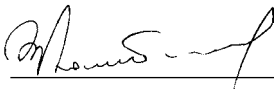


**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель министра здравоохранения



В.В. Колбанов

31 декабря 2003 г.

Регистрационный № 132–1103

**ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ
СИНДРОМА СИСТЕМНОГО
ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА У ДЕТЕЙ
С ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ**

Инструкция по применению

Учреждение-разработчик: Республиканский научно-практический центр детской онкологии и гематологии

Авторы: д-р мед. наук В.В. Дмитриев, Д.А. Фурманчук, И.А. Дунаев, Ю.С. Стронгин

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Любой эпизод фебрильной лихорадки, сопровождающийся повышением аксиллярной температуры до 38°C и выше у больного с онкогематологическим заболеванием в состоянии нейтропении (число лейкоцитов периферической крови менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$ или содержание нейтрофилов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$) является поводом для подтверждения (или исключения) синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), ассоциированного с инфекцией, и выполнения необходимых терапевтических мероприятий.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, МАТЕРИАЛОВ, ЛЕКАРСТВ И РЕАКТИВОВ

Для выявления ССВО необходим биохимический анализатор любого типа, позволяющий количественно зарегистрировать уровень креатинина плазмы крови, общего белка, общего билирубина, натрия в плазме и количественное содержание С-реактивного белка. Мониторинг состояния больного осуществляют, используя устройства любого типа, позволяющие зарегистрировать температуру тела, число дыханий, число сердечных сокращений (ЧСС), артериальное и центральное венозное (в случае необходимости) давление. Коррекцию нарушений гомеостаза проводят, используя лечебные препараты, применяющиеся в отделении реанимации многопрофильного стационара для лечения сепсиса и септического шока, включая инфузионные среды, кардиотоники и антибактериальные препараты.

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА

Алгоритм выявления ССВО у детей с онкогематологическими заболеваниями

1. *Контроль состояния пациента* путем регистрации каждые 3 ч аксиллярной температуры и числа сердечных сокращений в минуту. Дополнительному учету подлежат параметры артериального давления (АД), число дыханий в минуту, объемно-скоростная характеристика инфузионной терапии, часовой диурез. Число дыханий и ЧСС учитывают в качестве признака ССВО при условии

регистрации показателей в состоянии покоя, когда пациент лежит в постели, после проведения мероприятий по снижению температуры, а не на высоте гипертермии. В качестве признака ССВО учитывается эпизод гипертермии, а не температура тела после ликвидации гипертермии.

2. *Лабораторное количественное определение уровня в крови С-реактивного протеина (СРП).* Определение уровня СРП особенно важно для раннего выявления ССВО у больных в состоянии нейтропении. Анализ должен быть выполнен в первые 4–6 ч после первого температурного эпизода, независимо от времени суток, дня недели и других субъективных обстоятельств. Дополнительно выполняют бактериологическое обследование пациента. Бактериологическое обследование включает: посев крови, полученной из периферической (при возможности) вены на стерильность (дважды, с интервалом времени 30–60 мин), выявление флоры со слизистой зева, носа, рта, крайней плоти или влагалища, прямой кишки, а также поверхности кожи в области уха, промежности, перианальной зоны. Кроме того, выполняется биохимический анализ крови с определением уровня билирубина, креатинина, общего белка крови, плазменного натрия.

3. Не позднее 8 ч от момента регистрации фебрильной лихорадки осуществляют *анализ имеющейся информации* по следующим показателям: ЧСС, температурная реакция, уровень СРП. Выбор трех перечисленных показателей осуществлен на основании количественного определения вероятностным методом Кульбака меры информативности ряда клинических признаков, характеризующих ССВО у детей с онкогематологическими заболеваниями в состоянии нейтропении. На основании собранной информации принимают диагностическое решение по следующей схеме:

СРП < 0,05 г/л	СРП ≥ 0,05 г/л	СРП ≥ 0,05 г/л
ЧСС = норма	ЧСС > норма + 20%	ЧСС = (≠) норма
t акс. = норма	t акс. ≥ 38° С	t акс. = (≠) норма
ССВО отсутствует	ССВО	информации недостаточно (расширить объем исследования)

Если ни один из трех наиболее информативных признаков не соответствует выбранным нами критериям ССВО, то с вероятностью ошибки не более 10% можно утверждать, что у пациента отсутствует ССВО.

Если имел место эпизод гипертермии до 38° С и выше, зарегистрирована тахикардия, превышающая возрастную норму (см. Приложение) на 20% и более, концентрация СРП в плазме крови 0,05 г/л (5 мг/100 мл) и выше, то с вероятностью 90% можно утверждать, что у больного имеет место ССВО.

Если один (или два) из трех выбранных (основных) признаков, отличаются (или не отличаются) от обозначенных для них критериев, то имеющейся информации недостаточно для принятия диагностического решения. Необходимо расширить перечень признаков, привлекаемых для диагностической процедуры распознавания ССВО. Дополнительно привлекаются следующие вспомогательные признаки: креатинин плазмы крови более 80 мкмоль/л, белок крови 59 г/л и менее, гипербилирубинемия 30 мкмоль/л и выше, гипернатриемия 151 ммоль/л и выше, число дыханий в минуту на 40% превышает возрастную норму. В случаях эпизода гипертермии, когда все пять вспомогательных признаков, дополнительно привлекаемых для распознавания ССВО, отличаются от нормы, удовлетворяя принятым критериям, с вероятностью 90% можно утверждать о наличии у пациента ССВО. Если от одного до четырех из пяти дополнительно привлекаемых вспомогательных признаков отличаются (или не отличаются) от обозначенных критериев, необходимо продолжить наблюдение с последующей повторной оценкой параметров трех наиболее информативных признаков не позднее суток.

Схема коррекции нарушений гомеостаза в случае выявления ССВО у детей с онкогематологическими заболеваниями

Наличие признаков, подтверждающих ССВО, обязывает к выполнению следующих мероприятий:

1. Изменение схемы антибактериальной терапии. Для больных с признаками тяжелого сепсиса, выбирают наиболее эффективное сочетание препаратов, относящихся к группе карбапенемов и гликопептидов. Для больных с признаками септической артериальной

гипотензии или септического шока сочетание карбапенема и гликопептида дополняют назначением полимиксина для парентерального введения (или иного аналога).

2. Оценив состояние гемодинамики, диурез, наличие респираторных нарушений, следует принять решение о необходимости коррекции объема циркулирующей крови (ОЦК), назначении инотропных препаратов и/или вазоконстрикторов, необходимости респираторной помощи и ее объеме. Выбрать оптимальную объемно-скоростную характеристику инфузионной терапии и решить вопрос о дополнительном назначении допамина или норадреналина.

3. Терапевтическая тактика зависит от характера осложнений.

Артериальная гипотензия

Продолжительность и степень выраженности артериальной гипотензии определяют характер и клинические проявления вторичной полиорганной недостаточности. Терапевтическая тактика:

1. Обеспечение венозного доступа:

– в течение первых 30–60 мин инфузионную терапию проводят, используя периферические вены, катетеризируя необходимое (от 1 до 3 и более) количество вен, позволяющее провести пробу с объемной нагрузкой;

– постановка центрального венозного катетера может быть отсрочена или приурочена по времени к этапу вероятной (если таковая понадобится) интубации трахеи и переводу на ИВЛ в случае необходимости либо к иному пособию, требующему общей анестезии.

2. Объемная коррекция волемии:

– стартовая инфузионная среда — 6 или 10% раствор среднемолекулярной фракции (молекулярная масса $40\,000 \pm 10\,000$) частично гидролизованного декстрана или иного препарата на основе гидроксиэтилкрахмала. Стартовая доза — 10 мл/кг в течение 10–20 мин. В процессе проведения объемной нагрузочной пробы и после ее окончания проводится оценка клинического состояния пациента, регистрация газового состава капиллярной крови, гликемии, содержания молочной кислоты в крови, учет часового диуреза. Восстановление гемодинамических параметров позволяет снизить объемно-скоростную нагрузку или проводить инфузионную терапию в прежнем режиме;

– отсутствие эффекта объемной нагрузки определяет показания к повторному введению 10 мл/кг в течение 20–30 мин 6 или 10% раствора гидроксиэтилкрахмала. Эффективность оценивают по восстановлению величины среднего АД. Восстановление гемодинамических параметров позволяет снизить объемно-скоростную нагрузку и проводить инфузионную терапию с меньшей интенсивностью или в исходном режиме;

– если восстановления величины среднего АД не произошло или диастолическое АД более чем на 30% меньше возрастной нормы, больному показана инотропная поддержка и/или дополнительное введение вазопрессоров.

3. Обеспечение венозного доступа путем катетеризации центральной вены (если это не было выполнено ранее). Инотропную поддержку осуществляют назначением допамина в стартовой дозе от 5 мкг/кг/мин. Отсутствие в течение 10 мин от начала введения допамина эффекта, регистрируемого по увеличению показателей среднего АД и тенденции к нормализации числа сердечных сокращений, определяет необходимость увеличения скорости титрования препарата до 7,5 или 10 мкг/кг/мин. Превышать скорость введения допамина свыше 10 мкг/кг/мин не целесообразно, вместо этого оправдано дополнительное назначение норадреналина в стартовой дозе 0,1 мкг/кг/мин. Восстановление гемодинамических параметров позволяет снизить объемно-скоростную нагрузку и проводить инфузионную терапию с меньшей интенсивностью или в исходном режиме, продолжив введение допамина. Скорость введения допамина следует изменить в соответствии с показателями гемодинамики.

Назначение норадреналина в случае отсутствия эффекта вolemической и инотропной поддержки является поводом для констатации диагноза септического шока и выполнения соответствующих мероприятий.

Септический шок

Терапевтическая тактика:

1. Продолжить введение коллоида до восстановления среднего АД до уровня минимального значения возрастной нормы. Инфузионная нагрузка может составить 20–60 мл/кг в течение первых 1–3 ч лечения больного в состоянии септического шока.

2. Объемная нагрузка в дозе 30 мл/кг и более способствует снижению количества тромбоцитов и факторов свертывания в крови за счет гемодилюции. Больным показана криоплазма в количестве 10–15 мл/кг/сут. Перед введением криоплазму гепаринизируют из расчета 1 ЕД гепарина на каждый миллилитр вводимой плазмы. Трансфузию концентрата тромбоцитов выполняют по обычным показаниям. Коррекцию кислородной емкости крови осуществляют, используя эритроцитарную массу или отмыемые эритроциты в количестве, необходимом для повышения уровня гемоглобина крови до 100 г/л у детей старше 1 года и 120 г/л у детей до 1 года.

3. Повышение дозы дофамина и норадреналина осуществляют пошагово с интервалом 10 мин. У большинства пациентов эффективные дозы препаратов находятся в пределах 8–18 мкг/кг/мин для дофамина и 0,1–1,1 мкг/кг/мин для норадреналина. Отсутствие эффекта от указанных доз может иметь место в одной из следующих ситуаций:

– глубокий ацидоз. Коррекция метаболического ацидоза при септическом шоке при условии проведения ИВЛ, адекватной вентиляции, может выполняться в соответствии с дефицитом оснований. Для коррекции ацидоза целесообразен молярный раствор бикарбоната натрия, вводимый из расчета $\text{мл } 8,4\% \text{ NaHCO}_3 = 0,3 \times \text{масса тела} \times \text{ВЕ}$;

– явный дефицит ОЦК. В условиях ИВЛ, большой объемной скорости инфузии измерение ЦВД не всегда адекватно отражает состояние венозного возврата и ОЦК. Объем коллоида (жидкости) для коррекции ОЦК определяют клинически по следующим признакам: снижение тахикардии, повышение АД, потепление конечностей, увеличение диуреза. Для большинства больных являются достаточными дозы от 20 до 60 мл/кг;

- продолжающаяся, некомпенсированная кровопотеря;
- рефрактерный септический шок.

4. Отсутствие эффекта от инфузионной терапии, проводимой в режиме объемной нагрузки, и кардиотонической терапии с пошаговым увеличением скорости введения дофамина и норадреналина обуславливает введение глюкокортикоидов, обладающих минералокортикоидным эффектом, — *сольмедрол* в виде болюсной инъек-

ции из расчета 30 мг/кг с последующим титрованием в течение суток 20 мг/кг. Следует помнить, что введение глюкокортикоидов не улучшает результатов лечения сепсиса и септического шока. Препарат может оказаться эффективным и способствовать стабилизации гемодинамики в случае кровоизлияния в ткань надпочечников, что было выявлено по результатам патолого-анатомического исследования у 20% умерших пациентов.

5. Интубация трахеи и перевод на ИВЛ показаны всем пациентам, находящимся в состоянии септического шока, несмотря на отсутствие нарушений внешнего дыхания. В связи с вероятным снижением венозного возврата за счет изменения внутригрудного давления в момент перевода на ИВЛ интубацию трахеи и перевод пациентов на ИВЛ целесообразно выполнять после проведения фармапробы с объемной поддержкой на фоне введения дофамина. Во время вводного наркоза предпочтительно применение диазепама 0,3 мг/кг, мидозалама до 0,5 мг/кг, недеполяризирующих мышечных релаксантов (ардуан 0,1 мг/кг, тракриум 0,5 мг/кг) и кетамина 1–3 мг/кг. Применение препаратов с потенциальным вазодилатирующим эффектом (пропофол, тиопентал, наркотические анальгетики) в данной ситуации категорически противопоказаны. Первые 12–24 ч проводят контролируемую вентиляцию, регулирующую по давлению с возрастной частотой дыхания. Стартовый уровень $FiO_2 = 0,5$. Давление на высоте вдоха — необходимое для доставки в легкие объема дыхательной смеси в количестве 8–10 мл/кг. Соотношение вдоха к выдоху 1:1, 1:1,5. Положительное давление в конце вдоха — 8 мбар.

6. Ингибиторы протеолиза и гепарин показаны больным, перенесшим артериальную гипотензию и септический шок, с целью ослабления клинических проявлений вторичной полиорганной недостаточности. После восстановления и стабилизации показателей центральной гемодинамики внутривенно вводят методом титрования с постоянной скоростью гепарин и ингибиторы протеолиза (овомин, дозировка согласно инструкции). В связи с угрозой геморрагических осложнений предпочтительнее введение низкомолекулярного гепарина (разрешенного для внутривенного введения) в количестве 50 анти-Ха МЕ/кг массы тела). Отрицательная реакция

на присутствие растворимых фибрин-мономерных комплексов определяет показания для отмены гепарина.

Критерии полиорганной недостаточности у детей с онкогематологическими заболеваниями

Предлагаемые критерии синдрома полиорганной недостаточности, сгруппированные в виде 14-балльной шкалы, получили название «Гематологический индекс клинического состояния». Гематологический индекс клинического состояния отражает состояние семи функциональных систем организма с учетом мероприятий интенсивной терапии, необходимой для поддержания физиологических констант, характеризующих перечисленные системы (см. табл. 1, 2).

Разработка индекса клинического состояния позволила сформулировать признаки тяжелого сепсиса у детей в состоянии нейтропении. Таковыми являются микробиологическое событие в сочетании с предлагаемыми критериями ССВО и системной полиорганной недостаточности, оцениваемой количественно по величине гематологического индекса клинического состояния.

Таблица 1

Критерии синдрома полиорганной недостаточности у детей с онкогематологическими заболеваниями (гематологический индекс клинического состояния)

Нарушения	Оценка терапевтических мероприятий по коррекции (в баллах)		
	0 баллов	1 балл	2 балла
1. Дыхательная недостаточность	нет	O ₂ — маска, носовой катетер	СДПД, ИВЛ, экстренная трахеостомия
2. Недостаточность кровообращения	нет	корректирующая инфузионная терапия, кратковременная дигитализация	допамин, добутамин, α-, β-адренормиметики, β-блокаторы, антагонисты кальция, нитраты
3. Метаболические нарушения (дисгидрия, дисэлектролитемия, диспротеинемия, гипер(гипо)гликемия)	нет	инфузионная терапия до 1,5 объема физиологической потребности, калий 0,6–2,9 ммоль/кг/сут	инфузионная терапия более 1,5 объема физиологической потребности, калий более 3,9 ммоль/кг/сут

Окончание таблицы 1

4. Печеночная и/или почечная недостаточность	нет	корректирующая инфузионная терапия, лазикс, ограничение калия до 0,5 ммоль/кг/сут и менее	ограничение инфузии до 25 мл/кг/сут и менее, калий = 0, осмодиуретик, перитонеальный диализ, экстракорпоральная детоксикация
5. Нарушения гемостаза	нет	эритроцитарная масса, криоплазма до 10 мл/кг/сут, дезагреганты, викасол	эритроцитарная масса, криоплазма более 10 мл/кг/сут, антикоагулянты, ингибиторы протеолиза
6. Желудочно-кишечный тракт	нет	церукал, зофран, альмагель, антациды, зондовое дозированное питание	функция желудочно-кишечного тракта утрачена
7. Температура аксиллярная	нормальная или субфебрильная (до 38° С) без антибактериальной терапии	нормальная или субфебрильная (до 38° С) на фоне антибактериальной терапии	38° С и более, 35,9° С и менее

Примечание: индекс клинического состояния определяется суммой баллов по каждому из признаков с учетом объема корректирующей терапии, необходимой для поддержания или восстановления утраченной функции. Для оценки ситуации по каждому признаку достаточно выполнения одного из перечисленных терапевтических мероприятий, а не их сочетания.

Таблица 2**Характеристика классов тяжести по гематологическому индексу
клинического состояния**

Класс тяжести	Сумма баллов индекса клинического состояния	Клинические данные
I	0–2	удовлетворительное состояние, минимальная терапия
II	3–6	состояние средней тяжести, стандартное лечение и наблюдение
III	7–10	состояние тяжелое, интенсивная терапия не угрожающего жизни состояния, полифункциональное наблюдение
IV	11–14	состояние крайне тяжелое, интенсивная терапия угрожающего жизни состояния, полифункциональное наблюдение

Тахикардия — число сердечных сокращений, превышающее верхнюю границу нормы для детей:

Возраст	ЧСС/мин
новорожденный	160 и более
3 года	140 и более
4–5 лет	130 и более
7 лет	120 и более
8–10 лет	110 и более
12–13 лет	90 и более

Тахипноэ — число дыханий в минуту, превышающее верхнюю границу нормы для детей:

Возраст	ЧД/мин
4–6 мес.	40 и более
11–12 мес.	36 и более
3 года	28 и более
5 лет	24 и более
7 лет	23 и более
10 лет	20 и более
12–13 лет	19 и более

Приведенные показатели уточнены Ю.Ф. Исаковым и Н.В. Белобородовой в монографии «Сепсис у детей» (2001).

Возрастная норма АД (методом тахоосциллографии) по И.Н. Вульфсон, Ф.М. Китикарь (1973):

Возраст	Систол./диастол.	АД среднее (мм рт.ст.)
1 месяц	76/45	55
3 года	96/53	68
4–5 лет	104/55	78
7 лет	104/61	79
8–10 лет	107/59	78
12–13 лет	115/62	81

Для детей до 1 года максимальное (систолическое) АД рассчитывают по формуле $АД_{сист.} = (76 + 2n)$, где 76 — средний показатель систолического АД у новорожденного, n — число месяцев. Для детей старше 1 года максимальное АД рассчитывают по формуле $100 + n$, где n — число лет, допускаются колебания ± 15 мм рт.ст (Воронцов И.Н., 1979).

Диапазон нормальных значений содержания молочной кислоты:

- в капиллярной крови — 1,0–1,8 ммоль/л;
- в плазме венозной крови — 0,9–1,7 ммоль/л.