**Список некоторых сокращений**

АБТ – антибактериальная терапия

АДСР. – среднее артериальное давление

АМП – антимикробный препарат

АМТ – антимикробная терапия

БЛРС – бета-лактамазы расширенного спектра действия

ВПО – высокопоточная оксигенация

ДО – дыхательный объем

ЗПТ – заместительная почечная терапия

ИМТ – идеальная масса тела

ОПП – острое повреждение почек

ПДКВ – положительное давление в конце выдоха

ПМТ – предсказанная масса тела

РКИ – рандомизированное клиническое исследование

ТГВ – тромбоз глубоких вен

AKIN – Acute Kidney Injury Network (группа по изучению острого почечного повреждения)

MRSA – Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (метициллин-резистентный золотистый стафилококк)

SOFA – sequential organ failure assessment score (шкала последовательной оценки органной недостаточности)

SSC-2021 – международный консенсус «Surviving sepsis campaign» 2021 года

**Термины и определения**

**Сепсис** — угрожающая жизни органная дисфункция, вызванная нарушением регуляции ответа организма на инфекцию. Опасная для жизни органная дисфункция проявляется нарастанием количества баллов по шкале SOFA на два и более баллов от исходных значений.

**Септический шок** — вариант течения сепсиса с выраженными циркуляторными, клеточными и метаболическими нарушениями, сопровождающийся высоким риском летального исхода. Септический шок диагностируется при сочетании артериальной гипотензии, не устраняемой инфузионной терапией и требующей применения вазопрессоров для поддержания среднего артериального давления (АДср.) выше 65 мм рт. ст., и повышения концентрации лактата артериальной крови более 2 ммоль/л.

**Рефрактерный септический шок** — вариант септического шока, при котором потребность в вазопрессорной поддержке в пересчёте на дозу норэпинефрина (норадреналиновый эквивалент) превышает 0,5 мкг/кг/мин и сохраняется более 12 часов на фоне исходного отсутствия или утраты чувствительности к инфузионной нагрузке.

**Синдром системного воспалительного ответа (ССВО)** — два и более признака из перечисленных ниже: изменение температуры тела (как в сторону повышения, более 38 °C, так и в сторону понижения — ниже 36 °C), учащение сердцебиения (более 90 ударов в минуту) и дыхания (более 20 вдохов в минуту), изменение количества лейкоцитов в крови (менее 4×109 или более 12×109 клеток на литр крови).

**Определение**

Септический шок (СШ) — вариант течения сепсиса с выраженными циркуляторными, клеточными и метаболическими нарушениями, сопровождающийся высоким риском летального исхода. Септический шок диагностируется при сочетании артериальной гипотензии, не устраняемой инфузионной терапией и требующей применения вазопрессоров для поддержания АДср. выше 65 мм рт. ст., и повышения концентрации лактата артериальной крови более 2 ммоль/л.

**Этиология и патогенез сепсиса и СШ**

Сепсис и СШ являются результатом реакции организма пациента на инфекцию, которая вызывает нарушение органной функции. На сегодняшний день в большинстве крупных многопрофильных медицинских центров преобладает грамотрицательный сепсис. В исследовании EPIC III, включившем более 15000 пациентов по всему миру, грамотрицательные микроорганизмы явились причиной инфекции у 65% пациентов, грамположительные — у 37%, грибы — у 16%. У 44% пациентов с положительными результатами микробиологических исследований различных источников инфекции были выделены ассоциации из двух и более микроорганизмов. К современным особенностям этиологии сепсиса в отделении реанимации и интенсиной терапии (ОРИТ) можно отнести увеличение этиологической роли энтеробактерий, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС) и карбапенемазы различных классов, высокорезистентных неферментирующих грамотрицательных бактерий (*Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii*), а также грибов. Повышение их значимости в развитии тяжёлых инфекций связано с увеличением продолжительности жизни лиц, перенесших критические состояния в результате внедрения новых технологий жизнеобеспечения, дефектами инфекционного контроля и неоправданно широким применением в клинической практике цефалоспоринов III поколения, фторхинолонов и карбапенемов, что ведёт к дальнейшему росту резистентности. Согласно результатам отечественного исследования ЭРГИНИ, в этиологической структуре нозокомиальных инфекций на долю *Klebsiella spp.* приходится 21,3%, *Escherichia coli* — 13,3%, *Acinetobacter spp*. — 11,9%, *P. aeruginosa* — 7,7%, *Enterobacter spp.* — 5,2%, *Staphylococcus aureus* — 12,2%, *Enterococcus faecalis* — 8,0%, *Staphylococcusspp*. — 5,6%, *Enterococcus faecium* — 3,7%, *Streptococcus spp.* — 3,1%, грибов рода *Candida* — 8,6%. Вирусы также могут запускать синдром системного воспалительного ответа (ССВО) с тяжёлой органной дисфункцией, включая развитие шока, острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) и острого повреждения почек (ОПП). В последние годы особое значение в повышении количества инфекций имеют коронавирусы, включая SARS-CoV-2, вирус «птичьего» гриппа А (H5N1) и вирус «свиного» гриппа А (H1N1).

Патофизиология СШ сложна и неоднородна. Факторы, свойственные возбудителю, очагу инфекции и организму пациента, генерируют разные фенотипы реакции с разной степенью активации систем воспаления, свёртывания крови и воздействия на эндотелий, влиянием на гемодинамику и микроциркуляцию.

Воспалительная реакция у большинства людей носит адаптивный характер и помогает контролировать инфекцию. Однако при сепсисе возникает дисбаланс между провоспалительными и противовоспалительными механизмами. Прогрессирование этого дисбаланса при СШ характеризуется развитием ССВО, который включает в себя активацию различных клеточных линий (моноцитов, макрофагов, нейтрофилов, эндотелиальных клеток, тромбоцитов), локальную и системную выработку цитокинов, стимуляцию белкового каскада плазмы (например, системы комплемента), активацию клеточных структур (таких как клетки- предшественники, клетки-носители и т. д.), внутреннего (контактная система) и внешнего путей свёртывания крови и фибринолиза, выработку липидных медиаторов и активацию пути оксида азота (NО), выработку свободных радикалов, стимуляцию В- и Т-лимфоцитов и их протеолиз.

Активация каскада свёртывания крови при воспалении является частью адаптивного иммунного ответа организма на инфекцию. Однако дисбаланс коагуляции при сепсисе и СШ, характеризующийся активацией факторов свёртывания крови в результате повреждения микрососудистого русла, может вызвать дисфункцию органов в зависимости от степени распространённости. В развитии внутрисосудистого свёртывания играют роль три ключевых фактора: активация каскада свёртывания крови, агрегация тромбоцитов и повреждение эндотелия. При сепсисе и СШ происходит не только активация коагуляционного каскада, но и нарушается его регуляция (в первую очередь фибринолитическая система), что способствует нарастанию нарушений микроциркуляции.

При сепсисе и СШ одной из основных мишеней является эндотелий сосудов. Эндотелиальные клетки поддерживают баланс между состоянием сосудистого тонуса, адгезией клеток крови и коагуляцией. С помощью различных механизмов эндотелий способен контролировать вазомоторный тонус, поддерживать кровоток и вмешиваться в ССВО. При воздействии различных цитокинов (TNFa, IL-1, IL-2, IL-8, IL-18) и других медиаторов воспаления свойства эндотелия кардинально изменяются: на эндотелиальной поверхности происходит активация коагуляции, развивается блокада фибринолиза, опосредованная массивным высвобождением ингибитора активатора плазминогена, экспрессией молекул адгезии и выработкой медиаторов воспаления и вазоактивных веществ.

На макрогемодинамическом уровне СШ состоит из различных фаз, отражаемых, в том числе общепринятой концепцией ROSE (Ресусцитация, Оптимизация, Стабилизация, Эвакуация). В первой фазе СШ возникает гиповолемия, вызванная, главным образом, относительной потерей объёма циркулирующей крови вследствие увеличения венозной ёмкости и уменьшения объёма крови, определяющих венозный возврат. На гиповолемию также влияют потери объёма вследствие лихорадки, ограничение питания, кровотечения, диареи и т. д. Вторая фаза СШ — гипердинамическая фаза сепсиса, а третья — сердечная дисфункция, ведущая к ПОН, хотя сепсис-ассоциированная кардиомиопатия может быть с самого начала заболевания. Эти фазы могут чередоваться, всегда характеризуясь тем, что СШ — это в первую очередь проблема распределения кровотока. Ранняя гипердинамическая фаза СШ сопровождается высоким сердечным выбросом, низким периферическим сопротивлением и относительной гиповолемией. Затем следует гиподинамическая фаза с низким сердечным выбросом, ухудшением перфузии тканей и ПОН.

Интенсивная терапия СШ традиционно основывалась на коррекции изменений макроциркуляции с помощью таких переменных, как ответ на инфузию кристаллоидов или вазоактивную поддержку. Однако имеются экспериментальные и клинические данные, свидетельствующие о связи ухудшения микроциркуляции с органной дисфункцией и смертностью. Нарушения микроциркуляции, вызванные СШ, приводят к снижению плотности функционирующих капилляров, нарушению перфузии микроциркуляторного русла и гипоксии тканей. В экспериментальных условиях показано, что тканевая гипоксия, определяемая снижением парциального давления кислорода, вызывает гипоперфузию тканей. В исследованиях подъязычной микроциркуляции было продемонстрировано, что уменьшение выраженности тканевой гипоксии приводит к улучшению перфузии. Это свидетельствует, что повышение оксигенации связано с улучшением микроциркуляции и, в свою очередь, со снижением риска летального исхода.

Адаптация микрососудистой зоны в норме осуществляется в основном за счёт периваскулярной симпатической системы и эндотелия. Кроме того, эритроциты функционируют как внутрисосудистые переносчики различных молекул; так, снижение насыщения гемоглобина кислородом вызывает высвобождение NO и последующее расширение капилляров. При СШ эти механизмы дополняются дисбалансом между вазоконстрикторами и вазодилататорами и изменениями гликокаликса. Так, изменяется толщина гликокаликса, а также его регулирующие свойства, нарушается высвобождение веществ, необходимых для метаболизма, изменяется взаимодействие между поверхностью эндотелия и циркулирующими клетками. Активация коагуляции также меняет капиллярный гомеостаз и диффузию кислорода между тканями. Наконец, важную роль играет адгезия клеток к повреждённым тканям. Вследствие изменений в эндотелиальной стенке эритроциты патологически деформируются, что снижает их эффективность для транспорта кислорода и усиливает несоответствие между перфузией и оксигенацией.

Для описания микроциркуляторных нарушений при сепсисе и их коррекции используется концепция «согласованности (когерентности) гемодинамики», которая означает, что интенсивная терапия СШ должна быть основана на улучшении капиллярного кровотока. Доставка кислорода тканям может быть неэффективной из-за нарушения диффузии жидкости и кислорода. Выделяют четыре типа утраты когерентности гемодинамики: неоднородность перфузии капилляров в пределах одной и той же ткани, гемодилюция, нарушающая диффузию жидкости, увеличение сосудистого сопротивления или препятствие венозному оттоку, а также отёк тканей, вторичный по отношению к увеличению проницаемости капилляров с нарушением диффузии жидкости. Dubin *et al.* продемонстрировали, что повышение АДСР. выше 65 мм рт. ст. при увеличении дозы норэпинефрина\*\* может улучшить сердечный выброс, системное сосудистое сопротивление и различные макрогемодинамические параметры, однако это не всегда сопровождается улучшением перфузии микрососудов. В связи с этим стратегии, основанные только на введении вазопрессорных и инотропных препаратов и инфузионной терапии, не позволяют добиться оптимального результата, если не удастся поддерживать кровоток на уровне микроциркуляции; в свою очередь, улучшение микроциркуляции ассоциируется с улучшением органной функции.

**Эпидемиология**

Сепсис и СШ ежегодно поражают миллионы людей по всему миру и приводят к гибели 30-60% заболевших. Распространённость сепсиса в ОРИТ составляет около 25%, причём в 50% случаев сепсис имеет нозокомиальное происхождение. Общая частота развития сепсиса в стационаре составляет 9,3 на 1000 пациентов, а в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) этот показатель возрастает до 56,5 на 1000 госпитализированных в стационар пациентов. Летальность пациентов с сепсисом и ПОН в ОРИТ достигает 50%. В период пандемии коронавирусной инфекции летальность при развитии СШ превышала 80%.

Код по МКБ-10: R57.2 – Септический шок

**Классификация**

Общепринятой классификации СШ не существует. По клинической форме выделяют СШ и рефрактерный СШ.

**Рефрактерный септический шок —** это вариант СШ, при котором потребность в вазопрессорной терапии в пересчёте на дозу норэпинефрина (норадреналиновый эквивалент) превышает 0,5 мкг/кг/мин и сохраняется более 12 часов на фоне отсутствия чувствительности к инфузионной нагрузке.

**Клиническая картина**

*Клиническая диагностика СШ, определяется циркуляторными, клеточными и метаболическими нарушениями, а также локализацией очага инфекции.*

В анамнезе следует выяснить наличие исходного воспалительного или гнойного заболевания/процесса, сроков развития заболевания. *Специфических для СШ жалоб не существует.* Предъявляемые жалобы могут быть связаны с наличием первичного воспалительного (инфекционного) очага (боль, дискомфорт, дисфункция пораженного органа, ткани). Классическими «окнами шока», позволяющими быстро «заглянуть» внутрь организма с шоком, принято считать хорошо заметные при первом контакте с пациентом признаки, включая вновь возникшую энцефалопатию (ментальные нарушения, делирий), нарушение микроциркуляции в области кожного покрова и редукцию темпа диуреза (как правило, менее 0,5 мл/кг/час).

Могут отмечаться неспецифические жалобы, связанные с интоксикацией, ССВО и ПОН. Общие (неспецифические) жалобы и симптомы:

* слабость, миалгия, недомогание, упадок сил, пассивное поведение;
* повышение температуры тела (жар, озноб, потливость) или гипотермия.

Жалобы и симптомы в зависимости от поражённых органов (ПОН):

* кашель, одышка, боли в грудной клетке;
* сердцебиение, аритмия;
* тошнота, рвота, потеря аппетита, желтушность кожи и слизистых, сухость во рту; боль в животе, вздутие живота, задержка стула;
* головные боли, эйфория, возбуждение, бред, заторможенность, нарушение сознания вплоть до комы;
* боль в пояснице, отсутствие или малый объём мочи (диурез менее 0,5 мл/кг/час более двух часов подряд);
* кожные кровоизлияния, кровоточивость дёсен, носовое кровотечение.

Симптомы и признаки сепсиса и СШ могут быть малозаметными, и часто дисфункцию органов, в том числе и циркуляторные нарушения, принимают за проявления других заболеваний.

Важным моментом является определение связи с инфекцией, запустившей развитие органной дисфункции — именно это является первым шагом при первичном контакте с пациентом. Проявлением ответа организма на инфекцию является развитие симптомов ССВО:

* температура тела выше 38 °C или меньше 36 °C;
* частота дыхания 20 вдохов в минуту и более;
* тахикардия 90 ударов в минуту и более;
* лейкопения менее 4000 в 1 мкл или лейкоцитоз более 12000 в 1 мкл или сдвиг лейкоцитарной формулы влево более 10%.

Пациенты, демонстрирующие более двух критериев ССВО, должны пройти дальнейшее клиническое и лабораторное исследование, при этом наличие ССВО еще не позволяет поставить диагноз сепсиса.

**Диагностика**

**Критерии установления диагноза:**

Диагноз СШ устанавливают на основании физикального, инструментального обследования и лабораторных данных.

1. При физикальном обследовании следует обратить внимание на кожный покров. Признаками нарушения перфузии служат увеличение времени капиллярного заполнения («симптом пятна») и изменение цвета и рисунка кожи (мраморность).
2. Лабораторным критерием СШ является повышение концентрации лактата артериальной крови. Лактат артериальной крови является важным биомаркером тканевой гипоксии и дисфункции, хотя не является прямым показателем тканевой перфузии. Третье международное определение сепсиса и СШ включает повышение концентрации лактата крови до 2 ммоль/л и более как свидетельство клеточного стресса, сопровождающего рефрактерную гипотензию.
3. Инструментальным критерием СШ является уровень АДСР. Этот показатель является детерминантой перфузии тканей, его снижение менее 65 мм рт. ст. приводит к развитию дисфункции органов*.*

**Рекомендация 1.** У пациентов с подозрением на СШ для установления диагноза рекомендуется определить АДСР.

***Комментарии.*** *Снижение АДСР. менее 65 мм рт. ст. ведёт к нарушению органного кровотока, ухудшает микроциркуляцию и является предиктором неблагоприятного исхода. Снижение АД ассоциируется с развитием повреждения почек, инфаркта миокарда II типа и прочими органными нарушениями.*

**Рекомендация 2.** У пациентов с подозрением на СШ для установления диагноза рекомендовано оценить концентрацию лактата артериальной крови.

***Комментарии.*** *Взаимосвязь концентрации лактата и летальности пациентов с сепсисом убедительно доказана во многих исследованиях. Оценка концентрации лактата входит в перечень «мероприятий первого часа» при сепсисе, а его повышение является частью определения СШ. «Точка отсечения» концентрации лактата варьирует в различных источниках от 1,6 до 2,5 ммоль/л с чувствительностью 66–83% и специфичностью 80–85%. Третье международное консенсусное определение сепсиса и СШ, а также международные рекомендации Кампании «Выживая при сепсисе» определили пороговую концентрацию лактата для диагностики СШ как 2 ммоль/л. При повышении концентрации лактата у пациентов с подозрением на СШ следует рассмотреть прочие возможные причины гиперлактатемии.*

**Рекомендация 3.** Рекомендуется считать СШ разрешившимся при устойчивом снижении вазопрессорной поддержки и нормализации уровня лактата.

***Комментарии.*** *Мы предлагаем считать СШ разрешившимся при следующих условиях:*

1. *Отсутствие потребности в вазопрессорной поддержке более 0,05 мкг/кг/мин в норадреналиновом эквиваленте на протяжении 12 часов для поддержания АДСРЕД. более 65 мм рт. ст.*
2. *Концентрация лактата артериальной крови менее 2 ммоль/л.*

*Также при рассмотрении вопроса о разрешении СШ могут быть приняты в расчёт следующие факторы: улучшение состояния в отношении течения основного заболевания, уменьшение тяжести органной дисфункции по шкале SOFA, регресс компонентов системного воспалительного ответа, метаболических и микроциркуляторных нарушений, синдрома накопления жидкости и капиллярной утечки с переходом пациента в стадии стабилизации и эвакуации концепции ROSE.*

**Жалобы и анамнез**

Жалобы и анамнез описаны в разделе «клиническая картина».

**Физикальное обследование**

Физикальное обследование должно быть направлено на выявление признаков нарушения перфузии тканей и органов, ССВО, источника сепсиса и СШ.

# Общий осмотр кожных покровов и слизистых:

* горячий кожный покров;
* бледность, мраморность кожи;
* гиперемия лица, акроцианоз;
* желтушность склер и кожных покровов;
* геморрагическая сыпь (от точечных петехий до сливных экхимозов и крупных геморрагических и некротических очагов; появляется в ранние сроки, локализуется на передней поверхности грудной клетки, на животе и руках) при коагулопатии и тромбоцитопении;
* увеличение размеров локальных лимфоузлов, полилимфоаденопатия.

# Оценка состояния дыхания:

* тахипноэ, диспноэ, одышка смешанного характера;
* изменение перкуторной картины: над участками уплотнения лёгочной ткани, скопления жидкости в плевральной полости обнаруживается укорочение/притупление перкуторного звука;
* изменение голосового дрожания: его ослабление над участками с плевральным выпотом, усиление над участками консолидации/инфильтрации лёгочной ткани;
* изменение аускультативной картины над лёгкими включает ослабленное, жёсткое дыхание, бронхиальное дыхание; появление влажных хрипов и крепитации над пневмоническими участками.

**Клиническое исследование сердца** (аускультация и перкуссия сердца, исследование пульса и верхушечного толчка и пр.):

* ослабление звучности тонов сердца;
* тахикардия, тахиаритмия;
* расширение границ относительной тупости сердца (при развитии миокардита).

**Исследование живота:** обратить внимание на наличие перитонеальных симптомов (выявление первичного инфекционного очага) и признаков внутрибрюшной гипертензии как фактора, влияющего на дыхание и гемодинамику, функцию почек и спланхнический кровоток в органах брюшной полости. Для сепсиса характерны спленомегалия и гепатомегалия, вздутие живота (тимпанит), ослабление или отсутствие перистальтики кишечника, гастростаз.

В качестве дополнения к другим мерам оценки перфузии у пациентов с СШ предлагается использовать показатель времени капиллярного наполнения и оценивать тяжесть нарушений микроциркуляции (*Приложение 14*).

Альтернативные методы оценки органной перфузии могут быть использованы в случае недоступности более совершенных методов мониторинга гемодинамики для оценки эффективности и безопасности инфузионной терапии. В исследовании ANDROMEDA-SHOCK оценивали, является ли стратегия, нацеленная на нормализацию времени капиллярного наполнения, более благоприятной по сравнению со стратегией, имеющей целью нормализацию или снижение уровня лактата на 20% каждые два часа в первые 8 часов терапии СШ. На третий день в группе, где оценивали время наполнения капилляров, выраженность ПОН, оцененная по шкале SOFA, была значительно меньше, при этом летальность на 28-й день не отличалась. В исследованиях Dumas G. *et al* (2019) и Ait-Oufella H. *et al* (2011) тяжесть и распространённость микроциркуляторных нарушений были факторами, ассоциирующимися с летальным исходом.

**Рекомендация 4.** В качестве дополнения к прочим методам оценки перфузии у пациентов с СШ рекомендуется использовать показатель времени капиллярного наполнения и/или шкалу тяжести микроциркуляторных нарушений («пятнистости»).

***Комментарии.*** *В дополнение к прочим маркерам перфузии предлагается для контроля эффекта терапии оценивать у взрослых пациентов с СШ время капиллярного заполнения («симптом пятна»). Пороговым значением нарушения тканевой перфузии у пациентов с септическим шоком является показатель времени капиллярного наполнения более 3 сек. При оценке по шкале тяжести микроциркуляторных нарушений (Приложение 14) в 2–3 балла летальность составляет 17%, 4-5 баллов – 75%.*

**Лабораторные диагностические исследования**

В ранней диагностике сепсиса и при планировании интенсивной терапии ведущее значение имеют клиническая картина, наличие органной дисфункции и нарушение перфузии тканей. Для оценки по шкалам ССВО и SOFA требуется выполнение клинического и лабораторного обследования, что позволяет охарактеризовать тяжесть ПОН.

СШ является состоянием, угрожающим жизни пациента, которое требует экстренного медицинского вмешательства. Отсрочка начала интенсивной терапии (в частности, антибактериальной) у данной группы пациентов на каждый час увеличивает вероятность летального исхода на 4-8% (по некоторым оценкам выше), поэтому лабораторная диагностика сепсиса в последние годы претерпевает качественные изменения. Одним из первоочередных диагностических мероприятий является посев крови. Вместе с тем посев крови имеет ряд серьёзных ограничений, в связи с чем его чувствительность достигает лишь 25–42%. На результат влияет предшествующая антимикробная терапия (АМТ), а отрицательный посев не гарантирует отсутствие бактериемии. Наконец, минимальное время до получения результата составляет 48 часов, что делает практически невозможным применение данного метода диагностики сепсиса в качестве основополагающего. Тем не менее, микробиологическое исследование крови и других сред абсолютно необходимо для определения этиологии и механизма развития сепсиса, обоснования выбора или смены режимов этиотропной АМТ, оценки её эффективности. С целью идентификации возбудителя в биологическом субстрате сегодня всё чаще используют молекулярно-генетические методы исследования. Полимеразная цепная реакция позволяет обнаруживать единичные копии молекул рибонуклеиновых кислот патогенных бактерий, вирусов, грибов в различных биологических жидкостях организма в течение 5–6 часов с момента забора материала на исследование. На результат исследования не оказывает влияния проводимая АМТ, что является неоспоримым преимуществом перед бактериологическими посевами крови на стерильность. Использование мультиплексных тест-систем позволяет диагностировать в ходе одной реакции сразу несколько инфекционных агентов, а проведение полимеразной цепной реакции в режиме реального времени делает возможным выявление точного числа копий генетического материала. Молекулярно-генетические методы исследования позволяют идентифицировать уровни экспрессии генов устойчивости к антибиотикам и генетические детерминанты резистентности, выявлять новые приобретённые механизмы устойчивости и проводить молекулярное типирование различных штаммов. Всё большее распространение получают методы ускоренной идентификации патогенов путём прямого белкового профилирования методом масс-спектрометрии MALDI-TOF (матрично-активированная лазерная десорбция/ионизация, от англ. «Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization»). Данные методы исследования с каждым годом всё активнее внедряют в клиническую практику, однако на данный момент они не получили должного распространения ввиду их достаточно высокой стоимости.

**Рекомендация 5.** У пациентов с СШ рекомендуется выполнить забор образцов крови и других биологических сред (из предполагаемого/доказанного источника инфекции) для микробиологической диагностики при возможности до начала антимикробной терапии с целью обеспечения максимальной чувствительности метода.

***Комментарии.*** *Для обеспечения максимальной чувствительности метода образцы крови и других биологических сред для посева или другого микробиологического исследования, по возможности, должны быть получены до начала АМТ. Если это невозможно, то кровь и другие биологические среды для микробиологического исследования должны быть взяты в течение 30 мин до введения очередной дозы антибиотика, когда концентрация препарата в крови минимальна.*

**Инструментальные диагностические исследования**

**Рекомендация 6.** У пациентов с СШ рекомендуется использовать динамические параметры для прогнозирования и контроля ответа на инфузионную терапию (тест с пассивным подниманием ног, тест с инфузионной нагрузкой, показатели вариабельности ударного объёма и пульсового давления, а также показатели эхокардиографии).

***Комментарии.*** *Программа инфузионной терапии должна строиться на основании текущей оценки волемического статуса и органной перфузии. ЧСС, ЦВД и АДс. недостаточно точно отражают волемический статус пациента. При наличии возможности для оценки восприимчивости к инфузионной терапии могут быть проведены динамические функциональные тесты, включая тест с пассивным подъёмом ног на 45° (с оценкой сопутствующих тесту изменений ударного объёма, или пульсового давления, или концентрации углекислого газа в конце выдоха (EtCO2)) и тест со стандартной инфузионной нагрузкой (3–7 мл/кг) или мини-нагрузкой (1–2 мл/кг) под контролем описанных выше параметров, а также проведена оценка динамических показателей, включая изменения ударного объёма или пульсового давления в зависимости от колебаний внутригрудного давления. Восприимчивость к инфузионной терапии диагностируется при повышении сердечного выброса после данных тестов более чем на 15%; от исходных значений, а также при исходных значениях вариаций ударного объёма и пульсового давления более 13%. Проведение вышеназванных функциональных тестов и оценка динамических параметров требуют оснащения ОРИТ специальными средствами мониторинга. При недоступности измерения сердечного выброса или ударного объёма увеличение пульсового давления более чем на 15% или EtCO2 более чем на 5% от исходных значений в результате пассивного поднятия нижних конечностей в течение 60–90 секунд может прогнозировать положительный ответ на инфузионную терапию. Вместе с тем, динамические параметры и функциональные тесты отражают лишь ранний краткосрочный ответ на инфузионную нагрузку, а их точность может быть снижена в результате воздействия ряда факторов.*

**Рекомендация 7.** С целью оперативной коррекции вазопрессорной и инотропной терапии при СШ рекомендуется использовать инвазивный мониторинг АД; при дозах норэпинефрина более 0,3 мкг/кг/мин целесообразен мониторинг АД в бедренной артерии.

***Комментарии.*** *Точность неинвазивной оценки АД (осциллометрический метод с манжетой) на фоне критических состояний может снижаться. Расхождение показателей неинвазивного мониторинга АД с данными, полученными при инвазивном измерении, более выражено при шоке. Введение артериального катетера позволяет более безопасно, воспроизводимо и непрерывно измерять АД в режиме реального времени для коррекции терапии на основании оперативной и точной информации об АД. У трети пациентов с CШ показатель АДСР. в бедренной артерии выше, чем в лучевой на 10 мм рт. ст. и более. В связи с этим в отсутствие противопоказаний (тромбоцитопения, выраженная коагулопатия) на фоне рефрактерного СШ может оказаться целесообразной катетеризация бедренной артерии. Кроме того, у пациентов с рефрактерным СШ для комплексной оценки показателей гемодинамики, прогнозирования исхода критического состояния и выбора персонализированной терапии при наличии возможности целесообразно рассмотреть вопрос о мониторинге сердечного выброса и волюметрических параметров. На фоне инвазивного мониторинга гемодинамики необходимо помнить, что артериальная катетеризация может ассоциироваться с инфекционными, ишемическими и геморрагическими осложнениями.*

**Иные диагностические исследования**

Для объективизации состояния пациентов и его контроля в динамике предлагается использовать балльную оценку состояния органов и систем. Одной из наиболее часто применяемых систем оценки органной функции является шкала SOFA (*Приложение 11*)*.*

**Рекомендация 8.** У пациентов с СШ для определения тяжести органной дисфункции рекомендуется использовать шкалу SOFA.

***Комментарии.*** *Третье международное согласительное определение сепсиса и СШ (сепсис-3) установило опасную для жизни дисфункцию органов как ключевой критерий сепсиса. Саму дисфункцию органов было предложено оценивать с помощью шкалы SOFA. Для диагностики сепсиса органная дисфункция должна быть определена как увеличение количества баллов по шкале SOFA на 2 или более от исходных значений. В то же время SSC-2021 не рекомендует применять шкалу quick SOFA (qSOFA) (Приложение 12) в противовес критериям ССВО, шкалам NEWS и MEWS в качестве единственного (изолированного) скринингового инструмента при сепсисе или СШ.*

**Лечение**

**Инфузионная терапия при септическом шоке**

**Рекомендация 9.** При СШ с целью устранения гиповолемии и купирования тканевой гипоперфузии рекомендуется незамедлительное начало инфузионной терапии кристаллоидными растворами.

***Комментарий.*** *Раннее начало терапии кристаллоидами при СШ ведёт к снижению летальности. Инфузионная терапия при сепсисе, особенно на начальном этапе лечения, должна быть персонализированной, а подход к назначению фиксированного объёма инфузии не сопровождается улучшением клинического исхода. Невозможно применить единую формулу ко всем пациентам, поскольку потребности в жидкости существенно различаются (в зависимости от источника сепсиса и существовавшей ранее сердечно-сосудистой дисфункции). В основе начальной инфузионной нагрузки при СШ должен лежать персонализированный подход. Необходима конкретизация объёма инфузии с учётом ранней оценки пульсового давления, признаков гиповолемии, динамики температуры тела, возраста и сопутствующей̆ патологии. Предлагается начинать введение жидкости с объема 7 мл/кг за 30–60 минут на фоне тщательного наблюдения за пациентом (реакция гемодинамики, темпа диуреза, состояния газообмена). В случае усиления тахипноэ или снижения сатурации следует уменьшить темп инфузионной терапии, и наоборот, следует рассмотреть вопрос об увеличении скорости инфузии, если сохраняются признаки гипоперфузии, а функция дыхания не нарушена.*

**Рекомендация 10.** При СШ для инфузионной терапии первой линии с целью устранения гиповолемии рекомендуются сбалансированные кристаллоидные растворы.

***Комментарии.*** *Выбор оптимального кристаллоидного раствора остаётся предметом дискуссий. Традиционно для инфузионной терапии применяли 0,9% раствор натрия хлорида. Однако известно, что использование больших объёмов 0,9% раствора натрия хлорида связано с риском осложнений, таких как гиперхлоремический ацидоз, ОПП, гиперпродукция провоспалительных цитокинов. Исходя из этого в инфузионной терапии СШ более предпочтительны сбалансированные растворы. Сбалансированным считается изотонический кристаллоидный раствор, содержащий компоненты, которые могут восстановить и поддерживать водно-электролитный баланс и кислотно-основное состояние за счёт соединений, замещающих слабые кислоты (ранее часто обозначаемых как «предшественники бикарбоната») и полностью подвергающихся метаболизму (сукцинат, малат, глюконат, лактат, ацетат,). Важной характеристикой сбалансированных кристаллоидов является пониженная концентрация ионов хлорида (обычно менее 110 ммоль/л) по сравнению с 0,9% раствором натрия хлорида (концентрация хлорида 154 ммоль/л при нормальной концентрации в плазме 95–105 ммоль/л) и, таким образом, близкий к физиологическому показатель разности сильных ионов (SID 24–29 ммоль/л). Последний рассчитывается как разность сNa+ – cCl–.*

**Рекомендация 11.** При СШ не рекомендуется использовать растворы гидроксиэтилкрахмала.

***Комментарии.*** *В рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) и мета-анализах, сравнивающих препараты гидроксиэтилкрахмала и кристаллоиды, было достоверно выявлено, что использование гидроксиэтилкрахмала в значительной степени увеличивает риск ОПП, заместительной почечной терапии (ЗПТ) и частоты летальных исходов.*

**Рекомендация 12.** При СШ не рекомендуется использовать растворы желатина для инфузионной терапии с целью устранения гиповолемии.

***Комментарии.*** *Доказательств эффективности и безопасности использования препаратов на основе желатина при СШ в сравнении с кристаллоидами на сегодняшний день не существует. В одном из мета-анализов при косвенном сравнении эффектов препаратов на основе желатина и кристаллоидов не было обнаружено разницы в летальности. В другом мета-анализе, сравнивающем препараты желатина и сбалансированные кристаллоиды, было обнаружено, что в группе желатина повышена частота ОПП и ЗПТ. Также было выявлено, что использование инфузии препаратов желатина при гиповолемии может провоцировать анафилаксию и нарушения системы гемостаза.*

**Рекомендация 13.** У пациентов с СШ не рекомендуется рутинное использование препаратов альбумина в качестве инфузионной среды для коррекции гиповолемии.

***Комментарии.*** *Альбумин с молекулярной массой до 67 кДа способен более эффективно поддерживать онкотическое давление плазмы крови по сравнению с кристаллоидами. При использовании в ходе начальной терапии СШ он не даёт преимуществ перед кристаллоидами в качестве инфузионной среды для лечения СШ. В последние годы опубликовано два исследования и два мета-анализа по данной проблеме. Кокрейновский обзор, включающий РКИ по сравнению эффективности кристаллоидов и альбумина, не выявил значимой разницы по 30- и 90-дневной летальности, а также по частоте ОПП, требующей выполнения ЗПТ. В крупном клиническом исследовании ALBIOS не получено различий в летальности в обеих группах в 28-дневный и 90-дневный период, также не было разницы по риску органных дисфункций, количеству дней без ИВЛ и применению вазопрессоров.*

*Учитывая отсутствие достоверных данных о пользе альбумина у пациентов с СШ, высокую стоимость и ограниченную доступность препарата, мы предлагаем не использовать альбумин без соответствующих показаний в качестве инфузионной среды для начальной интенсивной терапии СШ.*

**Рекомендация 14.** При СШ рекомендуется применение альбумина у тех пациентов, которые получили большие объёмы кристаллоидов, с целью поддержания онкотического давления плазмы крови и коррекции гипоальбуминемии.

***Комментарии*.** *Рекомендация по назначению альбумина у пациентов, получавших большие объёмы кристаллоидов, опирается на данные, демонстрирующие более высокое АД и давления наполнения, а также снижение гидробаланса при использовании альбумина. В качестве определения «большого объёма» кристаллоидов предлагается использовать порог суточного кумулятивного баланса, превышающий 5% от реальной массы тела, то есть более 50 мл/кг за первые 24 часа (например, достигнутый кумулятивный суточный гидробаланс для пациента массой 75 кг, превышающий +3750 мл). Дополнительным ориентиром для назначения альбумина в сочетании с «большим объёмом кристаллоидов» при СШ является быстрое снижение концентрации альбумина в плазме крови (более 10 г/л) за первые сутки и альбумин крови менее 30 г/л.*

**Рекомендация 15.** У пациентов с СШ рекомендуется трансфузия эритроцитарной взвеси или эритроцитарной массы при снижении концентрации гемоглобина менее 70 г/л. Исключение могут составлять пациенты с ишемией миокарда и острым коронарным синдромом, гипоксемией и повреждением головного мозга, у которых в качестве порога для трансфузии может быть концентрация гемоглобина менее 90 г/л.

***Комментарии.*** *В исследовании The Transfusion Requirements in Septic Shock – Показания к переливанию крови при СШ (TRISS) изучался порог концентрации гемоглобина для назначения гемотрансфузии 70 г/л по сравнению с 90 г/л у 1005 пациентов с СШ после поступления в ОРИТ. Результаты показали схожую 90-дневную летальность и частоту ишемических осложнений, с меньшим количеством трансфузий в группе с более низким порогом концентрации гемоглобина. Требования к переливанию крови в исследовании Critical Care (TRICC), в котором сравнивались рестриктивный (концентрация гемоглобина не менее 70 г/л) и либеральный (концентрация гемоглобина не менее 100 г/л) подходы к гемотрансфузии у пациентов ОРИТ, не продемонстрировали различий в первичном исходе (30-дневная летальность). В подгруппе пациентов с сепсисом или СШ 30-дневная летальность была одинаковой в двух группах. Обновленный мета-анализ также не показал разницы в 28-дневной летальности.*

**Поддержание среднего артериального давления при септическом шоке**

**Рекомендация 16.** У пациентов с СШ, получающих вазопрессорную терапию, рекомендуется поддерживать показатель АДСР. выше 65 мм рт. ст. в качестве целевого значения уровня безопасной перфузии органов.

***Комментарии.*** *АДср. является ключевой детерминантой перфузии и системного давления наполнения, которые определяют венозный возврат и сердечный выброс. В РКИ, изучавших пациентов с СШ, сравнивали группы пациентов с целевыми значениями АДСР. 65–70 мм рт. ст. и 80–85 мм рт. ст. В ходе этих исследований не удалось выявить различия в летальности, однако в подгруппе с более высокими целевыми значениями АД на 10,5% реже приходилось прибегать к использованию заместительной почечной терапии при наличии в анамнезе хронической артериальной гипертензии. В то же время, в подгруппе более высокого целевого значения АД чаще наблюдали пароксизмы фибрилляции предсердий. Мета- анализ двух РКИ не выявил снижения летальности у пациентов с СШ при поддержании более высокого АДСР. (RR 1,05; 95% CI 0,90-1,23). В недавнем РКИ сравнили две группы пациентов с СШ 65 лет и старше. В первой группе допускался уровень АДСР. 60–65 мм рт. ст., во второй группе целевое значение АДСР. определялось лечащим врачом. В первой группе среднее значение АДСР. составило 66,7 мм рт. ст., во второй группе – 72,6 мм рт. ст. Суммарная доза вазопрессоров и продолжительность их применения в первой группе были значительно меньше. 90-дневная летальность в группах оказалась сопоставимой (41,0% и 43,8%).*

**Рекомендация 17.** У пациентов с СШ рекомендуется начинать введение вазопрессоров в периферическую вену для поддержания АДСР. до последующего обеспечения центрального венозного доступа.

***Комментарии.*** *Немедленное назначение вазопрессоров для восстановления АД является неотъемлемым компонентом терапии СШ. Вазопрессоры традиционно назначаются через центральный венозный доступ из-за опасений экстравазации, местной ишемии тканей и повреждения при периферическом введении. Однако процесс обеспечения доступа к центральным венам может занимать достаточно много времени и требует специального оборудования и обучения, что приводит к отсроченному началу введения вазопрессоров. В небольшом исследовании (n=263) пациенты случайным образом распределялись в группы периферического или центрального венозного доступа. Потребность в вазопрессорах была показанием к венозному доступу у 70% пациентов. Частота серьёзных осложнений, связанных с катетеризацией, была выше у пациентов, рандомизированных в группу периферического введения, без существенной разницы в частоте незначительных осложнений. Наиболее частыми осложнениями периферического венозного доступа были технические проблемы с установкой катетера. Почти половина пациентов, отнесенных к группе периферического доступа, не нуждалась в последующей катетеризации центральной вены. Другие авторы также показали, что в ряде случаев СШ можно избежать катетеризации центральной вены. Введение вазопрессоров через периферические внутривенные катетеры в течение периода до 6 часов в целом безопасно. Недавний систематический обзор показал, что экстравазация произошла у 3,4% (95% ДИ 2,5–4,7%) пациентов, у которых не было зарегистрировано эпизодов некроза тканей или ишемии конечностей. В большинстве исследований сообщалось об отсутствии необходимости в активном лечении экстравазации, а систематический обзор заключает, что у большинства пациентов, у которых наблюдаются экстравазации, нет долгосрочных последствий. Мета-анализ показал, что 85% зарегистрированных случаев экстравазации происходили, когда вазопрессоры вводили через катетер, расположенный дистальнее кубитальной ямки. Возникновение местного повреждения тканей может быть более вероятным при их длительном применении. Результаты этой работы подтверждают, что введение вазопрессоров в течение короткого периода времени (<6 часов) в хорошо установленный периферический катетер проксимальнее кубитальной ямки несёт невысокий риск местного повреждения тканей.*

*Время до начала введения вазопрессоров может быть короче, если используется периферический доступ. Анализ исследования ARISE показал, что 42% пациентов получали вазопрессоры через периферический катетер с более коротким временем до начала их введения (2,4 [1,3–3,9] против 4,9 ч [3,5–6,6], p <0,001). Более того, большинство пациентов, которым вводили вазопрессоры через периферический доступ, достигали АДСР. >65 мм рт. ст. в течение 1 часа. Задержка начала введения вазопрессоров и достижения АДСР. 65 мм рт. ст. была ассоциирована с повышенной летальностью.*

**Рекомендация 18.** У пациентов с СШ для восстановления АДСР. рекомендуется использовать норэпинефрин в качестве препарата первой линии вазопрессорной терапии.

***Комментарии.*** *Норэпинефрин рекомендован в качестве препарата выбора вазопрессорной поддержки у пациентов с СШ. Действие норэпинефрина опосредуется через α1- и β1- рецепторы, при этом практически не оказывая влияния на увеличение частоты сердечных сокращений. Помимо этого, норэпинефрин стимулирует венозную вазоконстрикцию, что позволяет мобилизовать значительную часть крови, увеличивая венозный возврат и преднагрузку. Стимуляция β1-рецепторов повышает сократительную способность миокарда, способствуя увеличению ударного объёма. Вышеописанные эффекты норэпинефрина в совокупности увеличивают диастолическое АД, улучшая тем самым перфузионное давление в коронарных артериях. Инфузия норэпинефрина должна быть начата как можно раньше у пациентов с СШ и гипотензией (АДСР.<65 мм рт. ст.), поскольку длительность гипотензии является одним из основных факторов неблагоприятного исхода. Задержка с введением норэпинефрина ассоциируется со значительным увеличением 30-дневной летальности.*

**Рекомендация 19.** У пациентов с СШ, сопровождающимся нарушением сократительной способности миокарда, для восстановления АДСР. рекомендуется применение эпинефрина в качества вазопрессорного препарата второй линии.

***Комментарии.*** *Эпинефрин — препарат выбора второй линии вазопрессорной поддержки при рефрактерном СШ и высоких дозах норэпинефрина (более 0,5 мкг/кг/мин у пациентов без выраженной тахикардии) и/или его недоступности. Эпинефрин представляет собой мощный агонист β1-рецепторов миокарда с менее значительным эффектом на а1- и β2-рецепторы сосудов. В низких дозах эпинефрин опосредует свою активность преимущественно через β1- рецепторы, что сопровождается увеличением сократительной способности миокарда и снижением системного сосудистого сопротивления. Высокие дозы оказывают значительное влияние на а1-рецепторы, тем самым увеличивая системное сопротивление и сердечный выброс. Тем не менее, введение препарата в высоких дозах может сопровождаться увеличением риска осложнений в виде аритмий и нарушений спланхнического кровообращения. Стоит отметить, что крупное рандомизированное слепое исследование, сравнивающее норэпинефрин и эпинефрин у пациентов с СШ, не выявило различий в показателях 90- дневной летальности (HR 0,88; 95% ДИ 0,63–1,25) и количества дней без вазопрессоров. Отсутствие данных о преимуществе использования эпинефрина над норэпинефрином даёт возможность рекомендовать последний в качестве препарата выбора первой линии вазопрессорной поддержки у пациентов с СШ. Эпинефрин может быть использован при развитии рефрактерного СШ, сопровождающегося миокардиальной дисфункцией.*

**Рекомендация 20.** У пациентов с СШ и септической кардиомиопатией, сопровождающейся тканевой гипоперфузией, в целях инотропной поддержки рекомендуется дополнить терапию норэпинефрином препаратами добутамина либо эпинефрина.

***Комментарии.*** *Сепсис-индуцированная дисфункция миокарда считается основным фактором нестабильности гемодинамики и ассоциируется с ухудшением исходов у пациентов с СШ. Инотропная терапия может использоваться после адекватного восполнения гиповолемии у пациентов со стойкой гипоперфузией и дисфункцией миокарда, которые проявляются уменьшением сердечного индекса менее 2,5 л/мин/м2 и фракции изгнания менее 35%, снижением насыщения гемоглобина крови из центральной вены кислородом (ScvO2) менее 70%, повышением веноартериальной разности парциального давления углекислого газа (Pv–aCO2) более 6 мм рт. ст., гиперлактатемией более 2 ммоль/л. Добутамин и эпинефрин — наиболее часто используемые инотропные препараты. Нет данных, подтверждающих превосходство добутамина над эпинефрином. При косвенном сравнении добутамина и эпинефрина мета-анализ не выявил явного влияния какого-либо из этих препаратов на летальность (OR 1,18; 95% ДИ 0,47–3,97). Оба препарата следует отменить при отсутствии улучшения перфузии или при развитии побочных эффектов.*

**Рекомендация 21.** При СШ и септической кардиомиопатии, сопровождающейся тканевой гипоперфузией, не рекомендуется использовать левосимендан с целью инотропной поддержки.

***Комментарии.*** *Левосимендан является препаратом, повышающим чувствительность сократительных элементов миокарда к кальцию. Левосимендан обладает инотропными и сосудорасширяющими свойствами. Мета-анализ трех РКИ (n=781) показал, что левосимендан по сравнению с отсутствием инотропной поддержки не влиял на летальность (RR 0,87; 95% ДИ 0,59–1,28). Данные исследования LeoPARDS (n = 515) продемонстрировали, что применение левосимендана по сравнению с отсутствием инотропной поддержки было ассоциировано с более низкой вероятностью успешного прекращения ИВЛ и более высоким риском наджелудочковой тахиаритмии. Мета-анализ семи РКИ, сравнивающих левосимендан и добутамин, показал, что левосимендан не имел преимуществ перед добутамином у взрослых с сепсисом в отношении летальности (OR 0,80; 95% ДИ 0,48, 1,33; p=0,39).*

**Антимикробная терапия и санация источника инфекции при септическом шоке**

Раннее назначение соответствующих противомикробных препаратов — одно из наиболее эффективных вмешательств по снижению летальности пациентов с СШ.

Следовательно, введение противомикробных препаратов пациентам с СШ должно рассматриваться как неотложная помощь. Тем не менее, необходимость введения противомикробных препаратов как можно раньше должна быть сбалансирована с учётом потенциального вреда, связанного с назначением ненужной и избыточной АМТ пациентам без инфекции. К ним относятся ряд нежелательных явлений, таких как ранние аллергические реакции, поздние T-лимфоцитарные реакции, реакции гиперчувствительности, повреждение почек, тромбоцитопения, инфекция, вызываемая *Clostridioides difficile* и резистентность к противомикробным препаратам. Точная диагностика сепсиса является сложной задачей, поскольку сепсис может протекать без выраженных клинических проявлений, а некоторые характерные для него симптомы оказываются проявлениями неинфекционных процессов.

**Антимикробная терапия при септическом шоке**

**Рекомендация 22.** У пациентов с СШ рекомендуется начать внутривенное введение антибактериальных и/или антифунгальных и/или противовирусных лекарственных препаратов в пределах одного часа после постановки диагноза СШ.

***Комментарии.*** *В исследовании, включившем 49331 пациента, получавших вазопрессоры, из 149 больниц Нью-Йорка, было установлено, что каждый час задержки АМТ от момента поступления увеличивал шанс летального исхода в 1,04 раза p < 0,001 (95% CI, 1,05−1,09). В ходе исследования, проведенного в одной из клиник Северной Калифорнии, в которое включили 35.000 пациентов, было установлено, что каждый дополнительный час от момента поступления в приёмное отделение до введения первой дозы антимикробного препарата (АМП) увеличивал летальность пациентов с СШ в 1,14 раза. Стремясь к максимально раннему назначению антибиотиков при подозрении на сепсис, следует оценивать потенциальные риски, связанные с необоснованным введением АМП пациентам без инфекции, такие как реакции гиперчувствительности, почечное повреждение, тромбоцитопения, клостридиальные инфекции, а также рост резистентности микрофлоры.*

**Рекомендация 23.** У пациентов с СШ не рекомендуется ориентироваться на концентрацию прокальцитонина крови для принятия решения о начале противомикробной терапии. Измерение концентрации прокальцитонина в динамике в сочетании с клинической оценкой пациента рекомендуется использовать для решения вопроса о прекращении антибактериальной терапии СШ.

***Комментарии.*** *Согласно мета-анализу 30 исследований, в который были включены в общей сложности 3244 пациента, чувствительность повышения концентрации прокальцитонина при сепсисе у пациентов в критических состояниях составила 77%, специфичность – 79%. В трех РКИ сравнивали протокол назначения антибиотиков, основанный на определении концентрации прокальцитонина, и повседневную клиническую практику (n = 1769). Мета-анализ не выявил различий в краткосрочной летальности, продолжительности пребывания в ОРИТ и длительности стационарного лечения. Кроме того, максимальная концентрация прокальцитонина достигается лишь к концу первых суток от начала системного воспаления бактериального генеза, поэтому руководствоваться этим показателем при начале АМТ СШ нецелесообразно. Вместе с тем, исследования последних лет и систематический обзор, обобщающий их результаты, показывают, что измерение концентрации прокальцитонина в динамике при инфекции и сепсисе в ОРИТ для решения вопроса о прекращении антибактериальной терапии сокращает её длительность и улучшает клинический исход. В связи с этим для решения вопроса о прекращении антибактериальной терапии сепсиса и СШ на фоне адекватной санации очага инфекции предлагается использовать измерение прокальцитонина в сочетании с клинической оценкой пациента. Прекращение АМТ возможно при снижении концентрации прокальцитонина в динамике на 50–90 % по сравнению с пиковым зарегистрированным значением при условии явного улучшения общего состояния пациента. С учётом периода полувыведения прокальцитонина исследование его концентрации целесообразно повторять в динамике каждые 3–4 дня.*

**Рекомендация 24.** У пациентов с СШ рекомендуется оценивать факторы риска инфекций, вызванных резистентными штаммами микроорганизмов, для назначения эмпирической АМТ.

***Комментарии.*** *Стремясь к максимально раннему началу адекватного лечения при СШ, в большинстве случаев клиницисты сталкиваются с необходимостью эмпирического назначения АМП. В таких ситуациях выбирать режим АМТ следует с учётом наличия у пациента факторов риска инфицирования возбудителями с повышенной антибиотикорезистентностью (Приложения 5 и 6). Факторы риска резистентной микрофлоры сформулированы в целом ряде работ.*

*Факторы риска инфекций, вызванных метициллин-резистентным золотистым стафилококком (MRSA):*

* *Высокая распространённость MRSA в отделении;*
* *Предшествующая (в течение 3 месяцев) госпитализация;*
* *Недавнее применение антибиотиков широкого спектра (фторхинолоны, в меньшей степени цефалоспорины III–IV поколения);*
* *Наличие внутрисосудистого катетера;*
* *Назальное носительство MRSA;*
* *Внутривенная наркомания;*
* *Наличие трофических язв или пролежней.*

*Факторы риска развития инфекций, вызванных энтеробактериями-продуцентами бета- лактамаз расширенного спектра действия (БЛРС):*

* *Госпитализация в течение предшествующих 3 месяцев;*
* *Назначение антибиотиков по любому поводу в течение предшествующих 3 месяцев;*
* *Пребывание в учреждениях длительного ухода (дом престарелых, дом ребенка, хоспис).*

*Факторы риска инфекций, вызванных полирезистентной P. aeruginosa:*

* *Длительное нахождение в ОРИТ;*
* *Предшествующая терапия цефалоспоринами, фторхинолонами и карбапенемами;*
* *ИВЛ > 4 сут;*
* *Стернотомия;*
* *Наличие бронхоэктазов, муковисцидоза;*
* *Наличие уретрального катетера.*

*Факторы риска инфекций, вызванных карбапенем-резистентными энтеробактериями:*

* *Предшествующая терапия карбапенемами;*
* *Высокая распространённость карбапенеморезистентных энтеробактерий в отделении, где находится пациент;*
* *Колонизация кишечника пациента карбапенем-резистентными энтеробактериями.*

**Рекомендация 25.** У пациентов с СШ с высоким риском MRSA для эмпирической АМТ рекомендуется использовать противомикробные препараты, обладающие активностью против MRSA.

***Комментарии.*** *На долю MRSA приходится около 5% в этиологической структуре инфекций у пациентов в критических состояниях. Вероятность выделения MRSA варьирует от 2% в Восточной Европе до 10% в Северной Америке и в значительной мере зависит от наличия у пациента индивидуальных факторов риска инфицирования, к которым относят инфицирование или колонизацию MRSA в анамнезе, недавнее парентеральное применение антибиотиков, рецидивирующие инфекции кожи и мягких тканей, наличие инвазивных устройств, гемодиализ и тяжесть заболевания. Установлено, что отсроченное более чем на 24-48 ч назначение адекватной АМТ пациентам с доказанной MRSA-этиологией инфекции сопряжено с увеличением летальности.*

**Рекомендация 26.** У пациентов с СШ с низким риском MRSA не рекомендуется использовать для назначения эмпирической АМТ противомикробные препараты с охватом MRSA.

***Комментарии.*** *В случае получения результатов микробиологических исследований, не подтверждающих этиологическую роль MRSA, «излишние» антимикробные препараты могут быть отменены.*

**Рекомендация 27.** При СШ и высоком риске инфицирования микроорганизмами с множественной устойчивостью для эмпирической АМТ рекомендуется применение комбинации противомикробных препаратов, активных в отношении грамотрицательной флоры.

***Комментарии.*** *Поскольку во многих регионах возросла частота выделения полирезистентных грамотрицательных микроорганизмов, и установлена связь между поздним началом адекватной АМТ и неблагоприятным прогнозом, при СШ зачастую требуется комбинированное лечение. На этапе эмпирической АМТ выбор антибиотиков зависит от локальной распространённости резистентных микроорганизмов и тяжести заболевания (Приложения 5-7). После получения результатов микробиологических исследований необходимость в комбинированной терапии уменьшается, за исключением случаев инфекций, вызванных высокорезистентными микроорганизмами. Факторами, побуждающими к назначению комбинированной АМТ, являются доказанное инфицирование или колонизация резистентными организмами на протяжении предшествующего года, высокая локальная распространённость резистентной микрофлоры, нозокомиальное инфицирование, применение антибиотиков широкого спектра в предшествующие 90 дней, применение селективной деконтаминации желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), посещение стран с высокой распространённостью полирезистентных возбудителей или госпитализация во время зарубежной поездки в предшествующие 90 дней. У пациентов с незначительным риском инфицирования полирезистентными микроорганизмами предлагается назначать один препарат для эмпирической АМТ, поскольку комбинированное лечение в таких ситуациях, не улучшая результаты, способствует развитию нежелательных явлений, таких как прямая токсичность, клостридиальные инфекции и антибиотикорезистентность.*

**Рекомендация 28.** У пациентов с СШ при наличии данных о возбудителе и чувствительности к АМТ рекомендуется своевременная деэскалация АМТ.

***Комментарии.*** *В фазе таргетной терапии, когда известны возбудитель (микробы) и чувствительность, редко необходим охват грамотрицательной флоры двумя препаратами, за исключением пациентов с высокорезистентными микроорганизмами.*

**Рекомендация 29.** При СШ после введения нагрузочной дозы рекомендуется проводить пролонгированную инфузию бета-лактамов для поддержания терапевтической концентрации препарата.

***Комментарии.*** *При сепсисе и СШ фармакокинетические параметры бета-лактамных антибиотиков претерпевают существенные изменения, что приводит к созданию субтерапевтических концентраций. В отличие от интермиттирующего назначения, предполагающего введение каждой дозы менее чем за 30 мин, пролонгированная инфузия антибиотиков продолжительностью более половины интервала дозирования, способна поддерживать постоянную концентрацию бета-лактамов. Два мета-анализа пришли к заключению о том, что пролонгированные инфузии бета-лактамов приводят к снижению летальности (RR 0,70; 95% CI 0,57-0,87). При назначении пролонгированных инфузий антибиотиков следует принимать во внимание их стабильность и фармакологическую совместимость с параллельно вводимыми препаратами. Для быстрого достижения эффективной концентрации бета-лактамов необходимо введение нагрузочной дозы.*

**Рекомендация 30.** У пациентов с СШ с высоким риском грибковых инфекций рекомендуется назначить противогрибковую терапию.

***Комментарии.*** *Грибковый сепсис и СШ часто встречаются в ОРИТ и ассоциируются с неблагоприятными результатами лечения. В ряде обсервационных исследований высказано предположение, что незамедлительное назначение эффективной эмпирической антифунгальной терапии может привести к снижению летальности. В то время как назначение эмпирической противогрибковой терапии не приводит к улучшению результатов лечения в общей популяции пациентов с сепсисом или СШ, она может оказаться полезной у пациентов, имеющих факторы риска грибковых инфекций. Риск инвазивного микоза повышен при политопной колонизации грибами рода Candida, увеличении бета-D- глюкана плазмы, нейтропении, иммуносупрессии, тяжести заболевания с высоким баллом по APACHE II, длительном пребывании в ОРИТ, наличии центрального венозного катетера и других внутрисосудистых устройств, у инъекционных наркоманов, при проведении тотального парентерального питания, назначении антибиотиков широкого спектра, при перфорациях ЖКТ и несостоятельности анастомозов, при проведении экстренных операций на ЖКТ и гепатобилиарной системе, у пациентов с ОПН и на гемодиализе, при тяжёлых ожогах. Выбор препарата для эмпирической антифунгальной терапии зависит от ряда факторов, включающих особенности основного и сопутствующих заболеваний, колонизацию или инфицирование грибами в анамнезе, предшествующее применение антимикотиков, потенциальную токсичность и возможные лекарственные взаимодействия.*

**Контроль источника инфекции**

**Рекомендация 31.** У пациентов с СШ рекомендуется быстрое выявление или исключение хирургических причин с реализацией всех необходимых вмешательств контроля источника инфекции, как только это будет возможно.

***Комментарии.*** *Санация очага инфекции является одним из ключевых принципов ведения пациентов с сепсисом и СШ. К санирующим мероприятиям относят дренирование абсцессов, удаление некротизированных тканей, удаление инфицированных устройств, прекращение продолжающейся микробной контаминации. По данным обсервационных и небольших РКИ, адекватная санация очагов инфекции приводила к увеличению выживаемости. Санацию очага следует выполнять тотчас после стабилизации состояния пациента. В ряде исследований было установлено, что санация очага инфекции должна быть проведена в течение 6-12 часов. Более продолжительные попытки стабилизации пациентов с СШ до санации очага нецелесообразны. Основные принципы хирургического лечения при сепсисе изложены в Приложении 9.*

**Рекомендация 32.** У пациентов с СШ с целью контроля источника инфекции рекомендуется удалить устройства для внутрисосудистого доступа, которые являются источником сепсиса, после того как будет установлен другой сосудистый доступ.

***Комментарии.*** *Удаление потенциально инфицированных сосудистых катетеров рассматривают как один из способов санации очага инфекции. Следует удалить внутрисосудистое устройство, с высокой вероятностью являющееся источником сепсиса, после обеспечения альтернативного сосудистого доступа. Консервативное ведение инфекций, связанных с туннелированными катетерами, допустимо только при отсутствии СШ и фунгемии.*

**Респираторная терапия при септическом шоке**

Респираторная поддержка в различных режимах является методом временного протезирования функции внешнего дыхания, обеспечивает поддержание газообмена в лёгких, снижает работу дыхания и предоставляет время для восстановления функций лёгких. У некоторых пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) можно поддерживать адекватный газообмен в лёгких при спонтанном дыхании с ингаляцией кислорода и положительным конечно-экспираторным давлением, либо посредством использования различных неинвазивных методов респираторной поддержки. Тем не менее, данные многоцентровых когортных исследований показывают, что большинство пациентов с ОРДС нуждаются в инвазивной вспомогательной или полностью управляемой ИВЛ.

**Рекомендация 33.** При СШ рекомендуется использовать пошаговый подход в выборе методов респираторной терапии для улучшения результатов лечения.

***Комментарии.*** *При ОРДС лёгкой или умеренной степени тяжести возможно использование высокопоточной оксигенации (ВПО), при тяжёлом (и в ряде случаев умеренном) ОРДС показана интубация трахеи и инвазивная ИВЛ (Приложение 8). Следует отметить, что в трёх РКИ, которые руководствуются этой рекомендацией, были включены пациенты с использованием критериев Американо-Европейской согласительной конференции по ОРДС, тогда как в SSC-2021 используются Берлинские дефиниции 2012 года и термины лёгкий, умеренный и тяжёлый ОРДС (PaO2/FiO2 ≤ 300, ≤ 200 и ≤ 100 мм рт. ст. соответственно). В этих трёх РКИ сравнивали стратегию инвазивной протективной ИВЛ с низким дыхательным объёмом и ограничением давления плато со стратегией, использующей более высокий дыхательный объём и давление плато; объединённые данные свидетельствуют о снижении летальности (RR 0,83; 95% ДИ 0,70–0,97) и большем количестве дней без ИВЛ (MD 1,8 дня; 95% ДИ 0,35–3,25) у пациентов с протективной вентиляцией.*

**Рекомендация 34.** У пациентов с СШ для улучшения оксигенации рекомендуется использовать стратегию вентиляции с низким дыхательным объёмом (6–8 мл/кг предсказанной массы тела).

***Комментарии.*** *Исследование стратегии ограничения объёма и давления показало абсолютное снижение летальности у пациентов с ОРДС, находящихся на ИВЛ с дыхательным объёмом (ДО) 6 мл/кг и давлением плато ≤30 см вод. ст. на 9% по сравнению с ИВЛ с ДО 12 мл/кг. Последующий анализ этого исследования продемонстрировал увеличение концентрации провоспалительных цитокинов при использовании ДО 12 мл/кг предсказанной массы тела (ПМТ) по сравнению с ДО 6 мл/кг ПМТ. Ещё одно обсервационное исследование показало повышение частоты развития ОРДС при увеличении ДО более 9 мл/кг ПМТ. Мета-анализ исследований ИВЛ продемонстрировал снижение частоты развития вентилятор- ассоциированной пневмонии, ателектазов и летальности при использовании ДО 6 мл/кг ПМТ по сравнению с большими ДО.*

**Рекомендация 35.** У пациентов с СШ и тяжёлым ОРДС для улучшения оксигенации рекомендуется использовать давление плато, не превышающее 30 см вод. ст.

***Комментарии.*** *В трёх РКИ сравнивали стратегию низкого дыхательного объёма и ограниченного давления плато со стратегией, использующей более высокий дыхательный объём и давление плато; объединённые данные свидетельствуют о снижении летальности (RR 0,83; 95% ДИ 0,70–0,97) и большем количестве дней без ИВЛ (MD 1,8 дня; 95% ДИ 0,35–3,25) у пациентов с низким давлением плато. Систематический обзор, в который вошли пять РКИ, также выявил взаимосвязь между давлением плато и летальностью. Рекомендация подтверждается данными крупного международного обсервационного исследования LUNGSAFE, в котором сообщается, что давление плато коррелирует с летальностью; однако связь между данными показателями не была очевидна, когда давление плато было ниже 20 см вод. ст. Вторичный анализ пяти обсервационных исследований выявил пороговое значение давления плато 29 см вод. ст., выше которого повышается риск неблагоприятного исхода. В связи с этим рекомендуется, чтобы верхний предел давления плато был менее 30 см вод. ст.*

**Рекомендация 36.** У пациентов с СШ и ОРДС для улучшения оксигенации рекомендуется оценить целесообразность проведения манёвра рекрутирования альвеол и осуществить подбор оптимального положительного давления в конце выдоха (ПДКВ).

***Комментарии.*** *При решении вопроса о соотношении польза/вред при применении манёвров рекрутирования альвеол и настройки ПДКВ следует учитывать потенциальную способность альвеол к рекрутменту и показатели гемодинамики, при этом на фоне СШ может быть более предпочтительным восходящее титрование ПДКВ с его постепенным увеличением под контролем мониторинга дыхания и кровообращения. Соотношение вред/польза от применения ПДКВ зависит от объёма лёгочной ткани, которая может быть рекрутирована; вместе с тем, у пациентов с ОРДС рекрутабельность альвеол значимо варьирует. Увеличение ПДКВ у пациентов с рекрутабельными лёгкими открывает коллабированные альвеолы, снижая циклическое открытие-закрытие альвеол при вдохе-выдохе (ателектотравму), тем самым уменьшая риск вентилятор-ассоциированного повреждения лёгких. Напротив, у пациентов с низкой способностью альвеол к рекрутменту значимое повышение ПДКВ и/или манёвр рекрутирования альвеол увеличивают перерастяжение альвеол, приводя к усилению вентилятор-ассоциированного повреждения лёгких. Потребность в рекрутировании с высоким ПДКВ ассоциируется с увеличением 28-дневной летальности (RR 1,12; 95% ДИ 1,00–1,25).*

**Адъювантная терапия при септическом шоке**

**Рекомендация 37.** При рефрактерном СШ, когда потребность в вазопрессорной терапии в пересчёте на дозу норэпинефрина (норадреналиновый эквивалент) превышает 0,5 мкг/кг/мин и сохраняется более 12 часов на фоне отсутствия чувствительности к инфузионной нагрузке, рекомендуется рассмотреть применение адъювантной гемодинамической терапии.

***Комментарии.*** *Мы предлагаем следующие критерии рефрактерного СШ:*

1. *Потребность в вазопрессорной поддержке в дозе более 0,5 мкг/кг/мин норадреналинового эквивалента для поддержания АДСР. более 65 мм рт. ст. на протяжении более 12 часов.*
2. *Отсутствие чувствительности к инфузионной нагрузке, определяемой общепринятыми методами.*

*Также мы предлагаем обращать внимание на следующие признаки, которые ассоциируются с рефрактерным СШ:*

1. *Устойчивая гиперлактатемия или сниженный клиренс лактата в условиях отсутствия тяжёлой дисфункции печени, дефицита тиамина, применения эпинефрина и лактат-содержащих растворов.*
2. *Устойчивый метаболический лактат-ацидоз, плохо устраняемый инфузионной терапией, вазопрессорной и инотропной поддержкой.*
3. *Выраженная диастолическая гипотензия (АДДИАСТ. менее 50 мм рт. ст. в отсутствие дисфункции аортального клапана).*
4. *Устойчивые микроциркуляторные нарушения, рефрактерные к проводимой терапии.*
5. *Глобальное повышение сосудистой проницаемости / капиллярная утечка.*
6. *Синдром аккумуляции жидкости – увеличение кумулятивного гидробаланса параллельно с прогрессирующим ухудшением органной функции.*

*При ведении пациента с рефрактерным СШ большое значение может иметь фазовый персонализированный подход ROSE с ежедневным расчётом кумулятивного гидробаланса (или взвешиванием пациента), оценкой динамики сосудистой утечки и риска синдрома накопления жидкости, а также уточнения индивидуального профиля гемодинамических и метаболических нарушений. Уточнению характера расстройств и персонализации терапии может способствовать комплексный инвазивный мониторинг гемодинамики, в частности, на основании транспульмональной термодилюции и эхокардиография. В терапии рефрактерного СШ предлагается применять препараты с вазопрессорным эффектом и некатехоламиновым механизмом действия, включая глюкокортикоиды и аналоги вазопрессина.*

**Рекомендация 38.** У пациентов с рефрактерным СШ с целью стабилизации гемодинамики рекомендуется болюсное внутривенное введение гидрокортизона в дозе 50 мг с последующей инфузией 200 мг/сут в течение 3–5 дней с постепенным снижением дозировки.

***Комментарии.*** *За последние годы были опубликованы результаты трёх РКИ, мета-анализ которых показал, что кортикостероиды способны ускорять разрешение СШ (MD 1,52 дня; 95% CI 1,71-1,32). На фоне назначения кортикостероидов было также выявлено увеличение количества дней без вазопрессоров (MD 1,5 дня; 95% CI 0,8-3,11), однако кортикостероиды способствовали развитию нейромышечной слабости (RR 1,21; 95% CI 1,01-1,45) и не оказывали отчётливого влияния на летальность. В опубликованных РКИ использовали дозу 200 мг гидрокортизона в день, по 50 мг каждые 6 часов, разделённую на несколько введений, либо в виде непрерывной инфузии, позволяющей снизить частоту побочных эффектов. Предложено начинать введение гидрокортизона в тех случаях, когда доза норэпинефрина равна или превышает 0,25–0,5 мкг/кг/мин на протяжении более 4 часов.*

**Рекомендация 39.** У пациентов с рефрактерным СШ с целью стабилизации гемодинамики рекомендуется рассмотреть вопрос о применении внутривенной инфузии терлипрессина в дозе до 1,3 мкг/кг/час.

***Комментарии.*** *В систематическом обзоре и мета-анализе 9 РКИ было продемонстрировано, что при использовании терлипрессина в сравнении с катехоламинами у взрослых пациентов с СШ не выявлено отличий в летальности, продолжительности пребывания в ОРИТ и общей частоте побочных эффектов. Тем не менее, применение терлипрессина сопровождалось меньшей летальностью у пациентов моложе 60 лет, с улучшением функции почек, но с большей частотой периферической ишемии. В связи с этим при использовании терлипрессина необходим регулярный визуальный контроль перфузии конечностей.*

**Рекомендация 40.** У пациентов с СШ не рекомендуется использовать внутривенные иммуноглобулины.

***Комментарии.*** *Результаты двух недавних исследований и мета-анализов выявили снижение летальности при применении поликлональных внутривенных иммуноглобулинов (RR 0,73; 95% CI 0,51-0,91) и обогащённых иммуноглобулином М внутривенных иммуноглобулинов (RR 0,69; 95% CI 0,55-85). Однако качество доказательств было низким, а большинство включённых исследований были одноцентровыми и имели высокий риск ошибок. После исключения работ с наибольшим риском ошибок снижение летальности у получавших внутривенные иммуноглобулины пациентов становится неочевидным. SSC-2021 рекомендует воздержаться от эмпирического использования внутривенных иммуноглобулинов. Вместе с тем, следует рассмотреть вопрос о возможности применения иммуноглобулинов при подтвержденной гипогаммаглобулинемии.*

**Рекомендация 41.** У пациентов с СШ и факторами риска желудочно-кишечного кровотечения (ЖКК) рекомендуется проводить профилактику стрессовых язв.

***Комментарии.*** *Образование стресс-язв ЖКТ существенно ухудшает результаты лечения пациентов в критических состояниях. В SSC-2021 содержится рекомендация о проведении профилактики стресс-язв у пациентов с факторами риска. Проведенное РКИ не выявило влияния профилактики стресс-язв на летальность, однако продемонстрировало снижение частоты ЖКК. В группе профилактики частота клостридиальных инфекций и пневмоний не повышалась, однако данные на этот счёт противоречивы. Недавно опубликованный систематический обзор выявил следующие факторы риска клинически значимых ЖКК: коагулопатия, шок и хронические заболевания печени.*

**Рекомендация 42.** У пациентов с СШ рекомендуется фармакологическая профилактика венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), если нет противопоказаний.

***Комментарии.*** *Пациенты в критических состояниях имеют высокий риск тромбоза глубоких вен и ТЭЛА. Частота тромбоза глубоких вен (ТГВ) в ОРИТ может достигать 10%, а ТЭЛА – 2-4%. Мета-анализ у пациентов терапевтического профиля в критическом состоянии выявил значительное снижение частоты ТГВ и ТЭЛА в результате фармакологической профилактики без увеличения частоты геморрагических осложнений. SSC-2021 рекомендовал фармакологическую профилактику ВТЭО при отсутствии противопоказаний.*

**Рекомендация 43.** У пациентов с СШ рекомендуется использовать низкомолекулярные гепарины (НМГ).

***Комментарии.*** *Мета-анализ продемонстрировал меньшую частоту развития ТГВ при применении НМГ, чем на фоне профилактики нефракционированным гепарином (RR 0,84; 95% CI 0,71-0,98), однако не выявил различий в частоте клинически значимых кровотечений, летальности и частоте ТЭЛА. SSC-2021 с учётом простоты и доступности НМГ рекомендовала их использовать в качестве препарата первого выбора.*

**Рекомендация 44.** У пациентов с СШ не рекомендуется использовать механическую профилактику ВТЭО в дополнение к фармакологической профилактике.

***Комментарии.*** *В РКИ PREVENT, включившем 2003 пациента в критическом состоянии, изучали эффективность комбинации фармакологических и нефармакологических методов профилактики. Различия в летальности (RR 0,98; 95% CI 0,84–11,13), а также частоте ТГВ и ТЭЛА не были выявлены. SSC-2021 рекомендует применение механических методов профилактики ВТЭО тем пациентам с СШ, у кого фармакологические способы противопоказаны.*

**Рекомендация 45.** У пациентов с СШ рекомендуется начинать инсулинотерапию при уровне глюкозы ≥ 10 ммоль/л.

***Комментарии.*** *Гипергликемия (более 10 ммоль/л), гипогликемия и повышенная гликемическая вариабельность ассоциируются с повышенной летальностью у пациентов в критических состояниях. Американская диабетическая ассоциация в своих последних рекомендациях по контролю гликемии у пациентов в критических состояниях рекомендовала начинать инсулиновую терапию при стойкой гипергликемии более 10 ммоль/л с последующим целевым диапазоном глюкозы 8–10 ммоль/л.*

*В одноцентровом исследовании контроль уровня глюкозы в крови в пределах 4,4–6,1 ммоль/л позволил снизить летальность в ОРИТ, однако этот результат не был воспроизведён в последующих многоцентровых РКИ. Мета-анализ также сообщает о более высокой частоте гипогликемии у пациентов в критических состояниях, которым стремились поддерживать глюкозу в крови в пределах 4,4–6,1 ммоль/л. Имеющаяся рекомендация начинать введение инсулина, когда два последовательных анализа уровня глюкозы в крови превышают 10 ммоль/л, основана на исследовании NICE-SUGAR.*

**Рекомендация 46.** У пациентов с СШ и лактат-ацидозом, вызванным гипоперфузией, не рекомендуется использовать терапию натрия гидрокарбонатом для улучшения гемодинамики или снижения потребности в вазопрессорах.

***Комментарии.*** *В многоцентровом исследовании, включившем 400 пациентов с тяжёлым метаболическим ацидозом (pH ≤ 7,20), было выполнено сравнение двух групп: внутривенного введения 4,2% натрия гидрокарбоната с целью достижения pH артериальной крови 7,3 и контроля (без натрия гидрокарбоната). Между группами не было различий по летальности, однако при использовании натрия гидрокарбоната чаще наблюдались гипернатриемия, гипокальциемия и метаболический алкалоз.*

**Рекомендация 47.** У пациентов с СШ, тяжёлым метаболическим ацидозом (pH ≤ 7,2) и ОПП (стадии 2 или 3) рекомендуется использовать терапию натрия гидрокарбонатом.

***Комментарии.*** *В подгруппе пациентов со 2 или 3 стадиями ОПП по классификации группы по изучению ОПП (Acute Kidney Injury Network (AKIN)) более низкая летальность наблюдалась при терапии натрия гидрокарбонатом: контроль – 63%, натрия гидрокарбонат – 46%; абсолютное снижение риска (ARR) – 17,7% (–33,0–2,3), p = 0,016*

**Рекомендация 48.** При СШ не рекомендуется применять высокие дозы тиамина и аскорбиновой кислоты.

***Комментарии.*** *В недавнем рандомизированном исследловании использование внутривенного введения тиамина и аскорбиновой кислоты в высоких дозах при СШ не показало улучшения клинического исхода. У пациентов с СШ тиамин и аскорбиновая кислота могут быть применены при их подтверждённом дефиците или в группах риска соответствующего гипо- или авитаминоза в стандартных дозах в соответствии с инструкцией, в том числе в составе средств парентерального и энтерального питания.*

**Иное лечение**

В формате данных методических рекомендаций, рассматривающих преимущественно стартовую терапию СШ, мы не приводим ряда методов интенсивной терапии сепсиса и септического шока, которые отражены в соответствующих руководствах (нутритивная поддержка, седация, анальгезия, миоплегия, ЭКМО).

**Заместительная почечная терапия и экстракорпоральные технологии гемокоррекции**

**Рекомендация 49.** У пациентов СШ и полиорганной дисфункцией заместительная почечная терапия (ЗПТ) и экстракорпоральные технологии гемокоррекции рекомендуются не только для замещения функции органов, но и для уменьшения выраженности ССВО.Рекомендуется раннее начало заместительной почечной терапии у пациентов с острым почечным повреждением (ОПП) и СШ.

***Комментарии.*** *ОПП сопровождает СШ примерно в 80% случаев, поэтому вопрос о ЗПТ является крайне актуальным у этой группы пациентов. СШ и сопровождающая его полиорганная дисфункция возникают из-за нарушения ответа организма пациента на инфекцию. Пусковыми моментами и медиаторами этого процесса являются гуморальные факторы, которые теоретически могут быть элиминированы за счёт прямой адсорбции при применении экстракорпоральных технологий, называемых гемоперфузией.*

*Существуют общепринятые показания к немедленному началу ЗПТ у пациентов с ОПП, связанным с сепсисом (Приложение 10).*

*Два мета-анализа показали улучшение результатов лечения пациентов c сепсисом при использовании продолжительной/продлённой гемофильтрации/гемодиафильтрации, как по «внепочечным показаниям», так и при I и II стадиях KDIGO. Необходим персонализированный подход к установлению показаний к ЗПТ с определением отношения риск–польза. Противопоказаниями для проведения ЗПТ являются продолжающееся массивное кровотечение и терминальное состояние пациента.*

**Рекомендация 50.** При проведении ЗПТ у больных с СШ рекомендуется применение массообменных устройств с мембранами с повышенными сорбционными свойствами и/или высокой проницаемостью (более 30–40 кДа). Принимать решение об использовании данных мембран необходимо исходя из конкретной клинической ситуации с учётом риска потери различных субстанций (лекарственных препаратов, гормонов, питательных и противовоспалительных компонентов).

***Комментарии.*** *При применении подобных мембран показаны достоверное снижение уровня цитокинов, стабилизация гемодинамики, уменьшение дозы вазопрессоров, увеличение PaO2/FiO2 и уменьшение степени тяжести органных дисфункций. В ряде рандомизированных и ретроспективных одноцентровых исследований было показано достоверное снижение концентрации цитокинов при проведении ЗПТ у пациентов с СШ, что сопровождалось улучшением клинической картины: снижением баллов по шкале SOFA, стабилизацией параметров гемодинамики и снижением уровня лактата.*

**Рекомендация 51.** Для принятия решения о выборе метода для ЗПТ рекомендуется оценивать клиническое состояние пациента, тяжесть органной дисфункции, доступность метода и опыт его применения в конкретной клинической ситуации. Применение продолжительных/продлённых процедур ЗПТ рекомендуется у гемодинамически нестабильных пациентов с СШ и ОПП.

***Комментарии.*** *Опубликованный в 2021 году мета-анализ сравнивал различные методы ЗПТ: продолжительные (ПЗПТ) и интермиттирующие продлённые ежедневные методы ЗПТ — гемодиализ/гемодиафильтрация (SLED), интермиттирующий гемодиализ (ИГД). Сравнение ПЗПТ и ИГД не выявило достоверных отличий в летальности. Проведение ПЗПТ сопровождалось большей летальностью, чем SLED, при этом различий в летальности между ИГД и SLED не наблюдалось. Лучшее восстановление функции почек отмечалось при использовании SLED, а худшее — при ИГД. Преимуществом ПЗПТ является большая гемодинамическая стабильность, снижение потребности в вазопрессорной поддержке, меньшее влияние на величину внутричерепного давления. К недостаткам ПЗПТ относятся более низкий клиренс низкомолекулярных субстанций (К+, Na+, уремических токсинов), применение более значимых доз антикоагулянтов, длительная иммобилизация пациентов с ограничением возможности проведения ряда диагностических исследований.*

**Рекомендация 52.** У пациентов с СШ, прогрессирующей полиорганной дисфункцией (SOFA 5 и более баллов), нарастанием уровней маркеров ССВО, медиаторов воспаления, СРБ и прокальцитонина при наличии возможности рекомендуется раннее применение гемосорбции (селективной сорбции цитокинов). При применении гемосорбции необходимо учитывать риски потери антибиотиков, гормонов, нутриентов, противовоспалительных медиаторов и ряда других субстанций.

***Комментарии.*** *Результаты проведённого РКИ свидетельствуют, что экстракорпоральная элиминация цитокинов у больных с СШ с помощью гемосорбции позволяет снизить потребности в норэпинефрине, уменьшить значения прокальцитонина и эндотелина-1. В исследовании Kogelmann K et al. отмечена необходимость раннего начала гемоперфузии, при этом каждый час задержки начала экстракорпоральной терапии повышал риск смертности на 1.5% (p = 0.034). В ряде исследований показана эффективность применения при СШ экстракорпоральной сорбции цитокинов. В проведенных работах было выявлено значимое снижение на фоне гемоперфузии потребности в вазопрессорах и инотропных средствах, концентрации С-реактивного белка, прокальцитонина и других маркеров воспаления.*

**Рекомендация 53.** У пациентов с СШ и высокой вероятностью грамотрицательного сепсиса, признаками прогрессирующей полиорганной дисфункции (SOFA более 7 баллов) и уровнем активности эндотоксина (EAA) более 0,6 (при доступности метода в медицинской организации), после санации/дренирования очага инфекции рекомендуется рассмотреть вопрос об использовании селективной гемосорбции липополисахаридов.

***Комментарии.*** *Полимиксиновая (РМХ) гемоперфузия в настоящее время является наиболее широко исследуемой и применяемой терапией с целью элиминации эндотоксинов при лечении сепсиса и СШ. В 2018 году были опубликованы результаты исследования EUPHRATES у пациентов с СШ, у которых ЕАА был выше 0,6 у.е. При первичном анализе 28-дневная летальность не различалась в основной и контрольной группах и составила 37,7% и 34,5%, соответственно. Однако, последующий ретроспективный анализ, в котором были исключены пациенты с высокими значениями ЕАА - более 0,9 у.е., выявил статистически значимое снижение 28-дневной летальности в группе PMX.*

*В настоящий момент идентифицирована группа больных, для которых селективная РМХ гемосорбция может быть наиболее показана. Так, у пациентов с оценкой по шкале SOFA 7–12 баллов, получавших PMX гемоперфузию, 28-дневная летальность была достоверно ниже, чем в контрольной группе. В мета-анализе Snow TAC et al., элиминация эндотоксина с помощью селективных гемосорбентов сопровождалась снижением летальности по сравнению с контрольной группой (ОР=0,40 [0,23; 0,67], р <0.05).*

*В РКИ ЛАССО применение мультимодального LPS гемосорбента сопровождалось статистически значимым улучшением показателей гемодинамики и газообмена, снижением тяжести органной дисфункции и маркеров системного воспаления, более быстрым разрешением СШ, уменьшением потребности в ЗПТ и длительности нахождения в стационаре. В то же время не было достоверных отличий в 28-дневной летальности: 47,4% по сравнению с 55,0% в контрольной группе.*

**Рекомендация 54.** При СШ у пациентов с признаками острого повреждения печени (нарастание концентрации билирубина и цитолиза, возникновение нарушений белково-синтетической функции печени и коагуляции) рекомендуется использование плазмообмена с замещением донорской плазмой в объёме не менее одного–полутора объёмов циркулирующей плазмы (ОЦП). При отсутствии достаточного количества донорской плазмы, а также для повышения эффективности процедуры рекомендуется выполнение плазмосорбции или проведение селективной плазмофильтрации (селективного плазмообмена).

***Комментарии.*** *Результаты проспективного РКИ показали, что у пациентов с сепсисом и/или СШ 28-дневная летальность от всех причин была меньше в группе с плазмообменом – 33,3% по сравнению с контрольной группой, где она составила 53,8%. Систематический обзор и мета-анализ от 2014 года, включающий 128 пациентов, показал, что применение плазмообмена при сепсисе ассоциировано со снижением летальности (RR 0.63, 95% CI 0.42 to 0.96; I2 0%). Группа из 18 экспертов сформулировала сильные стороны этого метода, а также задачи для будущих исследований, основываясь на убеждении, что плазмообмен может быть полезен для использования при коррекции нарушений гомеостаза при СШ.*

**Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов**

Медицинская реабилитация пациентов, перенесших сепсис и СШ, должна начинаться еще на этапе пребывания в ОРИТ, а в дальнейшем проводится в профильных отделениях в соответствии с нормативными документами. В руководстве SSC-2021 рекомендуется оценка и последующее наблюдение за физическими, когнитивными и эмоциональными проблемами после выписки из больницы. Взрослых пациентов, переживших сепсис и СШ, предлагается направлять в программу наблюдения и реабилитации после госпитализации.

**Организация оказания медицинской помощи**

Развитие СШ является показанием для перевода пациента в ОРИТ.

**Дополнительная информация**

Цитокиновая теория развития сепсиса спровоцировала лавинообразный поиск специфических и качественных биомаркеров. За последние несколько лет были изучены и описаны около 200 потенциальных биомаркеров сепсиса, позволяющих не только указывать на развитие сепсиса, но и дифференцировать бактериальную, вирусную и грибковую этиологии инфекции, мониторировать эффективность терапии и прогнозировать исход заболевания. Несмотря на это, в рутинной клинической практике на сегодняшний день применяются лишь немногие из них*.* В этом отношении наиболее часто используются C-реактивный белок и прокальцитонин.

**Рекомендация 55.** У пациентов с СШ при планировании интенсивной терапии рекомендуется ориентироваться на снижение концентрации лактата крови.

***Комментарии.*** *Тактика интенсивной терапии СШ должна быть направлена на коррекцию тканевой гипоперфузии и снижение повышенных концентраций лактата крови. Концентрацию лактата следует интерпретировать с учётом клинической картины и возможных причин, вызывающих повышение лактата. Ретроспективный анализ 513 пациентов с СШ показал, что повышенное значение лактата через ≥ 72 ч независимо ассоциировалось с 90- дневной летальностью.*

**Рекомендация 56.** У пациентов с СШ при мониторинге показателя центральной венозной сатурации (SсvO2) рекомендуется определять этот показатель в течение 5 минут от взятия крови из центральной вены в пластиковый шприц.

***Комментарии.*** *Изменения SсvO2 в пластиковом шприце: в непрерывно перемешиваемых образцах (модель транспортировки) исходная SсvO2 составляла 63% и 65% через 5 минут, 70% через 10 минут, 74% через 15 минут и 78% через 20 минут (P <0,0001); в не перемешиваемых образцах (стационарные условия) уровни были 63%, 64%, 66%, 68% и 70%, соответственно (P<0,0001).*

*Приложение 1. Последовательность действий при подозрении на сепсис и СШ вне ОРИТ*

|  |
| --- |
| **Последовательность действий при подозрении НА СЕПСИС И СЕПТИЧЕСКИЙ ШОК вне стационара и вне ОРИТ (ОАР)** |
| **Шаг 1.** Оценка связи состояния с развитием инфекции по синдрому системного воспалительного ответа (ССВО)* температура тела выше 38 °C или меньше 36 °C;
* частота дыхания 20 вдохов в минуту и более;
* тахикардия 90 ударов в минуту и более;
* лейкопения менее 4000 в 1 мкл, или лейкоцитоз более 12000 в 1 мкл, или сдвиг лейкоцитарной формулы влево >10%.

Пациенты с ≥ 2 из критериев ССВО должны пройти дальнейшее клиническое инструментальное и лабораторное исследование для оценки органной дисфункции и поиска очага инфекции. |
| **Шаг 2. *Вне стационара и вне ОРИТ***. Скрининг вероятности сепсиса с помощью шкалы quick SOFA (qSOFA, (*Приложение 12*)) или шкалы NEWS 2 (National Early Warning Score (*Приложение 13*)) |
| **Шаг 3.** При наличии очага инфекции и оценке состояния по шкале qSOFA ≥ 2 баллов или по шкале NEWS 2 более 5 баллов (или один из параметров = 3 балла)* вне стационара – госпитализация в медицинскую организацию,
* в любом профильном отделении стационара – консультация врачом анестезиологом-реаниматологом
 |
| **Шаг 4.** При подтверждении подозрения на связь органных нарушений с наличием явного или предполагаемого очага инфекции госпитализация в ОРИТ |
| **Шаг 5.** Продолжение скрининга сепсиса и СШ по алгоритму (*Приложение 2*) |

*Приложение 2. Последовательность диагностики при подозрении на сепсис и СШ в ОРИТ*

|  |
| --- |
| **Последовательность действий при подозрении на сепсис и СШ в ОРИТ** |
| **Шаг 1. Оценка связи состояния с развитием инфекции по синдрому системного воспалительного ответа (ССВО)*** температура тела выше 38 °C или меньше 36 °C;
* частота дыхания 20 вдохов в минуту и более;
* тахикардия 90 ударов в минуту и более;
* лейкопения менее 4000 в 1 мкл, или лейкоцитоз более 12000 в 1 мкл, или сдвиг лейкоцитарной формулы влево >10%.

Пациенты с ≥ 2 из критериев ССВО должны пройти дальнейшее клиническое инструментальное и лабораторное исследование для оценки органной дисфункции и поиска очага инфекции. |
| **Шаг 2. Оценка клинических показателей:*****Оценка системы дыхания:**** Частота дыхания
* Пульсоксиметрия

***Оценка системы кровообращения**** Частота сердечных сокращений, артериальное давление
* Состояние кожных покровов (температура, цвет, симптом белого пятна, пятнистость)
 |
| **Шаг 3. *Лабораторный скрининг**** Газовый состав крови и КОС
* Лактат артериальной крови
* Общий анализ крови с обязательной оценкой: Лейкоциты, Тромбоциты
* Билирубин
* Креатинин
* Прокальцитонин
* С-реактивный белок
 |
| **Шаг 4. *Оценка органной дисфункции по SOFA*** |
| **Шаг 5. *Диагностика сепсиса по критериям:***Ухудшение состояния пациента, обусловленное развитием инфекции, с увеличением значения по шкале SOFA на 2 балла и более свидетельствует о прогрессировании органной дисфункции и является основанием для установления диагноза сепсис.В истории болезни должно быть отмечено время установления диагноза. |
| **Шаг 6. *Диагностика СШ по критериям:***- использование вазопрессоров (норэпинефрина, эпинефрина) для поддержания среднего артериального давления ≥ 65 мм рт. ст. в сочетании с лактатом крови более 2 ммоль/л, несмотря восполнение дефицита объёма циркулирующей крови.В истории болезни должно быть отмечено время установления диагноза. |

*Приложение 3. Последовательность действий первого часа после установления диагноза сепсис и СШ*

|  |
| --- |
| **Шаг 1. Выполнение диагностического алгоритма в ОРИТ, если он не был выполнен (приложение)** |
| **Шаг 2.** Следует провести не менее двух заборов проб крови, взятых из вен разных верхних конечностей, с интервалом 30 минут для бактериологического исследования крови (до начала антибактериальной терапии, если это невозможно, то перед введением очередной дозы антибиотика) +/- предполагаемого очага инфекции (мокрота, +/-моча, +/- спинномозговая жидкость, +/-плевральный выпот, +/-пунктат и др.) |
| **Шаг 3.** Следует обеспечить венозный доступ и начать инфузионную и вазопрессорную терапию (при этом инфузионные среды и вазопрессорные препараты могут вводиться в периферический венозный катетер, не откладывая начало введения вследствие установки центрального венозного катетера) |
| **Шаг 4.** Необходимо как можно раньше (в течение первого часа с момента постановки диагноза) инициировать (продолжить) терапию антибактериальными лекарственными препаратами и/или противогрибковыми лекарственными препаратами и/или противовирусными лекарственными препаратами (при СШ, в зависимости от медицинских показаний и при отсутствии медицинских противопоказаний). |
| **Шаг 5.** *Поиск вероятного источника сепсиса с использованием методов визуализации** Голова, шея (менингит, менингоэнцефалит, абсцесс мозга, синуит, флегмона шеи/нисходящий медиастинит).
* Грудная полость (пневмония, эмпиема плевры, медиастинит, инфекционный эндокардит)
* Брюшная полость (перфорация ЖКТ/перитонит, абсцесс, холецистит/холангит)
* Забрюшинное пространство (инфицированный панкреонекроз, псоит)
* Уроинфекция (пиелонефрит, обструктивные инфекции мочевыводящих путей)
* Кожа и мягкие ткани (некротические инфекции кожи и мягких тканей, эпидурит, флегмона, абсцесс)
 |
| **Шаг 6.** При наличии возможности установить инвазивный мониторинг АД и/или использовать другой метод инвазивного мониторинга центральной гемодинамики (методы термодилюции) |
| **Шаг 7.** При подтверждении диагноза сепсис или невозможности его исключения ***проведение интенсивной терапии*** по алгоритму (*Приложение 4*) |
| **Шаг 8. *Исключение других причин развития критического состояния*** (при отсутствии очевидных данных за наличие очага инфекции) |
| **Шаг 9. *Динамическое наблюдение:*** *повторный скрининг на сепсис, СШ, оценка эффективности проводимой терапии через 3 часа (АД, газовый состав крови, лактат)* |

*Приложение 4. Мероприятия стартовой интенсивной терапии при СШ*

|  |
| --- |
| **Выполнение мероприятий в пределах одного часа после установления диагноза СШ (приложение)** |
| ***Поддержание газообмена в легких****:*При необходимости поддержания проходимости дыхательных путей – интубация трахеиПри острой дыхательной недостаточности использовать пошаговый подход в выборе методов респираторной терапии***Поддержание кровообращения:***Стартовая инфузионная терапия: растворы кристаллоидов, рекомендуется отдавать предпочтение сбалансированным растворам.Норэпинефрин – препарат выбора 1-й линии: доза должна соответствовать поддержанию начального целевого среднего артериального давления на уровне 65 мм рт. ст. При неэффективности терапии как можно раньше использовать концепцию «мультимодальной» вазопрессорной поддержки и использовать в качестве препарата второй линии эпинефрин для поддержания целевого уровня АД.При присоединении сердечной дисфункции со стойкой гипоперфузией, несмотря на адекватные объем циркулирующей крови, перейти на комбинацию норэпинефрина с добутамином либо только на эпинефрин.Через 3 часа выполнить переоценку состояния (АД, газовый состав крови, лактат) и, при неэффективности интенсивной терапии и невозможности достижения целевых уровней среднего артериального давления 65 мм рт. ст., расценить течение СШ как рефрактерное и использовать глюкокортикостероиды (гидрокортизон 200 мг/сут).Трансфузия источника эритроцитов (эритроцитарная взвесь или эритроцитарная масса) при снижении гемоглобина менее 70 г/л (при остром коронарном синдроме, острой церебральной патологии и кровотечении порог для трансфузии – концентрация гемоглобина <90 г/л) |
| ***Антимикробная терапия:***Выбор стартового эмпирического режима терапии необходимо проводить с учетом вероятного спектра возбудителей (в зависимости от локализации очага инфекции) и наличия факторов риска полирезистентных возбудителей (*Приложение 7*)Пациенту с СШ и высоким риском развития микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью для назначения эмпирической АМТ рекомендуется использовать комбинацию двух противомикробных препаратов, активных в отношении грамотрицательной флоры. |
| ***Устранение источника сепсиса:***Выявление или исключение конкретного анатомического диагноза инфекции, требующего экстренного контроля источникаВыполнение необходимых хирургических вмешательств не позднее 12 часов от момента идентификации источника инфекции и начала комплексной интенсивной терапии |
| ***Поддержка функции других органов и систем****Функция почек*:Рассмотреть целесообразность применения методов экстракорпоральной гемокорреции для уменьшения выраженности воспалительного ответа и интоксикации и использовать заместительную почечную терапию при наличиипоказаний*Профилактика венозной тромбоэмболии*: низкомолекулярные гепарины*Профилактика стрессовых язв*: ингибиторы протонной помпы или антагонисты Н2- рецепторов*Контроль гипергликемии: инсулинотерапия при уровне глюкозы ≥10 ммоль/л с целевым диапазоном глюкозы 8-10 ммоль/л* |
| ***Исключение других причин развития критического состояния*** (при отсутствии очевидных данных за наличие очага инфекции) |
| ***Динамическое наблюдение:*** *повторный скрининг на сепсис, СШ, оценка эффективности проводимой терапии через 6 часов (АД, газовый состав крови, лактат, SOFA)* |
| ***Целевые параметры основных систем, которые рекомендуется достичь в первые 6 часов терапии*:*** среднее артериальное давление ≥ 65 мм рт. ст.;
* темп диуреза ≥ 0,5 мл/кг за час;
* нормализация артериальной оксигенации (РаО2 ≥ 60 мм рт. ст. или SpO2 > 90%) и центральной венозной сатурации (ScvO2 более 70% при отсутствии гипоксемии или (и) тяжелой анемии);
* снижение уровня лактата
 |

*Приложение 5. Факторы риска резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам*

## Факторы риска инфекции, вызванных энтеробактериями продуцентами БЛРС:

* госпитализация в течение предшествующих 3 месяцев или текущая госпитализация;
* прием антибиотиков (цефалоспорины III-IV поколения, фторхинолоны) по любому поводу в течение предшествующих 3 месяцев;
* пребывание в учреждениях длительного ухода (дом престарелых, дом ребенка, хоспис);
* гемодиализ;
* коморбидность: сахарный диабет, цирроз печени, хроническая болезнь почек;

## Факторы риска инфекций, вызванных метициллин-резистентным золотистым стафилококком (Methicillin-resistant Staphylococcus aureus – MRSA):

* высокая распространенность MRSA в отделении, где находится пациент;
* предшествующая (в течение 3 месяцев) госпитализация с выполнением хирургических вмешательств и инвазивных процедур (особенно с имплантацией искусственных материалов и/или устройств);
* прием антибиотиков широкого спектра (фторхинолоны, в меньшей̆ степени цефалоспорины III–IV поколения) по любому поводу в течение предшествующих 3 месяцев;
* наличие внутрисосудистого катетера;
* назальное носительство MRSA;
* внутривенная наркомания;
* наличие трофических язв или пролежней.

## Факторы риска инфекций, вызванных полирезистентной P. aeruginosa:

* длительное нахождение в ОРИТ;
* предшествующая терапия цефалоспоринами, фторхинолонами и карбапенемами
* ИВЛ более 4 суток;
* стернотомия;
* наличие бронхоэктазов, муковисцидоза;
* наличие уретрального катетера.

## Факторы риска инфекций, вызванных карбапенеморезистентными энтеробактериями:

* предшествующая терапия карбапенемами;
* высокая распространенность карбапенеморезистентных энтеробактерий в отделении, где находится пациент;
* колонизация кишечника пациента карбапенеморезистентными энтеробактериями.

## Факторы риска развития инвазивного кандидоза

* внутривенный катетер,
* хирургическое вмешательство на органах брюшной полости,
* полное парентеральное питание,
* применение глюкокортикоидов или иммуносупрессантов.

*Приложение 9. Хирургическое лечение при сепсисе*

**Виды операций при сепсисе:**

* дренирование гнойных полостей;
* удаление очагов инфекционного некроза;
* удаление внутренних источников контаминации.

*Удаление внутренних источников контаминации:*

* колонизированных имплантатов;
* искусственных клапанов сердца;
* сосудистых/суставных протезов;
* инородных тел, временно с лечебной целью внедренных в ткани или внутренние среды организма (трубчатых дренажей и катетеров);
* удаление/проксимальное отключение (отведение) потока содержимого дефектов полых органов, рассматриваемых в качестве источников инфицирования.

*Дренирование абсцесса:*

* создание постоянного оттока жидкого содержимого из ограниченной гнойной полости.

*Удаление очагов инфекционного некроза:*

* удаление некротически измененных тканей необходимо выполнять в ходе полноценного вскрытия очага деструкции;
* при наличии признаков некроза необходимо выполнить иссечение (некрэктомию) явных очагов некротизированных тканей;
* если до операции нет явных признаков инфицирования, то необходимо придерживаться выжидательной тактики с постоянным динамическим контролем;
* при нарастании местных и общих признаков инфицирования необходимо принять активную хирургическую тактику;
* при наличии риска (повреждение магистральных сосудов, нервов и т.д.) удаления хирургическим путем некротических тканей возможно использование гидрофильных повязок или препаратов, содержащих ферменты;

*Удаление инородных тел:*

* подлежат удалению инородные тела, которые поддерживают инфекционный процесс;
* при перфорации полого органа происходит постоянная контаминация микробами брюшной полости, это требует контроля и устранения источника перитонита (аппендэктомия, холецистэктомия, резекция кишки, ушивание перфорации и т.д.), а также дренирования брюшной полости;
* при отсутствии условий радикального устранения источника перитонита (тяжелое состояние пациента, общие противопоказания к выполнению обширной по объему операции) оптимальным является ее сокращенный вариант.

Завершение операции:

* одномоментный метод лечения;
* этапный метод лечения.

*Этапный метод лечения подразумевает программированную лапаросанацию с целью контроля источника перитонита и его регресса.*

*Программированная санация брюшной полости.*

**Показания:**

* распространенный фибринозно-гнойный/каловый перитонит c органной дисфункцией по SOFA> 6;
* невозможность одномоментной ликвидации источника перитонита;
* нагноение операционной раны, не позволяющее закрыть дефект передней брюшной стенки;
* синдром внутрибрюшной гипертензии;
* инфицированный панкреонекроз с симптомами сепсиса.

*Некрэктомия показана:*

* при гнойно-воспалительных заболеваниях мягких тканей;
* инфицированных посттравматических ранах.

**Подготовка к операции и обезболивание:**

* хирургическому вмешательству обязательно предшествует активная интенсивная терапия по улучшению витальных функций органов и систем пациента, что снизит риск летальных исходов во время анестезии и операции;
* предоперационная подготовка проводится в течение не более 2–4 часов с целью стабилизации состояния: нормализации гемодинамики, коррекции имеющихся электролитных нарушений, уровня гликемии, нарушений свертывающей системы;
* во время подготовки по показаниям проводить необходимое дообследование;
* неэффективность подготовки в течение 2–4 часов не является противопоказанием для экстренной операции;
* анестезия: местная анестезия, общее обезболивание;
* регионарная анестезия (эпидуральная и спинальная) при СШ противопоказана;
* в послеоперационном периоде обезболивание проводится ненаркотическими и наркотическими аналгетиками (при отсутствии противопоказаний);
* эпидуральная аналгезия с целью послеоперационного обезболивания, для планируемого частого обезболивания или с целью восстановления моторики кишечника может проводиться только после полной санации источника инфекции и при эффективности антибактериальной терапии, при стабилизации кровообращения и при отсутствии других противопоказаний.

*Приложение 12. Шкала qSOFA*

|  |  |
| --- | --- |
| **Показатель** | **qSOFA, баллы** |
| Снижение АД (АД систолическое ≤ 100 мм рт. ст.) | **1** |
| Увеличение частоты дыхания (≥ 22 дыханий/мин) | **1** |
| Нарушение сознания (по шкале Глазго менее 15) | **1** |

Примечание: наличие двух и более баллов по шкале qSOFA указывает на высокий риск развития органной дисфункции, что при наличии очага инфекции диктует необходимость принятия соответствующих организационных и лечебных действий, направленных на подтверждение или исключение развития сепсиса.

*Приложение 14. Шкала микроциркуляторных расстройств*



Шкала микроциркуляторных расстройств: пятибалльная оценка пятнистости основана на размере (распространённости) области микроциркуляторных нарушений на ногах.

0 баллов – отсутствие изменений;

1 балл – маленькая область (размером с монету), локализованная в центре колена;

2 балла – небольшая область, которая не превышает верхнего края коленной чашечки;

3 балла – умеренная область, которая не превышает средину бедра;

4 балла – большая область, которая не выходит за пределы паховой складки;

5 баллов – значительная область, которая выходит за пределы паховой складки.