

^{1,2} Быков Ю.В., ^{1,3} Обедин А.Н., ¹ Зинченко О.В., ¹ Муравьёва А.А., ^{1,4} Яцук И.В.,
^{1,5} Волков Е.В., ^{1,6} Фишер В.В.

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ СЕПТИЧЕСКОГО ШОКА В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

¹ *ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310;*

² *ГБУЗ Ставропольского края «Городская детская клиническая больница им. Г.К. Филиппского», 355002, г. Ставрополь, ул. Пономарева, 5;*

³ *ГБУЗ Ставропольского края «Ставропольский краевой клинический перинатальный центр № 1» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 355002, г. Ставрополь, ул. Семашко, 3/1;*

⁴ *ГБУЗ Ставропольского края «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи города Ставрополя» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 355032, г. Ставрополь, ул. Тухачевского, 17;*

⁵ *ГБУЗ Ставропольского края «Ставропольская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 355002, г. Ставрополь, ул. Семашко, 1;*

⁶ *ГБУЗ Ставропольского края «Шпаковская районная больница» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 356240, г. Ставрополь, ул. Ленина, 1*

Септический шок (СШ) является тяжёлой ургентной патологией в педиатрической практике с высокими показателями заболеваемости и смертности. Интенсивная терапия при данном состоянии базируется на принципах объёмной инфузионной терапии, назначении антибиотиков и вазопрессорной поддержке. Экстренная помощь детям оказывается в условиях отделения анестезиологии и реанимации с обязательным уточнением этиологии СШ (посев крови на стерильность), обеспечении венозного доступа, постоянным мониторингом витальных функций и определением уровня лактата. Респираторная поддержка осуществляется по шаговому алгоритму: оксигенотерапия – неинвазивная вентиляция лёгких – искусственная вентиляция лёгких. При проведении инфузионной терапии на фоне СШ предпочтение отдаётся кристаллоидным растворам. Антибактериальная терапия подбирается эмпирически и должна быть осуществлена в течение первого часа оказания экстренной помощи. Вазопрессорная поддержка осуществляется за счёт введения инотропов, вазодилататоров и инодилататоров (норадреналин, адреналин, дофамин, добутамин) в случае нестабильной гемодинамики и неэффективности инфузионной терапии. Эффективность глюкокортикостероидов при СШ у детей и подростков не доказана. Знание современных алгоритмов интенсивной терапии СШ в педиатрической практике повысит качество оказания помощи данному контингенту пациентов и улучшит терапевтический прогноз.

Ключевые слова: сепсис, септический шок, дети и подростки, интенсивная терапия

INTENSIVE TREATMENT OF SEPTIC SHOCK IN PEDIATRIC PRACTICE

^{1,2} Bykov Yu.V., ^{1,3} Obedin A.N., ¹ Zinchenko O.V., ¹ Muravyeva A.A., ^{1,4} Yatsuk I.V.,
^{1,5} Volkov E.V., ^{1,6} Fischer V.V.

¹ Stavropol State Medical University, 310 Mira str., Stavropol, Russia, 355017;

² City Children's Clinical Hospital named after G.K. Filippsky, 5 Ponomareva str., Stavropol, Russia, 355002; ³ Stavropol Regional Clinical Perinatal Center No. 1, 3/1 Semashko str., Stavropol, Russia, 355002;

⁴ Stavropol City Clinical Emergency Hospital, 17 Tukhachevsky str., Stavropol, Russia, 355032;

⁵ Stavropol Regional Clinical Hospital, 1 Semashko str., Stavropol, Russia, 355002;

⁶ Shpakovskaya District Hospital, 1 Lenin str., Stavropol, Russia, 356240

In pediatric practice, septic shock (SS) is a serious, urgent condition with a high incidence and increased risk of death. Intensive therapy in this condition is based on provision of volume-expansion fluid management, prescription of antibiotic medications, and vasopressor support. Urgent care for children is provided in an intensive care unit and includes mandatory determination of the aetiology of SS (by inoculation of blood samples for sterility), provision of venous access and continuous monitoring of vital signs with measurement of lactate levels. The intensity of respiratory support changes according to the following stepwise logic: oxygen therapy – non-invasive ventilation – mechanical ventilation. When providing fluid management to a patient with SS, preference is given to crystalloid solutions. Antibacterial therapy is devised empirically and must be administered within the first hour of ICU admission. If fluid management proves insufficient to ensure stable hemodynamic parameters, vasopressor support is provided by administering inotropic agents, vasodilators and inodilators (norepinephrine, epinephrine, dopamine and dobutamine). Evidence on the effectiveness of corticosteroids in children and adolescents with SS is lacking. Knowledge of the latest algorithms of intensive treatment of SS in pediatric practice will enhance the quality of care and improve the therapeutic prognosis in this category of patients.

Key words: sepsis, septic shock, children and adolescents, intensive therapy

Сепсис – это острая и потенциально фатальная полиорганная недостаточность, возникающая из-за нерегулируемой реакции организма на инфекционный процесс [1–5]. Сепсис является ведущей причиной летальности в мире, показано, что каждая третья больничная смерть связана с сепсисом, при этом самая высокая возрастная заболеваемость приходится на детей младше 5 лет [2, 3, 6, 7]. Эпидемиологические исследования с использованием клинических данных продемонстрировали, что частота детского сепсиса составляет до 8% всех госпитализаций, что приводит к 1 из 4-х случаев смерти в отделениях анестезиологии и реанимации (ОАИР) [8, 9].

СШ определяется как генерализованная инфекция, приводящая к нестабильной гемодинамике на фоне сердечно-сосудистой недостаточности (артериальная гипотензия – АГ и применение вазопрессорных средств), при которой клеточные и метаболические нарушения приводят к полиорганной дисфункции с высоким летальным риском [2–5, 8, 10]. Частота тяжёлого сепсиса в педиатрической популяции составляет примерно 0,6–0,9/1000, с большим риском инвалидизации среди выживших [6, 11]. Приводятся данные, что внутрибольничная смертность при СШ у детей составляет от 25 до 80% [3, 8, 10, 12, 13]. Показатели летальности при СШ зависят от множества факторов, включая наличие основного хронического заболевания у ребёнка, материально-технического оснащения ОАИР, выполнение современных терапевтических алгоритмов со стороны врачей анестезиологов-реаниматологов и др. [14, 15].

В последние десятилетия было опубликовано большое количество рекомендаций по интенсивной терапии СШ, чтобы улучшить диагностику, способствовать максимально раннему назначению лечения и снизить детскую смертность [1, 3, 8].

Целью данного обзора явилось освещение аспектов интенсивной терапии СШ в педиатрической практике с учётом особенностей детского возраста.

Определение и клинико-лабораторные критерии. Чёткое определение детского сепсиса и СШ на

сегодняшний день по-прежнему остаётся большой проблемой [1, 16, 17]. Сепсис включает в себя сложные патофизиологические механизмы с разнообразными и неспецифическими клиническими проявлениями, поражая гетерогенную группу пациентов детского и подросткового возраста (новорождённые, здоровые дети или дети с сопутствующими заболеваниями и др.); таким образом, выработка единого, простого и объективного определения СШ, охватывающего всю эту сферу, до сих пор является нерешённой задачей [1]. В 2005 году была проведена «Международная консенсусная конференция по педиатрическому сепсису» с целью пересмотра критериев синдрома системного воспалительного ответа у взрослых («Сепсис-1») и разработки определения сепсиса, тяжёлого сепсиса и СШ для детей и подростков, которая предложила ниже следующие определения [1, 5, 9, 16, 18].

Сепсис – подозрение или доказанная инфекция, вызванная каким-либо возбудителем, представляющий клинический синдром, связанный с наличием как минимум двух из следующих клинических проявлений: температура $> 38,5^{\circ}\text{C}$ или $< 36^{\circ}\text{C}$; тахикардия или брадикардия (значения должны быть скорректированы с учётом возраста); тахипноэ (значения должны быть скорректированы с учётом возраста); повышенное или пониженное количество лейкоцитов (в зависимости от нормальных значений для каждой возрастной группы детей).

Тяжёлый сепсис – ребёнок, у которого в соответствии с вышеуказанными критериями выявлен сепсис и дополнительно имеется органная дисфункция (дыхательная или сердечно-циркуляторная недостаточность) или две другие дисфункции по иным органам и системам.

СШ – ребёнок с сепсисом и острой сердечно-сосудистой недостаточностью, характеризующийся стойкой АГ, несмотря на адекватную объёмную инфузионную терапию (ОИТ) и сохраняющуюся гиперлактатемию.

Новая концепция определений («Сепсис-3») в качестве критериев СШ предложила считать изменения по шкале SOFA в сторону увеличения на 2 балла и выше вследствие инфекционного процесса и необходимости использования вазопрессоров для поддержания среднего артериального давления (АД) на уровне 65 мм рт. ст., концентрации лактата > 2 ммоль/л, несмотря на адекватную ОИТ [5]. Данная концепция уже не рассматривает понятие «тяжёлого сепсиса» [5].

Согласно современным представлениям, классической клинической картины сепсиса не существует, при этом симптомы варьируют в зависимости от локализации инфекционного очага и возраста ребёнка [5]. Клинически СШ можно охарактеризовать как наличие клинических и гемодинамических признаков, включая гипо- или гипертермию, тахикардию или брадикардию, а также изменение уровня сознания и нарушение периферического кровообращения (расширение сосудов – «тёплый» СШ; вазоконстрикция – «холодный» СШ) [1, 4]. Считается, что у детей с внебольничным сепсисом обычно развивается «холодный» СШ, в то время как у пациентов с внутрибольничной инфекцией (например, грибковыми инфекциями) наблюдается тенденция к более медленному развитию «тёплого» СШ [1, 3]. Признаками недостаточной тканевой перфузии у ребёнка являются: бледность кожных покровов с мраморным рисунком, длительное наполнение капилляров (> 2 с), олигурия (< 1 мл/кг/ч), метаболический ацидоз и повышение уровня лактата в сыворотке (> 2 ммоль/л) [11].

У детей с СШ количество лейкоцитов может быть повышенным ($> 12,0 \times 10^9$) или сниженным ($< 4,0 \times 10^9$); отмечается $> 10\%$ незрелых нейтрофилов; прокальцитонин в крови составляет $\geq 0,5$ нг/мл; С-реактивный белок > 20 мг/л [4, 5]. При поступлении ребёнка в ОАИР следует провести посев крови на стерильность, а при наличии показаний – произвести дополнительный посев из других источников, например, раневая поверхность, моча, спинномозговая жидкость или мокрота [11]. По возможности, посев крови следует получить до начала лечения антибактериальными препаратами; однако скрининг на сепсис не должен задерживать незамедлительное назначение антибиотиков при СШ [4, 8]. Рекомендуются проводить мониторинг динамики уровня лактата в крови [8]. Сывороточный лактат является продуктом анаэробного дыхания в условиях, когда в тканях отсутствует адекватная перфузия [1]. Показано повышение уровня лактата в крови > 2 ммоль/л при поступлении ребёнка в ОАИР, что является лабораторным маркёром СШ и связано с неудовлетворительными исходами [8].

Центральное венозное давление и центральную венозную сатурацию кислорода (ScvO_2) следует контролировать, если начальный уровень лактата в крови составляет ≥ 2 ммоль/л или, если АД остаётся

низким в течение 6 часов, несмотря на ОИТ в дозе 30 мл/кг [8]. Необходимый мониторинг при СШ также должен включать пульсоксиметрию, электрокардиографию, измерение АД, температуры, почасового диуреза, контроль уровня глюкозы и кальция [1]. Необходимо ориентироваться на среднее АД между 5-м и 50-м процентилем в зависимости от возраста ребёнка и использовать расширенный гемодинамический мониторинг, включая сердечный выброс (СВ)/сердечный индекс (СИ) и системное сосудистое сопротивление [8].

Интенсивная терапия

Общие аспекты. Интенсивная терапия СШ у детей претерпела несколько изменений за последние два десятилетия, хотя основные принципы в течение 50 лет остались прежними [1, 2, 12, 19]. Алгоритм интенсивной терапии при СШ у детей обязательно включает в себя [1, 4, 8, 20–23]:

- 1) внутривенный/внутрикостный доступ;
- 2) посев крови на стерильность (выявление источника сепсиса);
- 3) эмпирическое назначение антибиотиков широкого спектра действия в течение первого часа;
- 4) измерение уровня лактата;
- 5) объёмную инфузионную терапию (ОИТ);
- 6) вазоактивные препараты, если после ОИТ имеется нестабильность гемодинамики.

Целью интенсивной терапии при СШ у детей и подростков является поддержание адекватной оксигенации, вентиляции и кровообращения в пределах возрастной нормы, а также восстановление клинического состояния ребёнка за счёт улучшения перфузии тканей (наполнение капилляров < 2 с), диурезе > 1 мл/кг/ч, стабильных показателей гемодинамики и восстановление уровня сознания, SvO_2 – более 70% [1, 23].

Для ОИТ и начала терапии следует незамедлительно обеспечить сосудистый доступ, а для инфузии вазоактивных препаратов предпочтительна установка центрального венозного катетера (ЦВК) [1]. Периферические венозные доступы также можно использовать для начальной ОИТ и для введения некоторых из симпатомиметических аминов [1]. Внутрикостный доступ может быть осуществлён, если периферический доступ невозможен [24]. Показано, что многие летальные исходы у детей происходят именно в течение первых 48–72 часов интенсивной терапии, из-за позднего направления в ОАИР и задержки назначения инотропной терапии (восстановления нормального АД и наполнения капилляров) [8].

Объёмная инфузионная терапия. ОИТ представляет собой один из важнейших этапов интенсивной терапии СШ в детском возрасте [5, 21]. Так как СШ может прогрессировать со снижением ОЦК и синдромом капиллярной утечки, для предотвращения состояния преднагрузки (расширение внутрисосудистого и интерстициального пространства) необходима ОИТ с целью поддержания адекватного внутрисосудистого ОЦК [1, 4]. Рекомендуются стартовое болюсное введение 5–10 мл/кг 0,9% NaCl в течение 10–20 минут с увеличением дозы до 40–60 мл/кг в течение первого часа интенсивной терапии [1, 3, 8, 16, 20]. Цель использования стартовых болюсных объёмов заключается в максимально быстром купировании гиповолемии на фоне синдрома капиллярной утечки, связанной с СШ [19]. Показано, что использование болюсов в дозе 40–60 мл/кг во время начальной фазы СШ у детей связана со снижением смертности [1, 8, 19]. Не было установлено статистически достоверных различий в выживаемости у детей при использовании в качестве стартового раствора кристаллоидов или коллоидов [23]. Скорость, с которой можно вводить болюсную дозу инфузионной терапии, до сих пор является дискуссионным вопросом, однако, при наличии АГ, рекомендуется вводить стартовые растворы как можно быстрее [19].

ОИТ следует прекратить, если развиваются признаки перегрузки жидкостью (например, нарастание гепатомегалии или появление признаков острого респираторного дистресс-синдрома – ОРДС) [20, 22]. В связи с этим введение инфузии необходимо контролировать путём частой динамической оценки клинических маркёров СВ: частоты сердечных сокращения, АД, времени наполнения капилляров, уровня сознания и скорости диуреза [1, 3, 8, 16, 25]. Вовремя не диагностированная перегрузка жидкостью при СШ у детей связана с неудовлетворительным прогнозом, риском длительной ИВЛ, острого повреждения почек (ОПП) и повышенной смертностью [26, 27].

Кристаллоиды являются рекомендуемыми стартовыми растворами при СШ у детей и подростков, поскольку они снижают ацидоз и минимизируют риск ОПП [1, 28]. Физиологический раствор (0,9% NaCl), раствор Рингера с лактатом и, в меньшей степени, PlasmaLyte являются наиболее часто используемыми кристаллоидными растворами при СШ в педиатрической практике [20]. Недавние рандомизированные исследования (РКИ) показывают, что использование сбалансированных кристаллоидов, таких как лактат Рингера или PlasmaLyte, во время проведения ОИТ на фоне СШ связано с более низким риском гиперхлоремического ацидоза, ОПП и процентом смертности по сравнению с кристаллоидами с более высокими концентрациями хлоридов (0,9% NaCl) [8, 20, 29, 30].

Коллоиды обеспечивают увеличение онкотического давления и объём плазмы в большей степени, чем изотонические кристаллоиды, и уменьшают склонность к отёку мозга и лёгких, однако рутинное использование коллоидов для ОИТ у детей при СШ не рекомендуется, поскольку они не продемонстрировали клинических преимуществ перед кристаллоидами, более дороги и несут повышенный риск коагулопатии [4, 8, 16].

Альбумин является коллоидом выбора при СШ в детском возрасте; 25% растворы показаны для повышения онкотического давления, тогда как 5% растворы применяются для увеличения объёма плазмы [8]. Альбумин у детей с СШ применяют в исключительных случаях, например, когда необходимо ограничить объём инфузионной терапии [1]. Растворы гидроксиэтилкрахмала, связаны с повышенным риском ОПП, коагулопатии и смерти у детей с СШ, поэтому данную группу препаратов при этой патологии использовать не рекомендуется [5, 8].

Вазопрессорная поддержка. Детям с СШ следует проводить вазопрессорную поддержку, так как АГ при СШ способствует неудовлетворительной перфузии тканей и снижению сердечной сократимости [1, 3, 8, 31]. Введение вазоактивных препаратов рекомендуется сразу после болюсного введения инфузионного раствора (40–60 мл/кг), при отсутствии положительного результата по стабилизации гемодинамики в течение первого часа или раньше при развитии признаков перегрузки жидкостью или других осложнений, связанных с ОИТ [1, 3, 4; 19]. То есть адекватная инфузионная терапия является обязательным условием до назначения вазопрессоров или инотропных препаратов у детей с СШ, поскольку вазопрессоры могут ухудшать перфузию органов у пациентов, которым неадекватно проведена ОИТ [11].

Вазопрессорная поддержка при СШ направлена на обеспечение сверхнормального снабжения кислородом (выше критического предела) и повышение среднего АД до уровня, позволяющего СВ достичь адекватной органической перфузии [1, 4]. У детей с СШ необходимо поддерживать среднее АД на уровне 50-го перцентиля и выше для соответствующей возрастной группы [5]. Вазопрессорную и инотропную терапию необходимо проводить с мониторингом клинического состояния и расширенного гемодинамического мониторинга (СВ/СИ, системное сосудистое сопротивление, ударный индекс и ScvO₂), поскольку уровень АД не может адекватно отражать СВ [4, 8].

К вазопрессорным препаратам относятся инотропы, вазопрессоры, вазодилататоры и инодилататоры [5]. Инотропы являются адренергическими агонистами, обычно используемыми при СШ для компенсации сердечно-сосудистых нарушений, тогда как вазопрессоры увеличивают церебральный и коронарный кровоток при данной патологии [4]. Стандартными вазопрессорными препаратами, используемыми у детей с СШ, являются норадреналин, адреналин, дофамин, добутамин и вазопрессин [4]. Доказательства в поддержку использования какого-то одного конкретного вазоактивного препарата по сравнению с другим у детей ограничены и противоречивы [4]. Некоторыми авторами рекомендуется использовать либо адреналин, либо норадреналин, а не дофамин у детей с СШ [8].

Вазоактивные препараты следует начинать вводить как можно раньше, предпочтительно в течение 60 минут после начала ОИТ (при отсутствии положительного гемодинамического эффекта), через периферический венозный или внутрикостный доступ, если нет ЦВК [8, 19, 20]. Установка ЦВК у детей не должна задерживать начала вазопрессорной терапии, так как кратковременное введение вазоактивных препаратов через периферический венозный доступ безопасно [4, 20]. Считается, что адреналин или дофамин предпочтительнее норадреналина для периферической инфузии при СШ в детском возрасте [8, 16].

Адреналин и норадреналин. Оба препарата рекомендуются в качестве вазоактивно-инотропных средств первой линии для лечения СШ у детей на основании двух РКИ (доза варьируется от 0,1 до 0,3 мкг/кг/мин) при этом данных недостаточно, чтобы рекомендовать какой-либо из них конкретно [3, 8, 19, 20]. Адреналин оказывает инотропное (в дозе $< 0,3$ мкг/кг/мин, преобладает β -адренергическое инотропное действие) и вазоактивное действие (в дозе $> 0,3$ мкг/кг/мин, преобладает α -адренергическое сосудосуживающее действие) [8, 16]. Пациентам со слабым адренергическим ответом, брадикардией или состоянием, близким к остановке сердечно-легочной деятельности, следует назначать инфузию средних или высоких доз адреналина (0,2–0,5 мкг/кг/мин) независимо от проводимой ОИТ [1]. Показано, что раннее введение адреналина было связано с увеличением выживаемости детей с СШ, по сравнению с дофамином [8].

Норадреналин преимущественно оказывает α -адренергическое вазоконстрикторное действие и минимальное β -адренергическое инотропное действие, повышает системное АД и СВ [3, 4]. Норадреналин показан при СШ с длительной АГ после адекватного восполнения внутрисосудистого объема [11]. Норадреналин является препаратом первой линии при рефрактерном гипотензивном СШ у взрослых, но РКИ, сравнивающих норадреналин с дофамином и/или адреналином у детей, не проводились [4]. Норадреналин (начальная доза, стартовая доза от 0,05 до 0,1 мкг/кг/мин) часто используется для купирования СШ, когда присутствуют вазодилатация и снижение системного сосудистого сопротивления [8].

Дофамин. Дофамин стимулирует как дофаминергические, так и адренергические рецепторы и оказывает эффекты на гемодинамику в зависимости от диапазона доз [3, 4]. Низкие дозы дофамина (1–5 мкг/кг/мин) преимущественно стимулируют дофаминергические и β -адренергические рецепторы, которые вызывают расширение мезентериальных и почечных сосудов [3, 4]. Высокие дозы (> 10 мкг/кг/мин, дают эффект на α -адренергические рецепторы) и могут вызвать вазоконстрикцию [3, 4]. Дофамин является препаратом выбора для улучшения сократимости миокарда, причём дофамин предпочтителен у детей с АГ [4]. Однако, как РКИ у взрослых, так и систематический литературный обзор у детей сообщили о неубедительных результатах влияния низких доз дофамина на улучшение функции почек при СШ [3]. Кроме того, дофамин был заменён на адреналин в качестве вазоактивно-инотропного препарата первой линии для лечения СШ у детей, поскольку адреналин связан с лучшим прогнозом по сравнению с дофамином [3]. Поэтому дофамин рекомендуется только в том случае, если адреналин недоступен для лечения СШ у детей [3]. К тому же РКИ показали увеличение побочных эффектов при использовании дофамина при СШ по сравнению с адреналином и норадреналином [16].

Инодилаторы (добутамин и милринон). Добутамин и милринон – два инодилатора, наиболее часто используемые при СШ у детей [3]. Добутамин в основном оказывает действие на β -адренорецепторы в низких дозах и на α -адренорецепторы в высоких дозах [3, 4]. Доза от 5 до 20 мкг/кг/мин увеличивает СВ (эффект на α - и β -адренергические рецепторы) [3]. Препарат применяют при наличии признаков тканевой гипоперфузии и дисфункции миокарда, связанных с СШ [4]. Высокие дозы добутамина могут вызвать тахикардию и усугубить ишемию сердца [4].

Милринон является ингибитором фосфодиэстеразы 3, который может улучшить сократимость сердца, повысить лужитропную функцию (улучшить диастолическую функцию) [3]. Обычная нагрузочная доза составляет 50 мкг/кг/мин и вводится в течение 10–60 мин., после чего следует поддерживающая доза в диапазоне от 0,25 до 0,75 мкг/кг/мин [3].

Глюкокортикостероиды. Текущие данные в литературе противоречивы, чтобы рекомендовать использование ГКС при СШ у детей [1, 19, 32]. В связи с этим, рутинное применение ГКС при данной патологии не рекомендуется, несмотря на их потенциальные теоретические преимущества – улучшение функции сердечно-сосудистой системы и противовоспалительное действие [1, 3]. Данный мета-анализ не смог продемонстрировать пользу ГКС при СШ для снижения продолжительности и смертности у детей при данной патологии [19]. В настоящее время существуют строгие рекомендации не применять ГКС в тех случаях, когда ОИТ и вазоактивные препараты способны восстановить гемодинамическую стабильность [8, 19, 20].

Однако в некоторых критических случаях могут возникнуть состояния, при которых ГКС у детей при СШ могут оказаться полезными, например, при абсолютной или относительной надпочечниковой недостаточности (они восстанавливают баланс изменённой гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси) [3, 23]. ГКС могут ингибировать секрецию эндогенного оксида азота и простаглицина, уменьшать феномен сосудистой гипореактивности на вазопрессоры, купировать синдром капиллярной утечки, стимулировать доступность кальция в клетках миокарда и улучшать сердечную деятельность, сократимость и вазоконстрикцию [3]. При отсутствии эффекта от волеической нагрузки и вазопрессорной поддержки при рефрактерном СШ может быть назначен гидрокортизон в дозе 1–2 мг/кг/сут. болюсно или в виде постоянной инфузии [5].

Сообщалось о серьёзных побочных эффектах ГКС, таких как гипергликемия, кровотечение, гипернатриемия и подавление адаптивного клеточного иммунного ответа, повышенный риск внутрибольничных инфекций, усиление мышечной гипотонии [1, 3]. Необходимы дальнейшие высококачественные РКИ для оценки потенциальных рисков и преимуществ ГКС при интенсивной терапии СШ у детей [3].

Респираторная поддержка и искусственная вентиляция лёгких. Оксигенотерапию у детей с СШ необходимо использовать в качестве метода первой линии на этапе первичной стабилизации состояния ребёнка и как поддерживающую терапию при остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС) лёгкой степени [5]. Если при СШ у детей развиваются признаки ОРДС или острой дыхательной недостаточности, далее необходимо рассмотреть возможность применения неинвазивной вентиляции лёгких с положительным давлением у пациентов, у которых нет чётких показаний к интубации трахеи [8]. В отдельных случаях, например, в условиях ограниченных ресурсов ОАИР, также можно успешно использовать режим неинвазивной вентиляции или высокочастотную ИВЛ [1]. Было показано, что раннее использование неинвазивной ИВЛ улучшает результаты, особенно у детей со сниженной функцией миокарда [19].

Инвазивную ИВЛ следует рассматривать при рефрактерном СШ и неэффективности неинвазивной ИВЛ [8, 11, 19, 20]. СШ и ОРДС средней и тяжёлой степени тяжести – абсолютное показание для проведения инвазивной ИВЛ [5]. Нельзя упускать из виду и тот факт, что решения об интубации трахеи и переводе ребёнка на ИВЛ зачастую являются клиническими, а именно: нарастание одышки, снижение сатурации и нарушение уровня сознания [1]. ИВЛ обеспечивает адекватную оксигенацию и улучшение тканевой перфузии, главным образом за счёт снижения дыхательной работы у детей с СШ [1, 4]. Необходимо помнить, что дети с данной патологией при интубации трахеи имеют высокий риск ухудшения состояния из-за гипоксемии, действия препаратов, используемых при быстрой последовательной интубации и снижения преднагрузки, что провоцирует гемодинамическую нестабильность во время данной процедуры [1]. Детям с СШ рекомендуется применение атропина в качестве премедикации и кетамина или фентанила для анестезии, что способствует лучшему поддержанию сердечно-сосудистого статуса, не вызывая угнетения надпочечников [1, 20].

После интубации детям с ОРДС и сепсисом может потребоваться ИВЛ с более высоким (> 10 см вод. ст.) положительным давлением в конце выдоха для оптимизации оксигенации, а также положение лёжа на животе [5, 33]. При ОРДС лёгкой степени используются дыхательные объёмы, близкие к физиологическим – 5–8 мл/кг, при значительном поражении лёгочной паренхимы у пациентов с сепсисом объём вдоха должен составлять 3–6 мл/кг (несогласованных) [4, 5].

Антибактериальная терапия. Своевременное выявление и лечение источника инфекции является важным аспектом интенсивной терапии при СШ у детей [16]. Сепсис может быть вызван бактериальными, вирусными (первые две причины являются наиболее распространёнными), грибковыми, паразитарными и риккетсиозными инфекциями [16]. Однако у 30–75% детей с сепсисом не выявлена инфекционная этиология [4, 16]. Рекомендуется назначать антибиотикотерапию в течение первого часа после начала терапии СШ в условиях ОРИТ [1, 5]. Эмпирическая антибиотикотерапия является единственным доказанным эффективным методом лечения СШ у детей [5, 8, 16, 20]. Было показано, что отсроченное введение антибактериальных препаратов у детей с СШ связано с повышенной заболеваемостью и смертностью [19, 34, 35]. Все антибиотики в условиях ОРИТ первоначально следует вводить внутривенно

в терапевтических дозах [8].

Эмпирически для внебольничных инфекций рекомендуется режим монотерапии цефалоспоридами третьего поколения (цефтриаксон 100 мг/кг/сут. внутривенно) для детей, не имеющих факторов риска [1, 8, 36]. Этот режим может быть неоптимальным, если ребёнок находится под риском внебольничной резистентной стафилококковой инфекции, грамотрицательных микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью или если у пациентов в анамнезе имеется иммуносупрессия или нейтропения, поэтому в данном случае должна быть рассмотрена комбинация ванкомицина в сочетании с β -лактамами (пиперациллин + тазобактам), или применяется цефалоспорин четвертого поколения (цефепим) с антисинегнойным действием [1, 8, 36].

Энтеральное питание. Энтеральное питание (ЭП) – это способ энергетического обеспечения детей, находящихся в тяжёлом состоянии, который не только защищает желудочно-кишечный тракт за счёт сохранения физиологии слизистой оболочки, уменьшения проницаемости и увеличения кровоснабжения, но и улучшает прогноз, сокращает время пребывания ребёнка в стационаре и уменьшает осложнения при СШ [37, 38]. Частичное или полное ЭП через зонд считается лучшим подходом к обеспечению питания ребёнка, которому противопоказан пероральный приём пищи, в первые 7 дней на фоне СШ [4, 5]. Рекомендуется пошаговое увеличение объёма ЭП с обеспечением не менее 2/3 от необходимой суточной потребности в энергии к концу первой недели лечения в ОАИР, с потреблением белка минимум 1,5 г/кг/сут [5]. Показано, что раннее использование ЭП у детей с СШ и инотропной поддержкой было связано с более низкой смертностью, в то время как использование полного парентерального питания в первую неделю приводит к неудовлетворительным результатам и его следует избегать [8]. Жирные кислоты омега-3 не рекомендуются в качестве иммунных добавок детям при СШ [4]. Пациентам с сепсисом, неспособным переносить ЭП, рекомендуется использование прокинетиков, таких как домперидон, метоклопрамид и эритромицин [4]. Однако необходимо помнить, что эти препараты могут ускорить удлинение интервала QT и спровоцировать желудочковую аритмию [4].

Заключение. Интенсивная терапия СШ у детей и подростков является сложной задачей в практике детской анестезиологии-реаниматологии. Несмотря на наличие современных алгоритмов по оказанию экстренной помощи при данной патологии, сохраняются высокие показатели смертности у данного контингента пациентов. Проведение качественной интенсивной терапии при СШ требует знания по этиопатогенезу, клиническим особенностям и возрастным дозировкам основных фармакологических препаратов. Необходимы дальнейшие исследования по оценке эффективности интенсивной терапии СШ в педиатрической практике с целью улучшения терапевтического прогноза при данной ургентной патологии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Статья соответствует специальности 3.1.12. – Анестезиология и реаниматология

Сведения о вкладе авторов в работу.

Быков Ю.В. – интерпретация данных, участие в разработке дизайна, создание критически важного интеллектуального содержания, готовность принять ответственность за все аспекты работы (30%).

Обедин А.Н. – участие в разработке дизайна, окончательное утверждение рукописи к публикации (20%).

Зинченко О.В. – сбор, анализ и интерпретация данных (10%).

Муравьёва А.А. – сбор, анализ и интерпретация данных (10%).

Яцук И.В. – сбор, анализ и интерпретация данных (10%).

Волков Е.В. – сбор, анализ и интерпретация данных (10%).

Фишер В.В. – сбор, анализ и интерпретация данных (10%).

Список литературы:

1. Garcia P.C.R., Tonial C.T., Piva J.P. Septic shock in pediatrics: the state-of-the-art. *J Pediatr (Rio J)*. 2020. 96 (1). 87–98. DOI: 10.1016/j.jpmed.2019.10.007.
2. Moschopoulos C.D., Dimopoulou D., Dimopoulou A. et al. New Insights into the Fluid Management in Patients with Septic Shock. *Medicina (Kaunas)*. 2023. 59 (6). 1047. DOI: 10.3390/medicina59061047.
3. Lee E.P., Wu H.P., Chan O.W., Lin J.J., Hsia S.H. Hemodynamic monitoring and management of pediatric septic shock. *Biomed J*. 2022. 45 (1). 63–73. DOI: 10.1016/j.bj.2021.10.004.
4. Hon K.L., Leung K.K.Y., Oberender F., Leung A.K. Paediatrics: how to manage septic shock. *Drugs Context*. 2021. 10. 1-5. DOI: 10.7573/dic.2021-1-5.
5. Лекманов А.У., Миронов П.И., Александрович Ю.С. и соавт. Сепсис у детей: федеральные клинические рекомендации (проект). *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2021. 2 (11). 241–292. DOI: <https://doi.org/10.17816/psaic969>.
6. Broman L.M., Dubrovskaja O., Balik M. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Septic Shock in Adults and Children: A Narrative Review. *J Clin Med*. 2023. 12(20). 6661. DOI: 10.3390/jcm12206661
7. 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). 200–211. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7.
8. 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 (1). 10–67. DOI: 10.1007/s00134-019-05878-6.
9. Workman J.K., Chambers A., Miller C., Larsen G.Y., Lane R.D. Best practices in pediatric sepsis: building and sustaining an evidence-based pediatric sepsis quality improvement program. *Hosp Pract (1995)*. 2021. 49 (1). 413–421. DOI: 10.1080/21548331.2021.1966252.
10. Kaiser R.S., Sarkar M., Raut S.K. et al. A Study to Compare Ultrasound-guided and Clinically Guided Fluid Management in Children with Septic Shock. *Indian J Crit Care Med*. 2023. 27 (2). 139–146. DOI: 10.5005/jp-journals-10071-24410.
11. Hon K., Leung A.K., Wong J.C. Proliferation of syndromes and acronyms in paediatric critical care: are we more or less confused? *Hong Kong Med J*. 2020. 6 (3). 260–262. DOI: 10.12809/hkmj198059.
12. Ranjit S., Kissoon N., Argent A. et al. Haemodynamic support for paediatric septic shock: a global perspective. *Lancet Child Adolesc Health*. 2023. 7 (8). 588–598. DOI: 10.1016/S2352-4642(23)00103-7.
13. Fleischmann-Struzek C., Goldfarb D.M., Schlattmann P. et al. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *Lancet Respir Med*. 2018. 6 (3). 223–230. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30063-8.
14. Ames S.G., Davis B.S., Angus D.C. et al. Hospital Variation in Risk-Adjusted Pediatric Sepsis Mortality. *Pediatr Crit Care Med*. 2018. 19 (5). 390–396. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001502.
15. Prout AJ, Talisa VB, Carcillo JA et al. Children with Chronic Disease Bear the Highest Burden of Pediatric Sepsis. *J Pediatr*. 2018. 199. 194–199. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.03.056.
16. Miranda M., Nadel S. Pediatric Sepsis: a Summary of Current Definitions and Management Recommendations. *Curr Pediatr Rep*. 2023. 11 (2). 29–39. DOI: 10.1007/s40124-023-00286-3.
17. Morin L., Hall M., de Souza D. et al. Pediatric sepsis definition taskforce. The current and future state of pediatric sepsis definitions: an international survey. *Pediatrics*. 2022. 149 (6). e2021052565. DOI: 10.1542/peds.2021-052565.
18. Menon K., Schlapbach L.J., Akech S. et al. Pediatric sepsis definition – a systematic review protocol by the Pediatric Sepsis Definition Taskforce. *Crit Care Explor*. 2020. 2 (6). e0123. DOI: 10.1097/ccce.0000000000000123.
19. Gupta S, Sankar J. Advances in Shock Management and Fluid Resuscitation in Children. *Indian J Pediatr*. 2023. 90 (3). 280–288. DOI: 10.1007/s12098-022-04434-3.
20. Cruz A.T., Lane R.D., Balamuth F. et al. Updates on pediatric sepsis. *J Am Coll Emerg Physicians Open*. 2020. 1 (5). 981–993. DOI: 10.1002/emp2.12173.

21. Evans L., Rhodes A., Alhazzani W., Antonelli M. et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensiv. Care Med.* 2021. 47. 1181–1247. DOI: 10.1007/s00134-021-06506-y.
22. Shahnoor H., Divi R., Addi Palle L.R. et al. The Effects of Restrictive Fluid Resuscitation on the Clinical Outcomes in Patients with Sepsis or Septic Shock: A Meta-Analysis of Randomized-Controlled Trials. *Cureus.* 2023. 15 (9). e45620. DOI: 10.7759/cureus.45620.
23. Баранов А.А., Багненко С.Ф. Федеральные клинические рекомендации по оказанию скорой медицинской помощи при шоке у детей. 2015. 21.
24. Pifko E.L., Price A., Busch C. et al. Observational review of paediatric intraosseous needle placement in the paediatric emergency department. *J Paediatr Child Health.* 2018. 54. 546–550. DOI: 10.1111/jpc.13773
25. Lee J.H., Kim E.H., Jang Y.E., Kim H.S., Kim J.T. Fluid responsiveness in the pediatric population. *Kor J Anesthesiol.* 2019. 72. 429–440. DOI: 10.4097/kja.19305.
26. Alobaidi R., Morgan C., Basu R.K. et al. Association between fluid balance and outcomes in critically ill children. *JAMA Pediatr.* 2018. 172 (3). 257–268. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2017.4540.
27. Choi S.J., Ha E.J., Jhang W.K., Park S.J. Elevated central venous pressure is associated with increased mortality in pediatric septic shock patients. *BMC Pediatr.* 2018. 18. 58. DOI: 10.1186/s12887-018-1059-1.
28. Lewis S.R., Pritchard M.W., Evans D.J. et al. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill people. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018. 8. CD000567. DOI: DOI: 10.1002/14651858.CD000567.pub7.
29. Trepatchayakorn S., Sakunpunphuk M., Samransamruajkit R. Balanced salt solution versus normal saline in resuscitation of pediatric sepsis: a randomized, controlled trial. *Indian J Pediatr.* 2021;88:921–924. DOI: 10.1007/s12098-021-03808-3.
30. Semler M.W., Self W.H., Wanderer J.P. et al. Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults. *N Engl J Med.* 2018. 378(9). 829–839. DOI: 10.1056/NEJMoa1711584.
31. Dugar S., Choudhary C., Duggal A. Sepsis and septic shock: guideline-based management. *Cleve Clin J Med.* 2020. 87 (1). 53–64. DOI: 10.3949/ccjm.87a.18143.
32. Rochwerg B., Oczkowski S.J., Siemieniuk R.A. et al. Corticosteroids in sepsis: an updated systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2018. 46. 1411–1420. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003262.
33. Schlapbach J.L., Chiletto R., Straney L. et al. Defining benefit threshold for extracorporeal membrane oxygenation in children with sepsis – a binational cohort study. *Crit Care.* 2019. 23 (1). 429. DOI: 10.1186/s13054-019-2685-1.
34. Lane R.D., Olson J., Reeder R. et al. Antibiotic timing in pediatric septic shock. *Hosp Pediatr.* 2020. 10 (4). 311–317. DOI: 10.1542/hpeds.2019-0250.
35. 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. 358–367. DOI: 10.1001/jama.2018.9071
36. Godbout E.J., Pakyz A.L., Markley J.D. et al. Pediatric antimicrobial stewardship: state of the art. *Curr Infect Dis Rep.* 2018. 20 (10). 39. DOI: 10.1007/s11908-018-0644-7.
37. Dai X.Y., Hua W., Pu Q. et al. Correlation between timing of enteral nutrition support and prognosis in patients with septic shock. *Chin Gen Clin.* 2018. 34 (3). 267–71. .
38. Qi F., Huang G., Li H., Zhao X., Liu J. Correlation analysis of norepinephrine dose on enteral nutrition tolerance and prognosis in patients with septic shock. *BMC Infect Dis.* 2023; 23 (1): 386. DOI: 10.1186/s12879-023-08366-x

References

1. Garcia P.C.R., Tonial C.T., Piva J.P. Septic shock in pediatrics: the state-of-the-art. *J Pediatr (Rio J).* 2020. 96 (1). 87–98. DOI: 10.1016/j.jped.2019.10.007.
2. Moschopoulos C.D., Dimopoulou D., Dimopoulou A. et al. New Insights into the Fluid Management in Patients with Septic Shock. *Medicina (Kaunas).* 2023. 59 (6). 1047. DOI: 10.3390/medicina59061047.
3. Lee E.P., Wu H.P., Chan O.W., Lin J.J., Hsia S.H. Hemodynamic monitoring and management of pediatric septic shock. *Biomed J.* 2022. 45 (1). 63–73. DOI: 10.1016/j.bj.2021.10.004

4. Hon K.L., Leung K.K.Y., Oberender F., Leung A.K. Paediatrics: how to manage septic shock. *Drugs Context*. 2021. 10. 1-5. DOI: 10.7573/dic.2021-1-5.
5. Lekmanov A.U., Mironov P.I., Alexandrovich Yu.S. et al. Sepsis in children: federal clinical guidelines (draft). *Russian Bulletin of Pediatric Surgery, Anesthesiology and Intensive Care*. 2021. 2 (11). 241–292. DOI: <https://doi.org/10.17816/psaic969>. in Russian.
6. Broman L.M., Dubrovskaja O., Balik M. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Septic Shock in Adults and Children: A Narrative Review. *J Clin Med*. 2023. 12 (20). 6661. DOI: 10.3390/jcm12206661.
7. 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). 200–211. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7.
8. 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 (1). 10–67. DOI: 10.1007/s00134-019-05878-6.
9. Workman J.K., Chambers A., Miller C., Larsen G.Y., Lane R.D. Best practices in pediatric sepsis: building and sustaining an evidence-based pediatric sepsis quality improvement program. *Hosp Pract (1995)*. 2021. 49 (1). 413–421. DOI: 10.1080/21548331.2021.1966252.
10. Kaiser R.S., Sarkar M., Raut S.K. et al. A Study to Compare Ultrasound-guided and Clinically Guided Fluid Management in Children with Septic Shock. *Indian J Crit Care Med*. 2023. 27 (2). 139-146. DOI: 10.5005/jp-journals-10071-24410.
11. Hon K., Leung A.K., Wong J.C. Proliferation of syndromes and acronyms in paediatric critical care: are we more or less confused? *Hong Kong Med J*. 2020. 6 (3). 260–262. DOI: 10.12809/hkmj198059.
12. Ranjit S., Kissoon N., Argent A. et al. Haemodynamic support for paediatric septic shock: a global perspective. *Lancet Child Adolesc Health*. 2023. 7 (8). 588–598. DOI: 10.1016/S2352-4642(23)00103-7.
13. Fleischmann-Struzek C., Goldfarb D.M., Schlattmann P. et al. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *Lancet Respir Med*. 2018. 6 (3). 223–230. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30063-8.
14. Ames S.G., Davis B.S., Angus D.C. et al. Hospital Variation in Risk-Adjusted Pediatric Sepsis Mortality. *Pediatr Crit Care Med*. 2018. 19 (5). 390–396. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001502.
15. Prout AJ, Talisa VB, Carcillo JA et al. Children with Chronic Disease Bear the Highest Burden of Pediatric Sepsis. *J Pediatr*. 2018. 199. 194–199. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.03.056.
16. Miranda M., Nadel S. Pediatric Sepsis: a Summary of Current Definitions and Management Recommendations. *Curr Pediatr Rep*. 2023. 11 (2). 29–39. DOI: 10.1007/s40124-023-00286-3.
17. Morin L., Hall M., de Souza D. et al. Pediatric sepsis definition taskforce. The current and future state of pediatric sepsis definitions: an international survey. *Pediatrics*. 2022. 149 (6). e2021052565. DOI: 10.1542/peds.2021-052565.
18. Menon K., Schlapbach L.J., Akech S. et al. Pediatric sepsis definition – a systematic review protocol by the Pediatric Sepsis Definition Taskforce. *Crit Care Explor*. 2020. 2 (6). e0123. DOI: 10.1097/cce.0000000000000123.
19. Gupta S, Sankar J. Advances in Shock Management and Fluid Resuscitation in Children. *Indian J Pediatr*. 2023. 90 (3). 280–288. DOI: 10.1007/s12098-022-04434-3.
20. Cruz A.T., Lane R.D., Balamuth F. et al. Updates on pediatric sepsis. *J Am Coll Emerg Physicians Open*. 2020. 1 (5). 981–993. DOI: 10.1002/emp2.12173.
21. Evans L., Rhodes A., Alhazzani W., Antonelli M. et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensiv. Care Med*. 2021. 47. 1181–1247. DOI: 10.1007/s00134-021-06506-y.
22. Shahnoor H., Divi R., Addi Palle L.R. et al. The Effects of Restrictive Fluid Resuscitation on the Clinical Outcomes in Patients with Sepsis or Septic Shock: A Meta-Analysis of Randomized-Controlled Trials. *Cureus*. 2023. 15 (9). e45620. DOI: 10.7759/cureus.45620.
23. Baranov A.A., Bagnenko S.F. Federal clinical guidelines for emergency medical care in shock in children. 2015. 21.

24. Pifko E.L., Price A., Busch C. et al. Observational review of paediatric intraosseous needle placement in the paediatric emergency department. *J Paediatr Child Health*. 2018. 54. 546–550. DOI: 10.1111/jpc.13773.
25. Lee J.H., Kim E.H., Jang Y.E., Kim H.S., Kim J.T. Fluid responsiveness in the pediatric population. *Kor J Anesthesiol*. 2019. 72. 429–440. DOI: 10.4097/kja.19305.
26. Alobaidi R., Morgan C., Basu R.K. et al. Association between fluid balance and outcomes in critically ill children. *JAMA Pediatr*. 2018. 172 (3). 257–268. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2017.4540.
27. Choi S.J., Ha E.J., Jhang W.K., Park S.J. Elevated central venous pressure is associated with increased mortality in pediatric septic shock patients. *BMC Pediatr*. 2018. 18. 58. DOI: 10.1186/s12887-018-1059-1.
28. Lewis S.R., Pritchard M.W., Evans D.J. et al. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill people. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018. 8. CD000567. DOI: DOI: 10.1002/14651858.CD000567.pub7
29. Trepatchayakorn S., Sakunpunphuk M., Samransamruajkit R. Balanced salt solution versus normal saline in resuscitation of pediatric sepsis: a randomized, controlled trial. *Indian J Pediatr*. 2021; 88: 921–924. DOI: 10.1007/s12098-021-03808-3.
30. Semler M.W., Self W.H., Wanderer J.P. et al. Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults. *N Engl J Med*. 2018. 378 (9). 829–839. DOI: 10.1056/NEJMoa1711584.
31. Dugar S., Choudhary C., Duggal A. Sepsis and septic shock: guideline-based management. *Cleve Clin J Med*. 2020. 87 (1). 53–64. DOI: 10.3949/ccjm.87a.18143.
32. Rochwerg B., Oczkowski S.J., Siemieniuk R.A. et al. Corticosteroids in sepsis: an updated systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2018. 46. 1411–1420. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003262.
33. Schlappbach J.L., Chiletto R., Straney L. et al. Defining benefit threshold for extracorporeal membrane oxygenation in children with sepsis – a binational cohort study. *Crit Care*. 2019. 23 (1). 429. DOI: 10.1186/s13054-019-2685-1.
34. Lane R.D., Olson J., Reeder R. et al. Antibiotic timing in pediatric septic shock. *Hosp Pediatr*. 2020. 10(4). 311–317. DOI: 10.1542/hpeds.2019-0250.
35. 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. 358–367. DOI: 10.1001/jama.2018.9071.
36. Godbout E.J., Pakyz A.L., Markley J.D. et al. Pediatric antimicrobial stewardship: state of the art. *Curr Infect Dis Rep*. 2018. 20(10). 39. DOI: 10.1007/s11908-018-0644-7.
37. Dai X.Y., Hua W., Pu Q. et al. Correlation between timing of enteral nutrition support and prognosis in patients with septic shock. *Chin Gen Clin*. 2018. 34 (3). 267–71.
38. Qi F., Huang G., Li H., Zhao X., Liu J. Correlation analysis of norepinephrine dose on enteral nutrition tolerance and prognosis in patients with septic shock. *BMC Infect Dis*. 2023;23(1):386. DOI: 10.1186/s12879-023-08366-x.