

Приверженность к лечению в отделениях интенсивной терапии на примере сепсиса у детей: обзор литературы

П.И. Миронов^{1,*}, Ю.С. Александрович², К.В. Пшениснов²,
Р.З. Ахметшин¹, В.С. Потапов²

¹ ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Реферат

АКТУАЛЬНОСТЬ: Для проведения интенсивной терапии не всегда требуются только большое количество ресурсов. Важным аспектом является формирование мультидисциплинарной команды, участвующей в лечении пациентов, находящихся в критическом состоянии. **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:** Демонстрация необходимости использования персоналом отделений интенсивной терапии протоколов диагностики и лечения критических состояний на примере сепсиса у детей. **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ:** Проведен анализ публикаций, посвященных изучению влияния выполнения клинических рекомендаций Surviving Sepsis Campaign по лечению сепсиса у детей на исходы заболевания. Поиск статей осуществлялся в реферативных базах данных PubMed, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Web of Science Core Collection и Google Scholar за период с 2011 г. по июль 2022 г. Использовались ключевые слова: «pediatric sepsis», «implementation», «protocolized treatment», «adherence». **РЕЗУЛЬТАТЫ:** В процессе поиска найдено всего 13 обсервационных исследований, 9 из которых были представлены ретроспективными, что можно отнести к недостаткам дизайна представленных работ. Выявлено, что использование всего комплекса диагностических и лечебных мероприятий, представленных в клинических рекомендациях и протоколах по интенсивной терапии сепсиса у детей, позволяет значительно улучшить результаты лечения, однако приверженность врачей к их применению в рутинной клинической практике остается низкой и не превышает 40%. **ВЫВОДЫ:** Основная причина недостаточной приверженности к выполнению рекомендаций и стандартов по лечению сепсиса у детей — не только в наличии организационных препятствий, но и в отсутствии обоснованных алгоритмов ее имплементации.

Adherence to treatment in intensive care units on the example of pediatric sepsis: a review

P.I. Mironov^{1,*}, Yu.S. Aleksandrovich², K.V. Pshenisnov²,
R.Z. Akhmetshin¹, Potapov V.S.²

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

² St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

Abstract

INTRODUCTION: Intensive care does not always require only a large amount of resources. An important aspect is the formation of a multidisciplinary team involved in the treatment of patients in critical condition. **OBJECTIVE:** To demonstrate the need for the staff of intensive care units to use protocols for the diagnosis and treatment of critical conditions on the example of sepsis in children. **MATERIALS AND METHODS:** The analysis of publications devoted to the study of the impact of the implementation of the clinical recommendations of the Surviving Sepsis Campaign for the treatment of sepsis in children on the outcomes of the disease. The articles were searched in the abstract databases PubMed, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Web of Science Core Collection and Google Scholar for the period from 2011 to July 2022. Keywords were used: "pediatric sepsis", "implementation", "protocolized treatment", "adherence". **RESULTS:** During the search, only thirteen observational studies were found, nine of which were presented retrospectively, which can be attributed to the design flaws of the submitted works. It was revealed that the use of the entire complex of diagnostic and therapeutic measures presented in clinical recommendations and protocols for intensive therapy of sepsis in children can significantly improve the results of treatment, but the commitment of doctors to their use in routine clinical practice remains low and does not exceed 40%. **CONCLUSIONS:** The main reason for the lack of commitment to the implementation of recommendations and standards for the treatment of sepsis in children is not only in the presence of organizational obstacles, but also in the absence of reasonable algorithms for its implementation.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: интенсивная терапия, приверженность, сепсис, дети

* *Для корреспонденции:* Миронов Петр Иванович — д-р мед. наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия; e-mail: mironovpi@mail.ru

✉ *Для цитирования:* Миронов П.И., Александрович Ю.С., Пшениснов К.В., Ахметшин Р.З., Потапов В.С. Приверженность к лечению в отделениях интенсивной терапии на примере сепсиса у детей: обзор литературы. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2023;1:123–132. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2023-1-123-132>

📅 *Поступила:* 31.08.2022

📅 *Принята к печати:* 03.12.2022

📅 *Published online:* 31.01.2023

KEYWORDS: intensive care, adherence, sepsis, children

* *For correspondence:* Petr I. Mironov — Dr. Med. Sci., professor of the department of anesthesiology Bashkir State Medical University, Ufa, Russia; e-mail: mironovpi@mail.ru

✉ *For citation:* Mironov P.I., Aleksandrovich Yu.S., Pshenisnov K.V., Akhmetshin R.Z., Potapov V.S. Adherence to treatment in intensive care units on the example of pediatric sepsis: a review. Annals of Critical Care. 2023;1:123–132. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2023-1-123-132>

📅 *Received:* 31.08.2022

📅 *Accepted:* 03.12.2022

📅 *Дата онлайн-публикации:* 31.01.2023

DOI: 10.21320/1818-474X-2023-1-123-132

Введение

Внедрение достижений медицинской науки в клиническую практику сопряжено с рядом трудностей, хотя это позволяет выбрать оптимальные варианты диагностики и лечения заболеваний, однако между научными знаниями и рутинной практикой остается колоссальный разрыв, что свидетельствует о необходимости поиска путей для его устранения [1].

Существует множество причин, которые лежат в основе неполного выполнения клинических рекомендаций в повседневной деятельности медицинских организаций разного уровня.

Например, при наличии у пациента лишь одного заболевания клинические рекомендации используются достаточно широко и эффективно [2]. Наиболее ярким примером такой ситуации является респираторный дистресс-синдром новорожденных. Однако при оказании помощи пациентам в критическом состоянии одним из наиболее важных факторов снижения приверженности к использованию клинических рекомендаций является наличие сопутствующих заболеваний, при которых рекомендации могут быть взаимоисключающими [2]. Одним из подобных примеров являются пациенты с фибрилляцией предсердий и внутричерепными кровоизлияниями, нуждающиеся в назначении антикоагулянтов и проведении искусственной вентиляции легких, особенно если течение заболевания осложняется сепсисом, нутритивной недостаточностью, острым повреждением почек и недостаточностью кровообращения, требующей катехолами-

новой поддержки. В описанной ситуации возникает необходимость одновременного использования нескольких клинических рекомендаций, несовместимость которых создает терапевтические дилеммы, заставляющие врача расставлять приоритеты при отсутствии уверенности в правильности выбранного решения.

То есть при принятии решения анестезиолог-реаниматолог может достаточно часто учитывать только текущую клиническую ситуацию, уделяя особое внимание лишь тем патологическим процессам, которые непосредственно угрожают жизни пациента, тогда как состояния без ярко выраженных клинических проявлений не рассматриваются в качестве приоритетных и могут привести к развитию фатальных осложнений спустя некоторое время [2].

Есть и другие факторы, которые лежат в основе низкой частоты применения рекомендаций в повседневной практике. В первую очередь это кризис доверия к исследовательскому процессу, который обусловлен публикацией результатов исследований, содержащих неопределенные выводы, которые неприемлемы для реальных ситуаций у постели пациента [3]. В частности, воспроизводимость наиболее цитируемых статей едва достигает 25% [4]. Это приводит к тому, что некоторые исследователи в качестве приоритета своей деятельности рассматривают проверку полученных результатов, а не поиск новых путей для научных открытий [4, 5]. Однако, несмотря на указанные неудачи и противоречия, несомненно, что за последние два-три десятилетия достигнуты значительные научные результаты, позволившие

значительно улучшить исходы заболеваний и качество жизни пациентов. В качестве примеров можно привести такие заболевания и состояния, как сахарный диабет, бронхиальная астма, политравма и многие другие.

Научные достижения, которые доказаны и не вызывают сомнений, объединены в рекомендации и руководства, являющиеся неоценимым подспорьем для врача-клинициста, оказавшегося в трудной ситуации. Стоит отметить, что их использование ассоциируется с лучшим прогнозом [6, 7]. Именно поэтому их внедрение в лечебный процесс должно быть приоритетом не только для медицинских работников, но и для медицинских организаций, которые ответственны за результаты лечения пациентов.

Кроме того, необходимо понимать, что реализация клинических рекомендаций — это не механический процесс, который подразумевает прогнозируемый ответ на какое-либо конкретное действие как догму или единственно правильный подход к диагностике и лечению [8]. Напротив, цель любых рекомендаций заключается в том, чтобы предоставить специалистам здравоохранения актуальную информацию, которая поможет принять оптимальное решение с учетом индивидуальных особенностей пациента. Аналогичная ситуация складывается с внедрением в клиническую практику рекомендаций по лечению сепсиса.

Еще более 12 лет назад М.М. Levy et al. одними из первых продемонстрировали, что, несмотря на широкую известность международной программы «Surviving Sepsis Campaign», в реальности реализуется лишь 18,4% содержащихся в ней рекомендаций по интенсивной терапии сепсиса в первые сутки выявления заболевания, и только после дополнительных двухлетних обучающих и организационных мероприятий этот уровень достиг 36,1% [9].

В настоящее время под сепсисом подразумевается нарушение регуляции реакции организма на инфекцию, при этом он остается одной из ведущих причин предотвратимой смерти и инвалидности детей во всем мире. По последним оценкам, заболеваемость сепсисом у детей находится в пределах 1,2 млн случаев в год [10].

В странах с высоким уровнем развития экономики примерно 30% летальных исходов от сепсиса отмечается у ранее здоровых детей, примерно у трети выживших развиваются необратимые последствия, оказывающие существенное негативное влияние на качество жизни пациентов и членов их семей [11, 12]. Одной из возможных причин достаточно высоких показателей летальности являются трудности с диагностикой сепсиса у детей различных возрастных групп, особенно у детей раннего возраста, хотя за последние несколько десятилетий выживаемость данной категории пациентов значимо улучшилась [11]. Наиболее остро проблема своевременной диагностики и лечения сепсиса стоит в странах с ограниченными экономическими ресурсами, что и послужило веским основанием для того, чтобы Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила сепсис глобаль-

ным приоритетом [13]. Для решения этой насущной проблемы требуются согласованные усилия специалистов здравоохранения всех стран мира.

Программа «Surviving Sepsis Campaign» недавно рекомендовала использовать протоколы диагностики и лечения сепсиса у детей как инструменты систематического скрининга для помощи врачам с целью раннего распознавания и лечения педиатрического сепсиса с позиций «Сепсис-3» [10]. Создание национальных и локальных протоколов с учетом имеющихся ресурсов здравоохранения позволит значительно улучшить осведомленность медицинских работников, качество диагностики и лечения сепсиса у детей [14–16].

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что применение протоколов диагностики и лечения сепсиса значительно снижает летальность и способствует улучшению исходов полиорганной дисфункции [17].

Однако внедрение протокола и приверженность к лечению — совершенно разные понятия, хотя на первый взгляд они и кажутся тождественными.

Приверженность к лечению, согласно определению ВОЗ, это «осознанный выбор пациентов по соблюдению рекомендаций медицинских работников, направленный на восстановление, поддержание и укрепление здоровья, который подразумевает ответственность за собственное благополучие», а имплементация/комплаенс — поведение, при котором пациент пассивно следует предписаниям врача [18].

Проблема приверженности к лечению в отделениях интенсивной терапии несколько отличается от общепедиатрической практики, где она практически не связана с выполнением пациентом или его законным представителем назначенного лечения. Ведущую роль здесь играет выполнение врачом современных клинических рекомендаций по интенсивной терапии критического состояния. Причем не просто формальное выполнение всех пунктов, а осознанный и обоснованный выбор необходимого спектра диагностических и терапевтических вмешательств в зависимости от тяжести состояния конкретного пациента, исходного состояния и особенностей течения патологического процесса [15].

В связи с этим должна отличаться и сама методика оценки приверженности. Если для терапевтов и педиатров это различные опросники для пациентов и врачей, то в условиях отделений интенсивной терапии, по нашему мнению, это, скорее всего, может быть степень соответствия прогнозируемой и реальной летальности, определяемая на основе использования шкал оценки тяжести состояния. К сожалению, ни в отечественной, ни в зарубежной литературе пока нет обоснованных предложений по оценке степени приверженности персонала отделений интенсивной терапии к лечению с использованием клинических протоколов и стандартов.

Следует отметить, что принципиально важным является не простое выполнение отдельных пунктов протокола лечения, а реализация всего комплекса

диагностических и лечебных мероприятий, которые в нем предусмотрены. Известно, что прогнозы в отношении результатов и исходов лечения не могут быть эффективными, если для выбора оптимальной терапевтической стратегии не используется оценка приверженности к лечению, поскольку именно она имеет намного большее влияние на исход заболевания, чем просто обеспечение медицинскими ресурсами [19].

Недостаточная приверженность к лечению является глобальной проблемой современной медицины [18]. Результаты многочисленных работ выявили ряд фактов и особенностей рассматриваемой проблемы. Во-первых, отмечено большое многообразие терминов по теме приверженности, что свидетельствует о ее многозначности. Во-вторых, установлено множество факторов, оказывающих влияние на приверженность к лечению, что существенно усложняет задачи по решению этой проблемы. В-третьих, до сих пор так и не найдены метод «золотого стандарта» диагностики и универсальная стратегия повышения приверженности к лечению. За последние 30 лет многие исследователи отмечают отсутствие заметного прогресса в исследовании проблемы приверженности и малую эффективность большинства предложенных способов по ее улучшению. Таким образом, ряд вопросов по проблеме приверженности к лечению в настоящее время является нерешенным. Это связано с многофакторностью данной проблемы: по данным ВОЗ, определено более 250 факторов, в той или иной степени влияющих на соблюдение пациентами рекомендаций врача. Согласно классификации ВОЗ эти факторы делятся на пять групп:

- 1) связанные с пациентами;
- 2) связанные с врачами и организацией системы здравоохранения;
- 3) факторы лекарственной терапии;
- 4) факторы заболевания;
- 5) группа социально-экономических факторов [18].

Было установлено, что широкомасштабные образовательные мероприятия (семинары, совещания, онлайн-моделирование обучения) способствуют улучшению качества оказания медицинской помощи, сокращают задержки при назначении антибиотиков и волеической нагрузки при лечении септического шока у детей [20]. В то же время есть мнение, что образовательные мероприятия, направленные на повышение приверженности к лечению, эффективны только в краткосрочной и среднесрочной перспективе [18]. Недавние исследования в детской больнице Филадельфии также показали, что алгоритмические оповещения, основанные на анализе жизненно важных показателей и тяжести состояния ребенка, интегрированные в электронную базу данных, обеспечивают наилучшую чувствительность и специфичность при лечении сепсиса (чувствительность 96,6–99,4%; специфичность 83,3–99,1%) [21, 22]. Это исследование также подчеркивает важность внедрения

цифровых технологий в повседневную работу клиники с целью улучшения качества терапии.

Сегодня доступно несколько крупных исследований, свидетельствующих о снижении летальности и/или длительности лечения в стационаре при адекватной имплементации современных протоколов лечения сепсиса. E. Damiani et al. (2015) провели систематический обзор 50 исследований у взрослых, оценивающих летальность при сепсисе, в зависимости от соответствия стартовой терапии рекомендациям SSC. Они пришли к выводу, что, несмотря на несопоставимость различных исследований, увеличение уровня выполнения рекомендаций по интенсивной терапии в первые 6 ч и 24 ч лечения сопровождалось значительным снижением летальности (отношение шансов [ОШ] 0,66 [0,61–0,72]) [23]. C.W. Seymour et al. (2017) указывают на необходимость более раннего выполнения рекомендаций по интенсивной терапии сепсиса. Они установили, что ранее назначение антибиотиков оказало более значимое влияние на исходы, чем своевременная волеическая нагрузка [24]. Таким образом, клиническая практика в ряде случаев свидетельствует еще и о разной степени важности рекомендаций с сопоставимым уровнем доказательности.

Вышеизложенное и определило **цель нашей работы** — продемонстрировать необходимость использования персоналом отделений интенсивной терапии протоколов диагностики и лечения критических состояний на примере сепсиса у детей.

Материалы и методы

Нами был проведен анализ особенности внедрения международных рекомендаций по лечению детей с сепсисом, находящихся в критическом состоянии, в рутинную клиническую практику. С этой целью были проанализированы исследования, оценивающие влияние приверженности рекомендациям «Surviving Sepsis Campaign» на исходы сепсиса у детей. Поиск статей осуществлялся в реферативных базах данных PubMed, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Web of Science Core Collection и Google Scholar за период с 2011 по 2022 г. с использованием четырех ключевых понятий: «pediatric sepsis», «implementation», «protocolized treatment», «adherence». После того как первый исследователь выбрал подходящие статьи, все разногласия по поводу первичного отбора разрешались путем обсуждения с рецензентом. Окончательный список статей обсуждался для подтверждения потенциально приемлемых исследований. Критерии включения в обзор: 1) вид статьи: клинические исследования во всех публикуемых международных журналах без языковых или национальных ограничений; 2) субъекты: дети с сепсисом; 3) исследование: влияние протокола лечения на исход.

Из выбранных статей второй исследователь независимо извлекал следующие данные: фамилию, имя, отчество первого автора; наименование журнала; страну; год публикации; дизайн исследования; количество пациентов (*n*); результаты и выводы исследования.

Анализ особенностей внедрения протоколированного лечения сепсиса у детей

В процессе поиска было обнаружено 13 статей, соответствующих предъявляемым требованиям (табл. 1). Необходимо отметить, что все включенные статьи представляли собой обсервационные клинические исследования. Большинство статей по улучшению качества интенсивной терапии сепсиса у детей опубликовано сотрудниками крупных педиатрических центров США [25–31, 34]. Отечественные публикации на эту тему пока отсутствуют. Несомненно, что ни одна из представленных работ не отличается достаточно высоким уровнем доказательности, однако все они продемонстрировали, что качество оказания медицинской помощи детям с сепсисом и исходы заболевания существенно улучшаются при использовании в клинической практике протоколов, разработанных на основе программы «Surviving Sepsis Campaign».

В наиболее значимом, на наш взгляд, исследовании I.V.R. Evans et al. (2018) было установлено, что реализация всех рекомендаций по лечению сепсиса в течение первого часа значительно увеличивает шансы детей на выживаемость, в то время как выполнение лишь отдельно взятого элемента протокола никакого влияния на исход не оказывает [34].

R. Paul et al. (2012), J. Fernandez-Sarmiento et al. (2018), E. Long et al. (2021), A.T. Cruz et al. (2011) выявили, что после обучения и внедрения протокола в клиническую практику значительно сократилось время от постановки диагноза до введения жидкостей и антибиотиков [25, 27, 32, 35].

A. Ackan Arikian et al. (2015) сообщили об уменьшении случаев острого почечного повреждения, а F. Balamuth et al. (2016) — о снижении частоты развития органной дисфункции [29, 30]. G.Y. Larsen et al. (2011) продемонстрировали сокращение длительности лечения в стационаре [25].

Указанные исследования выявили не только эффективность лечения сепсиса у детей с использованием протоколов. Они также показали, что в реальной клинической практике существуют значительные препятствия для их внедрения. Это приводит к существенным различиям при оказании медицинской помощи, как на национальном, так и международном и региональных уровнях [23, 24, 27].

В частности, исследователи из Великобритании сообщили о различных показателях внедрения, которые находились в диапазоне 22–47 % для элементов протоколов по лечению сепсиса в 160 больницах, участвующих

в программе «Sepsis pathway» [15]. Создание комиссии по лечению сепсиса и координатора по безопасности пациентов привело к улучшению соответствия требованиям в рамках четырехлетней пилотной программы, реализованной в Лондоне [38]. I.V.R. Evans et al. (2018) выявили различия в выполнении обязательных элементов протокола лечения сепсиса у детей в Нью-Йорке [34].

На сегодня имеются лишь единичные данные о факторах, обеспечивающих успех реализации программ лечения сепсиса у детей. В частности, по мнению N. Roberts et al., они связаны с необходимостью проведения образовательных мероприятий и последующими изменениями в повседневной деятельности медицинского персонала клиник [39].

Таким образом, врачи-клиницисты, оказывающие помощь детям с сепсисом, иногда сталкиваются с многочисленными препятствиями, которые в конечном счете могут повлиять на качество оказания помощи и исход. К ним относятся следующие причины:

- 1) факторы риска (исходный статус пациента, сопутствующие заболевания: врожденные пороки развития, недостаточное питание, анемия, бронхолегочная дисплазия и т. д.);
- 2) доврачебные факторы (отсроченная диагностика, несоблюдение схем маршрутизации, ограниченные ресурсы медицинского учреждения);
- 3) факторы стационара (недостаточный штат и объем специализированных услуг, отсутствие оборудования, мониторинга, лекарств). Значительные различия в доступе к здравоохранению, наличию ресурсов, оказании медицинской помощи и ограниченной доказательной базе означают, что многие из имеющихся рекомендаций «Surviving Sepsis Campaign» неприменимы или невыполнимы в клиниках с ограниченным финансированием [40, 41].

По мнению F. Lorton et al. (2022), неадекватные мероприятия интенсивной терапии могут быть связаны со следующим:

- 1) отсроченное обращение за медицинской помощью родителями ребенка;
- 2) неадекватная оценка тяжести состояния ребенка медицинским персоналом;
- 3) позднее назначение антибактериальных препаратов, нерациональное дозирование и кратность введения;
- 4) несоблюдение рекомендуемых сроков и объемов болюсного введения жидкости;
- 5) неадекватная клиническая оценка динамики состояния после болюсного введения жидкости [41].

Установлено, что независимыми факторами нерационального лечения являются возраст детей менее 5 лет (отношение рисков [ОР] 3,15; 95 %-й доверительный интервал [95% ДИ] 1,25–7,90), диагноз «сепсис» без установленного источника инфекции (ОР 5,77; 95% ДИ

1,64–20,30) или менингит (ОР 3,39; 95% ДИ 1,15–9,96); неадекватная оценка тяжести состояния врачом первичного звена (ОШ 3,22; 95% ДИ 1,17–8,88) [36].

Исходя из собственного клинического опыта, нами в табл. 2 представлен список предполагаемых сложностей, которые могут возникнуть при внедрении клинических рекомендаций по лечению сепсиса у детей (особенно в лечебно-профилактических учреждениях первого и второго уровней). Необходимо отметить, что это только наше экспертное мнение и выделенные нами положения нуждаются в клиническом подтверждении.

Необходимость в лечении детей с сепсисом, находящихся в критическом состоянии и нуждающихся в мероприятиях интенсивной терапии, будет существовать всегда. Обеспечение баланса между целесообразностью применения дорогостоящих, ресурсоемких мероприятий интенсивной терапии и реализацией образовательных программ по повышению квалификации медицинского персонала клиник должно стать неотъемлемой частью глобальной тактики по улучшению исходов сепсиса у детей [42].

Современные клинические рекомендации, основанные на высококачественных исследованиях и разработанные для улучшения качества оказания помощи ребенку в критическом состоянии, могут быть стандартом интенсивной терапии и при лечении сепсиса у детей [43]. Для этого принципиально важными являются разработ-

ка и внедрение локальных протоколов по лечению сепсиса, септического шока и полиорганной дисфункции детей. Следует понимать, что для оказания экстренной помощи при сепсисе далеко не всегда требуется специализированное отделение интенсивной терапии с большим количеством ресурсов. Главное — это формирование высококвалифицированной команды специалистов, готовых делать осознанный выбор и принимать обоснованное решение при лечении пациентов в критическом состоянии на основании имеющихся рекомендаций [44].

Заключение

Анализ современных данных свидетельствует о том, что общая приверженность клиническим рекомендациям реальных мероприятий интенсивной терапии при сепсисе у детей остается крайне низкой и не достигает 40 % даже в развитых странах. Однако, когда пациенты лечились в соответствии с имеющимися протоколами, исходы были лучше. Вероятно, улучшить результаты лечения сепсиса у детей может помочь не только внедрение в практику педиатрических отделений интенсивной терапии обоснованных протоколов его лечения, но и реализация стратегии, направленной на эффективное преодоление ментальных барьеров на пути принятия оправданного клинического решения.

Таблица 1. Анализ результатов протоколированного лечения сепсиса у детей

Table 1. Analysis of the results of the recorded treatment of sepsis in children

Автор(ы), журнал, год публикации	Дизайн исследования	Пациенты, n	Исследуемые параметры	Вывод
Cruz A.T. et al. Pediatrics. 2011. США [25]	Ретроспективное наблюдательное	193	Внедрение протокола лечения септического шока	Внедрение протокола сокращает сроки назначения адекватной антибактериальной и инфузионной терапии
Larsen G.Y. et al. Pediatrics. 2011. США [26]	Ретроспективное наблюдательное	642	Внедрение протокола лечения септического шока	Внедрение протокола сокращает длительность лечения в стационаре
Paul R. et al. Pediatrics. 2012. США [27]	Проспективное наблюдательное	126	Внедрение протоколов инфузионной, инотропной и антибактериальной терапии	Приверженность к выполнению рекомендаций составляет менее 40 %. При использовании всех рекомендаций длительность лечения в стационаре сокращается на 57 %
Weiss S.L. et al. Crit Care Med. 2014. США [28]	Ретроспективное наблюдательное	113	Внедрение протокола антибактериальной терапии	Отсроченная антимикробная терапия — независимый фактор риска летального исхода и длительно сохраняющейся органной дисфункции
Akcan A. et al. J Pediatr. 2015. США [29]	Ретроспективное наблюдательное	202	Оценка влияния внедрения протокола по лечению септического шока на инциденты острого почечного повреждения	Внедрение протокола ассоциировалось с уменьшением частоты острого почечного повреждения (54 % vs 29 %, $p < 0,001$), заместительной почечной терапии (4 vs 0, $p = 0,04$), длительности лечения в ОРИТ, стационаре ($1,9 \pm 2,3$ vs $4,5 \pm 7,6$, $p < 0,01$; $6,3 \pm 5,1$ vs $15,3 \pm 16,9$, $p < 0,001$, ретроспективно) и летальности (10 % vs 3 %, $p = 0,037$)

Автор(ы), журнал, год публикации	Дизайн исследования	Пациенты, n	Исследуемые параметры	Вывод
Balamuth F. et al. <i>Pediatr Crit Care Med.</i> 2016. США [30]	Ретроспективное наблюдательное	189	Внедрение протокола лечения сепсиса	При использовании протокола уже в отделении неотложной помощи вероятность развития органной дисфункции на 2-й день лечения в стационаре значительно снижалась (ОШ 4,2; 95% ДИ 1,7–10,4)
Workman J.K. et al. <i>Pediatr Crit Care Med.</i> 2016. США [31]	Ретроспективное наблюдательное	321	Взаимосвязь соблюдения протокола лечения сепсиса и исходов	Синдром полиорганной недостаточности развился у 9 (7,7%) пациентов, получавших лечение, согласно рекомендациям и у 25 (12,3%) детей, у которых терапия не соответствовала протоколу ($p = 0,26$). Летальный исход имел место у 17 (5%) детей. Статистически значимых различий по выживаемости между группами выявлено не было
Fernandez-Sarmiento J., et al. <i>Pediatr Crit Care Med.</i> 2018. Колумбия [32]	Проспективное наблюдательное	236	Оценка приверженности к лечению сепсиса по протоколу до и после реализации образовательной программы	В группе после вмешательства отмечено сокращение длительности лечения в стационаре (11,6 сут vs 7,9 сут; $p = 0,01$), времени до назначения болюсов жидкости (247 мин vs 5 мин; $p = 0,001$), применение первой дозы антибиотика (343 мин vs 271 мин; $p = 0,03$) и снижение потребности в ИВЛ (20,1% vs 7,5%; $p = 0,01$). Приверженность к протоколу после вмешательства составила 27,7% vs 19,2% ($p = 0,17$)
Moresco B.L. et al. <i>Front Pediatr.</i> 2018. Бразилия [33]	Ретроспективное наблюдательное	43	Оценка соответствия антибактериальной, инфузионной и вазопрессорной терапии	Приверженность к терапии составила менее 30%
Evans I.V.R. et al. <i>JAMA.</i> 2018. США [34]	Ретроспективное наблюдательное	1179	Оценка влияния внедрения протокола первого часа лечения сепсиса на госпитальную летальность	Реализация всех рекомендаций по лечению сепсиса в течение первого часа ассоциируется с более низкой вероятностью госпитальной летальности (ОШ 0,59; 95% ДИ 0,38–0,93, $p = 0,02$); однако выполнение отдельно взятого элемента протокола не было достоверно связано с более низкой летальностью (посев крови: ОШ 0,73 [95% ДИ 0,51–1,06], $p = 0,10$; RD 2,6% [95% ДИ –0,5 ... +5,7%]; антибиотики: ОШ 0,78 [95% ДИ 0,55–1,12], $p = 0,18$; RD 2,1% [95% ДИ от –1,1 ... +5,2%], болюсное введение жидкости: ОШ 0,88 [95% ДИ 0,56–1,37], $p = 0,56$; RD 1,1% [95% ДИ –2,6 ... +4,8%])
Long E. et al. <i>Front. Pediatr.</i> 2021. Бразилия [35]	Ретроспективное наблюдательное	548	Оценка связи внедрения протокола лечения сепсиса со снижением летальности, профилактикой септического шока и органной дисфункции	У пациентов, у которых использовался протокол, отмечена меньшая продолжительность лечения в ОИТ (3 сут vs 11 сут; $p < 0,001$), меньшее количество систем органов, вовлеченных в синдром полиорганной недостаточности (0 vs 2, $p < 0,001$), и меньшая вероятность развития септического шока. Летальность была ниже после внедрения протокола (2,75% vs 15,4% [ОР 95%, 0,13 (0,06, 0,27); $p < 0,001$])
Harley A. et al. <i>Critical Care Explorations.</i> 2021. Австралия [36]	Многоцентровое наблюдательное проспективное	523	Соответствие лечения протоколу и его своевременность	Приверженность к выполнению протокола составила 40%
Lorton F. et al. <i>JAMA Network Open.</i> 2022. Франция [37]	Многоцентровое наблюдательное проспективное	259	Соответствие лечения протоколу	Неадекватная медицинская помощь чаще была выявлена у выживших детей с осложнениями (ОШ 5,61; 95% ДИ 1,19–26,36) и у умерших детей (ОШ 0,16; 95% ДИ 0,04–0,65) по сравнению с выжившими без осложнений
RD — различия риска; 95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; ИВЛ — искусственная вентиляция легких; ОИТ — отделение интенсивной терапии; ОР — отношение рисков; ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии; ОШ — отношение шансов.				

Таблица 2. Предполагаемые проблемы при внедрении рекомендаций по лечению педиатрического сепсиса в клиническую практику отечественных медицинских организаций**Table 2.** Alleged problems in the implementation of recommendations for the treatment of pediatric sepsis in the clinical practice of domestic medical organizations

Скрининг, диагностика и систематическое лечение сепсиса
■ Отсутствие надежного метода клинической диагностики сепсиса, септического шока и ассоциированной с сепсисом органной дисфункции, в том числе у новорожденных
■ Неоднородность структуры сепсис в различных регионах
■ Неадекватная оценка тяжести состояния пациентов в отделениях неотложной помощи
■ Ограниченное использование валидизированных моделей прогнозирования летальности у детей для выявления пациентов группы риска
■ Отсутствие консенсуса в отношении диагностических критериев шока
■ Ограниченные лабораторные возможности для диагностики инфекций, ОРВИ, синдрома полиорганной дисфункции, оценки концентрации лактата в крови и бактериологических исследований
Противомикробная терапия
■ Рост резистентности к противомикробным препаратам
■ Недокументированное догоспитальное самолечение антибиотиками
■ Ограниченные лабораторные возможности для подбора противомикробной терапии, приводящие к чрезмерному лечению
■ Отсутствие надежной федеральной системы разработки и поставки новых антибиотиков
■ Широкое эмпирическое использование антимикробных средств
■ Отсутствие возможности для точной коррекции дозы противомикробных препаратов при почечной и печеночной недостаточности, в зависимости от концентрации препарата в плазме крови
Жидкостная терапия
■ Ограниченная возможность для минимизации осложнений, обусловленных агрессивной волеической нагрузкой (перегрузка жидкостью, синдром утечки капилляров, электролитные сдвиги)
■ Ограничения возможности динамического контроля веса пациента у детей старше 1 года
Мониторинг гемодинамики
■ Ограниченные возможности гемодинамического мониторинга, отсутствие возможности для оценки концентрации лактата во всех медицинских организациях
Респираторная поддержка
■ Отсутствие возможностей для непрерывного мониторинга напряжения кислорода и углекислого газа в конце выдоха
■ Ограниченные рекомендации об эффективности неинвазивной искусственной вентиляции легких при сепсисе (особенно у новорожденных и детей раннего возраста)
■ Дефицит оборудования для проведения как инвазивной, так и неинвазивной искусственной вентиляции легких
Нутритивная поддержка
■ Питание через назогастральный зонд часто не регламентировано из-за отсутствия необходимого оборудования и дефицита медицинского персонала (ЛПУ 1-го и 2-го уровней)
■ Отсутствие технических возможностей для подъема головного конца кровати, что увеличивает риск аспирации и вентилятор-ассоциированной пневмонии
Гемотрансфузия
■ Цель переливания компонентов крови не всегда четко определена
Плазмообмен и экстракорпоральная гемокоррекция
■ Заместительная почечная терапия и экстракорпоральная мембранная оксигенация у детей с сепсисом используются крайне редко
Иммуноглобулины
■ Ограниченный доступ к поликлональному внутривенному иммуноглобулину
ЛПУ — лечебно-профилактическое учреждение; ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Вклад авторов. Все авторы в равной степени участвовали в разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

ORCID авторов:

Миронов П.И. — 0000-0002-9016-9461

Александрович Ю.С. — 0000-0002-2131-4843

Пшениснов К.В. — 0000-0003-1113-5296

Author contribution. All authors according to the ICMJE criteria participated in the development of the concept of the article, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article.

Информация о финансировании. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Ахметшин Р.З. — 0000-0001-5241-6022

Потапов В.С. — 0000-0001-5487-8319

Литература/References

- [1] *Гринхальх Т.* Основы доказательной медицины. Пер. с англ. под ред. акад. РАН И.Н. Денисова, К.И. Сайткулова, В.П. Леонова. 4-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. [Grinhalt T. Fundamentals of evidence-based medicine. Pervod s anglijskogo Pod redakciej akad. RAN I.N. Denisova, K.I. Sajtkulova, V.P. Leonova. 4-e izd., pererab. i dop. M.: GEOTAR-Media, 2019. (In Russ)]
- [2] *Leone M., Ragonet B., Alonso S., et al.* Variable compliance with clinical practice guidelines identified in a 1-day audit at 66 French adult intensive care units. *Crit Care Med.* 2012; 40: 3189–95. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31826571f2
- [3] *Ioannidis J.P.* Why most clinical research is not useful. *PLoS Med.* 2016; 13:e 1002049. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002049
- [4] *Ioannidis J.P.* Acknowledging and overcoming non reproducibility in basic and preclinical research. *JAMA.* 2017; 317: 1019–20. DOI: 10.1001/jama.2017.0549
- [5] *Munafò M.R., Nosek B.A., Bishop D.V.M., et al.* A manifesto for reproducible science. *Nat Hum Behav.* 2017. DOI: 10.1038/s41562-016-0021
- [6] *Shafi S., Rayan N., Barnes S., et al.* Moving from optimal resources to optimal care at trauma centers. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012; 72: 870–7. DOI: 10.1097/TA.0b013e3182463e2
- [7] *Ferrer R., Artigas A., Levy M.M., et al.* Improvement in process of care and outcome after a multicenter severe sepsis educational program in Spain. *JAMA.* 2008; 299(19): 2294–303. DOI: 10.1001/jama.299.19.2294
- [8] *Jaeschke R., Guyatt G.H.* Ten things you should consider before you believe a clinical practice guideline. *Intensive Care Med.* 2015; 41: 1340–2. DOI: 10.1007/s00134-014-3609-9
- [9] *Levy M.M., Dellinger R.P., Townsend S.R., et al.* The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Intensive Care Med.* 2010; 36: 222–31. DOI: 10.1007/s00134-009-1738-3
- [10] *Weiss S.L., Peters M.J., Alhazzani W., et al.* Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Intensive Care Med.* 2020; 46(Suppl 1): 10–67. DOI: 10.1007/s00134-019-05878-6
- [11] United Nations Inter-agency Group for Child Mortality Estimation (UN IGME), 'Levels & Trends in Child Mortality: Report 2020, Estimates developed by the United Nations Inter-agency Group for Child Mortality Estimation', United Nations Children's Fund, New York, 2020. ISBN: 978-92-806-5147-8. Available from <https://www.unicef.org/media/79371/file/UN-IGME-child-mortality-report-2020.pdf> (Accessed 30.08.2022)
- [12] *Weiss S.L., Fitzgerald J.C., Pappachan J., et al.* Global epidemiology of paediatric severe sepsis: the sepsis prevalence, outcomes, and therapies study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015; 191(10): 1147–57. DOI: 10.1164/rccm.201412-2323OC
- [13] *Reinhart K., Daniels R., Kissoon N., et al.* Recognizing Sepsis as a Global Health priority—a WHO resolution. *N Engl J Med.* 2017; 377(5): 414–7. DOI: 10.1056/NEJMp1707170
- [14] *Schlapbach L.J., Kissoon N., Alhawsawi A., et al.* World Sepsis day: a global agenda to target a leading cause of morbidity and mortality. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2020; 319(3): L518–L522. DOI: 10.1152/ajplung.00369.2020
- [15] *Schlapbach L.J., Thompson K., Finfer S.R.* The WHO resolution on sepsis: what action is needed in Australia? *Med J Aust.* 2019; 211(9): 395–7.e1. DOI: 10.5694/mja2.50279
- [16] *Лекманов А.У., Миронов П.И., Александрович Ю.С. и др.* Сепсис у детей. Федеральные клинические рекомендации (Проект). Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии 2021; 11(2): 241–92. DOI: 10.17816/psaic969 [Lekmanov A.U., Mironov P.I., Aleksandrovich Yu.S., et al. Sepsis in children: federal clinical guideline (draft). *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care.* 2021; 11(2): 241–92. DOI: 10.17816/psaic969 (In Russ)]
- [17] *Rudd K.E., Johnson S.C., Agesa K.M., et al.* Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the global burden of disease study. *Lancet.* 2020; 395(10219): 200–11. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7

- [18] World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, Geneva, WHO 2003, PP. 209. ISBN 92 4 154599 2. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42682/9241545992.pdf> (Accessed 30.08.2022)
- [19] *Berra E., Azizi M., Capron A.*, et al. Evaluation of adherence should become an integral part of assessment of patients with apparently treatment-resistant hypertension. *Hypertension*. 2016; 68: 297–306. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07464
- [20] *Esteban E., Belda S., Garcia-Soler P.*, et al. A multifaceted educational intervention shortened time to antibiotic administration in children with severe sepsis and septic shock: ABISS edusepsis pediatric study. *Intensive Care Med*. 2017; 43(12): 1916–8. DOI: 10.1007/s00134-017-4721-4
- [21] *Balamuth F., Alpern E.R., Grundmeier R.W.*, et al. Comparison of two sepsis recognition methods in a pediatric emergency department. *Acad Emerg Med*. 2015; 22(11): 1298–306. DOI: 10.1111/acem.12814
- [22] *Balamuth F., Alpern E.R., Abbadessa M.K.*, et al. Improving recognition of pediatric severe sepsis in the emergency department: contributions of a vital sign-based electronic alert and bedside clinician identification. *Ann Emerg Med*. 2017; 70(6): 759–68. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2017.03.019
- [23] *Damiani E., Donati A., Serafini G.*, et al. Effect of performance improvement programs on compliance with sepsis bundles and mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS ONE*. 2015; 10: e0125827. DOI: 10.1371/journal.pone.0125827
- [24] *Seymour C.W., Gesten F., Prescott H.C.*, et al. Time to treatment and mortality during mandated emergency Care for Sepsis. *N Engl J Med*. 2017; 376(23): 2235–44. DOI: 10.1056/NEJMoa1703058
- [25] *Cruz A.T., Perry A.M., Williams E.A.*, et al. Implementation of goal-directed therapy for children with suspected sepsis in the emergency department. *Pediatrics*. 2011; 127: e758. DOI: 10.1542/peds.2010-2895
- [26] *Larsen G.Y., Mecham N., Greenberg R.* An emergency department septic shock protocol and care guideline for children initiated at triage. *Pediatrics*. 2011; 127: e1585–e1592. DOI: 10.1542/peds.2010-3513
- [27] *Paul R., Neuman M.I., Monuteaux M.C., Melendez E.* Adherence to PALS sepsis guidelines and hospital length of stay. *Pediatrics*. 2012; 130: e273. DOI: 10.1542/peds.2012-0094
- [28] *Weiss S.L., Fitzgerald J.C., Balamuth F.*, et al. Delayed antimicrobial therapy increases mortality and organ dysfunction duration in pediatric sepsis. *Crit Care Med*. 2014; 42: 2409–17. DOI:10.1097/CCM.0000000000000509
- [29] *Akcan Arian A., Williams E.A., Graf J.M.*, et al. Resuscitation bundle in pediatric shock decreases acute kidney injury and improves outcomes. *J Pediatr*. 2015; 167: 1301–5.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.08.044
- [30] *Balamuth F., Weiss S.L., Fitzgerald J.C.*, et al. Protocolized treatment is associated with decreased organ dysfunction in pediatric severe sepsis. *Pediatr Crit Care Med*. 2016; 17: 817. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000858
- [31] *Workman J.K., Ames S.G., Reeder R.W.*, et al. Treatment of Pediatric Septic Shock With the Surviving Sepsis Campaign Guidelines and PICU Patient Outcomes. *Pediatr Crit Care Med*. 2016; 17(10): e451–e458. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000906
- [32] *Fernandez-Sarmiento J., Carcillo J.A., Salinas C.M.*, et al. Effect of a sepsis educational intervention on hospital stay. *Pediatr Crit Care Med*. 2018; 19: e321. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001536
- [33] *Moresco B.L., Woosley C., Sauter M., Bhalala U.* Poor Compliance with Sepsis Guidelines in a Tertiary Care Children's Hospital Emergency Room Front. *Pediatr*. 2018; 6: 53. DOI: 10.3389/fped.2018.00053
- [34] *Evans I.V.R., Phillips G.S., Alpern E.R.*, et al. Association between the New York sepsis care mandate and in-hospital mortality for pediatric sepsis. *JAMA*. 2018; 320: 358–67. DOI: 10.1001/jama.2018.9071
- [35] *Long E., Babl F.E., Angley E., Duke T.A.* Pediatric sepsis protocol reduced mortality and dysfunctions in a brazilian public hospital Front. *Pediatr*. 2021. DOI: 10.3389/fped.2021.757721
- [36] *Harley A., Lister P., Gilholm P.*, et al. Pediatric Sepsis Breakthrough Collaborative: Multicenter Observational Study to Evaluate the Implementation of a Pediatric Sepsis Pathway Within the Emergency Department *Critical Care Explorations* 2021: 3(11); e0573. DOI: 10.1097/CCE.0000000000000573
- [37] *Lorton F., Chalumeau M., Martinot A.*, et al. Prevalence, Characteristics, and Determinants of Suboptimal Care in the Initial Management of Community-Onset Severe Bacterial Infections in Children JAMA Network Open. 2022; 5(6): e2216778. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.16778
- [38] *Medicine TCoE.* Severe sepsis and septic shock. London: Medicine TCoE, 2012.
- [39] *Roberts N., Hooper G., Lorenzatto F.*, et al. Barriers and facilitators towards implementing the Sepsis six care bundle (BLISS-1): a mixed methods investigation using the theoretical domains framework. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2017; 25(1): 96. DOI: 10.1186/s13049-017-0437-2
- [40] *Wooldrigea G., O'Brien N., Muttalib F.*, et al. Challenges of implementing the Paediatric Surviving Sepsis Campaign International Guidelines 2020 in resource-limited settings: A real-world view beyond the academia. *Andes Pediatr*. 2021; 92(6): 954–62. DOI: 10.32641/andespediatr.v92i6.4030
- [41] *Mahavanakul W., Nickerson E.K., Srisomang P.*, et al. Feasibility of modified surviving sepsis campaign guidelines in a resource-restricted setting based on a cohort study of severe *S. aureus* sepsis [corrected]. *PLoS One*. 2012; 7(2): e29858. DOI: 10.1371/annotation/7f498e31-2709-44f6-877a-d0ee89bebe03
- [42] *Murthy S., Chugh K., Musa N.*, et al. Editorial: Paediatric Critical Care in Resource-Limited Setting Front. *Pediatr*. 2019; 7: 80. DOI: 10.3389/fped.2019.00080
- [43] *Guideline: Managing possible serious bacterial infection in young infants when referral is not feasible.* World Health Organization, 2015. PP. 52. ISBN 978 92 4 150926 8. Available from https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/181426/9789241509268_eng.pdf (Accessed 30.08.2022)
- [44] *Schell C.O., GerdinWärnberg M., Hvarfner A.*, et al. The global need for essential emergency and critical care. *Crit Care*. 2018; 22(1): 284. DOI: 10.1186/s13054-018-2219-2