летального исхода для выявленных при ROC анализе критических значений исследуемых показателей при поступлении (ассоциированный критерий СИ $> 4,9$ л/мин/м², ассоциированный критерий ОПСС ≤ 1338 дин×с/см⁵/м², критическим значением

для лактата явился его уровень < 2 ммоль/л, а для модифицированного шокового индекса (МШИ) $\leq 1,7$. Результаты отражены в таблице 8.

Таблица 8 – Отношение шансов вероятности развития летального исхода для критических значений СИ, ОПСС, МШИ и уровня лактата при поступлении

Показатель	Значения показателей		
	OR (odd ratio)	95% CI	P
СИ	11,55	1,4 – 95,1	0,023
ОПСС	4,33	1,25 – 14,98	0,021
Лактат	7,33	1,8 – 29,83	0,005
МШИ	0,6	0,18 – 1,9	0,390

Примечание – OR-отношение шансов, 95% CI -95% доверительный интервал (ДИ)

Исходя из представленных данных можно заключить, что МШИ при поступлении не может использоваться для прогнозирования летального исхода. Показатели СИ, ОПСС и лактата при поступлении имеют умеренную дискриминационную способность и отношение шансов по прогнозированию вероятности летального исхода при поступлении в реанимационное отделение.

При сепсисе и септическом шоке возникают различные варианты нарушения гемодинамики, связанные как с вазоплегией и потерей сосудистого сопротивления (дистрибьютивный вариант нарушения перфузии), так и угнетением сократительной способности миокарда. В связи с тем, что известны различные фенотипы нарушения гемодинамики у детей при септическом шоке, было проведено сравнение сочетания ОПСС и СИ по их уровню относительно нормальных значений между умершими и выжившими пациентами при поступлении. Данные этого сравнения между выжившими и умершими детьми с септическим шоком отражены на рисунке 10 и таблице 9. Полученные данные демонстрируют, что самыми неблагоприятными в прогностическом плане являлись сочетания высокого периферического сосудистого сопротивления с низким и/или нормальным сердечным индексом. Также, в половине случаев летальные исходы произошли в группе пациентов с сочетанием низкого общего периферического сосудистого сопротивления и нормального сердечного индекса (2 случая из 4).

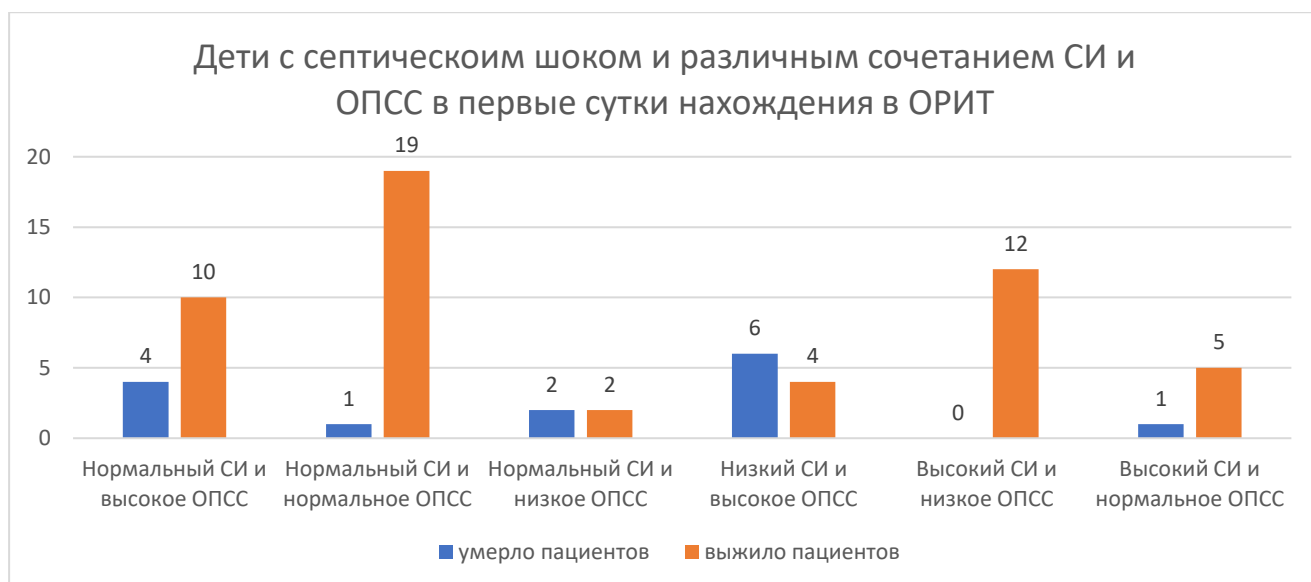


Рисунок 10 – Количество умерших и выживших детей с септическим шоком в зависимости от комбинации СИ и ОПСС в первые сутки интенсивной терапии в ОРИТ

Таблица 9 - Сравнение групп умерших и выживших детей с септическим шоком на основании комбинации гемодинамических изменений при поступлении

Вариант сочетания	Умершие пациенты, n	Выжившие пациенты, n	P
Нормальный СИ и высокое ОПСС	4	10	0,0031
Нормальный СИ и низкое ОПСС	2	2	
Нормальный СИ и нормальное ОПСС	1	19	
Низкий СИ и высокое ОПСС	6	4	
Высокий СИ и низкое ОПСС	0	12	
Высокий СИ и нормальное ОПСС	1	5	

Наиболее благоприятно заболевание протекало у пациентов с нормальными показателями гемодинамического профиля и у детей с низким периферическим сосудистым сопротивлением в сочетании с высоким сердечным индексом. При проведении сравнения методом вычисления χ^2 ($p=0,0031$; $\chi^2=17,89$) была получена статистически значимая разница между умершими и выжившими пациентами по признаку комбинации значений сердечного индекса и общего периферического сосудистого сопротивления.

Был также проведен сравнительный анализ значений маркеров повреждения миокарда (таблицы 10 - 11). Учитывая наличие фенотипа септического шока,

который сопровождается кардиальной дисфункцией, мы у части пациентов проанализировали показатели маркеров повреждения миокарда (тропонин I и КФК-МВ) и маркера напряжения сердечно-сосудистой системы (NT-pro BNP) в течение первых суток нахождения ребенка в реанимационном отделении. КФК-МВ был определен у 35 детей (11 умерших и 24 выживших), тропонин I у 27 детей (7 умерших, 20 выживших) и NT-pro BNP у 27 пациентов (6 умерших и 21 с положительным результатом лечения).

Таблица 10 – Показатели биомаркеров повреждения миокарда при поступлении в зависимости от исхода септического шока

Показатель	Выжившие пациенты (n = 24)	Умершие пациенты (n = 11)	p ^a
КФК -МВ, МЕ/л, М (Q1-Q3)	19 (12 – 36)	56 (40 – 81)	0,0007
NT-pro BNP, нг/л, М (Q1-Q3)	1685 (754 – 2150)	6400 (4224 -8432)	0,0012
Тропонин I, нг/мл, М (Q1-Q3)	< 0,03 (норма)	0,08 (0,02 – 0,18)	0,480

Примечание – М – медиана, а – критерий Манна-Уитни, Q1-Q3 – межквартильный интервал между первым и третьи квартильным значением

Натрийуретический пептид, NT-pro BNP (AUC ROC – 0,989; ассоциированный критерий более 3263 нг/л) показал превосходную дискриминационную способность между выжившими и умершими пациентами с септическим шоком, КФК -МВ (AUC ROC – 0,882; ассоциированный критерий более 32 МЕ/л) продемонстрировала хорошую дискриминационную способность. Специфичность и чувствительность тропонина I была значительно хуже, но необходимо указать, что достоверность различий тропонина I с NT-pro BNP и КФК-МВ составила 0,1025 и 0,1050 соответственно.

Таблица 11 – Определение дискриминационной способности КФК-МВ, NT-pro BNP и тропонина I по прогнозированию вероятности летального исхода

Показатели	Значимость показателей					
	AUC ROC	p	J-индекс	Ассоциированный критерий	Чувствительность %	Специфичность %
КФК-МВ	0,882	<0,0001	0,627	≤ 32	72,7	90
NT-proBNP	0,989	<0,0001	0,944	≤ 3263	94,4	100
Тропонин I	0,800	0,0143	0,600	$\leq 0,02$	100	60

Для полученных критических значений КФК-МВ, тропонина I и NT-proBNP были рассчитаны отношения шансов вероятности развития летального исхода (таблица 12).

Таблица 12 – Отношение шансов вероятности развития летального исхода для критических значений маркеров повреждения миокарда

Показатель	Значения показателей		
	OR (odd ratio)	95% CI	P
КФК-МВ	41,8	2,14-816,37	0,014
Тропонин I	37,0	1,35-1014,48	0,033
NT-proBNP	128,3	4,54-3625,07	0,004

Примечание – OR-отношение шансов, 95% CI -95% доверительный интервал (ДИ)

Наиболее высокое соотношение шансов вероятности летального исхода продемонстрировал NT-proBNP (OR 128,3; $p=0,004$), наименьший – тропонин I (OR 37,0; $p=0,033$), однако все биомаркеры повреждения миокарда показали достаточно высокое отношение шансов возникновения летального исхода для выявленных критических значений.

Также было проведен дальнейший анализ отношения шансов в отношении выявленных критических показателей биомаркеров повреждения миокарда, уровня лактата и клинических гемодинамических показателей. Данные отражены на рисунке 11.

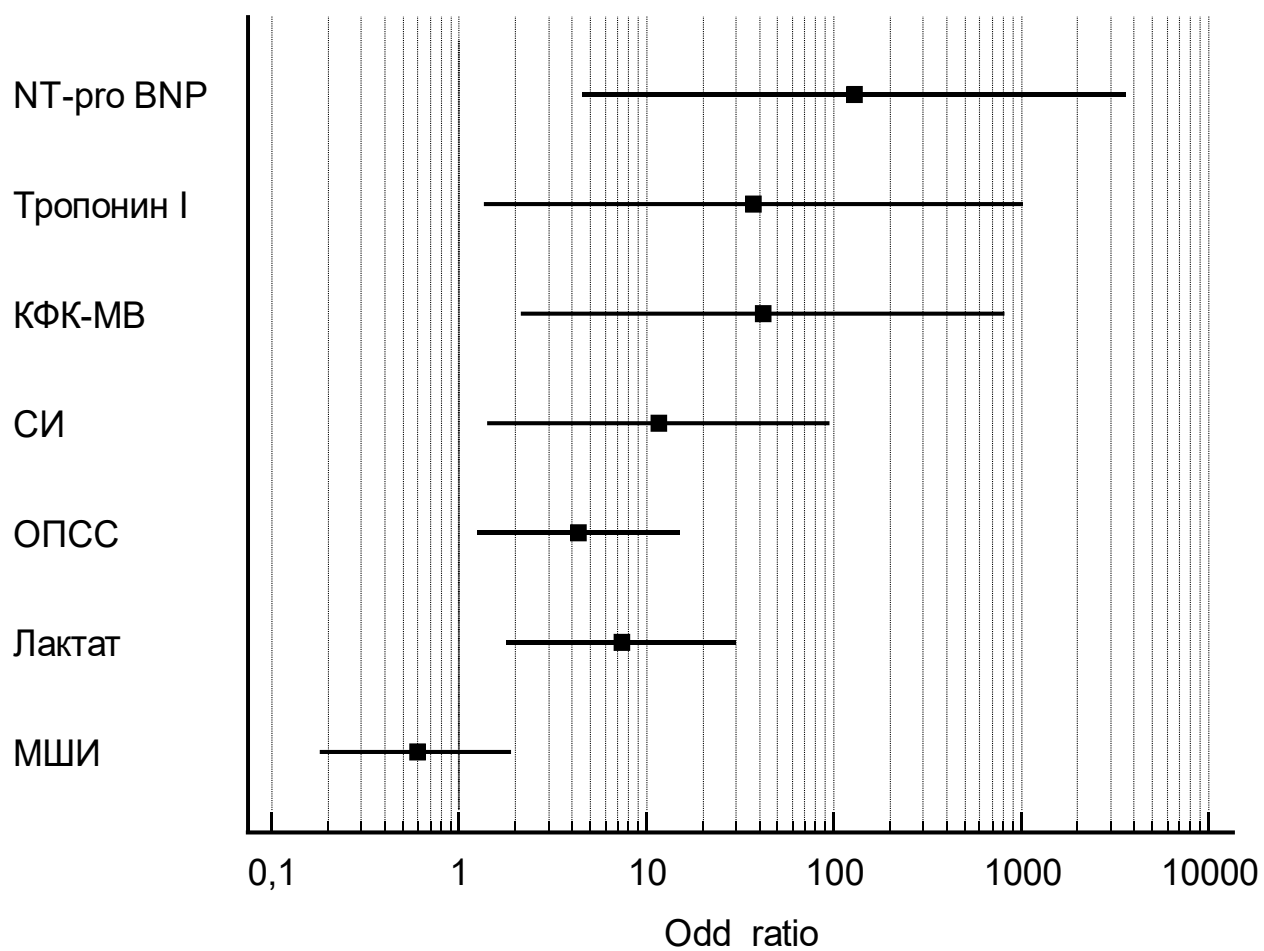


Рисунок 11 – Отношение шансов вероятности летального исхода при септическом шоке у детей в зависимости от показателей гемодинамического профиля и уровней маркеров повреждения миокарда

Далее был проведен анализ проводимой инфузионной терапии в первый час нахождения в отделении реанимации, жидкостной нагрузки в первые сутки и положительного жидкостного баланса. Полученные данные отражены в таблице 13. Анализ проводимой инфузионной терапии в первый час нахождения в ОРИТ, жидкостной нагрузки в первые сутки показал отсутствие статистически значимой разницы между умершими и выжившими детьми с септическим шоком по этим показателям. Это также относится к перегрузке жидкостью в первые сутки нахождения в ОРИТ.

Таблица 13 – Сравнение инфузионной нагрузки и положительного водного баланса у умерших и выживших детей с септическим шоком в первые сутки интенсивной терапии

Инфузионная терапия (ИТ)	Выжившие пациенты	Умершие пациенты	P ^a
ИТ в первый час, мл/кг М (Q1-Q3)*	6 (4,5 – 10)	9 (2 – 16,5)	0,821
ИТ в первые сутки, мл/кг М (Q1-Q3)	82,5 (71 – 125)	100 (87,5 -125)	0,223
Положительный водный баланс, % от массы тела М (Q1-Q3)	4,25 (2,7 – 5,9)	4,2(2,15 – 5,9)	0,970

Примечание – М – медиана, Q1-Q3 – межквартильный интервал между первым и третьи квартильным значением, а – критерий Манна-Уитни.

Такие же результаты показал и ROC анализ данных показателей (рисунок 12, таблица 14).

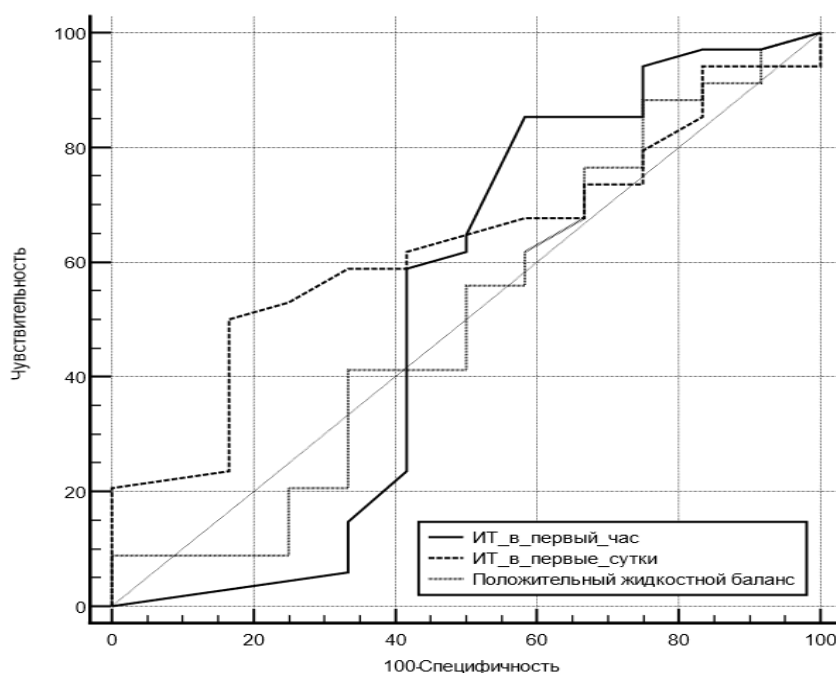


Рисунок 12 – ROC кривые инфузионной нагрузки в первый час, в первые сутки и положительного водного баланса за первые сутки у детей с септическим шоком

Таблица 14 – Определение дискриминационной способности инфузионной нагрузки в первый час, в первые сутки и положительного водного баланса за первые сутки пребывания в отделении реанимации при оценке вероятности летального исхода

Показатели	Значимость показателей					
	AUC ROC	p	J-индекс	95% доверительный интервал, ДИ	Чувствительность %	Специфичность %
ИТ в первый час	0,571	0,523	0,31	0,444-0,693	88,5	42,9
ИТ в первые сутки	0,634	0,073	0,36	0,506-0,749	50	85,7
Положительный баланс в первые сутки	0,502	0,983	0,14	0,376-0,628	92,3	21,4

Не выявлено и дискриминационной способности между умершими и выжившими пациентами с септическим шоком ни по одному из показателей жидкостной нагрузки (AUC ROC для инфузионной нагрузки в первый час – 0,571; в течение первых суток – 0,634; положительного жидкостного баланса – 0,502).

3.3. Катехоламиновая поддержка при септическом шоке у детей

Был проведен не только количественный (на основании оценочной системы VIS), но и качественный анализ катехоламиновой поддержки у детей с септическим шоком. При поступлении 74,2% детей получали допамин (49 из 66), 2 человека (3,1%) при поступлении получали сочетание допамина и норадреналина, 8 детей (12,1%) – норадреналин, 6 детей (9,1%) – добутамин, 1 ребенок (1,5%) – сочетание добутамина и норадреналина. Было проанализировано использование препаратов для поддержки функции сердечно-сосудистой системы при септическом шоке. Исходя из того, какие препараты катехоламиновой поддержки получали дети в первые сутки и на какие изменения в эту терапию были внесены по истечению

этого срока, нами сформировано 5 групп для анализа. В 1-ю группу вошли пациенты с неизменной поддержкой (продолжали введение допамина в инотропной дозе или со снижением ее). 2-я группа: дети, которым потребовалось увеличение дозы допамина до вазопрессорных значений. В 3-ю группу вошли дети, которым дозу вводимого допамина увеличивали, выходя за пределы инотропных значений и, также, применяли в качестве вазопрессорного препарата норадреналин при снижении среднего артериального давления и общего периферического сосудистого сопротивления. 4-я группа – пациенты, которым не изменялась инотропная доза допамина с момента поступления, но для поддержания перфузии добавляли или продолжали введение норадреналина. В 5-ю группу вошли дети с заменой допамина на другой инотропный препарат (добутамин, адреналин, левосимендан) в комбинации с вазопрессорным препаратом (норадреналин). Анализ исхода представлен в таблице 15.

Таблица 15 – Особенности катехоламиновой поддержки в первые сутки лечения в ОРИТ в зависимости от исхода

Вариант катехоламиновой поддержки	Умершие пациенты, n (количество человек)	Выжившие пациенты, n (количество человек)	p ^a
Продолжение поддержки без увеличения дозы	0	18	<0,0001
Увеличение дозы допамина до вазопрессорных доз в монотерапии	3	0	
Увеличение дозы допамина до вазопрессорного эффекта + норадреналин	9	4	
Постоянная инотропная доза допамина с момента поступления + норадреналин	1	16	
Полная замена катехоламиновой поддержки: инотропный препарат (добутамин или адреналин или левосимендан) + вазопрессорный препарат (норадреналин)	1	14	

Примечание – а- статистическая значимость различий определена с помощью критерия χ^2

Из таблицы видно, что наименьшая летальность была в группе детей, которым не требовалось изменение инотропной поддержки с момента поступления (группа 1), а также у детей, которым инотропная и вазопрессорная поддержка проводились различными препаратами, и их доза которых изменялась на основании проводимого мониторинга (группы 4 и 5). При этом получена статистически значимая разница между умершими и выжившими пациентами в зависимости от варианта используемой катехоламиновой поддержки ($p < 0,0001$; $\chi^2 = 37,5$).

Также было рассчитано отношение шансов и вероятность летального исхода у всех детей, нуждающихся в катехоламиновой поддержке (таблица 16).

Таблица 16 – Отношение шансов вероятности летального исхода у детей с септическим шоком, требующих катехоламиновой поддержки разными препаратами

Показатель	Значения показателей		
	OR (odd ratio)	95% CI	P
Применение вазопрессорных доз допамина (>5 мкг/кг в минуту)	72	11,76 – 440,6	< 0,0001
Применение допамина без учета дозы	4,8	0,57 – 40,1	0,148
Применение норадреналина	1,94	0,48 – 7,86	0,353
Вазопрессорная доза допамина + норадреналин*	33,75	5,29 – 215,43	0,0002

Примечание – OR-отношение шансов, 95%CI - 95% доверительный интервал, *сравнение групп с коррекцией гемодинамики двумя препаратами (3-5 группы)

Применение допамина в вазопрессорных дозировках (как в монотерапии, так и с норадреналином) к концу первых суток лечения в ОРИТ продемонстрировало высокое отношение шансов вероятности летального исхода. Само по себе применение допамина без учета дозы, а также применение норадреналина имели низкие отношение шансов вероятности летального исхода. При сравнении групп с коррекцией гемодинамики двумя препаратами получено высокое отношение шансов риска летальности при увеличении дозы допамина до вазопрессорных доз

по сравнению с группами, где таргетно применяли инотропный и вазопрессорный агенты.

Проведен анализ динамического изменения показателя катехоламинового индекса (VIS) с момента поступления, через 12 часов, 24 часа и на время исхода заболевания в зависимости от различных комбинаций СИ и ОПСС в первые часы со времени поступления в ОРИТ и в зависимости от исхода заболевания (таблица 17). При сравнении была выявлена статистически значимая разница показателей катехоламинового индекса на момент исхода заболевания с его показателями при поступлении, а также через 12 и 24 часа в группах нормального СИ и нормального ОПСС, нормального СИ и высокого ОПСС и высокого СИ и низкого ОПСС.

Таблица 17 – Динамика показателя VIS в зависимости от гемодинамического профиля при поступлении

Сочетание СИ и ОПСС в первые часы после поступления	VIS при поступлении, М (Q1-Q3)	VIS через 12 часов, М (Q1-Q3)	VIS через 24 часа, М (Q1-Q3)	VIS на момент исхода, М (Q1-Q3)	Количество летальных исходов из них
СИ и ОПСС в норме	9,6 (5-20)	10,2 (5-20)	10,8 (5-27)	2 (0-22) ^а	1
Нормальный СИ и высокое ОПСС	8,1 (5-11,75)	9,7 (5-10)	12,7 (7,5-15)	6,1 (0-15) ^б	4
Нормальный СИ и низкое ОПСС	8,5 (5-25)	9,5 (5-20)	10 (5-15)	13,3 (0-20)	2
Низкий СИ и высокое ОПСС	15 (5-20)	16,8 (10-25)	19,1 (15-25) ^г	15,2 (0-28,5)	6
Высокий СИ и низкое ОПСС	10,5 (5-10)	11,9 (5-15)	12,1 (5-20)	0 (0-0) ^в	0
Высокий СИ и ОПСС норма	5 (5-5)	6,7 (5-10)	10 (5-15)	5 (0-15)	1
Количество летальных исходов из них	0	0	0	14	14

Примечание к таблице 17 – М – медиана, (Q1-Q3) – межквартильный интервал; а – статистически значимая разница с показателями при поступлении ($p=0,0029$), с показателями через 12 часов ($p=0,0031$) и с показателями через 24 часа ($p=0,0038$); б – статистически значимая разница с показателями при поступлении ($p=0,003$), с показателями через 12 часов ($p=0,02$) и с показателями через 24 часа ($p=0,012$); в – статистически значимая разница с показателями при поступлении ($p<0,00001$), с показателями через 12 часов ($p<0,00001$) и с показателями через 24 часа ($p=0,00008$); г – статистически значимая разница с показателями катехоламинового индекса с группой пациентов с сочетанием нормального СИ и ОПСС ($p=0,027$), нормального СИ и высокого ОПСС ($p=0,023$), нормального СИ и низкого ОПСС ($p=0,027$), высокого СИ и низкого ОПСС ($p=0,05$), высокого СИ и нормального ОПСС ($p=0,02$). Двусторонняя разница определялась с помощью определения критерия Манна-Уитни.

Показатели VIS в различные сроки интенсивной терапии (при поступлении и через 12 часов) между группами различных комбинаций СИ и ОПСС статистически значимой разницы не показали. Выявлены двусторонние статистически значимые различия по показателю VIS через 24 часа между группой пациентов с низким СИ и высоким ОПСС со всеми другими группами сочетания данных показателей. Данные демонстрируют, что к 24 часам интенсивной терапии в ОРИТ самую высокую катехоламиновую поддержку требуют дети с септическим шоком, у которых при поступлении имеются низкие показатели сердечного индекса и высокое общее периферическое сосудистое сопротивление. Различия в катехоламиновой поддержке между умершими и выжившими детьми в данной группе к 24 часам терапии в ОРИТ также продемонстрировали удовлетворительную дискриминационную способность (AUC ROC 0,717; ассоциированный критерий $VIS \leq 20$). На момент исхода заболевания значимое снижение катехоламинового индекса у детей с септическим шоком было у групп пациентов с нормальными показателями СИ и ОПСС, нормальным СИ с высоким ОПСС и высоким СИ с низким ОПСС при поступлении. При этом двусторонние различия в уровне катехоламинового индекса продемонстрировали между собой

только группа с сочетанием высокого СИ с низким ОПСС и группа с сочетанием низкого СИ с высоким ОПСС ($p=0,025$).

Таким образом, сочетание низкого СИ и высокого ОПСС требует самой агрессивной катехоламиновой поддержки с 24 часов терапии в ОРИТ до момента исхода заболевания, а самая низкая потребность в катехоламиновой поддержке была у детей с высоким СИ и низким ОПСС к моменту исхода заболевания. Также проведено сравнение уровня катехоламинового индекса VIS в те же сроки в зависимости от исхода заболевания с анализом двусторонней статистической разницы по различным индексам с выполнением ROC анализа. Полученные данные отражены в таблице 18.

Таблица 18 - Динамика показателя VIS в зависимости от исхода заболевания

	Выжившие	Умершие	P, J -индекс, AUC ROC
VIS при поступлении	11,2 (5-15)	8,85 (5-12,5)	P =0,952 J-индекс =0,117 AUC ROC =0,516
VIS через 12 часов	11,2 (5-15)	12,3 (8,75-15)	P=0,263 J-индекс =0,37 AUC ROC =0,604
VIS через 24 часа	11,9 (5-15)	13,9 (10-15)	P =0,160 J-индекс =0,39 AUC ROC =0,611
VIS на момент исхода	0 (0-0)	29 (20-30)	P< 0,00001 J-индекс =1,0 AUC ROC = 1,0

После анализа показателя катехоламинового индекса в зависимости от исхода заболевания выявлено, что статистически значимая разница между умершими и выжившими пациентами установлена только на момент исхода заболевания. Полученные данные показывают, что наименьшая летальность наблюдалась у детей, которым с момента поступления катехоламиновая поддержка

либо не требовала коррекции, либо проводилась селективно инотропным и вазопрессорным препаратом к 24 часам интенсивной терапии. Самую высокую (медиана VIS = 19,1) катехоламиновую поддержку к 24 часам терапии в ОРИТ требовали дети, у которых имелось сочетание низкого СИ и высокого ОПСС при поступлении. В этой же группе наблюдалась самая высокая летальность. Прогностическим критерием высокой вероятности летального исхода в данной группе пациентов является требуемый индекс катехоламиновой поддержки к 24 часам интенсивной терапии в ОРИТ >20 . Достоверные различия в уровне катехоламиновой поддержки без учета комбинации СИ и ОПСС при поступлении между умершими и выжившими пациентами к 24 часам интенсивной терапии в ОРИТ не выявлены.

Не удалось выявить статистически значимой разницы между умершими и выжившими пациентами к концу первых суток по уровню катехоламинового индекса. Имелась дискриминация по летальности у детей с септическим шоком по сочетанию изменений СИ и ОПСС в первые сутки, а также качественному составу инотропной и вазопрессорной поддержки. Кроме того, было выявлено, что шкала VIS имела дискриминационную способность по прогнозированию летального исхода лишь к 5 суткам лечения в отделении реанимации. По сути дела, к 5 суткам интенсивной терапии в отделении реанимации летальный исход имел высокую вероятность у детей с рефрактерным септическим шоком, требовавшим высоких доз вазопрессоров и инотропов. В связи с этим проведен анализ СИ, ОПСС, качественного состава вазопрессорной и инотропной поддержки к началу 3-х суток лечения в ОРИТ и их связи с летальным исходом для более раннего выявления факторов со стороны гемодинамических изменений, влияющих на исход.

Пациентов с септическим шоком к 3 суткам лечения в ОРИТ мы также разделили на пять групп: 1-я группа продолжала получать инотропную поддержку допамином или добутамином, ($n = 23$, умер 1 ребенок). СИ у всех детей на данном этапе был в пределах референсных значений, у 2 детей ОПСС было больше $1400 \text{ дин} \times \text{с} / \text{см}^5 / \text{м}^2$. 2-я группа: дети, получавшие монотерапию норадреналином для поддержания ОПСС ($n = 5$, летальных исходов не было). Пациенты первых 2-х

групп не сравнивались по исходу заболевания. 3-я группа (n = 14, 2 летальных исхода): дети, получавшие к 3 суткам в качестве инотропной поддержки добутамин (11 человек), левосимендан (2 человека) и адреналин (1 человек), все 14 человек получали норадреналин. 4-я группа (n = 12, умерло 2 человека): получали допамин в инотропной дозе и норадреналин. 5-я группа (n = 12, летальных исходов – 9) – допамин в вазопрессорной дозе + норадреналин. Сравнение пациентов 3 – 5 групп по уровню СИ и ОПСС отражены в таблице 19.

Таблица 19 – Показатели СИ и ОПСС на 3 сутки у детей с различной инотропной и вазопрессорной поддержкой в зависимости от исхода заболевания

Группа	СИ (л/мин/м ²) и ОПСС (дин×с/см ⁵) на 3 сутки в ОРИТ	Выжившие m(Q1-Q3)	Умершие m(Q1-Q3)	AUC ROC; асс. критерий	J- индекс	p
Добутамин/ адреналин/ левосимендан+ норадреналин	СИ	4,54 (4-5)	3,75 (2.2-5.3)	0,604	0,5	0,795
	ОПСС	1254 (1032-1450)	1122 (444-1800)	0,542	0,5	0,928
Допамин в инотропной дозе + норадреналин	СИ	4,8 (4,5-5,1)	4,35 (3,3-5,4)	0,550	0,5	0,912
	ОПСС	1116 (1000-1235)	1612 (1409-1815)	1,000; ≤ 1336	1,0	<0,0001
Допамин в вазопрессорной дозе + норадреналин	СИ	5,8 (5,0-6,6)	3,3 (2,3-4,3)	0,963; > 4,4	0,89	<0,0001
	ОПСС	928 (829-1125)	1688 (1628-1961)	0,963; ≤ 1125	0,89	<0,0001
Общая группа пациентов	СИ	4,8 (4,15-5,2)	3,55 (2,3-4,85)	0,768; >3,3	0,54	0,006
	ОПСС	1159 (1000-1348)	1589 (1515-1815)	0,868; ≤1400	0,73	<0,0001

Примечание – m-среднее значение, Q1-Q3 -интервал между первым и третьим квартильным значением, AUC ROC – площадь под ROC кривой

В группе детей, получающих инотропную терапию добутамином/адреналином/левосименданом в сочетании с норадреналином, не было выявлено разницы СИ и ОПСС на 3 сутки лечения в ОРИТ между выжившими и умершими пациентами. Летальность в данной группе детей, получавших два препарата для поддержания гемодинамики, была минимальной (2 человека из 14). В группе детей, получавших допамин в инотропной дозе и норадреналин, была выявлена статистически значимая разница по ОПСС на 3 сутки между умершими и выжившими пациентами, по уровню СИ разницы выявлено не было. Летальность в данной группе составила 2 человека из 12 и была связана с увеличенной постнагрузкой на фоне нормального СИ. Ассоциированный критерий по уровню ОПСС в данной группе составил $\leq 1336 \text{ дин} \cdot \text{с} / \text{см}^5 / \text{м}^2$, чувствительность и специфичность 100%. В группе детей, которые получали вазопрессорные дозы допамина с норадреналином для поддержания гемодинамики статистически значимая разница между умершими и выжившими детьми выявлена как по СИ (чувствительность 100%, специфичность 88,9%, ассоциированный критерий $> 4,4 \text{ л} / \text{мин} / \text{м}^2$, так и по ОПСС (чувствительность 100%, специфичность 88,9%, ассоциированный критерий $\leq 1125 \text{ дин} \cdot \text{с} / \text{см}^5 / \text{м}^2$). Летальность в данной группе была максимальная (9 детей из 12) и была связана как с высокой постнагрузкой с более низким ассоциированным критерием по ОПСС, так и в связи с наблюдавшимся более низким СИ у умерших в дальнейшем детей.

При сравнении всех детей, нуждавшихся в применении двух вазоактивных препаратов для поддержания гемодинамики, по уровню СИ и ОПСС на 3 сутки лечения в ОРИТ была выявлена статистически значимая разница между умершими и выжившими по обоим показателям. Чувствительность и специфичность СИ составили 100% и 53,9% соответственно с ассоциированным критерием $> 3,3 \text{ л} / \text{мин} / \text{м}^2$. ОПСС продемонстрировало чувствительность 88%, специфичность 84,6% и ассоциированный критерий $\leq 1400 \text{ дин} \cdot \text{с} / \text{см}^5 / \text{м}^2$.

Проведен расчет отношения шансов вероятности летального исхода исходя из наличия вазопрессорных доз допамина, а также в отношении критических

значений СИ и ОПСС на 3 сутки пребывания ребенка с септическим шоком в отделении реанимации (таблица 20, рисунок 13).

Таблица 20 - Отношение шансов вероятности летального исхода у детей с септическим шоком при применении вазопрессорных доз допамина и в отношении критических значений СИ и ОПСС на 3 сутки пребывания в отделении реанимации

Показатель	Значения показателей		
	OR (odd ratio)	95% CI	P
Применение вазопрессорных доз допамина (>5 мкг/кг в минуту)	16,5	3,06 – 89,06	0,001
СИ ($\leq 3,3$ л/мин/м ²)	48	5,1 – 451,04	0,0007
ОПСС (> 1400 дин*с/см ⁵ /м ²)	32,3	6,67 – 156,1	0,0001

Примечание – OR-отношение шансов, 95% CI -95% доверительный интервал (ДИ)

Из таблицы 20 и рисунка 13 видно, что через 48 часов лечения ребенка с септическим шоком в отделении реанимации критические значения СИ, ОПСС и применение вазопрессорных доз допамина являются значимым предиктором возникновения летального исхода.

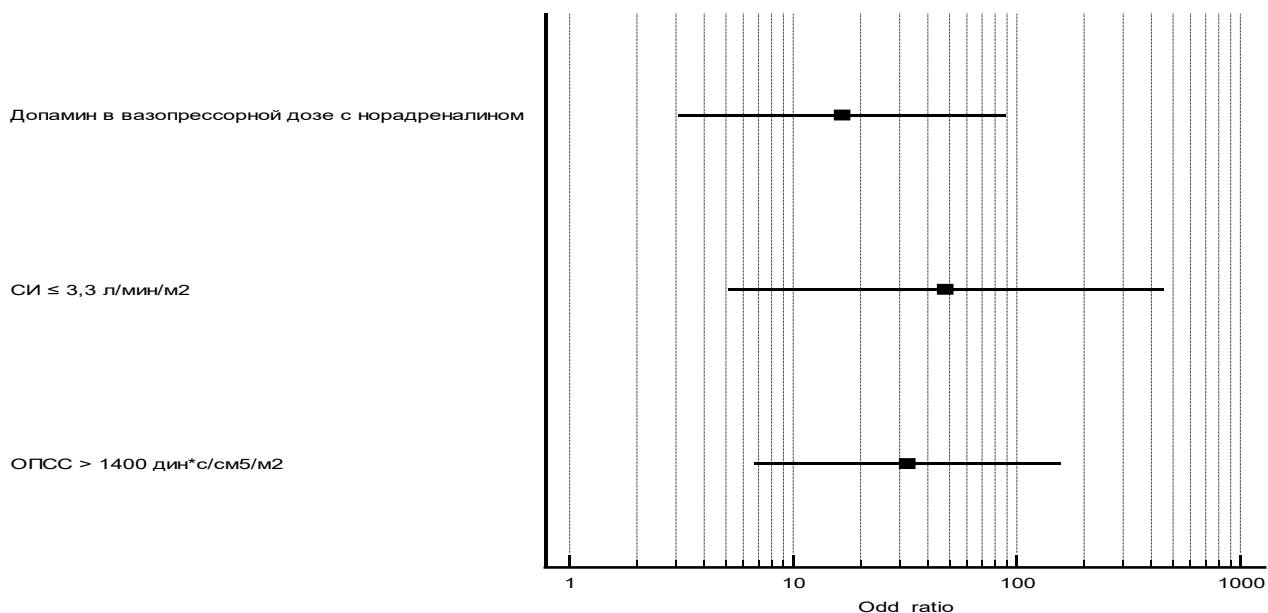


Рисунок 13 – Отношение шансов вероятности летального исхода при септическом шоке у детей на 3 сутки пребывания в отделении реанимации в зависимости от показателей СИ, ОПСС и применения вазопрессорных доз допамина

3.4. Оценка эффективности экстракорпоральных методов гемокоррекции у детей с септическим шоком

Как было отмечено выше, одним из методов интенсивной терапии септического шока у детей (66 человек) было применение экстракорпоральных методов гемокоррекции. В подавляющем большинстве случаев проводили липополисахаридную гемосорбцию с последующим подключением продленного вено-венозного гемодиализа. Процедуры проведены 29 детям, 6 из которых умерли. Концентрация endotoxin activity assay (исследование активности эндотоксина – ЕАА) проводилась в единичных случаях. Характеристики исследуемых детей с септическим шоком на основе оценки органной дисфункции по шкале PELOD-2 отражены в таблице 21.

Анализ данного вида терапии проведен на основе оценки по шкале PELOD-2 на 3 сутки, которая продемонстрировала наилучшую дискриминационную способность прогнозирования летального исхода в эти сроки. Выявлена статистически значимая разница между тяжестью органной дисфункции по шкале PELOD-2 у выживших пациентов, которым проводились и не проводились ЭМГ ($p = 0,001$). Выжившие пациенты, которым ЭМГ не проводили демонстрировали более легкую степень органной дисфункции. В то же время наблюдается отсутствие двусторонних различий между тяжестью органной дисфункции у выживших и умерших детей, которым проводились ЭМГ ($p = 0,704$), а также между двумя группами умерших детей с применением и без применения данных методов ($p = 0,353$). Другими словами, все эти три группы сравнимы по тяжести состояния и степени органной дисфункции. Также необходимо отметить, что группы выживших и умерших детей с применением ЭМГ отличались друг от друга по срокам начала проведения первых процедур: медиана срока начала в группе выживших детей составила 4 – е сутки (межквартильный интервал 3 – 6), в группе умерших – 7 – е сутки (межквартильный интервал 5 – 10).

Таблица 21 – Сравнение детей с септическим шоком, которым применялись и не применялись экстракорпоральные методы гемокоррекции (ЭМГ), на основе оценки по шкале органной дисфункции PELOD-2 на 3 сутки лечения в отделении реанимации

	Количество детей	Средняя оценка по шкале PELOD-2 у выживших детей на 3 сутки, М (Q1-Q3)	Средняя оценка по шкале PELOD-2 у умерших детей на 3 сутки, М (Q1-Q3)	Количество умерших, n (летальность %)	P*
ЭМГ применялись	29	5 (4-7)	5,5 (4-7)	6 (20,7%)	0,704
ЭМГ не применялись	37	3 (2-4)	7 (5-11)	7 (18,9%)	0,002
P*		0,001	0,353		

Примечание – * - критерий Манна-Уитни, М – медиана, Q1-Q3 – межквартильный интервал между первым и третьим квартильным значением

При проведении ROC анализа была выявлена хорошая дискриминационная способность относительно сроков проведения процедур экстракорпоральной гемокоррекции у детей с септическим шоком и вероятностью возникновения летального исхода ($p=0,003$, AUC ROC – 0,804; 95% ДИ 0,615-0,927; чувствительность 78%; специфичность 83%; J-индекс 0,616; ассоциированный критерий ≤ 4).

Выжившие пациенты в группе без проведения ЭМГ имели статистически значимо меньшее количество баллов по шкале PELOD-2 по сравнению с группой выживших детей, которым эти методы проводились. Кроме того, определено влияние ЭМГ на снижение в динамике оценки пациентов с септическим шоком по шкале PELOD-2. На фоне проведения ЭМГ у 24 из 29 детей (82,8 %) оценка по шкале PELOD-2 снизилась в ближайшие 2-3 суток. В группе детей, которым не

проводились экстракорпоральные методы детоксикации, оценка по шкале PELOD-2 повысилась у 12 детей из 37 (32 %) в ближайшие 2-3 суток.

На рисунках 14-16 представлено сравнение изменения оценок по шкалам pSOFA, PELOD-2 и Phoenix sepsis score (PSS) до и после процедур экстракорпоральной гемокоррекции. На графиках видно, что снижение оценки по шкале pSOFA незначительно выражено (рисунок 13), в отличие от шкал PELOD-2 и PSS (рисунки 14-15).

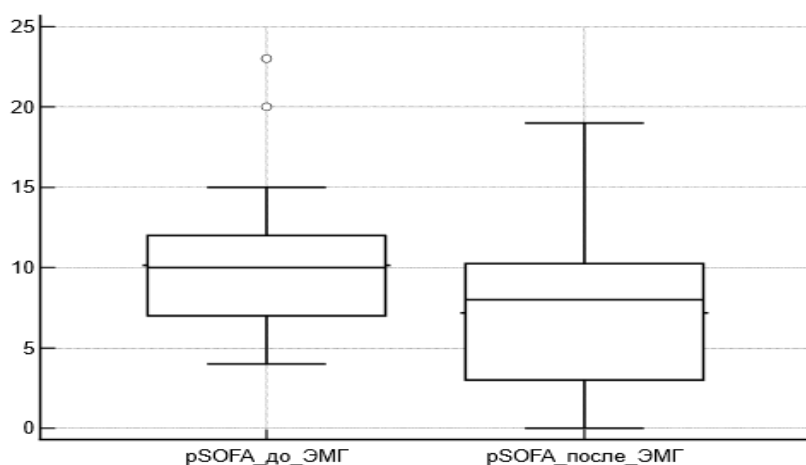


Рисунок 14 – Уровень значений шкалы pSOFA до и после проведения экстракорпоральных методов гемокоррекции

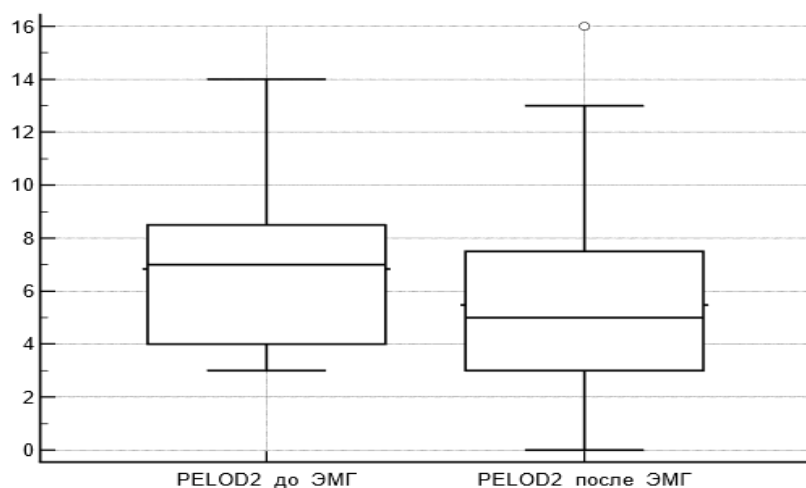


Рисунок 15 – Уровень значений шкалы PELOD-2 до и после проведения экстракорпоральных методов гемокоррекции

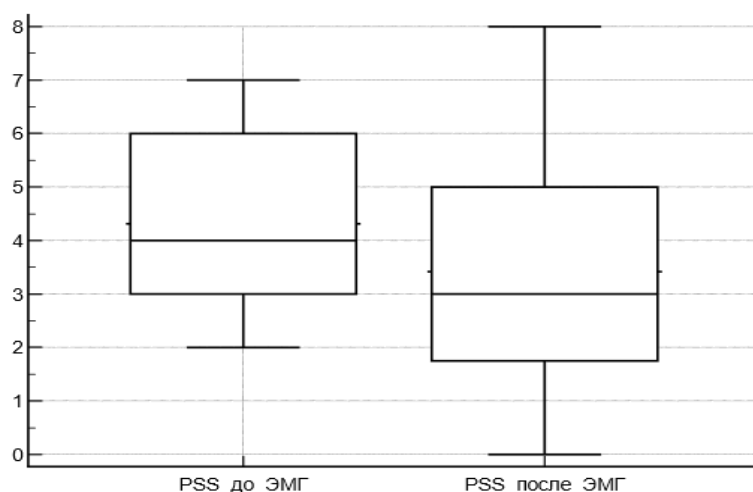


Рисунок 16 – Уровень значений шкалы PSS до и после проведения экстракорпоральных методов гемокоррекции

Также проведен анализ дискриминационной способности влияния ЭМГ на летальность у детей с септическим шоком и выявленными критическими значениями по шкалам pSOFA, PELOD-2 и PSS. Результаты отражены в таблице 22.

Таблица 22 – Определение дискриминационной способности влияния экстракорпоральных методов гемокоррекции на вероятность летального исхода у детей с критическими значениями по различным шкалам органной дисфункции

Показатели	Значимость показателей					
	AUC ROC	p	J-индекс	95% доверительный интервал, ДИ	Чувствительность %	Специфичность %
pSOFA ≥ 6	0,592	0,293	0,18	0,429 - 0,741	60	58,3
PELOD2 > 4	0,726	0,025	0,45	0,502 - 0,889	78,6	66,7
PSS ≥ 6	0,929	<0,0001	0,86	0,661 - 0,998	100	85,7

Примечание – AUC ROC – площадь под ROC кривой

ROC анализ продемонстрировал удовлетворительную дискриминационную способность по влиянию ЭМГ на вероятность летального исхода при критических значениях шкалы PELOD-2 и отличную - для PSS.

В связи с тем, что порог критерия применения ЭМГ генерируется бинарным ответом (применялись/не применялись), проведен анализ чувствительности и позитивной прогностической оценки (ППО) в отношении их применения у детей с септическим шоком и соответствия критическим значениям шкал органических дисфункций с дискриминацией по исходу заболевания (рисунки 17-19). Критерий: применение экстракорпоральных методов детоксикации; исследуемые дети: дети с септическим шоком и критической оценкой по шкале органной дисфункции на 3 сутки пребывания в отделении реанимации; исход: летальность.

Точка пересечения ППО и чувствительности укажет лучшее качество критерия, если на рисунке она будет ближе к правому верхнему углу.

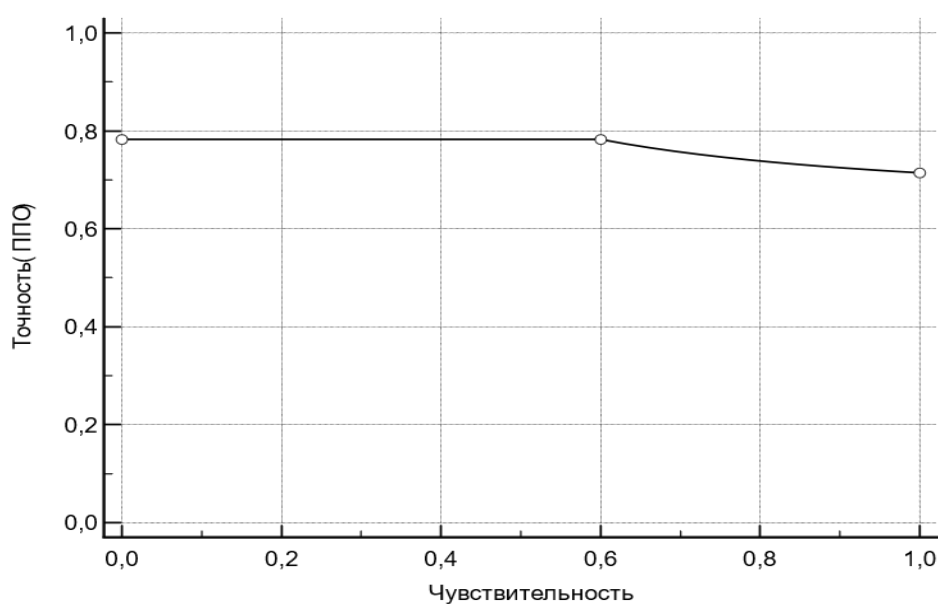


Рисунок 17 – Сравнение чувствительности и позитивной прогностической оценки применения ЭМГ у детей с критическими значениями по шкале $pSOFA \geq 6$ с дискриминацией по летальности

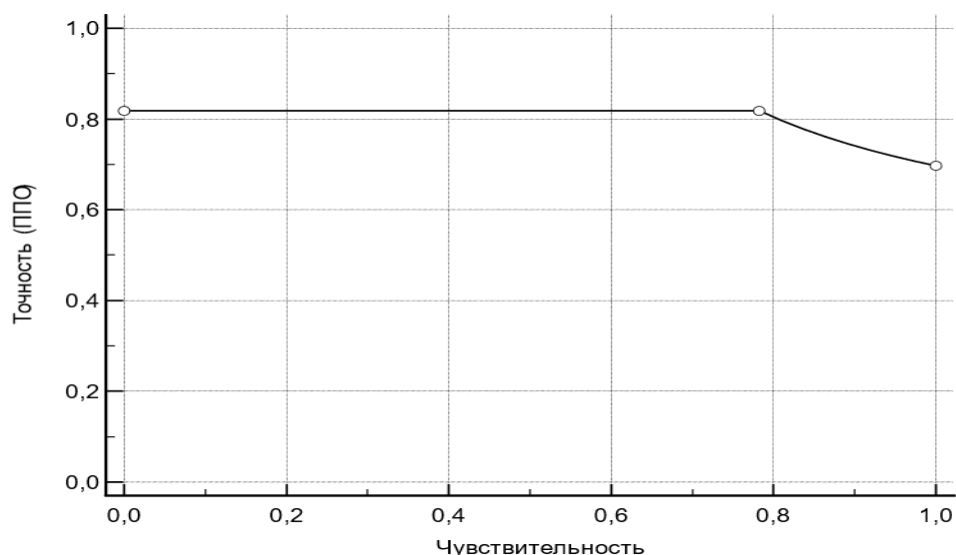


Рисунок 18 – Сравнение чувствительности и позитивной прогностической оценки применения ЭМГ у детей с критическими значениями по шкале PELOD-2 > 4 с дискриминацией по летальности

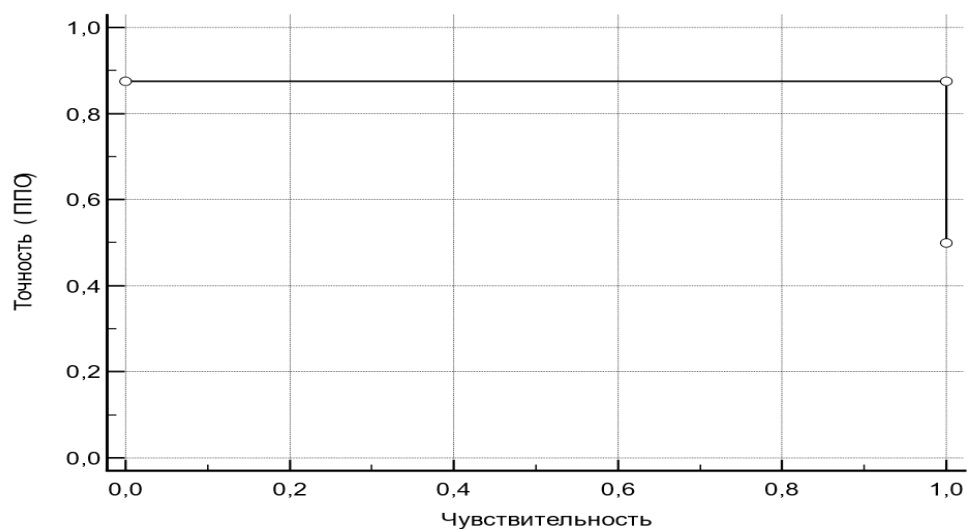


Рисунок 19 – Сравнение чувствительности и позитивной прогностической оценки применения ЭМГ у детей с критическими значениями по шкале PSS ≥ 6 с дискриминацией по летальности

Из рисунков видно, что выполнение ЭМГ имело хорошую дискриминацию по летальности у детей с критическими показателями шкал органических дисфункций. Для критических значений по шкале pSOFA на 3 сутки влияние ЭМГ на летальность имело самую низкую дискриминацию (AUPRC – 0,766; F1 max. 0,833;

95% ДИ 0,585 – 0,884); по шкале PELOD-2 – промежуточную (AUPRC – 0,803; F1 max. 0,821; 95% ДИ 0,594 – 0,919); а самую высокую по шкале PSS (AUPRC – 0,875; F1 max. 0,933; 95% ДИ 0,427 – 0,985). Наиболее наглядно это продемонстрировано на шкале PSS.

Также нами проведено сравнение отношений рисков возникновения летального исхода у детей с септическим шоком при критических значениях шкал органной дисфункции без проведения и с проведением экстракорпоральных методов гемокоррекции (рисунок 20). При анализе отношения рисков вероятности летального исхода при критических значениях шкал органной дисфункции на третьи сутки пребывания ребенка с септическим шоком в отделении реанимации выявлено, что невозможность проведения экстракорпоральных методов гемокоррекции может влиять на летальность.

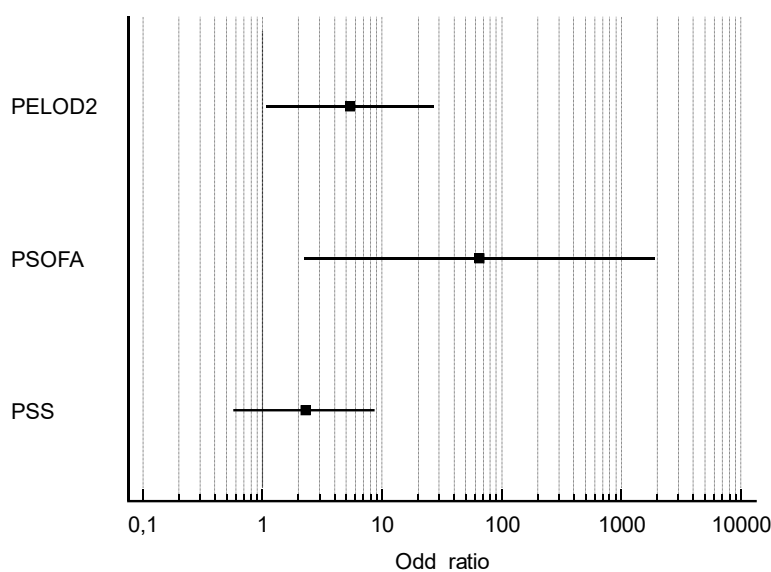


Рисунок 20 – Отношение шансов вероятности летального исхода при септическом шоке у детей при критических значениях оценки по шкалам органной дисфункции на 3 сутки пребывания в отделении реанимации в зависимости от невозможности проведения экстракорпоральных методов гемокоррекции

Кроме того, проведен анализ изменений основных показателей после проведения ЭМГ, которые отражают уровень интоксикации (уровень лейкоцитоза, С-реактивного протеина и прокальцитонина), а также показателей, отражающих

степень органной дисфункции: изменение индекса оксигенации (OI), который отражал степень респираторного компромисса, и изменение катехоламинового индекса (VIS). Результаты отражены в таблице 23.

Таблица 23 – Динамика отдельных показателей после проведения экстракорпоральных методов гемокоррекции (ЭМГ) у детей с сепсисом

Показатель	До проведения ЭМД, m(Q1-Q3)	После проведения ЭМД m(Q1-Q3)	P*
Лейкоцитоз, $\times 10^9/\text{л}$	18,7 (11-27,5)	11,1 (5,5-13,5)	0,0059
С-реактивный протеин, ед.	165,9 (114-188)	80,75 (48,5-95,5)	<0,00001
Прокальцитонин**, нг/л	10	2	0,00012
Лактат, ммоль/л	2,6 (1,6-3,1)	1,64 (1,2-2,0)	0,026
Креатинин, мкмоль/л	62,3 (30-85)	48,3 (32,5-51,5)	0,596
VIS, баллы	16,25 (10-17)	7,5 (0-10)	0,0024
СИ, л/мин/м ²	4,55 (3,4-5,45)	4,64 (3,95-5,15)	0,360
ОПСС, дин*с/см ⁵ /м ²	1612 (1006-1582)	1318 (1121-1663)	0,670
OI, баллы	4,7 (3,2-5,5)	3,1 (1,7-3,6)	0,0054
pSOFA, баллы	9,8 (6,5-12)	7,2 (3-10,5)	0,047

Примечание – * – критерий Манна-Уитни, ** – указана медиана (определялся полуколичественным методом), m – среднее значение, Q1-Q3 – межквартильный интервал между первым и третьи квартильным значениями

Из таблицы видно, что после проведения ЭМГ наблюдалось статистически значимое снижение количества лейкоцитов, уровня С-реактивного белка, прокальцитонина и лактата. Улучшались показатели индекса оксигенации, что свидетельствовало об снижении выраженности дыхательной недостаточности и уменьшения агрессивности механической вентиляции легких. Достоверно уменьшалась оценка по шкале полиорганной дисфункции pSOFA. Не было выявлено достоверной разницы в изменении сердечного индекса и общего периферического сосудистого сопротивления, но как свидетельствует показатель VIS, необходимость в уровне катехоламиновой поддержки для поддержания гемодинамических показателей достоверно и значительно (более, чем в 2 раза) снижалась. Не было выявлено разницы в уровне креатинина до и после выполнения процедуры.

ГЛАВА 4

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Настоящая диссертационная работа представляет собой ретроспективное одноцентровое клиническое исследование, в котором проведена сравнительная оценка шкал PELOD-2, pSOFA и Phoenix sepsis score (PSS) в прогнозировании клинических исходов при септическом шоке у детей. Кроме того, в работе анализируется взаимосвязь между вазоактивно-инотропным индексом и исходами лечения детей с сепсисом.

В 2024 году экспертами общества критической медицины (SCCM) приняты новые дефиниции и критерии сепсиса у детей, названные критериями Phoenix [113]. По данным критериям сепсисом у детей считается сочетание инфекционного процесса с оценкой по шкале PSS 2 балла и более. По сути, данные критерии приближены к критериям сепсиса, принятыми у взрослых пациентов в 2016 году [124], а шкала PSS является шкалой органной дисфункции, которую активно позиционируют как основной инструмент для диагностики сепсиса у детей.

До представления шкалы PSS для оценки органной дисфункции использовали шкалы pSOFA [25] и PELOD-2 [91], которые хорошо себя зарекомендовали в педиатрии.

Эксперты рабочей группы Общества критической медицины (SCCM) заявили, что критерии сепсиса Phoenix более точно идентифицируют сепсис и обладают высокой дискриминационной способностью, как для клиник с ограниченными ресурсами, так и с оптимально доступными ресурсами здравоохранения, и это должно повысить точность диагностики, а, следовательно, в более ранние сроки начать эффективную интенсивную терапию. Следует учитывать, что при создании шкалы PSS использовались разные параметры из шкал PELOD-2, pSOFA, а также результаты исследований, полученных рабочей группой PODIUM [127]. Например, наиболее эффективные критерии дисфункции

сердечно-сосудистой и неврологической системы аналогичны таковым в шкале PELOD-2, гематологической/коагуляционной, респираторной и почечной — шкале pSOFA, а иммунологическая и эндокринная дисфункция — системе PODIUM.

Критерии сепсиса Phoenix по своей сути представляют собой упрощение сложных биологических процессов, приводящих к сепсису у детей, при гетерогенности исходного состояния как с позиций макроорганизма, так и патогена в контексте концепции “Сепсис-3”. Рабочая группа SCCM не пыталась охарактеризовать конкретные признаки нарушения регуляции реакции организма и не подтверждала результаты путем набора данных более высокого уровня биологического разрешения, например, включающих в себя геномику и протеиномику.

В данной работе установлено, что ранний (в первые 24 часа госпитализации) прогноз выживаемости у детей с сепсисом не удастся осуществить, используя какую-либо из анализируемых оценочных систем. Проведенная в этой работе валидация оценочной системы PSS показала, что она обладает умеренной дискриминационной способностью. Кроме того, шкалы PELOD-2, pSOFA и PSS имеют сопоставимую прогностическую ценность как по данным, представленным в данной работе, так и, по мнению экспертов рабочей группы SCCM [38]. По завершении 2 суток интенсивной терапии прогнозирование вероятности летального исхода позволяют осуществить шкалы PELOD-2, pSOFA и PSS, причем лучшей прогностической значимостью обладает оценочная система PELOD-2.

Известно, что развитие сепсиса с кардиоваскулярной дисфункцией затрудняет прогнозирование исходов с использованием существующих инструментов оценки тяжести течения заболевания. Предложенный недавно вазоактивный инотропный индекс представляет собой количественный показатель объема вазоактивной поддержки, необходимой пациентам для поддержания эффективного гемодинамического профиля. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что шкала VIS способна обеспечить объективный прогноз выживаемости лишь к 5-м суткам лечения детей с сепсисом. В сущности, это означает, что она позволяет оценить прогноз исхода лишь у детей с рефрактерным

септическим шоком. Аналогичные результаты, относительно сроков прогнозирования исхода по шкале VIS, были получены L. Morin et al. в крупном рандомизированном клиническом исследовании [122].

При этом следует отметить, что имеются исследования детей с сепсисом, в которых максимальная оценка по VIS в течение первых 48 ч была связана с летальностью, а также с продолжительностью лечения в стационаре и длительностью искусственной вентиляции легких. Возможно, шкала VIS отражает преимущественно тяжесть сердечно-сосудистой дисфункции при сепсисе, тогда как pSOFA и PELOD-2 позволяют получить интегральную оценку тяжести полиорганной дисфункции. Например, в недавно проведенном исследовании К.В. Пшениснова и соавт. (2023) отмечается, что прогноз исхода сепсиса у детей обусловлен не только системной гипоперфузией, но и степенью выраженности гипоксии и метаболическими нарушениями [12]. Результаты данного исследования продемонстрировали, что показатель $VIS \geq 21$ балла можно использовать в качестве предиктора госпитальной летальности у детей с септическим шоком и миокардиальной дисфункцией. Такой подход позволяет оптимизировать тактику интенсивной терапии пациентов на основе стратификации риска возникновения летального исхода. Подобная позиция (относительно порогового значения $VIS > 20$ баллов) недавно была представлена Р. Shah и соавторами [129]. Хотя ряд исследователей считают, что вероятность гибели детей с шоком ассоциирована с более высокой оценкой по шкале VIS [122, 130].

Известно, что гемодинамические нарушения при сепсисе укладываются в различные фенотипы и их комбинации, связанные со снижением общего периферического сопротивления (вазоплегия), дистрибьютивной гиповолемией с компенсаторным увеличением общего периферического сопротивления сосудов и с миокардиальной дисфункцией (снижение сердечного выброса). В диагностике септического шока по новым международным рекомендациям краеугольным камнем является нарушения гемодинамики, которые учитываются в шкале PSS как необходимость катехоламиновой поддержки, повышении уровня лактата и снижения среднего артериального давления [113].

Было выявлено, что уровень лактата, сердечного индекса и общего периферического сопротивления сосудов продемонстрировали не очень хорошую дискриминационную способность. Стоит отметить, что в группе выживших пациентов ОПСС было в среднем ниже (в том числе ниже нормального значения), чем в группе умерших пациентов. Неблагоприятным фактором являлись низкие значения СИ при поступлении.

Более интересные результаты в отношении прогнозирования летального исхода продемонстрировало сочетание различных комбинаций показателей СИ и ОПСС в первые сутки. Самым неблагоприятным являлось сочетание высокого ОПСС с низким или нормальным СИ, а самым благоприятным – сочетание высокого или нормального СИ и низкого ОПСС (другими словами, вазоплегический вариант шока с компенсаторным увеличением сердечного выброса).

Таким образом, можно предположить, что неблагоприятным гемодинамическим вариантом нарушений при септическом шоке у детей является миокардиальная дисфункция, при которой невозможно компенсаторное увеличение сердечного выброса, а компенсация происходит на начальных этапах за счет увеличения ОПСС. Рекомендации SSC 2020 года призывают поддерживать значения ОПСС в пределах $800-1600 \text{ дин} \times \text{с} / \text{см}^5 / \text{м}^2$, а СИ в диапазоне $3,5 - 5,5 \text{ л} / \text{мин} / \text{м}^2$ [116].

В нашем исследовании в первые сутки пребывания в отделении реанимации максимальной верхней границей ОПСС являлось значение $1338 \text{ дин} \times \text{с} / \text{см}^5 / \text{м}^2$, а СИ не ниже $4,9 \text{ л} / \text{мин} / \text{м}^2$. К третьим суткам «точками отсечения» являлись показатели СИ выше $3,3 \text{ л} / \text{мин} / \text{м}^2$, а ОПСС менее $1400 \text{ дин} \times \text{с} / \text{см}^5 / \text{м}^2$. В то же время в группе с низким СИ и высоким ОПСС к третьим суткам требовалось снижение постнагрузки в виде поддержания ОПСС ниже $1125 \text{ дин} \times \text{с} / \text{см}^5 / \text{м}^2$, а СИ на уровне $4,4 \text{ л} / \text{мин} / \text{м}^2$ и выше с отказом от применения вазопрессорных доз допамина. Таким образом, можно предположить, что неблагоприятным гемодинамическим вариантом нарушений при септическом шоке у детей является миокардиальная дисфункция, при которой невозможно компенсаторное увеличение сердечного

выброса, а компенсация происходит на начальных этапах за счет увеличения ОПСС. Полиорганная дисфункция, которая и является основной причиной летального исхода при сепсисе, напрямую связана с сердечно-сосудистыми нарушениями. В связи с этим современные руководства рекомендуют производить расширенный гемодинамический мониторинг, не полагаясь лишь на уровень артериального давления, частоту сердечных сокращений и сатурацию крови кислородом в центральной вене. Оценка СИ и ОПСС помогает выявить гемодинамическую нестабильность на ранних этапах и вовремя выбрать соответствующую таргетную терапию [103].

В связи с этим, в исследование включено изучение маркеров повреждения миокарда и напряжения сердечно-сосудистой системы. Самую низкую дискриминационную способность по прогнозированию летальности продемонстрировал тропонин I, а наибольшую прогностическую ценность имел NT-про BNP. Прогностическая ценность тропонина I у взрослых пациентов с септическим шоком не ясна, однако имеются исследования, в которых тропонин I был ассоциирован с миокардиальной дисфункцией при септическом шоке у детей [68]. Необходимо также отметить, что показатель NT-проBNP ни у одного больного ребенка не находился в зоне нормальных референсных значений. Степень его повышения отражает тяжесть сердечной недостаточности при шоке. NT-про BNP продемонстрировал статистически значимые различия между умершими и выжившими пациентами, что сопоставимо с данными других авторов [45]. Все летальные исходы имели место у детей, у которых уровень NT-про BNP в первые сутки находился выше ассоциированного критерия. Результаты нашего исследования позволяют предположить, что прогностически неблагоприятным является уровень данного показателя выше 3263 нг/л при поступлении.

Учитывая значение зависимости между фенотипами нарушения гемодинамики при септическом шоке у детей и возникновением летального исхода, была проанализирована терапия, направленная на коррекцию гемодинамических расстройств. Уровень жидкостной нагрузки в первый час терапии септического шока, а также жидкостная нагрузка в первые сутки интенсивной терапии не

показали достоверной разницы между выжившими и умершими пациентами. Также получена отрицательная статистическая разница по уровню положительного водного баланса относительно массы тела в первые сутки интенсивной терапии. Необходимо отметить, что у подавляющего числа пациентов, включенных в данное исследование, уровень положительного водного баланса не выходил за критическое значение в 10% массы тела, ранее опубликованное в литературе как независимый фактор риска летального исхода [58].

Противоположные результаты были получены относительно катехоламиновой поддержки. В уже опубликованных работах было установлено, что шкала вазоактивного инотропного индекса (VIS) не продемонстрировала дискриминационной способности по прогнозированию летального исхода ни в первые сутки нахождения в реанимационном отделении, ни в дальнейшем, показав свою прогностическую ценность лишь к 5 суткам интенсивной терапии [18]. В связи с полученными данными относительно неблагоприятного сочетания нарушений СИ и ОПСС, был проанализирован не столько объем катехоламиновой поддержки (шкала VIS), сколько ее качественный состав и возникшие изменения гемодинамического профиля в первые сутки нахождения в реанимационном отделении.

Наиболее прогностически благоприятным вариантом катехоламиновой поддержки явилось таргетная (в зависимости от уровня СИ и ОПСС) селективная коррекция гемодинамических нарушений (применение инотропной и вазопрессорной поддержки отдельными препаратами). Поддержание гемодинамики допамином с увеличением его дозы до вазопрессорных значений являлось неблагоприятным фактором в отношении исхода как к концу первых суток, так и к 3 суткам пребывания ребенка с септическим шоком в отделении реанимации. В недавних публикациях также отмечается, что допамин в сравнении с адреналином имеет более высокие риски возникновения побочных эффектов, а также применение допамина хуже сказывается на органной перфузии и связано с неблагоприятным исходом заболевания [71, 134].

При этом, желательно придерживаться нормальных значений сердечного индекса и ОПСС. Вероятность неблагоприятного исхода сепсиса у детей возрастает при изменении гемодинамического профиля, характеризующегося высокими значениями ОПСС ($>1338 \text{ дин} \times \text{с/см}^5/\text{м}^2$) при низком или нормальном сердечном индексе («точка отсечения» в первые сутки менее $4,9 \text{ л/мин/м}^2$) в сочетании с увеличением уровня натрий-уретического пептида (NT-pro BNP) выше 3263 нг/л .

Гетерогенность гемодинамических изменений при сепсисе диктует необходимость в адекватном мониторинге и, в связи с этим, своевременной и целенаправленной терапии нарушений. Дети с сепсисом могут иметь низкий, высокий и нормальный сердечный индекс, что и показало данное исследование. Выбор инотропных агентов (добутамин, адреналин), а также вазопрессорных препаратов (норадреналин) отсылает нас к определениям «теплый» и «холодный» шок, хотя по сути дела эти понятия отражают эволюцию гемодинамических нарушений у детей при шоке.

Все шкалы, которые анализировались для прогнозирования течения сепсиса у детей, так или иначе оценивают гемодинамические показатели при сепсисе, определяют требования к инотропной и вазопрессорной поддержке, но не учитывают наличие различных вариантов гемодинамических нарушений. В этом смысле, исходя из патофизиологии сепсиса, анализ вклада сепсис-индуцированной кардиальной дисфункции в течение сепсиса и прогнозирования его исхода имеет большое значение.

В данной работе было исследовано влияние уровня лактата, сердечного индекса и маркеров повреждения миокарда на точность прогнозирования летального исхода при сепсисе у детей. Уровень лактата, безусловно, отражает степень «нормальности» перфузии, но не позволяет оценить варианты гемодинамических нарушений. В данном же исследовании уровень лактата имел не очень хорошую дискриминационную способность относительно прогноза летального исхода на ранних стадиях течения септического процесса у детей. Кроме того, необходимо отметить, что повышение уровня молочной кислоты

может происходить при сепсисе и на фоне как внутренней, так и медикаментозной стимуляции $\beta 2$ -адренорецепторов с повышением сердечного индекса, а также за счет системной воспалительной реакции. Что касается сердечного индекса, то, как известно, диапазон его изменений при сепсисе у детей достаточно широко варьирует от сниженного до повышенного, в связи с чем, прогнозировать летальность в первые дни течения сепсиса можно лишь на основании его низких показателей. Именно поэтому и его дискриминационная способность была не так высока.

В настоящее время применение экстракорпоральных методов очищения крови при сепсисе у детей не рекомендуются как обязательный компонент терапии с позиций доказательной медицины, хотя применяются в практической медицине. Применение данных методов основывается на удалении различных веществ из системного кровотока, обладающих повреждающим фактором при сепсисе. Липополисахаридная гемосорбция преследует цель снижение уровня эндотоксинов, в основном при грамм-отрицательном сепсисе. Данный маркер определяется лабораторно в виде *endotoxin activity assay* (исследование активности эндотоксина, ЕАА) и может определяться прикроватным методом. Установлен также порог данной активности, при котором липополисахаридная гемосорбция является показанной (более 0,6 ед.). Для определения бактериальных эндотоксинов (липолополисахаридов, ЛПС) используется также ЛАЛ-тест. Этот тест проводится с помощью реактива – лизата амебоцитов (клеток крови) мечехвоста *Limulus polyphemus* (ЛАЛ-реактива).

Что касается вариантов ЭМГ (гемодиализ, гемодиафильтрация), то методами конвекции и диффузии удаляются провоспалительные медиаторы, избыток которых при, так называемом, «цитокиновом шторме» или избыточном ответе макроорганизма на инфекционный агент, также несет повреждающий потенциал. Определение данных веществ (фактор некроза опухоли, интерлейкины 1 и 6) лабораторно достаточно затратно и малодоступно для большинства клиник в Российской Федерации.

Полученные нами данные, свидетельствуют о том, что прогнозирование летального исхода у детей с сепсисом может основываться на оценке по шкале PELOD-2 на ранних стадиях заболевания (до четвертых суток от дебюта сепсиса), когда еще нет достоверных данных о возбудителе инфекции (результаты бактериального посева) и недостаточно полно оценен лабораторный статус, отсутствуют показатели ЕАА и провоспалительных медиаторов. Уже в первые несколько суток заболевания показатель оценки ребенка с сепсисом по шкале PELOD-2 может достигать критических цифр (более 4 баллов), что связано с большой вероятностью летального исхода. Мы предлагаем использовать именно данный показатель, как критерий для начала экстракорпорального очищения крови как в плане удаления эндотоксина (липополисахаридная гемосорбция), так и в плане удаления провоспалительных медиаторов воспаления (следующие за гемосорбцией гемодиализ или гемодиафильтрация, цитокиновая сорбция или селективная плазмофильтрация).

Выбор конкретного метода ЭМГ будет зависеть от наличия или отсутствия перегрузки жидкостью. В конечном итоге, применение методов экстракорпоральной гемокоррекции преследует цель купировать септический шок и уменьшить степень органных дисфункций у ребенка с сепсисом. В этой связи, ориентация на оценку пациента по шкале PELOD-2, имеющую высокую прогностическую способность в ранние сроки течения сепсиса, является безусловно логичным шагом.

В нашей работе представлены достаточно убедительные данные, хотя и проведенные на небольшой выборке пациентов, по возможности снижения оценки по шкале PELOD-2, pSOFA, PSS, индекса оксигенации, катехоламинового индекса и других воспалительных маркеров у детей с септическим шоком после проведения экстракорпоральных методов гемокоррекции и уменьшения летальности при проведении данных методов у детей с критической оценкой по вышеуказанным шкалам: 6 баллов и выше для шкал pSOFA и PSS, выше 4 баллов для шкалы PELOD-2. Снижение оценки по данным шкалам свидетельствует об улучшении состояния, уменьшение проявления органных дисфункций, что и

является целями терапии септического шока. При этом имеет значение срок проведения экстракорпоральных методов детоксикации до 4 – х суток с момента поступления ребенка в отделение реанимации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленном исследовании выполнена комплексная оценка прогностической значимости педиатрических шкал органной дисфункции (PELOD-2, pSOFA, PSS), вазоактивно-инотропного индекса (VIS) и гемодинамических параметров у детей с септическим шоком. Полученные данные позволяют сделать ряд важных выводов, имеющих практическое значение для интенсивной терапии данной категории пациентов. Проведенный анализ показал, что ни одна из исследуемых шкал (PELOD-2, pSOFA, PSS) не обладает достаточной дискриминационной способностью для раннего (в первые 24 часа) прогнозирования летального исхода у детей с сепсисом. Однако, к 3-м суткам госпитализации шкала PELOD-2 демонстрирует наилучшую прогностическую ценность, что согласуется с данными других исследований [127]. Шкала Phoenix Sepsis Score (PSS) показала умеренную дискриминационную способность и требует дальнейшей валидации, особенно в условиях ограниченных ресурсов, что признают и сами разработчики данной шкалы [113]. Шкала pSOFA также обладает значимой прогностической ценностью, но уступает PELOD-2 при оценке пациента в ранние сроки. Катехоламиновый индекс продемонстрировал значимость лишь к 5-м суткам терапии, что делает его применимым в основном для оценки пациентов с рефрактерным септическим шоком, его значение ≥ 21 является «точкой отсечения» по прогнозированию возникновения летального исхода. Таким образом, PELOD-2 можно считать наиболее информативным инструментом для динамической оценки тяжести состояния и прогноза у детей с сепсисом.

Помимо анализа прогностической способности шкал органной дисфункции, в данной работе исследованы особенности гемодинамического профиля при септическом шоке у детей. Учитывая, что зачастую применение базового гемодинамического мониторинга является недостаточным для успешного лечения септического шока [116], в данном случае анализировались показатели сердечного индекса (СИ), общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), а также их сочетания не только в первые сутки от поступления в отделение

реанимации, но и в динамике. Исследование подтвердило, что гемодинамические фенотипы при септическом шоке у детей значительно варьируют, и их характер напрямую влияет на исход [20]. Наиболее благоприятным вариантом течения септического шока при поступлении является сочетание высокого или нормального СИ с нормальным или низким ОПСС. В условиях, когда по истечению 48 часов не удастся добиться значений ОПСС ниже $1400 \text{ дин} \times \text{с} / \text{см}^5 / \text{м}^2$, а СИ выше $3,3 \text{ л} / \text{мин} / \text{м}^2$, вероятность летального исхода становится высокой. Высокая постнагрузка (ОПСС), а также сепсис-индуцированная миокардиальная дисфункция приводят к снижению СИ, гипоперфузии и прогрессированию полиорганной дисфункции [103, 105]. Помочь в прогнозировании исхода данного процесса также могут биомаркеры кардиальной дисфункции, сравнение прогностической возможности которых также вошло в данное исследование. Исследование продемонстрировало, что наибольшей дискриминационной способностью по установлению вероятности кардиальной дисфункции обладает натрий-уретический пептид (NT-proBNP). Повышение его уровня в первые сутки поступления ребенка с септическим шоком в отделение реанимации $>3263 \text{ нг} / \text{л}$ ассоциировано с высоким риском летального исхода.

Кроме показателей, отражающих тяжесть органной дисфункции и гемодинамических нарушений, были исследованы мероприятия интенсивной терапии септического шока: инфузионная терапия и катехоламиновая поддержка. В работе проанализирована инфузионная нагрузка в первый час, в первые сутки и положительный жидкостной баланс в первые сутки пребывания в отделении реанимации. Анализ не выявил достоверной связи между объемом инфузии, а также величиной положительного баланса жидкости и исходом. Но следует отметить, что у пациентов, которые были включены в данное исследование перегрузка жидкостью не превышала критического значения более 10% от массы тела, установленное другими авторами [58]. В настоящее время как стартовый препарат рекомендуют использовать либо норадреналин (при вазоплегии), либо, при «холодном» шоке, адреналин [116], а также избегать назначения допамина [15]. В данном исследовании, с учетом наблюдения различных фенотипов нарушений

гемодинамики со стороны СИ и ОПСС, установлено, что селективная катехоламиновая поддержка (адреналин или добутамин при низком СИ, норадреналин при вазоплегии) показала лучшие результаты. В отношении допамина выявлено, что в условиях отсутствия превышения его инотропных доз, он не повышает риск неблагоприятного исхода. Но повышение доз допамина до вазопрессорных значений показало связь с возникновением летального исхода.

Одним из направлений интенсивной терапии сепсиса у детей, которое анализировалось в данной работе, было применение экстракорпоральных методов гемокоррекции. Несмотря на отсутствие четких рекомендаций в международных руководствах [116], исследование продемонстрировало, что раннее применение экстракорпоральных методов (гемосорбция, гемодиализ, гемодиафильтрация) у детей с критическими значениями по шкалам органной дисфункции (PELOD-2 >4; pSOFA $\geq$ 6 баллов; PSS $\geq$ 6 баллов) в срок первых трех суток пребывания в отделении реанимации может, во-первых, снижать тяжесть органной дисфункции, во-вторых, уменьшать потребность в вазопрессорах и, в-третьих, способствовать снижению летальности. При этом принимать решение о проведении экстракорпоральных методов гемокоррекции предлагается на основе использования критического значения шкалы PELOD-2, хотя на основе оценки по шкале PSS методы экстракорпоральной гемокоррекции продемонстрировали самое высокое влияние на летальность, а на основе шкалы pSOFA – самое высокое отношение рисков возникновения летального исхода при отказе от проведения данных методов.

Данное исследование подтверждает, что комплексная оценка показателей гемодинамики, биомаркеров и шкал органной дисфункции позволяет улучшить стратификацию риска и оптимизировать терапию септического шока у детей. PELOD-2 остается наиболее надежным инструментом прогноза, а раннее применение экстракорпоральных методов может стать перспективным направлением в лечении тяжелых форм сепсиса.

Выводы

1. Шкалы pSOFA, PELOD-2, PSS обладают хорошей дискриминационной способностью для оценки вероятности летального исхода спустя сорок восемь часов от момента поступления пациента с сепсисом в отделение реанимации и интенсивной терапии. Максимальная прогностическая точность характерна для шкалы PELOD-2 (AUC ROC 0,846, чувствительность 70,6%, ассоциированный критерий ≤ 4). Показатель катехоламинового индекса ≥ 21 , сохраняющийся к 5 суткам терапии в условиях ОРИТ, ассоциирован с неблагоприятным прогнозом (положительная прогностическая оценка – 0,869; чувствительность 0,952; F1 max 0,909).

2. Особенности гемодинамического статуса у детей при септическом шоке являются наличие различных сочетаний сердечного индекса и общего периферического сосудистого сопротивления. Для детей с благоприятным исходом септического шока характерны нормальные или низкие показатели общего периферического сосудистого сопротивления в сочетании с высокими или нормальными показателями сердечного индекса, независимо от объема вolemической нагрузки и баланса жидкости. Сердечный индекс ниже 3,3 л/мин/м² (AUC ROC 0,768; $p = 0,006$), общее периферическое сосудистое сопротивление более 1400 дин $\times$ с/см⁵/м² (AUC ROC 0,868; $p < 0,0001$) по истечении 48 часов интенсивной терапии свидетельствуют о высокой вероятности летального исхода септического шока у детей.

3. Максимальной клинической значимостью из биомаркеров повреждения сердечно-сосудистой системы обладает NT-proBNP, уровень которого более 3263 нг/л при поступлении, является прогностически неблагоприятным фактором течения септического шока (AUC ROC – 0,989; $p < 0,0001$).

4. Максимально агрессивная катехоламиновая поддержка в первые сутки лечения в ОРИТ была характерна для пациентов, у которых имело место сочетание низкого сердечного индекса с высоким общим периферическим сосудистым сопротивлением, при этом оценка катехоламинового индекса имеет

статистическую значимость для прогнозирования вероятности неблагоприятного исхода только на пятые сутки лечения в ОРИТ. Постоянная инфузия допамина в дозе более 5 мкг/кг/минуту ассоциирована с высокой вероятностью летального исхода септического шока у детей, независимо от использования других симпатомиметиков (для монотерапии $p < 0,0001$; для терапии с норадреналином $p = 0,0002$).

5. Применение экстракорпоральных методов гемокоррекции у детей с септическим шоком и критической оценкой по шкалам органной дисфункции (PELOD-2 > 4 баллов; pSOFA ≥ 6 баллов; PSS ≥ 6 баллов) в первые трое суток лечения в ОРИТ способствует нормализации показателей гомеостаза и ассоциировано со снижением летальности. Для критических значений по шкале pSOFA: AUPRC – 0,766; для шкалы PELOD-2: AUPRC – 0,803; для шкалы PSS: AUPRC – 0,875. Наиболее наглядно это продемонстрировано на шкале PSS.

6. Разработан алгоритм терапии септического шока у детей, базирующийся на особенностях гемодинамического профиля (рисунок 21), с установлением целевых показателей СИ и ОПСС в зависимости от фенотипа гемодинамических нарушений.

Практические рекомендации

1. Для прогнозирования вероятности летального исхода у детей с сепсисом рекомендуется использовать шкалы органной дисфункции PELOD-2 (критическое значение >4), шкалу сепсиса Феникс - PSS (критическое значение ≥ 6), шкалу pSOFA (критическое значение ≥ 6). Через 48 часов пребывания в реанимационном отделении данные шкалы имеют хорошую дискриминационную способность по прогнозированию вероятности летального исхода, но для более чувствительного и эффективного мониторинга течения органной дисфункции и прогнозирования сепсиса целесообразно использовать шкалу PELOD-2.

2. Лабораторный мониторинг у детей с септическим шоком должен включать в себя исследование маркеров кардиального повреждения. Предпочтительно использование контроля за уровнем натрий-уретического пептида (NT pro-BNP).

3. Коррекцию гемодинамических расстройств при септическом шоке у детей необходимо проводить селективно, используя препараты как для поддержания инотропной функции, так и постнагрузки, ориентируясь на поддержание СИ более $3,3 \text{ л/мин/м}^2$, а также ОПСС в диапазоне $800\text{-}1400 \text{ дин}\times\text{с/см}^5/\text{м}^2$.

4. При достижении ребенком в первые 3 суток течения септического шока оценки по шкале PELOD-2 более 4 баллов рекомендуется рассмотреть вопрос о применении экстракорпоральных методах гемокоррекции.

5. При поступлении ребенка с септическим шоком в отделение реанимации в первые сутки необходимо следовать алгоритму ведения ребенка, представленного на рисунке 21.

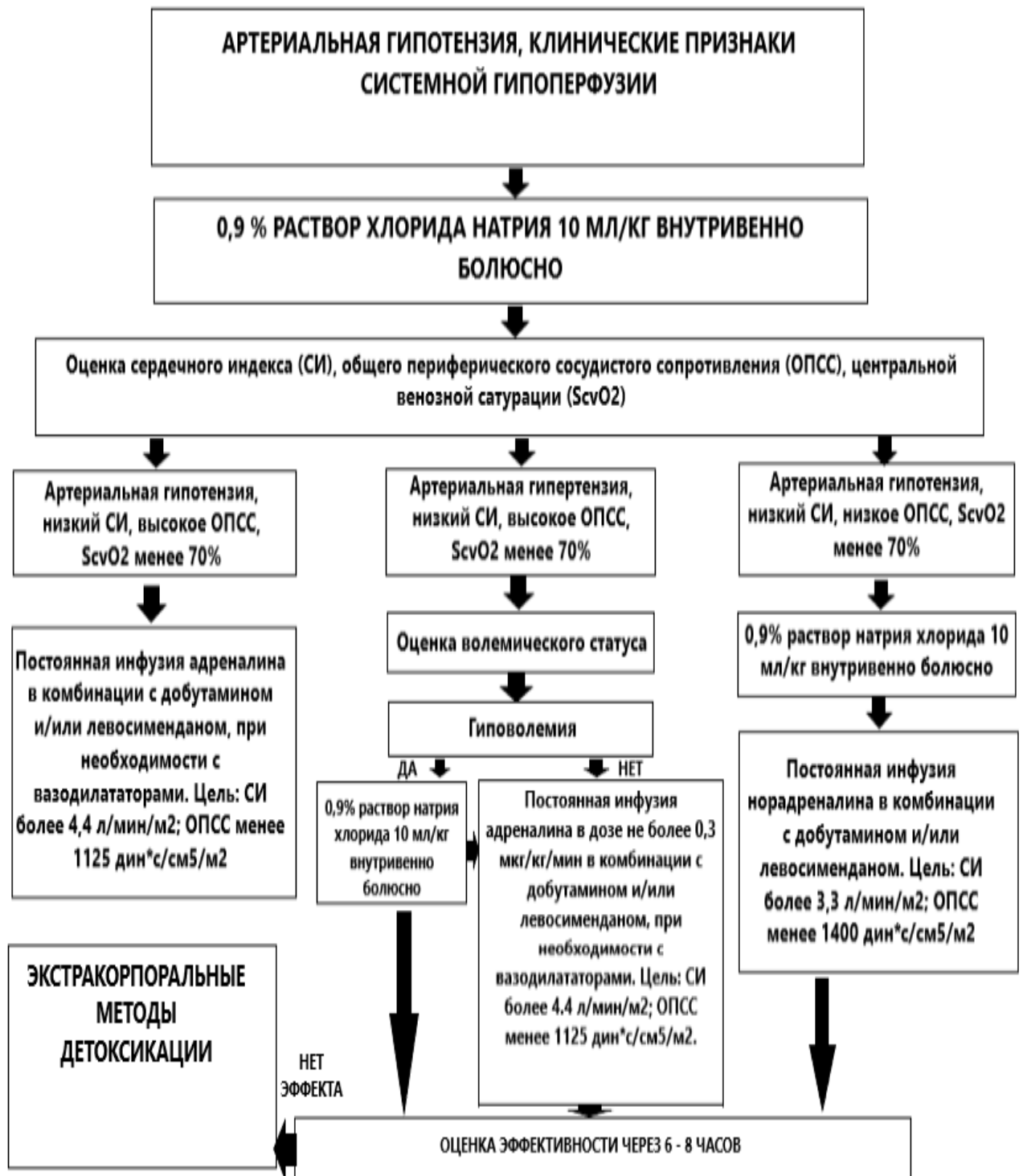


Рисунок 21 – Алгоритм ведения ребенка с септическим шоком в первые сутки поступления в отделение реанимации

Перспективы дальнейшей разработки темы

Перспективными направлениями для дальнейших исследований представляется уточнение полученных результатов на более представительной выборке пациентов в отношении:

- изучения вариантов гемодинамических нарушений и кардиальной дисфункции при септическом шоке у детей;
- изучения эффективности и валидации новой шкалы органной дисфункции Феникс (Phoenix sepsis score);
- изучения эффективности и валидации шкалы органной дисфункции Феникс -8;
- изучения влияния различных методов экстракорпоральной гемокоррекции на течение септического шока и летальность;
- изучения течения сепсиса и органной дисфункции у детей одной нозологической патологии

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АДсист. – систолическое артериальное давление

АДср. – среднее артериальное давление

ДККБ – детская краевая клиническая больница

ИТ – инфузионная терапия

КФК-МВ – миокардиальная креатинфосфокиназа

ЛПС – липополисахарид

МАРС – молекулярная адсорбирующая рециркулирующая система

МШИ – модифицированный шоковый индекс

ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром

ППО – положительная прогностическая оценка

СВ – сердечный выброс

СИ – сердечный индекс

ССВО – синдром системного воспалительного ответа

ЦВД – центральное венозное давление

ЦНС – центральная нервная система

ЧД – частота дыхания

ЧСС – частота сердечных сокращений

ШИ – шоковый индекс

ЭМГ – экстракорпоральные методы гемокоррекции

95% ДИ – 95 -процентный доверительный интервал

ADAMTS 13 – a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1, member 13 (дисинтегрин и металлопротеиназа с тромбоспондином 1 типа, 13 член или металлопротеиназа, расщепляющая фактор Виллебранда)

AUC ROC – area under curve of receiver operating characteristic (площадь под кривой оперативной характеристики ресивера)

- AUPRC – area under precision-recall curve (площадь под кривой точности отзыва)
- APACHE II – acute physiology and chronic health evaluation II (шкала физиологической оценки острых и хронических заболеваний)
- EAA – endotoxin activity assay (исследование активности эндотоксина)
- EVLWI – extravascular lung water index (индекс экстравазальной жидкости легких)
- FiO₂ – фракция кислорода во вдыхаемой воздушной смеси
- IPSCC – international pediatric sepsis consensus conference (международная педиатрическая согласительная конференция по сепсису)
- LODS – logistic organ dysfunction score (логистическая шкала органной дисфункции)
- NT – pro BNP – N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (N-терминальный прогормон мозгового натрий-уретического пептида)
- OI – oxygenation index (индекс оксигенации)
- OR – odd ratio (отношение шансов)
- PaO₂ – парциальное давление кислорода в артериальной крови
- PELOD-2 – paediatric logistic organ dysfunction 2 (педиатрическая логистическая шкала органной дисфункции)
- PICCO – pulse integral contour cardiac output (сердечный выброс пульсового интегрального контура)
- PIRO – predisposition, insult, response, organ dysfunction (предрасположенность, insult, реакция, органная дисфункция)
- PMODS – pediatric multiple organ dysfunction score (педиатрическая шкала полиорганной дисфункции)
- PODIUM – pediatric organ dysfunction information update mandate (директива по обновлению информации о педиатрической органной дисфункции)
- PSS – Phoenix sepsis score (шкала сепсиса Феникс)
- pSOFA – pediatric sequential organ failure assessment (педиатрическая шкала последовательной оценки органной дисфункции)
- SCCM – society of critical care medicine (общество критической медицины)
- ScvO₂ – центральная венозная сатурация

SSC – surviving sepsis Campaign (Кампания выживаемости при сепсисе)

SSCG – surviving sepsis Campaign guideline (руководство Кампании выживаемости при сепсисе)

VIS – vasoactive-inotropic index (вазоактивный инотропный или катехоламиновый индекс)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александрович Ю.С. Интенсивная терапия неотложных состояний у детей / Ю.С. Александрович, К.В. Пшениснов, В.И. Гордеев. – Санкт-Петербург: Н-Л, 2014. – С. 976.
2. Александрович Ю.С. Липополисахаридная сорбция в интенсивной терапии сепсиса и септического шока у детей: учебное пособие / Ю.С. Александрович, А.А. Буров, М.В. Быков [и др.]. – Санкт-Петербург: СПбГПМУ, 2025. – С.40.
3. Александрович Ю.С. Оценочные и прогностические шкалы в медицине критических состояний / Ю.С. Александрович, В.И. Гордеев. – 3-е изд., дополн. и исправл. – Санкт-Петербург: ЭЛБИ-СПб, 2015. – С. 320.
4. Александрович Ю.С. Респираторная поддержка при критических состояниях в педиатрии и неонатологии / Ю.С. Александрович, К.В. Пшениснов. – Москва: ГЭОТАР – Медиа, 2020. – С.272.
5. Давыдовский И.В. Учение об инфекции / И.В. Давыдовский. – Москва: Медгиз, 1956. – С. 108.
6. Иванов Д.О. Руководство по педиатрии. Т. 10. Неотложные состояния у детей / Д.О. Иванов, Ю.С. Александрович, К.В. Пшениснов. – Санкт-Петербург: СПбГПМУ, 2024. – С. 432.
7. Исаков Ю.Ф. Сепсис у детей / Ю.Ф. Исаков, Н. В. Белобородова. – Москва: Мокеев, 2001. – С. 369.
8. Методы экстракорпоральной гемокоррекции в комплексном лечении бактериальных и вирусных инфекций после трансплантации почки / А.В. Ватазин, П.В. Астахов, А.Б. Зулькарнаев [и др.] // Альманах клинической медицины. — 2013. — № 28. — С. 74–78.
9. Методы экстракорпоральной гемокоррекции при сепсисе (обзор) / В. А. Ковзель, Л. А. Давыдова, А. В. Карзин [и др.] // Общая реаниматология. – 2023. – Т.19, №2. – С. 68 – 82.
10. Опыт применения селективной адсорбции липополисахарида в комплексной терапии менингококкового сепсиса у детей (клинические

наблюдения) / Ю.В. Лобзин, Н.В. Скрипченко, Г.П. Иванова [и др.] // Медицина экстремальных ситуаций. — 2015. — № 3. — С. 50–57.

11. Павловская Е.Ю. Критерии диагностики инфекций раннего неонатального периода у недоношенных детей: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук: 3.1.12., 3.1.21. / Павловская Екатерина Юрьевна. – Санкт-Петербург, 2024. – 101 с.

12. Предикторы неблагоприятного исхода тяжелых инфекций у детей в критическом состоянии / К.В. Пшениснов, Ю.С. Александрович, К.Ю. Красносельский, В.А. Казиахмедов, А.И. Конев, М.Ю. Козубов // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 20, № 2. – С. 44 – 53.

13. Сепсис-ассоциированные метаболиты и их биотрансформация кишечной микробиотой / Е.А. Черневская, М.Л. Гецина, Р.А. Черпаков [и др.] // Общая реаниматология. - 2023. – Т.19, №6. – С.4 –12.

14. Сепсис новорожденных (Проект федеральных клинических рекомендаций) / Ю.С. Александрович, Е.Н. Балашова, И.В. Боронина [и др.] // Педиатр. – 2024. – Т.15. № 4. – С. 5 – 53.

15. Сепсис у детей: федеральные клинические рекомендации (проект) / А.У. Лекманов, П.И. Миронов, Ю.С. Александрович [и др.] // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. - 2021. – Т. 11, №2. – С. 241–292.

16. Средняков К.В. Экстракорпоральная гемокоррекция в интенсивной терапии септического шока у детей: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук: 3.1.12. / Средняков Константин Владимирович. – Санкт-Петербург, 2022. – 113 с.

17. Современная вазопрессорная терапия септического шока (обзор) / А.А. Кочкин, А.Г. Яворовский, Л.Б. Берикашвили, В.В. Лихванцев // Общая реаниматология. – 2020. – Т. 16, №2. – С. 77–93.

18. Сравнительная оценка прогностической способности шкал органной дисфункции paediatric Sequential Organ Failure Assessment (pSOFA), paediatric logistic organ dysfunction 2 (PELOD 2) и оценочной системы Vasoactive-Inotropic

Score (VIS) у детей с септическим шоком: ретроспективное наблюдательное исследование / А.В. Трембач, Н.М. Бгане, И.А. Трембач [и др.] // Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. – 2024. - № 1. – С. 94–101.

19. Сравнительная оценка прогностической способности шкал органной дисфункции pSOFA, PELOD 2 и Phoenix Sepsis Score у детей с сепсисом: ретроспективное наблюдательное исследование / П.И. Миронов, Ю.С. Александрович, А.В. Трембач, К.В. Пшениснов, А.У. Лекманов // Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. – 2024. - № 3. – С. 152–160.

20. Шмаков А.Н. Сепсис: объект сотрудничества педиатра и анестезиолога-реаниматолога / А.Н. Шмаков, К.В. Бударова. – Санкт-Петербург: СпецЛит, 2022. – С.135.

21. Ярустовский, М.Б. Методы молекулярной трансфузиологии в педиатрической интенсивной терапии критических состояний после кардиохирургических операций / М.Б. Ярустовский, М.В. Абрамян, Е.В. Комардина // Вестник РАМН. — 2016. — Т. 5, № 71. — С. 346–349.

22. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference / M.M. Levy, M.P. Fink, J.C. Marshall [et al.] // Crit Care Med. – 2003. – Vol.31 (4). – P. 1250 – 1256.

23. Acute Kidney Injury in Pediatric Severe Sepsis: An Independent Risk Factor for Death and New Disability / J.C. Fitzgerald, R.K. Basu, A. Akcan-Arikan [et al.] // Crit. Care Med. — 2016. — Vol. 44, № 12. — P. 2241–2250.

24. A network-based analysis of systemic inflammation in humans / S.E. Calvano, W. Xiao [et al.] // Nature. – 2005. – Vol. 437. – P. 1032-1037.

25. Adaptation and validation of a pediatric sequential organ failure assessment score and evaluation of the sepsis-3 definitions in critically ill children / T.J. Matics, L.N. Sanchez-Pinto // JAMA Pediatr. – 2017. – Vol.171(10). - P. 23 – 52.

26. Age-related variations of left ventricular endocardial and midwall function in healthy infants, children, and adolescents / R. Crepaz, R. Cemin, C. Pedron, L. Gentili, D. Trevisan, W. Pitscheider // Ital Heart J. – 2005. - №6. – P. 634 – 639.

27. American college of critical care medicine clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock / A.L. Davis, J.A. Carcillo, R.K. Aneja [et al.] // *Crit Care Med.* – 2017. - №45. – P. 1061 – 1093.
28. Association between vasoactive-inotropic score and mortality in pediatric septic shock / A. Haque, N.R. Siddiqui, O. Munir [et al.] // *Indian Pediatr.* – 2015. - №52. – P. 311 – 313.
29. ATP-sensitive potassium channels: Metabolic sensing and cardioprotection / L.V. Zingman, A.E. Alekseev, D.M. Hodgson-Zingman, A. Terzic // *J Appl Physiol.* – 2007. – Vol. 103. – P. 1888 – 1893.
30. AWARE Investigators. Epidemiology of Acute Kidney Injury in Critically Ill Children and Young Adults / A. Kaddourah, R.K. Basu, S.M. Bagshaw, S.L. Goldstein // *N. Engl. J. Med.* — 2017. — Vol. 376, № 1. — P. 11–20.
31. Blood purification techniques for sepsis and septic AKI / T. Girardot, A. Schneider, T. Rimmelé // *Semin Nephrol.* – 2019. – Vol.39 (5). – P. 505 – 514.
32. Cardiac function in the shocked very low birth weight infant / A.B. Gill, A.M. Weindling // *Arch Dis Child.* – 1993. – Vol.68. – P. 17–21.
33. Cardiac Index Changes With Fluid Bolus Therapy in Children With Sepsis—An Observational Study / E. Long, F.E. Babl, E. Oakley, D. Bennett; T. Duke // *Pediatric Critical Care Medicine.* – 2018. – Vol.19 (6). – P.513 – 518.
34. Comparing vasoactive-inotropic score reporting strategies in the PICU relative to mortality risk / M.A. Musick, L.L. Loftis, C.E. Kennedy // *Pediatr Crit Care Med.* – 2018. – Vol.19. – P. 1130 – 1136.
35. Comparison of Dopamine and Norepinephrine in the Treatment of Shock / D. De Backer, P. Biston, J. Devriendt et al. // *N Engl J Med.* – 2010. – Vol. 362 (9). – P. 779–789.
36. Continuous Hemodiafiltration with PMMA Hemofilter in the Treatment of Patients with Septic Shock / Taka-aki Nakada, Shigeto Oda [et al.] // *Mol Med.* – 2008. – Vol. 14. – P. 257 – 263.

37. Continuous Hemodiafiltration with cytokine-absorbing hemofilter in the treatment of severe sepsis and septic shock / H. Hirasawa, S. Oda [et al.] // *Contrib Nephrol.* – 2007. – Vol. 156. – P. 365 – 370.
38. Context and Implications of the New Pediatric Sepsis Criteria / E.F. Carlton, M.A. Perry-Eaddy, H.C. Prescott // *JAMA.* – 2024. – Vol.331(8). – P. 646 – 649.
39. Continuous renal replacement therapy for children ≤ 10 kg: a report from the prospective pediatric continuous renal replacement therapy registry / D.J. Askenazi, S.L. Goldstein, R. Koralkar [et al.] // *J. Pediatr.* — 2013. — Vol. 162, № 3. — P. 587–592.
40. Current topics on cytokine removal technologies / K. Matsuda [et al.] // *Ther Apher.* – 2001. – Vol.5. – P. 306 – 314.
41. 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 / R.C. Bone, R.A. Balk, F.B. Cerra [et al.] // *Chest.* – 1992. – Vol. 101 (6). – P. 1644 – 1655.
42. Developmental and tissue-specific regulation of rabbit skeletal and cardiac muscle calcium channels involved in excitation-contraction coupling / A.M. Brillantes, S. Bezprozvannaya, A.R. Marks // *Circ Res.* – 1994. – Vol. 75. – P. 503 – 510.
43. Developmental changes of intracellular Ca^{2+} transients in beating rat hearts / A.L. Escobar, R. Ribeiro-Costa, C. Villalba-Galea, M.E. Zoghbi, C.G. Perez, R. Meija-Alvarez // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2004. – Vol. 286. – P. 971 – 978.
44. Derivation, validation, and potential treatment implications of novel clinical phenotypes for sepsis / C.W. Seymour, J.N. Kennedy, S. Wang [et al.] // *JAMA.* – 2019. – Vol. 321. – P. 2003 – 2017.
45. Diagnostic and predictive performance of biomarkers in patients with sepsis in an intensive care unit / Y. Zhang, S. Khalid, L. Jiang // *J Int Med Res.* – 2019. – Vol. 47(1). – P. 44 – 58.
46. Diastolic shock index and clinical outcomes in patients with septic shock / G.A. Ospina-Tascón, J.L. Teboul, G. Hernandez [et al.] // *Ann Intensive Care.* – 2020. – Vol.10 (1). – P. 41.

47. Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial / D.N. Cruz, M. Antonelli [et al.] // JAMA. – 2009. – Vol. 301. – P. 2445 – 2452.

48. Echocardiographic assessment of cardiac function in shocked very low birthweight infants / A.B. Gill, A.M. Weindling // Arch Dis Child. – 1993. – Vol. 68. – P. 17 – 21.

49. Effectiveness of polymyxin B-immobilized fiber column in sepsis: a systematic review / D.N. Cruz, M.A. Perazella, R. Bellomo [et al.] // Crit. Care. – 2007. – Vol. 11. – P. 47.

50. Effect of continuous renal replacement therapy on outcome in pediatric acute liver failure / A. Deep, C. Stewart, A. Dhawan, A. Douiri // Crit. Care Med. – 2016. – Vol. 44, № 10. — P. 1910–1919.

51. Effects of a Resuscitation Strategy Targeting Peripheral Perfusion Status versus Serum Lactate Levels among Patients with Septic Shock: A Bayesian Reanalysis of the ANDROMEDASHOCK Trial / F.G. Zampieri, L.P. Damiani, J. Bakker, G.A. Ospina-Tascón, R. Castro, A.B. Cavalcanti [et al.] // Am J Respir Crit Care Med. – 2020. – Vol. 201. – P. 423 – 429.

52. Effect of extracorporeal blood purification on mortality in sepsis: a meta-analysis and trial sequential analysis / T.A.C. Snow, S. Littlewood, C. Corredor, M. Singer, N. Arulkumaran // Blood Purif. – 2021. – Vol. 50 (4–5). – P. 462 – 472.

53. Effects of fluid administration on arterial load in septic shock patients / M.I. Monge García, P. Guijo González, M. Gracia Romero, A. Gil Cano, C. Oscier, A. Rhodes [et al.] // Intensive Care Med. – 2015. – Vol. 41. – P. 1247 – 1255.

54. Endotoxemia in pediatric critical illness — a pilot study / S. Dholakia, D. Inwald, H. Betts, S. Nadel // Crit Care. — 2011. — Vol. 15, № 3. — P. 141.

55. Estimation of efficacy early selective LPS sorption in patients with septic shock / V. Kulabukhov, A. Kudryavtsev [et al.] // Critical Care. – 2012. – Vol.16 (Suppl 3). – P. 75.

56. Extracorporeal removal for sepsis: acting at the tissue level—the beginning of a new era for this treatment modality in septic shock / P.M. Honore, J.R. Matson // *Crit Care Med.* – 2004. – Vol. 32 (3). – P. 896 – 897.

57. Extracorporeal therapies in pediatric severe sepsis: findings from the pediatric health-care information system / A. Ruth, C.E. McCracken, J.D. Fortenberry, K.B. Hebbard // *Crit. Care.* — 2015. — Vol. 19. — P. 397.

58. Fluid overload in general PICU / L. Tiwari, R. Kumar, A. K. Baranwal // *Pediatric critical care medicine.* – 2015. – Vol. 16(7). – P. 685.

59. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study / K.E. Rudd, S.C. Johnson, K.M. Agesa, [et al.] // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395(10219). – P. 200 – 211.

60. Haemodialysing babies weighing < 8 kg with the Newcastle infant dialysis and ultrafiltration system (Nidus): comparison with peritoneal and conventional haemodialysis / M.G. Coulthard, J. Crosier, C. Griffiths [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* — 2014. — Vol. 29, № 10. — P. 1873–1881.

61. Health-Related Quality of Life Among Survivors of Pediatric Sepsis / E.Y. Killien, R.W.D. Farris, R.S. Watson et al. // *Pediatr Crit Care Med.* – 2019. – Vol. 20 (6). – P. 501 – 509.

62. Hemodynamic assessment and management of septic shock in children / S. Ranjit, R. Natraj // *J Pediatr Crit Care.* – 2024. – Vol. 11. – P. 32 – 43.

63. Hemodynamic monitoring and management of pediatric septic shock / En-Pei Lee, Han-Ping Wu, Oi-Wa Chan, Jainn-Jim Lin, Shao-Hsuan Hsia // *Science Direct Biomedical Journal.* – 2022. – Vol. 45. – P. 63 - 73.

64. Hemodynamic support in fluid refractory pediatric septic shock / G. Ceneviva, J.A. Paschall, F. Maffei, J.A. Carcillo // *Pediatrics.* – 1998. – Vol.102 (2). – P. 119.

65. Hemofiltration for cytokine-driven illnesses: the mediator delivery hypothesis / J.V. Di Carlo, S.R. Alexander // *Int J Artif Organs.* – 2005. – Vol. 28 (8). – P. 777 – 786.

66. Hemoperfusion using the LPS-selective mesoporous polymeric adsorbent in septic shock: a multicenter randomized clinical trial / S. Rey, V.M. Kulabukhov, A. Popov [et al.] // *Shock.* – 2023. – Vol. 59 (6). – P. 846 – 854.

67. Hypovolemic shock in the pediatric patient / N.J. Thomas, J.A. Carcillo // *New Horizons*. – 1998. – Vol. 6 (2). – P. 120 – 129.

68. Identification of candidate serum biomarkers for severe septic shock–associated kidney injury via microarray / R.K. Basu, S.W. Standage, N.Z. Cvijanovich, G.L. Allen, N.J. Thomas, R.J. Freishtat [et al.] // *Crit Care*. – 2011. – Vol.15. – P. 273.

69. Immunomodulation in Pediatric Sepsis: A Narrative Review / G.Bottari, F.S. Taccone, A. Corrias [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2025. Vol.14 №9. – 2983.

70. Implications for paediatric shock management in resource-limited settings: A perspective from the FEAST trial / K.A. Houston, E.C. George, K. Maitland // *Crit Care*. – 2018. – Vol. 22. – P. 119.

71. Initiation of vasopressor infusions via peripheral versus central access in patients with early septic shock: A retrospective cohort study / A. Delaney, M. Finnis, R. Bellomo, A. Udy, D. Jones, G. Keijzers, S. MacDonald, S. Peake // *Emerg Med Australas*. – 2020. – Vol. 32 (2). – P. 210-219.

72. International Consensus Criteria for Pediatric Sepsis and Septic Shock / L. J. Schlapbach, R.S. Watson, L.R. Sorce [et al.] // *JAMA*. – 2024. – Vol. 331 (8). – P. 665 - 674.

73. International consensus conference on pediatrics: international pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics / B. Goldstein, B. Giroir, A. Randolph // *Pediatr Crit Care Med*. – 2005. – Vol. 6. – P. 2 –8.

74. Interpreting the mechanisms of continuous renal replacement therapy in sepsis: the peak concentration hypothesis / C. Ronco, G. Tetta, F. Mariano [et al.] // *Artif Organs*. – 2003. – Vol. 27 (9). – P. 792 – 801.

75. Left ventricular failure complicating severe pediatric burn injuries / E.M. Reynolds, D.P. Ryan, R.L. Sheridan, D.P. Doody // *J Pediatr Surg*. – 1995. – Vol. 30. – P. 264 – 270.

76. Lipopolysaccharide: an endotoxin or exogenous hormone? / J.C. Marshall // *Clin Inf Dis*. – 2005. – Vol. 41. – P. 470 – 480.

77. Longitudinal Study of CPK-MB and Echocardiographic Measures of Myocardial Dysfunction in Pediatric Sepsis: Are Patients with Shock Different from Those without? / A.K. Baranwal, G. Deepthi, M. K. Rohit, M. Jayashree, S.K. Angurana, P. Kumar-Mo // Indian Journal of Critical Care Medicine. – 2020. – Vol. 24 (2). – P. 109 – 115.

78. Modified shock index and mortality rate of emergency patients / Y.C. Liu, J.H. Liu, Z.A. Fang, G.L. Shan, J. Xu, Z.W. Qi, H.D. Zhu, Z. Wang, X.Z. Yu // World J Emerg Med. – 2012. – Vol. 3 (2). – P. 114 - 117.

79. Mortality after fluid bolus in African children with severe infection / K. Maitland, S. Kiguli, R.O. Opoka [et al. FEAST Trial Group] // N Engl J Med. – 2011. – Vol. 364. – P. 2483 – 2495.

80. 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) / N. Boeddha, N. Schlapbach, G. Driessen et al. // Crit Care. – 2018. – Vol. 22. – P. 143.

81. Multimodal monitoring for hemodynamic categorization and management of pediatric septic shock: A pilot observational study / S. Ranjit, G. Aram, N. Kissoon, K. Ali, R. Natraj, S. Shresthi [et al.] // Pediatric Critical Care Medicine. – 2014. – Vol. 15. – P. 1 – 10.

82. Myocardial Dysfunction in Pediatric Septic Shock / S. Raj, J. S. Killinger, J. A. Gonzalez, L. Lopez // J Pediatr. – 2014. – Vol. 164. – P. 72 - 77.

83. Ontogeny of the Ca²⁺-induced Ca²⁺ release in rabbit ventricular myocytes / J. Huang, L. Hove-Madsen, G.F. Tibbits // Am J Physiol. – 2008. – Vol. 294. – P. 516 – 525.

84. Operationalizing Appropriate Sepsis Definitions in Children Worldwide: Considerations for the Pediatric Sepsis Definition Taskforce / E. D. Carrol, S. Ranjit, K. Menon [et al.] // Pediatric Critical Care Medicine. – 2023. – Vol. 24 (6). – P. 263 – 271.

85. Outcome in children receiving continuous veno-venous hemofiltration / S.L. Goldstein, H. Currier, C. Graf, C.C. Cosio, E.D. Brewer, R. Sachdeva // *Pediatrics*. – 2001. – Vol. 107. – P. 1309 – 1312.
86. Pediatric Organ Dysfunction Information Update Mandate (PODIUM) contemporary organ dysfunction criteria: Executive summary / M.M. Bembea, M. Agus, A. Akcan-Arikan [et al.] // *Pediatrics*. – 2022. – Vol. 149(Suppl. 1). – P. S1 – S12.
87. Pediatric Organ Dysfunction Information Update Mandate (PODIUM) Collaborative: Patterns of organ dysfunction in critically ill children based on PODIUM criteria / L.N. Sanchez-Pinto, M.M. Bembea, R.W. Farris [et al.] // *Pediatrics*. – 2022. – Vol. 149 (Suppl 1). – P. S103 – S110.
88. Pediatric Organ Dysfunction Information Update Mandate (PODIUM) Collaborative: Scoring systems for organ dysfunction and multiple organ dysfunction: The PODIUM consensus conference / L.J. Schlapbach, S.L. Weiss, M.M. Bembea [et al.] // *Pediatrics*. – 2022. - Vol. 149 (Suppl. 1). – P. S23 – S31.
89. Pediatric Sepsis – Part I: “Children are not small adults!” / D. S. Wheeler, H. R. Wong, B. Zingarelli // *Open Inflamm J*. – 2011. – Vol. 4. – P. 4 – 15.
90. Pediatric Sepsis: A Summary of Current Definitions and Management Recommendations / M. Miranda, S. Nadel // *Current Pediatrics Reports*. – 2023. – Vol. 11. – P. 29 – 39.
91. PELOD-2 An Update of the PEdiatric Logistic Organ Dysfunction Score / S. Leteurtre; A. Duhamel [et al.] // *Critical Care Medicine*. – 2013. – Vol. 41 (7). – p. 1761 – 1773.
92. Performance of Tools and Measures to Predict Fluid Responsiveness in Pediatric Shock and Critical Illness: A Systematic Review and Meta-Analysis / S.B. Walker, J.M. Winters, J.M. Schauer, P. Murphy, A. Fawcett, L.N. Sanchez-Pinto // *Pediatric Critical Care Medicine*. – 2024. – Vol. 25 (1). – P. 24 – 36.
93. Perioperative haemodynamic effects of an intravenous infusion of calcium chloride in children following cardiac surgery / I.A. Murdoch, S.A. Quershi, I.C. Huggon // *Acta Paediatr*. – 1994. – Vol. 83. – P. 658 – 661.

94. Phoenix Sepsis Criteria in Critically Ill Children: Retrospective Validation Using a United States Nine-Center Dataset, 2012–2018 / L. N. Sanchez-Pinto, L.A. Daniels, M. Atreya [et al.] // *Pediatric Critical Care Medicine*. – 2025. – Vol. 26 (20). – P. 155 - 165.
95. PICS-ing Up on Something Real in Pediatric Sepsis? / S.L.Weiss // *Chest*. – 2023. – Vol. 164 № 5. – P. 1071 – 1072.
96. Plasma volume as an index of total fluid loss / J.W. Czaczkas // *Am J Dis Child*. – 1962. – Vol. 102. – P. 190 – 193.
97. Polymyxin B - Based Hemoperfusion for the Treatment of Endotoxic Shock / C. Ronco, A. Artigas, M. Antonelli // *Blood Purification*. — 2014. — Vol. 37, № 1. — P. 16 – 19.
98. Prevalence and outcome of sepsis-induced myocardial dysfunction in children with ‘sepsis’ ‘with’ and ‘without shock’-a prospective observational study / A. Jain, J. Sankar, A. Anubhuti, D.K. Yadav [et al.] // *J Trop Pediatr*. – 2018. – Vol. 64, № 6. – P. 501 – 509.
99. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock / M.M. Parker, J.H. Shelhamer, S.L. Bacharach [et al.] // *Ann Intern Med*. – 1984. – Vol. 100 (4). – P. 483 – 490.
100. Prognostic value of extravascular lung water index in critically ill children with acute respiratory failure / R. Lubrano, C. Cecchetti, M. Elli [et al.] // *Intensive Care Med*. – 2011. – Vol. 37. – P. 124 – 131.
101. Quantitated left ventricular systolic mechanics in children with septic shock utilizing noninvasive wall-stress analysis / T.F. Feltes, R. Pignatelli, S. Kleinart, M.M. Mariscalco // *Crit Care Med*. – 1994. – Vol. 22. – P. 1647 – 1658.
102. Randomized evaluation of fluid resuscitation with crystalloid (saline) and colloid (polymer from degraded gelatin in saline) in pediatric septic shock / M. Upadhyay, S. Singhi, J. Murlidharan J [et al.] // *Indian Pediatr*. – 2005. – Vol. 42. – P. 223 – 231.
103. Recommendations for hemodynamic monitoring for critically ill children-expert consensus statement issued by the cardiovascular dynamics section of the

European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC) / Y. Singh, J.U. Villaescusa [et al.] // *J. Crit Care.* – 2020. – Vol. 24 (1). – P. 620.

104. Relationship of body water compartments to age, race, and fat-free mass / J.F. Aloia, A. Vaswani, E. Flaster, R. Ma // *J Lab Clin Med.* – 1998. – Vol. 132. – P. 483 – 490.

105. Role of KATP channels in sepsis / J.F. Buckley, M. Singer, L.H. Clapp // *Cardiovasc Res.* – 2006. – Vol. 72. – P. 220 – 230.

106. Scoring systems for organ dysfunction and multiple organ dysfunction: The PODIUM consensus conference / L.J. Schlapbach, S.L. Weiss, M.M. Bembea [et al.] // *Pediatrics.* – 2022. – Vol. 149 (Suppl. 1). – P. S23 – S31.

107. Sepsis beyond bundles: contextualising paediatric care in resource-limited settings through situational analysis / L. Ratner, A. Warling, S.A. Owusu, C. Martyn-Dickens [et al.] // *BMJ Paediatr Open.* – 2025. – Vol. 9 № 1. – e003134.

108. Sepsis-Induced Myocardial Dysfunction in Pediatric Septic Shock: Prevalence, Predictors, and Outcome-A Prospective Observational Study / V.S. Swami, S. Ghosh, M. Reddy // *J Pediatr Intensive Care.* – 2021. – Vol. 13 (1). – P. 87 – 94.

109. Sepsis-induced cardiac dysfunction: a review of pathophysiology / Reverien Habimana, Insu Choi, Hwa Jin Cho, Dowan Kim, Kyoseon Lee, Inseok Jeong // *Acute and Critical care.* – 2020. – Vol. 35 (2). – P. 57 – 66.

110. Sepsis management with a blood purification membrane: European experience / P. Pickkers, T. Vassiliou, V. Liguts [et al.] // *Blood Purif.* – 2019. – Vol. 47. Suppl 3. – P. 1 – 9.

111. Sequential measurement of IL-6 levels in patients with systemic inflammatory response syndrome (SIRS)/ sepsis / S. Oda, H. Hirasawa, H. Shiga [et al.] // *Cytokine.* – 2005. – Vol. 29. – P. 169 – 175.

112. Shortening of cardiac action potentials in endotoxic shock in guinea pigs is caused by an increase in nitric oxide activity and activation of the adenosine triphosphate-sensitive potassium channels / C.C. Chen, Y.C. Lin, S.A. Chen, H.N. Luk, P.Y. Ding, M.S. Chang [et al.] // *Crit Care Med.* – 2000. – Vol. 28. – P. 1713 – 1720.

113. Society of Critical Care Medicine Pediatric Sepsis Definition Task Force. International Consensus Criteria for Pediatric Sepsis and Septic Shock / L.J. Schlapbach, R.S. Watson, L.R. Sorce [et al.] // JAMA. – 2024. – Vol. 331 (8). – P. 665 – 674.

114. Successful treatment of sepsis with polymyxin b-immobilized fiber hemoperfusion in a child after living donor liver transplantation / Y. Morishita, Y. Kita, K. Ohtake [et al.] // Dig. Dis. Sci. — 2005. — Vol. 50, № 4. — P. 757.

115. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock / R.P. Dellinger, M.M. Levy, J.M. Carlet, J. Bion, M.M. Parker, R. Jaeschke [et al.] // Intensive Care Med. – 2008. – Vol. 34. – P. 17 – 60.

116. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children / S.L. Weiss, M.J. Peters, W. Alhazzani [et al.] // Pediatr Crit Care Med. – 2020. – Vol. 21. – P. 52 – 106.

117. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021 / L. Evans, A. Rhodes, W. Alhazzani, M. Antonelli [et al.] // Critical Care Medicine. – 2021. – Vol. 49 (11). – P. 1063 – 1143.

118. Systolic blood pressure and blood volume in preterm infants / K. Bauer, O. Linderkamp, H.T. Versmold // Arch Dis Child. – 1993. – Vol. 69. – P. 521 – 522.

119. The 2024 Phoenix Sepsis Score Criteria: Part 1, the Evolution in Definition of Sepsis and Septic Shock / R.S. Watson, A. C. Argent, L. R. Sorce [et al.] // Pediatric critical care medicine. – 2025. – Vol. 26 (2). – P. 246 – 251.

120. The accuracy of a continuous volumetric balancing system in pediatric continuous renal replacement therapy / M.R. Hanudel, I.B. Salusky, J.J. Zaritsky // Int. J. Artif. Organs. — 2014. — Vol. 37, № 3. — P. 215–221.

121. The burden and contemporary epidemiology of sepsis in children / R.S. Watson, E.D. Carrol, M.J. Carter, N. Kissoon, S. Ranjit, L.J. Schlapbach // Lancet Child Adolesc Health. – 2024. – Vol. 8 №9. – P. 670 – 681.

122. The current and future state of pediatric sepsis definitions: An international survey / L. Morin, M. Hall, D. de Souza [et al.] // Pediatrics. – 2022. – Vol. 149. – 525 – 565.

123. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review / C. Fleischmann-Struzek, D.M. Goldfarb, P. Schlattmann [et al.] // *Lancet Respir Med.* – 2018. – Vol. 6 (3). – P. 223 – 230.

124. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) / M. Singer, C.S. Deutschman, C.W. Seymour [et al.] // *JAMA.* – 2016. – Vol. 315 (8). – p. 801 – 810.

125. Threshold of inotropic score and vasoactive-inotropic score for predicting mortality in pediatric septic shock / D. Kallekkattu, R. Rameshkumar, M. Chidambaram [et al.] // *Indian J Pediatr.* – 2022. – Vol. 89 (5). – P. 432 – 437.

126. Total body water in children / B.J. Friss-Hansen, M. Holiday, T. Stapleton, W.M. Wallace // *Pediatrics.* – 1951. – Vol. 7. – P. 321 – 327.

127. Transitioning from SIRS to Phoenix with the Updated Pediatric Sepsis Criteria the Difficult Task of Simplifying the Complex / R. Jabornisky, N. Kuppermann, S.G. Dambrauskas // *JAMA.* – 2024. – Vol. 331 (8). – P. 650 – 651.

128. Troponin I as an Independent Biomarker of Outcome in Children with Systemic Inflammatory Response / H. P. Leite, R. Medina, E. L. Junior, T. Konstantyner // *Journal of Pediatric Intensive Care.* – 2023. – Vol. 12. – P. 203 – 209.

129. Using Aggregate Vasoactive-Inotrope Scores to Predict Clinical Outcomes in Pediatric Sepsis / P. Shah, T.L. Petersen, L. Zhang [et al.] // *Front Pediatr.* – 2022. – Vol. 10. – 778378.

130. Validation of the Vasoactive-Inotropic Score in Pediatric Sepsis / A. McIntosh, S. Tong [et al.] // *Pediatric Critical Care Medicine.* – 2017. – Vol. 18 (8). – P. 750 – 757.

131. Validation of the vasoactive-inotropic score in pediatric sepsis / J.A. Davidson, H. F. Scott // *Pediatr Crit Care Med.* – 2017. – Vol.18. – P. 750 – 757.

132. Vasoactive Drugs in Circulatory Shock / S.M. Hollenberg // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2011. – Vol. 183. – P. 847 – 855.

133. Vasoactive-inotropic score as a predictor of morbidity and mortality in infants after cardiopulmonary bypass / M.G. Gaies, J.G. Gurney, A.H. Yen [et al.] // *Pediatr Crit Care Med.* – 2010. – Vol. 11. – P. 234 – 238.

134. Vasopressors for the Treatment of Septic Shock: Systematic Review and Meta-Analysis / T. Avni, A. Lador, S. Lev, L. Leibovici, M. Paul, A. Grossman // PLoS One. – 2015. – Vol. 10 (8). - e0129305.

135. Variability in the Hemodynamic Response to Fluid Bolus in Pediatric Septic Shock / S. Ranjit, R. Natraj, N. Kissoon, R.R. Thiagarajan, B. Ramakrishnan, M.I. Monge García // Pediatric Critical Care Medicine. – 2021. – Vol. 22. – P. 448 – 458.

136. Variability in the Physiologic Response to Fluid Bolus in Pediatric Patients Following Cardiac Surgery / S. Ranjit, R. Natraj, N. Kissoon, R.R. Thiagarajan, B. Ramakrishnan, M.I. Monge García // Crit Care Med. – 2020. – Vol. 48. – P. 1062 – 1070.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

Рисунок 1. Дизайн исследования диссертационной работы.....	35
Таблица 1. Распределение детей с сепсисом и септическим шоком по полу и возрасту.....	36
Рисунок 2. Причины сепсиса у детей, включенных в исследование (%).....	37
Рисунок 3. Этиология сепсиса у детей с септическим шоком (%), включенных в исследование.....	39
Рисунок 4. Формула (1) по определению жидкостного баланса.....	42
Таблица 2. Основные характеристики детей с сепсисом, включенных в исследование.....	45
Таблица 3. Сравнение информационной значимости исследуемых шкал у детей с септическим шоком в динамике его течения.....	46
Рисунок 5. Определение площади под ROC-кривой у исследуемых шкал на 3-и сутки интенсивной терапии сепсиса у детей.....	48
Рисунок 6. Определение площади под ROC-кривой у исследуемых шкал на 5-7-е сутки интенсивной терапии сепсиса у детей.....	49
Таблица 4. Определение дискриминационной способности шкал органной дисфункции (PELOD-2, pSOFA), шкалы PSS и катехоламинового индекса (VIS) по прогнозированию вероятности летального исхода на 3 сутки и на 5-7 сутки пребывания в отделении реанимации.....	50
Рисунок 7. Отношение шансов летального исхода при сепсисе у детей в зависимости от оценки по шкалам органной дисфункции на 3 сутки пребывания в отделении реанимации.....	51
Рисунок 8. Сравнение чувствительности и позитивной прогностической оценки значений шкалы VIS на 5 – 7 сутки лечения в ОРИТ.....	52
Таблица 5. Сравнение детей с септическим шоком по шкале тяжести органной дисфункции pSOFA на момент поступления.....	53

Таблица 6. Сравнение основных гемодинамическим показателей и уровня лактата при поступлении между группами выживших и умерших детей с септическим шоком.....	54
Рисунок 9. Дискриминационная способность уровня СИ, ОПСС и уровня лактата по прогнозированию вероятности летального исхода в первые сутки у детей с септическим шоком.....	55
Таблица 7. Определение дискриминационной способности СИ, ОПСС, МШИ и концентрации лактата при поступлении по прогнозированию вероятности летального исхода.....	55
Таблица 8. Отношение шансов вероятности развития летального исхода для критических значений СИ, ОПСС, МШИ и уровня лактата при поступлении.....	56
Рисунок 10. Количество умерших и выживших детей с септическим шоком в зависимости от комбинации СИ и ОПСС в первые сутки интенсивной терапии в ОРИТ.....	57
Таблица 9. Сравнение групп умерших и выживших детей с септическим шоком на основании комбинации гемодинамических изменений при поступлении.....	57
Таблица 10. Показатели биомаркеров повреждения миокарда при поступлении в зависимости от исхода септического шока.....	58
Таблица 11. Определение дискриминационной способности КФК-МВ, NT-pro BNP и тропонина I по прогнозированию вероятности летального исхода.....	59
Таблица 12. Отношение шансов вероятности развития летального исхода для критических значений маркеров повреждения миокарда.....	59
Рисунок 11. Отношение шансов вероятности летального исхода при септическом шоке у детей в зависимости от показателей гемодинамического профиля и уровней маркеров повреждения миокарда.....	60
Таблица 13. Сравнение инфузионной нагрузки и положительного водного баланса у умерших и выживших детей с септическим шоком в первые сутки интенсивной терапии.....	61
Рисунок 12. ROC кривые инфузионной нагрузки в первый час, в первые сутки и положительного водного баланса за первые сутки у детей с септическим шоком..	61

Таблица 14. Определение дискриминационной способности инфузионной нагрузки в первый час, в первые сутки и положительного водного баланса за первые сутки пребывания в отделении реанимации при оценке вероятности летального исхода.....	62
Таблица 15. Особенности катехоламиновой поддержки в первые сутки лечения в ОРИТ в зависимости от исхода.....	63
Таблица 16. Отношение шансов вероятности летального исхода у детей с септическим шоком, требующих катехоламиновой поддержки разными препаратами.....	64
Таблица 17. Динамика показателя VIS в зависимости от гемодинамического профиля при поступлении.....	65
Таблица 18. Динамика показателя VIS в зависимости от исхода заболевания.....	67
Таблица 19. Показатели СИ и ОПСС на 3 сутки у детей с различной инотропной и вазопрессорной поддержкой в зависимости от исхода заболевания.....	69
Таблица 20. Отношение шансов вероятности летального исхода у детей с септическим шоком при применении вазопрессорных доз допамина и в отношении критических значений СИ и ОПСС на 3 сутки пребывания в отделении реанимации.....	71
Рисунок 13. Отношение шансов вероятности летального исхода при септическом шоке у детей на 3 сутки пребывания в отделении реанимации в зависимости от показателей СИ, ОПСС и применения вазопрессорных доз допамина.....	71
Таблица 21. Сравнение детей с септическим шоком, которым применялись и не применялись экстракорпоральные методы гемокоррекции (ЭМГ), на основе оценки по шкале органной дисфункции PELOD-2 на 3 сутки лечения в отделении реанимации.....	73
Рисунок 14. Уровень значений шкалы pSOFA до и после проведения экстракорпоральных методов гемокоррекции.....	74
Рисунок 15. Уровень значений шкалы PELOD-2 до и после проведения экстракорпоральных методов гемокоррекции.....	74

Рисунок 16. Уровень значений шкалы PSS до и после проведения экстракорпоральных методов гемокоррекции.....	75
Таблица 22. Определение дискриминационной способности влияния экстракорпоральных методов гемокоррекции на вероятность летального исхода у детей с критическими значениями по различным шкалам органной дисфункции.....	75
Рисунок 17. Сравнение чувствительности и позитивной прогностической оценки применения ЭМГ у детей с критическими значениями по шкале pSOFA ≥ 6 с дискриминацией по летальности.....	76
Рисунок 18. Сравнение чувствительности и позитивной прогностической оценки применения ЭМГ у детей с критическими значениями по шкале PELOD-2 > 4 с дискриминацией по летальности.....	77
Рисунок 19. Сравнение чувствительности и позитивной прогностической оценки применения ЭМГ у детей с критическими значениями по шкале PSS ≥ 6 с дискриминацией по летальности.....	77
Рисунок 20. Отношение шансов вероятности летального исхода при септическом шоке у детей при критических значениях оценки по шкалам органной дисфункции на 3 сутки пребывания в отделении реанимации в зависимости от невозможности проведения экстракорпоральных методов гемокоррекции.....	78
Таблица 23. Динамика отдельных показателей после проведения экстракорпоральных методов гемокоррекции (ЭМГ) у детей с сепсисом.....	79
Рисунок 21. Алгоритм ведения ребенка с септическим шоком в первые сутки поступления в отделение реанимации.....	97