



САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОЕ
ОБЩЕСТВО СПЕЦИАЛИСТОВ ПО СЕПСИСУ

**Клинические рекомендации
по диагностике и лечению
тяжелого сепсиса и септического шока
в лечебно-профилактических организациях
Санкт-Петербурга**

Санкт-Петербург
2016

**Настоящие рекомендации подготовлены членами
Региональной общественной организации
«Санкт-Петербургское общество специалистов по сепсису»**

Н. А. Бубнова — определения сепсиса, хирургическая санация очага
Л. П. Зуева — эпидемиология сепсиса, определения понятия
А. С. Колбин — клиническая фармакология, доказательная медицина
Е. Н. Колосовская — эпидемиология сепсиса, определения понятия
В. М. Луфт — нутритивно-метаболическая терапия
Н. Р. Насер — ответственный редактор раздела антимикробная терапия.
Раздел подготовлен совместно с Межрегиональной общественной организацией «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов»: С. В. Яковлев, В. Б. Белобородов, Д. А. Попов, М. П. Суворова
С. В. Сидоренко — клиническая микробиология, антимикробная терапия.
Н. С. Багирова, Н. В. Дмитриева — «Инструкция для медперсонала отделения по забору крови для микробиологического исследования (Диагностика бактериемии)» Приложение 3.
М. В. Сурков — ответственный редактор раздела «Интенсивная терапия», материалы обсуждены членами Региональной общественной организации «Научно-практическое общество анестезиологов и реаниматологов Санкт-Петербурга».
Авторский коллектив раздела «Интенсивная терапия»:
Д. А. Аверьянов, Ю. С. Александрович, В. С. Афончиков, В. А. Волчков, Н. А. Воробьева, В. А. Глущенко, А. И. Грицан, А. Е. Карелов, М. Ю. Киров, А. Г. Климов, В. А. Корячкин, К. М. Лебединский, И. Н. Лейдерман, А. У. Лекманов, В. М. Луфт, В. А. Мазурок, Е. П. Макаренко, Э. М. Николаенко, К. В. Пшениснов, С. В. Свиридов, А. А. Солодов, Е. Ю. Струков, Е. В. Суборов, М. В. Сурков, А. Н. Усков, А. Д. Халиков, К. Н. Храпов, Б. Н. Шах, А. Е. Шестопалов, И. В. Шлык, А. И. Ярошецкий
М. В. Захаров — интенсивная терапия, экстракорпоральная детоксикация
О. Б. Чернышев — ответственный редактор раздела «Хирургическая санация очага, некротизирующие формы инфекции» материалы подготовлены авторами: М. В. Гринев, Н. А. Бубнова, С. А. Шляпников, М. А. Шатиль, В. Н. Демин, Л. Г. Акинчиц, И. В. Авдошин, О. Б. Чернышев
С. А. Шляпников — ответственный редактор
А. В. Щеголев — ответственный редактор

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	5
Глава 1 Методология составления клинических рекомендаций (протоколов лечения). Основные понятия и принципы доказательной медицины	7
Глава 2 Основные понятия.....	13
Глава 3 Диагностика сепсиса	19
Глава 4 Основные направления терапии тяжелого сепсиса и септического шока.....	22
<i>Раздел 4.1</i> <i>Хирургическая санация очага.</i> <i>Принципы «Контроля за источником</i> <i>инфекционного процесса»</i>	23
<i>Раздел 4.2</i> <i>Антибактериальная терапия.</i> <i>Основные возбудители септических реакций.....</i>	33
<i>Раздел 4.3</i> <i>Основные направления интенсивной терапии</i> <i>тяжелого сепсиса и септического шока</i>	53
Приложения	75

*Настоящие рекомендации обсуждены и утверждены
на собрании РОО «Санкт-Петербургское общество
специалистов по сепсису», состоявшегося в рамках
«Санкт-Петербургского септического форума 2016»
14 сентября 2016 года.*

Введение

Исторически знаковой вехой в лечении больных с септическими реакциями в Российской Федерации стал 2007 год. Приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 19.10.2007 № 659 был утвержден первый в России «Стандарт оказания медицинской помощи больным стрептококковой септициемией, другой септициемией, кандидозной септициемией (при оказании специализированной помощи)». Было рекомендовано руководителям специализированных медицинских учреждений использовать стандарт при оказании специализированной помощи. Однако, рекомендательный характер стандарта, отсутствие соответствующего материального обеспечения в лечебно-профилактических организациях не позволили обеспечить его адекватное применение в клинической практике.

В это же время, в Санкт-Петербурге под руководством Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга была разработана и создана система оказания помощи пациентам с тяжелым сепсисом. Организационно на базе Санкт-Петербургского НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе был развернут «Городской центр по лечению тяжелого сепсиса» (Распоряжение Комитета по здравоохранению № 393 от 16.08.2007 г.), разработаны и приняты медико-экономические стандарты, обеспечивающие материальную возможность лечения пациентов с септическими реакциями в качестве пилотного проекта. Тщательный анализ лечения больных по разработанным МЭСам в период пилотного проекта 2008–2010 гг. позволил их радикально переработать и распространить на 12 ЛПУ Санкт-Петербурга. В период 2013–2015 годов в Санкт-Петербурге было пролечено

более 4000 пациентов с тяжелым сепсисом. Переход в настоящее время на использование «Клинико-статистических групп» для оплаты больных с сепсисом, которые должны базироваться на клинических рекомендациях, выход ГОСТ Р-56034-2014 «КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ (ПРОТОКОЛЫ ЛЕЧЕНИЯ) Общие положения», определяющий основные принципы разработки и функционирования клинических рекомендаций на региональном уровне, а также устоявшаяся и доказавшая свою эффективность система финансирования лечения пациентов с септическими реакциями в Санкт-Петербурге определили необходимость разработки и принятия настоящих рекомендаций.

В основу настоящих протоколов были положены международные рекомендации «Surviving Sepsis Campaign 2012». Были проанализированы и учтены национальные рекомендации, принятые в Германии, Нидерландах, Японии, Дании, Египте, Бразилии, а также принятый в 2007 году федеральный «Стандарт оказания медицинской помощи больным стрептококковой септицемией, другой септицемией, кандидозной септицемией (при оказании специализированной помощи)», рекомендации «Российской ассоциации специалистов по хирургическим инфекциям», опыт работы «Городского центра по лечению тяжелого сепсиса» Санкт-Петербурга, ЛПО Санкт-Петербурга, оказывающих помощь этой категории пациентов. Были учтены результаты исследований использования антибактериальных препаратов в ЛПО Санкт-Петербурга и аудит лечения больных с тяжелым сепсисом, проведенные по инициативе и при активном содействии Территориального фонда обязательного медицинского страхования Санкт-Петербурга.

Созданная в 2015 году Региональная общественная организация «Санкт-Петербургское общество специалистов по сепсису» одной из основных своих уставных задач считает разработку и внедрение в клиническую практику ЛПО Санкт-Петербурга протоколов диагностики и лечения сепсиса на основе современных достижений в этой области медицины.

Глава 1

Методология составления клинических рекомендаций (протоколов лечения). Основные понятия и принципы доказательной медицины

При подготовке настоящих клинических рекомендаций (протоколов лечения) использовали методологию систематического анализа литературы. Полученную информацию оценивали с позиций доказательной медицины. В основном использовали шкалу уровней доказательности и шкалу уровня убедительности доказательств. Дополнительно учитывали так же классификацию GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). Каждый эксперт работал с данными самостоятельно (рис.1). Затем, согласование данных проводили консенсусом, в случае разногласий применяли голосование с применением формальной методик по технике Дельфи (достижение консенсуса между экспертами в виде 2 раундов при 85% согласии). Диаграмма процесса отбора информации представлена на рис. 1.

Уровни доказательности: I-a — доказательство на основе мета-анализа рандомизированных клинических исследований (РКИ); I-b — доказательство на основе, по крайней мере, одного РКИ; II — доказательство на основе, по крайней мере, одного хорошо спланированного контролируемого исследования без рандомизации; III — доказательство на основе хорошо спланированного не экспериментального описательного исследования,

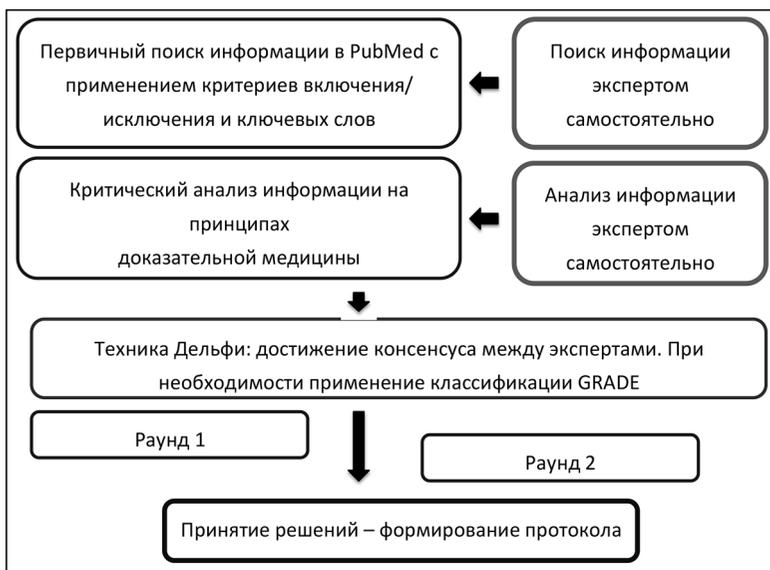


Рис.1. Методология составления протокола

такого как сравнительное исследование, исследование корреляции и исследования «случай-контроль»; IV — доказательство на основе отчета экспертного комитета или точки зрения или клинического опыта уважаемых авторитетов (не основанных на критериях доказательной медицины).

Уровни убедительности доказательств: А — Доказательства убедительны: есть веские доказательства предлагаемому утверждению; В — Относительная убедительность доказательств: есть достаточно доказательств в пользу того, чтобы рекомендовать данное предложение; С — Достаточных доказательств нет: имеющихся доказательств недостаточно для вынесения рекомендации, но рекомендации могут быть даны с учетом иных обстоятельств.

Однако, указанная классификация имеет некоторые недостатки: неявные суждения о том, какие результаты клиниче-

Таблица 1.1.

Шкала уровня убедительности доказательств клинических исследований [Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). выпуск XIV, 2013. Под общей редакцией А. Г. Чучалина. — М.: Эхо, 2013. — 996 с.].

Шкала	Уровень убедительности доказательств	Соответствующие виды исследований
A	<u>Доказательства убедительны</u> : есть веские доказательства предлагаемому утверждению.	<ul style="list-style-type: none"> — Высококачественный систематический обзор, мета-анализ; — Большие РКИ с низкой вероятностью ошибок и однозначными результатами.
B	<u>Относительная убедительность доказательств</u> : есть достаточно доказательств в пользу того, чтобы рекомендовать данное предложение.	<ul style="list-style-type: none"> — Небольшие РКИ с неоднозначными результатами и средней или высокой вероятностью ошибок; — Большие перспективные сравнительные, но нерандомизированные исследования; — Качественные ретроспективные исследования на больших выборках больных с тщательно подобранными группами сравнения.
C	<u>Достаточных доказательств нет</u> : имеющихся доказательств недостаточно для вынесения рекомендации, но рекомендации могут быть даны с учетом иных обстоятельств.	<ul style="list-style-type: none"> — Ретроспективные сравнительные исследования; — Исследования на ограниченном числе больных или на отдельных больных без контрольной группы — Личный неформализованный опыт экспертов

ских исследований имеют важное значение, каково качество доказательств для каждого изучаемого клинического исхода, каково общее качество доказательств, каков баланс между пользой и вредом, каковы затраты и дополнительные преимущества рекомендации; в качестве основных суждений о качестве доказательств часто используется только дизайн исследований и не учитываются важные клинические исходы или другие факторы, такие как дозозависимый эффект, публикационная систематическая ошибка, степень повторяемости основного результата или влияние плацебо на результат исследования; общий вывод о доказательности клинической рекомендации основывается на фактах положительного влияния изучаемого средства без учета низкоуровневых дизайнов исследований, в которых могут быть представлены убедительные альтернативные данные в отношении значимых клинических исходов; часто не учитывается баланс польза/вред и возможные особые условия использования рассматриваемого вмешательства; часто не рассматриваются прямо соотношение между преимуществами рекомендаций для здоровья и стоимостью их использования; процесс обобщения доказательств не имеет единого алгоритма и прозрачности; рекомендации часто используются локально из-за трудностей в понимании различных систем градации качества клинических рекомендаций, что снижает эффективность работы экспертов и не позволяет расширить международное сотрудничество в различных отраслях медицины.

С целью минимизировать недостатки применяли классификацию GRADE (таблица 1.2).

При разработке клинических рекомендаций в области противомикробной антимикробной терапии крайне важным является учет локальных данных. В настоящих рекомендациях были использованы данные двух исследований резистентности и фармакоэпидемиологии противомикробных средств в Санкт-Петербурге за 2013–2015 гг.: «Формирование системы наблюдения за распространением антибиотикорезистент-

Таблица 1.2.
Шкала GRADE [Guyatt G., Oxman A., Akl E., et al.]

Дизайн	Качество доказательности	Снижают если	Повышают если
РКИ	высокое	Риск систематических ошибок 1 — серьезный риск 2 — очень серьезный	Величина эффекта + 1 — большая + 2 — очень большая Зависимость доза-эффект + 1 — есть градиент
	среднее	Несоогласованность 1 — серьезный риск 2 — очень серьезный	Найден эффект конфаундинг факторов + 1 — конфаундинг вызывает снижение эффекта
Наблюдательные исследования	низкое	Непрямое измерение 1 — серьезный риск 2 — очень серьезный	+1 — конфаундинг предполагает «ложный результат» при отсутствии эффекта лечения
	очень низкое	Неточность 1 — серьезный риск 2 — очень серьезный Публикационные ошибки 1 — серьезный риск 2 — очень серьезный	

ности среди ведущих возбудителей госпитальных инфекций в отделениях реанимации и интенсивной терапии медицинских организаций Санкт-Петербурга у лиц, застрахованных по обязательному медицинскому страхованию. Оценка обоснованности и адекватности назначения антибактериальных препаратов в стационарах Санкт-Петербурга»; «Получение данных о назначении антибактериальных препаратов новорожденным и беременным женщинам в Санкт-Петербурге с учетом распространения антибиотикорезистентности ведущих возбудителей инфекционных заболеваний в Санкт-Петербурге и создание рекомендаций по адекватной антибиотикотерапии у беременных женщин и новорожденных детей».

Глава 2

Основные понятия

Определение септических реакций

Определения основных понятий: инфекции, различные формы септических реакций, критерии их диагностики и классификация были сформулированы в результате работы Согласительной конференции Американской ассоциации пульмонологов и Общества специалистов критической медицины — АССР/SCCM, которая состоялась в 1991 г. в Чикаго. В соответствии с этими документами принято выделять: (таблица 2.1)

Согласно определению, принятому на конференции АССР/SCCM и на «Калужской (2004) Российской ассоциации специалистов по хирургическим инфекциям (РАСХИ)», Сепсис — это патологический процесс, в основе которого лежит реакция организма в виде генерализованного (системного) воспаления на инфекцию различной природы (бактериальную, вирусную, грибковую). Сепсис — одна из форм такой реакции, при которой как минимум два симптома Синдрома Системной Воспалительной Реакции (ССВР) развиваются в ответ на локальный инфекционный процесс. Локальное воспаление, сепсис, тяжелый сепсис и септический шок — это различные формы выраженности воспалительной реакции организма на инфекционный процесс.

Тяжелый сепсис и септический шок (СП) являются наиболее тяжелыми формами такой реакции и сопровождаются нарушением функций дистантных от основного инфекционно-воспалительного процесса систем и органов.

Таблица 2.1.

Основные понятия и определения Патологический процесс	Клинико- лабораторные признаки
Синдром системной воспалительной реакции (ССВР) — системная реакция организма на воздействие различных сильных раздражителей (инфекция, травма, операция и др.)	Характеризуется сочетанием двух 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 ($\text{PaCO}_2 \leq 32 \text{ мм.рт.ст.}$) — Число лейкоцитов в крови $> 12 \times 10^9/\text{л}$ или $< 4 \times 10^9/\text{л}$, или незрелых форм $> 10\%$
Инфекция — патологический процесс, сопровождающийся инвазией патогенных микроорганизмов и/или их токсинов в стерильные до того ткани и/или среды организма	
Сепсис — синдром системной воспалительной реакции на инфекционный процесс	Наличие очага инфекции и 2-х или более признаков синдрома системного воспалительного ответа
Тяжелый сепсис: сепсис, сочетающийся с органной дисфункцией	
Септический шок — сепсис с признаками тканевой и органной гипоперфузии: уровень лактата в крови $> 2 \text{ ммол/л}$	

**Основные понятия
и определения
Патологический процесс**

**Клинико-
лабораторные
признаки**

...и сепсис-индуцированной гипотонией:
САД (Среднее Артериальное Давление) ≤ 65 мм.рт.ст. не устраняющейся с помощью адекватной инфузионной терапии и требующей назначения вазопрессорной поддержки.

Дополнительные определения

Синдром полиорганной дисфункции

Дисфункция по 2 и более системам органов, определяемые по критериям шкалы SOFA

Рефрактерный септический шок

Сохраняющаяся артериальная гипотония — систолическое давление < 90 (среднее АД < 65 мм рт ст.), несмотря на адекватную инфузию, применение инотропной и вазопрессорной поддержки

Бактериемия — выделение микроорганизмов из крови, является одним из возможных, но не обязательным проявлением сепсиса.

Комментарий

После проведения Consensus Conference в 1991 года предпринимались многочисленные попытки внести дополнения и изменения в предложенные определения, которые

обосновывались низкой специфичностью симптомов синдрома системной воспалительной реакции для диагностики сепсиса. Так, в 2001 году состоялась *International Sepsis Definitions Conference*, в ходе которой были внесены определенные изменения, не получившие в последующем широкого клинического использования. В 2014 году была образована группа из 19 экспертов в области интенсивной терапии, хирургии, инфекционных болезней и пульмонологии, которые после 2 лет исследовательской работы вышли с предложениями о введении в клиническую практику новых определений. Эти определения были представлены на 45 конгрессе *Society Critical Care Medicine (SCCM)* состоявшемся 23.02.2016. Они включают в себя введение нового понятия *Quick SOFA*, исключение понятия Синдрома Системной Воспалительной Реакции (*SIRS*) из определения сепсиса и понятия «Тяжелый сепсис», а «Сепсис» предлагается определять как «жизнеугрожающая органная дисфункция, вызванная дисрегулированным ответом организма на инфекцию». Предложение исключения симптомов Синдрома Системной Воспалительной Реакции (*SIRS*) вызвало неоднозначную реакцию в медицинском сообществе, несмотря на одобрение 31 общественной организации. Это обусловлено тем, что базовыми для большинства национальных и международных рекомендаций являются определения АССР/SCCM 1991 года. Таким образом, в настоящее время нет однозначного мнения о необходимости и целесообразности перехода на использование «*sepsis 3*». Следует отметить, что в последнем пересмотре МКБ 10 критерии ССВР включены в разделы R57.2 — септический шок, R65(0–5) — синдром системной воспалительной реакции с последующей детализацией. Письмом Министерства здравоохранения РФ эти изменения рекомендованы к применению на территории России. (Письмо МЗ РФ от 5.12.2014 № 13-2/1664).

Таблица 2.2.
Шкала SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)

Шкала SOFA	Баллы				
	0	1	2	3	4
Дыхание PaO ₂ /FiO ₂ , мм рт ст	>400	399–300	299–200	199–100 респираторная поддержка	<100 респираторная поддержка
Коагуляция Тромбоциты, x10 ⁹ /л	>150	<150	<100	<50	<20
Печень Билирубин, мкмоль/л	<20	20–30	33–101	102–204	>204
Сердечно-сосудистая Гипотензия	нет	Адср. <70 мм рт ст	Допамин, или добутамин (любая доза, не менее од- ного часа)	Допамин 5–15, или адреналин ≤ 0,1, или нора- дреналин ≤ 0,1*	Допамин >15, или адреналин >0,1, или нора- дреналин >0,1*
ЦНС Шкала комы Глазго	15	13–14	10–12	6–9	<6
Почки Креатинин, мкмоль/л или диурез	<110	110–170	171–299	300–440 <500 мл/день	>440 <200 мл/день

Исходя из того, что в Санкт-Петербурге уже на протяжении 8 лет функционируют медико-экономические стандарты по лечению тяжелого сепсиса, разработанные на определениях АССП/SCCM 1991, нам представляется целесообразным продолжать использовать их до принятия соответствующих легитимных национальных протоколов.

Для объективизации состояния больных и его контроля в динамике рекомендуется использовать бальную оценку состояния органов и систем. Одной из наиболее часто применяемых является шкала SOFA (Sepsis-related (Sequential) Organ Failure Assessments Score) — Шкала оценки органной недостаточности, связанной с сепсисом (динамическая) (табл. 2.2).

* Дозы вазопрессоров в мкг/кг/мин

Глава 3

Диагностика сепсиса

В настоящих рекомендациях используются следующие понятия.

СЕПСИС — установленный (или предполагаемый) очаг инфекционного процесса, приведший к развитию Синдрома Системной Воспалительной Реакции (2 и более показателей). При недоказанной инфекционной природе ССВР для постановки диагноза «Сепсис» целесообразно выполнение количественного прокальцитонинового теста, при концентрации прокальцитонина 2 нг/мл и более тест считается положительным.

Комментарий

- 1. Прокальцитонинный тест является одним из наиболее специфичных и чувствительных маркеров бактериальной инфекции. При неочевидной бактериальной природе Синдрома Системной Воспалительной Реакции проведение прокальцитонинового теста позволяет в ранние сроки определить бактериальную природу септического процесса.*
- 2. Для верификации грибковой или вирусной природы инфекционного процесса прокальцитонинный тест может использоваться для дифференцирования природы ССВР и природы инфекции. В качестве диагностического лабораторного теста при грибковой инфекции рекомендовано использовать определение маннанового антигена и анти-маннанных антител в качестве дополнительных диагностических тестов.*

ТЯЖЕЛЫЙ СЕПСИС диагностируется при наличии Сепсиса (очага инфекционного процесса, системной воспалительной реакции, оценки прокальцитонинового теста при сомнительной клинической значимости очага) и развитии полиорганной недостаточности (2 и более балла по шкале SOFA).

(В случае наличия у пациента полиорганной дисфункции до возникновения сепсиса — увеличение значения суммы баллов по шкале SOFA на 1 и более балла).

СЕПТИЧЕСКИЙ ШОК — один из вариантов септической реакции, в основе которой лежат нарушения циркуляции, а патологические изменения в клетках и метаболизме достаточно глубоки, чтобы в значительной мере увеличить летальность. Клиническими проявлениями септического шока является Сепсис в сочетании с необходимостью использовать вазопресоры длительностью более одного часа на фоне адекватной инфузионной терапии для поддержания среднего АД ≥ 65 мм рт ст. Вероятность наличия септического шока значимо повышается при определении уровня лактата в крови выше 2 ммоль/л.

Комментарий

Настоящие рекомендации предлагаются для использования на территории Санкт-Петербурга, где уже с 2007 года действуют специальные тарифы для лечения пациентов с тяжелым сепсисом. В связи с этим они базируются на данных исследований о частоте тяжелого сепсиса, уровне резистентности ведущих возбудителей.

В 2014 году Комитетом по здравоохранению Санкт-Петербурга было издано распоряжение от 31 декабря №948-р «Об усилении контроля за внутрибольничными инфекциями в стационарах Санкт-Петербург», в котором рекомендовано в отделениях реанимации и интенсивной терапии осуществлять постоянный мониторинг за показателями состояния пациента (температура тела, частота сер-

дечных сокращений в минуту, частота дыхания в минуту, количество лейкоцитов в крови). Из этого вытекает, что в этих отделениях необходимо использовать рабочее определение сепсиса (2 и более клинических признака Синдрома Системной Воспалительной Реакции и источник инфекционного процесса) для выявления у пациентов ранних признаков сепсиса с целью верификации источника и оценки соответствия проводимой терапии.

В стационарах, где используется электронная медицинская карта, планируется внедрить в нее эпидемиологическую компоненту, включающую результаты мониторинга за показателями состояния больного, что обеспечит высокую оперативность мероприятий.

Эпидемиологические исследования, проведенные сотрудниками кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии СЗГМУ им. И. И. Мечникова показали, что при таком подходе выживаемость пациентов в этих отделениях увеличивается на 11%.

При поставке окончательного диагноза и кодирования истории болезни необходимо пользоваться кодами МКБ-10, внесенными Письмом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 5 декабря 2014 г. N 13-2/1664 (Приложение 7)

Глава 4

Основные направления терапии тяжелого сепсиса и септического шока

- Санация (контроль) очага инфекции
- Антибактериальная (противовирусная, антифунгальная) терапия
- Стабилизация гемодинамики (инфузионная терапия, «вазопрессоры», «инотропы»).
- Респираторная поддержка (при необходимости).
- Дополнительные методы терапии, направленные на нормализацию функционирования органов и систем.

Согласно современным представлениям лечение тяжелого сепсиса и септического шока должно начинаться как можно раньше от развития клинической картины и постановки диагноза. Достижение за короткий промежуток времени целевых критериев — стабилизации показателей витальных функций, является основной сутью принципа «ранней целенаправленной терапии».

Ряд лечебных и диагностических мероприятий, рекомендованных для выполнения на начальном этапе лечения тяжелого сепсиса и септического шока, объединены в 3-х и 6-часовые «септические комплексы» (приложение 1).

Комментарий

Изучение результатов внедрения в клиническую практику использования 3-х и 6-часовых «септических ком-

плексов» показало их эффективность и достоверное влияние на снижение летальности у пациентов с септическими реакциями

Раздел 4.1

Хирургическая санация очага.

Принципы «Контроля за источником инфекционного процесса»

При диагностике у пациента тяжелого сепсиса (2 и более симптома ССВР + 2 и более балла по шкале SOFA + источник инфекционного процесса — и/или уровень прокальцитонина более 2 нг/мл) основные усилия должны быть направлены на верификацию возможного источника инфекционного процесса и пути его санации. С этой целью используются физикальные и клинично-лабораторные исследования, а также все виды современных методов лучевой диагностики — ультразвуковое исследование, Магнитно-резонансная томография, Спиральная компьютерная томография. Необходимо приложить все усилия для выполнения указанного комплекса мероприятий по «Контролю источника инфекционного процесса» в срок до 6 часов после установления диагноза тяжелый сепсис (уровень 1С).

Среди источников инфекционного процесса, для которых хирургический метод санации является основным, некротизирующие формы инфекции мягких тканей являются одними из наиболее изученных и получивших доказательную базу в различных РКИ. В качестве базовых документов для разработки настоящих рекомендаций были использованы «Хирургические инфекции кожи и мягких тканей» — Российские национальные рекомендации, World Society of Emergency Surgery (WSES) guidelines for management of skin and soft tissue infections (2014).

Диагностика и лечение некротизирующих форм инфекции

Введение:

Некротизирующая инфекция является одной из самых тяжелых жизнеугрожающих хирургических инфекций, характеризуется быстро прогрессирующим некрозом поверхностной фасции, подкожной клетчатки и мышц, сопровождается развитием полиорганной дисфункции, тяжелого сепсиса вплоть до шока. Возбудителями являются, как правило, смешанная флора, ассоциация аэробных и анаэробных микроорганизмов.

Летальность при некротизирующих формах инфекции, согласно данным литературы, составляет от 20% до 80% и выше.

Синонимы: *Антонов Огонь, некротическая рожа, злокачественный отек, гангрена Фурнье, прогрессирующая гангрена мягких тканей, flesh-eating bacteria (бактерия, поедающая плоть), неудержимое омертвление кожи, эпифасциальная прогрессивная гангрена, госпитальная гангрена, фагеденическая язва, гемолитическая стрептококковая гангрена, острая дермальная гангрена, язва Мелени (Meleneu ulcer), гнойный фасциит, синергический некротический целлюлит.*

Классификация:

Исторически подобные инфекции разделяли на анаэробные клостридиальные и анаэробные неклостридиальные инфекции. Однако, согласно современным исследованиям, подобная инфекция носит смешанный характер. Определяется синергизм между аэробными и анаэробными микроорганизмами. Аэробы за счёт поглощения кислорода в процессе их жизнедеятельности создают благоприятные условия для существования анаэробной флоры.

Главенствующим фактором, приводящим к некрозу, является микротромбоз сосудов, вызываемый действием бактерий. После проникновения возбудителя микроорганизмы в процессе жизнедеятельности производят экзотоксины, которые запускают каскад цитокинов, приводящих к повреждению эндотелия сосудов и возникновению тромбоза. В случае клостридиальной инфекции микроорганизмы вырабатывают экзотоксины, разрушающие клеточные мембраны, оказывающие прямое цитотоксическое и повреждающее действие на ткани.

1. Классификация по типу возбудителя

Некротизирующая инфекция I типа. Возбудителем является смешанная флора, однако главенствующая роль в развитии НФ I типа отводится анаэробным грамположительным коккам рода *Peptostreptococcus* в ассоциации с такими бактериями, как грамотрицательными палочками рода *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Ps. aeruginosa*, *Acinetobacter* и грамположительными кокками *Staphylococcus spp.*, *Enterococcus spp.*

Некротизирующая инфекция II типа. Возбудителем является β — гемолитический стрептококк группы А, с возможной ассоциацией с *Staph.aureus*. Характеризуется фульминантным течением, развитием септического шока и полиорганной недостаточности, а так же высокой летальностью до 80–100%. НФ II типа требует дифференциальной диагностики с тяжёлыми формами рожистого воспаления.

Некротизирующая инфекция III типа. Возбудителем является *Clostridium spp.*, чаще всего выделяют *Cl.perfringens*, а также *Cl.oedematiens*, *Cl.septicum*. Эти грамположительные анаэробные спорообразующие бактерии характеризуются развитием классического клостридиального мионекроза.

Возбудителями характерными для морской/пресной среды обитания является *Vibrio vulnificus/aeromonas hydrophila*, данный вид возбудителей отмечается у людей с хроническими заболеваниями печени.

2. Классификация по уровню анатомического поражения

— Некротизирующий целлюлит:

Некротизирующий целлюлит — это некротизирующая инфекция мягких тканей преимущественно поражающая подкожно жировую клетчатку, сопровождающаяся значительной системной воспалительной реакцией вплоть до развития токсического шока, с тяжелым и быстро прогрессирующим течением. Основными возбудителями являются β -гемолитические стрептококки и MRSA. Также возможно присоединение и других микроорганизмов, в основном анаэробных.

— Некротизирующий фасциит:

Некротизирующий фасциит (НФ) — это некротизирующая инфекция мягких тканей, преимущественно поражающая фасциальный футляр, характеризующаяся обширным, быстро прогрессирующим некрозом фасции, перифасциального пространства с вторичным поражением мышц, подкожной клетчатки и кожи. НФ чаще всего вызывается полимикробным спектром микроорганизмов, являющихся синергистами. Спектр микроорганизмов зависит от поражённой области тела. Причиной развития НФ могут послужить повреждение поверхностных слоёв кожи (ссадины, порезы), ожоги, язвы, оперативное лечение и даже роды.

— Некротизирующий миозит:

Некротизирующий миозит — это редкая некротизирующая инфекция мягких тканей, поражающая мышцы. Этот инфекционный процесс может протекать стремительно вследствие высокой вирулентности патогенных микроорганизмов (*например, кластридиальный мионекроз*). Здоровая мышечная ткань, как правило, довольно устойчива к инфекционным процессам. Тем не менее, мышцы могут поражаться специфическим действием экзотоксина или вследствие ишемии мышечной ткани. Инфекционный процесс может возникнуть спонтанно или вторично

в зависимости от предшествующей травмы, инфекции, ишемии, онкопатологии, хирургического вмешательства. Преобладающими возбудителями являются *Staph. aureus*, в том числе внебольничные штаммы, *Streptococcus A*, грамотрицательные облигатно и факультативно анаэробные бактерии.

— *Гангрена Фурнье:*

Гангрена Фурнье — быстро прогрессирующий вариант некротизирующего фасциита с вовлечением наружных половых органов и промежности. Из-за особенностей строения фасциальных пространств инфекционный процесс может распространяться на брюшную стенку, в область бедер, ягодичные области, параректальное и забрюшинное пространство. Гангрена Фурнье имеет полимикробную этиологию — ее вызывают как аэробные, так и анаэробные грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы.

Риск развития некротической инфекции определяется:

1. Близостью раны к местам естественного обитания анаэробов — полость рта, дистальные отделы пищеварительного канала, верхние дыхательные пути, промежность, нижние конечности;
2. Нарушениями магистрального кровообращения (признаки некомпенсированной ишемии конечностей);
3. Характером раны/травмы: обширный дефект, повреждение костей, загрязнение землёй, наличие инородных тел и гематом.
4. Наличием сопутствующей патологии (сахарный диабет, онкопроцесс, алкоголизм, наркомания, цирроз печени, другие хронические заболевания) или особенностей образа жизни (повышенный стресс, избыточное или недостаточное питание).
5. Длительный прием лекарственных средств (НПВС, гормонотерапия, иммуносупрессанты).

Клиническая картина

Возможно наличие или сочетание следующих клинических признаков:

Местные:

1. Ранним признаком является появление резких или резчайших болей (распирающего характера) на фоне отсутствия классических признаков воспаления.
Характер боли может носить распирающий характер, отличается от боли, вызванной травмой, возникает иногда после безболевого периода, быстро нарастает, перестаёт снижаться анальгетиками:
2. Процесс не имеет явных границ распространения.
3. Появление плотного напряженного (древовидного) отека мягких тканей. Отек носит быстро прогрессирующий характер.
4. Появление геморрагических петехий или булл, заполненных разным содержимым (от серозного до геморрагического компонента).
5. Эритема гораздо бледнее и без четкой границы, чем при рожистом воспалении.
6. Возможен цианоз кожи вплоть до очаговых некрозов над местом поражения.
7. Газообразование, выявляемое при пальпации, аускультации (крепитация) и рентгенографии (ячеистый рисунок при целлюлите, перистый при миозите).
8. Гнилостный характер некроза — бесструктурный детрит серого, серо-зелёного или коричневого цвета.
9. При разрезе мягкие ткани не кровоточат, виднеется микротромбоз сосудов.
10. Отделяемое раны в виде жидкого экссудата серо-зелёного или коричневого цвета с капельками жира.

Общие:

1. Признаки тяжелого сепсиса: бледность кожных покровов, иктеричность, выраженная тахикардия (120 ударов в минуту)

- и более) всегда «обгоняет» температуру, эйфория сменяется заторможенностью, быстро нарастает анемия и гипотензия.
2. При наличии послеоперационной раны обращает на себя внимание отсутствие, особенно в начальном периоде заболевания, выраженных внешних признаков воспаления на фоне клиники тяжёлого сепсиса: умеренная гиперемия кожи, пастозность, отсутствие гноеобразования, серозный характер воспаления тканей, окружающих зоны некроза, ткани имеют тусклый, бледный вид, выраженная болезненность вокруг.
 3. Динамика признаков: появившись, симптомы нарастают в течение нескольких часов, одного дня или ночи (анемия, симптом «лигатуры», тахикардия, нарастание билирубина, креатинина, мочевины, дисэлектролитемия и т.д.)

*Некротизирующие формы инфекции исходно протекает очень тяжело, с развитием выраженной интоксикации, тяжёлого сепсиса или септического шока. При всех типах и уровнях поражения (целлюлит, целлюлофасциит, фасциит, миозит и т.д.) тяжесть расстройств имеет прямую зависимость от фактора времени, что определяет **неотложный характер** лечебно-диагностических мероприятий.*

Дифференциальная диагностика

1. Дифференциальный диагноз проводится с рожистым воспалением, критической ишемией (гангренной конечности).
2. При проведении дифференциальной диагностики в сомнительных случаях при наличии пятен цианоза и отсутствия пальпаторно определяемой крепитации — после обработки кожи выполняется укол иглой со срочной бактериоскопией нативного мазка. Отсутствие боли и выделения крови подтверждает некротический характер поражения тканей. При неинформативности пункционного исследования и неразрешенных сомнениях в некротизирующем характере инфекции решается вопрос об оперативном лечении.

I. Лечебно-диагностическая тактика

1. Главной задачей дифференциальной диагностики является ранняя постановка диагноза некротизирующего характера инфекции на основании местных и общих симптомов.
2. Максимально в кратчайшие сроки выполняется комплекс лабораторных и аппаратных исследований.
3. Аппаратные исследования (рентгенография, СКТ, ЭКГ).
4. Осмотр анестезиолога-реаниматолога с целью определения тяжести состояния и необходимости предоперационной подготовки.
5. Установленный диагноз некротизирующей инфекции служит показанием к экстренной операции.
 - При стабильном артериальном давлении (100–120/70–80 мм рт.ст.) оперативное вмешательство выполняется в ближайшие 2 часа после установки диагноза, на фоне проведения мероприятий интенсивной терапии.
 - При септическом шоке выполняется предварительная инфузионная подготовка 1–2 часа в предоперационной, после чего осуществляется операция, на фоне продолжающейся инфузионно-трансфузионной терапии.

Важно, чтобы предоперационная подготовка не влияла на отсрочку оперативного вмешательства.

6. В ходе начала инфузионной терапии пациенту начинается антибактериальная терапия. Как правило, используются антибиотики широкого спектра действия (защищенные пенициллины, цефалоспорины 3–4 поколения +/- аминогликозиды 2–3 поколения) в сочетании с метронидазолом, при тяжелом сепсисе — карбапенемы.
7. Во время операции из очага поражения берутся посевы на аэробную/анаэробную флору, мазки отпечатки для бактериоскопии.

II. Хирургическая тактика

1. Операция по поводу некротизирующей инфекции следует выполнять в условиях общей или региональной анестезии двух- или трёхврачебной бригадой.
2. Дифференцированный подход к объёму оперативного вмешательства:
 - А. При изолированном поражении слоёв (кожа, подкожная клетчатка, фасция, мышцы):
 - Рассечение мягких тканей **широкими разрезами** до верификации пределов здоровых тканей, кровотока, но с соблюдением тщательного гемостаза
 - удаление нежизнеспособных тканей — подкожной клетчатки, фасций, мышц, свободно лежащих костных отломков
 - открытая и подкожная фасциотомия
 - рыхлая тампонада раны салфетками с антисептическими растворами (как пример, бетадин, 3% перекись водорода, диоксидин, лавасепт и другие).
 - Б. При септическом шоке
 - выполняются широкие разрезы до здоровых тканей
 - минимальный объём некрэтомии
3. При тотальном поражении тканей с угрожающим жизни состоянием — ампутация конечности.
 - Использование жгута запрещено
 - Культия не ушивается, ведётся открыто
4. При наличии переломов костей — после выполнения некрэтомии рассмотреть вопрос способа фиксации переломов.
5. При обширном поражении промежности для улучшения раневого процесса допустимо наложение колостомы.
6. При обширном поражении тканей мошонки допустимо наложение эпицистостомы.

III. Послеоперационный подход

- Как правило, первые 48–72 часа и далее (исходя из клинической картины) требуют ежедневной перевязки с участием анестезиологической бригады, с целью определения отсутствия распространения инфекционного процесса и дополнительной некрэктомии.
- По мере ликвидации инфекционного процесса допустим переход от растворов антисептиков на использование **водорастворимых / жирорастворимых мазей, атравматичных повязок** с учетом фазы раневого процесса.
- В качестве местной терапии с учетом чувствительности допустимо использовать бактериофаги.
- Вакуум-терапию в раннем послеоперационном периоде допустимо использовать только в специализированных учреждениях до получения доказательных данных.
- Лабораторные исследования выполняются по показаниям и перед выпиской.
- В случае верификации Gr положительных палочек в мазках отпечатках, последние выполняются 1 раз в 2–3 дня до полной уверенности в эрадикации возбудителя.

IV. Восстановительный период

С целью закрытия обширных раневых дефектов возможно использовать следующие методы:

1. Наложение вторичных швов
2. Использование различных видов пластики
3. Использование дерматотензии.
 - Указанные методы можно использовать как в моноварианте, так и в комбинации друг с другом.
 - Как правило, закрытие раневого дефекта не всегда удается выполнить одномоментно.
 - Вакуум-терапия может использоваться как в качестве подготовительного этапа к закрытию раневого дефекта, так и после любого способа (-ов) закрытия раневого дефекта.

Раздел 4.2

Антибактериальная терапия

Основные возбудители септических реакций

В этиологии сепсиса несмотря на значительные различия в результатах отдельных исследований можно выделить определенные закономерности. Так, при внебольничной природе сепсиса наблюдается зависимость этиологии от первичного очага, при нозокомиальном сепсисе такой зависимости, как правило, не наблюдают.

Ведущие возбудители внебольничного сепсиса при различной локализации представлены в Таблице 4.2.1.

Таблица 4.2.1.
Ведущие возбудители сепсиса при различных первичных очагах (источниках)

Дыхательные пути	Брюшная полость	Кожа/ткани	Моче-выводящие пути	ЦНС
<i>S. pneumoniae</i>	<i>E. coli</i>	<i>S. pyogenes</i>	<i>E. coli</i>	<i>S. pneumoniae</i>
<i>H. influenzae</i>	<i>B. fragilis</i>	<i>S. aureus</i>	<i>Klebsiella spp.</i>	<i>N. meningitidis</i>
<i>Enterobacteriaceae</i>		<i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Enterobacter spp.</i>	<i>H. influenzae</i>
<i>Legionella spp.</i>		<i>Clostridium spp.</i>	<i>Proteus spp.</i>	<i>L. monocytogenes</i>
		Грам (+/-) анаэробы		<i>E. coli</i>

При госпитальном сепсисе этиология зависит не столько от первичного очага, сколько от особенностей лечебного учреждения. К ведущим возбудителям госпитального сепсиса следует

Таблице 4.2.2.
Общее число штаммов, выделенных из крови в отделениях реанимации и интенсивной терапии у пациентов с сепсисом и структура возбудителей (по данным 2009–2014 гг.)

2009 год (n=191).		2010 год (n=217).		2011 год (n=225)		2012 год (n=156)		2014 год (n=510)	
27%	<i>S. aureus</i>	25%	<i>S. aureus</i>	19%	CoNS	29%	<i>K. pneumoniae</i>	20%	<i>K. pneumoniae</i>
15%	<i>A. baumannii</i>	17%	<i>K. pneumoniae</i>	15%	<i>K. pneumoniae</i>	24%	CoNS	12%	CoNS
15%	<i>P. aeruginosa</i>	17%	<i>A. baumannii</i>	15%	<i>S. aureus</i>	13%	<i>Enterococcus spp</i>	10%	<i>A. baumannii</i>
11%	<i>K. pneumoniae</i>	6%	CNS	14%	<i>A. baumannii</i>	10%	<i>S. aureus</i>	9%	<i>S. aureus</i>
7%	<i>Enterococcus spp</i>	6%	<i>Enterococcus spp</i>	11%	<i>Enterococcus spp</i>	9%	<i>A. baumannii</i>	5%	<i>Enterococcus spp</i>
7%	CoNS	6%	<i>P. aeruginosa</i>	10%	<i>P. aeruginosa</i>	5%	<i>P. aeruginosa</i>	4%	<i>P. aeruginosa</i>

отнести: *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Enterococcus spp*, CoNS. При этом прогнозировать относительную значимость каждого из перечисленных патогенов для отдельных учреждений практически невозможно. В качестве примера локальной этиологии сепсиса в Таблице 4.2.2. приведены данные из НИИ СП им. Джанелидзе.

Анализируя динамику структуры выделения различных видов микроорганизмов из крови пациентов с сепсисом видно, что лидирующие позиции уверенно заняла *K. pneumoniae* и грамотрицательная флора по-прежнему составляет две трети случаев бактериемии, в отличие от прошлых десятилетий, когда при бактериемии ведущими были грамположительные возбудители. Еще одной важной тенденцией является возрастание роли *A. baumannii*.

Принципы антибактериальной терапии септических реакций

Данные рекомендации разработаны на основе рекомендаций Surviving Sepsis Campaign от 2012 [1], с учетом имеющихся данных о распространении антибиотикорезистентности в медицинских учреждениях Санкт-Петербурга.

Общие принципы терапии и стратификация пациентов

Согласно рекомендациям Surviving Sepsis Campaign от 2012 антибактериальная терапия сепсиса строится на следующих принципах:

- эффективные антимикробные препараты должны быть назначены внутривенно в первый час с момента постановки диагноза септического шока (1B) или тяжелого сепсиса без шока (1C) желательно после получения материала (кровь, другие доступные биосубстраты) для микробиологического исследования;

- Проведение этиологической диагностики является обязательным компонентом комплекса мероприятий по оказанию медицинской помощи пациентам с сепсисом. Требования по организации микробиологической диагностики к учреждениям, осуществляющим лечение пациентов с тяжелым сепсисом (дополнение Санкт-Петербургского общества специалистов по сепсису).
 - В учреждениях, осуществляющих лечение пациентов с тяжелым сепсисом, необходимо проведение постоянного наблюдения за этиологией инфекций и антибиотикочувствительностью возбудителей. Анализ результатов наблюдения необходимо оформлять в виде ежеквартального отчета.
 - Пациентам с подозрением на тяжелый сепсис (септический шок) должен быть произведен посев крови на стерильность с использованием коммерческих питательных сред и предпочтительно микробиологических геманализаторов-инкубаторов, позволяющих фиксировать время появления роста микроорганизмов. Инструкция по получению крови — Приложение 3.
 - При наличии вероятного очага инфекции необходимо провести культуральное исследование материала из этого очага.
 - Учреждения, осуществляющие лечение пациентов с тяжелым сепсисом, обязаны взаимодействовать с референтными лабораториями в соответствии с Регламентом взаимодействия участников Мониторинга распространения резистентных к антимикробным препаратам возбудителей госпитальных инфекций в Санкт-Петербурге, утвержденного распоряжением Комитета по здравоохранению от 20.07.2016 №292-р.
- стартовая антимикробная терапия должна проводиться одним или несколькими препаратами, которые активны против всех предполагаемых возбудителей (микробных

и/или грибковых или вирусных) и которые проникают в достаточной концентрации в возможный очаг инфекции (1B);

- комбинированная эмпирическая терапия необходима у пациентов с нейтропенией и тяжелым сепсисом (2B) и у пациентов с полирезистентными патогенами, такими, как *Acinetobacter* и *Pseudomonas* (2B), а также карбапенемаз-продуцирующими Enterobacteriaceae
- у пациентов с тяжелыми инфекциями, сочетанными с дыхательной недостаточностью и септическим шоком, антимикробная терапия должна проводиться комбинацией бета-лактама расширенного спектра с аминогликозидом в случае бактериемии, вызванной *P. aeruginosa* (2B);
- комбинация бета-лактама и макролида необходима у пациентов с септическим шоком при бактериемии, вызванной *S. pneumoniae* (2B), Учитывая локальные данные о высокой частоте устойчивости пневмококков к макролидам, применение указанной комбинации признано нецелесообразным (дополнение Санкт-Петербургского общества специалистов по сепсису).

Выбор препарата (схемы) для антибактериальной терапии осуществляется исходя из локализации инфекции, природы инфекции (внебольничная или внутрибольничная) и учета особенностей пациента (риск носительства полирезистентных штаммов возбудителей). В зависимости от риска выделения антибиотикорезистентных штаммов целесообразно разделить всех пациентов с бактериальными инфекциями на три группы:

- первая группа — пациенты с внебольничными инфекциями без риска инфицирования антибиотикорезистентными возбудителями — эффективны традиционные схемы антибиотикотерапии внебольничных инфекций;
- вторая группа — пациенты с внебольничными инфекциями и наличием факторов риска инфицирования антибиотикорезистентными возбудителями (антибактериальная

терапия и/или госпитализация в течение 3 предыдущих месяцев) либо пожилые пациенты (≥ 65 лет), схема эмпирической антибактериальной терапии у которых должна включать применение препаратов, активных в отношении антибиотикорезистентных возбудителей

- третья группа — пациенты с внутрибольничными инфекциями, а также пациенты на гемодиализе, пациенты после трансплантации и на иммуносупрессивной терапии (цитостатики, глюкокортикоиды), инфекции у которых вызваны госпитальными возбудителями, характеризующимися крайне высокой антибиотикорезистентностью.

Эмпирическая терапия

При реализации рекомендаций по антибактериальной терапии тяжелого сепсиса (септического шока) в условиях Санкт-Петербурга необходимо учитывать следующие факторы:

- Среди представителей возбудителей госпитальных инфекций, относящихся к семейству *Enterobacteriaceae*, наблюдается крайне высокая частота (до 80%–90%) распространения продуцентов бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС), что **исключает** возможность эмпирического использования цефалоспоринов III–IV поколений, а также резко ограничивает возможность использования аминогликозидов и фторхинолонов
- Часто распространения метициллинрезистентных стафилококков (MRSA) в медицинских организациях варьирует в широких пределах: от 2%–5% до 40%–50%.
- В ряде медицинских учреждений отмечается распространение представителей семейства *Enterobacteriaceae*, продуцирующих карбапенемазы NDM-, OXA- и KPC-типа. В Санкт-Петербурге с возрастающей частотой регистрируются вспышки госпитальных инфекций, вызванных продуцентами карбапенемаз, а в отдельных стационарах формируются эндемичные очаги их распро-

странения. Чаще всего продуценты карбапенемаз сохраняют чувствительность к тигециклину и полимиксину В.

- Практически отсутствуют данные о распространении БЛРС среди возбудителей внебольничных интраабдоминальных инфекций, инфекций кожи и мягких тканей, респираторных инфекций. В то же время имеется сообщение о высокой частоте устойчивости к цефалоспорином III–IV поколений среди возбудителей внебольничных инфекций мочевыводящих путей. Среди *E. coli* этот показатель достигает 18%, а среди *Klebsiella* spp. — 38%.

Рекомендации. Учитывая приведенные факты, следует признать, что средствами выбора для эмпирической антибактериальной терапии тяжелого сепсиса (септического шока) являются карбапенемы, альтернативными средствами являются ингибиторзащищенные бета-лактамы, следует иметь в виду, что эффективность альтернативных средств менее предсказуема.

- Антибактериальные средства должны быть назначены внутривенно в течение первого часа после постановки диагноза. За это время необходимо принять решение о выборе конкретного препарата в зависимости от наличия или отсутствия факторов риска инфицирования антибиотикорезистентными возбудителями (Таблица 4.2.3), а также о целесообразности включения в схему терапии антибиотика с анти-MRSA активностью.
- При невозможности исключить наличие тяжелого бактериального сепсиса (поступление пациента с ССВР, наличием клиники полиорганной недостаточности и уровне прокальцитонинового теста ≥ 2 нг/мл при неverified очаге бактериальной инфекции) карбапенемы должны быть назначены внутривенно в течение первого часа. При исключении бактериальной природы инфекции антибактериальная терапия должна быть отменена.
- Необходимо принять все возможные меры для получения материала для микробиологических исследований (кровь

Таблица 4.2.3. Стратифицированный подход к выбору эмпирической схемы антибактериальной терапии

Категория пациентов	Препараты выбора	Альтернативные препараты
Пациенты с внебольничными инфекциями без риска ¹⁾ инфицирования антибиотикорезистентными возбудителями	1. При неверифицированном очаге инфекции — карбапенемы без антисинегнойной активности (эртапенем) 2. При установленном очаге инфекции назначение адекватной антибактериальной терапии в соответствии с локализацией очага	Пиперациллин/тазобактам или цефоперазон/сульбактам ± антибиотик с анти-MRSA активностью ²⁾
Пациенты с внебольничными инфекциями и наличием факторов риска ¹⁾ инфицирования антибиотикорезистентными возбудителями либо пожилые пациенты	Карбапенемы с антисинегнойной активностью (дориепенем или имипенем или меропенем) ± антибиотик с анти-MRSA активностью ²⁾	
Пациенты с внутрибольничными инфекциями		
¹⁾ Факторы риска инфицирования антибиотикорезистентными возбудителями: антибактериальная терапия и/или госпитализация в течение 3 предыдущих месяцев ²⁾ Ванкомицин, линезолид, даптомицин, тигециклин, цефтаролин. Факторы риска MRSA: высокая частота MRSA в учреждении, носительство MRSA в анамнезе, черепно-мозговая травма, наличие трофических язв, внутрисосудистых устройств		

и материал из предполагаемого очага инфекции) до начала антибактериальной терапии. В то же время получение материала для исследования не должно быть причиной откладывания начала терапии более чем на один час.

При выявлении этиологии тяжелого сепсиса необходимо провести корректировку режима терапии (таблица 4.2.4.)

При пневмококковом сепсисе в качестве препаратов начальной терапии следует рассматривать цефалоспорины III поколения, учитывая возрастающую частоту штаммов *S.pneumoniae*, со сниженной чувствительностью к бензилпенициллину. В последние годы регистрируются также штаммы *S.pneumoniae*, устойчивые к цефалоспорином III поколения, поэтому при сепсисе с полиорганной недостаточностью и септическом шоке более надежными антибиотиками будут цефтаролин, антипневмококковые фторхинолоны или карбапенемы.

Среди грамотрицательных бактерий в этиологии внутрибольничного сепсиса преобладают энтеробактерии (*Enterobacteriaceae*). Наибольшие проблемы возникают при выделении штаммов энтеробактерий, характеризующихся множественной резистентностью (главным образом в результате продукции бета-лактамаз расширенного спектра), причем частота таких штаммов в стационаре в последние годы существенно увеличилась, их доля обычно превышает 50%. БЛРС эффективно гидролизуют все незащищенные пенициллины и цефалоспорины. Клинически важным является документированный факт снижения клинической эффективности фторхинолонов и аминогликозидов при выделении штаммов-продуцентов БЛРС. Наиболее надежным режимом терапии сепсиса, вызванного БЛРС-продуцирующими энтеробактериями, в настоящее время следует признать назначение карбапенемов на раннем этапе лечения.

Другим важным механизмом резистентности грамотрицательных бактерий является индуцибельная гиперпродукция

Таблица 4.2.4.
Рекомендации по этиотропной терапии сепсиса известной этиологии (Национальные рекомендации по антимикробной терапии, 2012)

Микроорганизмы	Средства выбора ¹	Альтернативные средства ¹
Грамположительные микроорганизмы		
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	Оксациллин ² Цефазолин ³	Даптомицин ⁴
MRSA MRCoNS	Ванкомицин ⁵ Линезолид Даптомицин ⁴	Цефтаролин Телаванцин ⁶
<i>Streptococcus viridans</i>	Ампициллин Бензилпенициллин Цефотаксим Цефтриаксон	Имипенем Меропенем
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Цефотаксим Цефтриаксон Цефтаролин ± Ванкомицин	Ампициллин Имипенем Моксифлоксацин Цефепим
<i>Enterococcus faecalis</i>	Ампициллин	Ванкомицин Линезолид
<i>Enterococcus faecium</i>	Линезолид Ванкомицин +/- гентамицин	Даптомицин
VRE ⁷	Линезолид	Даптомицин Тигециклин
Грамотрицательные		
<i>E. coli</i> , <i>P. mirabilis</i> , <i>K. pneumoniae</i> (БЛРС-)	ЦС III-IV поколения Пиперациллин/ тазобактам Цефоперазон/сульбактам Фторхинолоны	Карбапенем

Микроорганизмы	Средства выбора ¹	Альтернативные средства ¹
<i>E. coli</i> , <i>P. mirabilis</i> , <i>K.pneumoniae</i> , другие энтеробактерии (БЛРС+)	Карбапенем	Цефоперазон/ сульбактам Пиперациллин/ тазобактам Тигециклин ⁸
<i>K. pneumoniae</i> , <i>E.coli</i> (Carb+)	Режимы терапии не отработаны; возможны различные комбинации карбапенемов, ингибиторозащищенных бета-лактамов, полимиксинов, тигециклина, фосфомицина (более детально рекомендации приведены в Таблице 6.3.)	
<i>Acinetobacter spp.</i>	Цефоперазон/ сульбактам	Карбапенем (имипенем, меропенем, дорипенем); ампициллин/сульбактам ± АГ; тигециклин ⁸ полимиксин В; колистин ⁹ ;
<i>P.aeruginosa</i>	Пиперациллин/тазобактам Цефтазидим, Цефепим (все +/- амикацин)	Карбапенем (меропенем, дорипенем, имипенем); цiproфлоксацин или левофлоксацин; цефоперазон/сульбактам; полимиксин В; колистин ⁹ ;
<i>Burkholderia cepacia</i>	Дорипенем, Меропенем	Цефтазидим Цiproфлоксацин Ко-тримоксазол
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Ко-тримоксазол ¹⁰	Тигециклин ⁸ ФХ

Микроорганизмы	Средства выбора ¹	Альтернативные средства ¹
<i>Candida albicans</i>	Флуконазол	Вориконазол Анидулафунгин Каспофунгин Микафунгин
<i>Candida non-albicans</i>	Анидулафунгин Каспофунгин Микафунгин	Вориконазол Амфотерицин В

Использованные сокращения: MSSA — метициллин (оксациллин) чувствительные штаммы; MRCNS — метициллинрезистентные коагулазонегативные стафилококки; VRE — ванкомицинрезистентные энтерококки; Carb — карбапенемазы; АГ — аминогликозиды; БЛРС — бета-лактамазы расширенного спектра; ФХ — фторхинолоны; ЦС — цефалоспорины

¹ При условии чувствительности к ним выделенного возбудителя

² Режим дозирования оксациллина: в/в 2 г 4–6 раз в сутки

³ Режим дозирования цефазолина: в/в 2 г 3–4 раза в сутки

⁴ Даптомицин не эффективен при пневмонии

⁵ Эффективность ванкомицина документирована в случае MRSA с МПК ≤ 1 мкг/мл; при МПК 1,5 или 2 мкг/мл обосновано увеличение суточной дозы до 3–4,5 г (нагрузочная доза 25–30 мг/кг) или назначение других антибиотиков; при МПК > 2 мкг/мл необходимо применять другие анти-MRSA антибиотики.

⁶ Эффективен в случае MRSA с МПК ванкомицина ≥ 1 мкг/мл; противопоказан при НП, с явлениями острой почечной недостаточности (клиренс креатинина < 50 мл/мин).

⁷ Распространенность VRE в РФ не изучена

⁸ Не показан при нозокомиальной пневмонии

⁹ Только при нозокомиальной пневмонии

¹⁰ Эффективный режим дозирования не изучен; обосновано назначение в увеличенной дозе — 15 мг/кг по триметоприму

хромосомных бета-лактамаз класса С, гидролизующие защищенные пенициллины и цефалоспорины I–III поколения. Данный механизм резистентности характерен для *Enterobacter spp.*,

Citrobacter freundii, *Serratia marcescens*, *P. vulgaris*, *P. rettgeri*. В отношении этих микроорганизмов сохраняют надежную активность цефепим и карбапенемы.

Большие сложности возникают при проведении антибактериальной терапии сепсиса, вызванного неферментирующими микроорганизмами — *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas spp.* Оба микроорганизма характеризуются множественными механизмами резистентности к антибактериальным средствам разных классов и быстрым формированием устойчивости в процессе терапии. Наиболее надежными препаратами в случае выделения *Acinetobacter spp.* являются цефоперазон/сульбактам, тигециклин и полимиксины, к карбапенемам в последние годы существенно увеличилась устойчивость за счет распространения штаммов, продуцирующих ОХА-карбапенемазы. Чувствительность этого микроорганизма к цефепиму и цiproфлоксацину плохо прогнозируема, к другим бета-лактамам антибиотикам обычно наблюдается устойчивость.

Общепринятым стартовым режимом терапии псевдомонадной инфекции является цефтазидим или цефепим в сочетании с амикацином или пиперациллин/тазобактамом. Однако планировать терапию псевдомонадных инфекций в стационаре сложно без учета локальных данных антибиотикорезистентности. В качестве потенциально эффективных препаратов для лечения псевдомонадных инфекций следует рассматривать также карбапенемы (дорипенем, меропенем, имипенем), цефоперазон/сульбактам, фторхинолоны (левофлоксацин, цiproфлоксацин). В отношении полирезистентных штаммов *P. aeruginosa* может сохранять активность полимиксин В и полимиксин Е (колистин), однако клиническая эффективность этих антибиотиков при сепсисе недостаточно изучена в контролируемых исследованиях.

Кандидозный сепсис относится к наиболее тяжелым формам заболевания с высоким уровнем летальности (50% и выше). Следует учитывать современные тенденции увеличения устойчивости *Candida albicans* к флуконазолу и природную устойчивость

Candida crusei к этому антимикотику. Применение амфотерицина В лимитируется высокой токсичностью препарата, а эхинокандинов — высокой стоимостью лечения.

Антибактериальная терапия инфекций, вызванных продуцентами карбапенемаз.

- С 2011 г в Санкт-Петербурге при госпитальных инфекциях, вызванных представителями семейства Enterobacteriaceae, а также *Acinetobacter* spp. начали выделять изоляты, устойчивые к карбапенемным антибиотикам. Устойчивость оказалась связанной с продукцией глобально распространенных карбапенемаз: NDM-тип и VIM-тип (металло-бета-лактамазы, класс B), KPC-тип (сериновые бета-лактамазы, класс A) и OXA-48-тип (сериновые бета-лактамазы, класс D). Данные о распространении карбапенемазопродуцирующих энтеробактерий (КПЭ) и ацинетобактеров на территории РФ крайне фрагментарны, имеются единичные публикации и достаточно многочисленные неопубликованные данные. **В Санкт-Петербурге в настоящее время практически во всех крупных стационарах зафиксированы случаи инфекций, вызванных представителями всех 4-х глобально распространенных групп, причем в некоторых стационарах отмечено формирование эндемичных очагов.**

Обычно КПЭ характеризуются устойчивостью не только к карбапенемам и другим бета-лактамам, но и к большинству антибиотиков других классов (фторхинолонам, аминогликозидам), но часто сохраняют чувствительность к тигециклину, полимиксинам и фосфомицину. В то же время необходимо отметить, что уровень устойчивости к карбапенемам, опосредуемый отдельными карбапенемазами, может существенно различаться. Так, для продуцентов карбапенемаз VIM- и OXA-типов характерны относительно невысокие значения МПК карбапенемов,

наибольшие значения МПК отмечают у продуцентов карбапенемаз NDM-типа. Накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют, что меропенем (в максимальных дозах и при продленной инфузии) сохраняет клиническую эффективность при МПК в отношении возбудителей $\leq 8-16$ мкг/мл. Насколько данное наблюдение справедливо для других карбапенемов в настоящее время не установлено.

Количественная оценка чувствительности КПЭ необходима и к другим антибиотикам, поскольку практически всегда возникает вопрос о выборе нескольких препаратов для включения в режимы комбинированной терапии. Однако для обоснования адекватной антибактериальной терапии КПЭ инфекций необходимо не только количественно оценить антибиотико-чувствительность патогена, но и выявить тип карбапенемазы, поскольку сериновые и металло-бета-лактамазы различаются по чувствительности к ингибиторам. Так наиболее перспективный ингибитор бета-лактамаз авибактам подавляет активность сериновых карбапенемаз (KPC-тип и OXA-тип), но не металло-бета-лактамаз (NDM-тип и VIM-тип).

Режимы антибактериальной терапии инфекций, вызванных КПЭ, не отработаны, поскольку проспективные рандомизированные исследования практически отсутствуют. Таким образом, однозначные рекомендации по выбору оптимального антибиотика представить сложно. Результаты некоторых клинических исследований показали, что эффективность тигециклина и полимиксинов В и Е (антибиотиков к которым КПЭ, как правило, сохраняют чувствительность) в монотерапии не превышает 50%. Наряду с этим, в большинстве ретроспективных исследований или исследованиях «случай — контроль» документирована более высокая эффективность комбинированного применения антибиотиков (два или три препарата) по сравнению с монотерапией. Показана эффективность различных комбинированных режимов антибактериальной терапии (карбапенем + колистин или полимиксин В; карбапенем + тигециклин; тигециклин + коли-

стин или полимиксин В; карбапенем + тигециклин + колистин; фосфомицин + тигециклин или колистин). Важно отметить, что в большинство исследований были включены пациенты с инфекциями, вызванными продуцентами карбапенемаз КРС-типа, насколько полученные данные можно экстраполировать на инфекции, вызванные продуцентами других карбапенемаз неизвестно.

Таким образом, на фоне существенного дефицита надежной информации наиболее обоснованы в настоящее время рекомендации о применении комбинированной антибактериальной терапии при выделении КПЭ или ацинетобактеров. Однако данные, которые позволили бы отдать предпочтение какой либо конкретной схеме отсутствуют.

Рекомендации по лечению инфекций, вызванных КПЭ, суммированы в Таблице 4.2.5. Как уже отмечалось, существенную помощь при выборе терапии оказывает количественная оценка чувствительности к карбапенемам. При значении МПК меропенема или дорипенема 8.0 мкг/мл и меньше можно с достаточной уверенностью рекомендовать включение карбапенемов в схему лечения, в качестве второго компонента могут быть либо полимиксины, либо тигециклин. Необходимости включения в схему лечения третьего антибиотика, скорее всего, нет.

При значении МПК меропенема или дорипенема более 8.0 мкг/мл целесообразность назначения карбапенемов сомнительна, хотя следует указать на сообщения о проявлении *in vitro* синергизма между карбапенемами и полимиксинами или тигециклином даже при высоком уровне устойчивости к карбапенемам. Принципиально важным моментом в этом случае будет назначение двух активных антибиотиков, чаще всего это будет полимиксин и тигециклин. Возможно добавление в комбинацию третьего препарата в зависимости от результатов чувствительности (фосфомицина или аминогликозидов). Имеются сообщения об эффективности комбинации из двух карбапенемов, при этом одним из них должен быть эртапенем.

Таблица 4.2.5.
Рекомендованные схемы антибактериальной терапии
инфекции, вызванной карбапенемазопродуцирующими
энтеробактериями и ацинетобактериями

Микроорганизм	Схемы терапии
<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Acinetobacter</i> spp. <i>Pseudomonas aerug</i>	<p>При МПК меропенема или дорипенема ≤ 8.0 мкг/мл Максимальные дозы меропенема¹ или дорипенема¹ (продленная инфузия) + полимиксины или тигециклин в зависимости от чувствительности возбудителя; Меропенем¹ или дорипенем¹ + сульбактам (ампициллин/сульбактам или цефоперазон/сульбактам) +/- тигециклин³; Цефтазидим/авибактам²</p>
	<p>При МПК меропенема > 8.0 мкг/мл Полимиксины + тигециклин³ +/- аминогликозиды +/- фосфомицин; Эртапенем + меропенем; Цефтазидим/авибактам²</p>
	<p>При отсутствии данных о значениях МПК меропенема Различные комбинации 3-х или 4-х антибиотиков: Карбапенем¹; тигециклин³; полимиксины; цефоперазон/сульбактам или ампициллин/сульбактам; фосфомицин; аминогликозид; цефтазидим/авибактам²</p>

¹ рекомендованы максимальные суточные дозы (меропенем 4–6 г, дорипенем 3 г, имипенем 4 г)

² В РФ в процессе регистрации (по состоянию на март 2016 г.).

³ Препарат не активен при инфекции вызванной *Ps.aeruginosae*

Обоснованы также режимы комбинированной терапии, включающие карбапенем и ингибитор бета-лактамаз сульбактам (входящий в состав комбинированных антибиотиков ампициллин/сульбактам и цефоперазон/сульбактам), поскольку сериновые карбапенемазы класса А и D чувствительны к ингибиторам.

В будущем перспективным представляется применение цефтазидима/авибактама для лечения инфекций, вызванных продуцентами сериновых карбапенемаз (КРС-типа и ОХА-48-типа).

**Требования по организации
микробиологической диагностики
к учреждениям, осуществляющим лечение
пациентов с тяжелым сепсисом**

- В учреждениях осуществляющих лечение пациентов с тяжелым сепсисом необходимо проведение постоянного наблюдения за этиологией инфекций и антибиотико-чувствительностью возбудителей. Анализ результатов наблюдения необходимо оформлять в виде ежеквартального отчета.
- Пациентам с подозрением на тяжелый сепсис (септический шок) должен быть произведен посев крови на стерильность с использованием коммерческих питательных сред и микробиологических геманализаторов-инкубаторов, позволяющих фиксировать время появления роста микроорганизмов. Рекомендуемый минимальный объем крови для исследования 40 мл. Инструкция по получению крови — Приложение 3.
- При наличии вероятного очага инфекции необходимо провести культуральное исследование материала из этого очага.
- При выделении вероятного возбудителя сепсиса необходимо провести оценку его антибиотикочувствительности

количественным методом (метод серийных разведений в бульоне или эпиллометрический).

- При выявлении возбудителей устойчивых к карбапенемам, полимиксинам и оксазолидинонам необходимо провести расшифровку молекулярных механизмов устойчивости.

Оценка эффективности и смена препарата

Производится через 48 часов после получения результатов бактериологического исследования, а также на основании динамики клинической картины и уровня прокальцитонина в крови, который определяется количественным методом ежедневно. При отсутствии клинического эффекта от проводимой антибактериальной терапии и повышении уровня прокальцитонина, при условии адекватной санации первичного очага, необходимо ставить вопрос о возможной коррекции схемы антимикробной терапии в более ранние сроки. Смена схемы антибактериальной терапии производится в случае клинической неэффективности стартовой терапии.

Стартовая антибактериальная терапия признается неэффективной при отсутствии альтернативных причин сохранения или нарастания явлений синдрома системной воспалительной реакции, а также органной дисфункции.

В случае неэффективности стартовой антибактериальной терапии через 48 часов производится смена антибиотиков с учетом результатов микробиологического исследования.

В случае эффективности стартовой схемы антибактериальной терапии и получении результатов микробиологического исследования возможны следующие варианты действия:

1. схема не меняется и применяется до 5–7 суток;
2. в случае использования комбинации двух и более препаратов, схема сокращается до одного антибактериального средства, эффективного в отношении причинно значимого возбудителя (принцип деэскалации).

Продолжительность антибактериальной терапии

При осложненных инфекциях, тяжелом сепсисе и септическом шоке продолжительность зависит от ее эффективности. Как правило, отмена антибактериальных препаратов производится при нормализации клинической картины (купирование синдрома системной воспалительной реакции). Для определения стойкости достигнутой эрадикации возбудителя рекомендуется после купирования признаков синдрома системной воспалительной реакции продолжить курс антибактериальной терапии еще в течение 2 суток, а затем — отменить.

В настоящее время использование в клинической практике прокальцитонинового теста позволяет отменить антибактериальную терапию сразу после исчезновения клиники синдрома системной воспалительной реакции, если есть данные прокальцитонинового теста (ПКТ), указывающего на отсутствие бактериальной инфекции (ПКТ <0,25).

В тяжелых случаях, например, при перитоните с абдоминальным сепсисом или при гнойно-септических осложнениях панкреонекроза, особенно при выполнении этапных санирующих релапаротомий и некрэктомий, продолжительность антимикробной терапии с неоднократными сменами режима и пути введения препаратов (ступенчатая терапия) может превышать 3–4 нед.

Более длительное применение допустимо в следующих клинических ситуациях.

1. Абсцедирующие пневмонии, абсцессы легких — до 14–21 сут.
2. Инфекционный эндокардит — антибактериальная терапия продолжается в течение 4–6 недель после купирования признаков синдрома системной воспалительной реакции.
3. Пациенты с искусственными клапанами — 6–8 недель.
4. При инфекциях, вызванных синегнойной палочкой (*Pseudomonas aeruginosa*) — 15 сут.
5. Инфекции протезированных суставов, острый остеомиелит — 4–6 недель. При протезной инфекции возможны и более

- длительные сроки продолжительности антибактериальной терапии, вплоть до пожизненного применения антибиотиков.
6. Хронический остеомиелит — до 3 мес. и более (под контролем результатов бактериологического исследования).
 7. Пиелонефрит — 10–14 сут.
 8. Апостематозный пиелонефрит — 4–6 недель и т.д.

Раздел 4.3

Основные направления интенсивной терапии тяжелого сепсиса и септического шока

Стабилизация гемодинамики

Начальная интенсивная терапия тяжелого сепсиса и септического шока

Ранняя целенаправленная терапия тяжелого сепсиса и септического шока проводится пациентам с сепсис-индуцированной тканевой гипоперфузией, которую можно определить как гипотензию, сохраняющуюся после стартовой инфузионной терапии, или лактат-ацидоз (более 4 ммоль/л).

После выявления гипоперфузии лечение следует начинать незамедлительно, не дожидаясь госпитализации в ОРИТ.

Целью стабилизации гемодинамики является достижение адекватной тканевой оксигенации сразу после диагностики тяжелого сепсиса или септического шока.

В результате начальной интенсивной терапии в течение первых 6 часов рекомендуется достижение следующих гемодинамических целевых критериев (уровень 1С):

- ЦВД: 8–12 мм рт. ст.
(при проведении ИВЛ 12–15 мм рт.ст.)

- АДср: ≥ 65 мм рт. ст.
- темп диуреза: $\geq 0,5$ мл/кг/час
- $ScvO_2 \geq 70\%$ (SvO_2) $\geq 65\%$)

У пациентов с повышенным уровнем лактата крови целью терапии также является нормализация ($< 1,5$ ммоль/л) или снижение этого показателя, как маркера тканевой гипоперфузии (уровень 2С). (Приложение 1).

Комментарий

В ряде исследований было показано, что систематическое достижение целевых значений этих критериев ассоциируется со снижением частоты летальных исходов. В то же время, показатель ЦВД обладает лишь ограниченной диагностической ценностью для решения вопроса о проведении инфузионной терапии и должен использоваться лишь в совокупности с другими параметрами, отражающими волемический статус и перфузию тканей. Пациенты с хронической сердечной недостаточностью могут иметь значения $ScvO_2$ менее 70% при отсутствии каких-либо признаков тканевой гипоксии или снижения органной перфузии.

В качестве первоначальной меры стабилизации гемодинамики рекомендуется инфузионная заместительная терапия. Препаратами первого ряда при начальной интенсивной терапии тяжелого сепсиса или септического шока являются кристаллоиды (уровень 1В).

При назначении кристаллоидных растворов следует принимать во внимание следующие показатели состояния пациента: осмолярность и электролитный состав плазмы, кислотно-основное состояние, наличие нарушений углеводного обмена и функции печени.

Гипонатриемия и гипохлоремия являются показанием для использования раствора 0,9% NaCl, во всех остальных случаях

предпочтение следует отдавать сбалансированным полиионным растворам.

Использование гидроксипроксиэтилкрахмалов при инфузионной реанимации у больных с тяжелым сепсисом и септическим шоком не рекомендуется (уровень 1B).

При потребности в большом объеме кристаллоидов и на фоне гипопроотеинемии (общий белок <50 г/л) и гипоальбуминемии (альбумин <20 г/л), может быть использован раствор альбумина (уровень 2C).

Комментарий

Несколько рандомизированных, многоцентровых исследований показали, что у пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком стабилизация гемодинамики и оптимизация транспорта кислорода могут быть достигнуты как при назначении кристаллоидных растворов, так и раствора гидроксипроксиэтилкрахмала. Необходимый объем кристаллоидов был на 30–40% выше, чем объем коллоидов. При использовании гидроксипроксиэтилкрахмалов значимо чаще возникали коагулопатия, повышенная кровопотеря, потребность в гемотрансфузии, острое повреждение почек и необходимость в почечной заместительной терапии.

Начальную инфузию у пациентов с сепсис-индуцированной тканевой гипоперфузией с подозрением на гиповолемию следует осуществлять кристаллоидами в объеме минимум 30 мл/кг. У некоторых пациентов может быть необходимо назначение более быстрого темпа инфузии и введение большего объема жидкости (уровень 1C). В то же время, пациентам с признаками дыхательной недостаточности и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) следует контролировать гидробаланс, чтобы избежать прогрессирования отека легких (уровень 1C). Стратегии контроля гидробаланса при сепсис-индуцированном ОРДС следует придерживаться минимум в течение 2–3 суток.

Контроль за инфузионной терапией следует осуществлять в целенаправленном порядке, ориентируясь на показатели гемодинамики и водных секторов организма (АДср, ЧСС, сердечный выброс (СВ), глобальный конечно-диастолический объем, внесосудистая вода легких, вариация пульсового давления и ударного объема), а также почасовой темп диуреза, уровень $ScvO_2$ и лактата крови.

Комментарий

При отсутствии международных рекомендаций о необходимости мониторинга показателей центральной гемодинамики, неинвазивные (ЭХО-КГ) и инвазивные методы (PiCCO и др.) оценки сердечного выброса и водных секторов организма в значительной степени улучшают контроль за состоянием пациента и проводимой инфузионной, инотропной и вазопрессорной терапией.

Если в результате инфузионной терапии не удастся восстановить адекватное АДср и перфузию органов, следует начать введение вазопрессоров.

Рекомендуется назначение норадреналина как препарата первого выбора (уровень 1В), адреналина — при неэффективности норадреналина, используя в качестве дополнительного вазопрессора (уровень 2В). На фоне высокого СВ и артериальной гипотензии, несмотря на введение норадреналина и адреналина, может быть использован фенилэфрин (мезатон) (уровень 1С). Целевой задачей назначения вазопрессоров является достижение АДср более 65 мм рт.ст. (уровень 1С).

Комментарий

При жизнеугрожающей гипотензии краткосрочная терапия вазопрессорами может потребоваться еще до достижения целевых показателей преднагрузки в ходе инфузионной терапии. Для некоторых групп пациентов,

например, у пациентов с артериальной гипертензией в анамнезе, может быть показано более высокое целевое АД. Есть данные о том, что адреналин оказывает негативное воздействие на перфузию желудочно-кишечного тракта. Использование допамина при септическом шоке не рекомендуется (уровень 2С) в связи с повышением частоты аритмий и летальных исходов, но не противопоказано, например, у пациентов с низким риском тахикардии и абсолютной или относительной брадикардией.

Если в течение первых 6 часов терапии на фоне инфузии и вазопрессорной терапии, отсутствии анемии (гематокрит $>30\%$) и достижения целевых значений преднагрузки и АДср сохраняются признаки дисфункции миокарда (нормальная преднагрузка, снижен СВ) и гипоперфузия (лактат >2 ммоль/л, ScvO₂ $<70\%$), для нормализации СВ может быть назначен добутамин в дозе до 20 мкг/кг/мин (уровень 1С). В ходе инфузии добутамина рекомендовано не увеличивать сердечный индекс выше нормальных значений (уровень 1В). При анемии (гематокрит $<30\%$) рекомендована трансфузия эритроцитсодержащих сред.

У пациентов с септическим шоком не следует использовать кортикостероиды, если инфузия и вазопрессоры позволяют эффективно достичь задач ранней целенаправленной терапии. В случае неудачи назначают гидрокортизон внутривенно 200–300 мг/сутки (уровень 2С) в виде постоянной инфузии (уровень 2С). Когда вазопрессоры больше не требуются, введение гидрокортизона заканчивают (уровень 2С).

Всем пациентам с септическим шоком, требующим вазопрессорной поддержки, и/или с ОРДС рекомендуется установить артериальный катетер для инвазивного мониторинга АД и газового состава крови и, желательно, для мониторинга сердечного выброса и параметров преднагрузки.

Использование низких доз допамина (5 мкг/кг/мин) для защиты почек не рекомендуется, так как, на сегодняшний день, его положительное влияние на функцию почек и увеличение выживаемости не доказано (уровень 1А). Кроме того, имеются данные о негативном влиянии допамина на эндокринную и иммунную системы.

Последующий мониторинг и коррекция гемодинамики

При сохраняющемся шоке и развитии ОРДС на фоне сепсиса инвазивный мониторинг АД целесообразно дополнить мониторингом сердечного выброса и параметров преднагрузки и постнагрузки (Эхо-КГ, мониторинг PiCCO и др.).

При проведении инфузионной терапии, инотропной и вазопрессорной поддержки следует ориентироваться на поддержание среднего АД > 65 мм рт. ст., сердечного выброса в нормальных пределах (не менее 2,5 л/мин/м², при этом избегая его супранормальных значений >5 л/мин/м²), вариаций ударного объема и пульсового давления <13%, ScvO₂ >70%, лактата <2 ммоль/л. Препаратами выбора для вазопрессорной и инотропной поддержки и коррекции АД и СВ служат, соответственно, норадреналин и добутамин.

Для профилактики прогрессирования сепсис-индуцированного ОРДС после начальной терапии тяжелого сепсиса рекомендовано ограничение вводимой жидкости с контролем гидробаланса минимум в течение 2–3 суток с поддержанием волюметрических показателей на уровне, достаточном для обеспечения нормальных показателей сердечного выброса и органной перфузии; при этом необходимо избегать повышения внесосудистой воды легких >10 мл/кг.

Дополнительной мерой коррекции гемодинамики и органной дисфункции при септическом шоке, рефрактерном к начальной терапии, может быть проведение продленной вено-венозной гемофильтрации.

Респираторная терапия и ИВЛ

Для диагностики ОРДС следует использовать следующие критерии:

1. Временной интервал: возникновение синдрома (новые симптомы или усугубление симптомов поражения легких) в пределах одной недели от момента действия известного причинного фактора.
2. Визуализация органов грудной клетки (ОГК): двусторонние затемнения, которые нельзя объяснить выпотом, ателектазом.
3. Механизм отёка: дыхательную недостаточность нельзя объяснить сердечной недостаточностью или перегрузкой жидкостью. Если факторов риска сердечной недостаточности нет, необходимы дополнительные исследования, прежде всего ЭхоКГ.
4. Нарушение оксигенации (гипоксемия):
 - легкая ($200 < PaO_2/FiO_2 \leq 300$ при ПДКВ или $CPAP \geq 5$ см вод. ст.);
 - умеренная ($100 < PaO_2/FiO_2 \leq 200$ при ПДКВ или $CPAP \geq 5$ см вод. ст.);
 - тяжелая ($PaO_2/FiO_2 \leq 100$ при ПДКВ или $CPAP \geq 5$ см вод. ст.).

Комментарий

Представленные критерии опубликованы в 2012 году (Берлинские критерии). По сравнению с диагностическими критериями 1994 года были введены критерии тяжести ОРДС (вместо ОПЛ — умеренный ОРДС), установлен временной интервал от момента действия известного повреждающего фактора до начала начала или появления новых респираторных симптомов (неделя), устранено из критериев значение давления в левом предсердии. Для диагностики сердечной недостаточности, рекомендуется выполнение эхокардиографии, а не измерение давления заклинивания.

У больных с тяжелым сепсисом (септическим шоком) при появлении гипоксемии ($SpO_2 \leq 90\%$) не следует задерживать начало респираторной поддержки.

Комментарий

Традиционными показаниями для инициации респираторной поддержки являются выраженное тахипноэ (частота дыхания >35 /мин), мышечная усталость (использование дополнительной дыхательной мускулатуры, «абдоминальный парадокс»), нарушение сознания и снижение насыщения крови кислородом до $<90\%$, несмотря на инсуффляцию кислорода. Наиболее важным и обоснованным является показатель насыщения крови кислородом (SaO_2 , SpO_2).

При развитии ОРДС у пациентов с тяжелым сепсисом (септическим шоком) ghb проведении ИВЛ следует избегать больших дыхательных объемов и высокого инспираторного давления (давление плато). Рекомендуется проводить ИВЛ с низким дыхательным объемом (6 мл/кг идеальной массы тела (ИМТ) (уровень 1А) и ограничением давления плато <30 см H_2O) (уровень 1В).

Комментарий

Исследование ARDSNet показало, что летальность в группе, в которой проводилась протективная ИВЛ, была ниже на 22% по сравнению с контрольной группой. Снижение летальности при использовании ИВЛ с дыхательным объемом 6 мл/кг ИМТ обнаружили во всех группах пациентов, включая больных с сепсисом или без него, а также в группах с различной степенью легочной дисфункции, оцениваемой с помощью измерения растяжимости системы дыхания. Даже в присутствии низкого давления плато, высокий дыхательный объем может приводить к увеличению смертности. Идеальную массу тела следу-

ет рутинно рассчитывать у всех пациентов, которым проводится ИВЛ.

Расчет идеальной массы тела:

Масса тела мужчины [кг] = 50 + 0,91 (высота [см] — 152,4);

вес тела женщины [кг] = 45,5 + 0,91 (высота [см] — 152,4).

Рекомендуется ИВЛ всегда проводить с положительным давлением в конце выдоха (ПДКВ) (уровень 1В). ПДКВ устанавливается для предотвращения спадания легкого в конце выдоха. Установка ПДКВ на основании оценки оксигенации с учетом FiO_2 , требуемого для поддержания адекватной оксигенации, является наиболее приемлемым подходом. Альтернативным подходом является подбор ПДКВ с помощью измерения торакопульмонального комплайенса (чтобы получить наивысший комплайнс, отражающий степень рекрутирования и объем легких). Стратегии респираторной поддержки с высоким уровнем ПДКВ может иметь преимущество при умеренном и тяжелом ОРДС (уровень 2С).

Комментарий

Повышение ПДКВ пациентам с ОРДС поддерживает альвеолы открытыми, чтобы они участвовали в газообмене. В настоящее время не может быть сделано никаких рекомендаций о способе установки оптимального уровня ПДКВ. Значения, приведенные в табл. 4.3.1, служат в качестве ориентировочных.

Таблица 4.3.1.

Подбор ПДКВ в соответствии с рекомендациями по ARDSNET

Прогнозируемое ПДКВ в зависимости от FiO_2								
FiO_2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	0,9	1,0
ПДКВ	5	5–8	8–10	10	10–14	14	14–18	20–24

Эффект ПДКВ зависит от многих факторов (причина ОРДС, состояние гемодинамики и др.). Выбор оптимальной величины ПДКВ может основываться на показателях газообмена (PaO_2 , $PaCO_2$, SpO_2), достижении наивысшей величины статической податливости легких, оценки функциональной остаточной емкости легких или уровне доставки кислорода тканям.

При выборе величины ПДКВ следует учитывать потенциальную рекрутабельность альвеол и факторы, способствующие коллапсу альвеол извне — давление органов средостения, внутрибрюшное давление, внесосудистую воду легких, индекс массы тела). Золотым стандартом оценки рекрутабельности является КТ легких, однако этот метод сложно использовать для оценки состояния легких в динамике. Оценка рекрутабельности может проводиться путем измерения показателей механики дыхания и оксигенации при проведении маневра открытия альвеол или на разных уровнях ПДКВ, с помощью квазистатической кривой объем-давление, оценки ФОЕ при разных уровнях ПДКВ и т.д.

Величину оптимального ПДКВ следует настраивать индивидуально у каждого пациента с ОРДС и оптимизировать ее в процессе проведения респираторной поддержки. Можно использовать так называемый «убывающий» вариант подбора ПДКВ. Предварительно необходимо выполнить маневр «открытия» альвеол и установить инспираторное давление (давление выше ПДКВ) таким образом, чтобы дыхательный объем составлял приблизительно 6 мл/кг, начальный уровень ПДКВ обычно устанавливают 20 см вод. ст. Затем, постепенно изменяя ПДКВ (шаг 1–2 см вод. ст.), определяют уровень ПДКВ, когда легочно-торакальный комплайнс или же показатели оксигенации будут наибольшими.

Следует избегать неоправданно длительной разгерметизации контура и снижения давления в дыхатель-

ных путях, даже при выполнении необходимых лечебных процедур (бронхоскопия, санация трахеобронхиального дерева).

Проведение маневра рекрутирования («открытия») альвеол у пациентов с ОРДС (уровень 2С) можно рекомендовать только при развитии рефрактерной гипоксемии. Кроме того, применение этой стратегии может быть оправдано после эпизодов «респираторного дистресса» и/или инвазивных манипуляций (транспортировка, фибробронхоскопия, трахеостомия, перинтубация, аспирации секрета и др.), а также как метод оптимизации подбора ПДКВ.

Оптимальный эффект от проведения маневра «открытия» альвеол в большинстве случаев наблюдается только на ранних стадиях ОРДС.

Комментарий

Существует несколько способов проведения маневра «открытия» альвеол. Наиболее часто маневр открытия альвеол проводится с использованием принудительной вентиляции с управлением по давлению (VIPAP, PCV, CMV(PC), IPPV) или вентиляции с постоянным положительным давлением (CPAP). Если используется CPAP, то устанавливается давление 30–40 см вод. ст. на 30–40 секунд. При использовании принудительной вентиляции с управлением по давлению маневр «открытия» альвеол (один из вариантов) может проводиться, путем установки ПДКВ на уровне 20 см вод. ст. и инспираторного давления 20 см вод. ст. (от уровня ПДКВ) в течение 30–40 секунд. При отсутствии эффекта можно использовать более высокие уровни давления (P_{insp} до 60 см вод. ст., ПДКВ 20–25 см вод. ст.). Временное повышение трансгрудного давления может способствовать открытию ателектазированных альвеол и участию их в газообмене, но может также при-

вести к перерастяжению аэрированной легочной ткани и вызвать вентилятор-индуцированное повреждение легких и гипотензию. При проведении маневра рекрутирования альвеол необходим тщательный мониторинг гемодинамики и оксигенации. Эффект от проведения маневра рекрутирования альвеол может быть кратковременным. Хотя у отдельных пациентов с выраженной гипоксемией эффект от проведения маневра открытия альвеол и высокого ПДКВ может быть отчетливым, имеется недостаточное количество данных, чтобы рекомендовать такой подход для рутинного использования.

Пермиссивная гиперкапния (PaCO_2 выше нормальных значений) может применяться у пациентов с ОРДС, если требуется минимизировать давление плато и дыхательный объем.

Комментарий

Гиперкапния допустима только при значениях pH более 7,2 в отсутствие буферизации. У пациентов с повышенным внутричерепным давлением допустимая гиперкапния относительно противопоказана. Рекомендуется проводить такое лечение только под контролем внутричерепного давления и при оценке рисков. Острое повышение PaCO_2 может иметь физиологические последствия, включая вазодилатацию, повышение частоты сердечных сокращений, артериального давления и сердечного выброса. Возможна инфузия натрия бикарбоната у некоторых пациентов, чтобы облегчить применение пермиссивной гиперкарбии.

Положение на животе (прон-позиция) или положение на 135 градусов лежа на боку рекомендуется применять при тяжелых нарушениях оксигенации ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$) (уровень 2С).

Комментарий

Положение на животе или 135-градусное положение лежа на боку может значительно улучшить оксигенацию. В нескольких исследованиях у пациентов гипоксемической дыхательной недостаточностью и ОРДС было показано, что у большинства пациентов отмечается улучшение оксигенации при применении прон-позиции. Результаты проведенного мета-анализа предполагают потенциальные преимущества прон-позиции при тяжелых нарушениях оксигенации ($PaO_2/FiO_2 \leq 100$), и менее очевидные преимущества при менее тяжелой гипоксемии. Применение прон-позиции может быть связано с возникновением потенциально жизнеопасных осложнений (острая сердечная недостаточность, аритмии, смещение или случайное удаление эндотрахеальной трубки).

У больных с сепсисом-индуцированным ОРДС неинвазивная вентиляция легких (НВЛ) может использоваться лишь в некоторых случаях, когда показания к НВЛ тщательно проверяются и ожидаемый положительный эффект превосходит возможные риски.

Комментарии

Эффективность НВЛ при начальном лечении таких вариантов острой дыхательной недостаточности, как ОРДС, в целом остается спорной. У больных в основном с легким ОРДС, имеющих гипоксемию ($PaO_2/FiO_2 < 250$) и другие признаки острой дыхательной недостаточности (выраженная одышка в покое и ЧД > 30 /мин), может быть предпринята попытка проведения НВЛ (при условии, что больным не показана немедленная интубация трахеи). НВЛ позволяет избежать развития многих механических осложнений, в то же время обеспечивая эффективное восстановление газообмена и разгрузку дыхательной муску-

латуры у больных с острой дыхательной недостаточностью. Очень важным является быстрое определение неэффективности НВЛ, потому что в нескольких исследованиях было показано, что задержка своевременной интубации трахеи и инициации инвазивной респираторной поддержки ухудшает прогноз данных больных. Больные с выраженной гипоксемией ($PaO_2/FiO_2 < 150$), по-видимому, являются неподходящими кандидатами для НВЛ.

Больные, которым проводится ИВЛ, должны находиться в полусидящем положении, с поднятием головного конца кровати на 30–45 градусов, чтобы предотвратить развитие вентилятор-ассоциированной пневмонии (уровень 1B).

Комментарий

Показано, что полусидящее положение понижает частоту развития вентилятор-ассоциированной пневмонии. Пациенты должны лежать горизонтально только во время манипуляций, измерения показателей гемодинамики и при эпизодах гипотензии.

Перевод на самостоятельное дыхание. Протокол отлучения от вентилятора должен применяться во всех случаях проведения ИВЛ. Ежедневно должна проводиться оценка возможности прекращения вентиляции. Если проба на спонтанное дыхание успешна, можно попробовать больного экстубировать (уровень 1A).

Комментарий

Последние исследования показывают, что ежедневные пробы на спонтанное дыхание уменьшают длительность механической вентиляции. Хотя в этих исследованиях участвовали ограниченное число пациентов с подтвержденным ОРДС, нет причины полагать, что больные с ОРДС

имели бы иные исходы. Успешное выполнение пробы на спонтанное дыхание указывает на высокую вероятность успешной отмены механической вентиляции.

В сокращенном варианте протокол отлучения от вентилятора представлен в приложении 3.

Седация и релаксация

Постоянная или периодическая седация пациентов с сепсисом при проведении ИВЛ должна быть минимальной. При проведении седации препараты должны титроваться до достижения определенной цели (уровень 1В).

Комментарий

Растущее число данных показывает, что ограничение седации у критически больных пациентов может сократить длительность ИВЛ и нахождения в ОРИТ и в стационаре. Применение протоколов седации привело к снижению длительности ИВЛ, длительности лечения и частоты трахеостомии по сравнению с обычной седацией. Отказ от седации и использование только болюсов морфина значительно сокращает длительность ИВЛ и длительность нахождения в ОРИТ и стационаре, чем при использовании морфина и седации пропофолом или мидазоламом. Однако при этом выше частота развития делирия.

Хотя нет отдельных исследований по больным сепсисом, периодическая седация, ежедневное прекращение седации и титрование до достижения желаемого эффекта снижает длительность ИВЛ.

У пациентов с сепсисом без ОРДС миорелаксанты по возможности должны быть исключены (уровень 1С).

Если требуется применение миорелаксантов, то следует использовать болюсное введение по требованию или постоянную

инфузию под контролем нейромышечного мониторинга. При длительном назначении необходимы «окна» для оценки состояния сознания пациента.

Рекомендуется короткий курс миорелаксации (менее 48 часов) у пациентов в ранней стадии ОРДС при $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ (уровень 2С).

Комментарии

Миорелаксанты довольно часто применяются в ОРИТ. Наиболее распространенным показанием к их назначению является облегчение ИВЛ. Применение миорелаксантов позволяет увеличить податливость грудной клетки, снизить пиковое давление в дыхательных путях, устранить десинхронизацию при ИВЛ.

Тем не менее, ограничено количество данных, что применение миорелаксантов у критически больных снижает летальность и частоту осложнений. Более того, отсутствуют отдельные исследования о миорелаксации у больных с сепсисом.

Контроль уровня глюкозы крови

У пациентов с тяжелым сепсисом контроль уровня гликемии — инсулинотерапию необходимо начинать при получении двух последовательных анализов с превышением уровня глюкозы крови 180 мг/дл (10 ммоль/л). При проведении инсулинотерапии рекомендовано поддержания уровня глюкозы в крови не выше 10 ммоль/л (уровень 1А). При наличии гипергликемии 10 ммоль/л и более и проводимом зондовом питании больных показан переход на питательные смеси типа «Диабет», имеющие наиболее низкий гликемический индекс, что снижает потребность в интенсивной инсулинотерапии, а, в ряде случаев, позволяет избежать ее назначения (уровень С). При реализации парентерального питания следует ограничить до 2 г/кг

в сутки введение глюкозы и уменьшить скорость ее введения до 0,3 г/кг/час.

Содержание глюкозы крови должно контролироваться каждые 1–2 часа до стабилизации ее целевого уровня и подбора дозы вводимого инсулина, затем каждые 4 часа (уровень 1С).

Комментарий

Если имеется повышение уровня сахара в крови, возможно, сначала должно быть уменьшено количество парентерально вводимой глюкозы и пересмотрены показания к терапии кортикостероидами, если она проводилась. Пациенты с уже явной картиной тяжелого сепсиса или септического шока, пожилые пациенты (в возрасте > 60 лет), больные с тяжелыми сопутствующими заболеваниями имеют более высокий риск развития гипогликемии при использовании инсулина в интенсивной терапии. Умеренная внутривенная инсулиноterapia предположительно снижает риск тяжелой гипогликемии. Не известно, приносит ли пользу умеренный контроль гликемии. Контроль уровня глюкозы, осуществляемый с 1–2 часовыми интервалами, имеет жизненно важное значение. В связи с отсутствием точности (коэффициент вариации >20%) и более низкой чувствительностью доступных измерительных приборов, используемых для определения глюкозы в цельной крови, в гипогликемическом диапазоне измерения должны быть использованы только те устройства, которые позволяют безопасно и рано выявить гипогликемию.

Трансфузия компонентов крови

После устранения тканевой гипоперфузии показанием для трансфузии эритроцитов у взрослых пациентов без ишемии миокарда, тяжелой гипоксемии, острого кровотечения, ИБС является уровень гемоглобина <70 г/л. Целевой рекомендуе-

мый уровень гемоглобина составляет 70–90 г/л (уровень 1B).

Свежезамороженная плазма используется при наличии кровотечения и при инвазивных процедурах на фоне коагулопатии.

Рутинное использование свежемороженой плазмы для корректировки лабораторных нарушений свертываемости в отсутствие кровотечения или планируемых инвазивных процедур не рекомендуется (уровень 2C).

Поддерживается количество тромбоцитов $\geq 20 \times 10^9/\text{л}$. Более высоким число тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$, рекомендуют при активном кровотечении, перед операцией или выполнением инвазивных манипуляций (уровень 2D).

Профилактика тромбоза глубоких вен

Больным тяжелым сепсисом и септическим шоком должна проводиться профилактика венозной тромбоэмболии (уровень 1B). При выборе препарата некоторое предпочтение отдается низкомолекулярным гепаринам.

При почечной недостаточности и клиренсе креатинина менее 30 мл/мин рекомендуется дальтепарин (уровень 1A) или другие формы НМГ с низким почечным метаболизмом (уровень 2C) или НФГ (уровень 1A).

У септических больных, имеющих противопоказания к использованию гепарина (т.е. тромбоцитопения, выраженная коагулопатия, активное кровотечение, недавнее внутримозговое кровотечение) рекомендуется использование механических профилактических средств (компрессионные чулки различной степени компрессии или периодически действующие компрессионные устройства), если они не противопоказаны в результате болезней периферических сосудов (уровень 2C). При снижении риска следует возобновить фармакопрофилактику (уровень 2C).

Когда возможно, всем больным с сепсисом рекомендуется комбинация фармакологических и механических средств (уровень 2C).

Профилактика «стресс-язв» ЖКТ

Профилактика стрессовых язв осуществляется H_2 -блокаторами или ингибиторами протонной помпы при наличии факторов риска (уровень 1В).

Если у пациента сепсисом нет факторов риска развития стрессовых язв (например, коагулопатия, вентиляция длительнее 2 суток, возможно, гипотензия), то нет необходимости в профилактике (уровень 2В).

Профилактика инфекции

Может использоваться (уровень 2В), но нет однозначных рекомендаций по проведению селективной деконтаминации ЖКТ и обработки ротовой полости хлоргексидином для снижения заболеваемости вентилятор-ассоциированной пневмонией.

Использование иммуноглобулинов

Использование обогащенных иммуноглобулинов (IgG + IgA + IgM) целесообразно рассматривать для лечения пациентов с тяжелым сепсисом или септическим шоком в качестве препарата выбора.

Комментарий

В рекомендациях SSC 2012 применение иммуноглобулинов не рекомендовано для лечения тяжелого сепсиса. Однако, в национальных рекомендациях «Немецкого общества по лечению сепсиса, 2010», «Японские национальные рекомендации по лечению тяжелого сепсиса и септического шока, 2015», «Рекомендациях Всемирного общества неотложной хирургии (WSES) по лечению тяжелых инфекций кожи и мягких тканей 2014» применение иммуноглобулинов рекомендовано. В работах, выполненных в клиниках Российской Федерации, отмечается значительная эффективность

использования обогащенных иммуноглобулинов для лечения тяжелого сепсиса и септического шока. Все это дает основания рекомендовать рассматривать использование обогащенных иммуноглобулинов в курсе терапии тяжелого сепсиса в качестве препаратов выбора. В тарифе по лечению тяжелого сепсиса при тяжести по SOFA >4 учтено использование обогащенных иммуноглобулинов с частотой 0,2.

Использование кортикостероидов

Кроме случаев введения гидрокортизона при септическом шоке для лечения сепсиса кортикостероиды не показаны (уровень 1D).

Комментарий

Однако противопоказания для продолжения поддерживающей стероидной терапии или использования стресс-доз стероидов отсутствуют, если это требуется в результате предшествующего применения кортикостероидов или при наличии эндокринного заболевания в анамнезе.

Использование бикарбоната натрия

В лечении индуцированной гипоперфузией молочной ацидемии с рН $\geq 7,15$ терапия бикарбонатами, проводимая в целях улучшения гемодинамики или уменьшения вазопрессорных потребностей, не рекомендуется. Терапия бикарбонатами показана при декомпенсированном метаболическом ацидозе с меньшей величиной рН (уровень 2B).

Нутритивная поддержка

Вынужденное голодание больных при тяжелом сепсисе является деструктивным фактором, оказывающим негативное влияние на эффективность проводимой интенсивной тера-

пии и исходы данного состояния. Ранняя адекватная нутритивно-метаболическая терапия больных, учитывающая меняющиеся особенности клинического проявления сепсиса, является одной из основных составляющих интенсивного лечения.

Необходимое базисное субстратное обеспечение составляет при нестабильном состоянии — 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 калорий в день), повышая дозу в случае толерантности к ней.

Комментарий

У больных с избыточной массой тела и ожирением расчет потребности в субстратах осуществляется на идеальную массу тела. При наличии выраженной гипотрофии (ИМТ < 16 кг/м²) — на фактическую массу тела + 20%. Следует учитывать, что после 30 лет за каждое последующее десятилетие величина основного обмена уменьшается на 5%. Для получения наиболее точных данных о величине действительного расхода энергии предпочтительнее использовать метаболограф («золотой» стандарт). Определение азотистого баланса позволяет наиболее точно оценить потери азота и потребность больных в белке. Данные эпидемиологических исследований последних лет показали, что если больным в ОРИТ удавалось обеспечить более 1г/кг/сутки белка, то клинический исход заболевания был достоверно лучше. Изначально рекомендуется постепенно нарастающий в течение 3–4 дней объем субстратного обеспечения больных (от 500 калорий в день) под контролем метаболического

ответа организма. Следует избегать гипералиментации больных, так как это может усилить явления гиперметаболизма-гиперкатаболизма и усугубить явления органной дисфункции.

Ключевой технологией субстратного обеспечения больных с сепсисом является раннее энтеральное питание, назначаемое в первые 24–48 часов поступления больных в ОРИТ. Назначение перорального или зондового питания в первые 48 часов выявления тяжелого сепсиса при хорошей его переносимости является более предпочтительным, чем голодание или просто внутривенное введение глюкозы (уровень 2С).

При прогнозируемой в ближайшие 3–5 дней невозможности реализации зондового питания (чаще при абдоминальном сепсисе) следует также 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).

Классификация питательных смесей и отдельные рекомендации по нутритивно-метаболической терапии больных при сепсисе представлены в приложениях 4 и 5.

Противопоказаниями к проведению нутриционной поддержки при сепсисе являются:

- рефрактерный шок
- тяжелая некорригированная гиповолемия
- тяжелая некупируемая артериальная гипоксемия ($\text{paO}_2 < 50$ мм рт. ст.)
- декомпенсированный метаболический ацидоз (гиперлактатемия 4 ммоль/л и более)
- гиперкапния — pCO_2 более 70 мм рт. ст., $\text{pH} < 7,2$)
- непереносимость компонентов питательных смесей

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1 СЕПТИЧЕСКИЙ КОМПЛЕКС (SEPSIS BUNDLE) SSCG 2012

Сразу при постановке диагноза и в течение первых 3 часов

- a) Обеспечить венозный доступ.
- b) Оценить и далее мониторировать АД, ЧСС, сатурацию артериальной крови, диурез.
- c) Определить уровень лактата, выполнить другие лабораторные исследования, необходимые для расчета SOFA.
- d) Назначить инфузионную терапию (особенно тщательно соблюдая рекомендации, при гипотензии или уровне лактата > 4 ммоль/л).
- e) При сохраняющейся критической гипотензии назначить вазопрессоры еще до устранения гиповолемии.
- f) Взять образцы крови и других сред на бактериологическое исследование до назначения антибиотиков, если это не вызовет большую задержку (более 45 минут).
- g) Назначить антибиотики широкого спектра действия (в течение первого часа) (смотри раздел «Антимикробная терапия»
Уточнить очаг инфекции и возможность его санации, используя, в том числе, прикроватные методы исследования.

В течение первых 6 часов

- a) Санировать очаг инфекции, если это необходимо и возможно.
- b) Использовать «вазопрессоры» (при гипотензии, не отвечающей на начальную инфузионную терапию) для поддержания АДср выше 65 мм рт.ст.
- c) В случае сохраняющейся артериальной гипотензии несмотря на инфузионную терапию (септический шок) или при исходном уровне лактата 4 ммоль/л
 - измерять ЦВД,*
 - измерять ScvO₂.*
- d) Определить уровень лактата повторно.*
- e) Назначить добутамин или добавить к «вазопрессору» (максимально 20 мкг/кг/мин) у больных с дисфункцией миокарда (низким сердечным выбросом).
- f) Назначить добутамин и/или эритроцит содержащие среды (если гематокрит < 30%) при сохранении ScvO₂ (SvO₂) <70% (65%) на фоне инфузии и достижения целевого ЦВД.
- g) Наладить инвазивный мониторинг АД.
- h) При необходимости начать ИВЛ, инфузию гидрокортизона

* для контроля достижения рекомендуемых значений ранней целенаправленной терапии

Приложение 2

Дозы антимикробных препаратов при внутривенном введении у взрослых пациентов с нормальной функцией почек и печени

Цефалоспорины III поколения без антисинегнойной активности

Цефотаксим	2 г 3–4 раза в сутки ¹
Цефтриаксон	2 г 1–2 раза в сутки ¹

Цефалоспорины с антисинегнойной активностью

Цефтазидим	2 г 3 раза в сутки
Цефепим	2 г 2–3 раза в сутки ²

Цефалоспорины с анти-MRSA активностью

Цеftarолина фосамил	600 мг 2 раза внутривенная инфузия
---------------------	------------------------------------

Карбапенемы

Меропенем	1 г 3–4 раза в сутки (3-х часовая инфузия) ^{3,4}
Имипенем	1 г 3–4 раза в сутки ³
Дорипенем	1 г 3 раза в сутки (4-х часовая инфузия) ³
Эртапенем	1 г 1 раз в сутки

Ингибиторозащищённые бета-лактамы

Ампициллин/сульбактам	3 г 4 раза в сутки
Амоксициллин/клавуланат	1,2 г 3–4 раза в сутки
Амоксициллин/сульбактам	3 г 3–4 раза в сутки
Пиперациллин/тазобактам	4,5 г 3–4 раза в сутки
Цефоперазон/сульбактам	4 г 2 раза в сутки

Аминогликозиды	
Амикацин	15–20 мг/кг 1 раз в сутки ⁵
Гентамицин	5–7 мг/кг 1 раз в сутки ⁵
Тобрамицин	300 мг 2 раза в сутки ⁶
Фторхинолоны без антисинегнойной активности	
Моксифлоксацин	400 мг 1 раз в сутки
Офлоксацин	400 мг 2 раза в сутки
Фторхинолоны с антисинегнойной активностью	
Ципрофлоксацин	600 мг 2 раза в сутки или 400 мг
Левифлоксацин	3 раза в сутки
	500 мг 1–2 раза в сутки ⁷
Полимиксины	
Полимиксин В	1–1,25 мг/кг 2 раза в сутки или 10000–12500 МЕ/кг 2 раза в сутки ⁸
Колистиметат натрия (колистин, полимиксин Е)	2–3 млн МЕ (160–240 мг) 2 раза в сутки ⁶
Глицилциклины	
Тигециклин	50 мг 2 раза в сутки (первая доза 100 мг) ⁹
Фосфомицины	
Фосфомицин	3–4 г 2–3 раза в сутки
Препараты с активностью против MRSA	
Линезолид	600 мг 2 раза в сутки
Телаванцин	10 мг/кг 1 раз в сутки
Ванкомицин	15–20 мг/кг 2 раза в сутки ¹⁰

Противогрибковые препараты

Вориконазол	Начинают с в/в введения по 6 мг/кг 2 раза в 1-е сутки, затем по 4 мг/кг 2 раза в сутки. После стабилизации состояния пациента возможен переход на пероральный прием. Внутрь насыщающая доза у пациентов с массой тела <40 кг 0,2 г 2 раза в сутки, а при массе >40 кг — 0,4 г 2 раза в сутки, поддерживающая доза у пациентов с массой тела <40 кг 0,1 г 2 раза в сутки, а при массе >40 кг — 0,2 г 2 раза в сутки.
Каспофунгин	В первые сутки — 70 мг, затем по 50 мг 1 раз в сутки
Анидулафунгин	В первые сутки 200 мг, затем по 100 мг 1 раз в сутки
Микафунгин	150 мг 1 раз в сутки
Амфотерицин В обычный липидные формы	0,3–1,5 мг/кг/сут 1–5 мг/кг/сут

¹ При выделении *S.aureus* (MSSA) требуются максимальные дозы

² На основании фармакодинамического моделирования наиболее надежный эффект прогнозируется при суточной дозе 6 г

³ В случае Enterobacteriaceae эффективен в дозе 1,5–2 г/сут, в случае неферментирующих микроорганизмов доза должна быть выше (3–4 г/сут)

⁴ В случае штаммов *P.aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. с низкой чувствительностью суточная доза может быть увеличена до 6 г.

⁵ Остаточные концентрации гентамицина и амикацина должны быть, соответственно, <1 мкг/мл и <4–5 мкг/мл

⁶ Ингаляционно с помощью небулайзера

⁷ При выделении *P.aeruginosa* суточная доза должна быть 1 г

⁸ 60–90 мин инфузия

⁹ В соответствии с инструкцией по медицинскому применению рекомендованная суточная доза составляет 100 мг; в медицинской научной литературе имеются сообщения о более высокой эффективности и хорошей переносимости при увеличении суточной дозы препарата до 200 мг

¹⁰ Остаточные концентрации ванкомицина должны быть 15–20 мкг/мл; в случае MRSA с МПК > 1 мкг/мл для достижения целевых концентраций суточную дозу ванкомицина рекомендуют увеличить (нагрузочная доза 25–30 мг/кг, затем 15–20 мг/кг с интервалом 8–12 часов).

Приложение 3

Инструкция для медперсонала отделения по забору крови для микробиологического исследования (диагностика бактериемии)

При заборе крови с помощью шприца в первую очередь кровь следует вносить во флакон для культивирования анаэробов (исключение попадания воздуха), а затем — во флакон для культивирования аэробов. При заборе крови специальной системой (например, *BD Vacutainer® Safety-Lok™ Blood Collection*) напротив, кровь следует вносить сначала во флакон для культивирования аэробов, а затем — для анаэробов (исключение попадания воздуха).

1. Измерить температуру тела пациента перед забором крови на посев, заполнить направление в лабораторию.
2. Вымыть руки с мылом. Надеть на руки стерильные водонепроницаемые перчатки.
3. Подготовить флаконы: удалить пластиковую защитную пластинку с крышки флакона; поверхность резиновой пробки флакона протереть тампоном, обильно смоченным 70% этиловым спиртом, и оставить тампон на пробке на 1 минуту.
4. Обработать кожу пациента в месте предполагаемой венопункции движениями «вперед-назад» предпочтительно 2%

спиртовым раствором хлоргексидина глюконата (экспозиция 30 секунд) или тампоном с 70% этиловым спиртом (67,5 части 95% этилового спирта и 32,5 части воды). Экспозиция 30 секунд. Затем другим тампоном нанести на это место 1–2% настойку йода в виде круга диаметром 1,5–2 см (экспозиция 30 секунд). При использовании только 70% этилового спирта (аллергия на йод-содержащие вещества) экспозиция увеличивается до 60 секунд.

5. Убрать тампон с дезинфектантом с кожи пациента и при венепункции осуществить забор крови*
6. Убрать тампон с дезинфектантом с поверхности пробки флакона и внести в каждый флакон одинаковое количество крови из одного шприца в каждый из флаконов комплекта. Стандартно посев крови производится в 2 флакона: для аэробных и анаэробных микроорганизмов.
7. При необходимости одновременного посева крови и из вены, и из внутрисосудистого катетера кровь следует брать сначала из вены (образец №1), а потом из катетера (образец №2) с интервалом не более 5–10 минут. Объем крови для посева из катетера должен быть таким же, как объем крови для посева из вены (например, кровь из вены — объем 20 мл внести по 10 мл в каждый из 2-х флаконов; кровь из катетера — объем 20 мл внести по 10 мл в каждый из 2-х флаконов)
8. Флаконы с кровью следует доставить в лабораторию немедленно. Транспортировка флаконов должна осуществляться только в контейнерах.
9. Флаконы с кровью следует доставлять в лабораторию с сопроводительным документом (направление), который заполняется только лечащим врачом. Процедурная медсестра дополнительно вносит следующие данные: а) дата и время забора крови, б) температура тела пациента непосредственно перед забором крови, в) объем крови, внесенный в каждый из пронумерованных флаконов.

*Необходимое количество крови для посева:

- для взрослых 20–30 мл крови на один посев, минимум 2 посева при каждом эпизоде лихорадки (из 2-х разных вен или из катетера и из вены)
- Рекомендуемый объем крови для посева у детей рассчитывается с учетом веса ребенка (таблица 3).

Приложение 4

Протокол отлучения пациента от вентилятора

1. Определиться является ли пациент кандидатом для отлучения — оценить следующие признаки:
 - стабилизация по основному заболеванию или признаки хотя бы частичного разрешения основного заболевания, вызвавшего развитие дыхательной недостаточности
 - адекватная оксигенация (PaO_2/FiO_2 в диапазоне 150–200, потребность в ПДКВ 5–8 см вод. ст., FiO_2 0,4–0,5) и pH >7.25
 - гемодинамическая стабильность, которая определяется как отсутствие активной миокардиальной ишемии и отсутствие клинически значимой артериальной гипотензии (т.е. состояние при котором нет необходимости в вазопрессорной терапии или используются низкие дозы дофамина или добутамина, не более 5 мкг/кг/мин)
 - надежный нейро-респираторный драйв
2. Рассчитать индекс поверхностного дыхания (отношение ЧД/ДО (л), RSBI). Производится кратковременное отключение от респиратора или перевод в CPAP или PS, если RSBI >105 отлучение от респиратора нецелесообразно.
3. Соблюсти условие — сохранение проходимости дыхательных путей (количество секрета), кашлевого рефлекса (при санации).

4. Провести до 120 минут пробу на спонтанное дыхание. Пробу на спонтанное дыхание можно проводить при низком уровне поддержки по давлению в режиме PS, в режиме CPAP или с помощью T-образного контура.

Критерии оценки прохождения теста:

Объективные критерии, показывающие толерантность / успех

- Приемлемые показатели газообмена ($SpO_2 \geq 85-90\%$; $PO_2 \geq 50-60$ мм рт. ст.; $pH \geq 7.32$; увеличение $PaCO_2 \leq 10$ мм рт. ст.)
- Стабильные показатели гемодинамики (ЧСС $< 120-140$ уд/мин, ЧСС изменилось не более чем на 20%; систолическое АД $< 180-200$ мм рт. ст. и > 90 мм рт.ст.; давление изменилось не более чем на 20 мм рт. ст., не потребовались вазопрессоры)
- Стабильный вентиляционный паттерн (ЧД $\leq 30-35$ / мин, ЧД изменилось не более чем на 50 %)

Клиническая оценка, показывающая непереносимость теста / неудача

- Изменения в ментальном статусе (например, сомноленция, кома, возбуждение, тревога)
 - Дискомфорт
 - Потливость
 - Признаки повышенной работы дыхания (использование дополнительных дыхательных мышц, торакоабдоминальный парадокс)
5. Рассмотреть возможность экстубации (если тест успешно пройден) или продолжить ИВЛ.

Приложение 5

Классификатор питательных смесей

- А. Питательные смеси (ПС) для энтерального питания.
1. Химусподобные глюкозо-электролитные (Регидрон, Глюко-салан, Оралит, Плазмалит).
 2. Полимерные:
 - изокалорические изонитрогенные ПС без пищевых волокон (Нутризон, Нутриэн Стандарт, Клинутрен Оптимум, Изосурс Стандарт, Фрезубин Оригинал, Нутрикомп Стандарт ликвид);
 - изокалорические изонитрогенные ПС с пищевыми волокнами (Джевити — 1,0, Нутризон, Нутрикомп Файбер ликвид, Ресурс Оптимум, Фрезубин Оригинал с ПВ);
 - гиперкалорические гипернитрогенные ПС без пищевых волокон (Нутризон Энергия; Осмолайт, Фрезубин ВП Энергия);
 - гиперкалорические гипернитрогенные ПС с пищевыми волокнами (Джевити-1,5, Нутризон Энергия с ПВ, Нутризон эдванст Протизон, Фрезубин Энергия с ПВ, Нутрикомп Энергия Файбер ликвид, Суппорган).
 3. Олигомерные питательные смеси:
 - изокалорические изонитрогенные (Пептамен Энтерал, Нутризон эдванст Пептисорб, Нутриэн Элементаль);
 - гиперкалорические гипернитрогенные (Пептамен АФ).
 4. Метаболически направленные:
 - ПС типа «Диабет», предназначенные для больных с сахарным диабетом и стрессорной гипергликемией (Нутризон эдванст Диазон, Нутриэн Диабет, Нутрикомп Диабет ликвид, Клинутрен Диабет);
 - ПС типа «Пульмо», предназначенные для больных с дыхательной недостаточностью (Нутриэн Пульмо, Оксепя);

- ПС типа «Гепа», предназначенные для больных с печеночной недостаточностью (Нутриэн Гепа, Нутрикомп Гепа ликвид);
 - ПС типа «Нефро или Ренал», предназначенные для больных с почечной недостаточностью (Нутриэн Нефро, Ренилон (для сипинга), Нефродиал);
 - ПС типа «Иммун», предназначенные для больных с иммунодефицитными состояниями (Импакт Энтерал, Нутриэн Иммун, Нутрикомп Иммунный ликвид, Реконван).
5. Модульные:
- белковые (Суперпротеин, Фортоген; Берламин протеиновый модуль);
 - углеводные (Мальтодекстрин);
 - жировые (Ликвиджен; Берламин СЦТ модуль);
 - витаминно-минеральные (Аддамель, Солувит, Виталипид, Церневит)
 - специальные модули (Берламин глутаминовый или карнитиновый).
- Б. Питательные смеси для парентерального питания.
1. Растворы аминокислот общего назначения (Аминосол-Нео — 5%, 10%, 15%; Аминоплазмаль Е — 5%, 10%, 15%; Инфезол — 40, 100; Аминовен — 5%, 10%, 15%).
 2. Растворы аминокислот специального назначения:
 - при печеночной недостаточности (Гепасол-Нео — 8%; Аминоплазмаль Гепа — 10%; Аминостерил-Гепа — 8%);
 - при почечной недостаточности (Нефротект — 10%; Нефрамин — 5,4%);
 - предназначенные для детей (Аминовен Инфант — 6%, 10%).
 3. Концентрированные растворы глюкозы (10–40%).
 4. Жировые эмульсии:
 - на основе только длинноцепочечных триглицеридов (соевое, хлопковое или сафрановое масла) — Интралипид — 10%, 20%;

- на основе длинноцепочечных и среднецепочечных триглицеридов (соевое и кокосовое масла 50:50) — Липофундин — 10%, 20%;
 - на основе длинноцепочечных триглицеридов и мононенасыщенных жирных кислот — соевое (20%) + оливковое (80%) масла — КлиноОлеик;
 - содержащие смесь длинноцепочечных и среднецепочечных триглицеридов, мононенасыщенных и омега-3 жирных кислот — Липоплюс 20, СМОФлипид;
 - содержащие только омега-3 жирные кислоты (рыбий жир) — Омеговен 10%.
5. Комбинированные контейнеры «Два в одном» (аминокислоты + глюкоза) (Нутрифлекс 40/80;48/150; 70/240).
 6. Комбинированные контейнеры «Три в одном» (аминокислоты + глюкоза + жировая эмульсия) — Кабивен центральный и периферический; Смофкабивен, Оликлиномель №4, №7, №8; Нутрифлекс липид 40/80, 48/150, 70/180;
 7. Комплексные препараты витаминов и микроэлементов для внутривенного введения (Церневит, Солувит, Виталипид, Аддамель).
- В. Фармаконутриенты:
1. Омега-3 жирные кислоты для парентерального введения (Омегавен-10%);
 2. Глутамин для парентерального введения (Дипептивен 20%.);
 3. Глутамин для энтерального введения (Интестамин);
 4. Карнитин;
 5. Антиоксиданты (Аскорбиновая кислота, Токоферол, Бета-каротин, Селен);
 6. Пребиотики (растворимые пищевые волокна) — Стимбифид, Лактулоза.

Приложение 6

Частные рекомендации по нутритивно-метаболической терапии

При наличии у больных синдрома нарушенного пищеварения и отсутствии возможности реализации зондового питания для сохранения структурной целостности и раннего восстановления полифункциональной деятельности ЖКТ необходимо проведение энтеральной поддержки (терапии):

- *Вариант 1.* Цитопротективный глюкозо-электролитный раствор (ГЭР) (1 литр) + цитофлавин (1 флакон на литр) + аскорбиновая кислота (1 г/л);
- *Вариант 2.* При явлениях сохраняющегося или нарастающего синдрома энтеральной недостаточности: раствор глутамина для энтерального введения 500 мл (30 г глутамина с антиоксидантами и электролитами) + ГЭР 500–1000 мл в сутки;
- *Вариант 3.* Зондовое введение цитопротективного ГЭР + внутривенно 20% дипептид аланин-глутамина 2–3 мл/кг/сут;
- *Для минимального энтерального питания (300 мл/сут)* наиболее целесообразно использовать полимерные изокалорические изонитрогенные ПС, содержащие преимущественно (более 50%) растворимые пищевые волокна (пребиотический и трофический эффекты), а также быстро эвакуируемые из желудка сывороточные и (или) растительные белки. Изначальная скорость введения — 30 мл/час;
- *При плохой переносимости полимерных питательных смесей* следует временно назначить олигомерную смесь в объеме 300–500 мл/сут со скоростью введения 30–40 мл/час.

Примечания:

- При наличии у больных исходной гипотрофии (ИМТ < 16 кг/м²) изначально лучше использовать олигомерные ПС
- Появление на фоне введения олигомерных ПС диареи следует рассматривать как проявление синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке (чаще всего ассоциированная с антибиотиками дисбиотическая энтеропатия), что требует временного прекращения (на 24–48 часов) введения ПС, энтеросорбции и проведения интракишечной деконтаминации (метронидазол, рифаксимин, нифураксазид).

Энтеральное питание

- При хорошей переносимости минимального энтерального питания дальнейшее введение изокалорической изонитрогенной ПС реализуется в постепенно нарастающем объеме (500–1000 мл/сут) со скоростью 60 мл/час и перерывами каждые 4 часа на 20–30 мин для контроля остатка, а также 5–6 часовым ночным перерывом.
- При адекватном усвоении изокалорической изонитрогенной ПС в объеме 1000 мл возможен переход на введение гиперкалорической гипернитрогенной ПС сначала с прежней скоростью, а при хорошем ее усвоении со скоростью 90–100 мл/час.
- Предпочтительнее использовать гиперкалорические гипернитрогенные ПС, содержащие пищевые волокна, обладающие пребиотическим и трофическим действием, что позволяет существенно снизить частоту диареи.
- При полной стабилизации моторно-эвакуаторной функции ЖКТ и хорошей переносимости ПС возможен переход к болюсному ее введению (рекомендуемый болюс не более 250 мл);

Питательные доступы для энтерального питания

- назогастральный зонд;
- наличие гастростаза на протяжении 48–72 часов является показанием для установки с помощью эндоскопа второго (назоинтестинального) зонда, через который может осуществляться энтеральное питание, а при необходимости проводится мероприятия энтеральной терапии;
- желудочный зонд при этом следует активно использовать для восстановления моторно-эвакуаторной функции желудка путем периодического введения (каждые 3–4 часа) болюсов с охлажденной водой или ГЭР с добавлением в качестве наиболее эффективного прокинетика 250 мг эритромицина (не более 1000 мг/сут) или путем внутримышечного его введения по 200 мг 2–3 раза в день.

Примечание:

при предполагаемой длительности зондового питания более недели — использовать щадящие силиконовые или полиуретановые (до 4-х недель) зонды;

- при необходимости зондового питания больных более 4-х недель показано наложение чрескожной перкутанной эндоскопической гастростомы;
- при прогнозе относительно длительной невозможности перехода больных на естественное питание и стабильно тяжелом их состоянии, а также при наличии синусита или повреждении лицевого черепа показано более раннее наложение гастростомы.

Парентеральное питание (ПП)

- При назначении полного ПП предпочтение следует отдавать сбалансированным растворам питательных смесей в контейнерах, созданных по принципу «три в одном» и содержащих растворы аминокислот, концентрированной глюкозы и жировых эмульсий. При выраженных яв-

- лениях гиперкатаболизма (потери азота более 15 г/сут) следует применять контейнеры с наиболее высоким содержанием азота;
- При невозможности применения комбинированных контейнерных растворов — трехфлаконный вариант — 10–15% аминокислотные растворы, имеющие высокое содержание азота + 20–40% глюкоза + 10–20% жировые эмульсии (контроль предписанной скорости введения — аминокислоты и липиды не более 0,1 г/кг/час, глюкоза не более 0,5 г/кг/час)
 - При назначении дополнительного ПП предпочтение также следует отдавать контейнерам «три в одном», специально предназначенным для периферического ПП.
 - При назначении полного ПП в контейнер необходимо добавлять витаминный и микроэлементный комплексы.

Базисные фармаконутриенты:

- *Дипептид аланин-глутамина* 20% раствор из расчета 0,3–0,5 г или 2–4 мл/кг в сутки на протяжении не менее 7 дней при стабильно тяжелом состоянии больных, не требующих инотропной поддержки.
- *Аргинин*. Иммуноориентированные питательные смеси, содержащие в своем составе аргинин могут быть включены в программу энтерального питания больных с сепсисом при АРАСНЕ II < 15 баллов. Однако они не рекомендованы больным с тяжелым сепсисом при АРАСНЕ II > 25 в связи выявленным повышением уровня летальности.
- *Омега 3 жирные кислоты*. Жировые эмульсии, обогащенные омега 3 жирными кислотами, целесообразно применять в программе ПП у больных с тяжелым сепсисом, осложненным развитием ОРДС, а также при абдоминальном сепсисе с локализацией очага инфекции в поджелудочной железе (панкреонекроз) (см. приложение).

- *Микронутриенты.* Следует контролировать адекватность введения таких микронутриентов как аскорбиновая кислота — 500–1000 мг/сут, тиамин (вит. В1), пиридоксин (вит. В6) по 100 мг/сут, цианкобаламин 1000 мкг/сут и фолиевая кислота — 3 мг/сут.
- *Янтарная кислота.* Показана для минимизации последствий митохондриальной дисфункции с целью активации внутриклеточного цикла трикарбоновых кислот и образования аденозинтрифосфата — 2000 мг/сут

Питание при наличии стойкой гипергликемии более 10 ммоль/л

- Базисная питательная смесь типа «Диабет», имеющая низкий гликемический индекс, что уменьшает потребность в инсулинотерапии.
- При необходимости дополнительного или полного ПП — контейнеры «Три в одном» с меньшим содержанием глюкозы.
- При трехфлаконном ПП ограничить введение глюкозы не более 3–4 г/кг/сут.

Питание при ОРДС

- Наиболее предпочтительный вариант субстратного обеспечения больных энтеральное питание.
- При легком проявлении ОРДС ($PaO_2/FiO_2 > 200 < 300$) базисными могут являться сбалансированные полисубстратные энтеральные питательные смеси (лучше с содержанием углеводов менее 50% от общей энергетической ценности) в объеме не более — энергия 20–25 ккал/кг, белок 1–1,2 г/кг/сут;
- В случаях среднетяжелого ОРДС ($PaO_2/FiO_2 > 100 < 200$) или тяжелого (< 100) предпочтительнее применение специализированных ПС типа «Пульмо», имеющих значимо меньшее содержание углеводов и обогащенные омега-3 жирными кислотами и антиоксидантами;

- При переходе на питательные смеси типа «Пульмо», которые имеют повышенное содержание жиров, следует ограничить скорость их введения до 60 мл/час;
- При возникновении явлений кишечной диспепсии (жировая мальдигестия), для ее купирования вводить через зонд (3–4 р/день) микрогранулированные или микротаблетированные полиферменты по 20–25 тыс.ед. (Креон, Эрмитель, Панзинорм, Микрозим).
- При необходимости проведения ПП наиболее предпочтительным является малообъемный вариант субстратного обеспечения больных:
 - при трехфлаконном варианте — малообъемное ПП: 15% раствор аминокислот, 40% раствор глюкозы и 20% жировые эмульсии, содержащие оливковое масло и рыбий жир. На 1 г вводимого азота должно приходиться не менее 90 небелковых ккал (глюкоза + жиры) в соотношении 1:1. Соблюдать соответствующую скорость введения питательных субстратов (аминокислоты и жиры не более 0,1 г/кг/час, глюкоза 0,3–0,5 г/кг/час);
 - при применении контейнеров «три в одном» предпочтение следует отдавать растворам с максимальной концентрацией азота и меньшим содержанием глюкозы.
 - длительность парентерального питания — не менее 20 часов.

Примечания:

- Для купирования системной воспалительной реакции и улучшения респираторной функции легочных сурфактантов при отсутствии признаков гипокоагуляции целесообразно назначить внутривенное введение жировых эмульсий с высоким содержанием омега 3 жирных кислот;
- При использовании ПС, содержащих высокую концентрацию омега 3 жирных кислот (более 5 г/л) в объеме 1 л/сут, от дополнительного внутривенного применения омега 3 жирных кислот следует воздержаться.

Питание при выраженной печеночной недостаточности

Специализированные ПС типа «Гепа», имеющие повышенное содержание разветвленных и пониженное ароматических аминокислот в изо-, а при необходимости ограничения жидкости — в гиперкалорическом разведении.

При необходимости парентерального питания:

- При краткосрочном ПП (до 7 дней) возможно применение двухкомпонентного варианта макросубстратного обеспечения (аминокислотные растворы типа «Гепа» + 20–30% глюкоза) + микронутриенты (витаминный + микроэлементный комплексы);
- При полном парентеральном питании — использование контейнеров «три в одном» + микронутриенты (витаминный + микроэлементный комплексы) (см. приложение).

Питание при острой почечной недостаточности

Без диализа

- Энтеральные ПС с низким содержанием белка типа «Нефро» (менее 30 г/л) в гиперкалорическом разведении (1 мл — 1,5 ккал).
- Энергетический дефицит восполняется путем парентерального введения 30–40% глюкозы (скорость инфузии не более 0,3 г/кг/час).

Примечания

При введении высококонцентрированных растворов глюкозы — регулярный контроль уровня гликемии (не более 10 ммоль/л).

При проведении диализа

- 50% суточной потребности ПС типа «Нефро» в гиперкалорическом разведении (1 мл — 1,5 ккал) + 50% гиперкалорической гипернитрогенной ПС с пищевыми волокнами, а при возможности перорального потребления — специализированную ПС типа «Нефро» для сипинга.

При необходимости парентерального питания:

- Хорошо корригируемая азотемия без гиперкалиемии — смеси «три в одном»;
- Недостаточно корригируемая азотемия и тенденция к гиперкалиемии — специализированные безэлектролитные аминокислотные смеси в сочетании с 20% раствором глюкозы (55–60% энергии) и 20% жировой эмульсией (25–30% энергии).

Приложение 7

Выдержка из Письма Министерства здравоохранения Российской Федерации

от 5 декабря 2014 г. N 13-2/1664

«...Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения направляет перечень добавленных и исключенных рубрик МКБ-10 для дальнейшего использования в работе»

R57.2	Септический шок
R65	Синдром системного воспалительного ответа
R65.0	Синдром системного воспалительного ответа инфекционного происхождения без органичных нарушений
R65.1	Синдром системного воспалительного ответа инфекционного происхождения с органичными нарушениями
R65.2	Синдром системного воспалительного ответа неинфекционного происхождения без органичных нарушений
R65.3	Синдром системного воспалительного ответа неинфекционного происхождения с органичными нарушениями
R65.9	Синдром системного воспалительного ответа неуточненный
