



## КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

### СЕПСИС (У ВЗРОСЛЫХ)

МКБ 10:

R57.2 – Септический шок

R65.1 – Синдром системного воспалительного ответа инфекционного происхождения с органной недостаточностью

Год утверждения (частота пересмотра): 202\_ (пересмотр каждые 3 года)

Возрастная категория: Взрослые

ID:

URL:

**Профессиональные организации:** Российское общество хирургов, Российская некоммерческая организация «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов», Межрегиональная общественная организация «Общество врачей и медицинских сестер "Сепсис Форум"» (РСФ), Российская Ассоциация специалистов по лечению хирургических инфекций (РАСХИ), Межрегиональная Ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), Межрегиональная общественная организация «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», Российское общество скорой медицинской помощи, Национальная ассоциация специалистов по тромбозам, клинической гемостазиологии и гемореологии.

**Согласованы:** Научно-практическим советом Министерства Здравоохранения Российской Федерации \_\_\_\_\_ 202\_ г.

**Утверждены:**

202\_ г.

Президент Российского общества хирургов	И.И.Затевахин
Президент Российской некоммерческой организации «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов»	Ю.С.Полушин
Президент Межрегиональной общественной организации «Общество врачей и медицинских сестер "Сепсис Форум"» (РСФ)	В.В.Кулабухов
Президент Российской Ассоциации специалистов по лечению хирургических инфекций (РАСХИ)	М.Д.Дибиров
Президент Межрегиональной Ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)	Р.С.Козлов
Президент Межрегиональной общественной организации «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов»	С.В.Яковлев
Председатель Правления Российского общества скорой медицинской помощи	С.Ф.Багненко
Президент Национальной ассоциации специалистов по тромбозам, клинической гемостазиологии и гемореологии	Е.В.Ройтман

## Оглавление

<b>Ключевые слова.....</b>	<b>6</b>
<b>Список сокращений .....</b>	<b>6</b>
<b>Термины и определения.....</b>	<b>7</b>
<b>1. Краткая информация.....</b>	<b>8</b>
1.1.    Определение.....	8
1.2.    Эволюция клинико-диагностической концепции .....	8
1.3.    Эпидемиология .....	9
1.4.    Этиология .....	11
1.5.    Ключевые положения патогенеза .....	12
1.6.    Кодирование по МКБ-10.....	17
1.7.    Клинические варианты течения .....	18
1.8.    Клинические проявления сепсиса.....	18
<b>2. Диагностика.....</b>	<b>21</b>
2.1.    Клиническая диагностика.....	21
2.2.    Лабораторная диагностика .....	23
2.3.    Инструментальная диагностика.....	26
2.4.    Микробиологическая диагностика .....	28
2.5.    Мониторинг (иные диагностические исследования) .....	30
<b>3. Лечение .....</b>	<b>35</b>
3.1.    Контроль инфекционного очага.....	35
3.2.    Антимикробная терапия .....	38
3.3.    Инфузионно – трансфузионная терапия .....	50
3.4.    Вазопрессорная поддержка и инотропная терапия .....	53
3.5.    Респираторная поддержка .....	57
3.6.    Экстракорпоральные методы гемокоррекции .....	69
3.7.    Адювантная терапия .....	72
3.8.    Профилактика венозной тромбоэмболии.....	74
3.9.    Диагностика и терапия диссеминированного внутрисосудистого свертывания при септическом шоке .....	75
3.10.   Профилактика стрессовых язв .....	78
3.11.   Искусственное питание.....	78
3.12.   Контроль гликемии .....	79
3.13.   Седация и аналгезия.....	80
<b>4. Профилактика сепсиса .....</b>	<b>80</b>
<b>5. Организация.....</b>	<b>86</b>

<b>6. Реабилитация.....</b>	<b>88</b>
<b>7. Критерии оценки качества медицинской помощи .....</b>	<b>90</b>
<b>8. Список литературы .....</b>	<b>91</b>
<b>9. Связанные документы.....</b>	<b>116</b>
<b>Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке клинических рекомендаций .....</b>	<b>118</b>
<b>Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций.....</b>	<b>122</b>
Таблица А.2.1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств) .....	123
Таблица А.2.2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и медицинской реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств) .....	123
Таблица А.2.3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения, медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств) .....	124
<b>Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов инструкции по применению лекарственного препарата.....</b>	<b>125</b>
Приложение А.3.1. Гемодинамические профили при различных вариантах шока.....	125
Приложение А.3.2. Заболевания, требующие контроля источника инфекции и визуализации.....	125
Приложение А.3.3. Базовый перечень парентеральных форм антибактериальных и противогрибковых лекарственных средств «круглосуточной доступности» для крупного многопрофильного стационара .....	126
Приложение А.3.4. Факторы риска резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам .....	129
Приложение А.3.5. Схемы антимикробной терапии инфекций, вызванных MRSA	130
Приложение А.3.6. Схемы антимикробной терапии инфекций, вызванных полирезистентными грам (-) возбудителями .....	131
Приложение А.3.7. Схемы антимикробной терапии инвазивного кандидоза (ИК) и кандидемии .....	143
Приложение А.3.8. Дозирование антимикробных препаратов у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью .....	145
Приложение А.3.10. Стадии острого почечного повреждения (по KDIGO).....	150
Приложение А.3.9. Абсолютные и относительные показания для начала заместительной почечной терапии при остром повреждении почек .....	150
<b>Приложение Б. Алгоритмы действий врача .....</b>	<b>151</b>
Приложение Б.1. Скрининг при подозрении на сепсис и септический шок вне ОРИТ	151
Приложение Б.2. Скрининг при подозрении на сепсис и септический шок в ОРИТ..	151

Приложение Б.3. Алгоритм интенсивной терапии при сепсисе и септическом шоке	152
Приложение Б.4. Алгоритм назначения антибактериальной терапии.....	154
<b>Приложение В. Шкалы оценки и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях .....</b>	<b>155</b>
Приложение В.1. Шкала SOFA.....	155
Приложение В.2. Шкала qSOFA.....	156
Приложение В.3. Шкала оценки вероятности развития ДВС и септической коагулопатии Международного общества тромбозов и гемостаза .....	156

ПРОЕКТ

### **Ключевые слова**

Локальная инфекция, сепсис, сепсис с органной дисфункцией, септический шок, контроль очага инфекции.

### **Список сокращений**

АБТ – антибактериальная терапия

АМТ – антимикробная терапия

АМП – антимикробные препараты

БЛРС – беталактамазы расширенного спектра действия

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВПО – высокопоточная назальная оксигенация

ДВС – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания

ДЗЛА- давление заклинивания в легочной артерии

ЗПТ – заместительная почечная терапия

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИК – инвазивный кандидоз

КТ – компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

МОД – множественная органная дисфункция

НВЛ – неинвазивная вентиляция легких

ОАР – отделение анестезиологии-реанимации

ОПП – острое повреждение почек

ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ОЦК – объем циркулирующей крови

ПОН – полиорганная недостаточность

ПКТ – прокальцитонин

ПРВ – полирезистентные возбудители

РКИ – рандомизированные клинические исследования

САД – среднее артериальное давление

СВ – системное воспаление

СВР – системная воспалительная реакция

ССВР – синдром системной воспалительной реакции

СМОД – синдром множественной органной дисфункции

СШ – септический шок

ЦВК – центральный венозный катетер

Шкала SOFA – sepsis organ failure assessment

ЭКМО- экстракорпоральная мембранная оксигенация

SSC-2016 – рекомендации «Surviving sepsis campaign» от 2016 года

SvO<sub>2</sub> – сатурация венозной крови

SSC-2021 – рекомендации «Surviving sepsis campaign» от 2021 года

### **Термины и определения**

**Локальная инфекция** – наличие инфекционного очага с или без клинических проявлений синдрома системной воспалительной реакции (ССВР).

**Бактериемия** – выделение микроорганизмов из крови. Является одним из возможных, но не обязательных проявлений сепсиса. Обнаружение микроорганизмов в кровотоке у лиц без клинико-лабораторных подтверждений синдрома системного воспаления в большинстве случаев должно расцениваться как транзиторная бактериемия, не связанная с септическим процессом.

**Сепсис** – патологический процесс, в основе которого лежит реакция организма в виде генерализованного (системного) воспаления на инфекцию различной природы (бактериальную, вирусную, грибковую), приводящая к остро возникающей органной дисфункции.

**Септический шок** – наиболее тяжелый вариант течения сепсиса, характеризующийся выраженными циркуляторными, клеточными, метаболическими нарушениями, которые обуславливают повышение риска летального исхода.

**Лабораторная диагностика** – совокупность методов, направленных на анализ исследуемого материала с помощью различных специализированных методов и оборудования.

**Инструментальная диагностика** – диагностика с использованием различных приборов, аппаратов и инструментов.

**Медицинское вмешательство** – выполняемые медицинским работником и иным работником, имеющим право на осуществление медицинской деятельности, по отношению к пациенту, затрагивающие физическое или психическое состояние человека и имеющие профилактическую, диагностическую, лечебную, реабилитационную или исследовательскую направленность виды медицинских обследований и (или) медицинских манипуляций.

**Хирургическое лечение** – метод лечения заболеваний путем разъединения и соединения тканей в ходе хирургической операции.

**Контроль источника инфекции** – санация очага инфекции с использованием различных оперативно-технических вариантов.

**Интенсивная терапия** – профилактика и лечение тяжелых, но обратимых функциональных и метаболических расстройств, угрожающих больному гибелью, с использованием методов искусственного поддержания или замещения функций органов и систем.

## **1. Краткая информация**

### **1.1. Определение**

**Сепсис** – патологический процесс, в основе которого лежит реакция организма в виде генерализованного (системного) воспаления на инфекцию различной природы (бактериальную, вирусную, грибковую), приводящая к остро возникающей органной дисфункции [3].

**Септический шок** – наиболее тяжелый вариант течения сепсиса, характеризующийся выраженными циркуляторными, клеточными и метаболическими нарушениями, которые обуславливают повышение риска летального исхода [2].

### **1.2. Эволюция клинико-диагностической концепции**

Состоявшаяся 26.05.2017 г. 70-я Генеральная ассамблея Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) впервые рассмотрела доклад о совершенствовании профилактики, диагностики и клинического ведения сепсиса. ВОЗ выразила беспокойство, что сепсис в мире обуславливает, по меньшей мере, 6 миллионов случаев смерти, которые в большинстве своем можно предотвратить. Было обращено внимание, что сепсис имеет особое и критичное по времени клиническое течение, которое при своевременной диагностике на ранней стадии в значительной мере поддается лечению благодаря надлежащей терапии [4]. Ключевым моментом, указывающим на развитие при наличии очага инфекции сепсиса, как нового качественного состояния, служит нарушение регуляции ответа макроорганизма на инфект, проявляющееся морфологическим и/или функциональным повреждением собственных тканей или органов.

Длительное время сепсис определяли как инфекцию, сопровождающуюся, как минимум, двумя признаками синдрома СВР (концепция «Сепсис-2») [5]. Однако многочисленные исследования показали низкую специфичность такого подхода в связи с тем, что СВР нередко носила компенсаторную направленность. В последнем консенсусном определении («Сепсис-3») отмечено, что принципиальным отличием сепсиса от локальной неосложнённой инфекции является развитие острой органной дисфункции вследствие дисрегуляции ответа макроорганизма [2]. О развитии системной



органной дисфункции судят по шкале Sepsis (sequential) Organ Failure Assessment (SOFA) (2 и более баллов). Данная шкала позволяет определять в количественном выражении тяжесть органно-системных нарушений и имеет на сегодня наиболее полноценное клиническое подтверждение информационной значимости при минимуме составляющих параметров, что делает возможным её использование в большинстве лечебных учреждений [6]. Нулевое значение по шкале SOFA указывает на отсутствие органной дисфункции.

В свою очередь о наличии **локальной инфекции** свидетельствует присутствие очага воспаления инфекционной природы любой локализации с признаками синдрома СВР или без таковых, но без органной дисфункции.

**Септический шок** рассматривается не в качестве звена в цепи прогрессирующего системного воспаления, а в качестве клинического варианта течения сепсиса с глубокими циркуляторными и метаболическими нарушениями, критериями которых служит необходимость использования вазопрессоров для поддержания среднего АД  $\geq 65$  мм рт. ст., уровень лактата в артериальной крови  $> 2$  ммоль/л несмотря на адекватную внутривенную инфузию растворов [2].

### 1.3. Эпидемиология

Унификация критериев диагноза (критерии Сепсис-1) позволила составить представление о распространённости сепсиса в отдельных регионах мира. Например, в США ежегодно диагностируется более 700 000 случаев тяжелого сепсиса, т.е. около 2000 случаев ежедневно. Септический шок развивался в 58% случаев тяжелого сепсиса. При этом частота сепсиса была выше в зимнее время года – 48,6/100 тыс. населения, превышая на 16,5% его распространённость в осенне-летний период. Та же закономерность касалась тяжёлого сепсиса. Характерно, что и летальность в зимние месяцы на 13% превышала среднегодовой показатель [7].

К сожалению, данные по частоте сепсиса в России фактически отсутствуют. В ходе единственного, выполненного еще в 2011 г. многоцентрового исследования РИОРИТа (**Распространенность Инфекций в Отделениях Реанимации и Интенсивной Терапии**) было установлено, что доля пациентов с инфекцией в ОРИТ составляла 34,1% от всех госпитализированных; септический шок среди них развивался в 20,2% случаев [8]. Летальность среди лиц с различными формами инфекции в ОРИТ составляла 30,4% [9, 10].

Распространённость сепсиса с органной дисфункцией в различных регионах мира, согласно критериям «Сепсис-1», варьирует от 38 до 240 пациентов на 100

тысяч населения. Широкий разброс в цифрах распространённости сепсиса связан как с критериями диагностики, так и с особенностями населения и системы организации медицинской помощи. Известно, что в крупных госпитальных центрах количество пациентов с сепсисом выше в силу большей распространённости нозокомиального сепсиса из-за высокой оперативной активности и сложности выполняемых хирургических вмешательств. Существенное различие частоты госпитализаций с сепсисом в отделения общего профиля и в ОРИТ связано с неодинаковой доступностью реанимационных коек в разных странах. Сепсис часто развивается в результате инфицирования в медицинских учреждениях. Около половины (49%) пациентов с сепсисом в отделениях интенсивной терапии приобретают инфекцию в больнице. Летальность среди пациентов с сепсисом оценивается на уровне 27% в общих отделениях больниц и 42% в отделениях интенсивной терапии. В целом, летальность при сепсисе с МОД составляет 20-40%, а при септическом шоке – 40-80 % [11].

Более поздние исследования отмечают рост числа госпитализированных пациентов и увеличение заболеваемости в общей популяции населения – 288 случаев/сепсиса в расчёте на 100 тысяч жителей, причем 148 случаев приходится на сепсис с органной дисфункцией. Экстраполяция этих данных на всё население мира показывает, что развитие сепсиса ежегодно, вероятно, наблюдается у 31,5 млн. человек. Если исходить из того, что летальность при сепсисе с МОД даже в странах с высоким уровнем вложений средств в здравоохранение составляет 26%, то примерно 5,3 млн. человек могут погибать ежегодно от этого осложнения. Однако известно, что 87% населения планеты живёт в странах с низким или средним уровнем вложения средств в систему охраны здоровья, при этом именно в них регистрируется 60-80% летальных исходов. Наибольшая летальность и продолжительность пребывания в ОРИТ (ОАР) характерны для нозокомиального сепсиса [12].

В 2021 г. T.Imaeda et al. опубликовали результаты оценки распространённости сепсиса в Японии в период с 2010 по 2017 гг. с использованием критериев «Сепсис-3». Ими проанализировано 50490128 случаев госпитализации, выявлено, что сепсис развился у 2043073 человек (4%). За 8 лет ежегодный прирост частоты сепсиса составлял 0,3%, частота его развития среди госпитализированных в 2017 г. достигла 4,9%. Годовая летальность от сепсиса на 1000 больных стационара росла на 1,8 случаев в год и в 2017 г. составила 7,8/1000 [13].

Лечение больных при развитии сепсиса резко увеличивает расходы учреждений. Например, в Китае, по данным T.Yan et al., величина расходов в ОРИТ при лечении сепсиса с использованием принятых в мире протоколов увеличилась на 7214,41 долл. (на

одного больного) [14], а совокупные затраты на лечение сепсиса в США составили 20,3 миллиарда долл., или 5,2% от общей совокупной стоимости всех госпитализаций, заняв первое место среди самых дорогостоящих госпитализаций [15].

#### 1.4. Этиология

В большинстве крупных многопрофильных медицинских центров мира растёт частота грамотрицательного сепсиса. Из результатов исследования EPIC-II следует, что в ОРИТ у пациентов с инфекцией грамотрицательные бактерии высеваются в 62%, а грамположительные – в 47% случаев [16]. При этом распространённость грампозитивной инфекции ранее превышала 50% в Северной Америке, Восточной Европе, Океании и Африке [17]. Итоги исследования EPIC-III свидетельствуют, что растёт частота сепсиса, особенно в ОРИТ, вызываемого энтеробактериями – продуцентами беталактамаз расширенного спектра действия, а также микроорганизмами, продуцирующими карбапенемазы и устойчивыми к карбапенемам. Если в EPIC-II принимали участие ОРИТ из 17 западных стран, то география EPIC-III значительно расширилась и в нём участвовало уже 75 стран [18].

Ещё в исследовании EPIC-II было отмечено, что инцидентность неферментирующих бактерий (*Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter spp.*) заметно отличается в различных регионах мира – 16,9% и 5,6% (Западная Европа), 13,3% и 3,9% (Северная Америка), 28,1% и 17,4% (Восточная Европа) и 28,7% и 19% (Азия) [17]. Как правило, эти микроорганизмы выступают в роли возбудителей госпитального сепсиса у пациентов ОРИТ. Их возросшая клиническая значимость в развитии тяжелых инфекций связана с увеличением продолжительности жизни лиц, перенесших критическое состояние, и с неоправданно частым применением в клинической практике антибактериальных препаратов широкого спектра действия, в частности цефалоспоринов 3-го поколения, фторхинолонов и карбапенемов. В результате этиологическая структура возбудителей нозокомиального сепсиса стала схожей в большинстве крупных ОРИТ, её начали характеризовать по первым буквам названия рода микроорганизмов – по ESKAPE (созвучно с «escape» – спастись; англ.): *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.* [19]. В итоге по результатам распространённости и устойчивости к АМП, в особенности в ОРИТ, тройку «лидеров» составили представители порядка *Enterobacterales*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* [4].

Все отмеченные бактерии демонстрируют нарастающую устойчивость к антимикробным препаратам. Новым крайне неблагоприятным явлением стало

формирование феноменов множественной и даже панрезистенности, когда проявляется устойчивость ко всем доступным для терапии АМП. Лидером в последнее время стал порядок *Enterobacterales*, представители которого свободно живут во внешней среде и желудочно-кишечном тракте, обладают высокой способностью к экспрессии генов, реализующих механизмы устойчивости. В общей структуре возбудителей, согласно данным ЕРИС-III, частота выявления бактерий из порядка *Enterobacterales* в России была сравнима с их распространённостью в ОРИТ Западной Европы (33% и 33,8%), а также Северной Америки (33,0% и 31,2%), но ниже, чем в Восточной Европе – 43,6%. Распространённость инфекций, связанных с грампозитивными бактериями в общей этиологической структуре в Российской Федерации оказалась значительно ниже – 23,9%. Среди грамотрицательных бактерий в исследовании РИОРИТа, выполненном в России, в качестве возбудителей, занимающих лидирующие позиции в ОРИТ также оказались представители порядка *Enterobacterales* – 52,7%; *P. aeruginosa* – 29,9% и *Acinetobacter spp.* – 15,7% [8]. В свою очередь, среди представителей порядка *Enterobacterales* главную роль играли *K. pneumoniae* – 34% и *E. coli* – 28,9% [20, 21].

**Роль вирусов в этиологии сепсиса.** События и научные исследования последних 10 лет убедительно доказали, что вирусы могут запускать синдром системного воспаления с тяжёлой органной дисфункцией, включая развитие шока и ОРДС [22, 23]. Высокая способность к изменению генома данных микроорганизмов привела к появлению вирусов, обладающих значительно большей способностью, чем классические респираторные вирусы, генерировать нескоординированный воспалительный ответ макроорганизма. В качестве таковых наиболее громко о себе заявили коронавирусы, вирус птичьего гриппа H<sub>5</sub>N<sub>1</sub> и вирус H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>/Калифорния [24-27], но в особенности SARS-COV-2, возбудитель которого подвержен мутациям, в результате чего с пандемией, им вызванной, было так сложно справиться [28, 29].

### **1.5. Ключевые положения патогенеза**

Любое заболевание инфекционной природы – результат взаимодействия микро- и макроорганизма. Главной движущей силой в формировании клинических проявлений болезни при этом является эндогенный ответ организма, направленный на ограничение возникшей микробной инвазии. Потеря управляемости эндогенного ответа сопровождается развитием органных повреждений и служит одной из главных причин смерти. Развитию неуправляемого воспалительного ответа способствует генетическая предрасположенность, пожилой возраст, тяжёлая хроническая патология и особенности фенотипа возбудителя.

Патогенез сепсиса довольно детально описан в различных монографиях и руководствах, в том числе отечественных [3, 30]. В целом он сводится к следующим принципиальным позициям.

**Роль макроорганизма.** Сложившиеся на сегодняшний день представления о патогенезе сепсиса – результат обобщения большого количества экспериментальных и клинических исследований, выполненных в десятках лабораторий различных стран Европы, Северной Америки, Азии и Австралии. Формулировка R. Bone и соавт. [32] концепции синдрома системного воспаления как главной составляющей генеза сепсиса получала в последующие годы более прочное обоснование в силу конкретизации механизмов данного патологического процесса. При превалировании воспалительного компонента над противовоспалительным и повреждении первичных барьерных структур в зоне воспаления происходит «прорыв» воспалительных медиаторов в системный кровоток. Неспособность регулирующих систем к поддержанию гомеостаза, доминирование деструктивных эффектов цитокинов и других медиаторов приводят к системной структурно-функциональной перестройке эндотелиоцитов и расстройству микроциркуляторной гемодинамики за пределами первичного очага, запуску синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, развитию органной дисфункции.

Накопление новых данных об изменении морфологии, биологии, биохимии клетки, иммунологии, вызванных сепсисом, показало, что процесс взаимодействия макро- и микроорганизма более сложен, чем представлялось ранее. Он характеризуется многогранностью ответа последнего на микробную инвазию с вовлечением в процесс формирования фенотипа сепсиса и других неиммунологических звеньев патогенеза: кардиоваскулярного, гормонального, нейронального, метаболического и коагуляционного. Выраженность проявлений реакции организма на инфекцию определяют пол, возраст, генетические факторы, характер сопутствующей патологии, а также «лечебная агрессия», включающая хирургические вмешательства и определенные медикаменты. Возникающая при этом органная дисфункция не всегда ассоциируется с гибелью клеток.

Развитие шока при сепсисе связано с тремя основными механизмами: снижением периферического сосудистого тонуса; ранней, прогрессирующей миокардиальной дисфункцией и потерей ОЦК вследствие повышенной сосудистой проницаемости, и его секвестрации в микроциркуляторном русле. Большинство из отмеченных нарушений вызваны прямыми или опосредованными эффектами провоспалительных цитокинов, продуцируемых активированными лейкоцитами и эндотелиальными клетками. Эндотоксин, TNF, IL-1, IL-6 – главные проксимальные медиаторы, инициирующие системное воспаление, но ведущая роль в формировании шока принадлежит монооксиду

азота (NO). Высокие концентрации NO вызывают падение периферического сосудистого тонуса, сочетающееся со снижением ответа сосудистой стенки на центральные и гуморальные регуляторные стимулы [33].

Наиболее типичный вариант гемодинамического профиля раннего СШ гипердинамический – повышенный сердечный выброс в сочетании со сниженным общим периферическим сосудистым сопротивлением. Тем не менее, уже в этот момент регистрируются проявления миокардиальной дисфункции в виде снижения сократимости миокарда. Поддержанию увеличенного сердечного выброса в этой ситуации способствует низкий уровень постнагрузки и эндогенная гиперкатехоламинемия. Этот гемодинамический вариант СШ характерен для пациентов с сохранной сократительной функцией миокарда, без выраженной гиповолемии или при её быстром устранении. Клинически ему соответствует фаза «теплого шока» – сухие, гиперемированные, тёплые кожные покровы, как правило, в сочетании с умеренными проявлениями органной дисфункции. По мере нарастания феномена депонирования ОЦК из-за микроциркуляторных расстройств и капиллярной утечки вклад в падение сердечного выброса, помимо нарастающей кардиодепрессии, начинает вносить и снижение возврата крови к сердцу. Низкий сердечный выброс ассоциирует с выраженными расстройствами периферической циркуляции, что сопровождается формированием картины «холодного шока» и тяжёлой полиорганной недостаточности – гиподинамический вариант. Два основных механизма способствуют развитию депрессии миокарда: провоспалительные медиаторы (TNF, IL-1) и снижение чувствительности  $\beta_1$ -адренорецепторов к катехоламинам. Кроме того, в реализации кардиодепрессорного эффекта также участвует NO. Длительность фаз септического шока не имеет чёткой временной детерминации и зависит от конкретной клинической ситуации, особенностей взаимодействия инфект-макроорганизм, исходного функционального фона больного.

Обозначенные варианты представляют собой крайние точки обширной картины гемодинамических нарушений. В реальной практике ведения больных СШ существует ряд промежуточных типов нарушения кровообращения, появление которых определяет степень гиповолемии и характер проводимого лечения, начиная с догоспитального этапа. В частности, гипердинамический шок может сочетаться с гиповолемией, а гиподинамический – как с выраженным дефицитом ОЦК, так и нормоволемией, при разновариантных изменениях ударного объёма сердца.

**Периферическая циркуляция при септическом шоке.** В силу специфических особенностей системной воспалительной реакции микроциркуляторное русло – главная мишень и локус повреждения при сепсисе. При развитии СШ микроциркуляторные

нарушения особенно выражены. Даже при значительно увеличенном системном воспалении и транспорте кислорода к тканям имеет место уменьшение артериовенозной разницы по кислороду и повышение содержания лактата в силу снижения периферической экстракции кислорода. Одной из причин низкой экстракции служит снижение числа функционирующих капилляров. В свою очередь неспособность капилляров к выполнению их главного предназначения, заключающегося в интеграции кровотока и метаболизма через доставку кислорода, связана с рядом событий, происходящих при сепсисе: повреждением механизмов ауторегуляции кровотока, деформацией эритроцитов и их повышенной адгезией к эндотелию, внешней компрессией отёчной жидкостью, образованием микротромбов и, наконец, запуском артериовенозного шунтирования. Следует также иметь в виду, что микроциркуляторные расстройства возникают ещё до появления гипотензии, а величина системного артериального давления при СШ не отражает величину тканевой перфузии и не совпадает с числом функционирующих капилляров.

**Нейроэндокринная регуляция и системное воспаление.** Стереотипный ответ организма на воздействие агрессивных факторов, названный Г. Селье общим адаптационным синдромом или стресс-ответом, направленный на восстановление гомеостаза и в конечном счёте на повышение выживаемости, безусловно задействован и при СШ. Активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (оси) – результат повышения секреции паравентрикулярными ядрами гипоталамуса кортикотропин-рилизинг гормона и аргинин - вазопрессина.

В настоящее время накопились факты, указывающие на важную роль развития резистентности глюкокортикоидных рецепторов. Снижение их чувствительности связывают со снижением их ядерной транслокации как результата циркуляции высоких концентраций как свободного, так и связанного кортизола. Была установлена и взаимосвязь между снижением плотности ядерных глюкокортикоидных рецепторов и исходом при высоком уровне кортизола в сосудистом русле [34].

Помимо уменьшения количества рецепторов в генезе СШ играет роль и появление их изоформ, не способных к связыванию с лигандом. Полагают, что на изменение результатов взаимодействия мог оказывать влияние и полиморфизм генов, кодирующих рецепторы. У части больных СШ надпочечниковая дисфункция может быть связана с его структурными изменениями – кровоизлиянием или инфарктом. Подобные изменения чаще встречаются при коагулопатии потребления тяжёлой степени и системном кандидозе [2].

**Роль особенностей микробного фактора.** Различные микроорганизмы, как и разные штаммы бактерий, внутри одного рода и вида обладают неодинаковой способностью влиять на сердечный выброс, реализацию локального тканевого повреждения и диссеминацию внутри организма. Эти различия определяются наличием факторов вирулентности, которые развивались на протяжении сотен миллионов лет их сосуществования с другими проявлениями жизни на Земле. Именно, наличие кластеров генов, кодирующих факторы вирулентности, отличает патогенные штаммы от комменсалов. Однако эти медленные вертикальные эволюционные изменения могут получать в дальнейшем быстрое распространение среди популяций бактерий посредством горизонтального переноса генетической информации. Стало очевидным, что неодинаковым набор факторов вирулентности обладают не только микроорганизмы, относящиеся к различным родам, но и даже внутри одного вида. По-видимому, на экспрессию факторов вирулентности оказывают влияние условия внешней среды и процесс индивидуального взаимодействия макроорганизма и бактерий, а также плотность популяции последних. Концентрация пациентов, со сниженной антиинфекционной защитой наблюдающаяся в ОРИТ общего профиля, отделениях гематологии, трансплантологии, ожоговых центрах создало новые экологические ниши для микроорганизмов. В этих условиях наблюдается депрессия генов контролирующих синтез факторов вирулентности и селекция популяций микроорганизмов с новым набором детерминант повышенной патогенности. Данное обстоятельство является одной из ведущих причин увеличения частоты встречаемости тяжёлых жизнеугрожающих инфекций, включая септический шок [35-37].

Септический шок свидетельствует о декомпенсированном течении СВР, на что может указывать нейтрофилез и переход к незрелым нейтрофилам, а также развитие стойкой тенденции к рассеянному тромбообразованию (т.н. тромботический фенотип ДВС-синдрома) вследствие потребления тромбоцитов (развитие тромбоцитопении) и естественных антикоагулянтов наряду с угнетением общей фибринолитической активности. Через несколько дней может возникнуть иммуносупрессивное состояние с высоким риском летального исхода. Разные патогенетические механизмы усиливают друг друга: воспаление вызывает коагуляцию, коагуляция вызывает воспаление, а гипоксия тканей усиливает как воспаление, так и коагуляцию. Это ведет к формированию провоспалительного и прокоагулянтного порочных кругов. Многие медиаторы вредны для организма (например, TNF- $\alpha$ ), но в то же время они важны для гомеостатического контроля инфекции, и это, возможно, частично объясняет, почему методы лечения, направленные на нейтрализацию таких медиаторов, на сегодняшний день неэффективны.



Массивное повреждение эндотелия, характеризующееся повышением его проницаемости и, как следствие, развитием капиллярной утечки, является важным признаком септического шока. Следовательно, богатая белком отёчная жидкость выходит в ткани, в том числе лёгких, способствуя развитию ОРДС. При септическом шоке повреждённые эндотелиальные клетки синтезируют оксид азота (NO), являющийся мощным вазодилататором. При септическом шоке также повреждаются эпителиальные клетки лёгких и кишечника. Нарушение эпителиального барьера кишечника способствует транслокации кишечных бактерий и эндотоксина, тем самым еще больше усиливая воспалительные проявления септического шока.

### **1.6. Кодирование по МКБ-10**

В зависимости от клинической ситуации, согласно существующим критериям сепсиса, возможно использование следующих кодов:

R57.2 – Септический шок

R65.1 – Синдром системного воспалительного ответа инфекционного происхождения с органной недостаточностью

Использовавшийся ранее термин «тяжелый сепсис» исключен из современных клинических руководств и рекомендаций вследствие трудности его клинической идентификации и отсутствия различий в лечении с септическим шоком. Однако данный термин продолжает использоваться в текущем варианте МКБ-10 ВОЗ для статистических целей в странах, пока не принявших современные клинические рекомендации.

A40.3 – Сепсис, вызванный *Streptococcus pneumoniae*

A41.5 – Сепсис, вызванный другими грамотрицательными микроорганизмами

A41 – Другой сепсис

B37.7 – Кандидозный сепсис

A40.9 – Стрептококковый сепсис неуточненный

A26.7 – Сепсис, вызванный *Erysipelothrix*

A41.8 – Другой уточненный сепсис

A41.9 – Сепсис неуточненный

A41.3 – Сепсис, вызванный *Haemophilus influenzae*

A41.2 – Сепсис, вызванный неуточненным стафилококком

A40.1 – Сепсис, вызванный стрептококком группы В

A40.2 – Сепсис, вызванный стрептококком группы D

A41.0 – Сепсис, вызванный *Staphylococcus aureus*

A40.0 – Сепсис, вызванный стрептококком группы А

А41.1 – Сепсис, вызванный другим уточненным стафилококком

### 1.7. Клинические варианты течения

До 2016 г. классификация септического процесса, предложенная согласительной конференцией Американского колледжа пульмонологов и Общества специалистов критической медицины (ACCP/SCCM), рассматривала сепсис как синдром системной воспалительной реакции на инвазию микроорганизмов (SIRS или CCBP). CCBP характеризовался двумя или более из следующих признаков: температура  $>38^{\circ}\text{C}$  или  $<36^{\circ}\text{C}$ , ЧСС  $> 90/\text{мин}$ , ЧД  $>20/\text{мин}$  или гипервентиляция ( $\text{PaCO}_2 <32$  мм рт.ст.), число лейкоцитов в крови  $>12 \times 10^9/\text{л}$  или  $< 4 \times 10^9/\text{л}$  или незрелых форм  $> 10\%$ . Сепсис, сочетающийся с органной дисфункцией, гипотензией, нарушением тканевой перфузии трактовался как тяжелый. Проявлением последнего, в частности, является повышение концентрации лактата в артериальной крови, олигурия, острое нарушение сознания. Септический шок – сепсис с признаками тканевой и органной гипоперфузии и артериальной гипотонией, не устраняющейся с помощью инфузионной терапии и требующей назначения катехоламинов.

В настоящее время выделяют два варианта клинического течения сепсиса: 1) с развитием или прогрессированием множественной органной дисфункции в ответ на инфекцию, 2) с развитием шока, сопровождающегося выраженными циркуляторными, клеточными и метаболическими нарушениями в ответ на инфекцию.

### 1.8. Клинические проявления сепсиса

**Системная воспалительная реакция** – закономерное проявление ответа организма на инфекцию, однако *ее наличие еще не говорит о сепсисе*. С развитием процесса системного воспаления ассоциируется температурная реакция (как правило, лихорадка, гораздо реже – гипотермия), выход нейтрофилов в циркуляцию из депо и усиление лейкопоза, увеличение ЧСС и частоты дыханий, гиперпродукция белков острой фазы и целого пула продуктов метаболизма. Это позволило очертить синдром системной воспалительной реакции как начальный симптомокомплекс, свидетельствующий о вероятности появления инфекционного очага и опасности развития сепсиса.

**Органная/системная дисфункция/недостаточность.** Медиаторный хаос, сочетающийся с развитием неуправляемого воспалительного ответа, связанный с генетической предрасположенностью, возрастом, тяжелой острой или хронической патологией, лекарственной терапией, а также особенностями возбудителя, вовлекает в клеточный ответ более широкий пул медиаторов, формируя многообразный фенотип сепсиса с разнообразными клинико-лабораторными проявлениями патологического

процесса и с нарушением функции систем и органов. Степень выраженности органной дисфункции чрезвычайно разнообразна и является нестабильной величиной. Именно наличие той или иной органной дисфункции и её выраженность помимо нозологии, осложнившейся сепсисом, определяют конкретный клинико-лабораторный «портрет» пациента. В последующем клиническая картина дополняется характером проводимого лечения (операция), ответом/неответом на терапию, присоединением того или иного варианта нозокомиальной инфекции.

**Септический шок.** Согласно последним международным дефинициям сепсиса 2016 г., септический шок – клинический вариант течения сепсиса, характеризующийся выраженными циркуляторными, клеточными, метаболическими нарушениями, которые проявляются артериальной гипотонией и повышением уровня лактата в артериальной крови более 2 ммоль/л, несмотря на адекватную инфузию, требующими введения вазопрессоров для поддержания среднего артериального давления 65 мм рт ст. и выше при отсутствии признаков гиповолемии [2]. Септический шок относится к дистрибутивному типу шока и характеризуется острым развитием неадекватной тканевой перфузии с формированием тканевой гипоксии в результате снижения системного кислородного транспорта и повреждения механизмов утилизации кислорода на уровне клетки.

**Жалобы:** жалобы, связанные с наличием первичного воспалительного (инфекционного) очага (боль, дискомфорт, дисфункция в причинном органе, ткани) + неспецифические жалобы, связанные с интоксикацией, ССВР и признаками органной дисфункции.

**Общие (неспецифические) жалобы и симптомы:** слабость, миалгия, недомогание, упадок сил, пассивное поведение; повышение температуры тела (жар, озноб, потливость).

**Жалобы и симптомы в зависимости от вовлеченных органов:** 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 объем мочи (диурез менее 0,5 мл/кг/час более 2-х часов подряд); кровоизлияние под кожей, кровоточивость десен, носовое кровотечение.

**Анамнез:** наличие предшествующего воспалительного или гнойного заболевания/процесса в анамнезе.

**Физикальное обследование.**

**Общий осмотр кожных покровов и слизистых:** горячие кожные покровы; 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, полилимфаденопатия.

**Оценка состояния дыхания:** тахипноэ, диспноэ, одышка смешанного характера; изменение перкуторной картины: над участками уплотнения легочной 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 легочной ткани; изменение аускультативной картины над легкими: ослабленное, жесткое дыхание, бронхиальное дыхание; появление влажных хрипов и крепитации над пневмоническими участками.

**Физикальное 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 внутриабдоминальной гипертензии, как фактора, влияющего на дыхательный, гемодинамический статус, выделительную функцию почек и спланхничный кровоток (в органах брюшной полости); для сепсиса характерны спленомегалия и гепатомегалия; вздутие живота (тимпанит), ослабление или отсутствие перистальтики кишечника, гастростаз.

**Клинические проявления.** Симптомы и признаки сепсиса могут быть малозаметными, и часто органная дисфункция, в случае его развития, нередко принимается за проявления других заболеваний (например, алкогольный делирий, заболевание сердца, эмболия легочной артерии), особенно у послеоперационных больных. У пациентов с сепсисом, как правило, отмечаются: лихорадка, тахикардия, обильное потоотделение и тахипноэ. Также должны присутствовать другие локальные признаки инфекции, являющиеся причиной сепсиса. По мере ухудшения состояния больного с сепсисом или при развитии септического шока ранним симптомом, особенно у пожилых людей может быть спутанность сознания или снижение активности. Артериальное давление снижается, однако кожа остается парадоксально теплой. На поздних стадиях конечности становятся прохладными и бледными с периферическим цианозом.

Дисфункция органов приводит к появлению дополнительных симптомов и признаков в зависимости от пораженного органа (например, олигурия, одышка и т.д.).

Клинические признаки кандидемии неспецифичны и не отличаются от симптомов бактериального сепсиса: рефрактерное к применению антибактериальных лекарственных средств повышение температуры тела  $> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$  выявляют у 82% больных, синдром полиорганной недостаточности – у 48%, ДВС – у 13%. При остром диссеминированном кандидозе возможно поражение практически всех органов и тканей, но наиболее часто в патологический процесс вовлекаются кожа и подкожная клетчатка, головной мозг, почки, сердце, легкие и органы зрения.

**Лабораторные изменения** могут быть разнообразными и свидетельствовать о наличии:

- ✓ печеночной недостаточности (гипоальбуминемия, удлинение МНО (международного нормализованного отношения)  $> 1,5$  раза);
- ✓ цитолизе клеток печени (повышение уровня трансаминаз более чем в 2 раза) и холестаза (увеличение уровня щелочной фосфатазы);
- ✓ остром повреждении почек (повышение уровня креатинина и мочевины, снижение скорости клубочковой фильтрации, декомпенсированный метаболический ацидоз);
- ✓ острой надпочечниковой недостаточности (гипонатриемия, гиперкалиемия, гипогликемия);
- ✓ развитии миокардита (повышение уровня тропонина);
- ✓ коагулопатии (дисбаланс между факторами свертывающей и/или противосвертывающей систем и/или фибринолиза, тромбоцитоз или тромбоцитопения, возможна тромбоцитопатия);
- ✓ метаболическом и/или дыхательном ацидозе и компенсаторных реакциях;
- ✓ развитию ОРДС (уменьшение соотношения  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  или  $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ );
- ✓ реакции на инфекционное воспаление со стороны системы крови (лимфоцитоз или лимфопения, анемия, гемоконцентрация)

## **2. Диагностика**

### **2.1. Клиническая диагностика**

Клиническая диагностика, прежде всего, нацелена на выявление очага инфекции и оценку изменений в состоянии систем жизнеобеспечения.

Поиск очага инфекции следует осуществлять посредством сбора анамнеза, оценки жалоб, изменения клинической картины течения основного и сопутствующих заболеваний, появления признаков осложненного течения послеоперационного периода.

*Рекомендация.*

Для оценки тяжести органной дисфункции рекомендуется шкала SOFA.

**Уровень достоверности доказательств – 2, уровень убедительности рекомендации – В.**

*Комментарий.*

Ключевой критерий, предусмотренный концепцией «Сепсис-3» – оценка выраженности органной дисфункции, оцениваемая по шкале SOFA [38]. Данная шкала имеет высокую информационную значимость при небольшом числе параметров (прил. В.1). Она позволяет определять в количественном выражении тяжесть органно-системных нарушений и доступна для использования в большинстве отечественных медицинских организаций. Поэтому в международных рекомендациях данная рекомендация получила статус «лучшая клиническая практика».

Быстрое ухудшение состояния пациента с увеличением значения по шкале SOFA на 2 балла и более свидетельствует о прогрессировании органной дисфункции. В случае известных хронических заболеваний исходный уровень множественной органной дисфункции по SOFA может быть взят за нулевое значение [38].

*Рекомендация.*

Для оценки тяжести органной дисфункции *вне ОРИТ (ОАР) и вне стационара* для первичного скрининга вероятности развития сепсиса допустимо использовать шкалу quick SOFA (qSOFA - упрощенная шкала SOFA).

**Уровень достоверности доказательств – 2, уровень убедительности рекомендации – В.**

*Комментарий.*

В шкале qSOFA использованы 3 переменные (прил. В.2). Изначально (3-я Международная консенсусная конференция по определению сепсиса [38]) было принято считать, что если одновременно фиксируются любые две из них, то риск неблагоприятного исхода у пациентов с известной или подозреваемой инфекцией чрезвычайно высок. Однако результаты последующих исследований показали, что для раннего выявления органной дисфункции, вызванной инфекцией, qSOFA является хотя и более специфичным, но менее чувствительным методом, чем оценка по SIRS или шкале NEWS [39, 40, 41, 42]. В рекомендациях SSC-2021 [111] отмечено, что все эти шкалы не являются идеальными инструментами для скрининга сепсиса. Однако положительный результат по шкале qSOFA должен насторожить клинициста о возможности сепсиса, что позволяет рекомендовать использовать ее в тех условиях, когда более детальное обследование пациента по тем или иным причинам невозможно. 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.

*Рекомендация.*

Снижение среднего артериального давления ниже 65 мм рт. ст. (при условии отсутствия признаков гиповолемии) с повышением уровня лактата в артериальной крови более 2 ммоль/л при наличии у пациента инфекционного очага следует считать проявлением септического шока.

**Уровень достоверности доказательств – 2, уровень убедительности рекомендации – В.**

*Комментарий.*

Септический шок относится к дистрибутивному варианту шока, в основе которого лежит неравномерное распределение ОЦК и выраженные нарушения на уровне капиллярона, сопровождающиеся снижением общего периферического сосудистого сопротивления. Аналогичные изменения присущи и другим клиническим состояниям, демонстрирующим аналогичный гемодинамический профиль – анафилаксии, травме спинного мозга с его полным перерывом, отравлению барбитуратами. Типичные гемодинамические профили при различных вариантах шока представлены в приложении А.3.1.

## **2.2. Лабораторная диагностика**

Лабораторная диагностика проводится с целью оценки выраженности воспаления, степени дисфункции жизненно важных органов, а также выявления возбудителей инфекции с определением их характеристик. Перечень обязательных лабораторных исследований предусматривает оценку лейкоцитарной формулы, количества тромбоцитов, уровня билирубина, креатинина, показателей газового состава крови, кислотно-основного состояния, концентрации лактата в артериальной крови, а также соответствующие микробиологические исследования. В качестве вспомогательных инструментов для диагностики и дифференциальной диагностики инфекции, мониторинга эффективности антимикробной терапии, а также прогнозирования исхода заболевания могут быть использованы соответствующие биомаркеры [43].

*Рекомендация.*

У больных с подозрением на сепсис или септический шок рекомендуется использование теста на прокальцитонин в дополнение к клинической оценке состояния

пациента для решения вопроса о начале антимикробной терапии (при наличии технической возможности и в случае, если это не приведет к задержке антимикробной терапии).

**Уровень достоверности доказательств – 3, уровень убедительности рекомендации – С.**

*Рекомендация.*

У больных с первоначальным диагнозом сепсиса или септического шока, при условии адекватной санации очага инфекции, когда оптимальная продолжительность терапии не установлена, рекомендуется исследовать концентрацию прокальцитонина (ПКТ) в дополнение к клинической оценке состояния пациента для решения вопроса о возможности прекращения антибиотикотерапии.

**Уровень достоверности доказательств – 3, уровень убедительности рекомендации – С.**

*Комментарий.*

В течение последних лет происходит интенсивное накопление экспериментальных и клинических данных по использованию биомаркеров для диагностики и мониторинга инфекционно-септических заболеваний. В настоящее время характеристикам идеального биомаркера (высокая чувствительность и специфичность, воспроизводимость, быстрота получения результата, стабильность, а также приемлемая стоимость) в наибольшей степени отвечает ПКТ [44]. Повышение концентрации ПКТ происходит специфично при бактериальных инфекциях, причем регистрируемый уровень данного маркера коррелирует с тяжестью заболевания. При грибковых и вирусных инфекциях, а также при аллергической и аутоиммунной патологии, содержание прокальцитонина существенно не повышается, что позволяет использовать ПКТ с дифференциально-диагностической целью [44].

Определение концентрации ПКТ в крови рутинно используется во многих клиниках мира в комплексе мероприятий для диагностики и дифференциальной диагностики инфекции, а также для определения показаний к назначению антибиотиков и достаточной продолжительности антимикробной терапии. С этой целью разработаны различные алгоритмы, позволяющие осуществлять дифференцированный подход к назначению антибиотиков у больных с подозрением на инфекцию, а также проводить деэскалацию антибиотикотерапии, в том числе при тяжелых инфекциях и сепсисе. Использование таких алгоритмов может позволить безопасно уменьшить использование антимикробных препаратов [44]. Следует заметить, что в руководстве SSC-2021 не рекомендуется использование ПКТ в комплексе с клинической оценкой состояния



пациента в качестве триггера для старта антибиотикотерапии при сепсисе. В качестве обоснования при этом приводятся результаты метаанализа трех достаточно старых исследований, в которых использовались диагностические критерии сепсиса, отличные от современных. Кроме того, сепсис является весьма гетерогенным синдромом, и больные с данным состоянием, несмотря на формальную стандартизацию, далеко не всегда могут быть сопоставимыми. Поэтому, учитывая данные исследований, проведенных с высоким качеством, а также собственный опыт ряда экспертов, следует рассматривать применение ПКТ для диагностики инфекции (не сепсиса!) как эффективный подход, позволяющий объективизировать показания к началу антибиотикотерапии [45].

Нормальная концентрация ПКТ (обычно  $\leq 0,1$  нг/мл) свидетельствует о низкой вероятности бактериальной инфекции и отсутствии необходимости проведения антибиотикотерапии. В сомнительных случаях рекомендуется выполнить повторное исследование через 4-6 ч для исключения влияния эффекта «серой зоны» [46].

На фоне проведения антибиотикотерапии целесообразно регулярно оценивать клинико-лабораторные показатели, включая микробиологические данные и биомаркеры инфекции, с целью определения эффективности лечения и решения вопроса о возможности коррекции режима, деэскалации или отмены антибиотиков. Так, снижение на фоне проводимой терапии значений ПКТ на 80% от пикового уровня или до нормальных значений свидетельствует о ее эффективности. Отсутствие положительной динамики или рост концентрации ПКТ по сравнению с исходным может свидетельствовать о необходимости пересмотра режима лечения (в первую очередь – коррекции антибиотикотерапии) [46].

Наряду с ПКТ, определенное значение в плане оценки эффективности антибиотикотерапии могут играть и другие биомаркеры, в частности С-реактивный белок. Его применение ограничено низкой специфичностью. Повышение содержания СРБ в плазме крови при воспалительной реакции происходит независимо от причин ее развития. Тем не менее, некоторые авторы предполагают, что СРБ может использоваться в стратегиях снижения потребления антибиотиков [47].

Пресепсин обладает высокой чувствительностью и специфичностью в диагностике сепсиса и может быть полезным и ценным биомаркером в его ранней диагностике [434]. Однако он не может быть использован в качестве единственного маркера в диагностике сепсиса [435, 436]

Следует учитывать, что помимо клинико-лабораторных данных, длительность антибиотикотерапии определяется локализацией очага и уровнем его санации, а также видом возбудителя. Также важно отметить, что биомаркеры являются лишь дополнением

к данным клинической оценки пациента. Решения о начале, изменении или прекращении антимикробной терапии никогда не должны приниматься исключительно на основании определения уровня какого-либо биомаркера, в том числе ПКТ.

### **2.3. Инструментальная диагностика**

*Рекомендация.*

У больных с сепсисом при неясном источнике инфекции для его быстрой идентификации следует использовать визуализационные методы диагностики.

**Уровень достоверности доказательств – 2, уровень убедительности рекомендации – А.**

*Комментарий.*

Методы диагностической визуализации для выявления источника инфекции включают обзорную рентгенографию, ультразвукографию (УЗИ), компьютерную томографию и магнитно-резонансную томографию. В сложных случаях обойтись без использования этих технологий невозможно. Поэтому в международных рекомендациях данная рекомендация получила статус «лучшая клиническая практика» [48]. Методы визуализации полезны для уточнения диагноза и выбора оптимального метода лечения. Между тем, необходимо учитывать риск воздействия рентгеновского излучения и использования контрастных веществ, а также возможное ухудшение состояния пациента при транспортировке и во время исследования.

Выбор наиболее эффективного метода визуализационной диагностики определяется предполагаемой локализацией инфекционного процесса (прил. А.3.2).

#### **1. Голова и шея.**

Церебральный абсцесс: МРТ с контрастным усилением является наиболее информативным методом визуализации, поскольку позволяет обнаружить распространение воспаления на ткань, прилежащую к (окружающую) абсцессу [49].

Флегмоны шеи (нисходящий медиастинит): поверхностно расположенные процессы могут быть обнаружены с помощью УЗИ, однако для выявления глубоко расположенных очагов рекомендуется КТ с контрастным усилением, которая позволяет четко дифференцировать скопление жидкости в результате инфекции и кровеносные сосуды [50].

#### **2. Грудная полость.**

Эмпиема плевры: обзорная рентгенография и УЗИ являются методами первой линии диагностики. КТ с контрастным усилением эффективна для контроля проводимого лечения [48].

Медиастинит: компьютерная томография и магнитно-резонансная томография являются лучшими диагностическими методами для диагностики медиастинита, в том числе и послеоперационного [51, 52].

Инфекционный эндокардит: один из двух основных диагностических критериев (диагностические критерии Дьюка) основан на результатах эхокардиографии, поэтому трансторакальная эхокардиография должна использоваться в качестве метода первой линии диагностики у всех пациентов при подозрении на инфекционный эндокардит [53]. При необходимости для уточнения диагноза рекомендуется чреспищеводная эхокардиография [54].

### **3. Брюшная полость.**

Перфорация ЖКТ/перитонит: в первую очередь следует выполнять обзорную рентгенографию и УЗИ брюшной полости. КТ с контрастным усилением следует выполнять для уточнения наличия ишемии органов или кишечника [55].

Холецистит/холангит: УЗИ и КТ – наиболее рекомендуемые методы визуализации. МРТ холангиопанкреатография рекомендуется в качестве альтернативного метода для уточнения диагноза [56].

### **4. Забрюшинное пространство.**

Инфицированный панкреонекроз: УЗИ может быть рекомендовано в качестве скринингового метода для диагностики острого панкреатита и установления его билиарной этиологии. КТ с контрастированием следует считать наиболее информативным методом для выявления признаков инфицирования очаговых жидкостных скоплений в брюшной полости, сальниковой сумки и забрюшинной клетчатки [57, 58].

Обструктивная инфекция мочевыводящих путей: УЗИ следует проводить в качестве метода визуализации первой линии, КТ – для топической диагностики причины обструкции [59].

### **5. Некротические инфекции мягких тканей.**

При неясной клинической картине необходимо выполнить УЗИ и (или) КТ с контрастным усилением, что позволяет обнаружить отек и скопление жидкости в мягких тканях. Однако ни один метод визуализации не позволяет поставить окончательный диагноз некротического фасциита, который может быть установлен только во время операции [60].

#### *Рекомендация.*

У больных с сепсисом с неизвестным источником рекомендуется провести КТ всех сегментов тела с контрастным усилением в максимально ранние сроки.

**Уровень достоверности доказательств – 4, уровень убедительности рекомендации – С.**

При подозрении на СШ помощь в диагностике причины шока могут оказать УЗИ сердца, измерение давления в лёгочной артерии. Для септического шока при выполнении УЗИ обычно характерны нормальные размеры полостей сердца и сохранная контрактильная функция, в отличие от кардиогенного шока, когда желудочки расширены и регистрируются зоны акинезии или плохая сократимость сердца. В случае обструктивного шока имеет место дилатация правого и уменьшение размеров левого желудочка (тромбоэмболия легочной артерии) [61].

#### **2.4. Микробиологическая диагностика**

*Рекомендация.*

У пациентов с подозрением на сепсис или септический шок рекомендуется выполнение посева материала из очага(ов) инфекции и посева крови перед началом антимикробной терапии, если это не приведет к задержке введения антимикробных препаратов  $\geq 45$  мин.

**Уровень достоверности доказательств – 3, уровень убедительности рекомендации – В.**

*Комментарий.*

Микробиологическое исследование материала, полученного из очага инфекции, позволяет идентифицировать возбудитель и определить его чувствительность к антибиотикам, что необходимо для проведения этиотропной антибиотикотерапии. Поэтому в международных рекомендациях SSC-2021 данная рекомендация получила статус «лучшая клиническая практика». В зависимости от диагностированного или предполагаемого очага инфекции следует обеспечить безотлагательное взятие соответствующих проб биоматериалов для микробиологического исследования (например, мокроты, трахеального аспирата, бронхоальвеолярного лаважа, мочи, спинномозговой жидкости, отделяемого по дренажу и др.) [62].

В каждом учреждении должны быть разработаны локальные стандартные операционные процедуры взятия материала для микробиологического исследования, его доставки в лабораторию, собственно микробиологического исследования и репортирования полученных результатов.

Посев крови является основным методом для выявления бактериемии, которая может сопровождать течение инфекционного процесса. Он позволяет охарактеризовать патогены и выбрать адекватный режим терапии. Для обеспечения максимальной

чувствительности метода образцы крови для посева, по возможности, должны быть получены до начала антимикробной терапии. Если это невозможно, то кровь для посева должна быть взята непосредственно перед введением очередной дозы антибиотика, когда концентрация препарата в крови минимальна [63].

Оптимальный результат диагностики бактериемии достигается при использовании стандартизированных флаконов фабричного производства с обогащенной питательной средой, содержащих сорбенты антимикробных субстанций.

Пробы крови для определения наличия бактериемии получают пункцией периферических вен с соблюдением правил асептики и антисептики. Забор проб из сосудистого катетера допускается только в случаях подозрения на наличие катетер-ассоциированной инфекции кровотока или, в крайнем случае, – при технической невозможности венопункции. Использование артериальной крови для посева не дает преимуществ по сравнению с венозной.

Важным аспектом для получения оптимального результата посева крови является взятие для исследования не менее 2-3 проб крови объемом по 20 мл каждая (суммарный объем – не менее 40-60 мл). Для посева каждой пробы крови рекомендуется использовать не менее двух флаконов, между которыми поровну распределяется взятый образец. Рекомендуется в парах использовать флаконы для аэробного и анаэробного гемокультивирования. Не следует производить посев крови только в один флакон, поскольку такая практика приводит к посеву недостаточного объема крови и опасности пропустить существенное количество случаев бактериемии, а также к невозможности исключения случаев контаминации образца [63].

Известным ограничением метода гемокультивирования является длительность исследования – даже в лучших лабораториях с момента доставки проб на исследование до получения информации о наличии роста микроорганизмов проходит не менее 6-8 ч, необходимых для размножения микроорганизмов; дополнительное время требуется для идентификации патогена и определения его чувствительности к антибиотикам. С учетом зачастую некруглосуточного режима работы микробиологических лабораторий общее время исследования достигает нескольких суток. Вместе с тем, неотложное информирование лечащего врача о наличии факта роста проб крови, а также данные микроскопического исследования первичной гемокультуры с окраской по Граму дают исключительно важную информацию для объективизации антибиотикотерапии.

Существенно ускорить получение результата идентификации возбудителя в первичной гемокультуре или чистой культуре микроорганизмов возможно с применением метода MALDI-ToF масс-спектрометрии. Кроме того, для ускорения этиологической

диагностики, а также выявления некоторых детерминант антибиотикорезистентности могут быть использованы молекулярные методы на основе полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (real time ПЦР) [64].

Разработаны и доступны для использования мультиплексные ПЦР панели для быстрой идентификации возбудителей инфекций кровотока (ряда наиболее часто встречающихся видов бактерий и дрожжевых грибов) с одновременным определением генетических маркеров устойчивости к антибиотикам из положительной гемокультуры (продолжительность исследования составляет около 1 ч.). Такие технологии в сочетании с программами управления антимикробной терапией делают возможным переход от эмпирической к целенаправленной антимикробной терапии уже в первые сутки после постановки диагноза, что в конечном итоге существенно улучшает клинические исходы у пациентов. Так, в мета-анализе T.Timbrook et al. показано, что реализация такого комплексного подхода сопровождается статистически значимым снижением риска летального исхода у пациентов с инфекциями кровотока (ОШ 0,64; 95%ДИ 0,51-0,79), снижением времени до начала эффективной антибиотикотерапии на 5 ч. и продолжительности пребывания в стационаре в среднем на 2,5 дня [268].

## **2.5. Мониторинг (иные диагностические исследования)**

### *Рекомендация.*

Мониторинг при сепсисе рекомендуется направлять на оценку эффективности мер по контролю очага инфекции и проводимой интенсивной терапии, включая антибактериальную и инфузионную терапию. Важными являются критерии оценки восстановления перфузии, динамики множественной органной дисфункции и синдрома системного воспалительного ответа, а также изменение клинической картины, отражающей состояние очага инфекции.

**Уровень достоверности доказательств – 2, уровень убедительности рекомендации – А.**

### *Комментарий.*

Улучшение результатов лечения пациентов с сепсисом связано с разными аспектами: рутинным проведением скрининга по диагностике сепсиса, повышением квалификации врачебного и среднего медицинского персонала по вопросам лечения таких больных, использованием современных технологий для контроля очага инфекции и поддержания функций систем жизнеобеспечения, способностью своевременной коррекции программы лечения на основе оценки динамики процесса [66]. Метаанализ 50 наблюдательных исследований, обобщивших эффективность влияния различных компонентов лечебной тактики на смертность, показал, что именно комплексный подход с

повышением внимания к проблеме, а не отдельные конкретные специфические меры сыграл ключевую роль в улучшении результатов лечения пациентов с сепсисом и септическим шоком (ОШ 0,66; 95% ДИ 0,61–0,72) [67].

Разнообразие вариантов множественной органной дисфункции по сочетанию синдромов и их тяжести, а также разнонаправленность их развития в процессе проводимой интенсивной терапии требует использования интегральной количественной системы, чтобы индивидуализировать подходы к терапии, прогнозировать вероятность осложнений; сопоставлять результаты лечения в различных лечебных учреждениях; оценивать эффективность внедрения новых препаратов или методов интенсивной терапии. С этих позиций, использование расчетов по шкале SOFA позволяет не только решать задачу скрининга больных с сепсисом, но и оценивать динамику течения процесса и прогнозировать исход [68, 69]. Многочисленные исследования показали, что данная шкала по своей прогностической информативности, чувствительности и точности значительно превосходит шкалы qSOFA и SIRS [70, 71]. Вместе с тем, динамический контроль системного воспалительного ответа с использованием традиционных критериев (температурная реакция, уровень лейкоцитов в периферической крови, сдвиг лейкоцитарной формулы влево и пр.), а также при необходимости биомаркеров тоже дает аргументы для оценки эффективности проводимой терапии, особенно антибактериальной (см. гл. 2.2, 3.1 и 3.2).

*Рекомендация.*

При септическом шоке рекомендуется использовать инвазивный мониторинг артериального давления с оценкой среднего артериального давления (САД). Неинвазивный мониторинг артериального давления проводится при невозможности подключения инвазивного мониторинга в связи с техническими сложностями или при ограниченных ресурсах.

**Уровень достоверности доказательств – 3, уровень убедительности рекомендации – С.**

*Комментарий.*

Оценка артериального давления с использованием неинвазивного метода измерения является менее точной. Расхождение с данными, полученными при инвазивном измерении, более выражено при шоковых состояниях [72-74].

Введение катетера в лучевую или бедренную артерию позволяет безопасно, надежно и непрерывно измерять артериальное давление и проводить анализ в режиме реального времени для принятия тактических решений, основанных на немедленной и точной информации о перфузионном давлении [75]. Однако, по-прежнему отсутствуют

крупные рандомизированные исследования, сравнивающие инвазивный мониторинг артериального давления с неинвазивным методом. Учитывая низкую частоту осложнений и, вероятно, более высокую точность измерения артериального давления, преимущества артериальных катетеров перевешивают риски. Однако потенциально ограниченные ресурсы и отсутствие высококачественных исследований позволили сформулировать лишь слабую рекомендацию в пользу установки артериального катетера. Артериальные катетеры следует удалять, как только отпадет необходимость в постоянном контроле гемодинамики, чтобы свести к минимуму риск осложнений.

Повышение САД обычно приводит к улучшению тканевой перфузии. Хотя для некоторых тканей (мозга, почек, например) характерна ауторегуляция кровотока, САД ниже порогового значения (обычно понимаемого как 60 мм рт. ст.) ассоциируется с нарушением перфузии органов: чем ниже САД, тем хуже перфузия [76].

Низкое центральное венозное давление предполагает наличие гиповолемии, но лечение септического шока, основанное на показаниях центрального венозного давления и целевых значениях систолического артериального давления, не улучшает исходы.

Катетер в лёгочной артерии позволяет контролировать давление заклинивания в ветви лёгочной артерии (ДЗЛА), ударный объём, сердечный выброс и сатурацию смешанной венозной крови. Хотя катетеризация лёгочной артерии может предоставить полезную информацию о состоянии объема и функции сердца, эти преимущества могут быть сведены на нет различиями в интерпретации результатов, плохой корреляцией ДЗЛА с клиническим ответом и отсутствием влияния на исход [77,78].

Продемонстрировано, что стратегия, основанная на использовании катетеризации лёгочной артерии, не улучшает результаты лечения пациентов [79]. Объединенный анализ двух многоцентровых рандомизированных исследований, в одном из которых приняли участие 676 пациентов с шоком или ОРДС [80], а в другом – 1000 пациентов с ОРДС [81], не позволил показать какую-либо пользу, связанную с использованием катетеризации лёгочной артерии, в отношении смертности (ОР 1,02; 95% ДИ 0,96–1,09) или смертности в отделении интенсивной терапии [82]. Это отсутствие продемонстрированной пользы необходимо учитывать в контексте увеличения требуемых материальных ресурсов. Поскольку многочисленные клинические исследования не смогли продемонстрировать улучшение результатов лечения при использовании катетеризации лёгочной артерии, при стандартном лечении сепсиса и септического шока ее больше не рекомендуют. Несмотря на это, отдельным пациентам с сепсисом может быть выполнена катетеризация лёгочной артерии, если организационные решения зависят исключительно от информации, полученной с помощью метода препульмональной термодиллюции.



*Рекомендация.*

Эффективность волемиической терапии по нормализации перфузии тканей при сепсисе и септическом шоке рекомендуется оценивать по снижению концентрации лактата в артериальной либо смешанной венозной крови у пациентов с исходно повышенной концентрацией лактата, а также по изменению времени наполнения капилляров.

**Уровень достоверности доказательств – 3, уровень убедительности рекомендации – С.**

*Рекомендация.*

При развитии септического шока для оценки перфузии тканей в дополнение к другим методам следует использовать показатель времени наполнения капилляров (симптом «белого пятна»).

**Уровень достоверности доказательств – 3, уровень убедительности рекомендации – С**

*Комментарий.*

Лактат артериальной крови является важным биомаркером тканевой гипоксии, но не является прямым показателем тканевой перфузии [83]. Добиться нормального уровня лактата в артериальной крови у всех пациентов с септическим шоком невозможно, но его изменение может свидетельствовать как об эффективности, так и неэффективности применяемых лечебных технологий [84, 85]. Содержание лактата в крови следует интерпретировать с учетом клинического контекста и других возможных причин его повышения. Значения выше 2 ммоль/л четко свидетельствуют о наличии гипоперфузии. Однако его измерение не всегда можно выполнить в экстренном порядке, особенно при ограничении ресурсов. В этих случаях для оценки эффективности и безопасности волемиической терапии могут быть использованы альтернативные показатели перфузии органов: температура кожи конечностей, пятнистость кожи, время наполнения капилляров [86, 87]. В исследовании ANDROMEDA-SHOCK показано, что при оценке эффективности лечения нормализация времени наполнения капилляров не уступает по информативности снижению содержания лактата [88]. Эта проба выполняется легко, неинвазивно и без материальных затрат. Однако данный подход должен быть дополнен тщательным, частым и всесторонним осмотром пациента для прогнозирования или раннего выявления перегрузки жидкостью. Кроме того, следует учитывать наличие сопутствующей патологии или иных патологических процессов, имеющих отношение к пациенту [89, 90].

*Рекомендация.*

С целью индивидуализации инфузионной терапии рекомендуется оценка чувствительности пациента к инфузионной нагрузке в динамике.

**Уровень достоверности доказательств – 3, уровень убедительности рекомендации – С.**

*Комментарий.*

Инфузионная терапия при сепсисе сопровождается риском накопления жидкости и потенциальным вредом, связанным с жидкостной перегрузкой: увеличением продолжительности вентиляции легких, прогрессированием острого повреждения почек и увеличением смертности. Одним из наиболее важных принципов ведения таких пациентов является необходимость постоянной переоценки реакции на лечение. Чтобы избежать негативных последствий, введение жидкости должно основываться на тщательной оценке состояния внутрисосудистого объема и перфузии органов. Частота сердечных сокращений, центральное венозное давление и систолическое артериальное давление сами по себе являются плохими показателями волемического статуса. Динамические показатели продемонстрировали лучшую диагностическую точность по сравнению со статическими параметрами оценки гемодинамики. Динамические параметры включают оценку величины ударного объема (SV), его изменений (SVV), пульсового давления (PPV) или показателей эхокардиографии в ответ на пассивное поднятие ног или болюсное введение жидкости. Использование статических (дискретно полученных) показателей гемодинамики – важный элемент мониторинга, позволяющий составлять представление о состоянии системы кровообращения в конкретный момент времени.

Инфузионный нагрузочный тест или тест пассивного поднятия ног применяют для оценки переносимости волемической нагрузки. Фиксация динамических параметров гемодинамики (вариации пульсового давления или ударного объема) в ответ на изменения внутригрудного давления, дает более объективную картину. В систематическом обзоре и мета-анализе показано, что использование динамических параметров оценки эффективности инфузионной терапии ассоциировано со снижением смертности (OR 0,59; 95% ДИ 0,42–0,83), продолжительностью пребывания в отделении интенсивной терапии (OR -1,16 дня; 95% ДИ 1,97-0,36) и искусственной вентиляции легких [91].

РКИ, проведенное в Замбии у пациентов с сепсисом и гипотензией, показало, что реализация программы инфузионной терапии с ориентацией на давление в яремной вене и насыщение артериальной крови кислородом, была связана со значительно большим объемом введенной жидкости в первые 6 ч [медиана 3,5 л (IQR 2,7–4,0) против 2,0 л (IQR 1,0–2,5)] и более высокой госпитальной смертностью (48,1% против 33%) по сравнению со стандартизированным лечением [89]. При необходимости инфузионной терапии,

превышающей по объему 30 мл/кг, решение о дополнительных болюсах может быть принято с учетом ударного объема и/или сердечного выброса. В регионах с ограниченными ресурсами, где измерение этих показателей невозможно, решение о дополнительном объеме инфузии может быть принято, если в ответ на проведение пассивного теста с поднятием ног в течение 60-90 секунд происходит увеличение пульсового давления более чем на 15% [92, 93].

### **3. Лечение**

Наиболее существенно улучшают выживаемость при сепсисе три подхода: ранняя адекватная антимикробная терапия; восстановление адекватной клеточной перфузии и своевременный контроль источника инфекции [94]. Особенность оказания помощи больным с хирургическим сепсисом заключается в необходимости инвазивного контроля очага инфекции, что повышает уровень сложности оказания помощи. Своевременная санация очага в сочетании с адекватной антибактериальной терапией являются краеугольным камнем успешного лечения сепсиса [95]. Назначение антибиотиков важно, но они сами по себе в большинстве случаев не могут обеспечить адекватный контроль над источником хирургической инфекции, который у больных сепсисом не всегда может быть быстро идентифицирован. В условиях растущей лекарственной устойчивости появляются данные, что санация очага начинает превалировать над влиянием антимикробной терапии [96].

В целом в борьбе с хирургическими инфекциями контроль источника имеет более высокий приоритет, чем введение антибиотиков [97]. Основная концепция, лежащая в основе борьбы с источником инфекции, заключается в том, чтобы делать это по возможности «быстро» и безусловно «надлежащим образом».

#### **3.1. Контроль инфекционного очага**

Поиск источника инфекции, когда он неизвестен, важен на ранней стадии для разработки плана лечения [98]. При принятии решения о применении визуализационных методов диагностики, особенно КТ всех сегментов тела, следует учитывать возможность дестабилизация гемодинамики при транспортировке на исследование, а также развития побочных реакций на введение контрастных веществ. Однако считается, что преимущества верификации источника сепсиса, нуждающегося в хирургической коррекции, перевешивают возможные риски. Необходимо помнить, что диагностическая ценность КТ с контрастным усилением не идентична для всех возможных источников инфекции в зависимости от анатомической локализации. В некоторых случаях конкретные методы обследования должны быть приоритетными для каждого органа.

Инвазивные методы обследования могут быть использованы, когда сохраняется диагностическая неопределенность, несмотря на проведенную рентгенологическую и сонографическую визуализацию.

*Рекомендация.*

Рекомендуется выявить или исключить конкретный анатомический очаг инфекции, требующий экстренного контроля источника, и выполнить необходимые хирургические вмешательства как можно быстрее от момента идентификации источника инфекции и установления диагноза сепсис или септический шок.

**Уровень достоверности доказательств – 3, уровень убедительности рекомендации – В.**

*Комментарий.*

В недавних наблюдательных и кластерных рандомизированных исследованиях показано, что контроль очага инфекции был связан с улучшением выживаемости [99, 100, 101], поэтому он должен быть выполнен как можно скорее [3, 102, 103]. С клинических позиций ясно, что без адекватной санации очага инфекции рассчитывать на позитивный исход лечения сепсиса невозможно, поэтому в международных рекомендациях SSC-2021 данная рекомендация получила статус «лучшая клиническая практика». Однако, в настоящее время имеются лишь ограниченные данные в отношении оптимальных сроков хирургической санации очага инфекции. Предпочтительно это следует делать в течение до 12 часов, поскольку за пределами этого срока обычно демонстрируется снижение выживаемости [102-108]. Неспособность продемонстрировать пользу от контроля источника, реализованного менее чем за 6 часов от установления диагноза, может быть следствием ограниченного числа пациентов и неоднородности вмешательства. Следовательно, любое необходимое вмешательство по контролю источников при сепсисе и септическом шоке в идеале должно быть осуществлено, как только для этого будут созданы условия как с медицинской, так и с организационной точек зрения [3, 99].

Надлежащий контроль источника инфекции – ключевой принцип в лечении сепсиса и септического шока [109-111]. Он может включать дренирование абсцесса, удаление инфицированной некротической ткани и потенциально инфицированного устройства, а также окончательный контроль источника в условиях продолжающегося микробного заражения [112].

Источники инфекции, которые могут быть эффективно санированы хирургическим путем, включают внутрибрюшные абсцессы, перфорацию желудочно-кишечного тракта, ишемию кишечника или заворот, холангит, холецистит, пиелонефрит, связанный с обструкцией или абсцессом, некротизирующую инфекцию мягких тканей, другие

инфекции полостей (например, эмпиему или септический артрит), инфекции имплантированных устройств и др.

Хирургическая тактика санации очага при инфекциях различной локализации: оперативно-технические приемы, выбор метода и способа операции, особенности дренирования; ведение послеоперационной раны и др. подробно изложены в различных российских и международных рекомендациях, руководствах, публикациях:

- 1) инфекции кожи и мягких тканей [113-116];
- 2) инфекции костей и суставов [390-396];
- 3) осложненные интраабдоминальные инфекции, панкреатит [117-129];
- 4) воспалительные заболевания позвоночника, головного и спинного мозга [130, 397, 398];
- 5) ЛОР-патология: острый гнойный средний отит, хронический гнойный средний отит, острый синусит, острый тонзиллофарингит, паратонзиллярный абсцесс [131-136];
- 5) абсцесс легкого, гангрена легкого, эмпиема, медиастинит [137-140];
- 7) стерильная инфекция, протезный эндокардит [141-150].
- 8) острая урологическая патология: острый обструктивный пиелонефрит, паранефрит (апостематозный, абсцесс почки, карбункул почки); острый простатит с формированием абсцесса; острый орхит, эпидидимит, орхоэпидидимит [151].
- 9) инфекции в акушерстве и гинекологии [399-406].

Некротическая ткань является причиной инфекции, и раннее вмешательство является основным принципом лечения. Однако *некроз поджелудочной железы* не подпадает под этот общий принцип раннего вмешательства. Уровень смертности при поздних вмешательствах оказывается ниже, чем при ранних операциях; поэтому, вполне вероятно, что преимущества позднего вмешательства перевешивают его вред [58, 126].

Своевременность выполнения операции подразумевает, что эффект вмешательства сопоставим с риском его выполнения. Это предполагает стабилизацию витальных функций пациента в результате мероприятий интенсивной терапии, темп которых должен быть максимально быстрым [3]. При некротических инфекциях кожи и мягких тканей, осложненных интраабдоминальных инфекциях с синдромом абдоминальной гипертензии, характеризующихся быстро прогрессирующим течением с развитием септического шока, достижение полной стабилизации невозможно до тех пор, пока распространение инфекционного процесса не будет остановлено. В этих случаях операция может рассматриваться как часть комплекса реанимационных мероприятий [98].

При выборе оптимальных методов контроля источников необходимо взвесить преимущества и риски конкретного вмешательства, предпочтения пациента, опыт

клинициста, доступность и риски конкретных процедур. При этом предпочтение следует отдавать наименее инвазивному варианту, который способен эффективно обеспечивать контроль источника инфекции. Открытое хирургическое вмешательство следует рассматривать, когда другие интервенционные подходы изначально не могут обеспечить надежный контроль очага инфекции, недостаточно эффективны или не могут быть выполнены своевременно. Доступность необходимого оборудования, квалификация и опыт персонала медицинской организации также могут играть роль в принятии решения о выборе хирургической тактики. В целом польза от хирургической санации источника инфекции перевешивает вред, в том числе и тот, который может быть причинен операцией как таковой [103, 106].

Клинический опыт свидетельствует, что без надлежащего контроля источника инфекции состояние больных не улучшается, несмотря на интенсивную инфузионную и антибактериальную терапию, поэтому продолжительные усилия по стабилизации состояния вместо контроля источника, особенно у больных с септическим шоком, обычно не рекомендуются [3, 152].

*Рекомендация.*

Необходимо незамедлительно удалить устройства для внутрисосудистого доступа, которые являются возможным источником сепсиса или септического шока, после того, как будет обеспечен другой сосудистый доступ.

**Уровень достоверности доказательств – 3, уровень убедительности рекомендации – В.**

*Комментарий.*

Удаление потенциально инфицированного устройства для внутрисосудистого доступа считается основным элементом надлежащего контроля источника при катетер-ассоциированных инфекциях кровотока [112], даже с учетом риска осложнений, связанных как с удалением инфицированного катетера, так и с установкой нового сосудистого доступа, поэтому в международных рекомендациях SSC-2021 данная рекомендация получила статус «лучшая клиническая практика» [109].

При отсутствии септического шока или фунгемии некоторые инфекции имплантированного туннельного катетера можно эффективно лечить с помощью длительной антимикробной терапии, если удаление катетера невозможно или нецелесообразно [153, 154], однако удаление катетера в сочетании с адекватной антимикробной терапией является в большинстве случаев предпочтительной тактикой.

### **3.2. Антимикробная терапия**

*Рекомендация.*

Для пациентов с установленным или предполагаемым септическим шоком рекомендовано неотложное назначение антимикробной терапии, предпочтительно в течение 1 часа после установления или предположения наличия сепсиса.

**Уровень достоверности доказательств – 3, уровень убедительности рекомендации – А.**

*Комментарий.*

Раннее начало эффективной антибиотикотерапии является одним из наиболее важных факторов снижения летальности у пациентов с сепсисом [155-157]. Однако необходимо избегать неоправданного назначения антибиотиков у пациентов с клинической симптоматикой, аналогичной таковой при сепсисе, но обусловленной неинфекционными причинами. Неоправданное назначение антибиотиков приводит к неблагоприятным последствиям, таким как нежелательные побочные реакции, включая инфицирование *Clostridioides difficile* и селекцию антибиотикорезистентности [158-160].

Снижение летальности за счет раннего назначения эффективной антибиотикотерапии наиболее значимо для пациентов с септическим шоком, у которых проведенные исследования демонстрируют выраженную ассоциацию между временем до начала антибиотикотерапии и летальностью.

В исследовании, включавшем 49331 пациента, получавших лечение в 149 американских госпиталях, каждый дополнительный час от момента поступления в отделение интенсивной терапии до назначения антибиотикотерапии приводил к увеличению риска госпитальной летальности (ОШ 1,04,  $p < 0,001$ ; для пациентов, получающих вазопрессоры – 1,07; 95% ДИ (1,05–1,09) для пациентов, не получающих вазопрессоры – 1,01; 95% ДИ (0,99–1,04) [161]. В исследовании, проведенном в Калифорнии и включавшем 35 тыс. пациентов, каждый дополнительный час от момента поступления в отделение интенсивной терапии был ассоциирован с увеличением шанса госпитальной летальности в 1,09 раз (1,07 для пациентов с «тяжелым сепсисом» [лактат  $\geq$  2 ммоль/л, как минимум 1 эпизод гипотензии, необходимость вентиляции легких или наличие органной дисфункции]; в 1,14 раза – для пациентов с септическим шоком) [162]. В еще одном американском исследовании (10 811 пациентов), каждый час отсрочки начала антибиотикотерапии приводил к увеличению шанса госпитальной летальности в 1,16 раза [163]. В то же время в ряде других исследований не было выявлено значимой ассоциации между временем начала антимикробной терапии и летальностью, но все вышеупомянутые исследования являлись обсервационными и имели существенный риск искажения результатов ввиду небольшого размера выборки, неоптимального учета факторов риска и других проблем дизайна исследований [164-170].

*Рекомендация.*

Для пациентов с предполагаемым сепсисом без септического шока рекомендуется проведение ускоренного диагностического поиска и, в случае доказанной/предполагаемой инфекционной причины, назначение антимикробной терапии в течение 3 часов после того, как диагноз «сепсис» установлен или признан наиболее вероятным диагнозом.

**Уровень достоверности доказательств – 5, уровень убедительности рекомендации – С.**

*Рекомендация.*

Для пациентов с низкой вероятностью инфекции без признаков шока рекомендуется постоянный мониторинг состояния пациента без назначения антибиотиков.

**Уровень достоверности доказательств – 5, уровень убедительности рекомендации – С.**

*Комментарий.*

У пациентов без септического шока связь между летальностью и временем начала антибиотикотерапии менее очевидна. Были опубликованы результаты двух рандомизированных клинических исследований по данной тематике: в одном из них не было выявлено никаких различий по летальности между группами пациентов с различным временем до начала применения антибиотиков, в другом разница по летальности была статистически незначима [99, 171]. В целом же обсервационные исследования свидетельствуют, что, вероятно, летальность у пациентов с сепсисом без септического шока может увеличиваться при задержке начала антимикробной терапии более чем на 3-5 часов [99, 161, 163, 171].

Учитывая необходимость максимально раннего начала эффективной антибиотикотерапии у пациентов с сепсисом и септическим шоком, медицинская организация должна располагать достаточным перечнем антимикробных препаратов, доступных круглосуточно. Такой перечень должен учитывать специфику оказываемой медицинской организацией медицинской помощи, а также локальную структуру возбудителей инфекций и их устойчивости к антибиотикам. Пример базового перечня антибактериальных и противогрибковых лекарственных средств «круглосуточной доступности» для крупного многопрофильного стационара, с учетом современного состояния антибиотикорезистентности в Российской Федерации, приведен в прил. А.3.3.

*Рекомендация.*

Для пациентов с высоким риском инфекции, вызванной метициллинорезистентным *Staphylococcus aureus* (MRSA), рекомендуется использование режима эмпирической антибиотикотерапии, включающего препараты, активные против MRSA. Для пациентов с



низким риском MRSA не рекомендовано включение препаратов, активных против MRSA, в режим эмпирической антибиотикотерапии.

**Уровень достоверности доказательств – 5, уровень убедительности рекомендации – С.**

*Комментарий.*

На настоящий момент MRSA в Российской Федерации имеют относительно невысокую роль при внебольничных инфекциях (8,8% от всех внебольничных штаммов *S.aureus* в 2018-2020 гг. [<https://amrmap.ru/?id=Ykz2U51SH33SH10>]). Среди нозокомиальных штаммов *S.aureus* MRSA в 2018-2020 гг. составляли 30,3% [<https://amrmap.ru/?id=NJT1P31eF36eF10>]. Однако, учитывая снижение в целом роли *S.aureus* при нозокомиальных инфекциях (7,7% в 2018-2020 гг. [<https://amrmap.ru/?id=fYOiz011Y501Y10>]), доля MRSA составляет около 2,3% от всех изолятов микроорганизмов, выделяемых при нозокомиальных инфекциях в РФ.

Имеющиеся данные обсервационных исследований по влиянию включения анти-MRSA препаратов в состав эмпирических режимов терапии противоречивы. В ряде исследований среди пациентов с документированной MRSA-инфекцией отсрочка применения эффективных в отношении MRSA антибиотиков более 24-48 часов была ассоциирована с увеличением летальности [172-175], однако в сопоставимом количестве других аналогичных исследований такой ассоциации не наблюдалось [177-182]. В то же время в общей популяции пациентов режимы терапии, включающие анти-MRSA препараты, были ассоциированы с более высокой летальностью, особенно среди пациентов, у которых MRSA не выделялись [183] (вероятно, это связано хотя бы частично с тем, что наиболее часто применявшимся анти-MRSA препаратом был ванкомицин).

Таким образом, несмотря на то, что отсутствие перекрытия MRSA у пациентов с MRSA инфекцией может приводить к серьезным негативным последствиям для пациента, неоправданное эмпирическое применение анти-MRSA препаратов в составе эмпирической терапии у пациентов с низким риском MRSA является нежелательным. Потенциально важную роль в выборе эмпирической терапии могут иметь экспресс-методы выявления MRSA в клиническом материале.

Подробная информация о диагностике и антимикробной терапии инфекций, вызванных MRSA, изложена в Методических рекомендациях «Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов» (обновление 2022 г.) [65]. Схемы антимикробной терапии инфекций, вызванных MRSA, изложенные в этих рекомендациях, представлены в прил. А.3.5.

*Рекомендация.*

Для пациентов с сепсисом/септическим шоком и высоким риском инфекции, вызванной полирезистентными грамотрицательными возбудителями, рекомендуется стартовое эмпирическое применение режимов терапии, предпочтительно комбинированных, активных в отношении полирезистентных грамотрицательных возбудителей на основании результатов локального микробиологического мониторинга. После получения результата микробиологического исследования рекомендуется провести коррекцию режима терапии с учетом чувствительности возбудителя/возбудителей, характеристики пациента и характеристик антимикробных препаратов.

**Уровень достоверности доказательств – 5, уровень убедительности рекомендации – С.**

*Комментарий.*

Принимая во внимание чрезвычайную актуальность проблемы полирезистентных грамотрицательных возбудителей для российских стационаров [65], при назначении антимикробной терапии пациенту с сепсисом при наличии факторов риска наличия полирезистентных возбудителей (ПРВ) необходимо достижение максимальной вероятности наличия в составе режима стартовой терапии хотя бы одного препарата, активного в отношении каждого из предполагаемых полирезистентных возбудителей [43].

В недавнем систематическом обзоре/метаанализе 10 рандомизированных клинических исследований не было зафиксировано различий в летальности и других значимых для пациента с сепсисом/септическим шоком исходов лечения между группами, получавшими комбинированную терапию и монотерапию (включая анализ в зависимости от тяжести состояния пациента) [184]. Однако результаты наиболее крупного среди включенных в данный метаанализ исследования сравнивали монотерапию меропенемом и комбинированную терапию меропенем плюс моксифлоксацин в условиях низкой частоты антибиотикорезистентности, что, естественно, делает выводы всего метаанализа неприменимыми для отделений с высокой распространенности полирезистентных возбудителей [185].

В виду гетерогенности характеристик популяции пациентов в разных медицинских организациях и отделениях, а также неравномерности распространенности различных ПРВ, при выборе режима стартовой эмпирической терапии необходимо руководствоваться результатами локального мониторинга антибиотикорезистентности [186].

Поскольку одни и те же факторы риска могут быть характерны для различных ПРВ, для достижения потенциального перекрытия всего их спектра в большинстве случаев имеет смысл рассмотрение стартового режима комбинированной

антибиотикотерапии. Наиболее типичные факторы риска инфекций, вызванных полирезистентными грамотрицательными возбудителями включают: 1) известная инфекция или колонизация ПРВ в течение последнего года, неблагоприятная локальная эпидемиология ПРВ, нозокомиальный характер инфекции, применение антибиотиков широкого спектра (карбапенемы, цефалоспорины 3-4 поколения, фторхинолоны) и/или госпитализация в течение предшествующих 3 месяцев, недавнее проведение селективной деконтаминации кишечника, поездки в регионы с неблагоприятной эпидемиологической ситуацией в течение предшествующих 3 месяцев [65, 187, 188].

Подробная информация о диагностике и антимикробной терапии инфекций, вызванных полирезистентными возбудителями, изложена в Методических рекомендациях «Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов» (обновление 2022 г.) [65].

Схемы антимикробной терапии инфекций, вызванных полирезистентными штаммами Enterobacterales, продуцирующими  $\beta$ -лактамазы расширенного спектра действия (БЛРС), представлены в прил. А.3.б.

*Рекомендация.*

Для пациентов с высоким риском инвазивного кандидоза/кандидемии (ИК) рекомендуется использование режима эмпирической антимикробной терапии, включающего противогрибковые препараты. Для пациентов с низким риском инвазивного кандидоза/кандидемии эмпирическое назначение противогрибковых препаратов не рекомендуется.

**Уровень достоверности доказательств – 5, уровень убедительности рекомендации – С.**

*Комментарий.*

Сепсис и септический шок, причиной которого является грибковая инфекция, характеризуется высокой частотой неблагоприятных исходов [189-192].

Отдельные обсервационные исследования показывают, что раннее назначение адекватной противогрибковой терапии может быть связано с более низкой летальностью, однако эти исследования не могут убедительно продемонстрировать причинную связь между характеристиками назначенной противогрибковой терапии и клиническими исходами [192, 193]. В метаанализе, направленном на сравнение групп пациентов, получавших и не получавших противогрибковые препараты эмпирически, не было выявлено различий по краткосрочной летальности. В наиболее крупном недавнем исследовании «EMPIRICUS» также не было выявлено различий в исходах между пациентами, получавшими противогрибковую терапию (микафунгин) и плацебо [195]. В

целом, качество доказательных данных по роли противогрибковой терапии у пациентов с сепсисом является низким. В то же время, рутинное эмпирическое назначение противогрибковых препаратов может привести к достаточно существенным неоправданным экономическим потерям.

Если общая популяция пациентов с сепсисом/септическим шоком не получает значимой пользы от назначения стартовой противогрибковой терапии, то отдельным пациентам с факторами высокого риска грибковых инфекций, например, пациентам с фебрильной нейтропенией, 4-7 дней не отвечающей на адекватную антибактериальную терапию, эмпирическое назначение противогрибковых препаратов необходимо [196, 197].

В российских ОРИТ (ОАР) у взрослых больных основными возбудителями ИК являются *C. albicans* (42-48%), *C. glabrata* (14-24%), *C. parapsilosis* (2-17%), *C. tropicalis* (5-15%) и *C. krusei* (5-16%), реже (1-3%) выявляют *C. lusitaniae*, *C. guilliermondii*, *C. kefyr* и пр. В последние годы в стационарах РФ отмечены вспышки внутрибольничного кандидоза, обусловленного полирезистентным патогеном *C. auris*. Вид *Candida* spp. коррелирует с чувствительностью к противогрибковым препаратам. Например, *C. albicans* обычно чувствителен к флуконазолу, а не-*albicans Candida* часто устойчивы. В российских ОРИТ (ОАР) чувствительность к флуконазолу снижена у 21% возбудителей ИК. *C. auris* устойчив к флуконазолу, может быть резистентен к вориконазолу и амфотерицину В. Устойчивость к эхинокандинам (анидулафунгину, каспофунгину и микафунгину) встречается очень редко.

Факторы риска развития ИК у взрослых пациентов в ОРИТ (ОАР): использование ЦВК, применение антибактериальных лекарственных средств, тяжелое состояние больного (медиана APACHE II – 13, SOFA – 6), хирургическое лечение или перфорация желудочно-кишечного тракта, инфицированный панкреонекроз, ИВЛ, полное парентеральное питание, гемодиализ, применение стероидов и иммуносупрессоров. Инвазивный кандидоз чаще развивается у мужчин старшего возраста.

Кандидемия (циркуляция *Candida* spp. в кровеносном русле) и острый диссеминированный кандидоз (ОДК – кандидемия в сочетании с очагом/очагами диссеминации или множественные очаги диссеминации) составляют до 90% всех случаев ИК.

Риск развития ИК у больных в ОРИТ (ОАР) без факторов риска (нейтропении на фоне применения цитостатиков, трансплантации кроветворных стволовых клеток, трансплантации печени и пр.) невысок, поэтому рутинная первичная антифунгальная профилактика не рекомендуется. У больных в ОРИТ показанием для первичной антифунгальной профилактики может быть повторная перфорация желудочно-кишечного

тракта или инфицированный панкреонекроз. В этих ситуациях целесообразно назначение системных противогрибковых препаратов (флуконазол 12 мг/кг в сутки в первый день, затем по 6 мг/кг в сутки или каспофунгин 70 мг в 1-е сутки, затем 50 мг/сут). Назначение для профилактики инвазивного микоза неадсорбируемых полиеновых антибиотиков (нистатина, натамицина и др.) неэффективно и нецелесообразно, равно как и применение флуконазола в дозе менее 6 мг/кг в сутки.

Раннее эмпирическое назначение эхинокандинов повышает выживаемость больных ИК. Показанием для эмпирической терапии ИК у больных в ОРИТ (ОАР) является лихорадка неясной этиологии продолжительностью более 4–6 суток, резистентная к адекватной терапии антибактериальными препаратами широкого спектра действия в сочетании с наличием двух и более факторов риска (применению антибактериальных лекарственных средство, ЦВК, хирургическое вмешательство на органах брюшной полости, полное парентеральное питание, применение глюкокортикостероидов или иммуносупрессантов). При наличии факторов риска ИК и клинических признаков септического шока эмпирическую терапию следует начинать немедленно. Препараты выбора для эмпирической терапии ИК – анидулафунгин, каспофунгин и микафунгин. При назначении эмпирической терапии ИК следует заменить ЦВК (не по проводнику), а также посеять кровь ( $\geq 40$  мл в сутки для взрослого пациента), материал из возможных локусов ИК и дистальный фрагмент ЦВК.

При выделении *Candida spp.* из стерильных в норме локусов (кровь, СМЖ и пр.) в течение 24 часов следует назначить противогрибковое ЛС и заменить ЦВК (не по проводнику). Анидулафунгин, каспофунгин и микафунгин - препараты выбора для целенаправленной терапии всех вариантов ИК, кроме менингита и эндофтальмита. Триазольные ЛС (вориконазол, флуконазол) можно назначать только в случае выделения чувствительного к препарату возбудителя ИК при стабильном состоянии пациента, а также для лечения кандидозного менингита и эндофтальмита. Кроме того, вориконазол и флуконазол используют для де-эскалационной терапии после стабилизации больного на фоне применения эхинокандина. Липосомальный амфотерицин В и липидный комплекс амфотерицина В применяют при неэффективности, токсичности непереносимости или недоступности эхинокандинов. Амфотерицин В, позаконазол и итраконазол не рекомендованы для лечения ИК (прил. А.3.7).

#### *Рекомендация.*

Для пациентов с сепсисом и септическим шоком в случае использования  $\beta$ -лактаменных антибиотиков после болюсного введения первой дозы рекомендуется

рассмотреть возможность продолжение их введения в виде продленной или непрерывной инфузии.

**Уровень достоверности доказательств – 3, уровень убедительности рекомендации – С.**

*Комментарий:*

Фармакокинетические параметры  $\beta$ -лактамов могут быть подвержены изменениям в условиях сепсиса и септического шока, что приводит к снижению их терапевтических концентраций [198]. В отличие от обычной прерывистой инфузии (инфузия  $\leq 30$  мин), введение путем продолжительной или непрерывной внутривенной инфузии, либо в виде расширенной инфузии (антибиотик вводится в течение, по крайней мере, половины интервала дозирования), обеспечивает устойчивую концентрацию бета-лактама, которая соответствует фармакодинамике этих препаратов. Два мета-анализа показали результаты, подтверждающие снижение краткосрочной смертности (ОР 0,70; 95% ДИ 0,57-0,87) при длительной инфузии бета-лактамов [199, 200]. Однако нежелательные эффекты непрерывной инфузии никем не оценивались. При этом желаемые эффекты были признаны важными, а вот общее качество доказательств – умеренным.

Непрерывная инфузия бета-лактама может быть реализована при наличии подходящего внутривенного доступа и соответствующего ресурсного обеспечения (дозаторы, магистрали и т.п.). Введение нагрузочной дозы антибиотика перед ее началом необходимо для того, чтобы избежать задержек в достижении эффективных концентраций бета-лактама [201].

Снижение краткосрочной смертности от длительной инфузии бета-лактамов является значительным, при этом вмешательство является осуществимым с незначительными затратами. Данные, свидетельствующие о худших результатах при длительной инфузии, отсутствуют. Соответственно, предлагается использовать длительную инфузию бета-лактамов вместо обычной болюсной инфузии пациентам с сепсисом и септическим шоком, если имеется необходимое оборудование. Необходима дальнейшая оценка долгосрочных исходов, изучение влияния технологии на возникновение устойчивости к противомикробным препаратам и сравнение затрат на длительную по сравнению с болюсной инфузией бета-лактамов [202].

*Рекомендация.*

Для пациентов с сепсисом и септическим шоком рекомендуется индивидуализация режима дозирования антимикробных препаратов на основании фармакокинетических и фармакодинамических параметров.

**Уровень достоверности доказательств – 5, уровень убедительности рекомендации – С.**

*Комментарий.*

При сепсисе и септическом шоке параметры фармакокинетики/фармакодинамики (PK/PD) антибиотиков подвержены изменениям, в результате чего концентрации в плазме крови могут быть слишком низкими, что может привести к клинической неэффективности или, наоборот, слишком высокими и токсичными [203, 204]. Увеличение почечного клиренса, острое почечное повреждение, гипоальбуминемия, заместительная почечная терапия и экстракорпоральная мембранная оксигенация являются примерами распространенных сценариев, влияющих на концентрацию некоторых антибиотиков [205-210]. Рекомендации по дозированию антимикробных препаратов в этих случаях сформулированы в «Методических рекомендациях по диагностике и антимикробной терапии инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов» и представлены в приложении А.3.8.

Назначение антибиотиков с учетом особенностей PK/PD и с использованием режимов дозирования, разработанных для пациентов с сепсисом и септическим шоком, с большей вероятностью приведет к эффективной и безопасной концентрации препарата по сравнению с использованием рекомендаций по дозированию, приведенных в инструкции производителя [211]. В некоторых исследованиях сообщалось о преимуществах подобного подхода при лечении тяжелобольных пациентов с точки зрения позитивного клинического исхода [212]. О возможности его применения в практике отечественных медицинских организаций отмечено и в междисциплинарных методических рекомендациях «Методические рекомендации по диагностике и антимикробной терапии инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов» [65], но с указанием, что окончательное решение о его использовании в каждом конкретном случае принимается врачебной комиссией.

Дозирование на основе PD требует дополнительных ресурсов и подготовленных членов команды клиницистов [213], ориентации на рекомендации для конкретной категории пациентов [214], использования мониторинга терапевтической концентрации препаратов, приборов и программного обеспечения для дозирования либо специальных номограмм для расчета дозы [215].

*Рекомендация.*

Для пациентов с сепсисом и септическим шоком рекомендуется проведение ежедневной оценки возможности де-эскаляции антимикробной терапии вместо использования курсов антимикробной терапии фиксированной длительности.

**Уровень достоверности доказательств – 5, уровень убедительности рекомендации – С.**

*Комментарий.*

Воздействие противомикробных препаратов связано с развитием к ним резистентности, и поэтому усилия по сокращению как количества вводимых антибиотиков, так и спектра их применения являются важными [216]. Это особенно актуально при эмпирической терапии, где рекомендуются антибиотики широкого спектра действия, поскольку возбудитель еще не идентифицирован. Как только будут известны как патоген(ы), так и его восприимчивость, должна быть проведена деэскалация, т.е. прекращение приема противомикробных препаратов, в которых больше нет необходимости (в случае комбинированной терапии), или смена на противомикробный препарат с более узким спектром действия. Учитывая неблагоприятные социальные и индивидуальные риски, связанные с продолжением ненужной противомикробной терапии, целесообразна продуманная отмена противомикробных препаратов с учетом клинического течения. Рекомендуется раннее прекращение всей противомикробной терапии, если инфекция исключена. В идеале антибактериальная деэскалация должна быть проведена как можно скорее, чему могут способствовать методы быстрой диагностики. Выявлены прямые доказательства (13 исследований, 1968 пациентов [217], включая 1 РКИ [218] эффективности такого подхода.

Деэскалация, как правило, безопасна, может обеспечить экономию средств при прекращении приема ненужных антибиотиков, а также может играть важную роль для снижения риска развития резистентности к противомикробным препаратам, токсичности и побочных эффектов [219].

*Рекомендация.*

Для пациентов с сепсисом и септическим шоком, при адекватном контроле очага инфекции, предпочтительно использование коротких курсов антибиотикотерапии. Для пациентов с сепсисом и септическим шоком, у которых после достижения адекватного контроля очага инфекции оптимальная длительность антимикробной терапии не установлена, рекомендуется использовать комплексную оценку клинических данных и уровня прокальцитонина для решения об отмене антимикробной терапии.

**Уровень достоверности доказательств – 5, уровень убедительности рекомендации – С.**

*Комментарий.*

Ограничение противомикробной терапии рамками короткого курса ассоциировано с лучшими результатами и является важной составляющей стратегии использования этих



препаратов [220, 221]. Оптимальная продолжительность антимикробной терапии для конкретного пациента с сепсисом или септическим шоком зависит от многих факторов, включая особенности организма «хозяина», патогенность и вирулентность микроорганизма, лекарственное средство и локус инфекции [222, 223]. За последние два десятилетия были предприняты значительные усилия для уточнения оптимальной продолжительности противомикробной терапии путем сравнения «коротких» курсов с традиционными («более длительными»). Имеются данные РКИ при конкретных нозологиях, таких как пневмония [224, 225], инфекции мочевыводящих путей [226] бактериемия [227] и интраабдоминальные инфекции [228]. Во многих исследованиях короткий курс был столь же эффективен, как и более длительный курс, но был ассоциирован с меньшим количеством неблагоприятных последствий. Однако очень немногие исследования были акцентированы только на тяжелобольных пациентах с сепсисом или септическим шоком, поэтому общее качество доказательств признается низким.

Учитывая отсутствие окончательных и обобщенных данных относительно оптимальной продолжительности терапии для пациентов, которые находятся в критическом состоянии, на практике по-прежнему применяют разные подходы [229, 230]. Однако, исходя из очевидной пользы от сокращения продолжительности необоснованной антибактериальной терапии, взрослым пациентам с первоначальным диагнозом «сепсис» или «септический шок» при условии адекватного контроля источника, можно рекомендовать более короткий курс применения антибиотиков, поскольку это менее затратно, имеет меньше нежелательных эффектов и не оказывает негативное влияние на исходы.

#### *Рекомендация.*

При подозрении на сепсис или септический шок, но при отсутствии подтверждения инфекции, рекомендуется регулярно оценивать состояние пациента и прекращать эмпирическую противомикробную терапию, если доказана или подозревается альтернативная причина заболевания.

**Уровень достоверности доказательств – 3, уровень убедительности рекомендации – С.**

#### *Комментарий.*

В международных рекомендациях по сепсису и септическому шоку подчеркивается важность получения полного скрининга всех сред (включая кровь) на наличие инфекционных агентов до начала приема противомикробных препаратов [109]. Признаки и симптомы сепсиса неспецифичны и часто имитируют множество других заболеваний

[231]. Поскольку теста, который мог бы считаться «золотым стандартом» для диагностики сепсиса, не существует, лечащий врач не всегда может быстро дифференцировать сепсис и просто усугубление органной дисфункции. На практике, у трети или более пациентов, у которых первоначально поставлен диагноз сепсиса, оказываются неинфекционные состояния [232, 233]. В связи с этим следует постоянно переоценивать состояние пациента и полученную информацию во избежание гипердиагностики и с целью своевременного отказа от необоснованной антимикробной терапии. В международных рекомендациях SSC-2021 данная рекомендация поэтому получила статус «лучшая клиническая практика» [109].

### **3.3. Инфузионно – трансфузионная терапия**

Своевременная, эффективная инфузионная терапия – краеугольный камень в стабилизации тканевой гипоперфузии, вызванной сепсисом и септическим шоком [SSC-2016, SSC-2021 – 110, 111].

*Рекомендация.*

В качестве инфузионной среды первой линии волевической терапии при лечении сепсиса или септического шока рекомендуется использовать кристаллоиды.

**Уровень достоверности доказательств – 1, уровень убедительности рекомендации – В.**

*Рекомендация.*

Пациентам с сепсис-индуцированной гипоперфузией в течение первых 3 часов после начала лечения рекомендуется вводить внутривенно не более 30 мл/кг кристаллоидного раствора.

**Уровень достоверности доказательств – 3, уровень убедительности рекомендации – С.**

*Рекомендация.*

При реализации первой линии волевической терапии, прежде всего, во избежание развития гиперхлоремического ацидоза, следует отдавать приоритет сбалансированным кристаллоидам вместо 0,9% раствора натрия хлорида.

**Уровень достоверности доказательств – 3, уровень убедительности рекомендации – С.**

*Рекомендация.*

При применении больших объемов кристаллоидов предлагается использовать альбумин для поддержания коллоидно-осмотического давления.

**Уровень достоверности доказательств – 3, уровень убедительности рекомендации – С.**

*Комментарий.*

Доказательств для формулировки рекомендации по использованию рестриктивной либо либеральной инфузионной терапии у пациентов с сепсисом и септическим шоком в первые 24 часа, если после первоначальной волемической терапии у них сохраняются признаки гипоперфузии и гиповолемии, недостаточно [234-238].

Инфузионная терапия при сепсисе, особенно на начальном этапе лечения, должна быть индивидуализирована. Невозможно применить единую формулу ко всем пациентам, поскольку потребности в жидкости существенно различаются (в зависимости от источника сепсиса и существовавшей ранее сердечно-сосудистой дисфункции). Это особенно верно в отношении предложения вводить не менее 30 мл/кг жидкости в течение первых 3-х часов [43, 109]. Молодой пациент без сопутствующих заболеваний с большей вероятностью перенесет введение большого объема жидкости, чем пожилой пациент с тяжелой сердечной или почечной патологией.

В основе современной интенсивной терапии сепсиса лежит персонализированный подход, в связи с этим рекомендация SSC-2021 о необходимости инфузии в объеме 30 мл/кг/3 часа [239] носит весьма общий характер; необходима его конкретизация с учётом ранней оценки пульсового давления, признаков гиповолемии, динамики температуры тела, возраста и сопутствующей патологии.

Общая современная тенденция в области инфузионной терапии – переход к ограничительной тактике с использованием кристаллоидов, в том числе в сочетании с альбумином. Полагают, что при септическом шоке допустимо ограничивать объем инфузии с одновременным ранним стартом инфузии норадреналина [240]. С современных позиций ограничительная инфузионная терапия с контролем гемодинамики превосходит раннюю агрессивную целенаправленную терапию по выживаемости лиц с сепсисом и предотвращению развития осложнений [241, 242] Возникающее острое почечное повреждение связывают с процессом распространения СВР, а не с недостаточным объёмом инфузии.

При выборе кристаллоидного раствора для реализации инфузионной программы следует ориентироваться на электролитный состав крови пациента.

Предпочтение следует отдавать растворам, имеющим солевой состав, близкий к плазме крови здорового человека. Инфузия сбалансированных растворов сопряжена с меньшим риском ОПШ и потребности в заместительной почечной терапии [243, 244, 245].

Следует избегать перегрузки объемом из-за возможности усугубления острого почечного повреждения [246].

Использование 5-20% растворов альбумина имеет сложную историю. Интерес к нему возобновился после 2011 года, когда был опубликован мета-анализ 17 исследований по его применению при сепсисе, показавший статистически значимое повышение выживаемости [247]. Аргументация в пользу применения альбумина усилилась в связи с появлением в 2014 году мета-анализов С. Widermann и М. Ioannidis [248]. В итоге показания к инфузии альбумина необходимо рассматривать с позиций персонализированной медицины, опираясь на выраженность гипоальбуминемии и синдрома капиллярной утечки [249-252]. Показанием к инфузии альбумина является прекращение феномена его трансмембранных потерь и снижение содержания альбумина в крови менее 25 г/л [253].

*Рекомендация.*

Не следует использовать растворы гидроксиэтилкрахмалов при лечении пациентов с сепсисом и септическим шоком.

**Уровень достоверности доказательств – 1, уровень убедительности рекомендации – А.**

*Рекомендация.*

Рекомендуется избегать использования растворов желатина и декстрана при сепсисе и септическом шоке.

**Уровень достоверности доказательств – 3, уровень убедительности рекомендации – В.**

*Комментарий.*

В России с 2017 г. применение всех растворов гидроксиэтилкрахмала у больных с сепсисом не разрешено и соответствующее показание изъято из инструкций ко всем этим препаратам [Распоряжение Минздрава России № 20-3/41 от 11.01.2017 г с дополнением Росздравнадзора № 05-63525/18 от 22.11.2018 г].

Результаты метаанализа от 2015 г. продемонстрировали более высокий риск применения заместительной почечной терапии при использовании растворов желатина по сравнению с обычным раствором 0,9% NaCl (ОШ 1,27; 95% ДИ 0,44–3,64) и сбалансированными кристаллоидами (ОШ 1,50; 95% ДИ 0,56–3,96) [254]. Однако качество доказательств было признано средним. Обзор РКИ по применению растворов желатина у

пациентов с гиповолемией выявил повышенный риск анафилаксии (ОР 3,01; 95% ДИ 1,27–7,14) [255]. Кроме того, желатины, так же как и декстраны, могут вызвать нарушения в гемостазе. В то же время рядом исследований было показано отсутствие явного влияния этих растворов на смертность при сепсисе [254, 256]. Учитывая усиление побочных эффектов и более высокие по сравнению с кристаллоидами затраты, в SSC-2021 включен пункт, не рекомендующий использовать желатин для начальной инфузионной терапии при сепсисе. Рекомендация считается слабой, поскольку доказательств негативного влияния на исход лечения сепсиса не имеется.

*Рекомендация.*

Рекомендуется индивидуализировать подход к гемотрансфузии. Переливание эритроцитов должно основываться не только на измерении концентрации гемоглобина, но и на клинической оценке, включая сохраняющиеся признаки тканевой гипоперфузии, а также на измерениях ScvO<sub>2</sub> и концентрации лактата.

**Уровень достоверности доказательств – 1, уровень убедительности рекомендации – В.**

*Комментарий.*

К трансфузии компонентов крови (эритроцитарной взвеси, свежемороженой плазмы) следует относиться предельно внимательно и осторожно, взвешивая в случае каждой трансфузии соотношение риск/польза в силу возможности развития осложнений [257-260]. Рекомендуемый диапазон значений гемоглобина в крови для начала трансфузии эритроцитарной взвеси – менее 70-80 г/л, гематокрита – ниже 0,25 при наличии циркуляторных нарушений. В свою очередь, поводом для трансфузии плазмы может быть ДВС – синдром, геморрагический шок, передозировка варфарина.

### **3.4. Вазопрессорная поддержка и инотропная терапия**

Развитие сепсиса может сопровождаться снижением артериального и венозного тонуса, контрактальной функции миокарда, что реализуется в виде артериальной гипотонии и/или клинико-лабораторных проявлений острой сердечной недостаточности, что требует подключения препаратов этих групп. Раннее назначение вазопрессорной поддержки параллельно с интенсивной инфузионной терапией повышает эффективность лечения [261, 262].

*Рекомендация.*

При септическом шоке рекомендуется с помощью инфузии вазопрессоров поддерживать начальное целевое среднее артериальное давление (САД) на уровне 65 мм рт. ст.

**Уровень достоверности доказательств – 1, уровень убедительности рекомендации – В.**

*Рекомендация.*

В качестве препарата первой линии при септическом шоке следует использовать норадреналин.

**Уровень достоверности доказательств – 1, уровень убедительности рекомендации – В.**

*Рекомендация.*

Если, несмотря на использование норадреналина, уровень среднего артериального давления остается неадекватным, рекомендуется добавить адреналин.

**Уровень достоверности доказательств – 3, уровень убедительности рекомендации – С.**

*Рекомендация.*

При септическом шоке и сердечной дисфункции со стойкой гипоперфузией несмотря на адекватные объем циркулирующей крови и артериальное давление, предлагается использовать либо комбинацию норадреналина с добутамином, либо только адреналин.

**Уровень достоверности доказательств – 3, уровень убедительности рекомендации – С.**

*Рекомендация.*

Рекомендуется предусматривать возможность применения левосимендана при септическом шоке в случае снижения сократительной способности миокарда и/или развития диастолической дисфункции, подтвержденных методами инструментальной диагностики (эхокардиография и/или др.).

**Уровень достоверности доказательств – 3, уровень убедительности рекомендации – С.**

Данные исследования LeoPARDS (n=515) показали, что левосимендан по сравнению с инотропными препаратами ассоциирован с меньшей вероятностью успешного отлучения от искусственной вентиляции легких и более высоким риском суправентрикулярной тахикардии [263]. Метаанализ семи РКИ, сравнивающих левосимендан с добутамином продемонстрировал, что левосимендан не превосходит добутамин у взрослых с сепсисом по критерию смертности (0,8; 95% ДИ 0,48-1,33; p=0,39) [264]. На основании имеющихся данных об отсутствии пользы и с учетом потенциального риска развития аритмии, высокой стоимости и ограниченной доступности, сформулировать убедительные рекомендации по его использованию у

пациентов с септическим шоком не представляется возможным. Вместе с тем у пациентов с низким сердечным выбросом не исключена возможность использования левосимендана (при наличии его в арсенале учреждения) вместо добутамина, что вытекает из ряда работ и метаанализа, проведенного в 2017 г. [263, 265, 266]. Результаты метаанализа, выполненного в 2021 г. D.H. Liu et al. [267], также показали, что после 24-часового введения левосимендана пациентам с сепсисом с дисфункцией миокарда происходило улучшение сердечного индекса и снижение уровня лактата в крови по сравнению с добутамином. Однако в целом использование левосимендана никак не влияло ни на смертность, ни на фракцию выброса левого желудочка. Поэтому признается, что показания к его применению при септическом шоке отчётливо так и не очерчены.

*Рекомендация.*

При отсутствии центрального венозного доступа введение вазопрессоров для восстановления среднего артериального давления при септическом шоке рекомендуется начинать в периферические вены, не дожидаясь обеспечения доступа к центральной вене.

**Уровень достоверности доказательств – 4, уровень убедительности рекомендации – С.**

*Комментарий.*

Рекомендации SSC-2016 при инициации интенсивной терапии нацеливали на необходимость повышать САД выше 65 мм рт. ст. [110]. Рекомендация была основана, главным образом, на РКИ при септическом шоке, в котором сравнивались пациенты, получавшие вазопрессоры для достижения целевого значения САД выше 65-70 мм рт. ст. и выше 80-85 мм рт. ст. [269]. Это исследование не выявило различий в смертности, но продемонстрировало снижение частоты использования заместительной почечной терапии у пациентов с хронической гипертензией (на 10,5%) при более высоких целевых показателях САД. Вместе с тем, высокий порог значений САД, достигаемый с помощью вазопрессоров, был ассоциирован с более значимым риском фибрилляции предсердий. Недостатком этого исследования было то, что значения САД в обоих случаях превышали целевой диапазон. Выполненный в последующем метаанализ двух РКИ подтвердил, что более высокие целевые показатели САД не улучшали выживаемость при септическом шоке (ОР 1,05; 95% ДИ 0,9–1,23) [270]. В недавно выполненном РКИ, проведено сравнение групп пациентов в возрасте 65 лет и старше с септическим шоком (n=2463) с «разрешенной гипотензией» (САД 60-65 мм рт. ст.) с группой «обычного подхода», в которой использовали вазопрессоры и целевые показатели САД, установленные лечащим врачом [271, 272]. В первом случае значение САД составило 66,7 мм рт. ст., во втором - 72,6 мм рт. ст. В группе с «разрешенной гипотензией» установлено значительно меньшая

роль вазопрессоров, оцененная по продолжительности инфузии и суммарным дозам норадреналина. Девяностодневная смертность в группах была одинаковой (41% против 43,8%). Учитывая отсутствие преимуществ, связанных с более высокими целевыми показателями САД, и отсутствие вреда для пожилых пациентов с целевыми показателями САД 60-65 мм рт. ст., экспертами SSC-21 было рекомендовано при септическом шоке ориентироваться на значения САД 65 мм рт. ст. в тех случаях, когда требуются вазопрессоры.

Согласно рекомендациям SSC-2021 [111], препаратом первого выбора является норэпинефрин (норадреналин). Допамин является альтернативой норадреналину в очень узкой субпопуляции пациентов с абсолютной или относительной брадикардией. Низкие дозы допамина реальной нефропротекцией не обладают и не должны быть использованы.

Метаанализ 11 РКИ продемонстрировал более низкую летальность (ОР 0,89; 95% ДИ 0,81–0,98) и более низкий риск аритмий (ОР 0,48; 95% ДИ 0,4–0,58) при использовании норадреналина по сравнению с допамином [273]. Хотя  $\beta$ -1 активность допамина может быть полезна для пациентов с миокардиальной дисфункцией, высокий риск аритмий ограничивает его использование [274].

Применение чистого  $\alpha$ -агониста фенилэфрина (мезатон) следует ограничить в силу отсутствия достаточного количества клинических исследований. Имеются данные о мезентеральной вазоконстрикции на фоне его инфузии. При наличии признаков персистирующей гипоперфузии в условиях адекватной инфузии возможно добавление к схеме вазопрессорной поддержки добутамина с целью увеличения сердечного выброса.

Следует индивидуализировать уровни артериального давления. Хотя в качестве начальной цели рекомендовано среднее значение 65 мм рт. ст., оптимальный уровень может быть выше у пациентов с артериальной гипертензией, атеросклерозом или хроническим заболеванием почек в анамнезе. И наоборот, оно может быть ниже у более молодых пациентов без предшествующих сосудистых проблем, у пациентов с хронически низким артериальным давлением или у которых поддерживается адекватная тканевая перфузия.

Целесообразно индивидуально подходить к началу вазопрессорной терапии. Предварительная инфузионная нагрузка может быть использована в менее тяжелых случаях. Инфузия параллельно с назначением вазопрессоров предпочтительнее в случаях опасной для жизни гипотензии или низкого диастолического артериального давления.

Следует также индивидуализировать введение инотропных средств, если гипоперфузия тканей связана с нарушением сердечной функции, что доказано инструментальными методами исследования (например, эхокардиографией). Выбор и доза



инотропного средства должны основываться на индивидуальном гемодинамическом мониторинге с повторными измерениями.

### **3.5. Респираторная поддержка**

Нарушения газообмена – важное звено в патогенезе сепсиса, которые устраняются различными методами респираторной поддержки (от ингаляции кислорода, включая высокопоточную назальную оксигенотерапию, до различных режимов неинвазивной и инвазивной вспомогательной и искусственной вентиляции легких).

#### **Целевые показатели оксигенации.**

##### *Рекомендация.*

Имеется недостаточно доказательств, чтобы при гипоксемической дыхательной недостаточности, индуцированной сепсисом, рекомендовать отдавать предпочтение только консервативной либо только либеральной стратегии проведения кислородной терапии.

**Уровень достоверности доказательств – 4, уровень убедительности рекомендации – С.**

##### *Комментарий.*

Пациенты, которым проводится искусственная вентиляция легких в ОРИТ, часто получают высокую фракцию кислорода во вдыхаемом газе и имеют высокое парциальное давление кислорода в артериальной крови. Консервативная стратегия использования кислорода с целевыми показателями оксигенации, обычно определяемыми как  $PaO_2 = 55\text{--}70$  мм рт. ст.;  $SpO_2 = 88\text{--}92\%$ , может снизить экспозицию высокой фракции кислорода и уменьшить легочное и системное окислительное повреждение. Доказательства использования такого подхода у септических пациентов ограничены тремя рандомизированными исследованиями [275- 277]. В исследовании ICU-ROX, включившем 1000 взрослых пациентов, которым проводили ИВЛ в условиях ОРИТ [276], проведение консервативной оксигенотерапии по сравнению с либеральной оксигенотерапией, не оказывало существенного влияния на первичную конечную точку исследования, которую определяли как количество дней без ИВЛ. Летальность в группах через 90 и 180 дней также не различалась. Эти выводы расходятся с результатами предыдущего одноцентрового исследования, которое было остановлено вскоре после проведения незапланированного промежуточного анализа. В этом исследовании проведение консервативной оксигенотерапии в ОРИТ было связано с заметно более низким уровнем смертности по сравнению с обычной кислородной терапией [275]. В недавних систематическом обзоре и метаанализе, включающих 25 рандомизированных

контролируемых исследований, к которым приняли участие 16037 пациентов с сепсисом, инсультом, травмой, инфарктом миокарда или остановкой сердца, а также пациенты, перенесшие экстренную операцию, исследователи также обнаружили, что консервативная стратегия проведения оксигенотерапии была связана с более низким уровнем смертности, по сравнению с либеральной стратегией [278]. Однако по результатам исследования LOCO-2, которое было прекращено досрочно советом по безопасности и мониторингу данных, было сообщено об отсутствии различий в 28-дневной выживаемости у пациентов с ОРДС при применении либеральной и консервативной стратегии проведения оксигенации [279].

### **Высокопоточная назальная оксигенотерапия (ВННО).**

#### *Рекомендация.*

У пациентов с гипоксемической дыхательной недостаточностью, вызванной сепсисом, рекомендуется отдавать предпочтение высокопоточной назальной оксигенации, а не неинвазивной вентиляции легких.

**Уровень достоверности доказательств – 3, уровень убедительности рекомендации – С.**

#### *Комментарий.*

Острая гипоксемическая дыхательная недостаточность может быть следствием течения заболеваний, являющихся причиной развития сепсиса, таких как пневмония или внелегочные инфекции, приводящие к ОРДС. У пациентов с гипоксемией без гиперкапнии применяют повышенную концентрацию кислорода во вдыхаемой смеси, которая может обеспечиваться обычными способами с использованием таких устройств как носовые канюли, лицевая маска с резервуаром или маска Вентури.

Для пациентов с тяжелой гипоксемией, требующих усиления респираторной поддержки, используют неинвазивную вентиляцию легких или высокопоточную назальную оксигенацию. Оба метода лечения позволяют избежать осложнений, связанных с интубацией трахеи и инвазивной ИВЛ, а также способствуют лучшему взаимодействию с пациентом. В дополнение к улучшению газообмена, неинвазивная вентиляция легких (НВЛ) может помочь снизить работу дыхания у отдельных пациентов. Однако использование НВЛ может быть связано с развитием таких неблагоприятных последствий, как перераздувание желудка и аспирация его содержимого, повреждение кожи лица. Применение НВЛ может вызывать дискомфорт у пациента, связанный с невозможностью самостоятельно есть и полноценно разговаривать во время проведения респираторной поддержки.

При высокопоточной назальной оксигенотерапии используется неинвазивный интерфейс для доставки дыхательной смеси с высокой концентрацией кислорода, обеспечивается согревание и увлажнение дыхательной смеси, высокая скорость подаваемого потока, чтобы лучше соответствовать инспираторным потребностям пациента. Применение высокого потока приводит к вымыванию газа из мертвого пространства в носоглотке и образованию умеренного положительного давления в дыхательных путях. Через единственную инспираторную часть контура ВПНО обеспечивается поток газа до 60 л в минуту для достижения фракции вдыхаемого кислорода ( $FiO_2$ ) 95-100%. Однако ВПНО менее эффективна по сравнению с НВЛ с позиции уменьшения работы дыхания и обеспечения умеренного или более высокого уровня ПДКВ [280]. Осложнения при ВПНО возможны, однако обычно не требуют прекращения терапии.

Прямое сравнение стратегий с использованием НВЛ и ВПНО, а также подачи кислорода через обычную лицевую маску при острой гипоксемической дыхательной недостаточности было проведено только в одном крупном рандомизированном исследовании [281]. Хотя главный результат вмешательства, который определяли как частоту интубации через 28 дней, не отличался в группах пациентов с НВЛ и ВПНО, это исследование продемонстрировало улучшение 90-дневной выживаемости при применении ВПНО по сравнению с группой пациентов, у которых применяли НВЛ (ОШ 0,42; 95% ДИ 0,21–0,85). У пациентов с ВПНО также было значительно больше дней без ИВЛ в течение 28-дневного периода исследования [281]. При ретроспективном анализе было выявлено, что применение ВПНО у пациентов с тяжелой гипоксемией ( $PaO_2/FiO_2 \leq 200$  мм рт.ст.) из вышеупомянутого исследования привело к более низкой частоте интубации по сравнению с пациентами, у которых использовали НВЛ (35 против 58 процентов соответственно). Систематический обзор и мета-анализ девяти РКИ [282] показали, что ВПНО по сравнению с использованием обычной подачи кислорода через лицевую маску и проведением НВЛ уменьшает частоту выполнения интубации трахеи (ОР 0,85; 95% ДИ 0,74–0,99), но не влияет на риск смерти или продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии [283-285]. Однако методика проведения НВЛ не была стандартизирована, и опыт центров различался.

Несмотря на низкое качество доказательств, преимущества пробного использования ВПНО вместо неинвазивной вентиляции легких у пациентов с сепсисом и негиперкапнической дыхательной недостаточностью, представляются оправданными. При этом пациенты, нуждающиеся в проведении ВПНО для лечения острой гипоксемической дыхательной недостаточности, подвергаются высокому риску возникновения

необходимости выполнения интубации трахеи, что требует тщательного наблюдения за состоянием пациента.

### **Неинвазивная вентиляция легких (НВЛ).**

#### *Рекомендация.*

Имеется недостаточно доказательств, чтобы при гипоксемической дыхательной недостаточности, индуцированной сепсисом, рекомендовать использовать неинвазивную вентиляцию легких вместо инвазивной.

**Уровень достоверности доказательств – 4, уровень убедительности рекомендации – С.**

#### *Комментарий.*

При непосредственном сравнении с инвазивной вентиляцией с положительным давлением представляется, что НВЛ может обеспечить аналогичные физиологические преимущества, включая улучшение газообмена и уменьшение работы дыхания у отдельных пациентов, избегая при этом осложнений, связанных с интубацией, инвазивной вентиляцией и сопутствующей седацией. С другой стороны, НВЛ может вызывать дискомфорт, связанный с маской, нераспознанную асинхронию пациента с аппаратом ИВЛ из-за утечек и перераздувание желудка. Основным риском применения НВЛ при острой дыхательной недостаточности является потенциальная задержка с выполнением необходимой интубации трахеи и увеличение интервала времени с высоким риском развития аспирации. Исследования показали, что неэффективность НВЛ является независимым фактором риска смертности именно в этой популяции, хотя тщательный отбор пациентов может снизить этот риск [286, 287].

Пациенты с гипоксемической дыхательной недостаточностью, вызванной сепсисом, могут иметь или не иметь конкурирующее хроническое респираторное заболевание (например, ХОБЛ) и использование НВЛ для оказания помощи пациентам с исключительно острой гипоксической дыхательной недостаточностью («de novo дыхательная недостаточность») менее хорошо изучено, но не является редкостью. Например, исследование LUNG SAFE показало, что НВЛ использовали у 15% пациентов с ОРДС с различной эффективностью и смертностью, в зависимости от тяжести ОРДС [288].

Несколько небольших РКИ показали пользу от применения НВЛ при ранней или легкой форме ОРДС или de novo гипоксемической дыхательной недостаточности [289, 290]. Из-за небольшого числа обследованных пациентов, низкого качества доказательств, неопределенности в отношении того, могут ли клиницисты идентифицировать пациентов с гипоксической дыхательной недостаточностью, у которых НВЛ может быть

эффективной, и данных наблюдений, которые предполагают потенциальный вред при использовании НВЛ в этих условиях, не может быть дано четких рекомендаций. Если НВЛ используется для пациентов с гипоксемической дыхательной недостаточностью, связанной с сепсисом, следует проводить мониторинг на предмет раннего снижения работы дыхания и тщательный мониторинг дыхательных объемов [291].

### **Протективная вентиляция легких при остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС).**

#### *Рекомендация.*

При ОРДС, вызванном сепсисом, рекомендуется использовать стратегию вентиляции с малым дыхательным объемом (6 мл/кг), а не стратегию с применением большого дыхательного объема (> 10 мл/кг).

**Уровень достоверности доказательств – 1, уровень убедительности рекомендации – А.**

#### *Комментарий.*

У пациентов с ОРДС было проведено несколько многоцентровых РКИ для оценки эффектов ограничения давления на вдохе за счет уменьшения дыхательного объема [292-295]. Эти исследования показали разные результаты, которые, возможно, были вызваны различиями в давлении в дыхательных путях в основной и контрольной группах [296-298].

Несколько мета-анализов свидетельствуют о снижении смертности при использовании стратегии ограничения давления и объема у пациентов с установленным ОРДС [299, 300]. Крупнейшее исследование стратегии ограничения объема и давления показало абсолютное снижение смертности на 9% у пациентов с ОРДС, у которых использовали дыхательный объем 6 мл/ кг и целевое давление плато  $\leq 30$  см H<sub>2</sub>O по сравнению с тем, у которых дыхательный объем составлял 12 мл/кг идеальной массы тела (ИМТ) [297].

Использование протективной стратегии вентиляции легких у пациентов с ОРДС поддерживается клиническими исследованиями и получило широкое признание; однако величина дыхательного объема для конкретного пациента с ОРДС требует корректировки с учетом таких факторов, как давление плато, выбранное положительное давление конца выдоха (ПДКВ), торакоабдоминальная податливость и дыхательное усилие пациента. Пациентам с глубоким метаболическим ацидозом, высокой минутной вентиляцией легких или небольшим ростом могут потребоваться дополнительная коррекция дыхательного объема. Некоторые клиницисты считают, что вентиляция легких с дыхательными объемами > 6 мл/кг ИМТ может быть безопасной до тех пор, пока может поддерживаться

давление плато  $\leq 30$  см H<sub>2</sub>O [301]. Давление плато является действительно ценным показателем только в том случае, если во время задержки вдоха пациент пассивен. С другой стороны, пациенты со сниженным торакоабдоминальным комплайнсом и высоким плевральным давлением могут неплохо переносить давление плато  $> 30$  см H<sub>2</sub>O, поскольку транспульмональное давление у них будет ниже. В то же время результаты ретроспективного исследования позволяют предполагать, что дыхательный объем следует снижать даже при давлении плато  $\leq 30$  см H<sub>2</sub>O [302], поскольку более низкое давление плато было связано со снижением госпитальной смертности [303]. Недавний мета-анализ данных, полученных у отдельных пациентов, показал, что использование дыхательного объема, который приводит к снижению движущего давления менее 12-15 см H<sub>2</sub>O, может быть полезным у пациентов без спонтанных дыхательных усилий [293]. Прежде чем рекомендовать этот подход, необходимо провести дополнительные исследования, чтобы подтвердить эффективность подбора уровня дыхательного объема по уровню движущего давления (давление плато минус установленный ПДКВ).

Дыхательные объемы  $> 6$  мл/кг ИМТ в сочетании с давлением плато  $> 30$  см H<sub>2</sub>O при ОРДС следует избегать. Если давление на плато превышает 30 см H<sub>2</sub>O после уменьшения дыхательного объема до 6 мл/кг ИМТ, дыхательный объем может быть дополнительно уменьшен до 4 мл/кг ИМТ. Врач должен иметь в виду, что очень низкие дыхательные объемы могут привести к значительной диссинхронии пациента с аппаратом ИВЛ, и дискомфорту пациента. При снижении дыхательного объема частоту дыхания следует увеличивать для поддержания минутной вентиляции (максимально до 35 вдохов/мин). Вентиляция с ограниченным объемом и давлением может привести к гиперкапнии даже при максимально допустимой установленной частоте дыхания; что, по-видимому, может быть допустимым и безопасным при отсутствии противопоказаний (например, высокое внутричерепное давление, серповидноклеточный криз). Ни один из режимов вентиляции (с управлением по давлению или с управлением по объему) не доказал своих преимуществ по сравнению с любым другим, при котором соблюдаются те же принципы защиты легких.

*Рекомендация.*

При тяжелом ОРДС, вызванном сепсисом, предпочтительнее использовать целевое верхнее предельное давление плато, равное 30 см H<sub>2</sub>O, по сравнению с более высокими уровнями давлениями плато.

**Уровень достоверности доказательств – 2, уровень убедительности рекомендации – А.**

*Комментарий.*

Следует отметить, что во все три РКИ, на которых основана эта рекомендация [294, 295, 297], включали пациентов с использованием критериев острого повреждения легких и ОРДС, предложенных Американско-Европейской согласительной конференцией [304], тогда как в настоящее время используется берлинское определение 2012 года и термины легкая, умеренная и тяжелая форма ОРДС ( $P_{aO_2}/F_{iO_2} \leq 300$ ,  $\leq 200$  и  $\leq 100$  мм рт. ст., соответственно) [296]. В этих трех РКИ сравнивали стратегию использования малого дыхательного объема и ограничения давления плато со стратегией, использующей более высокие дыхательный объем и давление плато; объединенные данные свидетельствуют о снижении смертности (ОР 0,83; 95% ДИ 0,70–0,97) и увеличении числа дней без ИВЛ (ОР 1,8 дня; 95% ДИ 0,35–3,25) у пациентов, у которых использовали низкое давление плато [111].

В другом систематическом обзоре, который включал пять РКИ, также выявлена сильная взаимосвязь между давлением плато и смертностью [305]. Эта рекомендация также подтверждается наблюдательными данными. В крупном международном наблюдательном исследовании LUNGSAFE была установлена корреляционная связь между давлением плато и смертностью; однако связь между ними не была очевидной, когда давление плато было ниже 20 см  $H_2O$  [306]. Вторичный анализ пяти наблюдательных исследований выявил пороговое значение давления плато равное 29 см  $H_2O$ , выше которого ступенчатое увеличение давления плато сопровождалось увеличением риска смерти [307]. С учетом этих данных была принята рекомендация, где верхний предел давления плато составляет 30 см  $H_2O$ .

*Рекомендация.*

При ОРДС средней и тяжелой степени, вызванным сепсисом, предлагается использовать высокий ПДКВ вместо низкого.

**Уровень достоверности доказательств – 3, уровень убедительности рекомендации – С.**

*Комментарий.*

Применение более высокого ПДКВ у пациентов с ОРДС может открыть легочные альвеолы для участия в газообмене и увеличить  $P_{aO_2}$ . Проведен метаанализ, в который включили три многоцентровых РКИ [308-310] и одно пилотное РКИ [311], исследующие использование стратегии высокого ПДКВ по сравнению с низким ПДКВ в сочетании с малым дыхательным объемом для ведения пациентов с ОРДС. Среди пациентов с ОРДС, получающих малые дыхательные объемы, не было обнаружено существенной выгоды от стратегии с использованием высокого ПДКВ по сравнению со стратегией с использованием низкого ПДКВ, не было отмечено снижения смертности (ОР = 0,93; 95%

ДИ 0,83–1,03), уменьшения дней с ИВЛ (ОР = 0,00; 95% ДИ 1,02-1,02), или увеличения дней без ИВЛ (ОР = 1,48; 95% ДИ 0,19–2,76); и не было выявлено увеличения риска баротравмы (ОР = 1,49; 95% ДИ 0,99–2,23) [111]

Метаанализ данных на уровне пациента не показал никакой пользы от более высокого ПДКВ у всех пациентов с ОРДС; однако у пациентов с ОРДС средней или тяжелой степени ( $PaO_2/FiO_2 \leq 200$ ) отмечено снижение смертности при использовании высокого ПДКВ, в то время как у пациентов с легкой формой ОРДС этого не произошло [312]. Анализ данных двух рандомизированных исследований эффективности ПДКВ [313, 314] показал, что пациенты с ОРДС, которые реагируют на увеличение ПДКВ улучшением оксигенации, имеют более низкий риск смерти; эта связь была сильнее у пациентов с более тяжелой формой ОРДС ( $PaO_2/FiO_2 < 150$ ) по сравнению с пациентами с менее тяжелой формой ОРДС [315].

Оптимальный метод выбора высокого уровня ПДКВ неизвестен. Одним из вариантов является титрование ПДКВ в соответствии с прикроватными измерениями растяжимости системы дыхания с целью получения наилучшего значения растяжимости или наименьшего значения движущего давления, отражающего благоприятный баланс между рекрутированием легких и чрезмерным растяжением [316]. Второй вариант заключается в титровании ПДКВ путем ступенчатого его повышения, пока пациент получает дыхательный объем 6 мл/кг ИМТ, до тех пор, пока давление плато в дыхательных путях не достигнет 28 см  $H_2O$  [314]. Третий вариант заключается в использовании таблицы титрования  $PEEP/FiO_2$ , при использовании которой титрование ПДКВ осуществляется на основе подбора комбинации  $FiO_2$  и ПДКВ необходимой для поддержания адекватной оксигенации [308, 309, 310]. Для предотвращения коллапса легких обычно требуется ПДКВ > 5 см  $H_2O$  [317]. Титрование ПДКВ с помощью измерения давления в пищеводе было оценено в двух исследованиях [318, 319]. В то время как пилотное исследование показало пользу от применения такого способа подбора ПДКВ [319], в последующем результаты многоцентрового РКИ, включающее 200 пациентов, и в котором сравнивали титрование ПДКВ, основанное на измерении давления в пищеводе ( $P_{es}$ ), по сравнению с эмпирическим титрованием ПДКВ (высокий ПДКВ-низкий  $FiO_2$ ), не показало существенной разницы при использовании комбинированной первичной конечной точки, включающей смерть и дни без ИВЛ до 28-го дня [320].

#### **Малый дыхательный объем при дыхательной недостаточности без ОРДС**

##### *Рекомендация.*

При дыхательной недостаточности, вызванной сепсисом (без ОРДС), рекомендуется использовать вентиляцию с малым, а не большим дыхательным объемом.



**Уровень достоверности доказательств – 4, уровень убедительности рекомендации – С.**

*Комментарий.*

Не существует убедительной доказательной базы для пациентов с острой дыхательной недостаточностью, требующих искусственной вентиляции легких, которые не соответствуют критериям ОРДС. Систематический обзор и метаанализ 2015 года выявили снижение риска комбинированной конечной точки, включающей ОРДС и пневмонию, во время пребывания в больнице в группе вентиляции с малым дыхательным объемом по сравнению с группой вентиляции с большим дыхательным объемом (ОР 0,72; 95% ДИ 0,52–0,98) [321]. Анализ трех РКИ (1129 пациентов) не показал различий в смертности при использовании вентиляции с малым Vt (ОР 1,07; 95% ДИ 0,91–1,26), при этом отмечена тенденция к снижению риска развития ОРДС (ОР 0,59; 95% ДИ 0,34–1,02) [111]. Имеются ограниченные данные в отношении стратегии вентиляции легких у пациентов с дыхательной недостаточностью, вызванной сепсисом, которая не соответствует критериям ОРДС. Однако сепсис является независимым фактором риска развития ОРДС, и задержка в диагностике ОРДС может привести к несвоевременному использованию малого дыхательного объема. Поэтому предлагается использовать вентиляцию с малым дыхательным объемом у всех пациентов с сепсисом, у которых проводится ИВЛ. Кроме того, использование вентиляции с малым дыхательным объемом позволяет избежать риска развития повреждения легких, вызванного искусственной вентиляцией легких, у пациентов с сепсисом, у которых диагноз ОРДС не был выставлен.

#### **Маневры рекрутирования альвеол**

*Рекомендации.*

При ОРДС средней и тяжелой степени, вызванным сепсисом, рекомендуется использовать традиционные маневры рекрутирования альвеол.

**Уровень достоверности доказательств – 3, уровень убедительности рекомендации – С.**

При использовании маневров рекрутирования альвеол не рекомендуется использовать восходящий алгоритм подбора ПДКВ.

**Уровень достоверности доказательств – 2, уровень убедительности рекомендации – А.**

*Комментарий.*

Существует множество стратегий лечения рефрактерной гипоксемии у пациентов с тяжелым ОРДС [322]. Временное повышение транспульмонального давления может способствовать открытию ателектазированных альвеол и обеспечению газообмена [317],

но также может привести к чрезмерному растяжению аэрированных легочных единиц, что приводит к повреждению легких, вызванному искусственной вентиляцией легких, и транзиторной гипотензии. Со времени публикации предыдущих рекомендаций SSC-2016 проведены два важных РКИ, в которых использовался «нетрадиционный» подход к проведению маневра рекрутирования альвеол. Вместо «традиционного» маневра рекрутирования альвеол, который заключается в применении поддерживаемого непрерывного положительного давления в дыхательных путях (например, 30-40 см H<sub>2</sub>O в течение 30-40 с), в обоих исследованиях проводили рекрутирование альвеол за счет постепенного увеличения уровня ПДКВ с последующим его уменьшением и титрованием ПДКВ в соответствии с наилучшей статической растяжимостью системы дыхания [323] или насыщением гемоглобина кислородом [324]. Когда рекрутирование с помощью постепенного повышения уровня ПДКВ анализировали отдельно от исследований, в которых использовали традиционные методы проведения рекрутирования альвеол, оказалось, что рекрутирование путем повышения уровня ПДКВ связано с увеличением 28-дневной смертности (ОР 1,12; 95% ДИ 1–1,25), что оправдывает сильную рекомендацию не использовать восходящее титрование ПДКВ для проведения маневра рекрутирования альвеол [111]. Применение традиционного маневра рекрутирования альвеол, по-видимому, снижает 28-дневную смертность (ОР 0,79; 95% ДИ 0,64–0,96) у пациентов с ОРДС [111]. Хотя проведение маневров рекрутирования альвеол на начальном этапе улучшают насыщение гемоглобина кислородом, этот эффект может быть временным [325].

Отдельные пациенты с тяжелой гипоксемией могут получить пользу от проведения маневров рекрутирования альвеол в сочетании с высоким уровнем ПДКВ, но имеется мало доказательств, подтверждающих рутинное применение этих маневров у всех пациентов с ОРДС, поэтому данные рекомендации касаются в основном пациентов с ОРДС средней и тяжелой степени [325]. Любой пациент, которому проводится маневры рекрутирования альвеол, должен быть под тщательным наблюдением, и, если наблюдается ухудшение клинического статуса пациента, проведение маневра рекрутирования альвеол должно быть прекращено.

#### **Вентиляция в положении на животе.**

##### *Рекомендация.*

При тяжелом ОРДС, вызванном сепсисом, рекомендуется использовать prone-позицию (вентиляцию легких на животе).

**Уровень достоверности доказательств – 3, уровень убедительности рекомендации – А.**

### *Комментарий.*

В 2017 году был опубликован метаанализ [326], который показал улучшение выживаемости пациентов с ОРДС и отношением  $PaO_2/FiO_2 < 200$  при использовании в процессе ИВЛ в течение первых 36 ч после интубации положения лежа на животе по сравнению с положением на спине, но лишь при условии продолжительности сеанса  $> 12$  ч в сутки. Метаанализ продемонстрировал снижение смертности у пациентов с тяжелым ОРДС, получавших лечение в положении лежа на животе по сравнению с положением лежа на спине (ОР 0,74; 95% ДИ 0,56–0,99), а также улучшение оксигенации, оцениваемой с помощью изменения отношения  $PaO_2/FiO_2$  (медиана 235; 95% ДИ 124–345) [326]. Большинство пациентов отвечали на применение прон-позиции улучшением оксигенации, а также могла улучшаться растяжимость системы дыхания [327, 328, 329]. Хотя положение лежа на животе может быть связано с потенциально опасными для жизни осложнениями, включая случайное удаление эндотрахеальной трубки, это не было очевидно представлено в объединенном анализе (ОР 1,09; 95% ДИ 0,85–1,39). Однако применение положения лежа на животе было связано с увеличением количества пролежней (ОР 1,22; 95% ДИ 1,05–1,41) [320, 331], а у некоторых пациентов имелись противопоказания к использованию прон-позиции [330, 331].

### **Мышечные релаксанты.**

#### *Рекомендация.*

Для взрослых с сепсис-индуцированным ОРДС средней и тяжелой степени рекомендуется использовать прерывистые болюсы миорелаксантов вместо непрерывной инфузии.

**Уровень достоверности доказательств – 3, уровень убедительности рекомендации – С.**

#### *Комментарии.*

Наиболее распространенным показанием к применению мышечных релаксантов (МР) в ОРИТ является облегчение проведения ИВЛ [332]. Эти препараты могут улучшить растяжимость грудной стенки, предотвратить развитие диссинхронии и снизить пиковое давление в дыхательных путях [333]. Кроме того, использование МР может снизить потребление кислорода за счет уменьшения работы дыхания [334]. В рекомендациях SSC-2016 г. приведена слабая рекомендация по использованию инфузии МР в течение 48 ч при сепсис-индуцированном ОРДС средней и тяжелой степени [109, 110]. Эта рекомендация была основана на метаанализе 3 исследований, в которых изучали применение МР при ОРДС [335–337], и результаты проведения этого метаанализа показали снижение риска смерти (ОР 0,72; 95% ДИ 0,58–0,91) и баротравмы (ОР 0,43; 95% ДИ 0,2–0,9) при

применении инфузии цисатракурия [338]. С тех пор было опубликовано несколько РКИ [339340], крупнейшим из которых является исследование ROSE [341]. Вследствие наличия значительной статистической и клинической неоднородности проведение метаанализа на основании всех семи исследований было признано нецелесообразным. Непрерывная инфузия МР не снижала смертность по сравнению со стратегией с применением легкой седации и болюсным введением МР по мере необходимости, но без непрерывной инфузии (ОР 0,99; 95% ДИ 0,86–1,15). С другой с другой стороны, применение непрерывной инфузии МР приводило к снижению смертности по сравнению с глубокой седацией и болюсным введением МР по мере необходимости (ОР 0,71; 95% ДИ 0,57–0,89). В целом, применение непрерывной инфузии МР приводило к снижению риска баротравмы (0,55 ОР; 95% ДИ 0,35–0,85), но влияние на количество дней без ИВЛ, продолжительность искусственной вентиляции легких и приобретенную в отделении интенсивной терапии мышечную слабость было неотчетливым [342, 343].

Учитывая неопределенность, которая все еще существует в отношении этих важных результатов, и баланс между пользой и потенциальным вредом, была вынесена слабая рекомендация в пользу периодических болюсов по сравнению с непрерывным введением МР. Важно отметить, что при использовании МР следует обеспечить адекватную седацию и обезболивание пациента [344, 345].

#### **Экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО).**

##### *Рекомендация.*

Для взрослых с тяжелым ОРДС, вызванным сепсисом, когда обычная ИВЛ неэффективна, в центрах, где имеется инфраструктура для проведения ЭКМО, рекомендуется использовать веновенозный ее вариант (ВВ) ЭКМО.

**Уровень достоверности доказательств – 4, уровень убедительности рекомендации – С.**

##### *Комментарий.*

Веновенозная (ВВ) экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) используется у пациентов с тяжелой острой дыхательной недостаточностью для обеспечения газообмена в условиях рефрактерной гипоксемии или гиперкапнического респираторного ацидоза [346]. Она также может быть использована для снижения агрессивности проводимой ИВЛ. Доказательства использования ВВ ЭКМО при ОРДС, вызванном сепсисом, ограничены, за последние 10 лет было проведено два РКИ для оценки потенциальной эффективности ВВ ЭКМО при тяжелом ОРДС [347, 348]. Критерии включения в исследования были строгими и сосредоточены на популяции пациентов с тяжелым ОРДС, невосприимчивой к традиционным стратегиям вентиляции

легких и применению prone-позиции. Качество доказательств в этом исследовании, вследствие их косвенного характера, было снижено до градации – очень низкого качества.

Рассмотренные исследования имели методологические ограничения. В одном исследовании все участники вмешательства проходили лечение в одном центре, что, возможно, увеличило размер эффекта, поскольку центр специализировался на лечении с применением ЭКМО [348]. Кроме того, некоторым из участников в этом исследовании не выполняли данное вмешательство [348]. Однако один систематический обзор показал, что ВВ ЭКМО, проводимая в экспертных центрах, снижает смертность у пациентов с тяжелым ОРДС [349].

### **3.6. Экстракорпоральные методы гемокоррекции**

Почки при сепсисе представляют собой весьма уязвимые органы, функция которых, помимо основной патологии, может быть дополнительно усугублена действием контрастных препаратов, некоторых антибиотиков, декстранов, фуросемида и др. лекарственных средств. Экстракорпоральные технологии гемокоррекции при сепсисе могут быть применены не только для замещения утраченной почечной функции, но и для уменьшения выраженности системного воспалительного ответа и интоксикации.

**Терапия, направленная на уменьшение системного воспалительного ответа и интоксикации.**

*Рекомендация.*

Рекомендуется предусматривать возможность применения методов экстракорпоральной гемокоррекции крови у пациентов с сепсисом и септическим шоком.

**Уровень достоверности доказательств – 4, уровень убедительности рекомендации – С.**

*Комментарий.*

В развитии разрегулированного системного воспалительного ответа при сепсисе и септическом шоке одну из ключевых ролей играет липополисахарид грамотрицательных бактерий. Post hoc анализ многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования EUPHRATES показал, что сорбция липополисахарида у пациентов с сепсисом при его концентрации в крови от 1000 до 4000 пг/мл (или уровне активности эндотоксина в пределах 0,6-0,9), приводила к снижению 28-дневной летальности на 10,7% [350]. Другое крупное когортное исследование на 44177 пациентах показало, что удаление липополисахарида обусловило существенную разницу в 28-дневной летальности в сравнении с контрольной группой: 15% и 19,9%, соответственно, в категории пациентов с SOFA 7-9 ( $p = 0,041$ ) и 18,6% и 27,4% в категории с SOFA 10-12 ( $p = 0,0008$ ) [351].

Международный опыт сорбции липополисахарида также обобщен в мета-анализе 17 РКИ, проведенных в разных странах. Он тоже показал ассоциацию сорбции эндотоксина со снижением летальности среди пациентов с септическим шоком [352]. Однако, несмотря на то, что еще ряд исследований показал достоверное снижение 28-дневной летальности при использовании сорбции цитокинов, международными экспертами по лечению сепсиса и септического шока отмечено недостаточное качество таких исследований, что не позволило им включить рекомендацию по использованию конкретных технологий в новый международный протокол лечения сепсиса и септического шока для обязательного применения, в том числе с учетом больших финансовых затрат [111, 407-410]. Тем не менее, в настоящий момент в мире продолжается накопление опыта применения экстракорпоральной гемокоррекции с использованием сорбционных, плазмомодифицирующих, а также гемофильтрационных методов терапии. Получаемые данные свидетельствуют о позитивных результатах с улучшением клинического течения пациентов с сепсисом и септическим шоком [411-413].

К наиболее часто применяемым методам относятся: селективная гемосорбция липополисахарида при подозрении на грамотрицательную инфекцию; селективная гемосорбция цитокинов для купирования цитокинового шторма; экстракорпоральная гемокоррекция с использованием массообменных устройств (диализаторов) с повышенными сорбционными свойствами, средней и высокой точкой отсечки для купирования цитокинового шторма и лечения острого почечного повреждения; плазмообмен с замещением свежзамороженной донорской плазмой (СЗП) или селективная плазмофильтрация при отсутствии достаточного объема СЗП (при наличии признаков синдрома активации макрофагов, синдрома ДВС, тромботической микроангиопатии). При сочетании сепсиса (септического шока) с гипербилирубинемией с острым повреждением печени, печеночной недостаточностью проводят высокообъемный плазмообмен на донорскую плазму (3-4 объема циркулирующей плазмы), а при отсутствии необходимого объема донорской плазмы селективный плазмообмен (селективную плазмофильтрацию) или плазмодиафильтрацию (международные рекомендации ASFA-2019, EASL-2017 [414, 415]).

#### **Заместительная почечная терапия.**

У пациентов с сепсисом или септическим шоком рекомендуется использовать заместительную почечную терапию по почечным показаниям.

**Уровень достоверности доказательств – 3, уровень убедительности рекомендации – С.**

*Рекомендации.*

У пациентов с сепсисом или септическим шоком и острым почечным повреждением, которым требуется заместительная почечная терапия, рекомендуется использовать как продолжительную, так и интермиттирующую заместительную почечную терапию.

**Уровень достоверности доказательств – 4, уровень убедительности рекомендации – С.**

*Комментарий.*

Систематический обзор и мета-анализ от 2020 года обобщили данные об использовании продолжительных и интермиттирующих методах заместительной почечной терапии и не показали существенной разницы в смертности между пациентами из данных групп [353, 354]. Тем не менее, согласно международным рекомендациям по терапии острого почечного повреждения KDIGO 2012 года [355], продолжительные методы все же являются более предпочтительными у пациентов с гемодинамической нестабильностью, повышенным внутричерепным давлением или генерализованным отеком мозга, вызванными различными причинами. Данное утверждение базировалось на результатах кохрейновского мета-анализа, который установил, что при продолжительной ЗПТ среднее артериальное давление в конце лечения было значительно выше, а число пациентов, нуждающихся в усилении вазопрессорной терапии, было значительно ниже по сравнению с интермиттирующим диализом [356]. При достижении гемодинамической стабильности, лечение далее может проводиться в интермиттирующем режиме.

Мета-анализ 2021 года, основанный на данных РКИ, включавших 3774 пациента, выявил ассоциацию продолжительной заместительной почечной терапии с лучшим восстановлением функции почек [357]. Ряд исследований выявили снижение неврологических осложнений при проведении продолжительных методов ЗПТ, что связано с повышенным риском снижения церебрального перфузионного давления во время диализа (интрадиализная гипотензия) или увеличения отека мозга и внутричерепного давления (дисэквилибриум-синдром при диализе). Нарушение равновесия при диализе возникает в результате быстрого удаления осмотически активных растворенных веществ, что приводит к сдвигам внутриклеточной жидкости. Как гипотензии, так и дисэквилибриум-синдрома можно избежать при продолжительных методах ЗПТ за счет медленного постепенного удаления жидкости и растворенных веществ [358-360]. В то же время несколько больших когортных исследований на пациентах в критическом состоянии показали, что проведение ультрафильтрации во время продолжительных методик ЗПТ в пределах 1,01 - 1,75 мл/кг/час ассоциированы с меньшей 90-ти дневной летальностью и лучшим восстановлением функции почек [361, 362].

Продленные и интермиттирующие режимы также позволяют ускорить активизацию пациентов при стабилизации состояния, но сохранении тяжелой дисфункции почек.

Несколько крупных РКИ (AKIKI, IDEAL-ICU, STARRT-AKI), сравнивших раннее и отсроченное начало ЗПТ среди пациентов, в том числе с сепсисом и септическим шоком (SOFA >10 баллов), не показали разницы в летальности [363- 365]. Критериями раннего начала в исследованиях AKIKI (619 пациентов) и IDEAL-ICU (488 пациентов) был старт ЗПТ у пациентов с 3 стадией ОПП в течение 6 и 12 часов соответственно, а позднего начала ЗПТ – присоединение абсолютных показаний к процедуре. В исследовании STARRT-AKI (2927 пациентов) раннее начало – в течение 12 часов у пациентов со 2-й и более стадией ОПП, позднее начало – в течение 72 часов и присоединением абсолютных показаний к ЗПТ.

Однако мультивариантный анализ в рандомизированном исследовании AKIKI 2 2021 года (278 пациентов) показал, что более позднее начало ЗПТ: у пациентов с 3 стадией ОПП с уровнем мочевины 50 ммоль/л или при появлении значительной гиперкалиемии, метаболического ацидоза или отека легких, имели выше риск 60-дневной летальности 1,65 (95% ДИ 1,09-2,5,  $p=0,018$ ), в сравнении с пациентами с ОПП 3 стадии, которым начинали ЗПТ в течение 72 часов или при повышении мочевины более 40 ммоль/л [416]. Тем не менее нужно отметить, что во всех данных исследованиях также проводились иммуномодулирующие фильтрационные продолжительные методики, применение которых не соотносилось с характеристиками системного воспалительного процесса.

Недостаточность данных о преимуществах раннего или позднего старта ЗПТ у пациентов с сепсисом и септическим шоком, с точки зрения критериев системного воспаления, обуславливает целесообразность применять эти методики, ориентируясь на проявления сепсис-ассоциированного острого повреждения почек (прил. А.3.9; А.3.10). Тем не менее, согласно международным рекомендациям по терапии ОПП KDIGO 2012 года при принятии решения о начале ЗПТ необходимо учитывать более широкий клинический контекст, наличие состояний, которые могут быть изменены с помощью ЗПТ, и тенденции лабораторных анализов, а не только пороговые значения мочевины и креатинина [366].

### **3.7.Адьювантная терапия**

Медиаторный хаос, генетическая детерминация и исходный фон, связанный с сопутствующей патологией, служат причиной того, что пациент на разных стадиях септического процесса имеет различные клинические и патобиологические проявления. В



этой связи характер и объём дополнительной терапии конкретизируются у каждого пациента

### **Глюкокортикоиды.**

#### *Рекомендация.*

Рекомендуется индивидуализировать решение о назначении кортикостероидов не только при септическом шоке, но и при ОРДС, осложнившим течение сепсиса.

**Уровень достоверности доказательств – 3, уровень убедительности рекомендации – С.**

#### *Комментарий.*

В случае развития рефрактерного септического шока рядом исследований рекомендуется использовать только гидрокортизон в дозе 200 мг/сутки (4 болюсных введения или в виде постоянной инфузии в течение суток шприцем-дозатором) [109, 367].

Выбор гидрокортизона продиктован следующими эффектами: он является синтетическим аналогом кортизола, снижает синтез и секрецию провоспалительных цитокинов и монооксида азота, поддерживает целостность эндотелия, участвует в регуляции естественной реакции организма на стрессовое воздействие. Поэтому основная мотивация для его назначения – недостаток синтеза эндогенного кортизола при рефрактерном септическом шоке, под которым понимают клиническую ситуацию, когда невозможно достичь целевого артериального давления ( $> 65$  мм рт ст) с помощью инфузии норадреналина со скоростью введения более 0,5 мкг/кг/мин. Однако часть специалистов ориентируется на более высокие дозы (1 мкг/кг/мин и выше) [368], при которых необходимый уровень артериального давления, как правило, достигается. В этой связи решение о назначении гидрокортизона принимается лечащим врачом.

Следует принимать во внимание, что рецепторы к глюкокортикостероидам могут быть заблокированы, а назначение гидрокортизона в этом случае повышает летальность [369]. Из других нежелательных лекарственных явлений отмечают повышенный риск гипергликемии и гипернатриемии. Тем не менее, в мета-анализе, проведенном D. Annane et al. [370], включившем около 5 тысяч больных с септическим шоком, показано снижение 28-дневной и госпитальной летальности на фоне введения гидрокортизона. Ряд исследований помимо снижения госпитальной летальности демонстрируют повышение 90-дневной и 180-дневной выживаемости, а также сокращение длительности шока и ИВЛ на 1 сутки у лиц, получавших гидрокортизон в течение 5-7 суток и переживших септический шок.

Компромиссная точка зрения P.Marik заключается в назначении гидрокортизона пациентам с септическим шоком, у которых для восстановления целевого артериального давления требуется введение норадреналина со скоростью более 0,5 мкг/кг/мин. При отсутствии эффекта в виде снижения доз норадреналина в течение 48 часов гидрокортизон отменяют. В противном случае его назначение продолжается до 7 суток [371].

Рекомендации SSC-2021 [111] предлагают использовать внутривенные кортикостероиды при септическом шоке с постоянной потребностью в вазопрессорной терапии (доза норадреналина или адреналина  $\geq 0,25$  мкг/кг/мин, инициация введения - через 4 ч после начала введения вазопрессоров): гидрокортизон внутривенно в дозе 200 мг/сут. (по 50 мг каждые 6 ч или в виде непрерывной инфузии). Однако данная рекомендация признана слабой при умеренном качестве.

#### **Иммуноглобулины.**

##### *Рекомендация.*

Не рекомендуется рутинное введение внутривенных иммуноглобулинов при сепсисе и септическом шоке.

**Уровень достоверности доказательств – 3, уровень убедительности рекомендации – С.**

##### *Комментарий.*

В силу крайне низкого уровня доказательств эффективности и наличия противоречивых данных экспертами SSC-2021 [111] не рекомендуется рутинно использовать эти препараты при интенсивной терапии сепсиса и септического шока. Однако метаанализ K.G.Kreumann показал преимущество раннего назначения внутривенных иммуноглобулинов у пациентов с сепсисом и септическим шоком, которое привело к снижению летальности и длительности пребывания пациентов в ОРИТ [372]. Предлагается рассматривать вопрос о введении иммуноглобулинов для заместительной терапии при снижении их уровня.

### **3.8. Профилактика венозной тромбоземболии**

##### *Рекомендация.*

При сепсисе и септическом шоке рекомендуется использовать фармакологическую профилактику венозной тромбоземболии (ВТЭ), если нет противопоказаний к такой терапии.

**Уровень достоверности доказательств – 3, уровень убедительности рекомендации – А.**

*Рекомендация.*

При сепсисе и септическом шоке для профилактики ВТЭ рекомендуется использовать низкомолекулярные гепарины вместо нефракционированного гепарина.

**Уровень достоверности доказательств – 3, уровень убедительности рекомендации – А.**

*Рекомендация.*

При сепсисе и септическом шоке не рекомендуется использовать механическую профилактику ВТЭ в дополнение к фармакологической профилактике.

**Уровень достоверности доказательств – 4, уровень убедительности рекомендации – С.**

*Комментарий.*

Механическую профилактику ВТЭО следует проводить лишь при наличии противопоказаний к гепаринам, высоком риске геморрагических осложнений [373].

Факторы риска геморрагических осложнений при проведении тромбопрофилактики: возраст > 85 лет, предыдущий эпизод кровотечения, нарушения системы гемостаза (количество тромбоцитов <  $50 \times 10^9/\text{л}$ , врожденные геморрагические нарушения), активное кровотечение любой локализации, неконтролируемая артериальная гипертензия (АД сист. > 180 мм рт. ст. и/или АД диаст. > 110 мм рт. ст.), инсульт (в течение последних 3 месяцев), серьезные повреждения головного или спинного мозга, инвазивные процедуры в период 4 часов до и 12 часов после операции, люмбальная пункция или эпидуральная анестезия.

### **3.9. Диагностика и терапия диссеминированного внутрисосудистого свертывания при септическом шоке**

*Рекомендация.*

Для диагностики ДВС-синдрома рекомендуется использовать стандартизированные лабораторные методы: количество тромбоцитов, концентрация фибриногена, протромбиновое время с расчетом международного нормализованного отношения (МНО), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), концентрации Д-димера и гемоглобина.

**Уровень достоверности доказательств – 3, уровень убедительности рекомендации – В.**

*Комментарий.*

Диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС-синдром) – патофизиологический процесс единомоментного распространенного (нелокализованного)

образования свертков крови в сосудах среднего и малого диаметров различных органов и тканей в результате дисрегуляции реакций свертывания и противосвертывания крови и фибринолиза между собой, развивающийся при большинстве критических состояний, в том числе при сепсисе и септическом шоке. ДВС-синдром – важный элемент патогенеза сепсиса, усугубляющий органную дисфункцию и утяжеляющий его течение. Особенностью ДВС-синдрома при СШ является преобладание тромботического фенотипа ДВС, характеризующегося потреблением тромбоцитов и факторов свертывания крови, выраженным дефицитом естественных антикоагулянтов и фибринолитической активности [417]. Своевременная диагностика ДВС-синдрома с использованием лабораторных тестов, позволяющих оценить содержание основных субстратов для формирования свертка крови (тромбоциты, фибриноген), а также состояние факторов внешнего (протромбиновое время, МНО) и внутреннего (АЧТВ) путей свертывания крови, выраженности анемии обеспечивает выбор целенаправленной терапии [418]. Упрощают диагностику интегральные методы оценки состояния системы гемостаза (тромбоэластография или ротационная тромбоэластометрия (ROTEM)) [419, 420].

В настоящее время ДВС-синдром не классифицируют по стадиям, а выделяют «явный» ДВС-синдром и сепсис-индуцированную коагулопатию («неявный» ДВС-синдром). Международное общество тромбозов и гемостаза (International Society on Thrombosis and Hemostasis – ISTH) для оценки вероятности развития ДВС разработало соответствующую шкалу (прил. В.3) [421, 422].

#### *Рекомендация*

Коррекцию нарушений в системе гемостаза при сепсисе/септическом шоке в динамике следует осуществлять целенаправленно, руководствуясь результатами лабораторных и инструментальных исследований.

**Уровень достоверности доказательств – 2, уровень убедительности рекомендации – А.**

#### *Комментарий*

Стратегия индивидуального подхода – основа лечения ДВС-синдрома при сепсисе, так как бесконтрольное использование препаратов, влияющих на коагуляционный и антикоагуляционный потенциал крови, может принести не только пользу, но и вред [396]. Отношение к содержанию антикоагулянтной терапии при ДВС-синдроме, связанном с сепсисом, неоднозначное, несмотря на имеющиеся рандомизированные контролируемые исследования [423, 424]. Ограничением таких исследований является то, что их в основном проводили у пациентов с сепсисом, но не всегда с сопутствующим ДВС-синдромом, а также то, что терапии часто предшествовало проведение

тромбопрофилактики, что влияло на оценку результатов. Тем не менее, тенденция к снижению вероятности летального исхода у септических пациентов с коагулопатией или ДВС-синдромом при проведении антикоагулянтной терапии отмечена [425, 426].

Рекомендуется использовать непрерывную внутривенную инфузию гепарина в терапевтической дозе, скорректированной на массу тела пациента (например, 10 ЕД/кг/ч), принимая во внимание вероятность развития кровотечения, короткий период полувыведения гепарина и обратимость его действия. Применение гепарина в дозах, скорректированных по весу, не преследует цель увеличить АЧТВ до 1,5–2,5 раз по сравнению с контролем. Кроме того, мониторинг АЧТВ в этих случаях может быть сложным, поэтому важно клиническое наблюдение за признаками кровотечения.

Эффективность низкомолекулярных гепаринов при лечении тромбоза оценивается лучше, чем нефракционированного гепарина, но подтверждения этому доказательствами высокого качества отсутствуют [427].

При сепсисе уровень антитромбина III снижается за счет повышенной сосудистой проницаемости (экстравазации), потребления при патологически активированной коагуляции, расщепления протеазами и замедления синтеза в печени вследствие нарушения ее функции [428]. При снижении активности антитромбина III менее 70% его стремятся восстановить переливанием СЗП или введением препарата антитромбина III, чтобы способствовать развитию антикоагулянтного эффекта гепаринов [429]. Однако доказательства целесообразности рутинного использования антитромбина при ДВС-синдроме, индуцированном развитием сепсиса, не получены [430]. Крупномасштабное исследование 3-й фазы, в котором также изучалось влияние высоких доз антитромбина на исходы сепсиса, пользы от его использования не выявило, но зафиксировало усиление кровоточивости [431].

Переливание тромбоцитов или плазмы (компонентов плазмы) у пациентов с ДВС-синдромом должно рассматриваться преимущественно для пациентов с кровотечением. У пациентов с ДВС-синдромом без кровотечений профилактическое переливание тромбоцитов не проводится, если только не выявлен высокий риск кровотечения. Целевой показатель количества тромбоцитов при этом – не  $<50 \times 10^9/\text{л}$ . Для лечения выраженной гипофибриногенемии ( $<1$  г/л), которая сохраняется несмотря на переливание СЗП, рекомендуется криопреципитат (концентрат фибриногена). Применять антифибринолитические препараты у пациентов с ДВС-синдромом с тромботическим фенотипом не следует [432].

### 3.10. Профилактика стрессовых язв

*Рекомендация.*

Пациентам с сепсисом и септическим шоком, имеющим факторы риска желудочно-кишечного кровотечения, рекомендуется проводить профилактику стрессовых язв.

**Уровень достоверности доказательств – 3, уровень убедительности рекомендации – С.**

*Комментарий.*

Пациентам с сепсисом и септическим шоком, имеющим факторы риска желудочно-кишечного кровотечения, рекомендуется проведение профилактики стресс - язв H<sub>2</sub> – блокаторами или ингибиторами водородной помпы. Факторами риска являются: пролонгированная ИВЛ (более 48 часов), коагулопатия, печёночная дисфункция, необходимость в заместительной почечной терапии, высокий индекс по шкале SOFA. Развитие кровотечений связывают с повреждением защитных механизмов слизистой против желудочных кислот, оксидативным стрессом, гипоперфузией. Назначение указанных препаратов не рекомендуется при отсутствии указанных факторов риска, поскольку они повышают вероятность вентилятор-ассоциированной пневмонии и *Clostridioides difficile* инфекции. Профилаксирует вероятность развития кровотечения раннее энтеральное питание. Однако экспертами, готовившими обновление рекомендаций SSC-2021 [111], качество доказательств, представленных в различных исследованиях, признано средним, а сама рекомендация – слабой.

### 3.11. Искусственное питание.

*Рекомендация.*

Пациентам с сепсисом и септическим шоком, которые могут получать энтеральное питание, рекомендуется начинать его в течение 72 часов после постановки диагноза.

**Уровень достоверности доказательств – 3, уровень убедительности рекомендации – С.**

*Рекомендация.*

При прогнозируемой в ближайшие 3–5 дней невозможности реализации зондового питания, следует в первые 24–48 часов назначить полное парентеральное питание в постепенно нарастающем объеме с соблюдением предписанной скорости введения питательных субстратов (аминокислоты и липиды не более 0,1 г/кг, глюкоза не более 0,5 г/кг в час).

**Уровень достоверности доказательств – 5, уровень убедительности рекомендации – С.**

*Комментарий.*

При ведении пациентов с сепсисом, в особенности тех, кому проводится в том или ином варианте респираторная поддержка, и нет ограничений, обусловленных спецификой вызвавшего развитие сепсиса заболевания, приоритет должен быть отдан энтеральному питанию, начиная с его трофического варианта. Раннее начало энтерального питания у пациентов с септическим шоком и сепсисом имеет потенциальные физиологические преимущества, связанные с поддержанием целостности кишечника и предотвращения кишечной транслокации, ослаблением воспалительных реакций и модуляции метаболических реакций, которые могут снизить инсулиновую резистентность.

Убедительных данных, доказывающих это положение, в литературе нет. Однако, учитывая вероятную возможность пользы и отсутствие какого-либо видимого вреда, раннее начало кормления у пациентов с сепсисом и с септическим шоком сформулировано в виде слабой рекомендации. Наиболее распространенные схемы предусматривают следующие позиции.

Необходимое базисное субстратное обеспечение при нестабильном состоянии составляет: энергия – 20–25 ккал/кг/сут, белок 1–1,2 г/кг/сутки; при стабильном состоянии – энергия 30–35 ккал/кг/сут, белок 1,5–2 г/кг/сут, микронутриенты – не менее суточной физиологической потребности.

В первые дни рекомендуется избегать назначения гиперкалорической диеты, предпочтительно начинать с более низких доз (от 500 ккал в день), повышая дозу в случае толерантности к ней. Следует отдать предпочтение смесям с повышенным содержанием азота (гипернитрогенным).

Необходимость перехода на смешанное или полное парентеральное питание рассматривается после 7-го дня неэффективности энтерального питания. Прокинетики в виде метоклопрамида или эритромицина могут быть добавлены к схеме энтерального питания. Однако следует помнить о нежелательных лекарственных явлениях, связанных с их назначением – удлинением QT- интервала и развитием желудочковых аритмий.

Серьезных оснований для добавления к энтеральному питанию карнитина, аргинина и глутамина, селена, омега-3 жирных кислот не имеется.

### **3.12. Контроль гликемии**

*Рекомендация.*

Пациентам с сепсисом и септическим шоком рекомендуется начинать инсулинотерапию при уровне глюкозы  $\geq 10$  ммоль/л (180 мг/дл).

**Уровень достоверности доказательств – 4, уровень убедительности рекомендации – С.**

*Комментарий.*

Контроль уровня гликемии следует проводить, когда в 2-х последовательных пробах уровень глюкозы крови будет превышать значения в 9–10 ммоль/л. При значении уровня глюкозы крови выше 12–13 ммоль/л целесообразно рассмотреть вопрос о внутривенном медленном введении инсулина до 7 Ед./час в зависимости от уровня гликемии у конкретного пациента [374].

### **3.13. Седация и аналгезия**

*Рекомендация.*

Рекомендуется индивидуализировать седативную терапию, признавая, что многие пациенты с сепсисом нуждаются в неглубокой седации или вообще не нуждаются в ней.

**Уровень достоверности доказательств – 4, уровень убедительности рекомендации – С.**

*Комментарий.*

Интубация трахеи сама по себе не является достаточным показанием для введения седативных средств. Седативные препараты снижают тонус сосудов и сократительную способность миокарда, а также могут изменять иммунную функцию. При наличии возможности предпочтение следует отдавать пропофолу и дексмедетомидину, не используя бензодиазепины и барбитураты. Аналгезия при необходимости её обеспечения должна предшествовать седации. Следует расширять арсенал немедикаментозных методов седации, создавая соответствующую атмосферу в отделении.

## **4. Профилактика сепсиса**

Профилактика сепсиса при оказании медицинской помощи представляет важную составляющую в деятельности любого учреждения, особенно, отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ, ОАР), поскольку это существенно влияет на результат и качество лечения пациентов. Основное место в профилактике сепсиса должно быть отведено профилактике инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП). Эти инфекции являются самым распространенным осложнением при лечении пациентов от основного заболевания, и на сегодняшний день ни одна клиника в мире и ни одна страна не могут заявить о том, что они решили эту проблему.

### **Эпидемиология ИСМП.**

Основными источниками возбудителей ИСМП, являются:

- пациенты с признаками ИСМП или бессимптомные носители, в том числе клинически значимых патогенов, чаще всего с генетическими детерминантами антибиотикорезистентности (бета-лактамазы расширенного спектра, карбапенемазы и пр.);



- собственная микрофлора пациента в результате эндогенного пути диссеминации патогенов между различными локусами организма;

- медицинские работники, являющиеся носителями патогенов-возбудителей ИСМП;

- предметы окружающей среды, которые могут быть резервуаром для микроорганизмов, находящиеся в близком окружении пациентов. Современные медицинские технологии, необходимые для оказания медицинской помощи, например, инвазивные процедуры, хирургические операции, установка различных девайсов жизнеобеспечения, искусственная вентиляция легких, могут способствовать распространению патогенов. Преобладающая часть ИСМП носит эндогенный характер и связана с индивидуальными факторами риска пациентов и с инвазивными процедурами. Меньшая доля ИСМП является экзогенной и связана с перекрестной передачей патогенов-возбудителей ИСМП между пациентами. В качестве базовых мер инфекционного контроля в ОРИТ следует считать следующие.

### **1. Гигиена рук медицинских работников.**

Невыполнение правил гигиены рук расценивается как основная причина распространения возбудителей ИСМП, полирезистентных микроорганизмов. Кроме того, это основной фактор, ответственный за вспышки ИСМП. В качестве предпочтительной рутинной меры в большинстве клинических ситуаций следует использовать спиртосодержащее средство для антисептики рук, исключая использование мыла и воды. С этих позиций крайне важно выполнять гигиену рук в следующих ситуациях:

- ✓ до и после контакта с пациентом;
- ✓ до прикосновения к инвазивному устройству у пациента, независимо от того, используются перчатки или нет;
- ✓ после контакта с биологическими жидкостями или выделениями, слизистыми оболочками, поврежденными участками кожи или раневыми повязками;
- ✓ если при осмотре пациента необходимо перейти от контаминированного участка тела к не контаминированному
- ✓ после контакта с предметами (включая медицинское оборудование) из ближайшего окружения пациента;
- ✓ после снятия стерильных или нестерильных перчаток
- ✓ до работы с медикаментами, в том числе инъекционными препаратами или приготовления пищи необходимо выполнить гигиену рук, используя спиртосодержащее средство для рук или вымыть руки с обычным или антимикробным мылом и водой;

- ✓ мыло и спиртосодержащий антисептик для гигиены рук не должны быть использованы одновременно;
- ✓ если происходит контакт с источником инфекции, вызванной спорообразующим патогеном (*C. difficile* предполагается или выделена из материала от больных), мытье рук с мылом и водой является предпочтительной мерой.

Продолжительность процедуры должна составлять 20 (30) секунд. Объем препарата, наносимого на руки – 2,0 -3,0 мл.

*Препараты для гигиены рук.* Рецептуры, рекомендованные ВОЗ для гигиены рук, содержат либо 75% объемного соединения изопропанола или 80% объемного соединения этанола. Согласно Российским федеральным клиническим рекомендациям по выбору химических средств дезинфекции, несколько меньше - изопропилового спирта – не менее 60%; этилового спирта – не менее 70%.

*Использование перчаток.*

Избыточное использование перчаток снижает приверженность правилам гигиены рук:

а) использование перчаток не отменяет необходимость в гигиене рук спиртосодержащим антисептиком или мытье рук мылом и водой. Перчатки не должны быть подменой обработки рук спиртосодержащим антисептиком; надеть перчатки следует непосредственно перед манипуляцией у постели больного, предварительно обработав руки антисептиком;

б) используйте перчатки при возможности контакта с кровью, другими потенциально инфекционными материалами, слизистыми оболочками или поврежденными участками кожи;

в) снимите перчатки после завершения ухода за пациентом, непосредственно у постели больного и обязательно обработайте руки спиртосодержащим антисептиком;

г) нельзя использовать одну и ту же пару перчаток для ухода, более чем за одним пациентом;

д) при использовании перчаток, меняйте или снимайте перчатки при уходе за пациентом, если вы переходите от контаминированного участка тела к менее контаминированному участку (включая контаминированную кожу, слизистые оболочки или медицинские приборы) во время ухода за одним пациентом и одновременном контакте с оборудованием в его окружении.

Другие важные детали гигиены рук:

а) не носите искусственные или нарощенные ногти. Любое покрытие на ногтях увеличивает риск колонизации рук медицинских работников бактериями-возбудителями ИСМП;

б) ногти должны быть короткими (кончик меньше 0,5 см);

в) на руках не должно быть колец, браслетов и других украшений;

г) используйте профессиональный крем для рук;

## **2. Обработка операционного/инъекционного поля.**

Для обработки кожи пациента при подготовке операционного поля, места пункций и постановки ЦВК используют препараты на основе алкоголя (70%-80%) без умягчающих компонентов. Для обеспечения пролонгированного антимикробного эффекта в состав препарата включают второе действующее вещество из группы ЧАС и/или гуанидинов. Места пункций и постановки ЦВК преимущественно обрабатывают спиртосодержащим препаратом с хлоргексидином. Для инъекций используют одноразовые салфетки или распыляют препарат на кожу через пульверизатор. Йодсодержащие водные антисептики по эффективности уступают хлоргексидину [433].

## **3. Дезинфекция поверхностей в близком окружении пациентов.**

Целью дезинфекции является достижение гибели микроорганизмов на объектах внешней среды, направленное на разрыв путей передачи возбудителя инфекции и снижение объема бактерий, которые постоянно поступают из кишечника, кожи, слизистых пациента. В условиях роста антибиотикорезистентности возбудителей ИСМП значение дезинфекции объектов больничной среды в близком окружении пациента существенно возрастает. Благодаря гибели бактерий при контакте с дезинфицирующим средством, дезинфекция способствует устойчивой элиминации клинически значимой популяции патогенов из отделения реанимации. Необходимо считаться с тем, что контаминация поверхностей в близком окружении пациента происходит непрерывно за счет поступления различных биологических жидкостей организма (содержимое желудочно-кишечного тракта, моча, кровь, выделения ран, дренажей и пр.). При выборе дезинфицирующих средств и режимов их использования следует ориентироваться на необходимость гибели наиболее устойчивого патогена, в том числе грибов, микобактерий, клостридий. Следует иметь в виду быстрое образование микробных биопленок на поверхности оборудования и других объектов, что неизбежно требует увеличения концентрации дезинфицирующего средства. Кроме того, следует учитывать возможность использования средств дезинфекции в присутствии пациентов, а также рекомендации производителей медицинского оборудования.

При доминировании мультирезистентных патогенов – возбудителей инфекций у пациентов, заключительную дезинфекцию проводят в три этапа: 1 – отмыwanie биологических загрязнений моющим средством, 2 – дезинфекция препаратом на основе хлора (минимальная бактерицидная концентрация растворов натриевой соли дихлоризоциануровой кислоты (натриевая соль ДХЦК) составляют 0,05% АХ при времени воздействия 15 минут, туберкулоцидная - не менее 0,3% АХ, фунгицидная – 0,1%), 3 – бесконтактные способы обработки поверхностей (предпочтение следует отдавать импульсным ультрафиолетовым установкам).

Текущую дезинфекцию поверхностей в близком окружении пациента в ОРИТ необходимо выполнять после каждого перестилания пациента, смены белья, при загрязнении поверхностей, но не менее 4-х раз в сутки. Для текущей дезинфекции следует комбинировать использование готовых средств в небольших емкостях с курковыми распылителями для поверхностей и флисовых салфеток в диспенсере с дезинфицирующим средством в концентрации, достаточной для гибели самого устойчивого возбудителя. Протирочный материал из хлопка и марли существенно снижает активность дезинфектантов и его использования следует избегать. В присутствии пациентов предпочтение следует отдавать кислородоактивным соединениям, диоксиду хлора.

Композиционные соединения на основе четвертичных аммониевых соединений (ЧАС) в сочетании с гуанидинами, алкиламинами, спиртами – готовые растворы, следует использовать для дезинфекции небольших поверхностей, например столиков, ограждений кровати и пр. в процессе работы с медицинским оборудованием.

4. **Использование закрытого дыхательного контура** (закрытые системы для санации и эндотрахеальной трубки с портом для надманжеточной санации).

5. **Работа с сосудистым доступом** предусматривает тщательную обработку мест соединения линий и портов с использованием спиртосодержащих салфеток и однократное применение заглушек. Запрещено повторное использование заглушек. Предпочтение следует отдавать применению специальных устройств с мембраной для препятствия обратному току крови и прозрачным стерильным повязкам с возможностью визуализации места установки ЦВК (постановка и уход за ЦВК подробно изложены в Клинических рекомендациях «Профилактика катетер-ассоциированных инфекций кровотока и уход за ЦВК»).

#### **6. Гигиена кожи пациентов в ОРИТ.**

Гигиена кожи критически больных пациентов – одна из основных мер профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП) в ОРИТ.

Согласно СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» раздел XLIV. «Профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи», пункт 343 7 «...гигиеническая обработка кожных покровов пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии проводится не менее 2 раз в день с использованием разрешенных для этих целей моющих и антисептических средств».

Одновременно пункт 3436 указанных Санитарных Правил, устанавливает требования к гигиеническому уходу за тяжелобольными пациентами путем умывания, протирания кожи лица, частей тела, полоскания полости рта и иных гигиенических процедур, которые проводят утром, а также после каждого приема пищи и при загрязнении тела.

Таким образом, кожные покровы пациента, лечение которого происходит в ОРИТ, следует обрабатывать не менее двух раз в день и по мере загрязнения, в том числе после самостоятельного стула пациента и других событий, приводящих к контаминации кожи.

Согласно пункту 6.50. Федеральных клинических рекомендаций (ФКР) по выбору химических средств дезинфекции и стерилизации для использования в медицинских организациях (М., 2015), «... для санитарной обработки кожных покровов пациентов используют антисептики, обладающие дезинфицирующими и моющими свойствами, но не содержащие спирты». Действующие вещества «Хлоргексидин» и «Хлоргексидин биглюконат» внесены в Перечень действующих веществ, утвержденных указанными ФКР.

Одновременно «Хлоргексидин» является лекарственным средством, и его международное непатентованное наименование включено в перечень Жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, раздел «Антисептики и дезинфицирующие средства». Минздравом России утверждены инструкции по медицинскому применению лекарственного средства «Хлоргексидин» для местного и наружного применения, в том числе для обработки кожных покровов пациентов.

Важно отметить, что эффективность обработки кожи зависит от концентрации действующего вещества в применяемом растворе. Исследованиями, выполненными в Федеральном бюджетном учреждении науки «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора РФ (Оболенск, Московская обл.), установлено, что для защиты кожи пациентов ОРИТ, может быть рекомендовано использование 1,5% раствора хлоргексидина [375].

Протоколом по деколонизации кожных покровов в ОРИТ, утвержденным *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), USA*, предусмотрено использование 2% раствора Хлоргексидина для обработки кожных покровов пациентов [376].

Зарубежные исследования, показывающие снижение уровня ИСМП среди пациентов ОРИТ, относятся к изучению 2% раствора хлоргексидина для обработки кожных покровов критически больных пациентов ОРИТ [377].

## **5. Организация.**

### **Показания для госпитализации в стационар.**

При оказании скорой, в том числе скорой специализированной, медицинской помощи вне медицинской организации выездные бригады скорой медицинской помощи осуществляют медицинскую эвакуацию пациентов с подозрением на сепсис в медицинские организации при выявлении в ходе первичного осмотра пациента: 1) признаков наличия инфекционного очага любой локализации (пневмония, гнойная рана и пр.), 2) признаков органной дисфункции 2 и более баллов по шкале qSOFA, возникшей после появления симптомов неблагополучия.

У пациентов с подозрением на сепсис на догоспитальном этапе не рекомендуется проведение лабораторно-инструментальных исследований, направленных на подтверждение или исключение диагноза. Диагноз «Сепсис» клинический, любые догоспитальные диагностические мероприятия, которые могут задержать госпитализацию, неприемлемы.

Пациентов с подозрением на сепсис рекомендуется госпитализировать предпочтительно в многопрофильный стационар третьего уровня, имеющий возможности для экстренной диагностики очага инфекции и лечения различной патологии. Пациент, госпитализированный в стационар, не располагающий такими возможностями, должен по возможности максимально быстро переведен в медицинскую организацию, где есть все современные технологии, используемые при лечении сепсиса, в том числе при санации очага инфекции.

Медицинская эвакуация пациентов с сепсисом в медицинскую организацию, имеющую возможность оказания необходимой специализированной медицинской помощи, осуществляется силами специализированных выездных бригад скорой медицинской помощи анестезиологии-реанимации или авиамедицинских выездных бригад скорой медицинской помощи, или выездных экстренных консультативных бригад скорой медицинской помощи.

В каждом регионе рекомендуется разработать региональные правила экстренного перевода и региональный протокол маршрутизации пациентов с сепсисом с учетом особенностей региона.

Пациент с явными признаками сепсиса должен быть помещен в палату реанимации и интенсивной терапии стационарного отделения скорой медицинской помощи (при его наличии) либо непосредственно в ОРИТ (ОАР) для проведения интенсивной терапии параллельно с выполнением диагностических мероприятий.

#### **Показания к переводу пациента в ОРИТ (ОАР) из профильного отделения.**

Исход лечения сепсиса зависит от своевременной санации инфекционного очага и адекватности интенсивной терапии, проводимой в соответствующих условиях. Отсроченная госпитализация пациентов с сепсисом в ОРИТ (ОАР) ассоциирована с увеличением смертности, продолжительности как ИВЛ, так и пребывания в ОРИТ (ОАР) и в стационаре [378]. Данный вывод подтвердило обсервационное исследование L.T. Cardoso et al. (401 пациент), показавшее увеличение смертности в ОРИТ на 1,5% на каждый час задержки перевода в ОРИТ из отделения неотложной помощи [379]. Другое ретроспективное обсервационное исследование (14788 пациентов в критическом состоянии) в Нидерландах тоже выявило более высокую госпитальную смертность при больших затратах времени на перевод из отделения неотложной помощи в ОРИТ [380]. Исследование, выполненное в Великобритании (12380 пациентов, лечившихся в палатах общего профиля в 48 больницах) показало, что отсроченная госпитализация в ОРИТ приводила к более высокой 90-дневной смертности [381]. Таким образом, своевременная госпитализация пациентов в критическом состоянии в ОРИТ (ОАР) может привести к улучшению результатов лечения таких пациентов. Вместе с тем, существует множество причин, по которым немедленный перевод критически больных пациентов с сепсисом в ОРИТ не всегда возможен, например, из-за дефицита свободных мест в этом отделении. Поэтому при подозрении на развитие сепсиса (появление и/или усугубление признаков множественной органной дисфункции с оценкой по шкале qSOFA 2 и более баллов при наличии очага инфекции) проводится осмотр пациента врачом-анестезиологом-реаниматологом; при невозможности исключить септическую причину ухудшения состояния показана госпитализация пациента в ОРИТ (ОАР) для целенаправленной интенсивной терапии при одновременном продолжении диагностического поиска возможного очага.

При явной картине сепсиса пациента целесообразно госпитализировать в ОРИТ (ОАР) не позднее 6-ти часов от момента постановки диагноза [111] для проведения интенсивной терапии и/или предоперационной подготовки перед санацией хирургического очага инфекции. При необходимости экстренной операции в рамках действий по контролю очага инфекции пациенту может быть сначала выполнено хирургическое вмешательство в соответствии с требованиями профильных клинических

рекомендаций, после которого он должен быть госпитализирован в ОРИТ (ОАР) для продолжения интенсивной терапии.

Госпитализация в ОРИТ пациентов с сепсисом, получающих паллиативную помощь, и лечение которых исключает расширенную органную поддержку, не показана. В таких случаях рекомендуется подходить к решению о переводе пациента в ОРИТ индивидуально.

#### **Показания к переводу пациента из ОРИТ (ОАР) и к выписке из стационара**

Признаки и симптомы сепсиса неспецифичны и часто соответствуют другим заболеваниям, проявляющимся декомпенсацией систем жизнеобеспечения [232, 382]. Примерно треть или более пациентов, у которых изначально диагностирован сепсис, оказываются неинфекционными [232; 233, 383, 384]. В таких случаях и после исключения диагноза «Сепсис» пациента рекомендуется перевести в профильное отделение стационара, если для пребывания в ОРИТ (ОАР) нет других оснований.

Пациентов после перенесенного сепсиса рекомендуется выписывать из стационара при условии клинической стабилизации, завершения стратификации риска неблагоприятного исхода и реализации выбранной стратегии лечения.

#### **Иные организационные технологии**

При подозрении на развитие сепсиса у пациента, получающего лечение в медицинских организациях первого и второго уровней, информационно-консультативная поддержка осуществляется в режиме телеконсультации соответствующим информационно-консультативным центром, в зоне ответственности которого находится данная медицинская организация.

### **6. Реабилитация**

Целью реабилитации пациентов с сепсисом является восстановление и сохранение здоровья и полной социально-бытовой активности [385, 386].

Медицинская реабилитация показана всем пациентам, перенесшим сепсис; выбор оптимального метода реабилитации зависит от конкретного заболевания, его вызвавшего [387, 388].

Основные задачи реабилитации пациентов с сепсисом: 1) предупреждение или уменьшение степени выраженности нарушений функций органов и систем организма, 2) предупреждение или уменьшение степени ограничений жизнедеятельности и прогрессирования заболевания и развития осложнений, 3) устранение и коррекция эмоционально-психологических расстройств, 4) снижение тяжести инвалидизирующих последствий заболевания, адаптация к повседневным бытовым физическим нагрузкам.



Реабилитационные мероприятия рекомендуется начинать в максимально ранние сроки от начала заболевания [389]. В зависимости от тяжести состояния пациента их осуществляют в ОРИТ (ОАР) и в отделениях по профилю оказания специализированной помощи при наличии подтвержденной результатами обследования перспективы восстановления функций и отсутствии противопоказаний к методам реабилитации (I этап); в отделениях медицинской реабилитации стационара (II этап) и в реабилитационном отделении поликлиники, реабилитационном отделении дневного стационара, реабилитационном отделении санатория (III этап).

Медицинская реабилитация осуществляется независимо от сроков заболевания при условии стабильности клинического состояния пациента и наличия перспективы восстановления функций (реабилитационного потенциала), когда риск развития осложнений не превышает перспективу восстановления функций, при отсутствии противопоказаний к применению отдельных методов медицинской реабилитации на основании установленного реабилитационного диагноза.

К наиболее распространённым реабилитационным проблемам пациентов с сепсисом являются:

- ✓ ПИТ-синдром (синдром, развивающийся после пребывания в интенсивной терапии),
- ✓ иммобилизационный синдром и моторная депривация,
- ✓ нутритивная недостаточность,
- ✓ коммуникативная и сенсорная депривация,
- ✓ психологические установки на смерть или болезнь,
- ✓ боли.

Длительное пребывание в ОРИТ (ОАР) или стационаре может привести к двигательному дефициту (потере способности ходить), атрофии мышц, пролежням, истощению и другим проблемам, которые могут привести не только к функциональной недостаточности, но и к инвалидности. Действия реабилитационной команды должны быть направлены на предотвращение негативного влияния больничной среды на функционирование пациента.

Нет данных о преимуществе тех или иных методов физиотерапии при сепсисе, физиотерапия может быть рассмотрена как дополнительная методика к базисной хирургической помощи и интенсивной терапии, консервативной терапии и реабилитации.

На первом этапе все мероприятия по реабилитации согласуются с врачом-анестезиологом-реаниматологом (при нахождении пациента в ОРИТ) и лечащим врачом по профилю заболевания (в профильном отделении).

При развитии функциональной недостаточности после завершения лечения сепсиса (по завершению первого этапа реабилитации) пациент может быть направлен на второй или на третий этап реабилитации в соответствии с оценкой его способности к самообслуживанию и его реабилитационного потенциала.

В ходе реабилитационных мероприятий на всех этапах необходимо осуществлять профилактику осложнений и предупреждать хронизацию патологии определенных органов и систем, развившейся в остром периоде сепсиса.

Реабилитация организуется реабилитационной мультидисциплинарной бригадой.

Критерии эффективности реабилитации пациентов с сепсисом формируются в зависимости от развившихся осложнений и сопутствующих заболеваний:

- предупреждение инвалидизирующих последствий сепсиса;
- минимизация ограничений жизнедеятельности, вызванных осложнениями сепсиса;
- восстановление нарушенных или утраченных социальных ролей, снижение тяжести инвалидности

#### **Диспансеризация пациентов с сепсисом.**

При проведении диспансерного наблюдения учитываются рекомендации врача-специалиста по профилю заболевания (состояния), содержащиеся в его медицинской документации, в том числе вынесенные по результатам лечения пациентов, в стационарных условиях, а также проведенного профилактического медицинского осмотра.

Целью диспансеризации реконвалесцентов с сепсисом является:

- достижение целевых значений показателей состояния здоровья в соответствии с клиническими рекомендациями;
- сокращение числа обращений и/ или числа госпитализаций по поводу рецидива сепсиса, обострений или осложнений заболевания, по поводу которых пациенты находятся под диспансерным наблюдением;
- контроль эффективности реабилитации пациентов, перенесших сепсис и находящихся под диспансерным наблюдением.

### **7. Критерии оценки качества медицинской помощи**

№ п/п	Критерии качества	Оценка выполнения
1	При подозрении на сепсис в приемном или профильном отделении проведена оценка состояния по шкале qSOFA	Да/Нет

2	При оценке состояния по шкале qSOFA $\geq 2$ выполнен осмотр врачом-анестезиологом-реаниматологом	Да/Нет
3	Проведена оценка ЧСС, ЧД, уровня среднего артериального давления, SpO <sub>2</sub> в динамике	Да/Нет
4	В ОРИТ выполнена оценка состояния по шкале SOFA для установления диагноза сепсис	Да/Нет
5	Выполнено исследование концентрации лактата в крови для установки диагноза септический шок	Да/Нет
6	Начата антимикробная терапия не позднее 3-х часов от момента установления диагноза сепсис	Да/Нет
7	Начата антимикробная терапия не позднее 1-го часа от момента установления диагноза септический шок	Да/Нет
8	Проведена инфузионная терапия при септическом шоке в стартовом объеме 30 мл/кг массы тела	Да/Нет
9	Проведена санация очага инфекции, который подвержен хирургическому контролю	Да/Нет
10	Наличие результатов микробиологического исследования биологического материала из очага инфекции и/или крови с определением чувствительности возбудителя к АМП	Да/Нет
11	Проведена коррекция антибактериальной терапии (при необходимости) с учетом результатов бактериологического исследования	Да/Нет
12	При выявлении полирезистентных бактерий и грибов режимы антимикробной терапии назначены в соответствии с данными рекомендациями	Да/Нет
13	При нахождении в ОРИТ проведена ежедневная оценка эффективности терапии с учетом выраженности воспалительной реакции, органной дисфункции по шкалам	Да/Нет

## 8. Список литературы

1. Федеральный закон от 21.11.2011 N 323-ФЗ (ред. от 03.04.2017) "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации".
2. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W. et al. The Third International Consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3)// JAMA. – 2016. – Vol. 315, №8. – P. 801-810.
3. Сепсис: классификация клинико-диагностическая концепция и лечение. 4-е издание, дополненное и переработанное. Под ред. Б.Р. Гельфанда. — М.: ООО «МИА-МЕД», 2017. - 408 с.
4. WHO. Sepsis: key facts. April 19, 2018. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sepsis> (accessed Nov 28, 2019).
5. Vincent J-L. Dear SIRS, I'm sorry to say that. I don't like you// Crit Care Med.- 1997; 25:1765-1768.

6. Napolitano L.M. Sepsis 2018: definitions and guideline changes// *Surg Infect (Larchmt)*.- 2018;19: 117-125.
7. Martin G., Mannino D., Eaton S. et al. Epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000//*NEJM*.- 2003; 348:1546-1554.
8. Руднов В.А., Бельский Д.В., Дехнич А.В. и др. Исследовательская группа РИОРИТа. Распространенность инфекций в отделениях реанимации России//*Клиническая Микробиология и Антимикробная Химиотерапия*. - 2011; 13(4):294-303.
9. Fleischmann C., Scherag A., Adhikari N.K. et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations // *Am J Respir Crit Care Med*.- 2016; 193(3): 259-72.
10. Fleischmann-Struzek C., Goldfarb D.M., Schlattmann P., Schlapbach L.J., Reinhart K., Kissoon N. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review// *The Lancet Respiratory medicine*.- 2018; 6(3): 223-30.
11. Global report on the epidemiology and burden of sepsis: current evidence, identifying gaps and future directions. Geneva: World Health Organization; 2020.
12. Vincent J-L. Highlighting the huge global burden of sepsis // *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*. -2020, vol. 39, Issue 2, Pages 171-172.
13. Imaeda, T., Nakada, Ta., Takahashi, N. et al. Trends in the incidence and outcome of sepsis using data from a Japanese nationwide medical claims database-the Japan Sepsis Alliance (JaSA) study group // *Crit Care*. -2021; 25, 338. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03762-8>
14. Yan T. et al. Hospital-acquired lower respiratory tract infections among high risk hospitalized patients in a tertiary care teaching hospital in China: An economic burden analysis// *Journal of Infection and Public Health*.- 2018; 11; 507–513.
15. Torio C.M., Andrews R.M. National Inpatient Hospital Costs: The Most Expensive Conditions by Payer, 2011. HCUP Statistical Brief #160. August 2013. Agency for Healthcare Research and Quality.
16. Vincent J-L., Rello J., Marshall J. et al. International study on the prevalence and outcome of infection in ICU// *J A M A*.- 2009, vol.302, 2323- 2329. Pmid 19952319.
17. Melamed A. The burden of sepsis-associated mortality in USA from 1999 to 2005: an analysis of multiple-cause-of-death data// *Crit Care*.- 2009; 13: R28.
18. Vincent J-L., Sakr Y., Singer M. et al. Prevalence and Outcomes of Infection Among Patients in Intensive Care Units in 2017// *JAMA*. -2020; 323(15):1478-1487. doi:10.1001/jama.2020.2717.
19. Flaatten H. Epidemiology of sepsis in Norway in 1999// *Crit Care*.- 2004;8:180-184.
20. Козлов Р.С., Азизов И.С., Дехнич А.В., Иванчик Н.В., Кузьменков А.Ю., Мартинович А.А., Микотина А.В., Сухорукова М.В., Трушин И.В., Эйдельштейн М.В. In vitro чувствительность к биопенуму и другим карбапенемам клинических изолятов *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* и представителей порядка *Enterobacterales*, выделенных у госпитализированных пациентов в различных регионах России// *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. -2021; 23(3):280 - 291. DOI: 10.36488/смас.2021.3.280-291.
21. Кузьменков А.Ю., Виноградова А.Г., Трушин И.В., Эдельштейн М.В., Авраменко А.А., Дехнич А.В., Козлов Р.С. AMRmap – система мониторинга антибиотикорезистентности в России// *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. -2021; 23(2):198-204. 10.36488/смас.2021.2.198-204.
22. Karlsson S., Varpula M., Ruokonen E. et al. Incidence, treatment and outcome of severe sepsis in ICU-treated adults in Finland: Finnsepsis study// *Intensive Care Med*.- 2007;33: 435-443.
23. van Gestel A., Bakker J., Veraart C.P. et al. Prevalence and incidence of severe sepsis in Dutch ICU// *Crit Care*.- 2004; 8:153-162.
24. Bernajo-Martin J.F., de Lejantaza D., Rello G. et al. Th1 and Th17 hypercytokinemia as early host response signature in severe pandemic influenza// *Crit Care*.- 2009; 13: R201.

25. Bernajo-Martin J.F., Atevala G., de Lejantaza D. et al. Persistence of proinflammatory response after severe respiratory syncytial virus disease in children// *J Allergy Clin Immunol.*- 2007; 119:1547-1550.
26. Cameron C., Cameron M., Bernajo-Martin J.F. et al. Gene expression analysis of host innate immune response during lethal H5N1 infection in ferrets// *J Virol.*- 2008; 82:11308 -11317.
27. Cameron M., Bernajo-Martin J.F., Danesh A. Human pathogenesis of severe acute respiratory syndrome (SARS)//*Virus Res.*- 2008; 133:13-19. DOI: 10.1016/j.virusres.2007.02.014.
28. Zhu N., Zhang D., Wang W., Li X., Yang B., Song J. et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China// *N Engl J Med.*- 2020; 382:727–33.
29. Grasselli G., Pesenti A., Cecconi M. Critical care utilization for the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy// *JAMA.* -2020;323:1545.
30. Джантемиров Б.А., Темрезов М.Б., Джанкезов А.С.. Сепсис. Теория и клиническая практика. Клинические лекции.- Из-во «Эстен Медикал». - СПб.-2021.- 182 с.
31. Guillermo Ortiz-Ruiz, Carmelo Dueñas-Castell. Sepsis. - 2018.- 3 ed., -171 p. -Springer, New York, DOI: <https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7334-7>.
32. Bone R.C. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation. // *Critical Care Medicine.*- 1996; vol. 24, P. 163-72.
33. Deitch E.A., Vincent J-I., Windsor A. Sepsis and multiple organ dysfunction: a multidisciplinary approach. -W.B. Saunders. 1st edition.- 2002. – 516 p.
34. Matics T.J., Sanchez-Pinto L.N. Adaptation and validation of a pediatric sequential organ failure assessment score and evaluation of the Sepsis-3 definitions in critically ill children// *JAMA Pediatr.*- 2017, vol. 171, pp. e172352.
35. Singer M., De Santis V., Vitale D. et al. Multiorgan failure is an adaptive, endocrine-mediated, metabolic response to overwhelming systemic inflammation// *Lancet.*- 2004; 364:545-548.
36. Wunderink R., Waterer G. Genetics of sepsis and pneumonia// *Curr Opin Care.*- 2003; 9:384-389.
37. Sorensen T.I., Nielsen G.G., Andersen P.K. et al. Genetic and environmental influence on premature death in adult adoptees// *NEJM.*- 1988; 318:727-732.
38. Seymour C.W., Liu V.X., Iwashyna T.J. et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3)//*JAMA.*- 2016; 315(8):762–774.
39. Fernando S.M., Tran A., Taljaard M. et al. Prognostic accuracy of the quick sequential organ failure assessment for mortality in patients with suspected infection: a systematic review and meta-analysis// *Ann Intern Med.* 2018.- 168(4):266–275.
40. Herwanto V., Shetty A., Nalos M. et al. Accuracy of quick sequential organ failure assessment score to predict sepsis mortality in 121 studies including 1,716,017 individuals: a systematic review and meta-analysis// *Crit Care Explor.* -2019; 1(9):e 00434.
41. Serafim R., Gomes J.A., Salluh J. et al. A comparison of the Quick-SOFA and systemic inflammatory response syndrome criteria for the diagnosis of sepsis and prediction of mortality: a systematic review and meta-analysis// *Chest.*- 2018. 153(3):646–655.
42. Cinel I., Kasapoglu U.S., Gul F. et al. The initial resuscitation of septic shock// *J Crit Care.*- 2020; 57:108–117.
43. Evans L., Rhodes A., Alhazzani W., et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021// *Critical Care Medicine.* -2021; 49: e1063-e1143. doi: 10.1097/CCM.0000000000005337.
44. Samsudin I., Vasikaran S.D. Clinical Utility and Measurement of Procalcitonin// *Clin Biochem Rev.*- 2017; 38(2):59-68.
45. Schuetz P., Beishuizen A., Broyles M., Ferrer R., Gavazzi G., Gluck E.H., González Del Castillo J., Jensen J.U., Kanizsai P.L., Kwa A.L.H., Krueger S., Luyt C.E., Oppert M., Plebani M., Shlyapnikov

- S.A., Toccafondi G., Townsend J., Welte T., Saeed K. Procalcitonin (PCT)-guided antibiotic stewardship: an international experts consensus on optimized clinical use// *Clin Chem Lab Med.* - 2019; 57(9):1308-1318.
46. Meisner M. Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin// *Clin Chim Acta.* -2002;323:17–29.
  47. Bassetti S., Tschudin-Sutter S., Egli A., Osthoff M. Optimizing antibiotic therapies to reduce the risk of bacterial resistance// *Eur J Intern Med.* 2022: S0953-6205(22)00039-5.
  48. Egi M., Ogura H., Yatabe T. et al. The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2020 (J-SSCG 2020)// *Journal of Intensive Care.*- 2021; 9:53 doi.org/10.1186/s40560-021-00555-7.
  49. Brouwer M.C., Tunkel A.R., McKhann G.M., Van De Beek D. Brain abscess// *N. Engl. J. Med.* - 2014; 371: 447–56
  50. Maroldi R., Farina D., Ravanelli M., Lombardi D., Nicolai P. Emergency Imaging Assessment of Deep Neck Space Infections// *Semin Ultrasound CT MR.* -2012; 33: 432–42.
  51. Jolles H., Henry D.A., Roberson J.P., Cole T.J., Spratt J.A. Mediastinitis following median sternotomy: CT findings//*Radiology.*-1996 Nov;201(2):463-6.
  52. Doddoli C., Trousse D., Avaro J.P., Djournio X.B., Giudicelli R., Fuentes P., Thomas P. Acute mediastinitis except in a context of cardiac surgery// *Rev Pneumol Clin.*-2010;66(1):71-80.
  53. Li J.S., Sexton D.J., Mick N. et al. Proposed Modifications to the Duke Criteria for the Diagnosis of Infective Endocarditis// *Clin. Infect. Dis.* -2000; 30: 633–8.
  54. Habib G., Lancellotti P., Antunes M.J. et al. ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European As. //*Eur. Heart J.* -2015; 2015: 3075–128.
  55. Mayumi T., Yoshida M., Tazuma S. et al. The Practice Guidelines for Primary Care of Acute Abdomen 2015//*Jpn. J. Radiol.* -2016; 34: 80–115.
  56. Kiriya S., Kozaka K., Takada T. et al. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholangitis (with videos)// *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.*2018; 25: 17–30.
  57. Багненко С.Ф., Савелло В.Е., Гольцов В.Р. Лучевая диагностика заболеваний поджелудочной железы: панкреатит острый / Лучевая диагностика и терапия в гастроэнтерологии: национальное руководство (гл. ред. тома Г.Г.Кармазановский). –М.: ГЭОТАР- Медиа, 2014. – С. 349-365.
  58. Leppäniemi A., Tolonen M., Tarasconi A. et al. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis// *World J Emerg Surg.* -2019; 14:27.
  59. Wagenlehner F.M., Lichtenstern C., Rolfes C. et al. Diagnosis and management for urosepsis// *Int. J. Urol.* -2013; 20: 963–70.
  60. Stevens D.L., Bisno A.L., Chambers H.F. et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the infectious diseases society of America//*Clin. Infect. Dis.* -2014; 59: 147–59.
  61. Ferrada P. Image-based resuscitation of the hypotensive patient with cardiac ultrasound. An evidence-based review// *Journal of Trauma and Acute Care Surgery.*- March 2016 – vol. 80. - Issue 3. - p 511-518 doi: 10.1097/TA.0000000000000941.
  62. Яковлев С.В., Журавлева М.В., Проценко Д.Н., Белобородов В.Б., Брико Н.И., Брусина Е.Б., Гусаров В.Г., Елисева Е.В., Замятин М.Н., Зырянов С.К., Кукес В.Г., Попов Д.А., Сидоренко С.В., Суворова М.П. Программа СКАТ (стратегия контроля антимикробной терапии) при оказании стационарной медицинской помощи// Методические рекомендации для лечебно-профилактических учреждений Москвы. Хирургия. Приложение к журналу *Consilium Medicum.* 2017. № 1. С. 15-51.
  63. Kirm T.J., Weinstein M.P. Update on blood cultures: how to obtain, process, report, and interpret// *Clin Microbiol Infect.* -2013;19(6):513-520.

64. Peri A.M., Stewart A., Hume A., Irwin A., Harris P.N.A. New Microbiological Techniques for the Diagnosis of Bacterial Infections and Sepsis in ICU Including Point of Care// *Curr Infect Dis Rep.* - 2021;23(8):12.
65. Белобородов В.Б., Голощапов О.В., Гусаров В.Г., Дехнич А.В., Замятин М.Н., Зубарева Н.А., Зырянов С.К., Камышова Д.А., Клишко Н.Н., Козлов Р.С., Кулабухов В.В., Петрушин М.А., Полушин Ю.С., Попов Д.А., Руднов В.А., Сидоренко С.В., Соколов Д.В., Шлык И.В., Эйдельштейн М.В., Яковлев С.В. Методические рекомендации Российской некоммерческой общественной организации «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов», Межрегиональной общественной организации «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), общественной организации «Российский Сепсис Форум» «Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов» (обновление 2022 г.)// *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* - 2022;19(2):84-114.
66. Schorr C., Odden A., Evans L. et al. Implementation of a multicenter performance improvement program for early detection and treatment of severe sepsis in general medical–surgical wards// *J. Hosp. Med.*- 2016; 11(S1):S32–S39.
67. Damiani E., Donati A., Serafini G. et al. Effect of performance improvement programs on compliance with sepsis bundles and mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies// *PLoS One.*-2015. 10(5):e0125827. doi: 10.1371/journal.pone.0125827.
68. Lambden S., Laterre P. F., Levy M.M., Francois B. The SOFA score—development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials// *Critical Care.*-2019; 23:374. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2663-7>.
69. Lie Kh.Ch, Lau Ch.-Y., Chau N.V., West T. E., Limmathurotsakul D. Utility of SOFA score, management and outcomes of sepsis in Southeast Asia: a multinational multicenter prospective observational study//*Journal of Intensive Care.*- 2018; 6:9. <https://doi.org/10.1186/s40560-018-0279-7>.
70. Lambden S., Laterre P.F., Levy M.M., Francois B. The SOFA score—development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials//*Crit Care.*- 2019; 23, 374. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2663-7>.
71. Астафьева М.Н., Руднов В.А., Кулабухов В.В., Багин В.А., Зубарева Н.А., Трибулёв М.А., Мухачева С.Ю. Использование шкалы qSOFA в прогнозе исхода у пациентов с сепсисом в ОРИТ (результаты российского многоцентрового исследования РИСЭС)// *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2018;15(5):22-29. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2018-15-5-22-29>.
72. Kaur B., Kaur S., Yaddanapudi L.N. et al. Comparison between invasive and noninvasive blood pressure measurements in critically ill patients receiving inotropes// *Blood Press Monit.*- 2019; 24(1):24–29.
73. Lehman L.W., Saeed M., Talmor D. et al. Methods of blood pressure measurement in the ICU//*Crit Care Med.*- 2013; 41(1):34–40.
74. Riley L.E., Chen G.J., Latham H.E. Comparison of noninvasive blood pressure monitoring with invasive arterial pressure monitoring in medical ICU patients with septic shock// *Blood Press Monit.*- 2017; 22(4):202–207.
75. Vincent J.-L. Arterial, central venous, and pulmonary artery catheters. In: JE P (ed) *Critical care medicine: principles and diagnosis and management in the adult*, 5th edn. -Elsevier, Philadelphia.- 2019; pp 40–49.
76. LeDoux D., Astiz M.E., Carpati C.M. et al. Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock // *Crit Care Med.*- 2000; 28(8):2729–2732.

77. Connors A.F., Speroff T., Dawson N.V. et al. The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. SUPPORT Investigators// JAMA.- 1996; 276:889–897 414.
78. Iberti T.J., Fischer E.P., Leibowitz A.B. et al. A multicenter study of physicians' knowledge of the pulmonary artery catheter. Pulmonary Artery Catheter Study Group// JAMA.- 1990; 264:2928–2932.
79. Osman D., Richard C., Warszawski J., Anguel N. et al; French Pulmonary Artery Catheter Study Group: Early use of the pulmonary artery catheter and outcomes in patients with shock and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial// JAMA.- 2003; 290:2713–2720.
80. Wheeler A.P., Bernard G.R., Thompson B.T. et al. Pulmonary artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury// N Engl J Med. -2006;354(21):2213–2224.
81. Harvey S., Harrison D.A., Singer M. et al. PAC-Man study collaboration: Assessment of the clinical effectiveness of pulmonary artery catheters in management of patients in intensive care (PAC-Man): a randomised controlled trial// Lancet.- 2005; 366:472–477.
82. Shah M.R., Hasselblad V., Stevenson L.W. et al. Impact of the pulmonary artery catheter in critically ill patients: meta-analysis of randomized clinical trials// JAMA.- 2005; 294:1664–1670.
83. Levy B. Lactate and shock state: the metabolic view// Curr Opin Crit Care.- 2006; 12(4):315–321.
84. Gu W.J., Zhang Z., Bakker J. Early lactate clearance-guided therapy in patients with sepsis: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials// Intensive Care Med.- 2015; 41(10):1862–1863.
85. Simpson S.Q., Gaines M., Hussein Y. et al. Early goal-directed therapy for severe sepsis and septic shock: a living systematic review// J Crit Care.- 2016; 36:43–48, SSC-2021.
86. Cecconi M., Hernandez G., Dunser M. et al. Fluid administration for acute circulatory dysfunction using basic monitoring: narrative review and expert panel recommendations from an ESICM task force// Intensive Care Med.- 2019; 45(1):21–32.
87. Lara B., Enberg L., Ortega M. et al. Capillary refill time during fluid resuscitation in patients with sepsis-related hyperlactatemia at the emergency department is related to mortality// PLoS One.- 2017; 12(11):e0188548.
88. Hernandez G., Ospina-Tascon G.A., Damiani L.P. et al. Effect of a resuscitation strategy targeting peripheral perfusion status vs serum lactate levels on 28-day mortality among patients with septic shock: the ANDROMEDA-SHOCK Randomized Clinical Trial// JAMA. -2019; 321(7):654–664.
89. Andrews B., Semler M.W., Muchemwa L. et al. Effect of an early resuscitation protocol on in-hospital mortality among adults with sepsis and hypotension: a randomized clinical trial// JAMA.- 2017; 318(13):1233–1240.
90. Shrestha G.S., Dunser M., Mer M. The forgotten value of the clinical examination to individualize and guide fluid resuscitation in patients with sepsis// Crit Care.- 2017; 21(1):306.
91. Fleischmann-Struzek C., Mellhammar L., Rose N. et al. Incidence and mortality of hospital- and ICU-treated sepsis: results from an updated and expanded systematic review and meta-analysis // Intensive Care Med.- 2020; 46(8):1552–1562.
92. Cherpanath T.G., Hirsch A., Geerts B.F. et al. Predicting fluid responsiveness by passive leg raising: a systematic review and meta-analysis of 23 clinical trials// Crit Care Med.- 2016; 44(5):981–991.
93. Misango D., Pattnaik R., Baker T. et al. Haemodynamic assessment and support in sepsis and septic shock in resource-limited settings// Trans R Soc Trop Med Hyg.- 2017; 111(11):483–489.
94. Armstrong B.A., Betzold R.D., May A.K. Sepsis and Septic Shock Strategies// Surg. Clin. North. Am.-2017; 97(6):1339-1379. doi:10.1016/j.suc.2017.07.003.
95. Heming N., Azabou E., Cazaumayou X. et al. Sepsis in the critically ill patient: current and emerging management strategies// Expert Review of Anti-infective Therapy. -2021; 19(5) :635-647. doi: 10.1080/14787210.2021.1846522.
96. De Waele J., De Bus L. How to treat infections in a surgical intensive care unit//BMC. Infect. Dis.- 2014;14:193. doi: 10.1186/1471-2334-14-193.



97. Zhou X., Su L.X., Zhang J.H. et al. Rules of anti-infection therapy for sepsis and septic shock// *Chin Med J (Engl)*. - 2019; 132(5):589-596. doi: 10.1097/CM9.000000000000101.
98. De Waele J.J. Early source control in sepsis// *Langenbeck's Arch. Surg*. 2010; 395: 489–94.
99. Bloos F., Ruddel H., Thomas-Ruddel D. et al MEDUSA study group. Effect of a multifaceted educational intervention for anti-infectious measures on sepsis mortality: A cluster randomized trial// *Intensive Care Med*. -2017; 43:1602–1612.
100. Kim H., Chung S.P., Choi S.H. et al. Impact of timing to source control in patients with septic shock: a prospective multi-center observational study// *J Crit Care*.-2019; 53:176–182.
101. Martinez M.L., Ferrer R., Torrents E. et al. Impact of Source Control in Patients With Severe Sepsis and Septic Shock//*Crit Care Med*.- 2017; 45(1):11–19.
102. Azuhata T., Kinoshita K., Kawano D. et al. Time from admission to initiation of surgery for source control is a critical determinant of survival in patients with gastrointestinal perforation with associated septic shock// *Crit Care*. -2014; 18(3):R87.
103. Bloos F., Thomas-Ruddel D., Ruddel H. et al. Impact of compliance with infection management guidelines on outcome in patients with severe sepsis: a prospective observational multi-center study// *Crit Care*.- 2014; 18(2):R42.
104. Buck D.L., Vester-Andersen M., Moller M.H. Surgical delay is a critical determinant of survival in perforated peptic ulcer//*Br J Surg*.- 2013; 100(8):1045–1049.
105. Chao W.N., Tsai C.F., Chang H.R. et al. Impact of timing of surgery on outcome of *Vibrio vulnificus*-related necrotizing fasciitis// *Am J Surg*.- 2013; 206(1):32–39.
106. Karvellas C.J., Abraldes J.G., Zepeda-Gomez S. et al. The impact of delayed biliary decompression and anti-microbial therapy in 260 patients with cholangitis-associated septic shock// *Aliment Pharmacol Ther*.- 2016; 44(7):755–766.
107. Moss R.L., Musemeche C.A., Kosloske A.M. Necrotizing fasciitis in children: prompt recognition and aggressive therapy improve survival// *J Pediatr Surg*. -1996; 31(8):1142–1146.
108. Wong C.H., Chang H.C., Pasupathy S. et al. Necrotizing fasciitis: clinical presentation, microbiology, and determinants of mortality// *J Bone Joint Surg Am*. -2003; 85(8):1454–1460.
109. Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016//*Crit Care Med*. -2017; 45(3):486–552.
110. Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016// *Intensive Care Med*. -2017; 43(3):304–377.
111. Evans L., Rhodes A., Alhazzani W., Antonelli M., Coopersmith C.M., French C., Machado F.R., McIntyre L., Ostermann M., Prescott H.C., Schorr C., Simpson S., Wiersinga W.J., Alshamsi F., Angus D.C., Arabi Y., Azevedo L., Beale R., Beilman G., Belley-Cote E., Burry L., Cecconi M., Centofanti J., Coz Yataco A., De Waele J., Dellinger R.P., Doi K., Du B., Estenssoro E., Ferrer R., Gomersall C., Hodgson C., Møller M.H., Iwashyna T., Jacob S., Kleinpell R., Klompas M., Koh Y., Kumar A., Kwizera A., Lobo S., Masur H., McGloughlin S., Mehta S., Mehta Y., Mer M., Nunnally M., Oczkowski S., Osborn T., Papatheanassoglou E., Perner A., Puskarich M., Roberts J., Schweickert W., Seckel M., Sevransky J., Sprung C.L., Welte T., Zimmerman J., Levy M. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021// *Intensive Care Med*. -2021; Nov;47(11):1181-1247. doi: 10.1007/s00134-021-06506-y. Epub 2021 Oct 2. PMID: 34599691; PMCID: PMC8486643.
112. Jimenez M.F., Marshall J.C., International Sepsis F. Source control in the management of sepsis// *Intensive Care Med*.- 2001; 27(Suppl 1):S49-62.
113. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей. Российские национальные рекомендации. 2-е переработанное и дополненное издание. Б.П. Гельфанд и коллектив авторов. М, 2015.- 111 с.
114. Острый парапроктит. Клинические рекомендации. Одобрено научно-практическим советом Министерства здравоохранения РФ.- 2021.- 29 с.

115. Sartelli M., Guirao X., Hardcastle T.C. et al. 2018 WSES/SIS-E consensus conference: recommendations for the management of skin and soft-tissue infections// *World J Emerg Surg.* - 2018; 13:58.
116. Sartelli M., Coccolini F., Kluger Y. et al. WSES/GAIS/WSIS/SIS-E/AAST global clinical pathways for patients with skin and soft tissue infections// *World J Emerg Surg.* - 2022; 17(1):3.
117. Sartelli M., Chichom-Mefire, A., Labricciosa, F.M. et al. The management of intra-abdominal infections from a global perspective: 2017 WSES guidelines for management of intraabdominalinfections// *World J Emerg Surg.* - 2017; 12:29.
118. Острый перитонит. Национальные клинические рекомендации. -2017. - 91 с. [http://xn---9sbdbejx7bdduahu3a5d.xn--p1ai/upload/nkr\\_peritonit\\_ispr\\_1-3.pdf](http://xn---9sbdbejx7bdduahu3a5d.xn--p1ai/upload/nkr_peritonit_ispr_1-3.pdf).
119. Inukai K., Usui A., Yamada M. et al. Open abdominal management for perforative peritonitis with septic shock: a retrospective analysis on usefulness of a standardized treatment protocol// *Eur J Trauma Emerg Surg.* -2021; **47**, 93–98.
120. Дивертикулярная болезнь Клинические рекомендации.- 2021. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ. - 48с.
121. Острый холецистит. Клинические рекомендации.- 2021. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ.- 58с.
122. Прободная язва. Клинические рекомендации.- 2021. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ.- 54с.
123. Корольков А.Ю. Критерии диагностики и лечебная тактика при остром холангите и билиарном сепсисе: взгляд с современных позиций / А.Ю. Корольков, Д.Н. Попов, М.А. Китаева, А.О. Танцев // *Вестник Российской Военно-Медицинской Академии.* – 2019. - №1. - С. 40-43.
124. Lavillegrand J.-R., Mercier-Des-Rochettes E., Baron E., Pène F. et al. Acute cholangitis in intensive care units: clinical, biological, microbiological spectrum and risk factors for mortality: a multicenter study// *Critical Care, BioMed Central.* - 2021; 25 (1), pp.49.
125. Mohan R., Pal Partha and Nageshwar D. Endoscopic management of acute cholangitis as a result of common bile duct stones// *Digestive Endoscopy.* - 2017; 29 (Suppl. 2): 78–87.
126. Острый панкреатит. Клинические рекомендации.- 2020. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ. - 66 с.
127. van Brunschot S., van Grinsven J., van Santvoort H.C. et al. Endoscopic or surgical step-up approach for infected necrotizing pancreatitis: a multicentre randomised trial// *Lancet.* - 2018; 391: 51–8.
128. Hollemans R.A., Bakker O.J., Boermeester M.A. et al. Superiority of step-up approach vs open necrosectomy in longterm follow-up of patients with necrotizing pancreatitis// *Gastroenterology.* - 2019; 156: 1016–26.
129. Sinonquel P., Laleman W., Wilmer A. Advances in acute pancreatitis// *Curr Opin Crit Care.* -2021; 1;27(2):193-200. doi: 10.1097/MCC.0000000000000806
130. Клинические рекомендации по диагностике и лечению воспалительных заболеваний позвоночника и спинного мозга, 14.10.2015, Красноярск, Ассоциация нейрохирургов России.
131. Отит средний острый Клинические рекомендации.- 2021. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ.- 49 с.
132. Паратонзиллярный абсцесс. Клинические рекомендации. -2021. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ.- 45 с.
133. Смирнова Н. А. Диагностика, лечение и прогнозирование сепсиса у больных гнойно-воспалительными заболеваниями лор-органов: дис. ... канд.мед.наук. – Научно-исслед. клинич. ин-т оториноларингологии, 2015.
134. Bennett, S., Meghji, S., Syeda, F., & Bhat, N. Neurological Complications of Acute Rhinosinusitis: Meningitis// *Allergy & Rhinology.* -2021; 12, 215265672199625. doi:10.1177/2152656721996258;

135. Turhal G., Eraslan S., Kaya İ., Midilli R., Karcı B., Göde S. Procalcitonin Levels in Chronic Rhinosinusitis //Turk Arch Otorhinolaryngol. – 2019; Sep;57(3):113-116. doi: 10.5152/tao.2019.4343. Epub 2019 Sep 1. PMID: 31620691.
136. Пальчун В. Оториноларингология. Национальное руководство. ГЭОТАР-Медиа.- 2020. 1012 с.
137. Akopov A., Egorov V., Furak J. Bacterial lung infections. In: ESTS textbook of Thoracic Surgery. Ed. J.Kuzdzal.- Krakow, 2014.- P.517-521.
138. Григорьев Е.Г. Острый абсцесс и гангрена легкого / Е. Г. Григорьев, В. И. Капорский // Лекции по госпитальной хирургии: в 3-х томах /под ред. Е.Г. Григорьева. – Иркутск: Иркутский научный центр хирургии и травматологии, 2016. – С. 94-111.
139. Эмпиема плевры. Клиника, диагностика, лечение / Е. А. Цеймах, А. В. Левин, А. М. Самуйленков [и др.]; ФАЗСР РФ; ГОУ ВПО АГМУ. – Барнаул: Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России.- 2006. – 49 с.
140. Абакумов М.М. Медиастинит. Медицинская книга.- 2020.- 296 с.
141. Инфекционный эндокардит и инфекция внутрисердечных устройств//Российские клинические рекомендации. - 2021. - [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/54\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/54_2).
142. Nagpal A., Sohail M., Steckelberg J.M. Prosthetic valve endocarditis: state of the heart// Clin Invest.- 2012; 2:803–17.
143. Funakoshi S., Kaji S., Yamamuro A. et al. Impact of early surgery in the active phase on long-term outcomes in left-sided native valve infective endocarditis// J Thorac Cardiovasc Surg.- 2011; 142: 836–42.
144. Lalani T., Chu V.H., Park L.P. et al. In-hospital and 1-year mortality in patients undergoing early surgery for prosthetic valve endocarditis// JAMA Intern Med.- 2013; 173:1495–504.
145. Attaran S., Chukwuemeka A., Punjabi P.P. et al. Do all patients with prosthetic valve endocarditis need surgery? //Interact Cardiovasc Thorac Surg.- 2012;15:1057–61.
146. Athan E., Chu V.H., Tattevin P. et al. Clinical characteristics and outcome of infective endocarditis involving implantable cardiac devices// JAMA.- 2012;307:1727–35.
147. Ye X. Incidence and costs of bleeding-related complications in French hospitals following surgery for various diagnoses// BMC health services research. -2013;13:1:186.
148. Dohmen P.M., Gabbieri D., Weymann A. et al. Reduction in surgical site infection in patients treated with microbial sealant prior to coronary artery bypass graft surgery: a case-control study//J Hosp Infect.-2009; 72:119–26.
149. Grauhan O., Navasardyan A., Tutkun B. et al. Effect of surgical incision management on wound infections in a poststernotomy patient population// Int Wound J.-2014; 11(Suppl 1):6–9.
150. Kowalewski M., Pawlitzak W., Zaborowska K. et al. Gentamicin-collagen sponge reduces the risk of sternal wound infections after heart surgery: metaanalysis// J Thorac Cardiovasc Surg.- 2015;149:1631–40.e6.
151. Острый пиелонефрит, российское общество урологов.- 2019. Урология. Российские клинические рекомендации / под ред. Ю. Г. Аляева, П. В. Глыбочко, Д. Ю. Пушкаря. — М. : ГЭОТАР- Медиа, 2016. — 496 с.
152. Solomkin J.S., Mazuski J.E., Bradley J.S. et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America//Clin Infect Dis. -2010; 50(2):133–164.
153. Mermel L.A., Allon M., Bouza E. et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America// Clin Infect Dis. -2009; 49(1):1–45.
154. Lorente L., Martin M.M., Vidal P. et al. Should central venous catheter be systematically removed in patients with suspected catheter related infection?// Crit Care. -2014; 18(5):564.

155. Rothrock S.G., Cassidy D.D., Barneck M., et al. Outcome of immediate versus early antibiotics in severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis// *Annals of Emergency Medicine*. -2020; 76(4):427-441.
156. Ferrer R., Artigas A., Suarez D. et al.; Edusepsis Study Group. Effectiveness of treatments for severe sepsis: A prospective, multicenter, observational study// *Am J Respir Crit Care Med*. -2009; 180:861–866.
157. Kalil A.C., Johnson D.W., Lisco S.J. et al. Early goal-directed therapy for sepsis: A novel solution for discordant survival outcomes in clinical trials//*Crit Care Med*. -2017; 45:607–614.
158. Branch-Elliman W., O'Brien W., Strymish J. et al. Association of duration and type of surgical prophylaxis with antimicrobial-associated adverse events// *JAMA Surg*. -2019; 154:590–598.
159. Teshome B.F., Vouri S.M., Hampton N. et al. Duration of exposure to antipseudomonal  $\beta$ -lactam antibiotics in the critically ill and development of new resistance//*Pharmacotherapy*. -2019; 39:261–270.
160. Tamma P.D., Avdic E., Li D.X. et al. Association of adverse events with antibiotic use in hospitalized patients// *JAMA Intern Med*. -2017; 177:1308–1315.
161. Seymour C.W., Gesten F., Prescott H.C. et al. Time to treatment and mortality during mandated emergency care for sepsis// *N Engl J Med*. -2017; 376:2235–2244.
162. Liu V.X., Fielding-Singh V., Greene J.D. et al. The timing of early antibiotics and hospital mortality in sepsis//*Am J Respir Crit Care Med*. -2017; 196:856–863.
163. Peltan I.D., Brown S.M., Bledsoe J.R. et al. ED door-to-antibiotic time and long-term mortality in sepsis// *Chest*. -2019; 155:938–946.
164. Rothrock S.G., Cassidy D.D., Barneck M. et al. Outcome of immediate versus early antibiotics in severe sepsis and septic shock: A systematic review and meta-analysis// *Ann Emerg Med*. -2020; 76:427–441.
165. Ko B.S., Choi S.H., Kang G.H. et al. Korean Shock Society (KoSS) Investigators. Time to antibiotics and the outcome of patients with septic shock: A propensity score analysis// *Am J Med*. -2020; 133:485–491.e4.
166. Abe T., Kushimoto S., Tokuda Y. et al. JAAM FORECAST group. Implementation of earlier antibiotic administration in patients with severe sepsis and septic shock in Japan: A descriptive analysis of a prospective observational study// *Crit Care*. -2019; 23:360.
167. Gaieski D.F., Mikkelsen M.E., Band R.A. et al. Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal-directed therapy was initiated in the emergency department// *Crit Care Med*. -2010; 38:1045–1053.
168. Ryoo S.M., Kim W.Y., Sohn C.H. et al. Prognostic value of timing of antibiotic administration in patients with septic shock treated with early quantitative resuscitation// *Am J Med Sci*. -2015; 349:328–333.
169. Puskarich M.A., Trzeciak S., Shapiro N.I. et al. Emergency Medicine Shock Research Network (EMSHOCKNET). Association between timing of antibiotic administration and mortality from septic shock in patients treated with a quantitative resuscitation protocol// *Crit Care Med*. -2011; 39:2066–2071.
170. Weinberger J, Rhee C, Klompas M. A critical analysis of the literature on time-to-antibiotics in suspected sepsis. *J Infect Dis*. 2020; 222(Suppl 2):S110–S118
171. Alam N., Oskam E., Stassen P.M. et al. PHANTASi Trial Investigators and the ORCA (Onderzoeks Consortium Acute Geneeskunde) Research Consortium the Netherlands. Prehospital antibiotics in the ambulance for sepsis: A multicentre, open label, randomised trial// *Lancet Respir Med*. -2018; 6:40–50.
172. Gasch O., Camoez M., Dominguez M.A. et al. REIPI/GEIH Study Groups. Predictive factors for mortality in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: Impact on outcome of host, microorganism and therapy// *Clin Microbiol Infect*. -2013; 19:1049–1057.

173. Gasch O., Camoez M., Domínguez M.A. et al. REIPI/GEIH Study Groups. Predictive factors for early mortality among patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia// *J Antimicrob Chemother.* -2013; 68:1423–1430.
174. Lodise T.P., McKinnon P.S., Swiderski L. et al. Outcomes analysis of delayed antibiotic treatment for hospital-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia// *Clin Infect Dis.* -2003; 36:1418–1423.
175. Paul M., Kariv G., Goldberg E. et al. Importance of appropriate empirical antibiotic therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia// *J Antimicrob Chemother.* -2010; 65:2658–2665.
176. Schramm G.E., Johnson J.A., Doherty J.A. et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* sterile-site infection: The importance of appropriate initial antimicrobial treatment// *Crit Care Med.* -2006; 34:2069–2074.
177. Griffin A.T., Peyrani P., Wiemken T.L. et al. Empiric therapy directed against MRSA in patients admitted to the intensive care unit does not improve outcomes in community-acquired pneumonia// *Infection.* -2013; 41:517–523.
178. Gómez J., García-Vázquez E., Baños R. et al. Predictors of mortality in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bacteraemia: The role of empiric antibiotic therapy// *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* -2007; 26:239–245.
179. Fang C.T., Shau W.Y., Hsueh P.R. et al. Early empirical glycopeptide therapy for patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia: Impact on the outcome// *J Antimicrob Chemother.* -2006; 57:511–519.
180. Yoon Y.K., Park D.W., Sohn J.W. et al. Effects of inappropriate empirical antibiotic therapy on mortality in patients with healthcare-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: A propensity-matched analysis// *BMC Infect Dis.* -2016; 16:331.
181. Kim S.H., Park W.B., Lee K.D. et al. Outcome of inappropriate initial antimicrobial treatment in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia// *J Antimicrob Chemother.* -2004; 54:489–497.
182. Khatib R., Saeed S., Sharma M. et al. Impact of initial antibiotic choice and delayed appropriate treatment on the outcome. Improving Medicine through Pathway Assessment of Critical Therapy of Hospital-Acquired Pneumonia (IMPACT-HAP) Investigators. Implementation of guidelines for management of possible multidrug-resistant pneumonia in intensive care: An observational, multicentre cohort study// *Lancet Infect Dis.* -2011; 11:181–189.
183. Rhee C., Kadri S.S., Dekker J.P. et al. CDC Prevention Epicenters Program. Prevalence of antibiotic-resistant pathogens in culture-proven sepsis and outcomes associated with inadequate and broad-spectrum empiric antibiotic use// *JAMA Netw Open.* -2020; 3:e202899.
184. Sjövall F., Perner A., Hylander Møller M. Empirical mono- versus combination antibiotic therapy in adult intensive care patients with severe sepsis - a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis// *J Infect.* -2017; 74:331–344.
185. Brunkhorst F.M., Oppert M., Marx G. et al. German Study Group Competence Network Sepsis (SepNet). Effect of empirical treatment with moxifloxacin and meropenem vs meropenem on sepsis-related organ dysfunction in patients with severe sepsis: A randomized trial// *JAMA.* -2012; 307:2390–2399.
186. Мониторинг антибиотикорезистентности с использованием платформы AMRcloud. Практическое руководство. Под ред. Р.С. Козлова; отв.ред. А.Г. Виноградова, А.Ю. Кузьменков, И.В. Труши – Смоленск: СГМУ, 2021 – 160 с. ISBN 978-5-9903685-9-0/
187. Rottier W.C., Bamberg Y.R., Dorigo-Zetsma J.W. et al. Predictive value of prior colonization and antibiotic use for third-generation cephalosporin-resistant enterobacteriaceae bacteremia in patients with sepsis// *Clin Infect Dis.* -2015; 60:1622–1630.

188. Alevizakos M., Karanika S., Detsis M. et al. Colonisation with extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae and risk for infection among patients with solid or haematological malignancy: A systematic review and meta-analysis// *Int J Antimicrob Agents*. -2016; 48:647–654.
189. Pappas P.G., Kauffman C.A., Andes D.R. et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America// *Clin Infect Dis*. -2016; 62:e1–50.
190. Magill S.S., Edwards J.R., Bamberg W. et al.; Emerging Infections Program Healthcare-Associated Infections and Antimicrobial Use Prevalence Survey Team. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections// *N Engl J Med*. 2014; 370:1198–1208.
191. Bassetti M., Righi E., Ansaldi F. et al. A multicenter study of septic shock due to candidemia: Outcomes and predictors of mortality// *Intensive Care Med*. -2014; 40:839–845.
192. Kollef M., Micek S., Hampton N. et al. Septic shock attributed to *Candida* infection: Importance of empiric therapy and source control// *Clin Infect Dis*. -2012; 54:1739–1746.
193. Garey K.W., Rege M., Pai M.P. et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: A multi-institutional study// *Clin Infect Dis*. -2006; 43:25–31.
194. Morrell M., Fraser V.J., Kollef M.H. Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: A potential risk factor for hospital mortality// *Antimicrob Agents Chemother*. -2005; 49:3640–3645.
195. Timsit J.F., Azoulay E., Schwebel C. et al. EMPIRICUS Trial Group. Empirical micafungin treatment and survival without invasive fungal infection in adults with ICU-acquired sepsis, candida colonization, and multiple organ failure: The EMPIRICUS randomized clinical trial// *JAMA*. -2016; 316:1555–1564.
196. Freifeld A.G., Bow E.J., Sepkowitz K.A. et al.; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of America// *Clin Infect Dis*. -2011; 52:e56–e93.
197. Taplitz R.A., Kennedy E.B., Bow E.J. et al. Outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update// *J Clin Oncol*. 2018; 36:1443–1453.
198. Goncalves-Pereira J., Povoas P. Antibiotics in critically ill patients: a systematic review of the pharmacokinetics of beta-lactams// *Crit Care*. -2011; 15(5):R206.
199. Roberts J.A., Abdul-Aziz M.H., Davis J.S. et al. Continuous versus intermittent beta-lactam infusion in severe sepsis. A meta-analysis of individual patient data from randomized trials// *Am J Respir Crit Care Med*. - 2016; 194(6):681–691.
200. Vardakas K.Z., Voulgaris G.L., Maliaros A. et al. Prolonged versus short-term intravenous infusion of antipseudomonal beta-lactams for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis of randomised trials// *Lancet Infect Dis*. - 2018; 18(1):108–120.
201. De Waele J.J., Lipman J., Carlier M. et al. Subtleties in practical application of prolonged infusion of beta-lactam antibiotics// *Int J Antimicrob Agents*. -2015; 45(5):461–463.
202. Lipman J., Brett S.J., De Waele J.J. et al. A protocol for a phase 3 multicentre randomised controlled trial of continuous versus intermittent beta-lactam antibiotic infusion in critically ill patients with sepsis: BLING III// *Crit Care Resusc*. -2019; 21(1):63–68.
203. Roberts J.A., Abdul-Aziz M.H., Lipman J. et al. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions// *Lancet Infect Dis*. -2014; 14(6):498–509.
204. Veiga R.P., Paiva J.A. Pharmacokinetics-pharmacodynamics issues relevant for the clinical use of beta-lactam antibiotics in critically ill patients// *Crit Care*. -2018; 22(1):233.
205. Nelson N.R., Morbitzer K.A., Jordan J.D. et al. The impact of capping creatinine clearance on achieving therapeutic vancomycin concentrations in neurocritically ill patients with traumatic brain injury// *Neurocrit Care*. - 2019; 30(1):126–131.

206. Gregoire N., Marchand S., Ferrandiere M. et al. Population pharmacokinetics of daptomycin in critically ill patients with various degrees of renal impairment// *J Antimicrob Chemother.* -2019; 74(1):117–125.
207. Ulldemolins M., Roberts J.A., Rello J. et al. The effects of hypoalbuminaemia on optimizing antibacterial dosing in critically ill patients// *Clin Pharmacokinet.* -2011; 50(2):99–110.
208. Roberts J.A., Joynt G., Lee A. et al. The effect of renal replacement therapy and antibiotic dose on antibiotic concentrations in critically ill patients: data from the multinational SMART Study// *Clin Infect Dis.* -2020; 72(8):1369–1378.
209. Bougle A., Dujardin O., Lepere V. et al. PHARMECMO: Therapeutic drug monitoring and adequacy of current dosing regimens of antibiotics in patients on Extracorporeal Life Support// *Anaesth Crit Care Pain Med.* -2019; 38(5):493–497.
210. Cheng V., Abdul-Aziz M.H., Roberts J.A. et al. Overcoming barriers to optimal drug dosing during ECMO in critically ill adult patients// *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* -2019; 15(2):103–112.
211. Guilhaumou R., Benaboud S., Bennis Y. et al. Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutic (Societe Francaise de Pharmacologie et Therapeutique-SFPT) and the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (Societe Francaise d'Anesthesie et Reanimation-SFAR)// *Crit Care.* -2019; 23(1):104.
212. Wong G., Taccone F., Villois P. et al. beta-Lactam pharmacodynamics in Gram-negative bloodstream infections in the critically ill// *J Antimicrob Chemother.* -2020; 75(2):429–433.
213. Fleuren L.M., Roggeveen L.F., Guo T. et al. Clinically relevant pharmacokinetic knowledge on antibiotic dosing among intensive care professionals is insufficient: a cross-sectional study// *Crit Care.* -2019; 23(1):185.
214. Ehmann L., Zoller M., Minichmayr I.K. et al. Development of a dosing algorithm for meropenem in critically ill patients based on a population pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis// *Int J Antimicrob Agents.* -2019; 54(3):309–317.
215. Williams P., Beall G., Cotta M.O. et al. Antimicrobial dosing in critical care: a pragmatic adult dosing nomogram// *Int J Antimicrob Agents.* -2020; 55(2):105837.
216. Arulkumaran N., Routledge M., Schlebusch S. et al. Antimicrobial associated harm in critical care: a narrative review// *Intensive Care Med.* -2020; 46(2):225–235.
217. Tabah A., Bassetti M., Kollef M.H. et al. Antimicrobial de-escalation in critically ill patients: a position statement from a task force of the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) and European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) Critically Ill Patients Study Group (ESGCIP)// *Intensive Care Med.* -2020; 46(2):245–265.
218. Leone M., Bechis C., Baumstarck K. et al. De-escalation versus continuation of empirical antimicrobial treatment in severe sepsis: a multicenter non-blinded randomized noninferiority trial// *Intensive Care Med.* -2014; 40(10):1399–1408.
219. De Bus L., Depuydt P., Steen J. et al. Antimicrobial de-escalation in the critically ill patient and assessment of clinical cure: the DIANA study// *Intensive Care Med.* -2020; 46(7):1404–1417.
220. Fernandez-Lazaro C.I., Brown K.A., Langford B.J. et al. Late-career physicians prescribe longer courses of antibiotics// *Clin Infect Dis.* -2019; 69(9):1467–1475.
221. Wald-Dickler N., Spellberg B. Short-course antibiotic therapy replacing constantine units with “Shorter Is Better.”// *Clin Infect Dis.* -2019; 69(9):1476–1479.
222. Klompas M., Calandra T., Singer M. Antibiotics for sepsis-finding the equilibrium// *JAMA.* - 2018; 320(14):1433–1434.
223. Prescott H.C., Iwashyna T.J. Improving sepsis treatment by embracing diagnostic uncertainty// *Ann Am Thorac Soc.* -2019; 16(4):426–429.

224. Kalil A.C., Metersky M.L., Klompas M. et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America and the American Thoracic Society// *Clin Infect Dis.* -2016; 63(5):e61–e111.
225. Vaughn V.M., Flanders S.A., Snyder A. et al. Excess antibiotic treatment duration and adverse events in patients hospitalized with pneumonia: a multihospital cohort study// *Ann Intern Med.* - 2019; 171(3):153–163.
226. Eliakim-Raz N., Yahav D., Paul M. et al. Duration of antibiotic treatment for acute pyelonephritis and septic urinary tract infection—7 days or less versus longer treatment: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials// *J Antimicrob Chemother.* -2013; 68(10):2183–2191.
227. Yahav D., Franceschini E., Koppel F. et al. Seven versus 14 days of antibiotic therapy for uncomplicated gram-negative bacteremia: a noninferiority randomized controlled Trial// *Clin Infect Dis.*-2019; 69(7):1091–1098.
228. Sawyer R.G., Claridge J.A., Nathens A.B. et al. Trial of short-course antimicrobial therapy for intraabdominal infection// *N Engl J Med.* -2015; 372(21):1996–2005.
229. Fernandez-Lazaro C.I., Brown K.A., Langford B.J. et al. Late-career physicians prescribe longer courses of antibiotics// *Clin Infect Dis.* -2019; 69(9):1467–1475.
230. Corona A., Bertolini G., Ricotta A.M. et al. Variability of treatment duration for bacteraemia in the critically ill: a multinational survey// *J Antimicrob Chemother.* -2003; 52(5):849–852.
231. Minderhoud T.C., Spruyt C., Huisman S. et al. Microbiological outcomes and antibiotic overuse in Emergency Department patients with suspected sepsis// *Neth J Med.* -2017; 75(5):196–203.
232. Klein Klouwenberg P.M., Cremer O.L., van Vught L.A. et al. Likelihood of infection in patients with presumed sepsis at the time of intensive care unit admission: a cohort study// *Crit Care.*-2015; 19:319.
233. Tidswell R., Parker T., Brealey D. et al. Sepsis—the broken code how accurately is sepsis being diagnosed? // *J Infect.* -2020; 81(6):e31–e32.
234. Chen C., Kollef M.H. Targeted fluid minimization following initial resuscitation in septic shock: A pilot study// *Chest.* -2015; 148:1462–1469.
235. Corl K.A., Prodromou M., Merchant RC. et al. The restrictive IV fluid trial in severe sepsis and septic shock (RIFTS): A randomized pilot study// *Crit Care Med.* -2019; 47:951–959.
236. Hjortrup P.B., Haase N., Bundgaard H. et al. CLASSIC Trial Group; Scandinavian Critical Care Trials Group. Restricting volumes of resuscitation fluid in adults with septic shock after initial management: The CLASSIC randomised, parallel-group, multicentre feasibility trial// *Intensive Care Med.* -2016; 42:1695–1705.
237. Macdonald S.P.J., Keijzers G., Taylor D.M. et al. REFRESH trial investigators. Restricted fluid resuscitation in suspected sepsis associated hypotension (REFRESH): A pilot randomised controlled trial// *Intensive Care Med.* -2018; 44:2070–2078.
238. Semler M.W., Janz D.R., Casey J.D. et al. Conservative fluid management after sepsis resuscitation: A pilot randomized trial// *J Int Care Med.* -2019; 35:1374–1382.
239. Rowan K.M., Angus D.C., Bailey M. et al. Early, goal-directed therapy for septic shock - A patient-level meta-analysis// *N Engl J Med.* -2017; 376:2223–2234.
240. Marik P.E., Lemson J. Fluid responsiveness: An evolution of our understanding// *Br J Anaesth.*- 2014.- vol. 112.- P. 620–622.
241. Marik P., Belomo R. A rational approach to fluid therapy in sepsis// *Br. J. Anaesth.* – 2016; Mar;116(3):339-49. doi: 10.1093/bja/aev349.
242. Samoni S. Impact of hyperhydration on the mortality risk in critically ill patients admitted in intensive care units: comparison between bioelectrical impedance vector analysis and cumulative fluid balance recording// *Critical Care.* – 2016.- 20:95.



243. Rochweg B., Alhazzani W., Sindi A. et al. Fluids in Sepsis and Septic Shock Group. Fluid resuscitation in sepsis: A systematic review and network meta-analysis// *Ann Intern Med.* -2014; 161:347–355.
244. Semler M.W., Self W.H., Wanderer J.P. et al. SMART Investigators and the Pragmatic Critical Care Research Group. Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults// *N Engl J Med.* -2018; 378:829–839.
245. Brown R.M., Wang L., Coston T.D. et al. Balanced crystalloids versus saline in sepsis. A secondary analysis of the SMART clinical trial// *Am J Respir Crit Care Med.* -2019; 200:1487–1495.
246. Kuttab H.I., Lykins J.D., Hughes M.D. et al. Evaluation and predictors of fluid resuscitation in patients with severe sepsis and septic shock// *Crit Care Med.* -2019; 47:1582–1590.
247. Delaney A., Dan P., McCaffrey A., Simon F. The role of albumin as a resuscitation fluid for patients with sepsis: A systematic review and meta-analysis// *Critical Care Medicine.* - February 2011; vol. 39 - Issue 2 - p 386-391.
248. Wiedermann C., Joannidis M. Albumin Replacement in Severe Sepsis or Septic Shock // *N Engl J Med.* -2014; 371:83-84.
249. Martin G.S., Bassett P. Crystalloids vs. colloids for fluid resuscitation in the intensive care unit: A systematic review and meta-analysis// *J Crit Care.* -2019; 50:144–154.
250. Park C.H.L., de Almeida J.P., de Oliveira G.Q. et al. Lactated Ringer's versus 4% albumin on lactated Ringer's in early sepsis therapy in cancer patients: A pilot single-center randomized trial// *Crit Care Med.* -2019; 47:e798–e805.
251. Kakaei F.H.S., Asheghvatan A., Zarrintan S. et al. Albumin as a resuscitative fluid in patients with severe sepsis: A randomized clinical trial// *Adv Biosci Clin Med.* -2017; 5:9–16.
252. Vincent J-L., De Backer D., Wiedermann C.J. Fluid management in sepsis: The potential beneficial effects of albumin// *J Crit Care.* -2016 Oct;35:161-7.
253. Deutschman C.S., Tracey K.J. Sepsis: current dogma and new perspectives// *Immunity.* - 2014.- Vol.40 (4).- P. 463-475.
254. Rochweg B., Alhazzani W., Gibson A. et al. Fluid type and the use of renal replacement therapy in sepsis: a systematic review and network meta-analysis// *Intensive Care Med.* - 2015; 41(9):1561–1571.
255. Moeller C., Fleischmann C., Thomas-Rueddel D. et al. How safe is gelatin? A systematic review and meta-analysis of gelatin-containing plasma expanders vs crystalloids and albumin// *J Crit Care.* - 2016; 35:75–83.
256. Annane D., Siami S., Jaber S. et al. Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: the CRISTAL randomized trial// *JAMA.* - 2013; 310(17):1809–1817.
257. Hébert P.C., Wells G., Blajchman M.A. et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care// *N Eng J Med.* -1999; 340:409–417.
258. Holst L.B., Haase N., Wetterslev J. et al. TRISS Trial Group; Scandinavian Critical Care Trials Group. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock// *N Engl J Med.* - 2014; 371:1381–1391.
259. Hirano Y., Miyoshi Y., Kondo Y. et al. Liberal versus restrictive red blood cell transfusion strategy in sepsis or septic shock: A systematic review and meta-analysis of randomized trials// *Crit Care.* - 2019; 23:262.
260. Bergamin F.S., Almeida J.P., Landoni G. et al. Liberal versus restrictive transfusion strategy in critically ill oncologic patients: The transfusion requirements in critically ill oncologic patients randomized controlled trial// *Crit Care Med.* -2017; 45:766–773.
261. ANDROMEDA-SHOCK Randomized Clinical Trial.”// *JAMA.* - 2019; vol. 321,7: 654-664.
262. Ospina-Tascón G.A., Hernandez G., Alvarez I. et al. Effects of very early start of norepinephrine in patients with septic shock: a propensity score-based analysis// *Crit Care.* -2020 Feb 14; 24 (1):52.

263. Gordon A.C., Perkins G.D., Singer M. et al. Levosimendan for the prevention of acute organ dysfunction in sepsis// *N Engl J Med.*-2016; 375(17):1638–1648.
264. Bhattacharjee S., Soni K.D., Maitra S. et al. Levosimendan does not provide mortality benefit over dobutamine in adult patients with septic shock: a meta-analysis of randomized controlled trials// *J Clin Anesth.* -2017; 39:67–72.
265. Belletti A., Benedetto U., Biondi-Zoccai G., Leggieri C., Silvani P., Angelini G.D., Zangrillo A., Landoni G. The effect of vasoactive drugs on mortality in patients with severe sepsis and septic shock. A network meta-analysis of randomized trials// *Journal of Critical Care.*- 2017; vol. 37, p. 91-98.
266. Meng J.B., Hu M.H., Lai Z.Z. et al. Levosimendan Versus Dobutamine in Myocardial Injury Patients with Septic Shock: A Randomized Controlled Trial//*Med Sci Monit.* -2016; 22:1486-1496. Published 2016 May 3. doi:10.12659/msm.898457.
267. Liu D.H., Ning Y.L., Lei, Yan Y.Y., Chen J., Liu Y.Y., Lin X.F., Yang Zh.Q., Xian Sh.X., Chen W.T. Levosimendan versus dobutamine for sepsis-induced cardiac dysfunction: a systematic review and meta-analysis (2021)//<https://www.nature.com/articles/s41598-021-99716-9>.
268. Timbrook T.T., Morton J.B., McConeghy K.W., Caffrey A.R., Mylonakis E., LaPlante K.L. The effect of molecular rapid diagnostic testing on clinical outcomes in bloodstream infections: a systematic review and meta-analysis//*Clin Infect Dis.* - 2017; 64(1):15-23. doi:10.1093/cid/ciw649.
269. Asfar P., Meziani F., Hamel J.F. et al. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock// *N Engl J Med.*-2014; 370(17):1583–1593.
270. Hylands M., Moller M.H., Asfar P. et al. A systematic review of vasopressor blood pressure targets in critically ill adults with hypotension// *Can J Anaesth.* -2017; 64(7):703–715.
271. Lamontagne F., Meade M.O., Hebert P.C. et al. Higher versus lower blood pressure targets for vasopressor therapy in shock: a multicentre pilot randomized controlled trial// *Intensive Care Med.*- 2016; 42(4):542–550.
272. Lamontagne F., Richards-Belle A., Thomas K. et al. Effect of reduced exposure to vasopressors on 90-day mortality in older critically ill patients with vasodilatory hypotension: a randomized clinical trial// *JAMA.* -2020; 323(10):938–949.
273. Avni T., Lador A., Lev S. et al. Vasopressors for the treatment of septic shock: systematic review and meta-analysis// *PLoS One.* -2015; 10(8):e0129305.
274. Regnier B., Safran D., Carlet J. et al. Comparative haemodynamic effects of dopamine and dobutamine in septic shock// *Intensive Care Med.* -1979; 5(3):115–120.
275. Girardis M., Busani S., Damiani E. et al. Effect of Conservative vs conventional oxygen therapy on mortality among patients in an intensive care unit: the oxygen-ICU randomized clinical trial// *JAMA.*- 2016; 316(15):1583–1589.
276. New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials et al. Conservative Oxygen Therapy during Mechanical Ventilation in the ICU// *N Engl J Med.*- 2020; 382(11):989–998.
277. Panwar R., Hardie M., Bellomo R. et al. Conservative versus liberal oxygenation targets for mechanically ventilated patients. A pilot multicenter randomized controlled trial// *Am J Respir Crit Care Med.* -2016; 193(1):43–51.
278. Chu D.K., Kim L.H., Young P.J. et al. Mortality and morbidity in acutely ill adults treated with liberal versus conservative oxygen therapy (IOTA): a systematic review and meta-analysis// *Lancet.*- 2018; 391(10131):1693–1705.
279. Barrot L, Asfar P, Mauny F et al (2020) Liberal or conservative oxygen therapy for acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 382(11):999–1008.
280. Mauri T., Turrini C., Eronia N. et al. Physiologic effects of high-flow nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure// *Am J Respir Crit Care Med.* -2017; 195(9):1207–1215.
281. Frat J.P., Thille A.W., Mercat A. et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure// *N Engl J Med.* -2015; 372(23):2185–2196.

282. Fleischmann C., Scherag A., Adhikari N.K. et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations// *Am J Respir Crit Care Med.* -2016; 193(3):259–272.
283. Ni Y.N., Luo J., Yu H. et al. The effect of high-flow nasal cannula in reducing the mortality and the rate of endotracheal intubation when used before mechanical ventilation compared with conventional oxygen therapy and noninvasive positive pressure ventilation. A systematic review and meta-analysis// *Am J Emerg Med.* -2018; 36(2):226–233.
284. Ou X., Hua Y., Liu J. et al. Effect of high-flow nasal cannula oxygen therapy in adults with acute hypoxemic respiratory failure: a metaanalysis of randomized controlled trials// *CMAJ.* – 2017; 189(7):E260–E267.
285. Rochweg B., Granton D., Wang D.X. et al. High-flow nasal cannula compared with conventional oxygen therapy for acute hypoxemic respiratory failure: author’s reply// *Intensive Care Med.* -2019; 45(8):1171.
286. Demoule A., Chevret S., Carlucci A. et al. Changing use of noninvasive ventilation in critically ill patients: trends over 15 years in francophone countries// *Intensive Care Med.* -2016; 42(1):82–92.
287. Demoule A., Girou E., Richard J.C. et al. Benefits and risks of success or failure of noninvasive ventilation// *Intensive Care Med.* – 2006; 32(11):1756–1765.
288. Bellani G., Laffey J.G., Pham T. et al. Noninvasive ventilation of patients with acute respiratory distress syndrome. Insights from the LUNG SAFE Study// *Am J Respir Crit Care Med.* -2017; 195(1):67–77.
289. Antonelli M., Conti G., Rocco M. et al. A comparison of noninvasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure// *N Engl J Med.* – 1998; 339(7):429–435.
290. Honrubia T., Garcia Lopez F.J., Franco N. et al. Noninvasive vs conventional mechanical ventilation in acute respiratory failure: a multicenter, randomized controlled trial// *Chest.* -2005; 128(6):3916–3924.
291. Tonelli R., Fantini R., Tabbi L. et al. Early inspiratory effort assessment by esophageal manometry predicts noninvasive ventilation outcome in de novo respiratory failure. A pilot study// *Am J Respir Crit Care Med.* -2020; 202(4):558–567.
292. Brower R.G., Matthay M.A. et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome// *N Engl J Med.*-2000; 342(18):1301–1308.
293. Amato M.B., Barbas C.S., Medeiros D.M. et al. Effect of a protective ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome// *N Engl J Med.* -1998; 338(6):347–354 426.
294. Brochard L., Roudot-Thoraval F., Roupie E. et al. Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. The Multicenter Trial Group on Tidal Volume reduction in ARDS// *Am J Respir Crit Care Med.* -1998; 158(6):1831–1838.
295. Brower R.G., Shanholtz C.B., Fessler H.E. et al. Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients// *Crit Care Med.* – 1999; 27(8):1492–1498.
296. Force A.D.T., Ranieri V.M., Rubenfeld G.D. et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition// *JAMA.*- 2012; 307(23):2526–2533.
297. Brower R.G., Matthay M.A. et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome// *N Engl J Med.*-2000; 342(18):1301–1308.
298. Eichacker P.Q., Gerstenberger E.P., Banks S.M. et al. Meta-analysis of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome trials testing low tidal volumes// *Am J Respir Crit Care Med.*-2002; 166(11):1510–1514.

299. Burns K.E.A., Adhikari N.K., Slutsky A.S. et al. Pressure and volume limited ventilation for the ventilatory management of patients with acute lung injury: a systematic review and meta-analysis// PLoS One, -2011; 6 (1):e14623.
300. Putensen C., Theuerkauf N., Zinserling J., Wrigge H., Pelosi P. Meta-analysis: ventilation strategies and outcomes of the acute respiratory distress syndrome and acute lung injury// Ann Intern Med. - 2009; 151(8):566–576.
301. Marini J.J., Gattinoni L. Ventilatory management of acute respiratory distress syndrome: a consensus of two// Crit Care Med.-2004; 32(1):250–255.
302. Hager D.N., Krishnan J.A., Hayden D.L. et al. Tidal volume reduction in patients with acute lung injury when plateau pressures are not high// Am J Respir Crit Care Med. -2005; 172(10):1241–1245.
303. Checkley W., Brower R., Korpak A. et al. Effects of a clinical trial on mechanical ventilation practices in patients with acute lung injury// Am J Respir Crit Care Med. -2008;177(11):1215–1222.
304. Bernard G.R., Artigas A., Brigham K.L. et al. The American-European Consensus Conference on ARDS definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination// Am J Respir Crit Care Med.-1994; 149(3Pt 1):818–824.
305. Papazian L., Aubron C., Brochard L. et al. Formal guidelines: management of acute respiratory distress syndrome// Ann Intensive Care. -2019; 9(1):69.
306. Laffey J.G., Bellani G., Pham T. et al. Potentially modifiable factors contributing to outcome from acute respiratory distress syndrome: the LUNG SAFE study// Intensive Care Med. -2016; 42(12):1865–1876.
307. Villar J., Martin-Rodriguez C., Dominguez-Berrot A.M. et al. A quantile analysis of plateau and driving pressures: effects on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome receiving lungprotective ventilation// Crit Care Med.- 2017;45(5):843–850.
308. Brower R.G., Lanken P.N., MacIntyre N. et al. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome// N Engl J Med. -2004; 351(4):327–336.
309. Meade M.O., Cook D.J., Guyatt G.H. et al. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive endexpiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial// JAMA. -2008; 299(6):637–645.
310. Mercat A., Richard J.C., Vielle B. et al. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial// JAMA. -2008; 299(6):646–655.
311. Kacmarek R.M., Villar J., Sulemanji D. et al. Open lung approach for the acute respiratory distress syndrome: a pilot randomized controlled trial// Crit Care Med. -2016; 44(1):32–42.
312. Briel M., Meade M., Mercat A. et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis// JAMA.-2010; 303(9):865–873.
313. Meade M.O., Cook D.J., Guyatt G.H. et al. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive endexpiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial// JAMA.-2008; 299(6):637–645.
314. Mercat A., Richard J.C., Vielle B. et al. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. JAMA. -2008; 299(6):646–655.
315. Goligher EC, Kavanagh BP, Rubenfeld GD et al. Oxygenation response to positive end-expiratory pressure predicts mortality in acute respiratory distress syndrome. A secondary analysis of the LOVS and ExPress trials// Am J Respir Crit Care Med.-2014; 190(1):70–76.
316. Amato M.B., Barbas C.S., Medeiros D.M. et al. Beneficial effects of the “open lung approach” with low distending pressures in acute respiratory distress syndrome. A prospective randomized study on mechanical ventilation//Am J Respir Crit Care Med. -1995; 152(6 Pt 1):1835–1846.

317. Gattinoni L., Caironi P., Cressoni M. et al. Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome// *N Engl J Med.* -2006; 354(17):1775–1786.
318. Beitler J.R., Sarge T., Banner-Goodspeed V.M. et al. Effect of titrating positive end-expiratory pressure (PEEP) with an esophageal pressure-guided strategy vs an empirical high PEEP-Fio2 strategy on death and days free from mechanical ventilation among patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized clinical trial// *JAMA.* -2019; 321(9):846–857.
319. Talmor D., Sarge T., Malhotra A. et al. Mechanical ventilation guided by esophageal pressure in acute lung injury// *N Engl J Med.* -2008; 359(20):2095–2104.
320. Turbil E., Galerneau L.M., Terzi N. et al Positive-end expiratory pressure titration and transpulmonary pressure: the EPVENT 2 trial// *J Thorac Dis.* -2019; 11(Suppl 15):S2012–S2017.
321. Serpa Neto A., Cardoso S.O., Manetta J.A. et al. Association between use of lung-protective ventilation with lower tidal volumes and clinical outcomes among patients without acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis// *JAMA.* -2012; 308(16):1651–1659.
322. Pipeling M.R., Fan E. Therapies for refractory hypoxemia in acute respiratory distress syndrome// *JAMA.*-2010; 304(22):2521–2527.
323. Cavalcanti A.B., Suzumura É.A., Laranjeira L.N. et al. Effect of lung recruitment and titrated positive end-expiratory pressure (PEEP) vs low PEEP on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized clinical trial// *JAMA.* -2017; 318(14):1335–1345.
324. Hodgson C.L., Cooper D.J., Arabi Y. et al. Maximal recruitment open lung ventilation in acute respiratory distress syndrome (PHARLAP). A phase II, multicenter randomized controlled clinical trial// *Am J Respir Crit Care Med.* -2019; 200(11):1363–1372.
325. Fan E., Wilcox M.E., Brower R.G. et al. Recruitment maneuvers for acute lung injury a systematic review// *Am J Respir Crit Care Med.* -2008; 178(11):1156–1163.
326. Munshi L., Del Sorbo L., Adhikari N.K.J. et al. Prone position for acute respiratory distress syndrome. A systematic review and meta-analysis// *Ann Am Thorac Soc.*-2017; 14(Supplement\_4):S280-s8.
327. Jolliet P., Bulpa P., Chevrolet J.C. Effects of the prone position on gas exchange and hemodynamics in severe acute respiratory distress syndrome// *Crit Care Med.* -1998; 26(12):1977–1985.
328. Lamm W.J., Graham M.M., Albert R.K. Mechanism by which the prone position improves oxygenation in acute lung injury// *Am J Respir Crit Care Med.* -1994; 150(1):184–193.
329. Stocker R., Neff T., Stein S. et al. Prone positioning and low-volume pressure-limited ventilation improve survival in patients with severe ARDS// *Chest.*- 1997; 111(4):1008–1017.
330. Gattinoni L., Tognoni G., Pesenti A. et al. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure// *N Engl J Med.* -2001; 345(8):568–573.
331. Guerin C., Gaillard S., Lemasson S. et al. Effects of systematic prone positioning in hypoxemic acute respiratory failure: a randomized controlled trial// *JAMA.* -2004; 292(19):2379–2387.
332. Klessig H.T., Geiger H.J., Murray M.J. et al. A National Survey on the practice patterns of anesthesiologist intensivists in the use of musclerelaxants// *Crit Care Med.* -1992; 20(9):1341–1345.
333. Murray M.J., Cowen J., DeBlock H. et al. Clinical practice guidelines for sustained neuromuscular blockade in the adult critically ill patient// *Crit Care Med.*-2002; 30(1):142–156.
334. Hansenflaschen J.H., Brazinsky S., Basile C. et al. USE OF sedating drugs and neuromuscular blocking-agents in patients requiring mechanical ventilation for respiratory-failure—a National Survey// *JAMA.* -1991; 266(20):2870–2875.
335. Forel J.M., Roch A., Marin V. et al. Neuromuscular blocking agents decrease inflammatory response in patients presenting with acute respiratory distress syndrome// *Crit Care Med.*- 2006; 34(11):2749–2757.
336. Gainnier M., Roch A., Forel J.M. et al. Effect of neuromuscular blocking agents on gas exchange in patients presenting with acute respiratory distress syndrome// *Crit Care Med.* -2004; 32(1):113–119.

337. Papazian L., Forel J.M., Gacouin A. et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome// *N Engl J Med.* -2010; 363(12):1107–1116.
338. Alhazzani W., Alshahrani M., Jaeschke R. et al. Neuromuscular blocking agents in acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials// *Crit Care.* -2013; 17(2):R43.
339. Guervilly C., Bisbal M., Forel J.M. et al. Effects of neuromuscular blockers on transpulmonary pressures in moderate to severe acute respiratory distress syndrome// *Intensive Care Med.* -2017; 43(3):408–418.
340. Lyu G., Wang X., Jiang W. et al. Clinical study of early use of neuromuscular blocking agents in patients with severe sepsis and acute respiratory distress syndrome// *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* -2014; May;26(5):325-9. doi: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.05.008.
341. Moss M. et al. Early Neuromuscular Blockade in the Acute Respiratory Distress Syndrome// *N Engl J Med.* -2019; 380(21):1997–2008.
342. Alhazzani W., Belley-Cote E., Moller M.H. et al. Neuromuscular blockade in patients with ARDS: a rapid practice guideline// *Intensive Care Med.* -2020; 46(11): 1977–1986, doi: 10.1007/s00134-020-06227-8.
343. Tarazan N., Alshehri M., Sharif S. et al. Neuromuscular blocking agents in acute respiratory distress syndrome: updated systematic review and meta-analysis of randomized trials// *Intensive Care Med Exp.* -2020; 8(1):61.
344. Ballard N., Robley L., Barrett D. et al. Patients' recollections of therapeutic paralysis in the intensive care unit// *Am J Crit Care.* -2006; 15(1):86–94.
345. Johnson K.L., Cheung R.B., Johnson S.B. et al. Therapeutic paralysis of critically ill trauma patients: perceptions of patients and their family members// *Am J Crit Care.* -1999; 8(1):490–498.
346. Munshi L., Walkey A., Goligher E. et al. Venovenous extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis// *Lancet Respir Med.* -2019; 7(2):163–172.
347. Combes A., Hajage D., Capellier G. et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome// *N Engl J Med.* -2018; 378(21):1965–1975.
348. Peek G.J., Mugford M., Tiruvoipati R. et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial// *Lancet.* -2009; 374(9698):1351–1363.
349. Munshi L., Walkey A., Goligher E. et al. Venovenous extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis// *Lancet Respir Med.* -2019; 7(2):163–172.
350. Klein D.J., Foster D., Walker P.M., Bagshaw S.M., Mekonnen H., Antonelli M. Polymyxin B hemoperfusion in endotoxemic septic shock patients without extreme endotoxemia: a post hoc analysis of the EUPHRATES trial// *Intensive Care Med.* -2018; Dec;44(12):2205-2212. doi: 10.1007/s00134-018-5463-7. Epub 2018 Nov 23. PMID: 30470853; PMCID: PMC6280819.
351. Fujimori K., Tarasawa K., Fushimi K. Effectiveness of polymyxin B hemoperfusion for sepsis depends on the baseline SOFA score: a nationwide observational study// *Ann. Intensive Care.* -2021; 11, 141. <https://doi.org/10.1186/s13613-021-00928-z>.
352. Snow T.A.C., Littlewood S., Corredor C., Singer M., Arulkumaran N. Effect of Extracorporeal Blood Purification on Mortality in Sepsis: A Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis// *Blood Purification.* -2020; 1–11.
353. Zha J., Li C., Cheng G. et al. The efficacy of renal replacement therapy strategies for septic-acute kidney injury: a PRISMA-compliant network meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* -2019; 98(16):e15257. doi: 10.1097/MD.00000000000015257.

354. Zhao Y., Chen Y.. Effect of renal replacement therapy modalities on renal recovery and mortality for acute kidney injury: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis//*Semin Dial.* - 2020;33(2):127–132. doi: 10.1111/sdi.12861.
355. Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury 2012. [http://www.kdigo.org/clinical\\_practice\\_guidelines/AKI.php](http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/AKI.php).
356. Rabindranath K., Adams J., Macleod A.M. et al. Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in adults// *Cochrane Database Syst Rev.*- 2007: CD003773.
357. Ye Z, Wang Y., Ge L., Guyatt G.H., Collister D., Alhazzani W., Bagshaw S.M., Belley-Cote E.P., Fang F., Hou L., Kolb P., Lamontagne F., Oczkowski S., Pyne L., Rabbat C., Scaum M., Najafabadi B.T., Tangamornsuksan W., Wald R., Wang Q., Walsh M., Yao L., Zeng L., Algarni A.M., Couban R.J., Alexander P.E., Rochweg B. Comparing renal replacement therapy modalities in critically ill patients with acute kidney injury: a systematic review and network meta-analysis// *Crit Care Explor.* -2021. May. vol. 3 - Issue 5 - p e0399DOI:10.1097/CCE.0000000000000399.
358. Davenport A. Continuous renal replacement therapies in patients with acute neurological injury// *Semin Dial.* - 2009; 22: 165–168.
359. Bagshaw S.M., Peets A.D., Hameed M. et al. Dialysis Disequilibrium Syndrome: brain death following hemodialysis for metabolic acidosis and acute renal failure—a case report// *BMC Nephrol.* - 2004; 5: 9.
360. Lin C.M., Lin J.W., Tsai J.T. et al. Intracranial pressure fluctuation during hemodialysis in renal failure patients with intracranial hemorrhage//*Acta Neurochir Suppl.* - 2008; 101: 141–144.
361. Murugan R., Kerti S.J., Chang C.H. et al. Association of net ultrafiltration rate with mortality among critically ill adults with acute kidney injury receiving continuous venovenous hemodiafiltration: a secondary analysis of the randomized evaluation of normal vs augmented level (RENAL) of renal replacement therapy trial // *JAMA Netw Open.* - 2019;2(6):e195418. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.5418.
362. Murugan R., Kerti S. J., Chang C-H, Gallagher M., Neto A. S., Clermont G., Ronco C., Palevsky P., M, Kellum J.A., Bellomo R. association between net ultrafiltration rate and renal recovery among critically ill adults with acute kidney injury receiving continuous renal replacement therapy: an observational cohort study// *Blood Purif.* - 2022; 51:397-409. doi: 10.1159/000517281.
363. Gaudry S., Hajage D., Schortgen F. et al. Initiation strategies for renal-replacement therapy in the intensive care unit// *N Engl J Med.* -2016;375(2):122–133. doi: 10.1056/NEJMoa1603017.
364. Barbar S.D., Clere-Jehl R., Bourredjem A. et al. Timing of renal-replacement therapy in patients with acute kidney injury and sepsis// *N Engl J Med.* -2018; 379(15):1431–1442. doi: 10.1056/NEJMoa1803213.
365. Investigators S.-A., Canadian Critical Care Trials. Australian G et al. Timing of initiation of renal-replacement therapy in acute kidney injury// *N Engl J Med.* -2020;383(3):240–251. doi: 10.1056/NEJMoa2000741.
366. Clinical practice guidelines for acute kidney injury. - 2012. [http://www.kdigo.org/clinical\\_practice\\_guidelines/AKI.php](http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/AKI.php).
367. Rygård S.L., Butler E., Granholm A. et al. Low-dose corticosteroids for adult patients with septic shock: A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis// *Intensive Care Med.* - 2018; 44:1003–1016.
368. Sprung Ch.L., Brezis M., Goodman S., Weiss Y.G. Corticosteroid therapy for patients in septic shock: Some progress in a difficult decision// *Critical Care Medicine: March 2011 – Vol. 39 - Issue 3.* - p 571-574.
369. Wong H.R., Cvijanovich N. Z., Anas N., Allen G. L., Thomas N. J., Bigham M. T., Weiss S. L., Fitzgerald J., Checchia P. A., Meyer K., Shanley T. P., Quasney M., Hall M., Gedeit R., Freishtat R.J., Nowak J., Shekhar R.S., Gertz S., Dawson E., Howard K., Lindsell C.J. Developing a clinically

- feasible personalized medicine approach to pediatric septic shock// American journal of respiratory and critical care medicine. -2015; 191(3), 309–315.
370. Annane D., Renault A., Brun-Buisson C. et al. CRICS-TRIGGERSEP Network. Hydrocortisone plus fludrocortisone for adults with septic shock// N Engl J Med. -2018; 378:809–818.
  371. Marik P.E. Corticosteroids for septic shock: what to do now? //J Emerg Crit Care Med.- 2018;2:34.
  372. Kreymann K.G., de Heer G., Nierhaus A., Kluge S. Use of polyclonal immunoglobulins as adjunctive therapy for sepsis or septic shock// Crit Care Med. -2007 Dec;35(12):2677-85.
  373. Arabi Y.M., Al-Hameed F., Burns K.E.A. et al. Saudi Critical Care Trials Group. Adjunctive intermittent pneumatic compression for venous thromboprophylaxis// N Engl J Med. -2019; 380:1305–1315.
  374. The NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients// N Engl J Med. -2009;360(13):1283–1297.
  375. Детушева Е.В. и соавт. Чувствительность нозокомиальных штаммов *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii* и *P. mirabilis* к антисептику на основе хлоргексидина// Клини. Микробиол. Антимикроб. Химиотер. -2015, Том 17, № 1, с.57-66.
  376. Universal ICU Decolonization: An Enhanced Protocol. AHRQ Publication No. 13-0052-EF. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality; September.- 2013.
  377. Shah H.N., Schwartz J.L., Luna G., Cullen D.L. Bathing With 2% Chlorhexidine Gluconate// Critical Care Nursing Quarterly. – 2016; Vol. 39, N 1, January/March, pp. 42-50(9).
  378. Mohr N.M., Wessman B.T., Bassin B. et al. Boarding of critically ill patients in the emergency department// Crit Care Med. -2020; 48(8):1180–1187.
  379. Cardoso L.T., Grion C.M., Matsuo T. et al. Impact of delayed admission to intensive care units on mortality of critically ill patients: a cohort study// Crit Care. -2011; 15(1):R28.
  380. Groenland C.N.L., Termorshuizen F., Rietdijk W.J.R. et al. emergency department to icu time is associated with hospital mortality: a registry analysis of 14,788 patients from six University Hospitals in The Netherlands// Crit Care Med. -2019; 47(11):1564–1571.
  381. Harris S., Singer M., Sanderson C. et al. Impact on mortality of prompt admission to critical care for deteriorating ward patients: an instrumental variable analysis using critical care bed strain//Intensive Care Med. -2018; 44(5):606–615.
  382. Levin P.D., Idrees S., Sprung C.L. et al. Antimicrobial use in the ICU: indications and accuracy—an observational trial// J Hosp Med.-2012; 7(9):672–678.
  383. Heffner A.C., Horton J.M., Marchick M.R. et al. Etiology of illness in patients with severe sepsis admitted to the hospital from the emergency department// Clin Infect Dis. -2010; 50(6):814–820.
  384. Parker T., Brealey D. et al. Sepsis—the broken code how accurately is sepsis being diagnosed?// J Infect. – 2020; 81(6):e31–e32.
  385. Wo'jcik B., Superata J., Nguyen H.B., Szygula Z. Exploration of different rehabilitation routes for sepsis survivors with monitoring of health status and quality of life: rehasep trial protocol //Adv Ther. – 2019; 36:2968–2978 <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01047-9>.
  386. Zhang K., Mao X., Fang Q., Jin Y., Cheng B., Xie G., Li H., Yu L., Zhu T., Wang H., Liu X., Zhang Y., Jin Y., Zhang N., Lou T., Fang X.M. Impaired long-term quality of life in survivors of severe sepsis: Chinese multicenter study over 6 years.//Anaesthesist. -2013; Dec;62(12):995-1002. doi: 10.1007/s00101-013-2257-8.
  387. Granja C., Dias C., Costa-Pereira A., Sarmiento A. Quality of life of survivors from severe sepsis and septic shock may be similar to that of others who survive critical illness//Crit Care. -2004; Apr;8(2):R91-8. doi: 10.1186/cc2818. Epub 2004, Feb 20.
  388. Ya-Xiao Su, Lei Xu, Xin-Jing G., Zhi-Yong W., Lu X., Yin Ch.-F. Long-term quality of life after sepsis and predictors of quality of life in survivors with sepsis // Chinese Journal of Traumatology. - August 2018; Vol. 21, Issue 4, p. 216-223/ <https://doi.org/10.1016/j.cjtee.2018.05.001>.



389. Sakai Y., Yamamoto S., Karasawa T., Sato M., Nitta K. et al. Effects of early rehabilitation in sepsis patients by a specialized physical therapist in an emergency center on the return to activities of daily living independence: A retrospective cohort study// Plos One. – 2022; 17(3): e0266348. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0266348>.
390. Инфекция, ассоциированная с ортопедическими имплантатами. Клинические рекомендации. Общероссийская общественная организация Ассоциация травматологов-ортопедов России.- 101 с. (не утверждены МЗ РФ) <https://storage.yandexcloud.net/ator/uploads/public/601/3e0/f1d/6013e0f1da237875822168.pdf>
391. Остеомиелит. Клинические рекомендации. Общероссийская общественная организация Ассоциация травматологов-ортопедов России. -2016. [https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/osteomielit\\_14120](https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/osteomielit_14120)
392. Тихилов Р.М., Божкова С.А., Артюх В.А. Перипротезная инфекция в области крупных суставов конечностей // Ортопедия. Клинические рекомендации / под ред. акад. РАН Миронова С.П. ;Москва. – 2018. - с. 719–746.
393. van der Bruggen W. и др. PET and SPECT in Osteomyelitis and Prosthetic Bone and Joint Infections: A Systematic Review (2010) Seminars in Nuclear Medicine. 2010. Т. 40, № 1. С. 3–15
394. Argenson J.N. et al. Hip and Knee Section, Treatment, Debridement and Retention of Implant: Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections // J. Arthroplasty. – 2019. -Т. 34, № 2. С. S399–S419
395. Periimplant infection - clinical guideline review <http://erepo.unud.ac.id/id/eprint/30891/1/67cf9b17388264bfcc16f494780ddc13.pdf>
396. Metsemakers W.J. et al. () Fracture-related infection: A consensus on definition from an international expert group// Injury. Elsevier Ltd, - 2018. -Т. 49, № 3. С. 505–510.
397. Клинические рекомендации по диагностике и лечению абсцессов головного мозга, внутричерепных, эпидуральных и субдуральных эмпием. Утверждены на Пленуме Правления Ассоциации нейрохирургов России г. Санкт-Петербург, 16.04.2015 г.Москва, 2015.- 28с.
398. Berbari E.F., Kanj S.S., Kowalski T.J. et al. Infectious Diseases Society of America (IDSA) clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of native vertebral osteomyelitis in adults// Clin Infect Dis. - 2015.-61(6):e26-46.
399. Акушерство и гинекология. Клинические рекомендации //ред. В.Н.Серова, Г.Т.Сухих//. 4-е изд., перераб. и доп. - М. - 2014.-1024 с.
400. Септические осложнения в акушерстве. Клинические рекомендации (протокол лечения /письмо МЗ РФ от 06.02.2017 г. №15-4/10/2 -728/. <https://legalacts.ru/doc/pismo-minzdrava-rossii-ot-06022017-n-15-4102-728-o-napraavlennii>
401. Акушерство и гинекология. Стандарты медицинской помощи / сост. А.С. Дементьев и др./ .-2-е изд., испр. и доп.- М. : ГЭОТАР-Медиа. - 2017. – 1040 с.
402. Акушерство. Национальное руководство /ред. Г. М. Савельева, Г. Т. Сухих, В. Н. Серов, В. Е. Радзинский/. - 2-е изд., перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа. -2019. - 1080 с.
403. Гинекология. Национальное руководство /ред. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н., Радзинский В.Е., Манухин И.Б./ .-2017. - 1040 с.
404. Воспалительные болезни женских тазовых органов. Клинические рекомендации. МЗ РФ. -2021.- 46с. [https://cr.minzdrav.gov.ru/clin\\_recomend](https://cr.minzdrav.gov.ru/clin_recomend)

405. Pelvic Inflammatory Disease Management Guidelines. 2017. The New Zealand Sexual Health Society.
406. Brun J.L, Castan B., de Barbeyrac B., Cazanave C., Charvériat A., Faure K., Mignot S., Verdon R., Fritel X., Graesslin O.; CNGOF; SPILF. Pelvic inflammatory diseases: Updated French guidelines // *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* -2020. -(5):101714. doi: 10.1016/j.jogoh.2020.101714. Epub 2020 Feb 20. PMID: 32087306.
407. Brouwer W.P., Duran S., Kuijper M., Ince C. Hemoadsorption with CytoSorb shows a decreased observed versus expected 28-day all-cause mortality in ICU patients with septic shock: a propensity-score-weighted retrospective study // *Crit Care.* – 2019. - 18;23(1):317. PMID: 31533846; PMCID: PMC6749645. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2588-1> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31533846/>
408. Rugg C, Klose R., Hornung R., Innerhofer N., Bachler M., Schmid S., Fries D., Ströhle M. Hemoadsorption with Cytosorb in septic shock reduces catecholamine requirements and in-hospital mortality: A Single-Center Retrospective 'Genetic' Matched Analysis // *Biomedicines.* -2020. - 26;8(12):539. PMID: 33255912; PMCID: PMC7760738. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8120539> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33255912/>
409. Saito A., Kawanishi H., Yamashita A.C., Mineshima M. (eds). High-performance membrane dialyzers // *Contrib Nephrol. Basel, Karger.* -2011. – V. 173, p. 182–190, <https://doi.org/10.1159/000329058>
410. Rimmer E., Houston B.L., Kumar A. et al. The efficacy and safety of plasma exchange in patients with sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis // *Crit Care.* - 2014. -18. - P.699. doi: 10.1186/s13054-014-0699-2
411. Keith PD, Wells AH, Hodges J, et al. The therapeutic efficacy of adjunct therapeutic plasma exchange for septic shock with multiple organ failure: a single-center experience / *Critical Care.*-2020.- 24:518. [doi.org/10.1186/s13054-020-03241-6](https://doi.org/10.1186/s13054-020-03241-6)
412. Kishikawa, T., Fujieda, H. & Sakaguchi, H. Comprehensive analysis of cytokine adsorption properties of polymethyl methacrylate (PMMA) membrane material. *J Artif Organs* (2022). <https://doi.org/10.1007/s10047-022-01323-6>
413. Lumlertgul N, Srisawat N. The haemodynamic effects of oXiris haemofilter in septic shock patients requiring renal support: A single-centre experience. *Int J Artif Organs.* 2021 Jan;44(1):17-24. doi: 10.1177/0391398820917150. Epub 2020 May 11. PMID: 32393096
414. Padmanabhan A., Connelly-Smith L., Aqui N. et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice –evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the eighth special issue // *J Clin Apher.* – 2019. - 34:171–354.
415. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *Journal of Hepatology* 2017, 66(5), 1047–1081. doi:10.1016/j.jhep.2016.12.003
416. Gaudry S., Hajage D., Martin-Lefevre L, Lebbah S., Louis G., Moschietto S., Titeca-Beauport D., Combe B., Pons B., de Prost N., Besset S., Combes A., Robine A., Beuzelin M., Badie J., Chevrel G., Bohé J., Coupeze E, Chudeau N., Barbar S., Vinsonneau C., Forel J.M., Thevenin D., Boulet E., Lakhil K., Aissaoui N., Grange S., Leone M., Lacave G., Nseir S., Poirson F., Mayaux J., Asehnoune K., Geri G., Klouche K., Thiery G., Argaud L., Rozec B., Cadoz C., Andreu P., Reignier J., Ricard J.D., Quenot J.P., Dreyfuss D. Comparison of two delayed strategies for renal replacement therapy initiation for severe acute kidney injury (AKIKI 2): a multicentre, open-label, randomised, controlled trial // *Lancet* – 2021. - 3;397(10281):1293-1300. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00350-0. PMID: 33812488
417. Iba T., Umemura Y., Wada H., Levy J.H. Roles of coagulation abnormalities and microthrombosis in sepsis: pathophysiology, diagnosis, and treatment// *Arch Med Res.* -2021 Nov;52(8):788-797. <http://doi: 10.1016/j.arcmed.2021.07.003>

418. Toh C.H., Alhamdi Y., Abrams S.T. Current pathological and laboratory considerations in the diagnosis of disseminated intravascular coagulation// *Ann Lab Med.* -2016 Nov;36(6):505-12. <http://doi: 10.3343/alm.2016.36.6.505>.
419. Bugaev N., Como J.J., Golani G., Freeman J.J. et al. Thromboelastography and rotational thromboelastometry in bleeding patients with coagulopathy: Practice management guideline from the Eastern Association for the Surgery of Trauma// *J Trauma Acute Care Surg.* -2020 Dec;89(6):999-1017. <http://doi: 10.1097/TA.0000000000002944>.
420. Tanaka K.A., Henderson R.A., Strauss E.R. Evolution of viscoelastic coagulation testing// *Expert Rev Hematol.* -2020 Jul;13(7):697-707. <http://doi: 10.1080/17474086.2020.1758929>.
421. Toh C.H., Hoots W.K.; SSC on Disseminated Intravascular Coagulation of the ISTH. The scoring system of the Scientific and Standardisation Committee on Disseminated Intravascular Coagulation of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: a 5-year overview// *J Thromb Haemost.* - 2007 Mar;5(3):604-6. <http://doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02313.x>.
422. Lee D.H., Lee B.K., Jeung K.W., Park J.S. et al. Performance of 5 disseminated intravascular coagulation score systems in predicting mortality in patients with severe trauma// *Medicine (Baltimore).* -2018 Aug; 97(33):e11912. <http://doi: 10.1097/MD.00000000000011912>.
423. Iba T., Levy J.H., Warkentin Th.E., Thachil J., Poll T., Levi M. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation// *J Thromb Haemost.* -2019 nov; 17 (11):1989-1994. doi: 10.1111/jth.14578.
424. Iba T., Gando S., Thachil J. Anticoagulant therapy for sepsis-associated disseminated intravascular coagulation: the view from Japan// *J Thromb Haemost.* -2014 Jul;12(7):1010-9. doi: 10.1111/jth.12596. Epub 2014 Jun 19. PMID: 24801203.
425. Umemura Y., Yamakawa K., Ogura H., Yuhara H., Fujimi S. Efficacy and safety of anticoagulant therapy in three specific populations with sepsis: a meta-analysis of randomized controlled trials// *J Thromb Haemost.* - 2016 Mar;14(3):518-30. doi: 10.1111/jth.13230. Epub 2016 Feb 1. PMID: 26670422.
426. Kienast J., Juers M., Wiedermann C.J., Hoffmann J.N., Ostermann H., Strauss R., Keinecke H.O., Warren B.L., Opal S.M. KyberSept investigators. Treatment effects of high-dose antithrombin without concomitant heparin in patients with severe sepsis with or without disseminated intravascular coagulation// *J Thromb Haemost.* -2006 Jan; 4(1):90-7. doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01697.x.
427. Dhainaut J.F., Yan S.B., Joyce D.E., Pettilä V., Basson B., Brandt J.T., Sundin D.P., Levi M. Treatment effects of drotrecogin alfa (activated) in patients with severe sepsis with or without overt disseminated intravascular coagulation// *J Thromb Haemost.* -2004 Nov; 2(11):1924-33. doi: 10.1111/j.1538-7836.2004.00955.x.
428. Wada H., Thachil J., Di Nisio M., Mathew P., Kurosawa S., Gando S. et al. Guidance for diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation from harmonization of the recommendations from three guidelines// *J Thromb Haemost.* 2013;11:761-7.
429. Levy J.H., Snieciniski R.M., Welsby I.J., Levi M. Antithrombin: anti-inflammatory properties and clinical applications// *Thromb Haemost.* - 2016;115:712-28.
430. Интенсивная терапия: национальное руководство в 2 т. / под ред. Б.П. Гельфанда, А.И. Салтанова. М.: ГОЭТАР-Медиа, 2011. Т.1. 960 с.
431. Warren B.L., Eid A., Singer P., Pillay S.S., Carl P., Novak I. et al. Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis, a randomized controlled trial// *JAMA.* -2001; 286:1869-78.
432. Levi M., Toh C.H., Thachil J., Watson H.G. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation// *British Journal of Haematology.* -2009; 145, 24–33. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07600.x.
433. Practice Guidelines for Central Venous Access 2020: An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Central Venous Access *Anesthesiology* 2020; 132:8–43 doi: <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002864>
434. Zou Q., Wen W., Zhang X.C. Presepsin as a novel sepsis biomarker. *World J Emerg Med.* 2014;5(1):16–19. <https://doi.org/10.5847/wjem.j.issn.1920-8642.2014.01.002>
435. Wu J., Hu L., Zhang G., Wu F., He T. Accuracy of Presepsin in Sepsis Diagnosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE.* 2015;10(7):e0133057. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133057>.

436. Zhang J., Hu Z.D., Song J., Shao J. Diagnostic Value of Presepsin for Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(47):e2158. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002158>.

## 9. Связанные документы

- 1 Методические рекомендации Российской некоммерческой общественной организации «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов», Межрегиональной общественной организации «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), общественной организации «Российский Сепсис Форум» «Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов» (обновление 2022 г.)//Белобородов В.Б., Голощапов О.В., Гусаров В.Г., Дехнич А.В., Замятин М.Н., Зубарева Н.А., Зырянов С.К., Камышова Д.А., Клишко Н.Н., Козлов Р.С., Кулабухов В.В., Петрушин М.А., Полушин Ю.С., Попов Д.А., Руднов В.А., Сидоренко С.В., Соколов Д.В., Шлык И.В., Эйдельштейн М.В., Яковлев С.В.//Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2022;19(2):84-114. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2022-19-2-84-114>
- 2 Хирургические инфекции кожи и мягких тканей. Российские национальные рекомендации. 2-е переработанное и дополненное издание. Б.Р. Гельфанд и коллектив авторов. М, 2015.- 111 с.;
- 3 Острый парапроктит. Клинические рекомендации. Одобрено научно-практическим советом Министерства здравоохранения РФ, 2021.- 29 с.
- 4 Дивертикулярная болезнь Клинические рекомендации, 2021. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ- 48с.;
- 5 Острый холецистит. Клинические рекомендации, 2021. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ- 58с.;
- 6 Острый панкреатит. Клинические рекомендации, 2020. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ- 66 с.
- 7 Прободная язва. Клинические рекомендации, 2021. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ- 54с.;
- 8 Клинические рекомендации по диагностике и лечению воспалительных заболеваний позвоночника и спинного мозга, 14.10.2015, Красноярск, Ассоциация нейрохирургов России

- 9 Отит средний острый Клинические рекомендации, 2021. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ- 49 с;
- 10 Паратонзиллярный абсцесс Клинические рекомендации, 2021. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ- 45 с
- 11 Национальные клинические рекомендации «Острый пиелонефрит», российское общество урологов, 2019; Урология. Российские клинические рекомендации / под ред. Ю. Г. Аляева, П. В. Глыбочко, Д. Ю. Пушкаря. — М. : ГЭОТАР- Медиа, 2016. — 496 с. Клинические рекомендации, Европейская Ассоциация Урологов, 2017
- 12 Остеомиелит. Клинические рекомендации. Общероссийская общественная организация Ассоциация травматологов-ортопедов России. -2016. [https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/osteomielit\\_14120](https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/osteomielit_14120)
- 13 Клинические рекомендации по диагностике и лечению абсцессов головного мозга, внутричерепных, эпидуральных и субдуральных эмпием. Утверждены на Пленуме Правления Ассоциации нейрохирургов России г. Санкт-Петербург, 16.04.2015 г. Москва, 2015.- 28с.
- 14 Акушерство и гинекология. Клинические рекомендации //ред. В.Н.Серова, Г.Т.Сухих//. 4-е изд., перераб. и доп. - М. - 2014.-1024 с.
- 15 Воспалительные болезни женских тазовых органов. Клинические рекомендации. МЗ РФ. -2021.- 46с. [https://cr.minzdrav.gov.ru/clin\\_recomend](https://cr.minzdrav.gov.ru/clin_recomend)

## **Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке клинических рекомендаций**

**Багненко С.Ф. (Санкт-Петербург)** – академик РАН, д.м.н., профессор, член Правления Российского общества хирургов (РОХ), Председатель правления Российского общества скорой медицинской помощи, ректор ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Минздрава России, главный внештатный специалист Минздрава России по скорой медицинской помощи

**Горобец Е.С. (Москва)** – д.м.н., профессор, член Российской некоммерческой организации «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов», главный научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

**Гусаров В.Г. (Москва)** – д.м.н., доцент, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии, главный врач стационара ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

**Дехнич А.В. (Смоленск)** – к.м.н., член Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), заместитель директора по научной работе НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России

**Дибиров М.Д. (Москва)** – д.м.н., профессор, президент Российской Ассоциации специалистов по хирургическим инфекциям (РАСХИ), член Правления Российского общества хирургов, заведующий кафедрой хирургических болезней и клинической ангиологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России

**Ершова О.Н. (Москва)** – д.м.н., член Совета экспертов Российского Сепсис-форума, профессор кафедры гигиены, эпидемиологии и инфекционных заболеваний Института повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства

**Замятин М.Н. (Москва)** – д.м.н., профессор, член Координационного совета Российской некоммерческой организации «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов», член Общероссийской общественной организации специалистов в сфере медицины катастроф, директор федерального центра медицины катастроф ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, заведующий кафедрой организации медицинской помощи в чрезвычайных ситуациях ИУВ, главный анестезиолог-реаниматолог ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

**Зубарева Н.А. (Пермь)** – д.м.н., профессор, сопредседатель секции «Периоперационная медицина» Российского общества хирургов, член Российской ассоциации специалистов по хирургическим инфекциям (РАСХИ), председатель Пермского регионального отделения Межрегиональной ассоциации по клинической

микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), член Совета экспертов Российского Сепсис-форума, профессор кафедры общей хирургии №1 ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России

**Климко Н.Н. (Санкт-Петербург)** – д.м.н., профессор, член Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), заведующий кафедрой клинической микологии, аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России

**Козлов Р.С. (Смоленск)** – член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, президент Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), директор НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный специалист Минздрава России по клинической микробиологии и антимикробной резистентности

**Корольков А.Ю. (Санкт-Петербург)** – д.м.н., член Российского общества хирургов, профессор кафедры общей хирургии, руководитель отделения неотложной хирургии НИИ хирургии и неотложной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России

**Кулабухов В.В. (Москва)** – к.м.н., доцент, Президент Межрегиональной общественной организации «Общество врачей и медицинских сестер "Сепсис Форум"» (РСФ), член Координационного совета Российской некоммерческой организации «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов», ведущий научный сотрудник ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского» ДЗМ

**Молчанов И.В. (Москва)** – д.м.н., профессор, член президиума Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов», заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, главный внештатный специалист Минздрава России по анестезиологии и реаниматологии

**Полушин Ю.С. (Санкт-Петербург)** – д.м.н, профессор, академик РАН, президент Российской некоммерческой организации «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов», почетный президент Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов», руководитель научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России

**Попов Д.А. (Москва)** – д.м.н., профессор РАН, член Президиума правления межрегиональной общественной организации «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», член Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и

антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), член Совета экспертов Российского Сепсис-форума, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом клинической лабораторной диагностики ИПКВК и ПО, заведующий лабораторией клинической микробиологии и антимикробной терапии ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России

**Ройтман Е.В. (Москва)** – д.м.н., президент Национальной ассоциации специалистов по тромбозам, клинической гемостазиологии и гемореологии, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии ПФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

**Руднов В.А. (Екатеринбург)** – д.м.н., профессор, вице-президент Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), председатель Совета экспертов Российского Сепсис-форума, член Координационного совета Российской некоммерческой организации «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов», заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и токсикологии Уральского государственного медицинского университета, зам. главного врача МАУ ГКБ № 40 по анестезиологии и реанимации, г. Екатеринбург

**Сидоренко С.В. (Санкт-Петербург)** – член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, вице-президент межрегиональной общественной организации «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», заведующий отделом медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии Детского научно-клинического центра инфекционных болезней ФМБА, профессор кафедры медицинской микробиологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России

**Соколов Д.В. (Санкт-Петербург)** – член Координационного совета Российской некоммерческой организации «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов», научный сотрудник Научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России

**Хачатрян Н.Н. (Москва)** – д.м.н., профессор, вице-президент Российской Ассоциации специалистов по хирургическим инфекциям (РАСХИ) профессор кафедры хирургических болезней и клинической ангиологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России

**Храпов К.Н. (Санкт-Петербург)** – д.м.н., член Российской некоммерческой организации «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов», главный научный сотрудник Научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России



**Шлык И.В. (Санкт-Петербург)** – д.м.н., профессор, заместитель президента Российской некоммерческой организации «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов», профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии, заместитель руководителя Научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии по лечебной работе, заместитель главного врача по анестезиологии и реаниматологии клиники ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России

**Яковлев С.В. (Москва)** – д.м.н., президент межрегиональной общественной организации «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», профессор кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Все члены рабочей группы заявляют об отсутствии конфликта интересов при подготовке клинических рекомендаций «Сепсис (для взрослых)».

ПРОЕКТ

## Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных рекомендаций:

- врачи хирургического профиля
- врачи-анестезиологи-реаниматологи
- врачи- клинические фармакологи
- врачи скорой медицинской помощи
- врачи стационарного отделения скорой медицинской помощи
- врачи терапевтического профиля
- врачи-инфекционисты
- врачи-трансфузиологи
- врачи-нефрологи

Разработка данных клинических рекомендаций произведена в несколько этапов. Сначала группа специалистов разного профиля, занимающихся проблемой лечения тяжелых инфекций, по инициативе общественной организации «Российский Сепсис-форум», подготовила пробный вариант рекомендаций, учитывающий основные положения вышедших в 2021 г. международных клинических рекомендаций по лечению сепсиса SSC-2021 (Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock) [111], а также отечественных междисциплинарных методических рекомендаций «Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов» (обновление 2022 г.) [65]. Проект был одобрен Координационным советом «Ассоциации анестезиологов-реаниматологов», заседание которого состоялось в рамках 4-го Конгресса «Актуальные вопросы медицины критических состояний» (май 2022 г.) и поддержан президиумом Российского общества хирургов, после чего была сформирована междисциплинарная рабочая группа для его доработки из числа экспертов - членов различных общественных организаций: «Российского общества хирургов», «Ассоциации анестезиологов-реаниматологов», «Российского Сепсис-форума», «Российской Ассоциации специалистов по лечению хирургических инфекций» (РАСХИ), «Межрегиональной Ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии», Межрегиональной общественной организации «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», Российского общества скорой медицинской помощи. Итогом работы группы явился проект клинических рекомендаций, который 1.07.22 г. был размещен для общественного обсуждения на сайтах «Российского общества хирургов», «Ассоциации анестезиологов-реаниматологов», «Российского сепсис-форума» и «Межрегиональной Ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии». Предложения по его

коррекции принимались до 22.08.22 г. и затем были учтены при окончательной редакции документа. С учетом активного подключения к обсуждению проекта представителей «Национальной ассоциации специалистов по тромбозам, клинической гемостазиологии и гемореологии», она была добавлена в число общественных организаций – разработчиков клинических рекомендаций. Утверждение окончательного варианта рекомендаций проведено сначала на заседании рабочей группы, готовившей документ (дистанционно), а затем всеми общественными организациями, принимавшими участие в их разработке.

Определение УУР проводили по двум направлениям: в рамках первого УУР определяли на основании методологического качества и согласованности результатов клинических исследований. В рамках второго – проводили конвертацию шкалы УУР на основании методологического качества клинических исследований и согласованности результатов клинических исследований.

**Таблица А.2.1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)**

УДД	Определение
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

**Таблица А.2.2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и медицинской реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)**

УДД	Определение
1	Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна (помимо РКИ) с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч.

	когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

**Таблица А.2.3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения, медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)**

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

**Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов инструкции по применению лекарственного препарата**

**Приложение А.3.1. Гемодинамические профили при различных вариантах шока**

Вид шока	СВ	ОПСС	SvO <sub>2</sub>	ЦВД
Гиповолемический	↓	↑	↓	↓
Обструктивный (ТЭЛА)	↓	↑	↓	↑
Кардиогенный	↓	↑	↓	↑
Дистрибутивный	↑ или N или ↓	↓	↓ или N или ↑	N или ↓

Примечание: СВ – сердечный выброс, ДЗКЛА – давление заклинивания капилляров лёгочной артерии, ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление; ДЛА-давление в лёгочной артерии; SvO<sub>2</sub> – сатурация гемоглобина кислородом в смешанной венозной крови.

**Приложение А.3.2. Заболевания, требующие контроля источника инфекции и визуализации**

Анатомическая локализация	Диагноз	Методы визуализации			
		Рентгенография	УЗИ	КТ	МРТ
Голова и шея	Абсцесс мозга/ менингоэнцефалит			+*	+* менингоэнцефалит
	Флегмона шеи/ нисходящий медиастинит		+	+*	
Грудная полость	Эмпиема плевры	+	+	+*	
	Медиастинит			+*	+
	Инфекционный эндокардит		+**		
Брюшная полость	Перфорация ЖКТ/ перитонит	+	+	+*	
	Холецистит/холангит		+	+*	+ МРТ холангиография
Забрюшинное пространство	Инфицированный панкреонекроз		+	+	
	Обструктивные инфекции	+	+	+*	

	мочевыводящих путей				
Кожа и мягкие ткани	Некротические инфекции кожи и мягких тканей		+	+*	

Примечание: \* КТ с контрастированием

\*\* чреспищеводная эхокардиография может быть выполнена для уточнения диагноза при отрицательном результате трансторакальной эхокардиографии

### Приложение А.3.3. Базовый перечень парентеральных форм антибактериальных и противогрибковых лекарственных средств «круглосуточной доступности» для крупного многопрофильного стационара

Препарат	Критичность круглосуточной доступности	Основные целевые микроорганизмы
<b>Антибактериальные препараты</b>		
Азтреонам	Критично	Enterobacterales, продуцирующие металло-карбапенемазы (NDM), <i>P. aeruginosa</i> , продуцирующие металло-карбапенемазы (NDM)
Ампициллин	Желательно	<i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Streptococcus</i> spp. (включая <i>S.pneumoniae</i> )
Амоксициллин/клавуланат	Критично	<i>Streptococcus</i> spp. (включая <i>S.pneumoniae</i> ), <i>S.aureus</i> (MSSA), <i>E.coli</i> (не-БЛРС), анаэробы (кроме <i>C.difficile</i> )
Амикацин или Гентамицин	Желательно	Enterobacterales, <i>P. aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> spp.
Азитромицин или Кларитромицин	Критично	<i>L.pneumophila</i>
Ванкомицин	Критично	<i>Staphylococcus</i> spp. (включая MRSA и MRSE), <i>Enterococcus</i> spp. (кроме VRE), <i>Streptococcus</i> spp. (включая пенициллинорезистентные <i>S.pneumoniae</i> ), <i>C.difficile</i>
Даптомицин	Желательно	<i>Staphylococcus</i> spp. (включая MRSA и MRSE), <i>Enterococcus</i> spp. (только при применении повышенных доз), <i>Streptococcus</i> spp. (кроме <i>S.pneumoniae</i> )

Карбапенем (Эртапенем или Биапенем, или Имипенем, или Меропенем, или Дорипенем)	Критично	Enterobacterales (карбапенем-чувствительные), <i>P. aeruginosa</i> (карбапенем-чувствительные), <i>Acinetobacter</i> spp. (карбапенем-чувствительные), <i>S. aureus</i> (MSSA), <i>Streptococcus</i> spp. (включая <i>S. pneumoniae</i> ), анаэробы (кроме <i>C. difficile</i> )
Ко-тримоксазол	Желательно	<i>Staphylococcus</i> spp. (включая MRSA и MRSE), <i>Acinetobacter</i> spp., <i>S. maltophilia</i> , <i>P. jirovecii</i>
Левофлоксацин или Моксифлоксацин и Ципрофлоксацин	Критично	Ципрофлоксацин – Enterobacterales, <i>P. aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> spp. Левофлоксацин - Enterobacterales, <i>P. aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp. (включая пенициллинорезистентные <i>S. pneumoniae</i> ), <i>S. aureus</i> (MSSA) Моксифлоксацин - Enterobacterales, <i>Streptococcus</i> spp. (включая пенициллинорезистентные <i>S. pneumoniae</i> ), <i>S. aureus</i> (MSSA)
Линезолид	Критично	<i>Staphylococcus</i> spp. (включая MRSA и MRSE), <i>Enterococcus</i> spp. (включая VRE), <i>Streptococcus</i> spp. (включая пенициллинорезистентные <i>S. pneumoniae</i> )
Метронидазол	Критично	Анаэробы (включая <i>C. difficile</i> )
Полимиксины (Полимиксин В и Колистиметат натрия)	Критично	<i>Acinetobacter</i> spp. (включая карбапенеморезистентные), <i>P. aeruginosa</i> . (включая карбапенеморезистентные), Enterobacterales (включая карбапенеморезистентные)
Тигециклин	Желательно	<i>E. coli</i> , <i>Acinetobacter</i> spp., <i>Staphylococcus</i> spp. (включая MRSA и MRSE), <i>Enterococcus</i> spp. (включая VRE)
Сульбактам-содержащие препараты	Критично	<i>Acinetobacter</i> spp. (антивость в отношении других)

(Ампициллин/сульбактам или Цефепим/сульбактам или Цефоперазон/сульбактам или Цефотаксим/сульбактам)		микроорганизмов зависит от $\beta$ -лактамного компонента)
Фосфомицин	Желательно	Вариабельная активность в отношении Enterobacterales, <i>P. aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus</i> spp.
Цефазолин	Критично	<i>Staphylococcus</i> spp. (кроме MRSA/MRSE), <i>Streptococcus</i> spp. (кроме <i>S.pneumoniae</i> ), <i>E.coli</i> (не-БЛРС)
Цефтриаксон или Цефотаксим	Критично	<i>Streptococcus</i> spp. (включая <i>S.pneumoniae</i> ), Enterobacterales (не-БЛРС)
Цефтазидим или Цефепим	Критично	Цефтазидим - Enterobacterales (не-БЛРС), <i>P. aeruginosa</i> Цефепим - Enterobacterales (не-БЛРС), <i>P. aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus</i> spp. (кроме MRSA/MRSE), <i>Streptococcus</i> spp. (включая <i>S.pneumoniae</i> )
Цефтазидим/авибактам	Критично	Enterobacterales (включая карбапенеморезистентные), <i>P. aeruginosa</i>
Цефтаролин	Желательно	<i>Streptococcus</i> spp. (включая пенициллинорезистентные <i>S.pneumoniae</i> ), <i>S.aureus</i> (включая MRSA), Enterobacterales (не-БЛРС)
Цефтолозан/тазобактам	Желательно	<i>P. aeruginosa</i> , Enterobacterales (не-БЛРС)
<b>Противогрибковые препараты</b>		
Вориконазол или Изавуконазол	Желательно	<i>Aspergillus</i> spp. чувствительные к вориконазолу <i>Candida</i> spp,
Флуконазол	Критично	<i>C.albicans</i> и другие чувствительные к флуконазолу <i>Candida</i> spp
Эхинокандин (Анидулафунгин или Каспофунгин, или Микафунгин)	Критично	<i>Candida</i> spp.



#### **Приложение А.3.4. Факторы риска резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам [62]**

##### ***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 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 меньшей степени цефалоспорины III-IV поколения) по любому поводу в течение предшествующих 3 месяцев;
- ✓ наличие внутрисосудистого катетера;
- ✓ назальное носительство MRSA;
- ✓ в/в наркомания;
- ✓ наличие трофических язв или пролежней.

##### ***Факторы риска инфекций, вызванных полирезистентной P. Aeruginosa:***

- ✓ длительное нахождение в ОРИТ;
- ✓ предшествующая терапия цефалоспоридами, фторхинолонами и карбапенемами
- ✓ ИВЛ > 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.

**Приложение А.3.5. Схемы антимикробной терапии инфекций, вызванных MRSA [65]**

МНН	Рекомендуемые дозы АМП	ЖНВЛП	Условия применения (УП) и примечания
Ванкомицин	1,0 г х 2 р/сут. в/в в течение 1 ч.	Да	<p><b>УП.</b> При МПК ванкомицина <math>\leq 1</math> мг/л – у пациентов без сепсиса при инфекциях кроме пневмонии - стандартный режим дозирования; у пациентов с сепсисом или пневмонией - увеличение дозы по решению врачебной комиссии (ВК) - нагрузочная доза 25–30 мг/кг, затем 15–20 мг/кг с интервалом 8-12 часов.</p> <p>При МПК ванкомицина <math>\geq 1</math> мг/л применение ванкомицина не рекомендовано.</p> <p><b>Прим.</b> Оптимальным способом выбора режима дозирования ванкомицина является его коррекция на основании терапевтического лекарственного мониторинга.</p> <p>Не рекомендован при инфекциях, вызванных MSSA.</p>
Тейкопланин	400 мг каждые 12 часов для первых трех доз, затем 400 мг в/в 1 р/сут.	Нет	<p><b>Прим.</b> Профиль безопасности более благоприятный, чем у ванкомицина. Возможно не только в/в, но и в/м введение.</p>
Линезолид	600 мг х 2 р/сут. в/в	Да	<p><b>Прим.</b> Применение при бактериемии, инфекционном эндокардите не оптимально.</p>
Цефтаролина фосамил	600 мг х 2 р/сут. в/в в течение 1 ч.	Да	<p><b>Прим.</b> При пневмонии рекомендовано повышение режима дозирования до 600 мг х 3 р/сут. по решению ВК.</p>
Даптомицин	6 мг/кг х 1 р/сут. в/в струйно в течение двух минут или в/в инфузия в течение 30 мин.	Да	<p><b>Прим.</b> При бактериемии и бактериальном эндокардите по решению ВК увеличение дозы до 8-12 мг/кг/сут. При бактериальных эндокардитах, ассоциированных с имплантацией внутрисердечных устройств, возможна комбинация с цефтаролином по решению ВК.</p>
Телаванцин	10 мг /кг х 1	Да	<p><b>Прим.</b> Не рекомендуется при</p>

		р/сут. в/в в течение 1 ч.		клиренсе креатинина < 50 мл/мин.
	Тигециклин	Первая нагрузочная доза 100 мг в/в в течение 1 ч., затем по 50 мг x 2 р/сут. в/в в течение 1 ч.	Да	<b>Прим.</b> Возможно применение в виде монотерапии при смешанных инфекциях, вызванных MRSA и грамотрицательными микроорганизмами, чувствительными к тигециклину (за исключением пневмонии, бактериемии и инфекции мочевыводящих путей).

**Приложение А.3.6. Схемы антимикробной терапии инфекций, вызванных полирезистентными грам (-) возбудителями [65]**

Инфекции, вызванные полирезистентными штаммами Enterobacterales				
<i>Klebsiella pneumoniae</i> , продуцирующие β-лактамазы расширенного спектра действия (БЛРС)				
	МНН	Рекомендуемые дозы АМП	ЖНВЛП	Условия применения (УП) и примечания
Базовые препараты				
	Эртапенем	1 г x 1 р/сут в/в	Да	<b>Прим.</b> Более высокий риск устойчивости по сравнению с другими карбапенемами. Предпочтительно использование других карбапенемов. Потенциальное преимущество более высокого режима дозирования - 1 г x 2 р/сут в/в, при этом превышение максимальной суточной дозы должно быть оформлено решением ВК. Обосновано применение в монотерапии.
	Меропенем	1 г x 3 р/сут.	Да	<b>Прим.</b> Возможно - 2 г в/в инфузия в течение 3 часов x 3 р/сут. (в первые сутки <u>непосредственно перед первой инфузией</u> введение нагрузочной дозы 2 г в/в болюсно). Обосновано применение в монотерапии.
	Дорипенем	1 г x 3 р/сут. в/в	Нет	<b>Прим.</b> Предпочтительно введение в виде продленной инфузии (в течение 4 часов, в первые сутки

				<p><u>непосредственно перед первой инфузией</u> введение нагрузочной дозы 1 г в/в болюсно).</p> <p><b>Прим.</b> Превышение максимальной суточной дозы в первые сутки должно быть оформлено решением ВК.</p> <p>Обосновано применение в монотерапии.</p>
	Импипенем	0,5-1 г х 4 р/сут. в/в	Да	<p><b>Прим.</b> Предпочтительный режим дозирования 1 г х 4 р/сут в/в.</p> <p>Обосновано применение в монотерапии.</p>
	Биапенем	0,6 г х 2-3 р/сут. в/в	Нет	<p><b>Прим.</b> Обосновано применение в монотерапии.</p> <p>Учитывая возможное превышение дозировки, рекомендованной в инструкции к препарату, назначение производится по решению ВК.</p>
	Тигециклин	Первая нагрузочная доза 100 мг в/в в течение 1 ч., затем по 50 мг х 2 р/сут. в/в в течение 1 ч.	Да	<p><b>Прим.</b> Препарат для альтернативного выбора при невозможности использования β-лактамовых антибиотиков</p> <p>Не рекомендуется использовать при пневмонии, бактериемии, инфекциях мочевых путей.</p> <p>Обосновано применение в монотерапии.</p>
	Цефепим/сульбактам	1-2 г х 3 р/сут. в/в или в/м	Нет	<p><b>Прим.</b> Большинство штаммов <i>K. pneumoniae</i> устойчиво. Использовать только при известной чувствительности к пиперациллину/тазобактаму или цефтолозану/тазобактаму</p>
Антибиотики для комбинации с базовыми препаратами <sup>1</sup>				
	Амикацин	15-20 мг/кг х 1 р/сут. в/в	Да	<p><b>Прим.</b> Возможно применение совместно с одним из «базовых» препаратов.</p> <p>Возможно применение в монотерапии при инфекциях мочевых путей (при известной чувствительности к препарату).</p>
	Гентамицин	5-7 мг/кг х 1 р/сут.	Да	<p><b>Прим.</b> Возможно применение совместно с одним из «базовых»</p>

		в/в		<p>препаратов при доказанной или предполагаемой бактериемии, сепсисе, септическом шоке.</p> <p>Возможно в монотерапии при инфекциях мочевых путей (при известной чувствительности к препарату). Учитывая возможное превышение дозировки, рекомендованной в инструкции к препарату, назначение производится по решению ВК.</p>
	Фосфомицин	4 г в/в инфузия в течение 1 часа x 4 р/сут.	Да	<p><b>Прим.</b> Возможно применение высоких доз по решению ВК: 6 г в/в инфузия в течение 1 часа x 4 р/сут. под контролем уровня <math>Na^+</math> крови (с осторожностью у пациентов с сердечной недостаточностью, ОПП и ХБП). Использовать в комбинации с одним из базовых препаратов при сепсисе, септическом шоке.</p>
<i>Escherichia coli</i> , продуцирующие β-лактамазы расширенного спектра действия (БЛРС)				
	МНН	Рекомендуемые дозы АМП	ЖНВЛП	Условия применения (УП) и примечания
Базовые препараты				
	Эртапенем	1 г x 1 р/сут. в/в	Да	<p><b>Прим.</b> Более высокий риск устойчивости по сравнению с другими карбапенемами. Предпочтительно использование других карбапенемов.</p> <p>Возможно использование режима дозирования 1 г x 2 р/сут в/в, при этом превышение максимальной суточной дозы должно быть оформлено решением ВК.</p> <p>Обосновано применение в монотерапии.</p>
	Цефепим /сульбактам	1-2 г x 2-3 р/сут. в/в или в/м	Нет	<p><b>Прим.</b> Использовать только в случае известной чувствительности возбудителя к пиперациллину/тазобактаму или при невозможности назначения карбапенемов. Обосновано применение в монотерапии.</p>

	Пиперациллин/ тазобактам	4,5 г х 2-3 р/сут. в/в или в/м	Нет	<b>Прим.</b> Уступает по эффективности карбапенемам при лечении инфекций, вызванных БЛРС-продуцентами
	Меропенем	1 г х 3 р/сут.	Да	<b>Прим.</b> Предпочтительный режим дозирования - 2 г в/в инфузия в течение 3 часов х 3 р/сут. (в первые сутки <u>непосредственно перед первой инфузией</u> введение нагрузочной дозы 2 г в/в болюсно). Обосновано применение в монотерапии.
	Дорипенем	0,5-1 г х 3 р/сут. в/в	Нет	<b>Прим.</b> Предпочтительно 1 г 3 р/сут. введение в виде продленной инфузии (в течение 4 часов, в первые сутки <u>непосредственно перед первой инфузией</u> введение нагрузочной дозы 1 г в/в болюсно). <b>Прим.</b> Превышение максимальной суточной дозы в первые сутки должно быть оформлено решением ВК. Обосновано применение в монотерапии.
	Имипенем/цил астати́н	0,5-1 г х 4 р/сут. в/в	Да	<b>Прим.</b> Предпочтительный режим дозирования 1 г х 4 р/сут. в/в. Обосновано применение в монотерапии.
	Биапенем	0,6 г х 2-3 р/сут. в/в	Нет	<b>Прим.</b> Учитывая возможное превышение дозировки, рекомендованной в инструкции к препарату, назначение производится по решению ВК.
	Тигециклин	Первая нагрузочная доза 100 мг в/в в течение 1 ч., затем по 50 мг х 2 р/сут. в/в в течение 1 ч.	Да	<b>Прим.</b> Препарат альтернативного выбора при невозможности назначения β-лакта́мных антибиотиков при интраабдоминальных инфекциях и инфекциях кожи и мягких тканей. Не рекомендуется использовать при пневмонии, бактериемии, инфекциях мочевых путей.
Антибиотики для комбинации с базовыми препаратами <sup>1</sup>				

	Амикацин	15-20 мг/кг х 1 р/сут. в/в	Да	<b>Прим.</b> Возможно применение совместно с одним из «базовых» препаратов. Возможно применение в монотерапии при инфекциях мочевых путей (при известной чувствительности к препарату).
	Гентамицин	5-7 мг/кг х 1 р/сут. в/в	Да	<b>Прим.</b> Возможно применение совместно с одним из «базовых» препаратов. Возможно применение в монотерапии при инфекциях мочевых путей (при известной чувствительности к препарату). При превышении дозы, рекомендованной инструкцией к препарату, решение принимается ВК.
	Фосфомицин	4 г в/в инфузия в течение 1 часа х 4 р/сут.	Да	<b>Прим.</b> Возможно применение высоких доз по решению ВК: 6 г в/в инфузия в течение 1 часа х 4 р/сут. под контролем уровня Na <sup>+</sup> крови (с осторожностью у пациентов с сердечной недостаточностью, ОПП и ХБП). Использовать только в комбинации с одним из базовых препаратов.
Карбапенеморезистентные штаммы* Enterobacterales ( <i>Klebsiella</i> spp., <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterobacter</i> spp. и др.)				
	МНН	Рекомендуемые дозы АМП	ЖНВЛП	Условия применения (УП) и примечания
Базовые препараты				
	Цефтазидим/авибактам	2,5 г х 3 р/сут. в/в в виде инфузии объемом 100 мл с постоянной скоростью в течение 120 мин.	Да	<b>УП.</b> При инфекциях, вызванных Enterobacterales, продуцирующими карбапенемазы типов КРС и/или ОХА-48. В случае сочетанной продукции КРС и/или ОХА-48 + МВЛ показана комбинированная терапия цефтазидим/авибактам+азтреонам.
	Тигециклин	Первая нагрузочная доза	Да	<b>УП.</b> При интраабдоминальных инфекциях и инфекциях кожи и мягких тканей возможно

		100 мг в/в в течение 1 ч., затем по 50 мг x 2 р/сут. в/в в течение 1 ч.		применение в монотерапии. В остальных случаях – в составе комбинированной терапии. <b>Прим.</b> Возможно применение высоких доз по решению ВК: первая нагрузочная доза 200 мг, затем 100 мг x 2 р/сут. Не рекомендовано применение в монотерапии при пневмонии, бактериемии, инфекциях мочевых путей.
	Меропенем	2 г в/в инфузия в течение 3 часов x 3 р/сут. (в первые сутки <u>непосредственно перед первой инфузией</u> введение нагрузочной дозы 2 г в/в болюсно).	Да	<b>УП.</b> Возможно применение при устойчивости к эртапенему и имипенему при сохраненной чувствительности к меропенему. <b>Прим.</b> Превышение максимальной суточной дозы в первые сутки должно быть оформлено решением ВК.
	Дорипенем	1 г в течение 4 часов x 3 р/сут. в/в (в первые сутки <u>непосредственно перед первой инфузией</u> введение нагрузочной дозы 1 г в/в болюсно).	Нет	<b>УП.</b> Возможно применение при устойчивости к эртапенему и имипенему при сохраненной чувствительности к дорипинему (или меропенему). <b>Прим.</b> Превышение максимальной суточной дозы в первые сутки должно быть оформлено решением ВК.
	Имипенем/ Циластатин	0,5 г 4 р/сут. в/в.	Да	<b>УП.</b> Возможно применение при устойчивости к эртапенему и меропенему при сохраненной чувствительности к имипенему.
Антибиотики для комбинации с базовыми препаратами <sup>1</sup>				
	Азтреонам	По 2,0 г x 3 р/сут. в/в (длительной)	Нет	<b>УП.</b> Комбинация с цефтазидимом/авибактамом при



		инфузии – 2 ч)		инфекциях, вызванных Enterobacterales, продуцирующими MBL с обязательным условием введения одновременно с цефтазидимом/авибактамом через разные порты катетера или через различный венозный доступ.
	Полимиксин В	2,5 мг/кг/сут. в/в, доза делится на два введения	Да	<b>УП.</b> Избегать одновременного назначения с аминогликозидами, колистиметатом натрия и другими нефротоксичными препаратами ввиду увеличения риска нефротоксичности. <b>Прим.</b> Более предпочтительная фармакокинетика по сравнению с колистиметатом натрия.
	Колистиметат натрия	9 млн ЕД /сутки в/в, делится на 2-3 введения	Нет	<b>УП.</b> Избегать одновременного назначения с аминогликозидами, полимиксином и другими нефротоксичными препаратами ввиду увеличения риска нефротоксичности. Предпочтительнее полимиксина В только при инфекциях мочевыводящих путей, в остальных случаях препарат выбора из группы полимиксинов - полимиксин В. <b>Прим.</b> При жизнеугрожающих инфекциях нагрузочная доза составляет 9 млн ЕД, затем суточная доза 9 млн ЕД/сут. в/в в 2 – 3 введения.
	Амикацин	15-20 мг/кг x 1 р/сут. в/в в течение 30 мин.	Да	<b>Прим.</b> Учитывая превышение дозировки, рекомендованной в инструкции к препарату, назначение производится по решению ВК. Избегать одновременного назначения с полимиксином В и колистиметатом натрия ввиду увеличения риска нефротоксичности. Возможно применение в монотерапии при инфекциях

				мочевых путей (при известной чувствительности к препарату).
	Гентамицин	5-7 мг/кг x 1 р/сут. в/в	Да	<b>Прим.</b> Избегать одновременного назначения с полимиксином В и колистиметатом натрия ввиду увеличения риска нефротоксичности. Возможно применение в монотерапии при инфекциях мочевых путей (при известной чувствительности к препарату).
	Фосфомицин	4 г в/в инфузия в течение 1 часа x 4 р/сут.	Да	<b>Прим.</b> В случае тяжелого течения инфекции* возможно применение высоких доз по решению ВК: 6 г в/в инфузия в течение 1 часа x 4 р/сут. под контролем уровня Na <sup>+</sup> крови (с осторожностью у пациентов с сердечной недостаточностью, ОПП и ХБП) [37].
Карбапенеморезистентные (CPR) штаммы* <i>P. aeruginosa</i> Примеры схем терапии вынесены в примечание к таблице <sup>2</sup>				
	МНН	Рекомендуемые дозы АМП	ЖНВЛП	Условия применения (УП) и примечания
Базовые препараты				
	Цефтолозан/ Тазобактам	1,5 г в/в x 3 р/сут. в/в в течение 120 мин (при лечении нозокомиальной пневмонии - 3 г x 3 р/сут. каждые 8 часов в/в в течение 120 мин).	Да	<b>УП.</b> При инфекции, вызванной CPR <i>P. aeruginosa</i> при отсутствии продукции карбапенемаз, подтвержденной культуральными или ПЦР методами (вероятны другие механизмы антибиотикорезистентности). При подтвержденной чувствительности <i>in vitro</i> возможно проведение монотерапии.
	Цефтазидим/ авибактам	2,5 г в/в в виде инфузии объемом 100 мл с постоянной скоростью в течение 120 мин.	Да	<b>УП.</b> При подтвержденной чувствительности <i>in vitro</i> возможно проведение монотерапии.

		каждые 8 часов.		
	Азтреонам	2 г х 4 р/сут. в/в	Нет	<b>УП.</b> При инфекциях, вызванных <i>P. aeruginosa</i> , продуцирующей карбапенемазы группы MBL.
	Полимиксин В	2,5 мг/кг/сут. в/в, доза делится на два введения.	Да	<b>УП.</b> Избегать одновременного назначения с аминогликозидами и колистиметатом натрия ввиду увеличения риска нефротоксичности. <b>Прим.</b> Более предпочтительная фармакокинетика по сравнению с колистиметатом натрия.
	Колистиметат натрия	9 млн ЕД /сутки в/в, делится на 2-3 введения		<b>УП.</b> Избегать одновременного назначения с аминогликозидами и полимиксином ввиду увеличения риска нефротоксичности. Предпочтительнее полимиксина В только при ИМВП, в остальных случаях препарат выбора из группы полимиксинов - полимиксин В. <b>Прим.</b> При тяжелых формах инфекции нагрузочная доза 9 млн ЕД, затем суточная.
<b>Антибиотики для комбинации с базовыми препаратами<sup>1</sup></b>				
	Фосфомицин	4 г х 4 р/сут. в/в инфузия в течение 1 часа	Да	<b>Прим.</b> Возможно применение высоких доз по решению ВК: 6 г в/в инфузия в течение 1 часа х 4 р/сут. под контролем уровня Na <sup>+</sup> крови (с осторожностью у пациентов с сердечной недостаточностью, ОПП и ХБП)
	Амикацин	15-20 мг/кг х 1 р/сут. в/в в течение 30 мин.	Да	<b>УП.</b> Может быть использован в качестве монотерапии при неосложненных инфекциях мочевыводящих путей и наличии чувствительности.
	Меропенем	2 г в/в в течение 3 часов х 3 р/сут. (в первые сутки <u>непосредственно перед первой инфузией</u> введение нагрузочной дозы)	Да	<b>УП.</b> При устойчивости к имипенему и сохраненной чувствительности к меропенему. <b>Прим.</b> Превышение максимальной суточной дозы в первые сутки должно быть оформлено решением ВК.

		2 г в/в болюсно.		
Дорипенем		1 г в течение 4 часов x 3 раза в сут. в/в (в первые сутки <u>непосредственно перед первой инфузией</u> введение нагрузочной дозы 1 г в/в болюсно).	Нет	<b>УП.</b> При устойчивости к имипенему и сохраненной чувствительности к дорипенему. <b>Прим.</b> Превышение максимальной суточной дозы в первые сутки должно быть оформлено решением ВК.
Имипенем/ Циластатин		Имипенем 1 г 4 р/сут. в/в.	Да	При инфекциях, вызванных <i>P. aeruginosa</i> с чувствительностью к имипенему/циластатину при увеличенной экспозиции (I).
Карбапенеморезистентные штаммы штаммы* <i>Acinetobacter</i> spp.				
Примеры схем терапии вынесены в примечание к таблице <sup>3</sup>				
МНН	Рекомендуемые дозы АМП	ЖНВЛП	Примечание	
Базовые препараты				
Полимиксин В	2,5 мг/кг в сут. в/в, доза делится на два введения	Да	<b>УП.</b> Избегать одновременного назначения с аминогликозидами и колистиметатом натрия ввиду увеличения риска нефротоксичности. Возможно комбинированное применение с сульбактам-содержащими препаратами. <b>Прим.</b> Более предпочтительная фармакокинетика по сравнению с колистиметатом натрия.	
Колистиметат натрия	9 млн ЕД /сутки в/в, делится на 2-3 введения	Нет	<b>УП.</b> Избегать одновременного назначения с аминогликозидами и полимиксином ввиду увеличения риска нефротоксичности. Предпочтительнее полимиксина В только при инфекциях мочевыводящих путей, в остальных случаях препарат выбора из группы полимиксинов - полимиксин В. Возможно комбинированное	

				применение с сульбактам-содержащими препаратами. <b>Прим.</b> Желательно применение нагрузочной дозы 9 млн. ЕД.
	Ампициллин/ сульбактам	По 1 г (по сульбактаму) x 4 р/сут. в/в	Да	<b>УП.</b> Только в составе комбинированной терапии.
	Цефепим/ Сульбактам	По 2 г (по сульбактаму) x 3-4 р/сут. в/в	Да	<b>УП.</b> Только в составе комбинированной терапии. <b>Прим.</b> Учитывая превышение дозировки, рекомендованной в инструкции к препарату, назначение производится по решению ВК.
	Цефоперазон/ Сульбактам	По 2 г (по сульбактаму) x 3 р/сут. в/в	Да	<b>УП.</b> Только в составе комбинированной терапии. <b>Прим.</b> Учитывая превышение дозировки, рекомендованной в инструкции к препарату, назначение производится по решению ВК.
<b>Антибиотики для комбинации с базовыми препаратами<sup>1</sup></b>				
	Тигециклин	Первая нагрузочная доза 200 мг, затем 100 мг x 2 р/сут.	Да	<b>Прим.</b> Учитывая превышение дозировки, рекомендованной в инструкции к препарату, назначение производится по решению ВК.
	Ко-тримоксазол	10-15 мг/кг/сут. (по триметоприму) в 2-3 введения	Да	<b>Прим.</b> Учитывая превышение дозировки, рекомендованной в инструкции к препарату, назначение производится по решению ВК.
	Меропенем	2 г в/в в течение 3 часов x 3 р/сут. (в первые сутки <u>непосредственно перед первой инфузией</u> введение нагрузочной дозы 2 г в/в болюсно).	Да	<b>УП.</b> При устойчивости к имипенему и сохраненной чувствительности к меропенему в составе комбинированной терапии с 2 другими АМП. <b>Прим.</b> Превышение максимальной суточной дозы в первые сутки должно быть оформлено решением ВК.
	Дорипенем	1 г в течение 4 часов x 3 р/сут. в/в (в первые сутки)	Нет	<b>УП.</b> При устойчивости к имипенему и сохраненной чувствительности к дорипенему в составе комбинированной терапии

		непосредственно перед первой инфузией введение нагрузочной дозы 1 г в/в болюсно).		с 2 другими АМП [12, 18, 47, 66].
	Амикацин	20-30 мг/кг х 1 р/сут. в/в в течение 30 мин.	Да	<b>Прим.</b> Учитывая превышение дозировки, рекомендованной в инструкции к препарату, назначение производится по решению ВК.
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>				
	МНН	Рекомендуемые дозы АМП	ЖНВЛП	Условия применения (УП) и примечание
	Ко-тримоксазол	10-15 мг/кг/сут. (по триметоприму) в 2-3 введения, в/в.	Да	<b>УП.</b> Предпочтительно – в комбинации с тигециклином или левофлоксацином. <b>Прим.</b> Учитывая превышение дозировки, рекомендованной в инструкции к препарату, назначение производится по решению ВК.
	Тигециклин	Первая нагрузочная доза 200 мг, затем 100 мг х 2 р/сут.	Да	<b>УП.</b> Предпочтительно – в комбинации с ко-тримоксазолом или левофлоксацином. <b>Прим.</b> Учитывая превышение дозировки, рекомендованной в инструкции к препарату, назначение производится по решению ВК.
	Левифлоксацин	500 мг х 2 р/сут. в/в	Да	<b>УП.</b> Предпочтительно – в комбинации с ко-тримоксазолом или тигециклином.
	Цефтазидим/авибактам	По 2,5 г в/в в виде инфузии объемом 100 мл с постоянной скоростью в течение 120 мин. каждые 8 часов.		<b>УП.</b> <u>Только в комбинации</u> с Азтреонамом (2 г х 4 р/сут). <b>Прим.</b> При неэффективности других режимов терапии.

Примечания:

\*Карбапенеморезистентные штаммы – штаммы, резистентные хотя бы к одному из перечисленных карбапенемов (эртапенему, имипенему, меропенему, дорипенему)

ВК – врачебная комиссия медицинской организации

1. В комбинации с базовыми препаратами используются 1-2 препарата из данного перечня.

2. Примеры комбинаций антимикробных препаратов при терапии инфекций, вызванных карбапенеморезистентной (CPR) *P. aeruginosa*:

- цефтазидим/авибактам + азтреонам или амикацин или фосфомицин;
- цефтолазан/тазобактам + амикацин или полимиксин В или колистиметат натрия или фосфомицин;
- азтреонам + полимиксин В или колистиметат натрия или амикацин;
- полимиксин В или колистиметат натрия + меропенем или дорипенем ± фосфомицин.

3. Примеры комбинаций АМП при терапии инфекций, вызванных штаммами CPR *Acinetobacter spp.*:

- полимиксин В или колистиметат натрия + ампициллин/сульбактам или цефепим/сульбактам или цефоперазон/сульбактам + тигециклин
- полимиксин В или колистиметат натрия ± тигециклин ± ко-тримоксазол;
- полимиксин В или колистиметат натрия + ко-тримоксазол или тигециклин ± меропенем или дорипенем;
- тигециклин + амикацин ± меропенем или дорипенем.

#### Приложение А.3.7. Схемы антимикробной терапии инвазивного кандидоза (ИК) и кандидемии [65]

МНН	Рекомендуемые дозы АМП	ЖНВЛП	Примечание
Анидулафунгин	взрослые в/в в 1-е сутки 200 мг, затем по 100 мг 1 раз в сутки  дети старше 1 месяца в/в в 1-е сутки 3 мг/кг (не более 200 мг), затем 1,5 мг/кг 1 раз в сутки (не более 100 мг)	Нет	Препарат выбора для эмпирической и целенаправленной терапии ИК
Каспофунгин	взрослые в/в в 1-е сутки 70 мг, затем по 50 мг 1 раз в сутки  дети в/в в 1-е сутки 70 мг/м <sup>2</sup> , затем 50 мг/м <sup>2</sup> 1 раз в сутки	Да	Препарат выбора для эмпирической и целенаправленной терапии ИК.
Микафунгин	взрослые в/в 100 мг 1 раз в сутки  дети с массой тела < 40 кг в/в 2 мг/кг 1 раз в сутки дети с массой тела > 40 кг в/в 100 мг 1 раз в сутки	Да	Препарат выбора для эмпирической и целенаправленной терапии ИК.

	Вориконазол	<p>взрослые в/в в 1-е сутки 6 мг/кг 2 раза, затем по 4 мг/кг 2 раза в сутки</p> <p>дети с 2 до 12 лет в/в в 1-е сутки 9 мг/кг 2 раза в сутки, затем 8 мг/кг 2 раза в сутки</p>	Да	<p>Препарат выбора для лечения аспергиллеза. ИК, вызванный чувствительным и к вориконазолу <i>Candida</i> spp., менингит и эндофтальмит, де-эскалационная терапия</p>
	Флуконазол	<p>взрослые в/в или п/о в 1-е сутки 12 мг/кг, затем 6 мг/кг в сутки</p> <p>дети в/в или п/о в 1-е сутки 12 мг/кг, затем 6 мг/кг в сутки</p>	Да	<p>Невозможность назначения эхинокандинов, возбудитель – <i>C. albicans</i> или другие чувствительные к флуконазолу <i>Candida</i> spp., менингит и эндофтальмит, де-эскалационная терапия</p>
	Липосомальный амфотерицин В	<p>взрослые в/в 3-10 мг/кг/сутки</p> <p>дети старше 1 месяца в/в 3-10 мг/кг/сутки</p>	Да	<p>Лечение ИК при неэффективности, токсичности или недоступности эхинокандинов</p>
	Липидный комплекс амфотерицина В	<p>взрослые в/в 5 мг/кг/с</p> <p>дети в/в 5 мг/кг/с</p>	Да	<p>Лечение ИК при неэффективности, токсичности или недоступности эхинокандинов</p>



**Приложение А.3.8. Дозирование антимикробных препаратов у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью [65]**

АМП	Изменение дозировки при клиренсе креатинина			Необходимость в изменении дозировки при недостаточности функции печени	ИНД/ИГД (интермиттирующий гемодиализ)	CRRT /НЗПТ (непрерывная ЗПТ)
	> 50 мл/мин	10-50 мл/мин	<10 мл/мин			
<b>Пенициллины</b>						
Ампициллин/сульбактам	100% дозы каждые 6-8 ч	100% дозы каждые 12 ч	100% дозы каждые 24-48 ч	-	1,5 – 3 г каждые 12–24 ч ежедневно, в дни ИГД после сеанса	3 г каждые 6–8 ч
Пиперациллин/тазобактам	100% дозы каждые 6 часов	60-70% дозы каждые 6 часов	60-70% дозы каждые 8 часов	-	2,25 г каждые 12 ч. Тяжелые инфекции: 2,25 г каждые 8 часов	Длительная инфузия: 4,5 г каждые 8 ч длительность введения 4 часа
<b>Цефалоспорины</b>						
Цефепим/сульбактам	100% дозы каждые 12 ч	100% дозы каждые 16-24 ч	100% дозы каждые 24-48 ч	-	0.5–1 г каждые 24 ч ежедневно, но в дни ИГД после сеанса альтернативная схема: 2 г - вводить только после ИГД	2 г нагрузочная, затем 1г каждые 8 ч (длительность введения 4 часа)
Цефоперазон/сульбактам	100% дозы каждые 12 ч	50% дозы каждые 12 ч	25% дозы каждые 12 ч	+		
Цефотаксим/сульбактам	100% дозы каждые 6 ч	100% дозы каждые 8-12 ч	100% дозы каждые 24 ч	-	начальная доза 2 г (макс. доза 3 г); поддерживающая доза 1 г каждые 12 ч (макс. доза 1,5 г каждые 12 ч), в день ИГД - после процедуры	2 г каждые 12 ч (каждые 6 ч для пациентов с тяжелой инфекцией)
Цефтазидим/авибактам	100% дозы каждые 8-12 ч	50-75% дозы каждые 12-24 ч	25-50% дозы каждые 24-48 ч	-	1 г каждые 24–48 ч ежедневно, но в дни ИГД после сеанса	1.25 г каждые 8 ч 2.5 г каждые 8 ч
Цефтолазан/тазобактам				-	750 мг нагрузочная доза,	1,5 – 3 г в/в каждые 8 ч

					затем поддерживающая доза 150 мг каждые 8 ч	
Карбапенемы						
Имипенем	100% дозы каждые 6 ч	50% дозы каждые 8-12 ч	25-50% дозы каждые 12 ч	-	250-500 мг каждые 12 ч	1 г нагрузочная доза, затем поддерживающая 500 мг каждые 6 ч
Меропенем	100% дозы каждые 6 часов	50% дозы каждые 12 ч	50% дозы каждые 24 ч	-	1 г каждые 24 ч ежедневно, в день ИГД вводить после сеанса	2 г каждые 12 ч
Дорипенем	100% дозы каждые 8 ч	50% дозы каждые 8 ч	50% каждые 12 ч	-	Нагрузочная доза: 0,5 г каждые 12 ч Поддерживающая: 0,5 г каждые 24 ч	Нагрузочная 1,5-2 г, затем поддерживающая 1 г каждые 8 ч
Монобактамы						
Азтреонам	100% каждые 8-12 ч	Нагрузочная доза 100%, затем 50% нагрузочной дозы каждые 6-12 ч	Нагрузочная доза 50%, затем 25% нагрузочной дозы каждые 6-12 ч	+	1 г каждые 24 ч, тяжелые инфекции/менингит: 1 г каждые 12 ч	2 г нагрузочная доза, затем поддерживающая 1 г каждые 8 ч или 2 г каждые 12 ч
Аминогликозиды						
Амикацин	Нагрузочная доза, затем 50-90% нагрузочной дозы каждые 12-24 ч	Нагрузочная доза, затем 10-50% нагрузочной дозы каждые 24-72 ч	Нагрузочная доза, затем 10% нагрузочной дозы каждые 72-96 ч	-	5 – 7.5 мг/кг только после ИГД	10 мг/кг нагрузочная, затем поддерживающая 7.5 мг/кг каждые 24–48 ч. Тяжелые инфекции/множественная лекарственная устойчивость: 25 мг/кг каждые 48 ч
Гентамицин	Нагрузочная доза, затем 80-90% нагрузочной дозы каждые 8-12 ч	Нагрузочная доза, затем 35-80% нагрузочной дозы каждые 12 ч или 60-	Нагрузочная доза, затем 10-35% нагрузочной дозы каждые 12 ч или 20-	-	Грам (-): 2 мг/кг нагрузочная доза, затем поддерживающая 1.5 мг/кг после ИГД. Грам (+) : 1 мг/кг каждые 48–72 ч; рассмотреть	Грам (-): 1.5 – 2.5 мг/кг каждые 24–48 ч Грам (+): 1 мг/кг каждые 24 ч, затем по концентрации

		90% дозы каждые 24 ч	60% дозы каждые 24 ч		возможность повторной дозировки, когда уровень <1 мкг/л	
Тобрамицин	Нагрузочная доза, затем 80- 90% нагрузочной дозы каждые 8-12 ч	Нагрузочная доза, затем 35-80% нагрузочной дозы каждые 12 ч или 60- 90% каждые 24 ч	Нагрузочная доза, затем 10-35% нагрузочной дозы каждые 12 ч или 20- 60% каждые 24-48 ч	-	Начальная доза 120-160 мг (для тяжелых инфекций 2-3 мг/кг) Поддерживающая доза 120-160 мг только после диализа (1,5 мг/кг). Контроль уровня во время курса (непосредственно перед диализом). Поддерживающая доза обычно вводится в день диализа после процедуры.	Начальная доза 160-240 мг (2-3 мг/кг) Поддерживающая доза 120 мг (1,5-2,5 мг/кг) каждые 24-48 ч или как только концентрация <3-5 мг / л.
Тетрациклины						
Тетрациклин	100% дозы каждые 6 ч	100% дозы каждые 12- 24 ч	250 мг 4 раза в день	Не применяется	250 мг 4 раза в день	250 мг 4 раза в день
Хинолоны/Фторхинолоны						
Левифлоксацин	100% дозы каждые 12- 24 ч	Нагрузочная доза, затем 50% дозы каждые 24 ч	Нагрузочная доза, затем 25% дозы каждые 24 ч	-	Начальная доза 500-750 мг. Поддерживающая доза 250 мг каждые 24 ч (давать в день после диализа)	Начальная доза 500-750 мг. Поддерживающая доза 500-750 мг каждые 24 ч
Моксифлоксацин	100% дозы каждые 24 ч	100% каждые 24 ч	100% каждые 24 ч	+	400 мг каждые 24 ч	400 мг каждые 24 ч
Гликопептиды						
Ванкомицин	> 80 мл/мин – 100% дозы каждые 6-12 ч, 50-80 мл/мин –	100% дозы 1 раз в каждые 3-7 дней	100% дозы 1 раз в каждые 7-14 дней	-	15-20 мг/кг x 1 р/сут., затем повторная доза в соответствии с алгоритмом	20 мг/кг x 1 р/сут., затем 15 мг/кг каждые 24 ч или в виде 24-часовой непрерывной инфузии

	100% дозы 1 раз в каждые 24-72 ч					
Линкозамиды						
Клиндамицин	100% дозы каждые 6 ч	100% дозы каждые 6 ч	100% дозы каждые 6 ч	+	600–900 мг каждые 8 ч При в/в введении – вводить медленно	600–900 мг каждые 8 ч При в/в введении – вводить медленно
Оксазолидиноны						
Линезолид	100% дозы каждые 12 ч	100% дозы каждые 12 ч	100% дозы каждые 12 ч	+	600 мг каждые 12 ч Около 30% дозы выводится при 3-часовом гемодиализе	600 мг каждые 12 ч
Нитроимидазолы						
Метронидазол	100% дозы каждые 6-8 ч	100% дозы каждые 8 ч	50% дозы каждые 8-12 ч	+	500 мг каждые 8 ч	500 мг каждые 6–8 ч
Сульфаниламиды и ко-тримоксазол						
Сульфаниламиды и ко-тримоксазол	100% дозы каждые 24 ч	50% дозы каждые 24 ч	30 мг/кг 2 раза в день	Не применяются	5-8 ампул (400 мг/80 мг каждая) каждые 24 ч (в день ИГД после процедуры)	5-10 ампул (400/80 мг каждая) каждые 12 ч
Противогрибковые препараты						
Амфотерицин В	100% дозы каждые 24 ч	100% дозы каждые 24 ч	100% дозы каждые 36 ч	Не применяется	3 – 5мг/кг/день	3 – 5мг/кг/день
Итраконазол	100% дозы каждые 12-24 ч	100% дозы каждые 12-24 ч	50-100% дозы каждые 12-24 ч	+	100% дозы каждые 12-24 ч	100% дозы каждые 12-24 ч
Кетоконазол	100% дозы каждые 12-24 ч	100% дозы каждые 12-24 ч	100% дозы каждые 12-24 ч	Не применяется	100% дозы каждые 24 ч	Не выводится диализом, дозировать как при нормальной функции почек
Флуконазол	100% дозы каждые 24 ч	50% дозы каждые 24 ч	50% дозы каждые 24 ч	+	Дозирование по показаниям; 200 – 800 мг только после сеанса ИГД	Если обычная доза составляет 200 мг в день, то используйте 400 мг в день. Если 400 мг в день, то 800 мг

						каждые 24 ч в 1-2 приема. Если 800 мг в день, то 1200 мг каждые 24 ч в 2 приема
--	--	--	--	--	--	---

ПРОЕКТ

**Приложение А.3.10. Стадии острого почечного повреждения (по KDIGO)**

<b>Стадии почечного повреждения</b>	<b>Креатинин плазмы</b>	<b>Критерии мочеотделения (темп диуреза)</b>
<b>I</b>	В 1,5 - 1,9 раз выше исходного, или увеличение на 0,3 мг/дл ( $\geq 26$ мкмоль/л)	<0,5 мл/кг/час 6-12 часов
<b>II</b>	В 2 – 2,9 раз выше исходного	<0,5 мл/кг/час $\geq 12$ часов
<b>III</b>	В 3 раза выше исходного, или повышение $\geq 4,0$ мг/дл (353,6 мкмоль/л), или начало ЗПТ, или у пациентов <18 лет снижение сбалансированной скорости клубочковой фильтрации до <35 мл/мин на 1,73 м <sup>3</sup>	<0,3 мл/кг/час $\geq 24$ часа, или анурия $\geq 12$ часов

**Приложение А.3.9. Абсолютные и относительные показания для начала заместительной почечной терапии при остром повреждении почек**

<b>Показатель</b>	<b>Характеристика</b>	<b>Абсолютное/ относительное</b>
<b>Метаболические нарушения</b>	Мочевина >27 ммоль/л	Относительное
	Мочевина >35,7 ммоль/л	Абсолютное
	Гиперкалиемия >6 ммоль/л	Относительное
	Гиперкалиемия >6 ммоль/л и электрокардиографические изменения	Абсолютное
	Диснатриемия	Относительное
	Гипермагниемия >4 ммоль/л с анурией и отсутствием глубоких сухожильных рефлексов	Абсолютное
<b>Ацидоз</b>	pH > 7,15	Относительное
	pH < 7,15	Абсолютное
	Лактатацидоз на фоне приема метформина	Абсолютное
	KDIGO, 2 стадия	Относительное
	KDIGO, 3 стадия	Относительное
<b>Гиперволемиа</b>	Чувствительная к диуретикам	Относительное
	Нечувствительная к диуретикам	Абсолютное

## Приложение Б. Алгоритмы действий врача

### Приложение Б.1. Скрининг при подозрении на сепсис и септический шок вне ОРИТ

<b>Последовательность действий при подозрении НА СЕПСИС И СЕПТИЧЕСКИЙ ШОК</b>
Шаг 1. <i>Вне стационара и вне ОРИТ (OAP)</i> . Скрининг вероятности сепсиса с помощью шкалы Quick SOFA (qSOFA, прил. В.2): По одному баллу за каждый пункт: 1. Частота дыхания $\geq 22$ в минуту 2. Изменение сознания - шкала комы Глазго менее 15 3. Систолическое артериальное давление $\leq 100$ мм рт.ст.
Шаг 2. При наличии очага инфекции и оценке состояния по шкале qSOFA $\geq 2$ баллов <ul style="list-style-type: none"><li>вне стационара – госпитализация в медицинскую организацию,</li><li>в любом профильном отделении стационара – консультация врачом-анестезиологом-реаниматологом</li></ul>
Шаг 3. При подтверждении подозрения на связь органных нарушений с наличием явного или предполагаемого очага инфекции госпитализация в ОРИТ
Шаг 4. Продолжение скрининга сепсиса и септического шока по алгоритму (прил. Б.2)

### Приложение Б.2. Скрининг при подозрении на сепсис и септический шок в ОРИТ

<b>Последовательность действий при подозрении на сепсис и септический шок в ОРИТ</b>
Шаг 1. <b>Оценка клинических показателей:</b> <b>Оценка системы дыхания:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Пройодимость дыхательных путей</li><li>Частота дыхания</li><li>Пульсоксиметрия</li></ul> <b>Оценка системы кровообращения</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Частота сердечных сокращений, артериальное давление</li><li>Состояние кожных покровов (температура, цвет, симптом белого пятна)</li><li>Центральное венозное давление</li></ul> <b>Оценка системы выделения</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Диурез</li></ul>
Шаг 2. <b>Лабораторный скрининг</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Газовый состав крови и КОС</li><li>Лактат артериальной крови</li><li>Общий анализ крови с обязательной оценкой:<ul style="list-style-type: none"><li>Билирубин</li><li>Креатинин</li></ul></li></ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Тромбоциты</li> <li>• Лейкоциты и лейкоцитарная формула</li> <li>• Прокальцитонин</li> </ul>
Шаг 3. <b>Оценка выраженности ССВР и органной дисфункции по SOFA (гл. 2.1, 2.2, прил. В.1)</b>
Шаг 4. <b>Диагностика септического шока по критериям:</b> - использование вазопрессоров (норадреналина, адреналина) для поддержания среднего артериального давления $\geq 65$ мм рт.ст. (+), лактат артериальной крови $> 2$ ммоль/л, несмотря на адекватное восполнение объёма циркулирующей крови
Шаг 5. <b>Поиск вероятного источника сепсиса с использованием методов визуализации (прил. А.3.2.)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Голова, шея (абсцесс мозга/менингоэнцефалит, флегмона шеи/нисходящий медиастинит)</li> <li>• Грудная полость (пневмония, эмпиема плевры, медиастинит, инфекционный эндокардит)</li> <li>• Брюшная полость (перфорация ЖКТ/перитонит, абсцесс, холецистит/холангит)</li> <li>• Забрюшинное пространство (инфицированный панкреонекроз)</li> <li>• Уроинфекция (пиелонефрит, обструктивные инфекции мочевыводящих путей)</li> <li>• Кожа и мягкие ткани (некротические инфекции кожи и мягких тканей)</li> </ul>
Шаг 6. <b>Посев крови, бактериоскопия</b> (окраска по Граму) всех доступных для исследования биологических жидкостей (кровь, мокрота, моча, +/-спинномозговая жидкость, +/-плевральный выпот, +/-пунктат и др.)
Шаг 7. При подтверждении диагноза сепсис или невозможности его снятия <b>проведение интенсивной терапии</b> по алгоритму (прил. Б.3)
Шаг 8. <b>Исключение других причин развития критического состояния</b> (при отсутствии очевидных данных за наличие очага инфекции)
Шаг 9. <b>Динамическое наблюдение: повторный скрининг на сепсис, септический шок, оценка эффективности проводимой терапии</b>

### Приложение Б.3. Алгоритм интенсивной терапии при сепсисе и септическом шоке

<b>Алгоритм интенсивной терапии при СЕПТИЧЕСКОМ ШОКЕ</b>
<p><b>Поддержание газообмена в легких (гл. 3.5):</b></p> <p>При необходимости поддержания проходимости дыхательных путей – интубация трахеи</p> <p>При острой дыхательной недостаточности: ингаляция кислорода, при необходимости другие методы респираторной поддержки</p> <p><b>Поддержание кровообращения (гл. 3.3. и 3.4):</b></p> <p>Стартовая инфузионная терапия: растворы кристаллоидов 30 мл/кг (отдавать приоритет максимально сбалансированным растворам)</p> <p>Норадреналин: поддерживать начальное целевое среднее артериальное давление на уровне 65 мм рт. ст. При неэффективности терапии добавить адреналин</p>



При присоединении сердечной дисфункции со стойкой гипоперфузией несмотря на адекватные объем циркулирующей крови и артериальное давление, перейти на комбинацию норадреналина с добутамином либо только на адреналин

**Целевые показатели:**

САД 65 мм рт.ст. и более

Лактат < 2 ммоль/л

**Антимикробная терапия (гл. 3.2)**

Неотложное назначение антибиотика широкого спектра действия, предпочтительно в течение 1 часа после установления диагноза или подозрения на развитие септического шока (**алгоритм Б.4**)

Проведение ежедневной оценки возможности де-эскаляции антимикробной терапии вместо использования курсов антимикробной терапии фиксированной продолжительности

**Устранение источника сепсиса (гл. 3.1)**

Выявление или исключение конкретного анатомического диагноза инфекции, требующего экстренного контроля источника

Выполнение 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 (гл. 3.6):**

- рассмотреть целесообразность применения методов экстракорпоральной гемокоррекции для уменьшения выраженности воспалительного ответа и интоксикации
- использовать продолжительную заместительную почечную терапию при наличии показаний (**прил. А.3.9**)

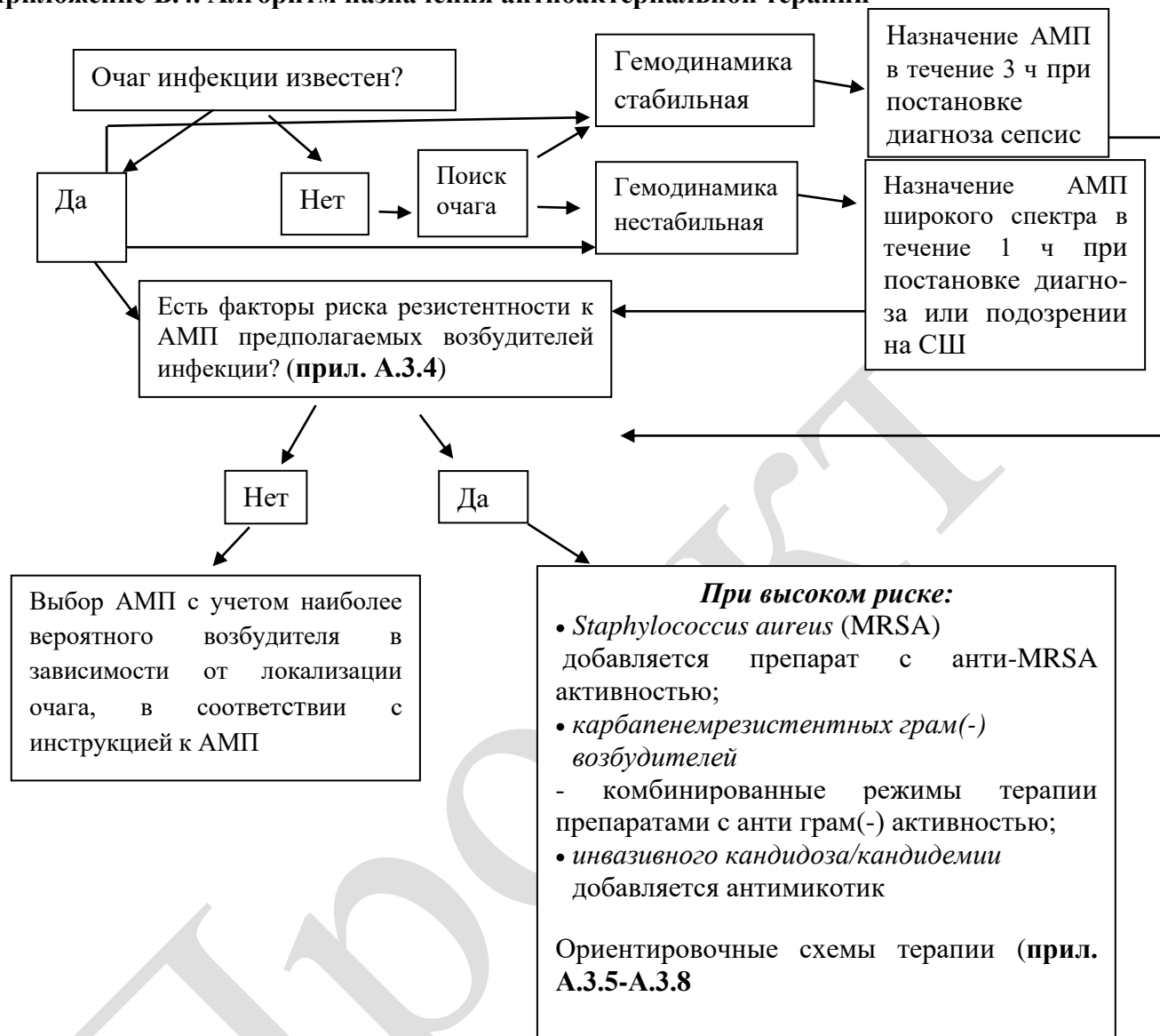
**Профилактика венозной тромбоземболии:** низкомолекулярные гепарины (гл. 3.8)

**Профилактика стрессовых язв:** ингибиторы протонной помпы или антагонисты H<sub>2</sub>-рецепторов (гл. 3.9)

**Питание:** предпочтительно энтеральное (гл. 3.10)

**Седация у пациентов на ИВЛ:** неглубокая с ежедневным пробуждением и оценкой сознания. Анальгезия (при необходимости её обеспечения) должна предшествовать седации (гл. 3.12).

#### Приложение Б.4. Алгоритм назначения антибактериальной терапии



**Приложение В. Шкалы оценки и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях**

**Приложение В.1. Шкала SOFA**

Показатель	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла	4 балла
<b>Оксигенация</b>					
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	Более 400	Менее 400	Менее 300	Менее 200 с респираторной поддержкой	Менее 100 с респираторной поддержкой
<b>Коагуляция</b>					
Тромбоциты, x 10 <sup>3</sup> /мм <sup>3</sup>	Более 150	Менее 150	Менее 100	Менее 50	Менее 20
<b>Печень</b>					
Билирубин, мкмоль/л	20	20 - 30	33 - 101	102 - 204	> 204
<b>Сердечно-сосудистая система</b>					
Гипотензия	АДср более 70 мм рт.ст.	АДср. менее 70 мм рт. ст.	Допамин менее 5, или добутамин (любая доза)	Допамин 5 - 15, или адреналин < 0,1 или норадреналин < 0,1	Допамин > 15, или адреналин > 0,1 или норадреналин > 0,1
<b>Центральная нервная система</b>					
Показатель шкалы комы Глазго, балл	15	13 - 14	10 - 12	6 - 9	< 6
<b>Выделительная функция</b>					
Креатинин, мг/дл, ммоль/л или Диурез	Менее 1,2 (110)	1,2 - 1,9 (110 - 170)	2,0 - 3,4 (171 - 299)	3,5 - 4,9 (300 - 440)  < 500 мл/сут	Более 4,9 (440)  < 200 мл/сут

**Примечания:**

- дисфункция каждого органа оценивается отдельно в динамике;
- PaO<sub>2</sub> в мм.рт. ст и FiO<sub>2</sub> в % 0,21-1;
- адренергические препараты назначены как минимум на 1 час в дозе мкг/кг в минуту;
- среднее АД в мм рт.ст. = (АДсист. в мм рт.ст.) + 2(АДдиаст. в мм рт.ст.)/3;
- 0 баллов – норма, 4 балла – наибольшее отклонение от нормального значения.

Общий балл SOFA = сумма баллов всех 6 параметров. Чем больше балл, тем больше дисфункция органа и тем больше множественная органная дисфункция.

## Приложение В.2. Шкала qSOFA

Показатель	qSOFA, баллы
Снижение АД (АД систолическое $\leq 100$ мм рт ст)	1
Увеличение частоты дыхания ( $\geq 22$ дыханий/мин)	1
Нарушение сознания (по шкале Глазго $< 15$ )	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 В.3. Шкала оценки вероятности развития ДВС и септической коагулопатии Международного общества тромбозов и гемостаза [395]

Показатель	Балл	Значения	
		ДВС	Сепсис-индуцированная коагулопатия
Уровень тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	2	$< 50$	$< 100$
	1	$\geq 50, < 100$	$\geq 100, < 150$
Повышение уровня фибрин-зависимых маркеров (в т.ч. Д-димера, продуктов распада фибрина)	3	значительное повышение	-
	2	умеренное повышение	-
Протромбиновое время, сек.	2	$\geq 6$	$> 1,4$
	1	$\geq 3, < 6$	$> 1,2, \leq 1,4$
Уровень фибриногена, г/л	1	$< 1$	-
Балл по шкале SOFA	2	-	$\geq 2$
	1	-	1
Общий балл		$\geq 5$	$\geq 4$