**Утверждено**:
«Российское общество хирургов»
Президент академик РАН А.В.Шабунин

**Утверждено**:
«Ассоциация анестезиологов-реаниматологов»
Президент академик РАН Ю.С.Полушин

**Утверждено**:
«Общество врачей и медицинских сестер "Сепсис Форум"»
Президент РСФ В.В.Кулабухов

**Утверждено**:
Российская Ассоциация специалистов по лечению хирургических инфекций (РАСХИ)
Президент профессор М.Д.Дибиров

**Утверждено**:
Межрегиональная Ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)
Президент член-корреспондент РАН Р.С.Козлов

**Утверждено**:
Межрегиональная общественная организация «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов»
Президент профессор С.В.Яковлев

**Утверждено**:
Российское общество скорой медицинской помощи
Председатель правления академик РАН С.Ф.Багненко

**Утверждено**:
Национальная ассоциация специалистов по тромбозам, клинической гемостазиологии и гемореологии
Президент д.м.н. Е.В.Ройтман

# КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

# СЕПСИС (У ВЗРОСЛЫХ)

**Кодирование** по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем:

A40 - Стрептококковый сепсис: A40.0/A40.1/A40.2/A40.3/A40.8/A40.9
A41 – Другой сепсис: A41.0/A41.1/A41.2/ A41.3/ A41.4/A41.5/A41.8/41.9
B37.7 - Кандидозная септицемия

Возрастная группа: взрослые
Год утверждения: **2024**

**Разработчики клинической рекомендации:**

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

**Одобрены:** Научно-практическим советом Министерства Здравоохранения Российской Федерации **17 декабря 2024 г.**

**Оглавление**

**1. Ключевые слова ..... 5**

**2. Список сокращений ..... 5**

**3. Термины и определения ..... 7**

**4. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний) ..... 8**

4.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) ..... 8

4.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) ..... 9

4.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) ..... 15

4.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем ..... 16

4.5. Класссификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) ..... 17

4.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний ..... 18

**5. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики 19**

5.1. Жалобы и анамнез ..... 19

5.2. Физикальное обследование ..... 20

5.3. Лабораторные диагностические исследования ..... 23

5.4. Инструментальные диагностические исследования ..... 30

5.5. Иные диагностические исследования ..... 33

**6. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения ..... 37**

6.1. Контроль инфекционного очага ..... 38

6.2. Антимикробная терапия ..... 41

6.3. Инфузионно – трансфузионная терапия ..... 53

6.4. Вазопрессорная поддержка и инотропная терапия ..... 56

6.5. Респираторная поддержка ..... 60

6.6. Экстракорпоральные методы гемокоррекции ..... 71

6.7. Адъювантная терапия ..... 76

6.8. Профилактика венозной тромбоэмболии ..... 77

6.9. Терапия диссеминированного внутрисосудистого свертывания при септическом шоке ..... 78

6.10. Профилактика стрессовых язв ..... 80

6.11. Искусственное питание. ..... 80

6.12. Контроль гликемии ..... 81

6.13. Седация и аналгезия ..... 82

**7. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов ..... 82**

**8. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики ..... 84**

**9. Организация оказания медицинской помощи ..... 85**

**10. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния) ..... 87**

**11. Критерии оценки качества медицинской помощи ..... 88**

**12. Список литературы ..... 89**

**13. Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций ..... 124**

**14. Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций ..... 128**

Таблица А.2.1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств) ..... 129

Таблица А.2.2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и медицинской реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств) ..... 130

Таблица А.2.3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения, медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств) ..... 130

**15. Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов инструкции по применению лекарственного препарата ..... 131**

Приложение А.3.1. Заболевания, требующие контроля источника инфекции и визуализации ..... 131

Приложение А.3.2. Базовый перечень парентеральных форм антибактериальных и противогрибковых препаратов системного действия «круглосуточной доступности» для крупного многопрофильного стационара ..... 132

Приложение А.3.3. Факторы риска резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам ..... 135

Приложение А.3.4. Схемы антимикробной терапии инфекций, вызванных MRSA (коды болезней по МКБ-10 А40-А41) ..... 136

Приложение А.3.5. Схемы антимикробной терапии инфекций, вызванных полирезистентными грам (-) возбудителями (коды болезней по МКБ-10 А40-А41) .. 138

Приложение А.3.6. Схемы антимикробной терапии инвазивного кандидоза (ИК) и кандидемии (код болезней по МКБ-10 В37.7) ..... 148

Приложение А.3.7. Стадии острого почечного повреждения (по KDIGO) ..... 150

Приложение А.3.8. Абсолютные и относительные показания для начала заместительной почечной терапии при остром повреждении почек ..... 150

**Приложение Б. Алгоритмы действий врача ..... 151**

Приложение Б.1. Скрининг при подозрении на сепсис и септический шок вне ОРИТ . 151

Приложение Б.2. Скрининг при подозрении на сепсис и септический шок в ОРИТ 151

Приложение Б.3. Алгоритм интенсивной терапии при сепсисе и септическом шоке153

Приложение Б.4. Алгоритм назначения антибактериальной терапии ..... 154

**Приложение В. Информация для пациента ..... 155**

Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях ..... 156

Приложение Г.1. Шкала оценки тяжести органной дисфункции SOFA..... 156

Приложение Г.2. Упрощенная шкала оценки риска развития органной дисфункции qSOFA 157

Приложение Г.3. Шкала комы Глазго ..... 158

**Ключевые слова**

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

**Список сокращений**

АБП – антибактериальные препараты системного действия

АМТ – антимикробная терапия

АМП- антимикробные препараты (J01 – Антибактериальные препараты системного действия)

БЛРС – бета-лактамазы расширенного спектра действия

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВПО – высокопоточная назальная оксигенация

ДВС – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания

ДЗЛА- давление заклинивания в легочной артерии

ЗПТ – заместительная почечная терапия

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИК – инвазивный кандидоз

КТ – компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

МОД – множественная органная дисфункция

НВЛ – неинвазивная вентиляция легких

ОАР – отделение анестезиологии-реанимации

ОПП – острое повреждение почек

ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ОЦК – объем циркулирующей крови

ПОН – полиорганная недостаточность

ПКТ – прокальцитонин

ПРВ – полирезистентные возбудители

РКИ – рандомизированные клинические исследования

САД – среднее артериальное давление

СВ – системное воспаление

СВР – системная воспалительная реакция

СРБ – С- реактивный белок

ССВР – синдром системной воспалительной реакции

СМОД – синдром множественной органной дисфункции

СШ – септический шок

ЦВК – центральный венозный катетер

Шкала SOFA – sepsis organ failure assessment

ЭКМО- экстракорпоральная мембранная оксигенация

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

$SvO_2$ – сатурация венозной крови

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

**Термины и определения**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## 1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

### 1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

**Сепсис** – патологический процесс, в основе которого лежит реакция организма в виде генерализованного (системного) воспаления на инфекцию различной природы (бактериальную, вирусную, грибковую), приводящая к остро возникающей органной дисфункции [1].

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

Л**окальная инфекция** - наличие очага воспаления инфекционной природы любой локализации с признаками синдрома СВР или без таковых, но без органной дисфункции.

***Эволюция клинико-диагностической концепции.*** Состоявшаяся 26.05.2017 г. 70-я Генеральная ассамблея Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) впервые рассмотрела доклад о совершенствовании профилактики, диагностики и клинического ведения сепсиса. Было обращено внимание, что сепсис имеет особое и критичное по времени клиническое течение, которое при своевременной диагностике на ранней стадии в значительной мере поддаётся лечению благодаря надлежащей терапии [3].

Определение сепсиса как инфекции, сопровождающейся, как минимум, двумя признаками синдрома СВР (концепция «Сепсис–2») [4], устарело. Многочисленные исследования показали низкую специфичность такого подхода в связи с тем, что СВР нередко носит компенсаторную направленность.

Ключевым моментом, указывающим на развитие при наличии очага инфекции сепсиса, как нового качественного состояния, служит нарушение регуляции ответа макроорганизма на инфект, проявляющееся морфологическим и/или функциональным повреждением собственных тканей или органов. В последнем консенсусном определении («Сепсис-3») отмечено, что принципиальным отличием сепсиса от локальной неосложнённой инфекции является развитие острой органной дисфункции вследствие дисрегуляции ответа макроорганизма [1]. Септический шок рассматривается не в качестве звена в цепи прогрессирующего системного воспаления, а в качестве ***клинического варианта течения сепсиса*** с глубокими циркуляторными и метаболическими нарушениями, критериями которых служит необходимость использования адренергических и дофаминергических средств (с преимущественно вазопрессорным

действием, например- норэпинефрин**)) для поддержания среднего АД ≥ 65 мм рт. ст., уровень лактата в артериальной крови > 2 ммоль/л несмотря на адекватную внутривенную инфузию растворов [1,2].

### 1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

В большинстве крупных многопрофильных медицинских центров мира растёт частота грамотрицательного сепсиса. Из результатов исследования EPIC-II следует, что в ОРИТ у пациентов с инфекцией грамотрицательные бактерии высеваются в 62%, а грамположительные – в 47% случаев [5]. При этом распространённость грампозитивной инфекции ранее превышала 50% в Северной Америке, Восточной Европе, Океании и Африке [6]. Итоги исследования EPIC-III свидетельствуют, что растет частота сепсиса, особенно в ОРИТ, вызываемого энтеробактериями – продуцентами беталактамаз расширенного спектра действия, а также микроорганизмами, продуцирующими карбапенемазы и устойчивыми к карбапенемам. Если в EPIC-II принимали участие ОРИТ из 17 западных стран, то география EPIC-III значительно расширилась и в нём участвовало уже 75 стран [7].

Ещё в исследовании EPIC-II было отмечено, что инцидентность неферментирующих бактерий (*Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter spp*.) заметно отличается в различных регионах мира – 16,9% и 5,6% (Западная Европа), 13,3% и 3,9% (Северная Америка), 28,1% и 17,4% (Восточная Европа) и 28,7% и 19% (Азия) [7]. Как правило, эти микроорганизмы выступают в роли возбудителей госпитального сепсиса у пациентов ОРИТ. Их возросшая клиническая значимость в развитии тяжелых инфекций связана с увеличением продолжительности жизни лиц, перенесших критическое состояние, и с неоправданно частым применением в клинической практике антибактериальных препаратов системного действия, в частности цефалоспоринов 3-го поколения, фторхинолонов и карбапенемов. В результате этиологическая структура возбудителей нозокомиального сепсиса стала схожей в большинстве крупных ОРИТ, её начали характеризовать по первым буквам названия рода микроорганизмов – по ESKAPE (созвучно с «escape» – спасаться; англ.): ***E**nterococcus faecium, **S**taphylococcus aureus, **K**lebsiella pneumoniae, **A**cinetobacter baumannii, **P**seudomonas aeruginosa, **E**nterobacter spp*. [8]. В итоге по результатам распространённости и устойчивости к АМП, в особенности в ОРИТ, тройку «лидеров» составили представители порядка *Enterobacterales, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa* [3].

Все отмеченные бактерии демонстрируют нарастающую устойчивость к антибактериальным препаратам системного действия. Новым крайне неблагоприятным явлением стало формирование феноменов множественной и даже панрезистености, когда проявляется устойчивость ко всем доступным для терапии антибактериальными препаратами системного действия. Лидером в последнее время стал порядок *Enterobacterales,* представители которого свободно живут во внешней среде и желудочно-кишечном тракте, обладают высокой способностью к экспрессии генов, реализующих механизмы устойчивости. В общей структуре возбудителей, согласно данным EPIC-III, частота выявления бактерий из порядка *Enterobacterales* в России была сравнима с их распространённостью в ОРИТ Западной Европы (33% и 33,8%), а также Северной Америки (33,0% и 31,2%), но ниже, чем в Восточной Европе – 43,6%. Распространённость инфекций, связанных с грампозитивными бактериями в общей этиологической структуре в Российской Федерации оказалась значительно ниже – 23,9%. Среди грамотрицательных бактерий в исследовании РИОРИТа, выполненном в России, в качестве возбудителей, занимающих лидирующие позиции в ОРИТ также оказались представители порядка *Enterobacterales* – 52,7%; *P. aeruginosa* – 29,9% и *Acinetobacter spp*. – 15,7% [9]. В свою очередь, среди представителей порядка Enterobacterales главную роль играли *K. pneumoniae* – 34% и *E. coli* – 28,9% [10, 11].

**Роль вирусов в этиологии сепсиса.** События и научные исследования последних 10 лет убедительно доказали, что вирусы могут запускать синдром системного воспаления с тяжёлой органной дисфункцией, включая развитие шока и ОРДС [12, 13.]. Высокая способность к изменению генома данных микроорганизмов привела к появлению вирусов, обладающих значительно большей способностью, чем классические респираторные вирусы, генерировать нескоординированный воспалительный ответ макроорганизма. В качестве таковых наиболее громко о себе заявили коронавирусы, вирус птичьего гриппа $H_5N_1$ и вирус $H_1N_1$/Калифорния [14,15,16,17], но в особенности SARS-COV-2, возбудитель которого подвержен мутациям, в результате чего с пандемией, им вызванной, было так сложно справиться [18, 19].

**Ключевые положения патогенеза.** Главной движущей силой в формировании клинических проявлений болезни при этом является эндогенный ответ организма, направленный на ограничение возникшей микробной инвазии. Потеря управляемости эндогенного ответа сопровождается развитием органных повреждений и служит одной из главных причин смерти. Развитию неуправляемого воспалительного ответа способствует генетическая предрасположенность, пожилой возраст, тяжёлая хроническая патология и особенности фенотипа возбудителя. Патогенез сепсиса довольно детально описан в

различных монографиях и руководствах, в том числе отечественных [2, 20, 21]. В целом он сводится к следующим принципиальным позициям.

**Роль макроорганизма.** Сложившиеся на сегодняшний день представления о патогенезе сепсиса – результат обобщения большого количества экспериментальных и клинических исследований, выполненных в десятках лабораторий различных стран Европы, Северной Америки, Азии и Австралии. Формулировка R. Bone и соавт. [22] концепции синдрома системного воспаления как главной составляющей генеза сепсиса получала в последующие годы более прочное обоснование в силу конкретизации механизмов данного патологического процесса. При превалировании воспалительного компонента над противовоспалительным и повреждении первичных барьерных структур в зоне воспаления происходит «прорыв» воспалительных медиаторов в системный кровоток. Неспособность регулирующих систем к поддержанию гомеостаза, доминирование деструктивных эффектов цитокинов и других медиаторов приводят к системной структурно-функциональной перестройке эндотелиоцитов и расстройству микроциркуляторной гемодинамики за пределами первичного очага, запуску синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, развитию органной дисфункции.

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

Развитие шока при сепсисе связано с тремя основными механизмами: снижением периферического сосудистого тонуса; ранней, прогрессирующей миокардиальной дисфункцией и потерей ОЦК вследствие повышенной сосудистой проницаемости, и его секвестрации в микроциркуляторном русле. Большинство из отмеченных нарушений вызваны прямыми или опосредованными эффектами провоспалительных цитокинов, продуцируемых активированными лейкоцитами и эндотелиальными клетками. Эндотоксин, TNF, IL-1, IL-6 – главные проксимальные медиаторы, инициирующие системное воспаление, но ведущая роль в формировании шока принадлежит монооксиду азота (NO). Высокие концентрации NO вызывают падение периферического сосудистого

тонуса, сочетающееся со снижением ответа сосудистой стенки на центральные и гуморальные регуляторные стимулы [23].

Наиболее типичный вариант гемодинамического профиля раннего СШ гипердинамический – повышенный сердечный выброс в сочетании со сниженным общим периферическим сосудистым сопротивлением. Тем не менее, уже в этот момент регистрируются проявления миокардиальной дисфункции в виде снижения сократимости миокарда. Поддержанию увеличенного сердечного выброса в этой ситуации способствует низкий уровень постнагрузки и эндогенная гиперкатехоламинемия. Этот гемодинамический вариант СШ характерен для пациентов с сохранной контрактильной функцией миокарда, без выраженной гиповолемии или при её быстром устранении. Клинически ему соответствует фаза «теплого шока» – сухие, гиперемированные, тёплые кожные покровы, как правило, в сочетании с умеренными проявлениями органной дисфункции. По мере нарастания феномена депонирования ОЦК из-за микроциркуляторных расстройств и капиллярной утечки вклад в падение сердечного выброса, помимо нарастающей кардиодепрессии, начинает вносить и снижение возврата крови к сердцу. Низкий сердечный выброс ассоциирует с выраженными расстройствами периферической циркуляции, что сопровождается формированием картины «холодного шока» и тяжёлой полиорганной недостаточности – гиподинамический вариант. Два основных механизма способствуют развитию депрессии миокарда: провоспалительные медиаторы (TNF, IL-1) и снижение чувствительности $ß_1$-адренорецепторов к катехоламинам. Кроме того, в реализации кардиодепрессорного эффекта также участвует NO. Длительность фаз септического шока не имеет чёткой временной детерминации и зависит от конкретной клинической ситуации, особенностей взаимодействия инфект-макрорганизм, исходного функционального фона больного.

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

**Периферическая циркуляция при септическом шоке.** В силу специфических особенностей системной воспалительной реакции микроциркуляторное русло – главная мишень и локус повреждения при сепсисе. При развитии СШ микроциркуляторные нарушения особенно выражены. Даже при значительно увеличенном системном

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

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

В настоящее время накопились факты, указывающие на важную роль развития резистентности глюкокортикоидных рецепторов. Снижение их чувствительности связывают со снижением их ядерной транслокации как результата циркуляции высоких концентраций как свободного, так и связанного кортизола. Была установлена и взаимосвязь между снижением плотности ядерных глюкокортикоидных рецепторов и исходом при высоком уровне кортизола в сосудистом русле [24].

Помимо уменьшения количества рецепторов в генезе СШ играет роль и появление их изоформ, не способных к связыванию с лигандом. Полагают, что на изменение результатов взаимодействия мог оказывать влияние и полиморфизм генов, кодирующих рецепторы. У части больных СШ надпочечниковая дисфункция может быть связана с его структурными изменениями – кровоизлиянием или инфарктом. Подобные изменения чаще встречаются при коагулопатии потребления тяжёлой степени и системном кандидозе [1].

**Роль особенностей микробного фактора.** Различные микроорганизмы, как и разные штаммы бактерий, внутри одного рода и вида обладают неодинаковой

способностью влиять на сердечный выброс, реализацию локального тканевого повреждения и диссеминацию внутри организма. Эти различия определяются наличием факторов вирулентности, которые развивались на протяжении сотен миллионов лет их сосуществования с другими проявлениями жизни на Земле. Именно, наличие кластеров генов, кодирующих факторы вирулентности, отличает патогенные штаммы от комменсалов. Однако эти медленные вертикальные эволюционные изменения могут получать в дальнейшем быстрое распространение среди популяций бактерий посредством горизонтального переноса генетической информации. Неодинаковым набором факторов вирулентности обладают не только микроорганизмы, относящиеся к различным родам, но и даже внутри одного вида. По-видимому, на экспрессию факторов вирулентности оказывают влияние условия внешней среды и процесс индивидуального взаимодействия макроорганизма и бактерий, а также плотность популяции последних. Концентрация пациентов, со сниженной антиинфекционной защитой наблюдающаяся в ОРИТ общего профиля, отделениях гематологии, трансплантологии, ожоговых центрах создало новые экологические ниши для микроорганизмов. В этих условиях наблюдается дерепрессия генов, контролирующих синтез факторов вирулентности, и селекция популяций микроорганизмов с новым набором детерминант повышенной патогенности. Данное обстоятельство является одной из ведущих причин увеличения частоты встречаемости тяжёлых жизнеугрожающих инфекций, включая септический шок [25,26,27].

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

Массивное повреждение эндотелия, характеризующееся повышением его проницаемости и, как следствие, развитием капиллярной утечки, является важным признаком септического шока. Следовательно, богатая белком отёчная жидкость выходит

в ткани, в том числе лёгких, способствуя развитию ОРДС. При септическом шоке повреждённые эндотелиальные клетки синтезируют оксид азота (NO), являющийся мощным вазодилататором. При септическом шоке также повреждаются эпителиальные клетки лёгких и кишечника. Нарушение эпителиального барьера кишечника способствует транслокации кишечных бактерий и эндотоксина, тем самым еще больше усиливая воспалительные проявления септического шока.

### 1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Результаты первой унификации критериев диагноза (критерии Сепсис-1) позволили составить представление о распространённости сепсиса в отдельных регионах мира. Например, в США ежегодно диагноз тяжелого сепсиса ставился более 700 000 раз, т.е. около 2000 случаев ежедневно. Септический шок развивался в 58% случаев тяжелого сепсиса. При этом частота сепсиса была выше в зимнее время года – 48,6/100 тыс. населения, превышая на 16,5% его распространённость в осенне-летний период. Характерно, что и летальность в зимние месяцы на 13% превышала среднегодовой показатель [28].

Данные по частоте сепсиса в России фактически отсутствуют. В ходе единственного, выполненного еще в 2011 г. многоцентрового исследования РИОРИТа (**Р**аспространенность **И**нфекций в **О**тделениях **Р**еанимации и **И**нтенсивной **Т**ерапии) было установлено, что доля пациентов с инфекцией в ОРИТ составляла 34,1% от всех госпитализированных; септический шок среди них развивался в 20,2% случаев [9]. Летальность среди лиц с различными формами инфекции в ОРИТ составляла 30,4% [29,30].

Распространённость сепсиса с органной дисфункцией в различных регионах мира, согласно критериям «Сепсис-1», варьировала от 38 до 240 пациентов на 100 тысяч населения. Широкий разброс в цифрах распространённости сепсиса связан как с критериями диагностики, так и с особенностями населения и системы организации медицинской помощи. Известно, что в крупных госпитальных центрах количество пациентов с сепсисом выше в силу большей распространённости нозокомиального сепсиса из-за высокой оперативной активности и сложности выполняемых хирургических вмешательств. Существенное различие частоты госпитализаций с сепсисом в отделения общего профиля и в ОРИТ связано с неодинаковой доступностью реанимационных коек в разных странах. Сепсис часто развивается в результате инфицирования в медицинских учреждениях. Около половины (49%) пациентов с сепсисом в ОРИТ приобретают

инфекцию в больнице. Летальность среди пациентов с сепсисом оценивается на уровне 27% в общих отделениях больниц и 42% в ОРИТ. В целом, летальность при сепсисе с МОД составляет 20-40%, а при септическом шоке – 40-80 % [31].

Более поздние исследования отмечают рост числа госпитализированных пациентов и увеличение заболеваемости в общей популяции населения – 288 случаев/сепсиса в расчёте на 100 тысяч жителей, причем 148 случаев приходится на сепсис с органной дисфункцией. Экстраполяция этих данных на всё население мира показывает, что развитие сепсиса ежегодно, вероятно, наблюдается у 31,5 млн. человек. Если исходить из того, что летальность при сепсисе с МОД даже в странах с высоким уровнем вложений средств в здравоохранение составляет 26%, то примерно 5,3 млн. человек могут погибать ежегодно от этого осложнения. Однако известно, что 87% населения планеты живёт в странах с низким или средним уровнем вложения средств в систему охраны здоровья, при этом именно в них регистрируется 60-80% летальных исходов. Наибольшая летальность и продолжительность пребывания в ОРИТ характерны для нозокомиального сепсиса [32].

В 2021 г. T.Imaeda et al. опубликовали результаты оценки распространенности сепсиса в Японии в период с 2010 по 2017 гг. с использованием критериев «Сепсис-3». Ими проанализировано 50490128 случаев госпитализации, выявлено, что сепсис развился у 2043073 человек (4%). За 8 лет ежегодный прирост частоты сепсиса составлял 0,3%, частота его развития среди госпитализированных в 2017 г. достигла 4,9%. Годовая летальность от сепсиса на 1000 больных стационара росла на 1,8 случаев в год и в 2017 г. составила 7,8/1000 [33].

Лечение больных при развитии сепсиса резко увеличивает расходы учреждений. Например, в Китае, по данным T.Yan et al., величина расходов в ОРИТ при лечении сепсиса с использованием принятых в мире протоколов увеличилась на 7214,41 долл. (на одного больного) [34], а совокупные затраты на лечение сепсиса в США составили 20,3 миллиарда долл., или 5,2% от общей совокупной стоимости всех госпитализаций, заняв первое место среди самых дорогостоящих госпитализаций [35].

### 1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

По Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, в зависимости от клинической ситуации и согласно существующим критериям сепсиса, возможно использование следующих кодов:

**A40 - Стрептококковый сепсис**

A40.0 - Сепсис, вызванный стрептококком группы A
A40.1 - Сепсис, вызванный стрептококком группы B
A40.2 - Сепсис, вызванный стрептококком группы D
A40.3 - Сепсис, вызванный Streptococcus pneumoniae
A40.8 -Другие стрептококковые сепсисы
A40.9 - Стрептококковый сепсис неуточненный

**A41 – Другой сепсис**
A41.0 – Сепсис, вызванный *Staphylococcus aureus*
A41.1 – Сепсис, вызванный другим уточненным стафилококком
A41.2 – Сепсис, вызванный неуточненным стафилококком
A41.3 – Сепсис, вызванный *Haemophilus influenzae*
A41.4 – Сепсис, вызванный анаэробами
A41.5 – Сепсис, вызванный другими грамотрицательными микроорганизмами
A41.8 – Другой уточненный сепсис
A41.9 – Сепсис неуточненный

**B37.7 — Кандидозная септицемия**

При необходимости указания на септический шок используют дополнительный код (R57.2), а на синдром системного воспалительного ответа инфекционного происхождения с органной недостаточностью - R65.1. Эту категорию не применяют в первичном кодировании. Она предназначены для использования в множественном кодировании, чтобы определить данный синдром, возникший по любой причине. Первым должен быть присвоен код из другой главы, чтобы указать причину или основное заболевание.

### 1.5. Класссификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

В настоящее время выделяют:

1) сепсис с развитием или прогрессированием множественной органной дисфункции в ответ на инфекцию,

2) сепсис с развитием шока, сопровождающегося выраженными циркуляторными, клеточными и метаболическими нарушениями в ответ на инфекцию.

До 2016 г. классификация септического процесса, предложенная согласительной конференцией Американского колледжа пульмонологов и Общества специалистов критической медицины (ACCP/SCCM), рассматривала сепсис как синдром системной воспалительной реакции на инвазию микроорганизмов (SIRS или ССВР). Сепсис, сочетающийся с органной дисфункцией, гипотензией, нарушением тканевой перфузии

трактовался как тяжелый, а септический шок – как сепсис с признаками тканевой и органной гипоперфузии и артериальной гипотонией, не устраняющейся с помощью инфузионной терапии и требующей назначения норэпинефрина** или других препаратов, обладающих вазопрессорным действием.

Данная классификация в настоящее время считается устаревшей.

### 1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний

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

**Органная/системная дисфункция/недостаточность**. Медиаторный хаос, сочетающийся с развитием неуправляемого воспалительного ответа, связанный с генетической предрасположенностью, возрастом, тяжёлой острой или хронической патологией, лекарственной терапией, а также особенностями возбудителя, вовлекает в клеточный ответ более широкий пул медиаторов, формируя многообразный фенотип сепсиса с разнообразными клинико-лабораторными проявлениями патологического процесса и с нарушением функции систем и органов. Степень выраженности органной дисфункции чрезвычайно разнообразна и является нестабильной величиной. Именно наличие той или иной органной дисфункции и её выраженность помимо нозологии, осложнившейся сепсисом, определяют конкретный клинико-лабораторный «портрет» пациента. В последующем клиническая картина дополняется характером проводимого лечения (операция), ответом/неответом на терапию, присоединением того или иного варианта нозокомиальной инфекции.

**Шок.** Согласно последним международным дефинициям сепсиса 2021 г., развитие септического шока проявляется выраженными циркуляторными, клеточными, метаболическими нарушениями в виде артериальной гипотонии и повышения уровня лактата в артериальной крови более 2 ммоль/л, несмотря на адекватную инфузию растворов, влияющих на водно-электролитный баланс. Септический шок относится к дистрибутивному типу шока и характеризуется острым развитием неадекватной тканевой

перфузии с формированием тканевой гипоксии в результате снижения системного кислородного транспорта и повреждения механизмов утилизации кислорода на уровне клетки.

## 2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Ключевое влияние на исход имеет максимально быстрая констатация развития сепсиса/септического шока. Согласно современной концепции сепсиса (Сепсис-3), такой диагноз правомочно ставить при выявлении связи развивающейся (прогрессирующей) органной дисфункции с предсуществующим или имеющимся воспалительным или гнойным заболеванием/процессом. Соответственно, главными ***критериями установления факта развития сепсиса/септического шока,*** являются: а) **наличие очага инфекции** и б) **совокупные проявления реакции организма на данный очаг в виде множественной органной дисфункции**.

Наиболее характерные клинические, лабораторные и инструментальные критерии, отражающие появление очага инфекции, представлены ниже. Главным критерием усугубления системного ответа на воспалительный/гнойный процесс и прогрессирования органной дисфункции, является быстрое ухудшение состояния пациента с увеличением значения по шкале SOFA на 2 и более баллов (прил. Г.1). В случае известных хронических заболеваний за нулевое значение органной дисфункции по SOFA может быть взят исходный уровень органных расстройств [36].

***Критерием септического шока*** у больного сепсисом является развитие гипотонии с необходимостью использования адренергических и дофаминергических средств с преимущественным вазопрессорным действием для поддержания среднего АД ≥ 65 мм рт. ст., уровень лактата в артериальной крови > 2 ммоль/л несмотря на адекватную внутривенную инфузию растворов, влияющих на водно-электролитный баланс [1].

В связи с этим для диагностики большое значение имеют как анамнестические данные, так и результаты физикального обследования, лабораторных и различных инструментальных исследований, производимых с целью поиска очага инфекции и оценки изменений течения основного и сопутствующих заболеваний, а также появление признаков осложненного течения послеоперационного периода.

### 2.1. Жалобы и анамнез

- Рекомендуется сбор жалоб и анамнеза у пациентов с нарастающими проявлениями органной дисфункции на фоне имеющейся системной воспалительной реакции с целью

исключения связи этих изменений с предсуществующим или имеющимся воспалительным или гнойным заболеванием/процессом [2,37].

**УДД 5, УУР С**

**Комментарии:** основные жалобы, как правило, связаны с наличием первичного воспалительного (инфекционного) очага (боль, дискомфорт, дисфункция в причинном органе, ткани) + неспецифические жалобы, связанные с интоксикацией и признаками органной дисфункции. Общие (неспецифические) жалобы и симптомы: слабость, миалгия, недомогание, упадок сил, пассивное поведение; повышение температуры тела (жар, озноб, потливость).

Жалобы и симптомы в зависимости от вовлеченных органов: кашель, одышка, боли в грудной клетке; сердцебиение, аритмия; тошнота, рвота, потеря аппетита, желтушность кожи и слизистых, сухость во рту; боль в животе, вздутие живота, задержка стула; головные боли, эйфория, возбуждение, бред, заторможенность, нарушение сознания вплоть до комы; боль в пояснице, отсутствие или малый объем мочи (диурез менее 0,5 мл/кг/час более 2-х часов подряд); кровоизлияние под кожей, кровоточивость десен, носовое кровотечение.

При сборе анамнеза обратить внимание на наличие предсуществующего/имеющегося воспалительного или гнойного заболевания/процесса, причем не только хирургического, но и, например, пневмонии.

### 2.2. Физикальное обследование

- При подозрении на сепсис рекомендуется проведение физикального обследования с целью выявления воспалительного или гнойного заболевания/процесса, а также связанных с ним органных нарушений [2, 37].

**УДД 5, УУР С**

**Комментарии:** при общем осмотре кожных покровов и слизистых могут быть выявлены горячие кожные покровы; бледность, мраморность кожи; гиперемия лица, акроцианоз; желтушность склер и кожных покровов; геморрагическая сыпь (от точечных петехий до сливных экхимозов и крупных геморрагических и некротических очагов, появляется в ранние сроки, локализуется на передней поверхности грудной клетки, на животе и руках) при коагуолопатии и тромбоцитопении; увеличение размеров локальных лимфоузлов, полилимфоаденопатия. При сепсисе, как правило, отмечаются лихорадка, обильное потоотделение. Также могут присутствовать другие локальные признаки инфекции, являющиеся причиной сепсиса.

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

**Физикальное исследование сердца** (аускультация и перкуссия сердца, исследование пульса и верхушечного толчка и пр.): ослабление звучности тонов сердца; тахикардия, тахиаритмия; расширение границ относительной тупости сердца (при развитии миокардита).

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

Симптомы и признаки сепсиса могут быть малозаметными, часто органная дисфункция, в случае её развития, нередко принимается за проявления других заболеваний (например, алкогольный делирий, заболевание сердца, эмболия легочной артерии), особенно у послеоперационных больных. По мере ухудшения состояния больного с сепсисом или при развитии септического шока ранним симптомом, особенно у пожилых людей может быть спутанность сознания или снижение активности. Артериальное давление снижается, однако кожа остается парадоксально теплой. На поздних стадиях конечности становятся прохладными и бледными с периферическим цианозом. Дисфункция органов приводит к появлению дополнительных симптомов и признаков в зависимости от пораженного органа (например, олигурия, одышка и т.д.).

- При подозрении на развитие у взрослого пациента сепсиса для оценки наличия и тяжести органной дисфункции рекомендуется шкала SOFA (**S**epsis (sequential) **O**rgan **F**ailure **A**ssessment) [38, 39, 40].

**УДД 4, УУР С**

**Комментарий**. Оценка выраженности органной дисфункции по шкале SOFA - ключевой критерий, предусмотренный концепцией «Сепсис-3» [40]. Данная шкала имеет

высокую информационную значимость при небольшом числе параметров (прил. Г.1). Она позволяет определять в количественном выражении тяжесть органно-системных нарушений и доступна для использования в большинстве отечественных медицинских организаций. Поэтому в международных рекомендациях данная рекомендация получила статус «лучшая клиническая практика». Увеличение на 2 балла по SOFA от исходного уровня при наличии предполагаемого или доказанного очага инфекции позволяет констатировать развитие сепсиса.

- Для оценки наличия органной дисфункции ***вне ОРИТ (ОАР) и вне стационара*** для первичного скрининга вероятности развития сепсиса у взрослого пациента рекомендуется использовать упрощенную шкалу SOFA (quick SOFA - qSOFA) [41, 42, 43, 44, 45].

  **УДД 1, УУР А**

  **Комментарий**. В шкале qSOFA использованы 3 переменные (прил. Г2). Изначально (3-я Международная консенсусная конференция по определению сепсиса [40]) было принято считать, что если одновременно фиксируются любые две из них, то риск неблагоприятного исхода у пациентов с известной или подозреваемой инфекцией чрезвычайно высок. Однако результаты последующих исследований показали, что для раннего выявления органной дисфункции, вызванной инфекцией, qSOFA является хотя и более специфичным, но менее чувствительным методом, чем оценка по SIRS или шкале NEWS [42, 43, 44]. В рекомендациях SSC-2021 [37] отмечено, что все шкалы SIRS и NEWS не являются идеальными инструментами для скрининга сепсиса, применять их с этой целью не следует. Однако положительный результат по шкале qSOFA должен насторожить клинициста о вероятности появления органных расстройств, возможно связанных с формированием очага инфекции, и, соответственно, о возможности развития сепсиса. Это позволяет рекомендовать использовать ее в тех условиях, когда более детальное обследование пациента по тем или иным причинам невозможно. Наличие двух и более баллов по шкале qSOFA указывает на высокий риск развития органной дисфункции, что при наличии очага инфекции диктует необходимость принятия соответствующих организационных и лечебных действий, направленных на подтверждение или исключение развития сепсиса.

- Повышение у пациента с сепсисом уровня лактата в артериальной крови более 2 ммоль/л с необходимостью использования вазопрессорной терапии для поддержания

среднего артериального давления ≥ 65 мм рт. ст. (при условии отсутствия признаков гиповолемии) рекомендуется считать проявлением септического шока [1, 37].

**УДД 5, УУР С**

**Комментарий**. Септический шок относится к дистрибутивному варианту шока, в основе которого лежит неравномерное распределение ОЦК и выраженные нарушения на уровне капиллярона, сопровождающиеся снижением общего периферического сосудистого сопротивления. При развитии септического шока поддержание среднего артериального давления на уровне 65 мм рт ст. и выше осуществляется (при отсутствии признаков гиповолемии) с помощью адренергических и дофаминергических средств (с преимущественным вазопрессорным эффектом - норэпинефрин** и др.) [1, 37].

### 2.3. Лабораторные диагностические исследования

Лабораторная диагностика проводится с целью оценки выраженности воспаления, степени дисфункции жизненно важных органов, а также выявления возбудителей инфекции с определением их характеристик.

Лабораторные изменения могут быть разнообразными и свидетельствовать о наличии:

- ✓ печеночной недостаточности (гипоальбуминемия, удлинение МНО (международного нормализованного отношения) > 1,5 раза);
- ✓ цитолизе клеток печени (повышение активности трансаминаз в крови более чем в 2 раза) и холестазе (увеличение активности щелочной фосфатазы в крови);
- ✓ остром повреждении почек (повышение уровня креатинина и мочевины в крови, снижение скорости клубочковой фильтрации, декомпенсированный метаболический ацидоз);
- ✓ острой надпочечниковой недостаточности (гипонатриемия, гиперкалиемия, гипогликемия);
- ✓ некоронарногенного повреждения миокарда (повышение уровня тропонина Т);
- ✓ коагулопатии (дисбаланс между факторами свертывающей и/или противосвертывающей систем и/или фибринолиза, тромбоцитоз или тромбоцитопения, возможна тромбоцитопатия);
- ✓ метаболическом и/или дыхательном ацидозе и компенсаторных реакциях;
- ✓ развитии ОРДС (уменьшение соотношения $PaO_2/FiO_2$ или $SpO_2/FiO_2$);
- ✓ реакции на инфекционное воспаление со стороны системы крови (лимфоцитоз или лимфопения, анемия, гемоконцентрация).

- При подозрении на сепсис у взрослого пациента рекомендуется провести дифференцированный подсчет лейкоцитов (лейкоцитарная формула), исследование уровня тромбоцитов, общего билирубина, креатинина в крови, уровня С-реактивного белка в сыворотке крови, кислотно-основного состояния и газов крови, проанализировать имеющиеся результаты микробиологических исследований. При появлении артериальной гипотензии рекомендуется дополнительно исследовать уровень лактата в артериальной крови [2, 37].

  **УДД 5, УУР С**

  **Комментарий.** Исследуемые показатели нужны для оценки наличия ССВР, органной дисфункции, микробной инвазии и определения тяжести органных нарушений по шкале SOFA. ССВР характеризуется двумя или более из следующих признаков: температура >38°С или <36°С, ЧСС > 90/мин, ЧД >20/мин или гипервентиляция ($PaCO_2$ <32 мм рт.ст.), число лейкоцитов в крови >12х$10^9$/л или < 4х$10^9$/л или наличие незрелых форм > 10% [2, 22].

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

- Для диагностики ДВС-синдрома у взрослого пациента с сепсисом рекомендуется использовать стандартизированные лабораторные методы: исследование уровня тромбоцитов в крови, исследование уровня фибриногена в крови, определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме, определение международного нормализованного отношения (МНО), определение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), определение концентрации Д-димера в крови, исследование уровня общего гемоглобина в крови [46].

  **УДД 5, УУР С.**

  **Комментарий**. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС-синдром) – патофизиологический процесс единомоментного распространенного (нелокализованного) образования свертков крови в сосудах среднего и малого диаметров различных органов и тканей в результате дисрегуляции реакций свертывания и противосвертывания крови и фибринолиза между собой, развивающийся при

большинстве критических состояний, в том числе при сепсисе и септическом шоке. ДВС-синдром – важный элемент патогенеза сепсиса, усугубляющий органную дисфункцию и утяжеляющий его течение. Особенностью ДВС-синдрома при СШ является преобладание тромботического фенотипа ДВС, характеризующегося потреблением тромбоцитов и факторов свертывания крови, выраженным дефицитом естественных антикоагулянтов и фибринолитической активности [47]. Своевременная диагностика ДВС-синдрома с использованием лабораторных тестов, позволяющих оценить содержание основных субстратов для формирования свертка крови (тромбоциты, фибриноген), а также состояние факторов внешнего (протромбиновое время, МНО) и внутреннего (АЧТВ) путей свертывания крови, выраженности анемии обеспечивает выбор целенаправленной терапии [46]. Упрощают диагностику интегральные методы оценки состояния системы гемостаза (тромбоэластография или ротационная тромбоэластометрия (ROTEM) [48, 49]. В качестве вспомогательных инструментов для диагностики и дифференциальной диагностики инфекции, мониторинга эффективности антимикробной терапии, а также прогнозирования исхода заболевания могут быть использованы соответствующие биомаркеры, в частности, исследование уровня прокальцитонина в крови и уровня С-реактивного белка в сыворотке крови [37].

- У взрослых пациентов с подозрением на сепсис рекомендуется исследование уровня прокальцитонина в крови в дополнение к клинической оценке состояния для решения вопроса о начале антимикробной терапии (при наличии технической возможности и в случае, если это не приведет к задержке антимикробной терапии) [37, 50, 51].

  **УДД 5, УУР С**

- У взрослого пациента с первоначальным диагнозом сепсиса, при условии адекватной санации очага инфекции, когда оптимальная продолжительность терапии не установлена, рекомендуется исследовать уровень прокальцитонина в крови (ПКТ) в дополнение к клинической оценке состояния пациента для решения вопроса о возможности прекращения антимикробной терапии [37, 50, 51].

  **УДД 5, УУР С**

**Комментарий.** В течение последних лет происходит интенсивное накопление экспериментальных и клинических данных по использованию биомаркеров для диагностики и мониторинга инфекционно-септических заболеваний. В настоящее время характеристикам идеального биомаркера (высокая чувствительность и специфичность, воспроизводимость, быстрота получения результата, стабильность, а также приемлемая

стоимость) в наибольшей степени отвечает ПКТ [50]. Повышение уровня ПКТ в крови происходит специфично при бактериальных инфекциях, причем регистрируемый уровень данного маркера коррелирует с тяжестью заболевания. При грибковых и вирусных инфекциях, а также при аллергической и аутоиммунной патологии, содержание прокальцитонина существенно не повышается, что позволяет использовать ПКТ с дифференциально-диагностической целью [50, 51]. Быстрое исследование уровня ПКТ в крови не всегда возможно, поэтому отсутствие результатов не должно приводить к отсрочке начала антимикробной терапии.

Определение уровня ПКТ в крови рутинно используется во многих клиниках мира в комплексе мероприятий для диагностики и дифференциальной диагностики инфекции, а также для определения показаний к назначению антибактериальных препаратов и достаточной продолжительности антимикробной терапии. С этой целью разработаны различные алгоритмы, позволяющие осуществлять дифференцированный подход к назначению антибактериальных препаратов системного действия у больных с подозрением на инфекцию, а также проводить деэскалацию антимикробной терапии, в том числе при тяжелых инфекциях и сепсисе. Использование таких алгоритмов может позволить безопасно уменьшить использование антибактериальных препаратов системного действия [50]. Следует заметить, что в руководстве SSC-2021 не рекомендуется использование ПКТ в комплексе с клинической оценкой состояния пациента в качестве триггера для старта антимикробной терапии при сепсисе. В качестве обоснования при этом приводятся результаты метаанализа трех достаточно старых исследований, в которых использовались диагностические критерии сепсиса, отличные от современных. Кроме того, сепсис является весьма гетерогенным синдромом, и больные с данным состоянием, несмотря на формальную стандартизацию, далеко не всегда могут быть сопоставимыми. Поэтому, учитывая данные исследований, проведенных с высоким качеством, а также собственный опыт ряда экспертов, следует рассматривать применение ПКТ для диагностики инфекции (не сепсиса!) как эффективный подход, позволяющий объективизировать показания к началу антимикробной терапии [51].

Нормальный уровень ПКТ в крови (обычно ≤0,1 нг/мл) свидетельствует о низкой вероятности бактериальной инфекции и отсутствии необходимости проведения антимикробной терапии. В сомнительных случаях рекомендуется выполнить повторное исследование через 4-6 ч для исключения влияния эффекта «серой зоны» [52].

На фоне проведения антимикробной терапии целесообразно регулярно оценивать указанные выше клинико-лабораторные показатели, включая микробиологические данные и биомаркеры инфекции (дифференцированный подсчет лейкоцитов, исследование уровня

тромбоцитов, общего билирубина, креатинина, прокальцитонина, С-реактивного белка в крови, уровня лактата в артериальной крови), с целью определения эффективности лечения и решения вопроса о возможности коррекции режима, деэскалации или отмены антибактериальных препаратов системного действия. Так, снижение на фоне проводимой терапии значений ПКТ на 80% от пикового уровня или до нормальных значений свидетельствует о ее эффективности. Отсутствие положительной динамики или рост уровня ПКТ по сравнению с исходным может свидетельствовать о необходимости пересмотра режима лечения (в первую очередь – коррекции антимикробной терапии) [51].

Наряду с ПКТ, определенное значение в плане оценки эффективности антимикробной терапии могут играть и другие биомаркеры, в частности С-реактивный белок. Его применение ограничено низкой специфичностью. Повышение содержания С-реактивного белка в сыворотке крови (СРБ) при воспалительной реакции происходит независимо от причин ее развития. Тем не менее, некоторые авторы предполагают, что СРБ может использоваться в стратегиях снижения потребления антибактериальных препаратов системного действия [53].

Пресепсин обладает высокой чувствительностью и специфичностью в диагностике сепсиса и может быть полезным и ценным биомаркером в его ранней диагностике [54]. Однако, он не может быть использован в качестве единственного маркера в диагностике сепсиса [55, 56]

Следует учитывать, что помимо клинико-лабораторных данных, длительность антимикробной терапии определяется локализацией очага и уровнем его санации, а также видом возбудителя. Также важно отметить, что биомаркеры являются лишь дополнением к данным клинической оценки пациента. Решения о начале, изменении или прекращении антимикробной терапии никогда не должны приниматься исключительно на основании определения уровня какого-либо биомаркера, в том числе ПКТ.

**Микробиологическая диагностика.**

- У взрослых пациентов с подозрением на сепсис или септический шок рекомендуется забирать биологический материал из очага(ов) инфекции, а также пробы крови с целью выполнения микробиологических исследований перед началом антимикробной терапии, если это не приведет к задержке введения антибактериальных препаратов системного действия ≥45 мин [37, 58].

**УДД 2, УУР В**

- Для получения оптимального результата посева крови у взрослых пациентов с подозрением на сепсис или септический шок рекомендуется взятие для исследования не менее 2-х проб крови объемом по 20 мл каждая (суммарный объем – не менее 40-60

мл). Для посева каждой пробы крови рекомендуется использовать не менее двух флаконов, между которыми поровну распределяется взятый образец. Рекомендуется в па́рах использовать флаконы для аэробного и анаэробного гемокультивирования. Не рекомендуется производить посев крови только в один флакон, поскольку такая практика приводит к посеву недостаточного объема крови и опасности пропустить существенное количество случаев бактериемии, а также к невозможности исключения случаев контаминации образца [57].

**УДД 5, УУР С**

- Взрослым пациентам с сепсисом рекомендуется выполнять микробиологическое (культуральное) исследование материала, полученного из диагностированного или предполагаемого очага инфекции (например, мокроты, трахеального аспирата, бронхоальвеолярного лаважа, мочи, спинномозговой жидкости, перитонеальной жидкости, отделяемого по дренажу и др.) с целью идентификации возбудителя, а также определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным химиотерапевтическим препаратам (диско-диффузионным методом, методом градиентной диффузии, методом разведений, с использованием автоматических анализаторов, методами масс-спектрометрии или пограничных концентраций) для обеспечения проведения этиотропной антимикробной терапии [59].

УДД 5, УУР С

Комментарий. В международных рекомендациях SSC-2021 [37] ориентация на взятие соответствующих проб биоматериалов для микробиологического исследования до начала антимикробной терапии (если это не приводит к задержке введения антибактериальных препаратов системного действия ≥45 мин) получила статус «лучшая клиническая практика».

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

Посев крови является основным методом для выявления бактериемии, которая может сопровождать течение инфекционного процесса. Он позволяет охарактеризовать патогены и выбрать адекватный режим терапии. Для обеспечения максимальной чувствительности метода образцы крови для посева, по возможности, должны быть получены до начала антимикробной терапии. Если это невозможно, то кровь для посева

должна быть взята непосредственно перед введением очередной дозы антибактериального препарата системного действия, когда концентрация препарата в крови минимальна [57].

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

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

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

Существенно ускорить получение результата идентификации возбудителя в первичной гемокультуре или чистой культуре микроорганизмов возможно с применением метода MALDI-ToF масс-спектрометрии. Кроме того, для ускорения этиологической диагностики, а также выявления некоторых детерминант антибиотикорезистентности могут быть использованы молекулярные методы на основе полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (real time ПЦР) [60; 61].

Разработан также набор реагентов BCID2 для обнаружения и идентификации нуклеиновых кислот микроорганизмов и генов, определяющих устойчивость к антибактериальным препаратам системного действия в образцах культуры крови методом мультиплексной ПЦР для быстрой идентификации возбудителей инфекций кровотока (ряда наиболее часто встречающихся видов бактерий и дрожжевых грибов) с одновременным определением генетических маркеров устойчивости к антибактериальным препаратам системного действия из положительной гемокультуры

(продолжительность исследования составляет около 1 ч.). Такие технологии в сочетании с программами управления антимикробной терапией делают возможным переход от эмпирической к целенаправленной антимикробной терапии уже в первые сутки после постановки диагноза, что в конечном итоге существенно улучшает клинические исходы у пациентов. Так, в мета-анализе T.Timbrook et al. показано, что реализация такого комплексного подхода сопровождается статистически значимым снижением риска летального исхода у пациентов с инфекциями кровотока (ОШ 0,64; 95%ДИ 0,51-0,79), снижением времени до начала эффективной антимикробной терапии на 5 ч. и продолжительности пребывания в стационаре в среднем на 2,5 дня [58].

### 2.4. Инструментальные диагностические исследования

- У взрослых больных сепсисом при неясном источнике инфекции для его быстрой идентификации рекомендуется использовать визуализационные методы диагностики [62].

**УДД 5, УУР С**

**Комментарий**. Методы диагностической визуализации для выявления источника инфекции включают обзорную рентгенографию, ультрасонографию, компьютерную томографию и магнитно-резонансную томографию. В сложных случаях обойтись без использования этих технологий невозможно. Поэтому в японских международных рекомендациях данная рекомендация получила статус «лучшая клиническая практика» [62]. Методы визуализации полезны для уточнения диагноза и выбора оптимального метода лечения. Между тем, необходимо учитывать риск воздействия рентгеновского излучения и использования контрастных средств, а также возможное ухудшение состояния пациента при транспортировке и во время исследования.

Выбор наиболее эффективного метода визуализационной диагностики определяется предполагаемой локализацией инфекционного процесса (прил. А.3.1.)

**1. Голова и шея.**

Церебральный абсцесс: магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастированием является наиболее информативным методом визуализации, поскольку позволяет обнаружить распространение воспаления на ткань, прилежащую к (окружающую) абсцессу [63].

Флегмоны шеи (нисходящий медиастинит): поверхностно расположенные процессы могут быть обнаружены с помощью ультразвукового исследования, однако для выявления глубоко расположенных очагов лучше использовать компьютерную томографию мягких тканей с контрастированием, которая позволяет четко

дифференцировать скопление жидкости в результате инфекции и кровеносные сосуды [64].

**2. Грудная полость.**

Пневмония: инструментальная диагностика включает лучевые методы исследования – прицельную рентгенографию органов грудной клетки, компьютерную томографию органов грудной клетки, ультразвуковое исследование легких. Прицельную рентгенографию органов грудной клетки в передней прямой и боковой проекциях (при неизвестной локализации воспалительного процесса - в правой боковой проекции) выполняют всем пациентам с подозрением на пневмонию [65, 66].

Эмпиема плевры: прицельная рентгенография и ультразвуковое исследование плевральной полости являются методами первой линии диагностики. Компьютерная томография с внутривенным болюсным контрастированием эффективна для контроля проводимого лечения [62].

Медиастинит: компьютерная томография органов грудной полости и магнитно-резонансная томография органов грудной клетки являются лучшими диагностическими методами для диагностики медиастинита, в том числе и послеоперационного [67,68].

Инфекционный эндокардит: один из двух основных диагностических критериев (диагностические критерии Дьюка) основан на результатах эхокардиографии, поэтому трансторакальную эхокардиографию лучше использовать в качестве метода первой линии диагностики у всех пациентов при подозрении на инфекционный эндокардит [69]. При необходимости для уточнения диагноза может быть использована эхокардиография чреспищеводная [70].

**3. Брюшная полость.**

Перфорация ЖКТ/перитонит: в первую очередь выполняют обзорную рентгенографию и комплексное ультразвуковое исследование внутренних органов брюшной полости. Компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием показана для уточнения наличия ишемии органов или кишечника [71].

Холецистит/холангит: ультразвуковое исследование желчного пузыря и протоков и компьютерная томография органов брюшной полости – наиболее часто используемые методы визуализации. Магнитно-резонансная холангиопанкреатография может быть использована в качестве альтернативного метода для уточнения диагноза [72].

**4. Забрюшинное пространство.**

Инфицированный панкреонекроз: ультразвуковое исследование поджелудочной железы используют в качестве скринингового метода для диагностики острого

панкреатита и установления его билиарной этиологии. Компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным болюсным контрастированием является наиболее информативным методом для выявления признаков инфицирования очаговых жидкостных скоплений в брюшной полости, сальниковой сумки и забрюшинной клетчатки [73, 74].

Обструктивная инфекция мочевыводящих путей: ультразвуковое исследование мочевыводящих путей проводят в качестве метода визуализации первой линии, рентгенографию почек и мочевыводящих путей, компьютерную томографию почек и верхних мочевыводящих путей с внутривенным болюсным контрастированием – для топической диагностики причины обструкции [75].

**5. Некротические инфекции мягких тканей.**

При неясной клинической картине выполняют ультразвуковое исследование мягких тканей (одна анатомическая зона) и (или) компьютерную томографию мягких тканей с контрастированием, что позволяет обнаружить отек и скопление жидкости в мягких тканях. Однако ни один метод визуализации не позволяет поставить окончательный диагноз некротического фасциита, который может быть установлен только во время операции [76].

- У взрослых больных сепсисом с неизвестным источником инфекции для его поиска рекомендуется провести компьютерную томографию органов грудной полости, органов брюшной полости и забрюшинного пространства, органов таза с внутривенным болюсным контрастированием в максимально ранние сроки [37, 62].

  **УДД 5, УУР С**

- В спорных ситуациях у взрослых больных сепсисом при проведении дифференциальной диагностики причины шока в качестве дополнительного метода рекомендуется использовать эхокардиографию [77].

  **УДД 5, УУР С**

**Комментарий**. Для септического шока при выполнении эхокардиографии обычно характерны нормальные размеры полостей сердца и сохранная контрактильная функция, в отличие от кардиогенного шока, когда желудочки расширены и регистрируются зоны акинезии или плохая сократимость сердца. В случае обструктивного шока (тромбоэмболия легочной артерии) имеет место дилатация правого и уменьшение размеров левого желудочка [77].

### 2.5. Иные диагностические исследования

- Мониторинг у всех пациентов с сепсисом рекомендуется направлять на оценку эффективности мер по контролю очага инфекции и проводимой интенсивной терапии, включая антимикробную и инфузионную терапию. Важными являются критерии оценки восстановления перфузии, динамики множественной органной дисфункции и синдрома системной воспалительной реакции, а также изменение клинической картины, отражающей состояние очага инфекции [37, 78, 79].

**УДД 5, УУР С**

**Комментарий**. Улучшение результатов лечения пациентов с сепсисом связано с разными аспектами: рутинным проведением скрининга по диагностике сепсиса, повышением квалификации врачебного и среднего медицинского персонала по вопросам лечения таких больных, использованием современных технологий для контроля очага инфекции и поддержания функций систем жизнеобеспечения, способностью своевременной коррекции программы лечения на основе оценки динамики процесса [78,79]. Метаанализ 50 обсервационных исследований, обобщивших эффективность влияния различных компонентов лечебной тактики на смертность, показал, что именно комплексный подход с повышением внимания к проблеме, а не отдельные конкретные специфические меры сыграл ключевую роль в улучшении результатов лечения пациентов с сепсисом и септическим шоком (ОШ 0,66; 95% ДИ 0,61–0,72) [80].

- Для оценки динамики процесса и эффективности проводимой терапии всем пациентам с установленным диагнозом сепсис в ОРИТ рекомендуется ежедневно проводить расчеты по шкале SOFA в динамике [81, 82, 83].

**УДД 2, УУР А**

**Комментарий**. Разнообразие вариантов множественной органной дисфункции по сочетанию синдромов и их тяжести, а также разнонаправленность их развития в процессе проводимой интенсивной терапии требует использования интегральной количественной системы, чтобы индивидуализировать подходы к терапии, прогнозировать вероятность осложнений; сопоставлять результаты лечения в различных лечебных учреждениях; оценивать эффективность внедрения новых препаратов или методов интенсивной терапии. С этих позиций, использование расчетов по шкале SOFA позволяет не только решать задачу скрининга больных с сепсисом, но и оценивать динамику течения процесса и прогнозировать исход [81]. Многочисленные исследования показали, что данная шкала по своей прогностической информативности, чувствительности и точности значительно превосходит шкалы qSOFA и SIRS [82, 83]. Вместе с тем, динамический контроль

системного воспалительного ответа с использованием традиционных критериев (температурная реакция, уровень лейкоцитов в периферической крови, сдвиг лейкоцитарной формулы влево и пр.), а также при необходимости биомаркеров тоже дает аргументы для оценки эффективности проводимой терапии, особенно антимикробной (см. гл. 2.2, 3.1 и 3.2).

- При стойкой артериальной гипотензии у взрослых пациентов рекомендуется стремиться использовать инвазивное суточное мониторирование артериального давления с оценкой среднего артериального давления (САД). Неинвазивное суточное мониторирование артериального давления на периферических артериях проводится при невозможности подключения инвазивного мониторинга в связи с техническими сложностями или при ограниченных ресурсах [84, 85, 86].

  **УДД 3, УУР С**

  **Комментарий**. Оценка артериального давления с использованием неинвазивного метода измерения на периферических артериях является менее точной. Расхождение с данными, полученными при инвазивном измерении, более выражено при шоковых состояниях [84, 85, 86]. Введение катетера в лучевую или бедренную артерию позволяет безопасно, надежно и непрерывно измерять артериальное давление и проводить анализ в режиме реального времени для принятия тактических решений, основанных на немедленной и точной информации о перфузионном давлении [87]. Однако по-прежнему отсутствуют крупные рандомизированные исследования, сравнивающие инвазивный мониторинг артериального давления с неинвазивным методом. Учитывая низкую частоту осложнений и, вероятно, более высокую точность измерения артериального давления, преимущества артериальных катетеров перевешивают риски. Однако потенциально ограниченные ресурсы и отсутствие высококачественных исследований позволили сформулировать лишь слабую рекомендацию в пользу установки артериального катетера. Артериальные катетеры следует удалять, как только отпадет необходимость в постоянном контроле гемодинамики, чтобы свести к минимуму риск осложнений.

  Повышение САД обычно приводит к улучшению тканевой перфузии. Хотя для некоторых тканей (мозга, почек, например) характерна ауторегуляция кровотока, САД ниже порогового значения (обычно понимаемого как 60 мм рт. ст.) ассоциируется с нарушением перфузии органов: чем ниже САД, тем хуже перфузия [88].

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

- При интенсивной терапии сепсиса, в том числе сопровождающегося гипотензией, не рекомендуется рутинно проводить катетеризацию лёгочной артерии [89, 90].

**УДД 1, УУР А**

**Комментарий**. Катетер в лёгочной артерии позволяет контролировать давление заклинивания в ветви лёгочной артерии (ДЗЛА), ударный объём, сердечный выброс и сатурацию смешанной венозной крови (А12.10.003). Хотя катетеризация легочной артерии может предоставить полезную информацию о состоянии объема и функции сердца, эти преимущества могут быть сведены на нет различиями в интерпретации результатов, плохой корреляцией ДЗЛА с клиническим ответом и отсутствием влияния на исход [91, 92]. Продемонстрировано, что стратегия, основанная на использовании катетеризации легочной артерии, не улучшает результаты лечения пациентов [89]. Объединенный анализ двух многоцентровых рандомизированных исследований, в одном из которых приняли участие 676 пациентов с шоком или ОРДС [94], а в другом – 1000 пациентов с ОРДС [95], не позволил показать какую-либо пользу, связанную с использованием катетеризации легочной артерии, в отношении смертности (ОР 1,02; 95% ДИ 0,96–1,09) или смертности в ОРИТ [90]. Это отсутствие продемонстрированной пользы необходимо учитывать в контексте увеличения требуемых материальных ресурсов. Поскольку многочисленные клинические исследования не смогли продемонстрировать улучшение результатов лечения при использовании катетеризации лёгочной артерии, при стандартном лечении сепсиса и септического шока ее больше рутинно не используют. Несмотря на это, отдельным пациентам с сепсисом может быть выполнена катетеризация легочной артерии, если организационные решения зависят исключительно от информации, полученной с помощью метода препульмональной термодиллюции.

- При сепсисе для оценки эффективности волемической терапии по нормализации перфузии тканей рекомендуется определять уровень молочной кислоты (лактата) в артериальной либо смешанной венозной крови [96, 97, 98].

**УДД 1, УУР А**

- При развитии стойкой артериальной гипотензии для оценки перфузии тканей в дополнение к другим методам рекомендуется использовать показатель времени наполнения капилляров (симптом «белого пятна») [99, 100, 101]**.**

**УДД 3, УУР В**

**Комментарий**. Лактат артериальной крови является важным биомаркером тканевой гипоксии, но не является прямым показателем тканевой перфузии [83]. Добиться нормального уровня лактата в артериальной крови у всех пациентов с септическим шоком невозможно, но его изменение может свидетельствовать как об эффективности, так и неэффективности применяемых лечебных технологий [96, 98]. Уровень лактата в крови следует интерпретировать с учетом клинического контекста и других возможных причин его повышения. Значения выше 2 ммоль/л четко свидетельствуют о наличии гипоперфузии. Однако его измерение не всегда можно выполнить в экстренном порядке, особенно при ограничении ресурсов. В этих случаях для оценки эффективности и безопасности волемической терапии могут быть использованы альтернативные показатели перфузии органов: температура кожи конечностей, пятнистость кожи, время наполнения капилляров [99, 100]. В исследовании ANDROMEDA-SHOCK показано, что при оценке эффективности лечения нормализация времени наполнения капилляров не уступает по информативности снижению содержания лактата [101]. Эта проба выполняется легко, неинвазивно и без материальных затрат. Однако данный подход должен быть дополнен тщательным, частым и всесторонним осмотром пациента для прогнозирования или раннего выявления перегрузки жидкостью. Кроме того, следует учитывать наличие сопутствующей патологии или иных патологических процессов, имеющих отношение к пациенту [102, 103].

- Для индивидуализации инфузионной терапии при интенсивной терапии сепсиса рекомендуется оценивать чувствительность пациента к инфузионной нагрузке в динамике [104, 105, 106].

  **УДД 1, УУР А**

  **Комментарий**. Инфузионная терапия при сепсисе сопровождается риском накопления жидкости и потенциальным вредом, связанным с жидкостной перегрузкой: увеличением продолжительности вентиляции легких, прогрессированием острого повреждения почек и увеличением смертности. Одним из наиболее важных принципов ведения таких пациентов является необходимость постоянной переоценки реакции на лечение. Чтобы избежать негативных последствий, введение жидкости должно основываться на тщательной оценке состояния внутрисосудистого объема и перфузии органов. Частота сердечных сокращений, центральное венозное давление и систолическое артериальное давление сами по себе являются плохими показателями волемического статуса. Динамические показатели продемонстрировали лучшую диагностическую точность по сравнению со статическими параметрами оценки гемодинамики.

Динамические параметры включают оценку величины ударного объема (SV), его изменений (SVV), пульсового давления (PPV) или показателей эхокардиографии в ответ на пассивное поднятие ног или болюсное введение жидкости. Использование статических (дискретно полученных) показателей гемодинамики – важный элемент мониторинга, позволяющий составлять представление о состоянии системы кровообращения в конкретный момент времени.

Инфузионный нагрузочный тест или тест пассивного поднятия ног применяют для оценки переносимости волемической нагрузки. Фиксация динамических параметров гемодинамики (вариации пульсового давления или ударного объема) в ответ на изменения внутригрудного давления, дает более объективную картину. В систематическом обзоре и мета-анализе показано, что использование динамических параметров оценки эффективности инфузионной терапии ассоциировано со снижением смертности (ОР 0,59; 95% ДИ 0,42–0,83), продолжительностью пребывания в ОРИТ (ОР -1,16 дня; 95% ДИ 1,97-0,36) и искусственной вентиляции легких [104].

РКИ, проведенное в Замбии у пациентов с сепсисом и гипотензией, показало, что реализация программы инфузионной терапии с ориентацией на давление в яремной вене и насыщение артериальной крови кислородом, была связана со значительно большим объемом введенной жидкости в первые 6 ч [медиана 3,5 л (IQR 2,7–4,0) против 2,0 л (IQR 1,0–2,5)] и более высокой госпитальной смертностью (48,1% против 33%) по сравнению со стандартизированным лечением [102]. При необходимости инфузионной терапии, превышающей по объему 30 мл/кг, решение о дополнительных болюсах может быть принято с учетом ударного объема и/или сердечного выброса. В регионах с ограниченными ресурсами, где измерение этих показателей невозможно, решение о дополнительном объеме инфузии может быть принято, если в ответ на проведение пассивного теста с поднятием ног в течение 60-90 секунд происходит увеличение пульсового давления более чем на 15% [104, 106].

## 3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

Наиболее существенно улучшают выживаемость при сепсисе три подхода: ранняя адекватная антимикробная терапия; восстановление адекватной клеточной перфузии и своевременный контроль источника инфекции [107]. Особенность оказания помощи больным с хирургическим сепсисом заключается в необходимости инвазивного контроля

очага инфекции, что повышает уровень сложности оказания помощи. Своевременная санация очага в сочетании с адекватной антимикробной терапией являются краеугольным камнем успешного лечения сепсиса [108]. Назначение антибактериальных препаратов системного действия важно, но они сами по себе в большинстве случаев не могут обеспечить адекватный контроль над источником хирургической инфекции, который у больных сепсисом не всегда может быть быстро идентифицирован. В условиях растущей лекарственной устойчивости появляются данные, что санация очага начинает превалировать над влиянием антимикробной терапии [109].

В целом в борьбе с хирургическими инфекциями контроль источника имеет более высокий приоритет, чем введение антибактериальных препаратов системного действия [110]. Основная концепция, лежащая в основе борьбы с источником инфекции, заключается в том, чтобы делать это по возможности «быстро» и, безусловно, «надлежащим образом».

### 3.1.Контроль инфекционного очага

Поиск источника инфекции, когда он неизвестен, важен на ранней стадии для разработки плана лечения [111]. При приятии решения о применении визуализационных методов диагностики, особенно КТ каждого из сегментов тела, следует учитывать возможность дестабилизация гемодинамики при транспортировке на исследование, а также развития побочных реакций на введение контрастных веществ. Однако считается, что преимущества верификации источника сепсиса, нуждающегося в хирургической коррекции, перевешивают возможные риски. Необходимо помнить, что диагностическая ценность КТ с контрастированием не идентична для всех возможных источников инфекции в зависимости от анатомической локализации. В некоторых случаях конкретные методы обследования должны быть приоритетными для каждого органа.

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

- При подозрении на сепсис у взрослого пациента рекомендуется выявить или исключить конкретный анатомический очаг инфекции, требующий экстренного контроля источника, и выполнить необходимые хирургические вмешательства как можно быстрее от момента идентификации источника инфекции и установления диагноза сепсис или септический шок [112, 113, 114, 115, 116].

  **УДД 2, УУР А**

**Комментарий**. В недавних наблюдательных и кластерных рандомизированных исследованиях показано, что контроль очага инфекции был связан с улучшением выживаемости [113,114,116,], поэтому он должен быть выполнен как можно скорее [2,115,116]. С клинических позиций ясно, что без адекватной санации очага инфекции рассчитывать на позитивный исход лечения сепсиса невозможно, поэтому в международных рекомендациях SSC-2021 данная рекомендация получила статус «лучшая клиническая практика». Однако в настоящее время имеются лишь ограниченные данные в отношении оптимальных сроков хирургической санации очага инфекции. Предпочтительно это следует делать в течение до 12 часов, поскольку за пределами этого срока обычно демонстрируется снижение выживаемости [115-121]. Неспособность продемонстрировать пользу от контроля источника, реализованного менее чем за 6 часов от установления диагноза, может быть следствием ограниченного числа пациентов и неоднородности вмешательства. Следовательно, любое необходимое вмешательство по контролю источников при сепсисе и септическом шоке в идеале должно быть осуществлено, как только для этого будут созданы условия как с медицинской, так и с организационной точек зрения [2, 116].

Надлежащий контроль источника инфекции – ключевой принцип в лечении сепсиса и септического шока [37, 122, 123]. Он может включать дренирование абсцесса, удаление инфицированной некротической ткани и потенциально инфицированного устройства, а также окончательный контроль источника в условиях продолжающегося микробного заражения [124].

Источники инфекции, которые могут быть эффективно санированы хирургическим путем, включают внутрибрюшные абсцессы, перфорацию желудочно-кишечного тракта, ишемию кишечника или заворот, холангит, холецистит, пиелонефрит, связанный с обструкцией или абсцессом, некротизирующую инфекцию мягких тканей, другие инфекции полостей (например, эмпиему или септический артрит), инфекции имплантированных устройств и др.

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

1) инфекции кожи и мягких тканей [125, 126, 127, 128];

2) инфекции костей и суставов [129, 130, 131, 132, 133];

3) осложненные интраабдоминальные инфекции, панкреатит [134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146];

4) воспалительные заболевания позвоночника, головного и спинного мозга [147, 148, 149];

5) ЛОР-патология: острый гнойный средний отит, хронический гнойный средний отит, острый синусит, острый тонзиллофарингит, паратонзиллярный абсцесс [159-155];

5) абсцесс легкого, гангрена легкого, эмпиема, медиастинит [156-159];

7) стернальная инфекция, протезный эндокардит [160-169].

8) острая урологическая патология: острый обструктивный пиелонефрит, паранефрит (апостематозный, абсцесс почки, карбункул почки); острый простатит с формированием абсцесса; острый орхит, эпидидимит, орхоэпидидимит [170].

9) инфекции в акушерстве и гинекологии [171-178].

Некротическая ткань является причиной инфекции, и раннее вмешательство является основным принципом лечения. Однако *некроз поджелудочной железы* не подпадает под этот общий принцип раннего вмешательства. Уровень смертности при поздних вмешательствах оказывается ниже, чем при ранних операциях; поэтому, вполне вероятно, что преимущества позднего вмешательства перевешивают его вред [75, 146].

Своевременность выполнения операции подразумевает, что эффект вмешательства сопоставим с риском его выполнения. Это предполагает стабилизацию витальных функций пациента в результате мероприятий интенсивной терапии, темп которых должен быть максимально быстрым [2]. При некротических инфекциях кожи и мягких тканей, осложненных интраабдоминальных инфекциях с синдромом абдоминальной гипертензии, характеризующихся быстро прогрессирующим течением с развитием септического шока, достижение полной стабилизации невозможно до тех пор, пока распространение инфекционного процесса не будет остановлено. В этих случаях операция может рассматриваться как часть комплекса реанимационных мероприятий [111].

При выборе оптимальных методов контроля источников необходимо взвесить преимущества и риски конкретного вмешательства, предпочтения пациента, опыт клинициста, доступность и риски конкретных процедур. При этом предпочтение следует отдавать наименее инвазивному варианту, который способен эффективно обеспечивать контроль источника инфекции. Открытое хирургическое вмешательство следует рассматривать, когда другие интервенционные подходы изначально не могут обеспечить надежный контроль очага инфекции, недостаточно эффективны или не могут быть выполнены своевременно. Доступность необходимого оборудования, квалификация и опыт персонала медицинской организации также могут играть роль в принятии решения о выборе хирургической тактики. В целом польза от хирургической санации источника

инфекции перевешивает вред, в том числе и тот, который может быть причинен операцией как таковой [115, 116].

Клинический опыт свидетельствует, что без надлежащего контроля источника инфекции состояние больных не улучшается, несмотря на интенсивную инфузионную и антибактериальную терапию, поэтому продолжительные усилия по стабилизации состояния вместо контроля источника, особенно у больных с септическим шоком, обычно не рекомендуются [2, 179].

- У взрослого пациента с сепсисом рекомендуется незамедлительно удалить устройства для внутрисосудистого доступа, которые являются возможным источником сепсиса или септического шока, после того как будет обеспечен другой сосудистый доступ [121, 124, 180].

**УДД 4, УУР С**

**Комментарий**. Удаление потенциально инфицированного устройства для внутрисосудистого доступа считается основным элементом надлежащего контроля источника при катетер-ассоциированных инфекциях кровотока [124], даже с учетом риска осложнений, связанных как с удалением инфицированного катетера, так и с установкой нового сосудистого доступа, поэтому в международных рекомендациях SSC-2021 данная рекомендация получила статус «лучшая клиническая практика» [37].

При отсутствии септического шока или фунгемии некоторые инфекции имплантированного туннельного катетера можно эффективно лечить с помощью длительной антимикробной терапии, если удаление катетера невозможно или нецелесообразно [180, 181], однако удаление катетера в сочетании с адекватной антимикробной терапией является в большинстве случаев предпочтительной тактикой.

### 3.2. Антимикробная терапия

- Для взрослых пациентов с установленным или предполагаемым септическим шоком рекомендовано неотложное назначение антимикробной терапии, предпочтительно в течение 1 часа после установления или предположения наличия сепсиса [182, 183, 184].

**УДД 2, УУР В**

**Комментарий**. Раннее начало эффективной антимикробной терапии является одним из наиболее важных факторов снижения летальности у пациентов с сепсисом [182, 183]. Однако необходимо избегать неоправданного назначения антибактериальных препаратов системного действия у пациентов с клинической симптоматикой, аналогичной таковой при сепсисе, но обусловленной неинфекционными причинами. Неоправданное

назначение антибактериальных препаратов системного действия приводит к неблагоприятным последствиям, таким как нежелательные побочные реакции, включая инфицирование *Clostridioides difficile* и селекцию антибиотикорезистентности [186-188].

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

В исследовании, включавшим 49331 пациента, получавших лечение в 149 американских госпиталях, каждый дополнительный час от момента поступления в отделение интенсивной терапии до назначения антимикробной терапии приводил к увеличению риска госпитальной летальности (ОШ 1,04, $p$<0,001; для пациентов, получающих адренергические и дофаминергические средства (с преимущественно вазопрессорным действием) – 1,07; 95% ДИ (1,05−1,09) для пациентов, не получающих адренергические препараты с вазопрессорным действием – 1,01; 95% ДИ (0,99−1,04) [189]. В исследовании, проведенном в Калифорнии и включавшем 35 тыс. пациентов, каждый дополнительный час от момента поступления в отделение интенсивной терапии был ассоциирован с увеличением шанса госпитальной летальности в 1,09 раз (1,07 для пациентов с «тяжелым сепсисом» [лактат ≥ 2 ммоль/л, как минимум 1 эпизод гипотензии, необходимость вентиляции легких или наличие органной дисфункции]; в 1,14 раза – для пациентов с септическим шоком) [184]. В еще одном американском исследовании (10 811 пациентов), каждый час отсрочки начала антимикробной терапии приводил к увеличению шанса госпитальной летальности в 1,16 раза [190]. В то же время в ряде других исследований не было выявлено значимой ассоциации между временем начала антимикробной терапии и летальностью, но все вышеупомянутые исследования являлись обсервационными и имели существенный риск искажения результатов ввиду небольшого размера выборки, неоптимального учета факторов риска и других проблем дизайна исследований [156,191-196].

- Для взрослых пациентов с предполагаемым сепсисом без септического шока рекомендуется проведение ускоренного диагностического поиска и, в случае доказанной/предполагаемой инфекционной причины, назначение антимикробной терапии в течение 3 часов после того, как диагноз «сепсис» установлен или признан наиболее вероятным диагнозом [112, 189, 184, 196].

  **УДД 4, УУР С**

**Комментарий**. У пациентов без септического шока связь между летальностью и временем начала антимикробной терапии менее очевидна. Были опубликованы результаты двух рандомизированных контролируемых испытаний по данной тематике: в одном из них не было выявлено никаких различий по летальности между группами пациентов с различным временем до начала применения антибактериальных препаратов системного действия, в другом разница по летальности была статистически незначима [112, 197]. В целом же обсервационные исследования свидетельствуют, что, вероятно, летальность у пациентов с сепсисом без септического шока может увеличиваться при задержке начала антимикробной терапии более чем на 3-5 часов [112, 189, 190, 197].

- Для взрослых пациентов с низкой вероятностью инфекции без признаков шока рекомендуется постоянный мониторинг состояния пациента без назначения антибактериальных препаратов системного действия [189, 184, 196].

**УДД 5, УУР С**

**Комментарий.** Учитывая необходимость максимально раннего начала эффективной антимикробной терапии у пациентов с сепсисом и септическим шоком, медицинская организация должна располагать достаточным перечнем антибактериальных препаратов системного действия, доступных круглосуточно. Такой перечень должен учитывать специфику оказываемой медицинской организацией медицинской помощи, а также локальную структуру возбудителей инфекций и их устойчивости к антибактериальным препаратам системного действия. Пример базового перечня антибактериальных и противогрибковых препаратов «круглосуточной доступности» для крупного многопрофильного стационара, с учетом современного состояния антибиотикорезистентности в Российской Федерации, приведен в ***прил. А.3.2***.

- Для взрослых пациентов с высоким риском инфекции, вызванной метициллинорезистентным *Staphylococcus aureus* (MRSA), рекомендуется использование режима эмпирической антимикробной терапии, включающего антибактериальные препараты системного действия, активные против MRSA (ванкомицин**, #цефтаролин фосамил**, #линезолид**, #даптомицин**, #телаванцин**) (код болезней по МКБ-10 А40-А41*)*. Для пациентов с низким риском MRSA не рекомендовано включение антибактериальных препаратов системного действия, активных против MRSA, в режим эмпирической антимикробной терапии [197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 472, 473].

**УДД 3, УУР В**

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

Имеющиеся данные обсервационных исследований по влиянию включения антибактериальных препаратов системного действия, активных против MRSA, в состав эмпирических режимов терапии противоречивы. В ряде исследований среди пациентов с документированной MRSA-инфекцией отсрочка применения эффективных в отношении MRSA антибактериальных препаратов системного действия более 24-48 часов была ассоциирована с увеличением летальности [198-201], однако в сопоставимом количестве других аналогичных исследований такой ассоциации не наблюдалось [202-207]. В то же время в общей популяции пациентов режимы терапии, включающие антибактериальные препараты системного действия, активные против MRSA, были ассоциированы с более высокой летальностью, особенно среди пациентов, у которых MRSA не выделялись [208] (вероятно, это связано хотя бы частично с тем, что наиболее часто применявшимся анти-MRSA препаратом был ванкомицин**).

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

Рекомендуемые схемы антимикробной терапии инфекций, вызванных MRSA, представлены в ***прил. А.3.4***. [61]

Более подробная информация о диагностике и антимикробной терапии инфекций, вызванных MRSA, изложена в Методических рекомендациях «Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов» (обновление 2022 г.) [61].

- Для пациентов с сепсисом и высоким риском инфекции, вызванной полирезистентными грамотрицательными возбудителями, рекомендуется стартовое эмпирическое применение режимов терапии, предпочтительно комбинированных, активных в отношении полирезистентных грамотрицательных возбудителей на основании результатов локального микробиологического мониторинга. После получения результата микробиологического исследования рекомендуется провести коррекцию режима терапии с учетом чувствительности возбудителя/возбудителей, характеристики пациента и характеристик антибактериальных препаратов системного действия [208, 209].

**УДД 2, УУР В**

**Комментарий**. Принимая во внимание чрезвычайную актуальность проблемы полирезистентных грамотрицательных возбудителей для российских стационаров [78], при назначении антимикробной терапии пациенту с сепсисом при наличии факторов риска наличия полирезистентных возбудителей необходимо достижение максимальной вероятности наличия в составе режима стартовой терапии хотя бы одного препарата, активного в отношении каждого из предполагаемых полирезистентных возбудителей [50].

В недавнем систематическом обзоре/метаанализе 10 рандомизированных клинических исследований не было зафиксировано различий в летальности и других значимых для пациента с сепсисом/септическим шоком исходов лечения между группами, получавшими комбинированную терапию и монотерапию (включая анализ в зависимости от тяжести состояния пациента) [209]. Однако результаты наиболее крупного среди включенных в данный метаанализ исследования сравнивали монотерапию меропенемом** и комбинированную терапию меропенем** плюс моксифлоксацин** в условиях низкой частоты антибиотикорезистентности, что, естественно, делает выводы всего метаанализа неприменимыми для отделений с высоким распространенности полирезистентных возбудителей [210].

В виду гетерогенности характеристик популяции пациентов в разных медицинских организациях и отделениях, а также неравномерности распространенности различных ПРВ, при выборе режима стартовой эмпирической терапии необходимо руководствоваться результатами локального мониторинга антибиотикорезистентности [211].

Поскольку одни и те же факторы риска могут быть характерны для различных ПРВ, для достижения потенциального перекрытия всего их спектра в большинстве случаев имеет смысл рассмотрение стартового режима комбинированной антимикробной терапии. Наиболее типичные факторы риска инфекций, вызванных полирезистентными

грамотрицательными возбудителями включают: 1) известная инфекция или колонизация ПРВ в течение последнего года, неблагоприятная локальная эпидемиология ПРВ, нозокомиальный характер инфекции, применение антибактериальных препаратов системного действия широкого спектра (карбапенемы, цефалоспорины 3-4 поколения, фторхинолоны) и/или госпитализация в течение предшествующих 3 месяцев, недавнее проведение селективной деконтаминации кишечника, поездки в регионы с неблагоприятной эпидемиологической ситуацией в течение предшествующих 3 месяцев [78, 212, 213].

Схемы антимикробной терапии инфекций, вызванных полирезистентными Грам-отрицательными штаммами представлены в ***прил. А.3.5***. [61]

Более подробная информация о диагностике и антимикробной терапии инфекций, вызванных полирезистентными грамотрицательными штаммами, изложена в Методических рекомендациях «Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов» (обновление 2022 г.) [61].

- Для пациентов с высоким риском инвазивного кандидоза/кандидемии (ИК) рекомендуется использование режима эмпирической антимикробной терапии, включающего противогрибковые препараты системного действия. Для пациентов с низким риском инвазивного кандидоза/кандидемии эмпирическое назначение противогрибковых препаратов системного действия не рекомендуется [216, 217, 218, 219].

  **УДД 4, УУР С**

  **Комментарий**. Сепсис, причиной которого является грибковая инфекция, характеризуется высокой частотой неблагоприятных исходов [214-216]. Отдельные обсервационные исследования показывают, что раннее назначение адекватной противогрибковой терапии может быть связано с более низкой летальностью, однако эти исследования не могут убедительно продемонстрировать причинную связь между характеристиками назначенной противогрибковой терапии и клиническими исходами [217, 218]. В метаанализе, направленном на сравнение групп пациентов, получавших и не получавших противогрибковые препараты системного действия эмпирически, не было выявлено различий по краткосрочной летальности. В наиболее крупном недавнем исследовании «EMPIRICUS» также не было выявлено различий в исходах между пациентами, получавшими противогрибковую терапию (микафунгин**) и плацебо [219]. В целом, качество доказательных данных по роли противогрибковой терапии у пациентов с сепсисом является низким. В то же время, рутинное эмпирическое назначение

противогрибковых препаратов системного действия может привести к достаточно существенным неоправданным экономическим потерям.

Пациентам с факторами высокого риска грибковых инфекций, например, пациентам с фебрильной нейтропенией, 4-7 дней не отвечающей на адекватную антимикробную терапию, эмпирическое назначение противогрибковых препаратов системного действия необходимо [220, 221, 222]. Иные факторы риска развития ИК у взрослых пациентов в ОРИТ, которые следует принимать во внимание: использование ЦВК, применение антибактериальных препаратов системного действия, тяжелое состояние больного (медиана APACHE II – 13, SOFA – 6), хирургическое лечение или перфорация желудочно-кишкчного тракта, инфицированный панкреонекроз, ИВЛ, полное парентеральное питание, гемодиализ, применение глюкокортикоидов и иммунодепрессантов. Инвазивный кандидоз чаще развивается у мужчин старшего возраста.

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

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

Схемы антимикробной терапии антимикробной терапии инвазивного кандидоза и кандидемии (кандидозной септицемии) представлены в ***прил. А.3.6***. [61]

- Вероятность развития инвазивного кандидоза у больных в ОРИТ без факторов риска (нейтропении, трансплантации кроветворных стволовых клеток, трансплантации печени и пр.) невысок, поэтому рутинная первичная противогрибковая профилактика не рекомендуется [220, 222].

**УДД 2, УУР А**

**Комментарий.** У больных в ОРИТ показанием для первичной противогрибковой профилактики может быть повторная перфорация желудочно-кишечного тракта или инфицированный панкреонекроз. В этих ситуациях целесообразно назначение противогрибковых препаратов системного действия (#флуконазол** 800 мг в сутки в первый день, затем по 400 мг в сутки или #каспофунгин** 70 мг в 1-е сутки, затем 50 мг/сут.) (***прил. А.3.6,*** код болезней по МКБ-10 В37.7*)* [214]. Назначение для профилактики инвазивного микоза нистатина**, натамицина** и аналогов неэффективно и нецелесообразно, равно как и применение флуконазола** в дозе менее 6 мг/кг в сутки [221].

- При лихорадке неясной этиологии продолжительностью более 4–6 суток, резистентной к адекватной терапии антибактериальными препаратами системного действия с широким спектром действия, в сочетании с наличием двух и более факторов риска (применение антибактериальных препаратов систменого действия, ЦВК, хирургическое вмешательство на органах брюшной полости, полное парентеральное питание, применение глюкокортикоидов или иммунодепрессантов) у больных в ОРИТ (ОАР) рекомендуется проводить эмпирическую терапию ИК [220, 222].

**УДД 5, УУР С.**

**Комментарий**. При наличии факторов риска ИК и клинических признаков септического шока эмпирическую терапию следует начинать немедленно. Раннее эмпирическое назначение эмпирической терапии повышает выживаемость больных ИК: анидулафунгин, каспофунгин** и микафунгин**(***прил. А.3.6)*** [61] При назначении эмпирической терапии ИК следует заменить ЦВК (не по проводнику), а также посеять кровь (≥40 мл в сутки для взрослого пациента), материал из возможных локусов ИК и дистальный фрагмент ЦВК.

- При выделении *Candida* spp. из стерильных в норме локусов (кровь, спинномозговая жидкость и пр.) в течение 24 часов рекомендуется назначить противогрибковый препарат системного действия и заменить ЦВК (не по проводнику) [61, 220, 222].

**УДД 5, УУР С.**

**Комментарий.** Анидулафунгин, каспофунгин** и микафунгин** - препараты выбора для целенаправленной терапии всех вариантов ИК, кроме менингита и эндофтальмита. Триазольные ЛС (вориконазол**, флуконазол**) можно назначать только в случае выделении чувствительного к препарату возбудителя ИК при стабильном

состоянии пациента, а также для лечения кандидозного менингита и эндофтальмита. Кроме того, вориконазол** и флуконазол** используют для де-эскалационной терапии после стабилизации больного на фоне применения анидулафунгина, каспофунгина** или микафунгина** [220, 222]. Амфотерицин В [липосомальный] и амфотерицина В [липидный комплекс] применяют при неэффективности, непереносимости или недоступности анидулафунгина, каспофунгина** или микафунгина**. Амфотерицин В**, позаконазол** и итраконазол для лечения ИК не применяют (***прил. А.3.6***) [61].

Подробная информация о диагностике и терапии ИК изложена в Методических рекомендациях «Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов» (обновление 2022 г.) [61].

- Для пациентов с сепсисом в случае использования бета-лактамных антибактериальных препаратов (АТХ JO1C Бета-лактамные антибактериальные препараты, пенициллины) после болюсного введения первой дозы рекомендуется рассмотреть возможность продолжения их введения в виде продленной или непрерывной инфузии [223, 224, 225].

  **УДД 1, УУР А.**

**Комментарий**. Фармакокинетические параметры бета-лактамных антибактериальных препаратов могут быть подвержены изменениям в условиях сепсиса и септического шока, что приводит к снижению их терапевтических концентраций [199]. В отличие от обычной прерывистой инфузии (инфузия ≤ 30 мин), введение путем продолжительной или непрерывной внутривенной инфузии, либо в виде расширенной инфузии (антибактериальный препарат системного действия вводится в течение, по крайней мере, половины интервала дозирования), обеспечивает устойчивую концентрацию бета-лактамного антибактериального препарата, которая соответствует фармакодинамике этих препаратов. Два мета-анализа показали результаты, подтверждающие снижение краткосрочной смертности (ОР 0,70; 95% ДИ 0,57-0,87) при длительной инфузии бета-лактамным антибактериальных препаратов: пенициллинов [224, 225]. Однако нежелательные эффекты непрерывной инфузии никем не оценивались. При этом желаемые эффекты были признаны важными, а вот общее качество доказательств – умеренным.

Непрерывная инфузия бета-лактамных антибактериальных препаратов может быть реализована при наличии подходящего внутривенного доступа и соответствующего ресурсного обеспечения (дозаторы, магистрали и т.п.). Введение нагрузочной дозы

препарата перед ее началом необходимо для того, чтобы избежать задержек в достижении эффективных концентраций бета-лактама [227].

Снижение краткосрочной смертности от длительной инфузии бета-лактамных антибактериальных препаратов является значительным, при этом вмешательство является осуществимым с незначительными затратами. Данные, свидетельствующие о худших результатах при длительной инфузии, отсутствуют. Соответственно, предлагается использовать длительную инфузию бета-лактамных антибактериальных препаратов вместо обычной болюсной инфузии пациентам с сепсисом и септическим шоком, если имеется необходимое оборудование. Необходима дальнейшая оценка долгосрочных исходов, изучение влияния технологии на возникновение антибиотикорезистентности и сравнение затрат на длительную по сравнению с болюсной инфузией бета-лактамных антибактериальных препаратов [228].

- Для пациентов с сепсисом рекомендуется индивидуализация режима дозирования антибактериальных препаратов системного действия на основании фармакокинетических и фармакодинамических параметров [61, 229, 230].

  **УДД 5, УУР С.**

  **Комментарий**. При сепсисе и септическом шоке параметры фармакокинетики/фармакодинамики (PK/PD) антибактериальных препаратов системного действия подвержены изменениям, в результате чего концентрации в плазме крови могут быть слишком низкими, что может привести к клинической неэффективности или, наоборот, слишком высокими и токсичными [231, 232]. Увеличение почечного клиренса, острое почечное повреждение, гипоальбуминемия, заместительная почечная терапия и экстракорпоральная мембранная оксигенация являются примерами распространенных сценариев, влияющих на концентрацию некоторых антибактериальных препаратов системного действия [233-238]. Рекомендации по дозированию антибактериальных препаратов системного действия в этих случаях, в том числе off-label применительно к заболеваниям, кодируемым по МКБ-10 в рамках А.40 и А.41, сформулированы в «Методических рекомендациях по диагностике и антимикробной терапии инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов» [61]

  Назначение антибактериальных препаратов системного действия с учетом особенностей PK/PD и с использованием режимов дозирования, разработанных для пациентов с сепсисом и септическим шоком, с большей вероятностью приведет к эффективной и безопасной концентрации препарата [239]. В некоторых исследованиях сообщалось о преимуществах подобного подхода при лечении тяжелобольных пациентов

с точки зрения позитивного клинического исхода [240]. Дозирование на основе PD требует дополнительных ресурсов и подготовленных членов команды клиницистов [241], ориентации на рекомендации для конкретной категории пациентов [242], использования мониторинга терапевтической концентрации препаратов, приборов и программного обеспечения для дозирования либо специальных номограмм для расчета дозы [243].

- Для пациентов с сепсисом рекомендуется проведение ежедневной оценки возможности де-эскалации антимикробной терапии вместо использования курсов антимикробной терапии фиксированной длительности [244, 245].

  **УДД 5, УУР С**

  **Комментарий**. Воздействие антибактериальных препаратов системного действия связано с развитием к ним резистентности, и поэтому усилия по сокращению как количества вводимых антибактериальных препаратов системного действия, так и спектра их применения являются важными [244]. Это особенно актуально при эмпирической терапии, ориентированной на антибактериальные препараты системного действия с широким спектром, поскольку возбудитель еще не идентифицирован. Как только будут известны как патоген(ы), так и его восприимчивость, должна быть проведена деэскалация, т.е. прекращение приема антибактериальных препаратов системного действия, в которых больше нет необходимости (в случае комбинированной терапии), или смена на антибактериальный препарат системного действия с более узким спектром действия. Учитывая неблагоприятные социальные и индивидуальные риски, связанные с продолжением ненужной противомикробной терапии, целесообразна продуманная отмена антибактериальных препаратов системного действия с учетом клинического течения. Рекомендуется раннее прекращение всей антимикробной терапии, если инфекция исключена. В идеале антибактериальная деэскалация должна быть проведена как можно скорее, чему могут способствовать методы быстрой диагностики. Выявлены прямые доказательства (13 исследований, 1968 пациентов [245], включая 1 РКИ [246] эффективности такого подхода. Деэскалация, как правило, безопасна, может обеспечить экономию средств при прекращении приема ненужных антибактериальных препаратов системного действия, а также может играть важную роль для снижения риска развития резистентности к противомикробным препаратам, токсичности и побочных эффектов [247].

- Для пациентов с сепсисом, при адекватном контроле очага инфекции, рекомендуется ориентироваться на короткие курсы антимикробной терапии. Для пациентов с сепсисом

и септическим шоком, у которых после достижения адекватного контроля очага инфекции оптимальная длительность антимикробной терапии не установлена, рекомендуется использовать комплексную оценку клинических данных и уровня прокальцитонина для решения об отмене антимикробной терапии [248, 249, 250].

**УДД 2, УУР А.**

**Комментарий**. Ограничение антимикробной терапии рамками короткого курса ассоциировано с лучшими результатами и является важной составляющей стратегии использования этих препаратов [248, 251]. Оптимальная продолжительность антимикробной терапии для конкретного пациента с сепсисом или септическим шоком зависит от многих факторов, включая особенности организма «хозяина», патогенность и вирулентность микроорганизма, лекарственное средство и локус инфекции [252, 253]. За последние два десятилетия были предприняты значительные усилия для уточнения оптимальной продолжительности антимикробной терапии путем сравнения «коротких» курсов с традиционными («более длительными»). Имеются данные РКИ при конкретных нозологиях, таких как пневмония [254, 255], инфекции мочевыводящих путей [256] бактериемия [257] и интраабдоминальные инфекции [258]. Во многих исследованиях короткий курс был столь же эффективен, как и более длительный курс, но был ассоциирован с меньшим количеством неблагоприятных последствий. Однако очень немногие исследования были акцентированы только на тяжелобольных пациентах с сепсисом или септическим шоком, поэтому общее качество доказательств признается низким.

Учитывая отсутствие окончательных и обобщенных данных относительно оптимальной продолжительности терапии для пациентов, которые находятся в критическом состоянии, на практике по-прежнему применяют разные подходы [259, 260]. Однако, исходя из очевидной пользы от сокращения продолжительности необоснованной антимикробной терапии, взрослым пациентам с первоначальным диагнозом «сепсис» или «септический шок» при условии адекватного контроля источника, можно рекомендовать более короткий курс применения антибактериальных препаратов системного действия, поскольку это менее затратно, имеет меньше нежелательных эффектов и не оказывает негативное влияние на исходы.

- При подозрении на сепсис, но при отсутствии подтверждения инфекции, рекомендуется регулярно оценивать состояние пациента и прекращать эмпирическую

противомикробную терапию, если доказана или подозревается альтернативная причина заболевания [37, 122].

**УДД 5, УУР С.**

**Комментарий**. В международных рекомендациях по сепсису и септическому шоку подчеркивается важность получения полного скрининга всех сред (включая кровь) на наличие инфекционных агентов до начала приема антибактериальных препаратов системного действия [123]. Признаки и симптомы сепсиса неспецифичны и часто имитируют множество других заболеваний [261]. Поскольку теста, который мог бы считаться «золотым стандартом» для диагностики сепсиса, не существует, лечащий врач не всегда может быстро дифференцировать сепсис и просто усугубление органной дисфункции. На практике, у трети или более пациентов, у которых первоначально поставлен диагноз сепсиса, оказываются неинфекционные состояния [262, 263]. В связи с этим следует постоянно переоценивать состояние пациента и полученную информацию во избежание гипердиагностики и с целью своевременного отказа от необоснованной антимикробной терапии. В международных рекомендациях SSC-2021 данная рекомендация поэтому получила статус «лучшая клиническая практика» [37].

### 3.3. Инфузионно – трансфузионная терапия

Своевременная, эффективная инфузионная терапия – краеугольный камень в стабилизации тканевой гипоперфузии, вызванной сепсисом и септическим шоком [37, 122].

- В качестве инфузионной среды первой линии волемической терапии при лечении сепсиса у взрослых пациентов рекомендуется использовать растворы, влияющие на водно-электролитный баланс (электролиты) [37].

  **УДД 5, УУР С.**

- Взрослым пациентам с сепсис-индуцированной гипоперфузией в течение первых 3 часов после начала лечения рекомендуется вводить внутривенно не более 30 мл/кг раствора, влияющего на водно-электролитный баланс (электролитного) [37].

  **УДД 5, УУР С.**

- При реализации первой линии волемической терапии при сепсисе, прежде всего, во избежание развития гиперхлоремического ацидоза, из числа растворов, влияющих на водно-электролитный баланс (кристаллоидов), рекомендуется отдавать приоритет

сбалансированным растворам электролитов вместо 0,9% раствора натрия хлорида** [37, 264].

**УДД 5, УУР С.**

- При применении больших объемов растворов, влияющих на водно-электролитный баланс (электролитов), рекомендуется использовать альбумин** для поддержания коллоидно-осмотического давления [37].

**УДД 5, УУР С.**

**Комментарий**. Доказательств для формулировки рекомендации по использованию рестриктивной либо либеральной инфузионной терапии у пациентов с сепсисом и септическим шоком в первые 24 часа, если после первоначальной волемической терапии у них сохраняются признаки гипоперфузии и гиповолемии, недостаточно [264-269].

Инфузионная терапия при сепсисе, особенно на начальном этапе лечения, должна быть индивидуализирована. Невозможно применить единую формулу ко всем пациентам, поскольку потребности в жидкости существенно различаются (в зависимости от источника сепсиса и существовавшей ранее сердечно-сосудистой дифункции). Это особенно верно в отношении предложения вводить не менее 30 мл/кг жидкости в течение первых 3-х часов [37, 122]. Молодой пациент без сопутствующих заболеваний с большей вероятностью перенесет введение большого объема жидкости, чем пожилой пациент с тяжелой сердечной или почечной патологией.

В основе современной интенсивной терапии сепсиса лежит персонализированный подход [240], в связи с этим рекомендация SSC-2021 [37] о необходимости инфузии в объёме 30 мл/кг/ в течение 3-х часов носит весьма общий характер; необходима его конкретизация с учётом ранней оценки пульсового давления, признаков гиповолемии, динамики температуры тела, возраста и сопутствующей патологии.

Общая современная тенденция в области инфузионной терапии – переход к ограничительной тактике с использованием растворов электролитов, в том числе в сочетании с альбумином**. Полагают, что при септическом шоке допустимо ограничивать объем инфузии с одновременным ранним стартом инфузии норэпинефрина** [271]. С современных позиций ограничительная инфузионная терапия с контролем гемодинамики превосходит раннюю агрессивную целенаправленную терапию по выживаемости лиц с сепсисом и предотвращению развития осложнений [272, 273]. Возникающее острое почечное повреждение связывают с процессом распространения системной воспалительной реакции, а не с недостаточным объёмом инфузии.

- При выборе раствора, влияющего на водно-электролитный баланс, для реализации инфузионной программы рекомендуется ориентироваться на электролитный состав плазмы крови пациента. Предпочтение следует отдавать растворам, имеющим состав электролитов, близкий к плазме крови здорового человека [274, 275, 276].

  **УДД 1, УУР А**

  **Комментарий.** Инфузия сбалансированных растворов сопряжена с меньшим риском ОПП и потребности в заместительной почечной терапии. Следует избегать перегрузки объёмом из-за возможности усугубления острого почечного повреждения [277]. Использование 5-20% растворов альбумина** имеет сложную историю. Интерес к нему возобновился после 2011 года, когда был опубликован мета-анализ 17 исследований по его применению при сепсисе, показавший статистически значимое повышение выживаемости [248]. Аргументация в пользу применения альбумина** усилилась в связи с появлением в 2014 году мета-анализов C.Widermann и M. Ioannidis [279]. В итоге показания к инфузии альбумина** необходимо рассматривать с позиций персонализированной медицины, опираясь на выраженность гипоальбуминемии и синдрома капиллярной утечки [280-283]. Показанием к инфузии альбумина** является прекращение феномена его трансмембранных потерь и снижение содержания альбумина** в крови менее 25 г/л [284].

- Не рекомендуется использовать растворы гидроксиэтилкрахмала** при лечении пациентов с сепсисом [37, 285].

  **УДД 5, УУР С.**

  **Комментарий**. В России с 2017 г. применение всех растворов гидроксиэтилкрахмала** у больных с сепсисом не разрешено [285].

- Рекомендуется избегать использовать желатин** и декстран** при сепсисе [37, 286, 287, 264].

  **УДД 1, УУР А.**

  **Комментарий**. Результаты метаанализа от 2015 г. продемонстрировали более высокую частоту применения заместительной почечной терапии при использовании желатина** по сравнению с обычным раствором 0,9% натрия хлорида** (ОШ 1,27; 95% ДИ 0,44–3,64) и сбалансированными растворами электролитов (ОШ 1,50; 95% ДИ 0,56–3.96) [286]. Однако качество доказательств было признано невысоким. Обзор РКИ по применению желатина** у пациентов с гиповолемией выявил повышенный риск

анафилаксии (ОР 3,01; 95% ДИ 1,27–7,14) [287]. Кроме того, желатин**, также, как и декстран**, может вызвать нарушения гемостаза. В то же время рядом исследований было показано отсутствие явного влияния этих растворов на смертность при сепсисе [264, 286]. Учитывая усиление побочных эффектов и более высокие по сравнению с растворами электролитов затраты, в SSC-2021 [37] включен пункт, не рекомендующий использовать желатин** для начальной инфузионной терапии при сепсисе. Рекомендация считается слабой, поскольку доказательств негативного влияния на исход лечения сепсиса не имеется.

- У взрослых пациентов с сепсисом решение о гемотрансфузии рекомендуется принимать не только с учетом уровня общего гемоглобина в крови, но и состояния тканевой перфузии [288, 289, 290, 291].

  **УДД 1, УУР А.**

  **Комментарий**. Диапазон значений уровня общего гемоглобина в крови для начала трансфузии эритроцитной взвеси – менее 70-80 г/л, гематокрита – ниже 0,25 при наличии циркуляторных нарушений. Однако следует индивидуализировать подход к гемотрансфузии, руководствуясь клинической оценкой состояния тканевой перфузии, измерениях $ScvO_2$ и уровня лактата. К трансфузии компонентов крови (эритроцитной взвеси, эритроконцентрата, отмытых эритроцитов) следует относиться предельно внимательно и осторожно, в каждом случае взвешивая соотношение риск/польза в силу возможности развития осложнений [288-291]. Поводом для трансфузии плазмы может быть ДВС – синдром, геморрагический шок, передозировка варфарина**.

### 3.4. Вазопрессорная поддержка и инотропная терапия

Развитие сепсиса может сопровождаться снижением артериального и венозного тонуса, контрактильной функции миокарда, что реализуется в виде артериальной гипотонии и/или клинико-лабораторных проявлений острой сердечной недостаточности, что требует подключения препаратов этих групп. Раннее назначение вазопрессорной поддержки параллельно с интенсивной инфузионной терапией повышает эффективность лечения [292, 293].

- У взрослых пациентов при сепсис-индуцированной гипотензии рекомендуется с помощью инфузии адренергических и дофаминергических средств (с преимущественно вазопрессорным действием) поддерживать начальное целевое среднее артериальное давление (САД) на уровне 65 мм рт. ст. [37, 122, 292, 294, 295, 296].

**УДД 1, УУР А.**

**Комментарий.** Рекомендации SSC-2016 при инициации интенсивной терапии нацеливали на необходимость повышать САД выше 65 мм рт. ст. [122]. Рекомендация была основана, главным образом, на РКИ при септическом шоке, в котором сравнивались пациенты, получавшие препараты с вазопрессорным действием для достижения целевого значения САД выше 65-70 мм рт. ст. и выше 80-85 мм рт. ст. [294]. Это исследование не выявило различий в смертности, но продемонстрировало снижение частоты использования заместительной почечной терапии у пациентов с хронической гипертензией (на 10,5%) при более высоких целевых показателях САД. Вместе с тем, высокий порог значений САД, достигаемый с помощью адренергических и дофаминергических средств (с преимущественно вазопрессорным действием), был ассоциирован с более значимым риском фибрилляции предсердий. Недостатком этого исследования было то, что значения САД в обоих случаях превышали целевой диапазон. Выполненный в последующем метаанализ двух РКИ подтвердил, что более высокие целевые показатели САД не улучшали выживаемость при септическом шоке (ОР 1,05; 95% ДИ 0,9–1,23) [295]. В недавно выполненном РКИ, проведено сравнение групп пациентов в возрасте 65 лет и старше с септическим шоком (n=2463) с «разрешенной гипотензией» (САД 60-65 мм рт. ст.) с группой «обычного подхода», в которой использовали препараты с вазопрессорным действием и целевые показатели САД, установленные лечащим врачом [296, 297]. В первом случае значение САД составило 66,7 мм рт. ст., во втором - 72,6 мм рт. ст. В группе с «разрешенной гипотензией» установлено значительно меньшая роль адренергических и дофаминергических препаратов (с преимущественно вазопрессорным действием), оцененная по продолжительности инфузии и суммарным дозам норэпинефрина**. Девяностодневная смертность в группах была одинаковой (41% против 43,8%). Учитывая отсутствие преимуществ, связанных с более высокими целевыми показателями САД, и отсутствие вреда для пожилых пациентов с целевыми показателями САД 60-65 мм рт. ст., экспертами SSC-21 было рекомендовано при септическом шоке ориентироваться на значения САД 65 мм рт. ст. в тех случаях, когда требуются препараты, обладающие вазопрессорным действием [37].

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

- У взрослых пациентов в качестве препарата первой линии при снижении артериального давления и развитии гипоперфузии, не связанных с гиповолемией, рекомендуется использовать препарат из группы адренергических и дофаминергических средств – норэпинефрин**, как обладающий выраженным вазопрессорным эффектом: внутривенно капельно (или с помощью дозатора) в начальной дозе от 0,1 до 0,3 мкг/кг/минуту с последующим пошаговым увеличением дозы и скорости до достижения уровня среднего артериального давления не ниже 65 мм рт.ст. [37, 122, 297, 298].

  **УДД 5, УУР С.**

- Если при лечении сепсис-индуцированной гипотензии у взрослого пациента, несмотря на использование норэпинефрина**, уровень среднего артериального давления остается неадекватным, рекомендуется добавить эпинефрин** (внутривенно капельно или с помощью дозатора со скоростью от 1 до 10 мкг/мин в зависимости от эффекта) [37, 122, 297, 298].

  **УДД 5, УУР С.**

- Пациентам, при развитии сепсис-индуцированной гипотензии и сердечной дисфункции рекомендуется использовать либо комбинацию норэпинефрина** с добутамином**, либо только эпинефрин** [37, 122, 297, 298].

  **УДД 1, УУР А.**

**Комментарий**. Согласно рекомендациям SSC–2021 [37], препаратом первого выбора является норэпинефрин**. Допамин** является альтернативой норэпинефрину** в очень узкой субпопуляции пациентов с абсолютной или относительной брадикардией. Низкие дозы допамина**(1-5 мг/кг/мин) реальной нефропротекцией не обладают и не должны быть использованы [299].

Метаанализ 11 РКИ продемонстрировал более низкую летальность (ОР 0,89; 95% ДИ 0,81–0,98) и более низкий риск аритмий (ОР 0,48; 95% ДИ 0,4–0,58) при использовании норэпинефрина** по сравнению с допамином** [297]. Хотя β-1 активность допамина** может быть полезна для пациентов с миокардиальной дисфункцией, высокий риск аритмий ограничивает его использование [298].

Применение чистого α-агониста фенилэфрина** ограничивают в силу отсутствия достаточного количества клинических исследований. Имеются данные о мезентеральной вазоконстрикции на фоне его инфузии. При наличии признаков персистирующей

гипоперфузии в условиях адекватной инфузии возможно добавление к схеме вазопрессорной поддержки добутамина** с целью увеличения сердечного выброса [300].

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

Следует также индивидуализировать введение адренергических и дофаминергических средств (с преимущественно инотропным действием), если гипоперфузия тканей связана с нарушением сердечной функции, что доказано инструментальными методами исследования (например, эхокардиографией). Выбор и доза такого средства должны основываться на достижении целевых показателей при индивидуальном гемодинамическом мониторинге с повторными измерениями.

- При стойкой гипотензии у пациента с сепсисом (коды болезней по МКБ-10 А40-А41) рекомендуется предусматривать возможность применения кардиотонического средства кроме сердечных гликозидов - #левосимендана** (при способе введения и в дозе, соответствующих инструкции к препарату – от 0,05 до 0,2 мкг/кг/мин) в случае снижения сократительной способности миокарда и/или развития диастолической дисфункции, подтвержденных методами инструментальной диагностики (эхокардиография и/или др.) [301, 303, 304, 305].

  **УДД 1, УУР С.**

  **Комментарий**. Данные исследования LeoPARDS (n=515) показали, что #левосимендан** по сравнению с адренергическими и дофаминергическими средствами с инотропным действием ассоциирован с меньшей вероятностью успешного отлучения от искусственной вентиляции легких и более высоким риском суправентрикулярной тахиаритмии [305]. Метаанализ семи РКИ, сравнивающих #левосимендан** с добутамином** продемонстрировал, что #левосимендан** не превосходит добутамин** у взрослых с сепсисом по критерию смертности (0,8; 95% ДИ 0,48-1,33; p=0,39) [301]. На основании имеющихся данных об отсутствии пользы и с учетом потенциального риска развития аритмии, высокой стоимости и ограниченной доступности, сформулировать убедительные рекомендации по его использованию у пациентов с септическим шоком не представляется возможным. Вместе с тем у пациентов с низким сердечным выбросом не исключена возможность использования #левосимендана** (в соответствии с инструкцией и при наличии его в арсенале учреждения) вместо добутамина**, что вытекает из ряда

работ и метанализа, проведенного в 2017 г. [302, 303, 305]. Результаты метаанализа, выполненного в 2021 г. D.H. Liu et al. [304], также показали, что после 24-часового введения #левосимендана** пациентам с сепсисом с дисфункцией миокарда происходило улучшение сердечного индекса и снижение уровня лактата в крови по сравнению с добутамином**. Однако в целом использование #левосимендана** никак не влияло ни на смертность, ни на фракцию выброса левого желудочка. Поэтому признается, что показания к его применению при септическом шоке отчётливо так и не очерчены.

- При отсутствии центрального венозного доступа введение адренергических и дофаминергических средств для восстановления среднего артериального давления при сепсисе у взрослого пациента рекомендуется начинать в периферические вены, не дожидаясь обеспечения доступа к центральной вене [37, 122].

  **УДД 5, УУР С.**

### 3.5. Респираторная поддержка

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

**Целевые показатели оксигенации.**

- Имеется недостаточно доказательств, чтобы рекомендовать при гипоксемической дыхательной недостаточности, индуцированной сепсисом, отдавать предпочтение только консервативной либо только либеральной стратегии проведения кислородной терапии [306, 307].

  **УДД 1, УУР А.**

**Комментарий**. Пациенты, которым проводится искусственная вентиляция легких в ОРИТ, часто получают высокую фракцию кислорода во вдыхаемом газе и имеют высокое парциальное давление кислорода в артериальной крови. Консервативная стратегия использования кислорода с целевыми показателями оксигенации, обычно определяемыми как $PaO_2$ = 55–70 мм рт. ст.; $SpO_2$ = 88–92%, может снизить экспозицию высокой фракции кислорода и уменьшить легочное и системное окислительное повреждение. Доказательства использования такого подхода у септических пациентов ограничены тремя рандомизированными исследованиями [306,308,309]. В исследовании ICU-ROX, включившем 1000 взрослых пациентов, которым проводили ИВЛ в условиях ОРИТ [308], проведение консервативной оксигенотерапии по сравнению с либеральной

оксигенотерапией, не оказывало существенного влияния на первичную конечную точку исследования, которую определяли как количество дней без ИВЛ. Летальность в группах через 90 и 180 дней также не различалась. Эти выводы расходятся с результатами предыдущего одноцентрового исследования, которое было остановлено вскоре после проведения незапланированного промежуточного анализа. В этом исследовании проведение консервативной оксигенотерапии в ОРИТ было связано с заметно более низким уровнем смертности по сравнению с обычной кислородной терапией [306]. В недавних систематическом обзоре и метаанализе, включающих 25 рандомизированных контролируемых исследований, к которых приняли участие 16037 пациентов с сепсисом, инсультом, травмой, инфарктом миокарда или остановкой сердца, а также пациенты, перенесшие экстренную операцию, исследователи также обнаружили, что консервативная стратегия проведения окигенотерапии была связана с более низким уровнем смертности, по сравнению с либеральной стратегией [307]. Однако по результатам исследования LOCO-2, которое было прекращено досрочно советом по безопасности и мониторингу данных, было сообщено об отсутствии различий в 28-дневной выживаемости у пациентов с ОРДС при применении либеральной и консервативной стратегии проведения оксигенации [310].

**Высокопоточная назальная оксигенотерапия (ВПНО)**

- У пациентов с гипоксемической дыхательной недостаточностью, вызванной сепсисом, рекомендуется отдавать предпочтение высокопоточной назальной оксигенации, а не неинвазивной вентиляции легких [311, 312].

**УДД 2, УУР В.**

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

Для пациентов с тяжелой гипоксемией, требующих усиления респираторной поддержки, используют неинвазивную вентиляцию легких или высокопоточную назальную оксигенацию. Оба метода лечения позволяют избежать осложнений, связанных с интубацией трахеи и инвазивной ИВЛ, а также способствуют лучшему взаимодействию с пациентом. В дополнение к улучшению газообмена, неинвазивная вентиляция легких (НВЛ) может помочь снизить работу дыхания у отдельных пациентов. Однако использование НВЛ может быть связано с развитием таких неблагоприятных

последствий, как перераздувание желудка и аспирация его содержимого, повреждение кожи лица. Применение НВЛ может вызывать дискомфорт у пациента, связанный с невозможностью самостоятельно есть и полноценно разговаривать во время проведения респираторной поддержки.

При высокопоточной назальной оксигенотерапии используется неинвазивный интерфейс для доставки дыхательной смеси с высокой концентрацией кислорода, обеспечивается согревание и увлажнение дыхательной смеси, высокая скорость подаваемого потока, чтобы лучше соответствовать инспираторным потребностям пациента. Применение высокого потока приводит к вымыванию газа из мертвого пространства в носоглотке и образованию умеренного положительного давления в дыхательных путях. Через единственную инспираторную часть контура ВПНО обеспечивается поток газа до 60 л в минуту для достижения фракции вдыхаемого кислорода ($FiO_2$) 95-100%. Однако ВПНО менее эффективна по сравнению с НВЛ с позиции уменьшения работы дыхания и обеспечения умеренного или более высокого уровня ПДКВ [311]. Осложнения при ВПНО возможны, однако обычно не требуют прекращения терапии.

Прямое сравнение стратегий с использованием НВЛ и ВПНО, а также подачи кислорода через обычную лицевую маску при острой гипоксемической дыхательной недостаточности было проведено только в одном крупном рандомизированном исследовании [312]. Хотя главный результат вмешательства, который определяли как частоту интубации через 28 дней, не отличался в группах пациентов с НВЛ и ВПНО, это исследование продемонстрировало улучшение 90-дневной выживаемости при применении ВПНО по сравнению с группой пациентов, у которых применяли НВЛ (ОШ 0,42; 95% ДИ 0,21–0,85). У пациентов с ВПНО также было значительно больше дней без ИВЛ в течение 28-дневного периода исследования [312]. При ретроспективном анализе было выявлено, что применение ВПНО у пациентов с тяжелой гипоксемией ($PaO_2/FiO_2 \leq 200$ мм рт.ст.) из вышеупомянутого исследования привело к более низкой частоте интубации по сравнению с пациентами, у которых использовали НВЛ (35 против 58 процентов соответственно). Систематический обзор и мета-анализ девяти РКИ [313] показали, что ВПНО по сравнению с использованием обычной подачи кислорода через лицевую маску и проведением НВЛ уменьшает частоту выполнения интубации трахеи (ОР 0,85; 95% ДИ 0,74–0,99), но не влияет на риск смерти или продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии [313-316]. Однако методика проведения НВЛ не была стандартизирована, и опыт центров различался.

Несмотря на низкое качество доказательств, преимущества пробного использования ВПНО вместо неинвазивной вентиляции легких у пациентов с сепсисом и негиперкапнической дыхательной недостаточностью, представляются оправданными. При этом пациенты, нуждающиеся в проведении ВПНО для лечения острой гипоксемической дыхательной недостаточности, подвергаются высокому риску возникновения необходимости выполнения интубации трахеи, что требует тщательного наблюдения за состоянием пациента.

**Неинвазивная вентиляция легких (НВЛ).**

- При гипоксемической дыхательной недостаточности, индуцированной сепсисом, рекомендуется использовать искусственную вентиляцию легких с интубацией трахеи. Для рекомендации использовать вместо нее неинвазивную вентиляцию легких имеющихся доказательств недостаточно [317, 318, 319].

**УДД 4, УУР С.**

**Комментарий**. При непосредственном сравнении с искусственной вентиляцией легких с интубацией трехеи (инвазивной) с положительным давлением представляется, что НВЛ может обеспечить аналогичные физиологические преимущества, включая улучшение газообмена и уменьшение работы дыхания у отдельных пациентов, избегая при этом осложнений, связанных с интубацией, инвазивной вентиляцией и сопутствующей седацией. С другой стороны, НВЛ может вызывать дискомфорт, связанный с маской, нераспознанную асинхронию пациента с аппаратом ИВЛ из-за утечек и перераздувание желудка. Основным риском применения НВЛ при острой дыхательной недостаточности является потенциальная задержка с выполнением необходимой интубации трахеи и увеличение интервала времени с высоким риском развития аспирации. Исследования показали, что неэффективность НВЛ является независимым фактором риска смертности именно в этой популяции, хотя тщательный отбор пациентов может снизить этот риск [317, 318].

Пациенты с гипоксемической дыхательной недостаточностью, вызванной сепсисом, могут иметь или не иметь конкурирующее хроническое респираторное заболевание (например, ХОБЛ) и использование НВЛ для оказания помощи пациентам с исключительно острой гипоксической дыхательной недостаточностью («de novo дыхательная недостаточность») менее хорошо изучено, но не является редкостью. Например, исследование LUNG SAFE показало, что НВЛ использовали у 15% пациентов с ОРДС с различной эффективностью и смертностью, в зависимости от тяжести ОРДС [319].

Несколько небольших РКИ показали пользу от применения НВЛ при ранней или легкой форме ОРДС или de novo гипоксемической дыхательной недостаточности [320, 321]. Из-за небольшого числа обследованных пациентов, низкого качества доказательств, неопределенности в отношении того, могут ли клиницисты идентифицировать пациентов с гипоксической дыхательной недостаточностью, у которых НВЛ может быть эффективной, и данных наблюдений, которые предполагают потенциальный вред при использовании НВЛ в этих условиях, не может быть дано четких рекомендаций. Если НВЛ используется для пациентов с гипоксемической дыхательной недостаточностью, связанной с сепсисом, следует проводить мониторинг на предмет раннего снижения работы дыхания и тщательный мониторинг дыхательных объемов [322].

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

- У взрослого пациента при ОРДС, вызванном сепсисом, рекомендуется использовать стратегию вентиляции с малым дыхательным объемом (6 мл/кг), а не стратегию с применением большого дыхательного объема (> 10 мл/кг) [323, 324, 326, 327].

**УДД 2, УУР А.**

**Комментарий**. У пациентов с ОРДС было проведено несколько многоцентровых РКИ для оценки эффектов ограничения давления на вдохе за счет уменьшения дыхательного объема [323, 324, 325, 327]. Эти исследования показали разные результаты, которые, возможно, были вызваны различиями в давлении в дыхательных путях в основной и контрольной группах [326, 328, 329].

Несколько мета-анализов свидетельствуют о снижении смертности при использовании стратегии ограничения давления и объема у пациентов с установленным ОРДС [330, 331]. Крупнейшее исследование стратегии ограничения объема и давления показало абсолютное снижение смертности на 9% у пациентов с ОРДС, у которых использовали дыхательный объем 6 мл/ кг и целевое давление плато ≤ 30 см $H_2O$ по сравнению с тем, у которых дыхательный объем составлял 12 мл/кг идеальной массы тела (ИМТ) [326].

Использование протективной стратегии вентиляции легких у пациентов с ОРДС поддерживается клиническими исследованиями и получило широкое признание; однако величина дыхательного объема для конкретного пациента с ОРДС требует корректировки с учетом таких факторов, как давление плато, выбранное положительное давление конца выдоха (ПДКВ), торакоабдоминальная податливость и дыхательное усилие пациента. Пациентам с глубоким метаболическим ацидозом, высокой минутной вентиляцией легких или небольшим ростом могут потребоваться дополнительная коррекция дыхательного

объема. Некоторые клиницисты считают, что вентиляция легких с дыхательными объемами > 6 мл/кг ИМТ может быть безопасной до тех пор, пока может поддерживаться давление плато ≤ 30 см $H_2O$ [332]. Давление плато является действительно ценным показателем только в том случае, если во время задержки вдоха пациент пассивен. С другой стороны, пациенты со сниженным торакоабдоминальным комплайнсом и высоким плевральным давлением могут неплохо переносить давление плато > 30 см $H_2O$, поскольку транспульмональное давление у них будет ниже. В то же время результаты ретроспективного исследования позволяют предполагают, что дыхательный объем следует снижать даже при давлении плато ≤ 30 см $H_2O$ [333], поскольку более низкое давление плато было связано со снижением госпитальной смертности [334]. Недавний мета-анализ данных, полученных у отдельных пациентов, показал, что использование дыхательного объема, который приводит к снижению движущего давления менее 12-15 см $H_2O$, может быть полезным у пациентов без спонтанных дыхательных усилий [324]. Прежде чем рекомендовать этот подход, необходимо провести дополнительные исследования, чтобы подтвердить эффективность подбора уровня дыхательного объема по уровню движущего давления (давление плато минус установленный ПДКВ).

Дыхательные объемы> 6 мл/кг ИМТ в сочетании с давлением плато > 30 см $H_2O$ при ОРДС следует избегать. Если давление на плато превышает 30 см $H_2O$ после уменьшения дыхательного объема до 6 мл/кг ИМТ, дыхательный объем может быть дополнительно уменьшен до 4 мл/кг ИМТ. Врач должен иметь в виду, что очень низкие дыхательные объемы могут привести к значительной диссинхронии пациента с аппаратом ИВЛ, и дискомфорту пациента. При снижении дыхательного объема частоту дыхания следует увеличивать для поддержания минутной вентиляции (максимально до 35 вдохов/мин). Вентиляция с ограниченным объемом и давлением может привести к гиперкапнии даже при максимально допустимой установленной частоте дыхания; что, по-видимому, может быть допустимым и безопасным при отсутствии противопоказаний (например, высокое внутричерепное давление, серповидноклеточный криз). Ни один из режимов вентиляции (с управлением по давлению или с управлением по объему) не доказал своих преимуществ по сравнению с любым другим, при котором соблюдаются те же принципы защиты легких.

- При тяжелом ОРДС, вызванным сепсисом, у взрослого пациента рекомендуется отдавать предпочтение целевому верхнему предельному давлению плато, равному 30 см $H_2O$, по сравнению с более высокими уровнями давлениями плато [327, 325, 328, 329, 336].

**УДД 2, УУР А.**

**Комментарий**. Следует отметить, что во все три РКИ, на которых основана эта рекомендация [325, 327, 328], включали пациентов с использованием критериев острого повреждения легких и ОРДС, предложенных Американо-Европейской согласительной конференцией [337], тогда как в настоящее время используется берлинское определение 2012 года и термины легкая, умеренная и тяжелая форма ОРДС ($PaO_2/FiO_2 \leq 300$, $\leq 200$ и $\leq$ 100 мм рт. ст., соответственно) [326]. В этих трех РКИ сравнивали стратегию использования малого дыхательного объема и ограничения давления плато со стратегией, использующей более высокие дыхательный объем и давление плато; объединенные данные свидетельствуют о снижении смертности (ОР 0,83; 95% ДИ 0,70–0,97) и увеличении числа дней без ИВЛ (ОР 1,8 дня; 95% ДИ 0,35–3,25) у пациентов, у которых использовали низкое давление плато [37].

В другом систематическом обзоре, который включал пять РКИ, также выявлена сильная взаимосвязь между давлением плато и смертностью [329]. Эта рекомендация также подтверждается обсервационными данными. В крупном международном обсервационном исследовании LUNGSAFE была установлена корреляционная связь между давлением плато и смертностью; однако связь между ними не была очевидной, когда давление плато было ниже 20 см $H_2O$ [336]. Вторичный анализ пяти обсервационных исследований выявил пороговое значение давления плато равное 29 см $H_2O$, выше которого ступенчатое увеличение давления плато сопровождалось увеличением риска смерти [338]. С учетом этих данных была принята рекомендация, где верхний предел давления плато составляет 30 см $H_2O$.

- При ОРДС средней и тяжелой степени, вызванным сепсисом, у взрослого пациента рекомендуется использовать высокий ПДКВ вместо низкого [339, 340, 341, 342].

**УДД 2, УУР А.**

**Комментарий**. Применение более высокого ПДКВ у пациентов с ОРДС может открыть легочные альвеолы для участия в газообмене и увеличить $PaO_2$. Проведен метаанализ, в который включили три многоцентровых РКИ [339, 340, 341] и одно пилотное РКИ [342], исследующие использование стратегии высокого ПДКВ по сравнению с низким ПДКВ в сочетании с малым дыхательным объемом для ведения пациентов с ОРДС. Среди пациентов с ОРДС, получающих малые дыхательные объемы, не было обнаружено существенной выгоды от стратегии с использованием высокого ПДКВ по сравнению со стратегией с использованием низкого ПДКВ, не было отмечено снижения смертности (ОР = 0,93; 95% ДИ 0,83–1,03), уменьшения дней с ИВЛ (ОР = 0,00;

95% ДИ 1,02-1,02), или увеличения дней без ИВЛ (ОР = 1,48; 95% ДИ 0,19–2,76); и не было выявлено увеличения риска баротравмы (ОР = 1,49; 95% ДИ 0,99–2,23) [342].

Метаанализ данных на уровне пациента не показал никакой пользы от более высокого ПДКВ у всех пациентов с ОРДС; однако у пациентов с ОРДС средней или тяжелой степени ($PaO_2/FiO_2 \leq 200$) отмечено снижение смертности при использовании высокого ПДКВ, в то время как у пациентов с легкой формой ОРДС этого не произошло [343]. Анализ данных двух рандомизированных исследований эффективности ПДКВ [341, 340] показал, что пациенты с ОРДС, которые реагируют на увеличение ПДКВ улучшением оксигенации, имеют более низкий риск смерти; эта связь была сильнее у пациентов с более тяжелой формой ОРДС ($PaO_2/FiO_2 < 150$) по сравнению с пациентами с менее тяжелой формой ОРДС [344].

Оптимальный метод выбора высокого уровня ПДКВ неизвестен. Одним из вариантов является титрование ПДКВ в соответствии с прикроватными измерениями растяжимости системы дыхания с целью получения наилучшего значения растяжимости или наименьшего значения движущего давления, отражающего благоприятный баланс между рекрутированием легких и чрезмерным растяжением [345]. Второй вариант заключается в титровании ПДКВ путем ступенчатого его повышения, пока пациент получает дыхательный объем 6 мл/кг ИМТ, до тех пор, пока давление плато в дыхательных путях не достигнет 28 см $H_2O$ [341]. Третий вариант заключается в использовании таблицы титрования $PEEP/FiO_2$, при использовании которой титрование ПДКВ осуществляется на основе подбора комбинации $FiO_2$ и ПДКВ необходимой для поддержания адекватной оксигенации [349, 340, 341]. Для предотвращения коллапса легких обычно требуется ПДКВ> 5 см $H_2O$ [318]. Титрование ПДКВ с помощью измерения давления в пищеводе было оценено в двух исследованиях [349, 348]. В то время как пилотное исследование показало пользу от применения такого способа подбора ПДКВ [348], в последующем результаты многоцентрового РКИ, включающее 200 пациентов, и в котором сравнивали титрование ПДКВ, основанное на измерении давления в пищеводе ($P_{ES}$), по сравнению с эмпирическим титрованием ПДКВ (высокий ПДКВ-низкий $FiO_2$), не показало существенной разницы при использовании комбинированной первичной конечной точки, включающей смерть и дни без ИВЛ до 28-го дня [349].

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

- При дыхательной недостаточности, вызванной сепсисом (без ОРДС), у взрослого пациента рекомендуется использовать вентиляцию с малым, а не большим дыхательным объемом [122, 350].

**УДД 2, УУР А.**

**Комментарий**. Не существует убедительной доказательной базы для пациентов с острой дыхательной недостаточностью, требующих искусственной вентиляции легких, которые не соответствуют критериям ОРДС. Систематический обзор и метаанализ 2015 года выявили снижение риска комбинированной конечной точки, включающей ОРДС и пневмонию, во время пребывания в больнице в группе вентиляции с малым дыхательным объемом по сравнению с группой вентиляции с большим дыхательным объемом (ОР 0,72; 95% ДИ 0,52–0,98) [350]. Анализ трех РКИ (1129 пациентов) не показал различий в смертности при использовании вентиляции с малым Vt (ОР 1,07; 95% ДИ 0,91–1,26), при этом отмечена тенденция к снижению риска развития ОРДС (ОР 0,59; 95% ДИ 0,34–1,02) [37]. Имеются ограниченные данные в отношении стратегии вентиляции легких у пациентов с дыхательной недостаточностью, вызванной сепсисом, которая не соответствуют критериям ОРДС. Однако сепсис является независимым фактором риска развития ОРДС, и задержка в диагностике ОРДС может привести к несвоевременному использованию малого дыхательного объема. Поэтому предлагается использовать вентиляцию с малым дыхательным объемом у всех пациентов с сепсисом, у которых проводится ИВЛ. Кроме того, использование вентиляции с малым дыхательным объемом позволяет избежать риска развития повреждения легких, вызванного искусственной вентиляцией легких, у пациентов с сепсисом, у которых диагноз ОРДС не был выставлен.

**Маневры рекрутирования альвеол.**

- При ОРДС средней и тяжелой степени, вызванным сепсисом, у взрослого пациента рекомендуется использовать традиционные маневры рекрутирования альвеол [351, 352, 353].

**УДД 2, УУР А.**

- При использовании маневров рекрутирования альвеол у взрослого пациента с сепсисом не рекомендуется использовать восходящий алгоритм подбора ПДКВ [351, 352, 353].

**УДД 2, УУР А.**

**Комментарий**. Существует множество стратегий лечения рефрактерной гипоксемии у пациентов с тяжелым ОРДС [351]. Временное повышение транспульмонального давления может способствовать открытию ателектазированных альвеол и обеспечению газообмена [346], но также может привести к чрезмерному растяжению аэрированных легочных единиц, что приводит к повреждению легких, вызванному искусственной вентиляцией легких, и транзиторной гипотензии. Со времени публикации предыдущих рекомендаций SSC-2016 проведены два важных РКИ, в которых использовался «нетрадиционный» подход к проведению маневра рекрутирования альвеол. Вместо «традиционного» маневра рекрутирования альвеол, который заключается в

применении поддерживаемого непрерывного положительного давления в дыхательных путях (например, 30-40 см $H_2O$ в течение 30-40 с), в обоих исследованиях проводили рекрутирование альвеол за счет постепенного увеличения уровня ПДКВ с последующим его уменьшением и титрованием ПДКВ в соответствии с наилучшей статической растяжимостью системы дыхания [352] или насыщением гемоглобина кислородом [353]. Когда рекрутирование с помощью постепенного повышения уровня ПДКВ анализировали отдельно от исследований, в которых использовали традиционные методы проведения рекрутирования альвеол, оказалось, что рекрутирование путем повышения уровня ПДКВ связано с увеличением 28-дневной смертности (ОР 1,12; 95% ДИ 1–1,25), что оправдывает сильную рекомендацию не использовать восходящее титрование ПДКВ для проведения маневра рекрутирования альвеол [37,122]. Применение традиционного маневра рекрутирования альвеол, по-видимому, снижает 28-дневную смертность (ОР 0,79; 95% ДИ 0,64–0,96) у пациентов с ОРДС [37]. Хотя проведение маневров рекрутирования альвеол на начальном этапе улучшают насыщение гемоглобина кислородом, этот эффект может быть временным [354].

Отдельные пациенты с тяжелой гипоксемией могут получить пользу от проведения маневров рекрутирования альвеол в сочетании с высоким уровнем ПДКВ, но имеется мало доказательств, подтверждающих рутинное применение этих маневров у всех пациентов с ОРДС, поэтому данные рекомендации касаются в основном пациентов с ОРДС средней и тяжелой степени [354]. Любой пациент, которому проводится маневры рекрутирования альвеол, должен быть под тщательным наблюдением, и, если наблюдается ухудшение клинического статуса пациента, проведение маневра рекрутирования альвеол должно быть прекращено.

**Вентиляция в положении на животе.**

- При тяжелом ОРДС, вызванным сепсисом, у взрослого пациента рекомендуется использовать прон-позицию (вентиляцию легких на животе) [355, 356, 357].

**УДД 1, УУР А.**

**Комментарий**. В 2017 году был опубликован метаанализ [355], который показал улучшение выживаемости пациентов с ОРДС и отношением $PaO_2/FiO_2$ < 200 при использовании в процессе ИВЛ в течение первых 36 ч после интубации положения лежа на животе по сравнению с положением на спине, но лишь при условии продолжительности сеанса > 12 ч в сутки. Метаанализ продемонстрировал снижение смертности у пациентов с тяжелым ОРДС, получавших лечение в положении лежа на животе по сравнению с положением лежа на спине (ОР 0,74; 95% ДИ 0,56–0,99), а также улучшение оксигенации, оцениваемой с помощью изменения отношения $PaO_2/FiO_2$

(медиана 235; 95% ДИ 124–345) [355]. Большинство пациентов отвечали на применение прон-позиции улучшением оксигенации, а также могла улучшаться растяжимость системы дыхания [356, 357, 358]. Хотя положение лежа на животе может быть связано с потенциально опасными для жизни осложнениями, включая случайное удаление эндотрахеальной трубки, это не было очевидно представлено в объединенном анализе (ОР 1,09; 95% ДИ 0,85-1,39). Однако применение положения лежа животе было связано с увеличением количества пролежней (ОР 1,22; 95% ДИ 1,05–1,41) [320, 331], а у некоторых пациентов имелись противопоказания к использованию прон-позиции [359, 360].

**Миорелаксанты.**

- Для взрослых с сепсис-индуцированным ОРДС средней и тяжелой степени рекомендуется использовать прерывистые болюсы миорелаксантов вместо непрерывной инфузии [361, 362, 363, 364].

**УДД 2, УУР В.**

**Комментарий**. Наиболее распространенным показанием к применению мышечных релаксантов (МР) в ОРИТ является облегчение проведения ИВЛ [365]. Эти препараты могут улучшить растяжимость грудной стенки, предотвратить развитие диссинхронии и снизить пиковое давление в дыхательных путях [366]. Кроме того, использование МР может снизить потребление кислорода за счет уменьшения работы дыхания [367]. В рекомендациях SSC-2016 г. приведена слабая рекомендация по использованию инфузии МР в течение 48 ч при сепсис-индуцированном ОРДС средней и тяжелой степени [122]. Эта рекомендация была основана на метаанализе 3 исследований, в которых изучали применение МР при ОРДС [335-337], и результаты проведения этого метаанализ показали снижении риска смерти (ОР 0,72; 95% ДИ 0,58–0,91) и баротравмы (ОР 0,43; 95% ДИ 0,2–0,9) при применении инфузии цисатракурия [368, 369, 370]. С тех пор было опубликовано несколько РКИ [370, 371, 372], крупнейшим из которых является исследование ROSE [373]. Вследствие наличия значительной статистической и клинической неоднородности проведение метаанализа на основании всех семи исследований было признано нецелесообразным. Непрерывная инфузия МР не снижала смертность по сравнению со стратегией с применением легкой седации и болюсным введением МР по мере необходимости, но без непрерывной инфузии (ОР 0,99; 95% ДИ 0,86–1,15). С другой стороны, применение непрерывной инфузия МР приводило к снижению смертности по сравнению с глубокой седацией и болюсным введением МР по мере необходимости (ОР 0,71; 95% ДИ 0,57–0,89). В целом, применение непрерывной инфузии МР приводило к снижению риска баротравмы (0,55 ОР; 95% ДИ 0,35–0,85), но влияние на количество дней

без ИВЛ, продолжительность искусственной вентиляции легких и приобретенную в отделении интенсивной терапии мышечную слабость было неотчетливым [374, 375].

Учитывая неопределенность, которая все еще существует в отношении этих важных результатов, и баланс между пользой и потенциальным вредом, была вынесена слабая рекомендацию в пользу периодических болюсов по сравнению с непрерывным введением МР. Важно отметить, что при использовании МР следует обеспечить адекватную седацию и обезболивание пациента [375, 376].

**Экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО).**

- Для взрослых с тяжелым ОРДС, вызванным сепсисом, когда обычная ИВЛ неэффективна, в центрах, где имеется инфраструктура для проведения ЭКМО, рекомендуется использовать веновенозный ее вариант (ВВ) ЭКМО [377, 378, 379].

**УДД 2, УУР А.**

**Комментарий**. Веновенозная (ВВ) экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) используется у пациентов с тяжелой острой дыхательной недостаточностью для обеспечения газообмена в условиях рефрактерной гипоксемии или гиперкапнического респираторного ацидоза [377]. Она также может быть использована для снижения агрессивности проводимой ИВЛ. Доказательства использования ВВ ЭСМО при ОРДС, вызванном сепсисом, ограничены, за последние 10 лет было проведено два РКИ для оценки потенциальной эффективности ВВ ЭКМО при тяжелом ОРДС [378, 379]. Критерии включения в исследования были строгими и сосредоточены на популяции пациентов с тяжелым ОРДС, невосприимчивой к традиционным стратегиям вентиляции легких и применению прон-позиции. Качество доказательств в этом исследовании, вследствие их косвенного характера, было снижено до градации – очень низкого качества.

Рассмотренные исследования имели методологические ограничения. В одном исследовании все участники вмешательства проходили лечение в одном центре, что, возможно, увеличило размер эффекта, поскольку центр специализировался на лечении с применением ЭКМО [379]. Кроме того, некоторым из участников в этом исследовании не выполняли данное вмешательство [379]. Однако один систематический обзор показал, что ВВ ЭКМО, проводимая в экспертных центрах, снижает смертность у пациентов с тяжелым ОРДС [377].

### 3.6. Экстракорпоральные методы гемокоррекции

Почки при сепсисе представляют собой весьма уязвимые органы, функция которых, помимо основной патологии, может быть дополнительно усугублена действием контрастных средств, некоторых антибактериальных препаратов системного действия,

декстранов**, фуросемида** и других лекарственных средств. Экстракорпоральные технологии гемокоррекции при сепсисе могут быть применены не только для замещения утраченной почечной функции, но и для уменьшения выраженности системного воспалительного ответа и интоксикации.

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

- У взрослых пациентов с сепсисом рекомендуется предусматривать возможность применения методов экстракорпоральной гемокорреции крови [37, 380, 381, 382, 383].

**УДД 1, УУР А.**

**Комментарий**. В качестве методов экстракорпоральной гемокоррекции крови могут быть использованы: гемосорбция, гемофильтрация крови, селективная гемосорбция липополисахаридов, плазмосорбция сочетанная с гемо фильтрацией, плазмаферез, плазмообмен, липидная фильтрация, плазмодиафильтрация, плазмофильтрация каскадная, плазмофильтрация селективная, гемодиафильтрация, гемодиафильтрация продленная, гемодиафильтрация продолжительная.

В развитии разрегулированного системного воспалительного ответа при сепсисе и септическом шоке одну из ключевых ролей играет липополисахарид грамотрицательных бактерий. В многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании ЛАССО применение мультимодального липополисахаридного гемосорбента сопровождалось статистически значимым улучшением показателей гемодинамики и газообмена, снижением тяжести органной дисфункции и маркеров системного воспаления, более быстрым разрешением септического шока, уменьшением потребности в заместительной почечной терапии и длительности нахождения в стационаре. В то же время, не было достоверных отличий в 28-дневной летальности: 47,4 % по сравнению с 55,0 % в контрольной группе [380]. Другое крупное когортное исследование на 44177 пациентах показало, что удаление липополисахарида обусловило существенную разницу в 28-дневной летальности в сравнении с контрольной группой: 15% и 19,9%, соответственно, в категории пациентов с SOFA 7-9 ($p = 0,041$) и 18,6% и 27,4% в категории с SOFA 10-12 ($p = 0,0008$) [381]. Международный опыт сорбции липополисахарида также обобщен в мета-анализе 17 РКИ, проведенных в разных странах. Он тоже показал ассоциацию сорбции эндотоксина со снижением летальности среди пациентов с септическим шоком [383]. Однако, несмотря на то, что еще ряд исследований показал достоверное снижение 28-дневной летальности при использовании сорбции цитокинов, международными экспертами по лечению сепсиса и септического шока отмечено недостаточное качество таких исследований, что не позволило им включить рекомендацию по использованию

конкретных технологий в новый международный протокол лечения сепсиса и септического шока для обязательного применения, в том числе с учетом больших финансовых затрат [37, 178, 382, 383, 384, 385, 386]. Тем не менее, в настоящий момент в мире продолжается накопление опыта применения экстракорпоральной гемокоррекции с использованием сорбционных, плазмомодифицирующих, а также гемофильтрационных методов терапии. Получаемые данные свидетельствуют о позитивных результатах с улучшением клинического течения пациентов с сепсисом и септическим шоком [386, 387, 388,389,390].

К наиболее часто применяемым методам относятся: селективная гемосорбция липолисахаридов при подозрении на грамотрицательную инфекцию; селективная гемосорбция цитокинов для купирования цитокинового шторма; гемодиафильтрация сочетанная с адсорбцией липополисахаридов для комбинированного лечения грамотрицательного септического шока с системным воспалительным ответом, в том числе с использованием массообменных устройств (диализаторов) с повышенными сорбционными свойствами, средней и высокой точкой отсечки для купирования цитокинового шторма и лечения острого почечного повреждения; плазмообмен с замещением свежезамороженной донорской плазмой (СЗП) или селективная плазмофильтрация при отсутствии достаточного объема СЗП (при наличии признаков синдрома активации макрофагов, синдрома ДВС, тромботической микроангиопатии). При сочетании сепсиса (септического шока) с гипербилирубинемией с острым повреждением печени, печеночной недостаточностью проводят высокообъемный плазмообмен на донорскую плазму (3-4 объема циркулирующей плазмы), а при отсутствии необходимого объема донорской плазмы селективный плазмообмен (селективную плазмофильтрацию) или плазмодиафильтрацию (международные реокмендации ASFA-2019, EASL-2017 [391].

**Заместительная почечная терапия.**

- У взрослых пациентов с сепсисом рекомендуется использовать заместительную почечную терапию по почечным показаниям [392, 395].

**УДД 1, УУР В.**

**Комментарий.** При проведении заместительной почечной терапии могут быть использованы: гемодиализ, гемодиализ интермиттирующий высокопоточный, гемодиализ интермиттирующий низкопоточный, гемодиализ интермиттирующий продленный, гемодиализ с селективной плазмо фильтрацией и адсорбцией, гемодиализ продолжительный.

- У взрослых пациентов с сепсисом и острым почечным повреждением, которым требуется заместительная почечная терапия, рекомендуется использовать как

продолжительную, так и интермиттирующую заместительную почечную терапию [383, 392, 393, 394, 395, 396, 397].

**УДД 1, УУР В.**

**Комментарий**. Систематический обзор и мета-анализ от 2020 года обобщили данные об использовании продолжительных и интермиттирующих методах заместительной почечной терапии и не показали существенной разницы в смертности между пациентами из данных групп [392, 393]. Тем не менее, согласно международным рекомендациям по терапии острого почечного повреждения KDIGO 2012 года [397], продолжительные методы (такие как гемофильтрация продолжительная, гемодиафильтрация продолжительная, гемодиализ продолжительный) все же являются более предпочтительными у пациентов с гемодинамической нестабильностью, повышенным внутричерепным давлением или генерализованным отеком мозга, вызванными различными причинами. Данное утверждение базировалось на результатах кохрейновского мета-анализа, который установил, что при продолжительной ЗПТ среднее артериальное давление в конце лечения было значительно выше, а число пациентов, нуждающихся в усилении вазопрессорной терапии, было значительно ниже по сравнению с интермиттирующим диализом [398]. В случае отсутствия возможности проведения продолжительных процедур (длительностью 24 часа и более), целесообразно проведение продленных интермиттирующих процедур (длительностью от 6 до 12 часов - гемодиализ интермиттирующий продленный, гемофильтрация продленная, гемодиафильтрация продленная и ультрафильтрация крови продленная). При достижении гемодинамической стабильности, лечение далее может проводиться в коротком интермиттирующем режиме ЗПТ (гемодиализ интермиттирующий низкопоточный и высокопоточный, гемофильтрация интермиттирующая, гемодиафильтрация интермиттирующая).

Мета-анализ 2021 года, основанный на данных РКИ, включавших 3774 пациента, выявил ассоциацию продолжительной заместительной почечной терапии с лучшим восстановлением функции почек [399]. Ряд исследований выявили снижение неврологических осложнений при проведении продолжительных методов ЗПТ, что связано с повышенным риском снижения церебрального перфузионного давления во время диализа (интрадиализная гипотензия) или увеличения отека мозга и внутричерепного давления (дисэквилибриум-синдром при диализе). Нарушение равновесия при диализе возникает в результате быстрого удаления осмотически активных растворенных веществ, что приводит к сдвигам внутриклеточной жидкости. Как гипотензии, так и дисэквилибриум-синдрома можно избежать при продолжительных методах ЗПТ за счет медленного постепенного удаления жидкости и растворенных

веществ [400-402]. В то же время несколько больших когортных исследований на пациентах в критическом состоянии показали, что проведение ультрафильтрации во время продолжительных методик ЗПТ в пределах 1,01 - 1,75 мл/кг/час ассоциированы с меньшей 90-ти дневной летальностью и лучшим восстановлением функции почек [403, 404]. Продленные и интермиттирующие режимы также позволяют ускорить активизацию пациентов при стабилизации состояния, но сохранении тяжелой дисфункции почек.

Несколько крупных РКИ (AKIKI, IDEAL-ICU, STARRT-AKI), сравнивших раннее и отсроченное начало ЗПТ среди пациентов, в том числе с сепсисом и септическим шоком (SOFA >10 баллов), не показали разницы в летальности [395, 396, 405]. Критериями раннего начала в исследованиях AKIKI (619 пациентов) и IDEAL-ICU (488 пациентов) был старт ЗПТ у пациентов с 3 стадией ОПП в течении 6 и 12 часов соответственно, а позднего начала ЗПТ – присоединение абсолютных показаний к процедуре. В исследовании STARRT-AKI (2927 пациентов) ранее начало – в течение 12 часов у пациентов со 2-й и более стадией ОПП, позднее начало – в течение 72 часов и присоединением абсолютных показаний к ЗПТ.

Однако мультивариантный анализ в рандомизированном исследовании AKIKI 2 2021 года (278 пациентов) показал, что более позднее начало ЗПТ: у пациентов с 3 стадией ОПП с уровнем мочевины 50 ммоль/л или при появлении значительной гиперкалиемии, метаболического ацидоза или отека легких, имели выше риск 60-дневной летальности 1,65 (95% ДИ 1,09-2,5, p=0,018), в сравнении с пациентами с ОПП 3 стадии, которым начинали ЗПТ в течение 72 часов или при повышении мочевины более 40 ммоль/л [406]. Тем не менее, нужно отметить, что во всех данных исследованиях также проводились иммуномодулирующие фильтрационные продолжительные методики, применение которых не соотносилось с характеристиками системного воспалительного процесса.

Недостаточность данных о преимуществах раннего или позднего старта ЗПТ у пациентов с сепсисом и септическим шоком, с точки зрения критериев системного воспаления, обусловливает целесообразность применять эти методики, ориентируясь на проявления сепсис-ассоциированного острого повреждения почек (прил. А.3.7; А.3.8). Тем не менее, согласно международным рекомендациям по терапии ОПП KDIGO 2012 года при принятии решения о начале ЗПТ необходимо учитывать более широкий клинический контекст, наличие состояний, которые могут быть изменены с помощью ЗПТ, и тенденции лабораторных анализов, а не только пороговые значения мочевины и креатинина [397].

### 3.7. Адъювантная терапия

Медиаторный хаос, генетическая детерминация и исходный фон, связанный с сопутствующей патологией, служат причиной того, что пациент на разных стадиях септического процесса имеет различные клинические и патобиологические проявления. В этой связи характер и объём дополнительной терапии конкретизируются у каждого пациента

**Глюкокортикоиды.**

- У взрослых пациентов рекомендуется индивидуализировать решение о назначении глюкокортикоидов не только при ~~е~~ сепсис-индуцированной гипотензии, но и при ОРДС, осложнившем течение сепсиса [37, 407, 408].

**УДД 1, УУР А.**

**Комментарий**. В случае развития рефрактерного септического шока (коды МКБ А40 - А41; R57.2) ряд исследований ориентирует на использование только #гидрокортизона** в дозе 200 мг/сутки (4 болюсных введения или в виде постоянной инфузии в течение суток шприцем–дозатором) [122, 407, 474].

Выбор гидрокортизона** продиктован следующими эффектами: он является синтетическим аналогом кортизола, снижает синтез и секрецию провоспалительных цитокинов и монооксида азота, поддерживает целостность эндотелия, участвует в регуляции естественной реакции организма на стрессовое воздействие. Поэтому основная мотивация для его назначения – недостаток синтеза эндогенного кортизола при рефрактерном септическом шоке, под которым понимают клиническую ситуацию, когда невозможно достичь целевого артериального давления (> 65мм рт ст) с помощью инфузии норэпинефрина** со скоростью введения более 0,5 мкг/кг/мин. Однако часть специалистов ориентируется на более высокие дозы (1 мкг/кг/мин и выше) [409], при которых необходимый уровень артериального давления, как правило, достигается. В этой связи решение о назначении гидрокортизона** принимается лечащим врачом.

Следует принимать во внимание, что рецепторы к глюкокортикоидам могут быть заблокированы, а назначение гидрокортизона** в этом случае повышает летальность [410]. Из других нежелательных лекарственных явлений отмечают повышенный риск гипергликемии и гипернатриемии. Тем не менее, в мета-анализе, проведенном D.Annane et al. [411], включившем около 5 тысяч больных с септическим шоком, показано снижение 28-дневной и госпитальной летальности на фоне введения гидрокортизона**. Ряд исследований помимо снижения госпитальной летальности демонстрируют повышение 90-дневной и 180-дневной выживаемости, а также сокращение длительности шока и ИВЛ

на 1 сутки у лиц, получавших гидрокортизон** в течение 5-7 суток и переживших септический шок [37].

Компромиссная точка зрения P.Marik заключается в назначении гидрокортизона** пациентам с септическим шоком, у которых для восстановления целевого артериального давления требуется введение норэпинефрина** со скоростью более 0,5 мкг/кг/мин. При отсутствии эффекта в виде снижения доз норэпинефрина** в течение 48 часов гидрокортизон** отменяют. В противном случае его назначение продолжается до 7 суток [412].

Рекомендации SSC-2021 [122] предлагают использовать внутривенно глюкокортикоиды при септическом шоке с постоянной потребностью в вазопрессорной терапии (доза норэпинефрина** или эпинефрина** ≥ 0,25 мкг/кг/мин, инициация введения - через 4 ч после начала введения адренергических и дофаминергических средств, обладающих вазопрессорным действием): #гидрокортизон** внутривенно в дозе 200 мг/сут. (по 50 мг каждые 6 ч или в виде непрерывной инфузии). Однако данная рекомендация признана слабой при умеренном качестве.

**Иммуноглобулины.**

- Не рекомендуется рутинное внутривенное введение иммуноглобулинов при сепсисе у взрослых [122, 413].

**УДД 5, УУР С.**

**Комментарий**. В силу крайне низкого уровня доказательств эффективности и наличия противоречивых данных экспертами SSC-2021 [122] не рекомендуется рутинно использовать эти препараты при интенсивной терапии сепсиса и септического шока. Однако, метанализ K.G.Kreymann показал преимущество раннего назначения внутривенных иммуноглобулинов у пациентов с сепсисом и септическим шоком, которое привело к снижению летальности и длительности пребывания пациентов в ОРИТ [413]. Предлагается рассматривать вопрос о введении иммуноглобулинов для заместительной терапии при снижении их уровня.

### 3.8. Профилактика венозной тромбоэмболии

- При сепсисе у взрослых рекомендуется использовать фармакологическую профилактику венозной тромбоэмболии (ВТЭ), если нет противопоказаний к такой терапии [122].

**УДД 5, УУР С.**

- При сепсисе для профилактики ВТЭ из препаратов группы гепарина рекомендуется использовать низкомолекулярные гепарины вместо гепарина натрия** [122].

  **УДД 5, УУР С.**

- При сепсисе у взрослых не рекомендуется использовать механическую профилактику ВТЭ в дополнение к фармакологической профилактике [122].

  **УДД 5, УУР С.**

**Комментарий**. Механическую профилактику ВТЭО следует проводить лишь при наличии противопоказаний к гепаринам, высоком риске геморрагических осложнений [414].

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

### 3.9. Терапия диссеминированного внутрисосудистого свертывания при септическом шоке

- Коррекцию нарушений в системе гемостаза у взрослых при сепсисе в динамике рекомендуется осуществлять целенаправленно, руководствуясь результатами лабораторных и инструментальных исследований [415, 416, 417, 418].

  **УДД 1, УУР А.**

**Комментарий.** Стратегия индивидуального подхода – основа лечения ДВС-синдрома при сепсисе, так как бесконтрольное использование препаратов, влияющих на коагуляционный и антикоагуляционный потенциал крови, может принести не только пользу, но и вред. Отношение к содержанию антикоагулянтной терапии при ДВС-синдроме, связанном с сепсисом, неоднозначное, несмотря на имеющиеся рандомизированные контролируемые исследования [415, 416]. Ограничением таких исследований является то, что их в основном проводили у пациентов с сепсисом, но не всегда с сопутствующим ДВС-синдромом, а также то, что терапии часто предшествовало проведение тромбопрофилактики, что влияло на оценку результатов. Тем не менее,

тенденция к снижению вероятности летального исхода у септических пациентов с коагулопатией или ДВС-синдромом при проведении антикоагулянтной терапии отмечена [417, 418].

- При сепсисе у взрослых рекомендуется использовать непрерывную внутривенную инфузию гепарин натрия** в терапевтической дозе (1000–2000 МЕ/час или 24000–48000 МЕ/сутки) с осуществлением контроля АЧТВ, принимая во внимание вероятность развития кровотечения, короткий период полувыведения гепарина натрия** и обратимость его действия [415, 416, 417, 420, 424].

  **УДД 5, УУР С.**

  **Комментарий.** Оптимальный режим дозирования определяет врач с учетом конкретной клинической систуации. Применение гепарина натрия** не преследует цель обязательно увеличить АЧТВ до 1,5–2,5 раз по сравнению с контролем. Кроме того, мониторинг АЧТВ в этих случаях может быть сложным, поэтому важно клиническое наблюдение за признаками кровотечения. Эффективность группы гепаринов (низкомолекулярные препараты) при лечении тромбоза оценивается лучше, чем гепарин натрия** (нефракционированного), но подтверждения этому доказательствами высокого качества отсутствуют [424].

  При сепсисе уровень антитромбина III снижается за счет повышенной сосудистой проницаемости (экстравазации), потребления при патологически активированной коагуляции, расщепления протеазами и замедления синтеза в печени вследствие нарушения ее функции [420]. При снижении активности антитромбина III менее 70% его стремятся восстановить трансфузией СЗП или введением препарата антитромбина III, чтобы способствовать развитию антикоагулянтного эффекта препаратов группы гепарина [422]. Однако доказательства целесообразности рутинного использования антитромбина III при ДВС-синдроме, индуцированном развитием сепсиса, не получены [423]. Крупномасштабное исследование 3-й фазы, в котором также изучалось влияние высоких доз антитромбина III на исходы сепсиса, пользы от его использования не выявило, но зафиксировало усиление кровоточивости [421].

- Трансфузия тромбоцитов или плазмы (компонентов плазмы) у пациентов с ДВС-синдромом, обусловленном сепсисом, рекомендуется преимущественно для пациентов с кровотечением. У пациентов с ДВС-синдромом без кровотечений профилактическая трансфузия тромбоцитов не рекомендуется, если только не выявлен высокий риск кровотечения [424].

**УДД 5, УУР С.**

**Комментарий.** Целевой показатель количества тромбоцитов при их применении с профилактической целью – не <50 × $10^9$/л. [424]. Применять антифибринолитические средства у пациентов с ДВС-синдромом с тромботическим фенотипом не следует [424].

### 3.10. Профилактика стрессовых язв

- Взрослым пациентам с сепсисом, имеющим факторы риска желудочно-кишечного кровотечения, рекомендуется проводить профилактику стрессовых язв блокаторами $H_2$-гистаминовых рецепторов или ингибиторами протонного насоса [37, 122, 123].

**УДД 5, УУР С.**

**Комментарий**. Факторами риска желудочно-кишечного кровотечения являются: пролонгированная ИВЛ (более 48 часов), коагулопатия, печёночная дисфункция, необходимость в заместительной почечной терапии, высокий балл по шкале SOFA. Развитие кровотечений связывают с повреждением защитных механизмов слизистой против желудочных кислот, оксидативным стрессом, гипоперфузией. Назначение указанных препаратов не показано при отсутствии указанных факторов риска, поскольку они повышают вероятность вентилятор-ассоциированной пневмонии и *Clostridioides difficile* инфекции. Профилактирует вероятность развития кровотечения раннее энтеральное питание. Однако экспертами, готовившими обновление рекомендаций SSC-2021 [37], качество доказательств, представленных в различных исследованиях, признано средним, а сама рекомендация – слабой.

### 3.11. Искусственное питание.

- Взрослым пациентам с сепсисом, которые могут получать энтеральное питание, рекомендуется начинать его в течение 72 часов после постановки диагноза [37].

**УДД 5, УУР С.**

- При прогнозируемой в ближайшие 3–5 дней невозможности реализации зондового питания, рекомендуется в первые 24–48 часов назначить полное парентеральное питание в постепенно нарастающем объеме с соблюдением предписанной скорости введения растворов для парентерального питания как питательных субстратов (аминокислоты и липиды не более 0,1 г/кг, глюкоза не более 0,5 г/кг в час) [37, 477].

**УДД 2, УУР В.**

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

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

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

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

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

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

### 3.12. Контроль гликемии

- Взрослым пациентам с сепсисом рекомендуется начинать инсулинотерапию при уровне глюкозы ≥ 10 ммоль/л (180 мг/дл) [37, 425].

**УДД 2, УУР А.**

**Комментарий**. Контроль уровня гликемии следует проводить, когда в 2-х последовательных пробах уровень глюкозы крови будет превышать значения в 9–10 ммоль/л. При значении уровня глюкозы крови выше 12–13 ммоль/л целесообразно рассмотреть вопрос о внутривенном медленном введении инсулина (АТХ A10A Инсулины и их аналоги) до 7 Ед./час в зависимости от уровня гликемии у конкретного пациента [425].

### 3.13. Седация и аналгезия

- Рекомендуется индивидуализировать седативную терапию, признавая, что многие пациенты с сепсисом нуждаются в неглубокой седации или вообще не нуждаются в ней [37].

**УДД 5, УУР С.**

**Комментарий**. Наличие интубационной трубки в трахее само по себе не является достаточным показанием для введения снотворных и седативных средств. Седативные средства снижают тонус сосудов и сократительную способность миокарда, а также могут изменять иммунную функцию. При наличии возможности предпочтение следует отдавать пропофолу** и дексмедетомидину, не используя производные бензодиазепина и барбитураты. Анальгезия при необходимости её обеспечения должна предшествовать седации. Следует расширять арсенал немедикаментозных методов седации, создавая соответствующую атмосферу в отделении.

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

Целью реабилитации пациентов с сепсисом является восстановление и сохранение здоровья и полной социально-бытовой активности [426, 427]. Медицинская реабилитация показана всем пациентам, перенесшим сепсис; выбор оптимального метода реабилитации зависит от конкретного заболевания, его вызвавшего [428, 429].

Основные задачи реабилитации пациентов с сепсисом: 1) предупреждение или уменьшение степени выраженности нарушений функций органов и систем организма, 2) предупреждение или уменьшение степени ограничений жизнедеятельности и прогрессирования заболевания и развития осложнений, 3) устранение и коррекция эмоционально-психологических расстройств, 4) снижение тяжести инвалидизирующих последствий заболевания, адаптация к повседневным бытовым физическим нагрузкам. [430].

- Индивидуальную программу реабилитации рекомендуется проводить пациентам с сепсисом ежедневно продолжительностью от 1 до 3 часов с учетом статуса сознания, состояния гемодинамики и уровня мобильности с акцентом на систему дыхания [431, 432, 433].

  **УУД 5, УУР С.**

  **Комментарий.** В зависимости от возможности участия пациента в реабилитационных мероприятиях (тяжесть состояния, уровень сознания) реабилитация проводится в активном (для пациентов, способных к взаимодействию с медицинским персоналом) и в пассивном (для пациентов с измененным уровнем сознания) режимах. Программа реабилитации включает комбинацию как простых (позиционирование), так и более сложных (электростимуляция мышц, автоматизированная электромиостимуляция с вертикализацией и др.) методик, реализуемых как персоналом ОРИТ, так и мультидисциплинарной реанбилитационной бригадой при наличии ее в медицинской организации [431].

- Рекомендуется проводить невертикализирующее позиционирование тела пациента с сепсисом независимо от тяжести его состояния посредством изменения положения конечностей и туловища по отношению к горизонтальной плоскости не реже чем каждые 2 ч с перерывом на ночной сон [430, 431].

  **УУД 5, УУР С**

  **Комментарий**. Невертикализирующее позиционирование не имеет абсолютных противопоказаний и должно использоваться с 1-х суток дежурным медицинским персоналом [435]. В частности, позиционирование на боку способствует лучшей дренажной функции, предупреждает застой мокроты. Позиционирование на возвышенном изголовье и в положении сидя увеличивает дыхательный объем и способствует эффективному откашливанию. В ходе позиционирования необходимо учитывать реакцию гемодинамики и индивидуальную переносимость. Нет данных о преимуществе тех или иных методов физиотерапии при сепсисе, физиотерапия может быть рассмотрена как дополнительная методика к базисной хирургической помощи и интенсивной терапии, консервативной терапии и реабилитации.

- Не рекомендуется проводить реабилитационные маневры по мобилизации и вертикализирующему позиционированию больного сепсисом без надлежащего гемодинамического мониторинга из-за риска развития осложнений [431, 436, 437].

**УУД 5, УУР С**

- При септическом шоке активные реабилитационные мероприятия по мобилизации и вертикализирующему позиционированию проводить не рекомендуется [431, 436, 437].

**УУД 5, УУР С**

**Комментарий.** Несмотря на критическое состояние больного сепсисом/септическим шоком целесообразно применять невертикализирующее позиционирование для профилактики пролежней и других осложнений, а также реализовывать иные методы реабилитации, рекомендуемые Союзом реабилитологов России применительно к категории больных, находящихся или длительно находившихся на искусственной вентиляции легких, трахеостомированных, имеющих выраженные нарушения сознания, с учетом сформулированных ими показаний и противопоказаний [431].

После купирования сепсиса и перевода пациентов из ОРИТ в профильное отделение, а также выписки из стационара программа медицинской реабилитации и санаторно-курортного лечения определяются основным заболеванием, течение которого осложнилось развитием сепсиса, а также характером перенесенного оперативного вмешательства [438].

## 5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Профилактикой сепсиса служит своевременная диагностика и полноценное устранение имеющихся инфекционно-воспалительных очагов, а также предупреждение инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи [2, 439, 440].

Вопросы диагностики хирургической тактики санации очага при инфекциях различной локализации: оперативно-технические приемы, выбор метода и способа операции, особенности дренирования; ведение послеоперационной раны и пр. подробно изложены в различных российских и международных рекомендациях, руководствах, публикациях, перечень которых представлен в разделе 3.1. данных клинических рекомендаций.

Профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, представлена в соответствующих разделах САНПИН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» (постановление главногосанитарного врача РФ от 15.02.2021 г).

- Диспансерное наблюдение пациентов, перенесших сепсис, рекомендуется осуществлять с учетом профиля основного и сопутствующих заболеваний, а также характера перенесенного оперативного вмешательства, [37, 438].

**УДД 5, УУР С**

**6. Организация оказания медицинской помощи**

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

- У пациентов с подозрением на сепсис на догоспитальном этапе не рекомендуется проведение лабораторно-инструментальных исследований, направленных на подтверждение или исключение диагноза [37].

**УДД 5, УУР С**

**Комментарий**. Диагноз «Сепсис» клинический, любые догоспитальные диагностические мероприятия, которые могут задержать госпитализацию, неприемлемы. Пациентов с подозрением на сепсис рекомендуется госпитализировать предпочтительно в многопрофильный стационар третьего уровня, имеющий возможности для экстренной диагностики очага инфекции и лечения различной патологии. Пациент, госпитализированный в стационар, не располагающий такими возможностями, должен, по возможности, максимально быстро переведен в медицинскую организацию, где есть все современные технологии, используемые при лечении сепсиса, в том числе при санации очага инфекции. В каждом регионе целесообразно разработать региональные правила экстренного перевода, протокол маршрутизации пациентов с сепсисом с учетом особенностей региона, а также механизм реализации телеконсультаций соответствующим информационно-консультативным центром, в зоне ответственности которого находится данная медицинская организация.

- Пациента, доставляемого в медицинскую организацию с явными признаками сепсиса, рекомендуется госпитализировать в палату реанимации и интенсивной терапии стационарного отделения скорой медицинской помощи (при его наличии) либо

непосредственно в ОРИТ (ОАР) для проведения интенсивной терапии параллельно с выполнением диагностических мероприятий [37].

**УДД 5, УУР С**

**Комментарий.** Отсроченная госпитализация пациентов с сепсисом в ОРИТ ассоциирована с увеличением смертности, продолжительности как ИВЛ, так и пребывания в ОРИТ (ОАР) и в стационаре [441]. Данный вывод подтвердило обсервационное исследование L.T. Cardoso et al. (401 пациент), показавшее увеличение смертности в ОРИТ на 1,5% на каждый час задержки перевода в ОРИТ из отделения неотложной помощи [442]. Другое ретроспективное обсервационное исследование (14788 пациентов в критическом состоянии) в Нидерландах тоже выявило более высокую госпитальную смертность при бóльших затратах времени на перевод из отделения неотложной помощи в ОРИТ [443]. Исследование, выполненное в Великобритании (12380 пациентов, лечившихся в палатах общего профиля в 48 больницах) показало, что отсроченная госпитализация в ОРИТ приводила к более высокой 90-дневной смертности [444].

- При подозрении на развитие сепсиса у пациента, находящегося в профильном отделении (появление и/или усугубление признаков множественной органной дисфункции с оценкой по шкале qSOFA 2 и более баллов при наличии очага инфекции или подозрении на его развитие), рекомендуется вызов для консультации врача-анестезиолога-реаниматолога; при подтверждении септической причины ухудшения состояния пациента целесообразно госпитализировать в ОРИТ (ОАР) не позднее 6-ти часов от момента постановки диагноза [37].

**УДД 5, УУР С**

**Комментарий.** При наличии клинической картины сепсиса, но не выявленном очаге инфекции, мероприятия интенсивной терапии проводят при одновременном продолжении диагностического поиска. При необходимости экстренной операции в рамках действий по контролю очага инфекции пациенту может быть сначала выполнено хирургическое вмешательство в соответствии с требованиями профильных клинических рекомендаций, и лишь после него осуществлен перевод в ОРИТ (ОАР) для продолжения интенсивной терапии. Госпитализация в ОРИТ пациентов с сепсисом, получающих паллиативную помощь, и лечение которых исключает расширенную органную поддержку, не показана, решение об их переводе принимается в каждом случае индивидуально.

- Если при дообследовании диагноз «сепсиса» не подтверждается, органная дисфункция не прогрессирует, рекомендуется перевод пациента в профильное отделение стационара, если для пребывания больного в ОРИТ (ОАР) нет других оснований [37, 445, 446].

  **УДД 5, УУР С**

  **Комментарий**. Признаки и симптомы сепсиса неспецифичны и часто соответствуют другим заболеваниям, проявляющимся декомпенсацией систем жизнеобеспечения [261, 447, 448]. Примерно треть или более пациентов, у которых изначально диагностирован сепсис, оказываются неинфекционными [448, 449, 447]. Их перевод, а также перевод в профильное отделение пациентов, выведенных из критического состояния, осуществляется на общепринятых в медицинской практике основаниях.

- Пациентов после перенесенного сепсиса рекомендуется выписывать из стационара при условии клинической стабилизации, завершения стратификации риска неблагоприятного исхода и реализации выбранной стратегии лечения основного заболевания и его осложнений в соответствии с профильными клиническими рекомендациями [37].

  **УДД 5, УДР С**

## 7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Коморбидная патология у пациента может затруднить диагностику и утяжелить течение заболевания. Это важно учитывать при поливалентной аллергии, наличии в анамнезе лейкоза, онкологических заболеваний, туберкулеза; первичном и вторичном иммунодефиците, ВИЧ-инфекции; гепатитах В и С; заболеваниях сердечно-сосудистой системы, сопровождающихся нарушениями ритма и миокардиальной слабостью (постинфарктный кардиосклероз, фибрилляция/трепетания предсердий, частая желудочковая экстрасистолия по типу би(три)геминии, хроническая сердечная недостаточность III - IV степени по NYHA и т.п.), а также легких (хроническая обструктивная болезнь и др.).

**Критерии оценки качества медицинской помощи**

| N п/п | Критерии качества | Оценка выполнения |
|---|---|---|
| 1 | При подозрении на сепсис в профильном отделении проведена оценка состояния по шкале qSOFA | Да/Нет |
| 2 | Выполнена оценка состояния по шкале SOFA для установления диагноза сепсис | Да/Нет |
| 3 | В ОРИТ выполнена ежедневная оценка состояния пациента с сепсисом по шкале SOFA | Да/Нет |
| 4 | В ОРИТ при подозрении на сепсис проведен дифференцированный подсчет лейкоцитов (лейкоцитарная формула), количества тромбоцитов, исследован уровень общего билирубина, креатинина крови, кислотно-основного состояния и газов крови | Да/Нет |
| 5 | В ОРИТ при подозрении на септический шок выполнено исследование концентрации лактата в крови | Да/Нет |
| 6 | Начата антимикробная терапия не позднее 3-х часов от момента установления диагноза сепсис и/или не позднее 1-го часа от момента установления диагноза септический шок | Да/Нет |
| 7 | При сепсисе со стойкой гипотензией в течение 3-х часов проведена инфузия растворов электролитов в стартовом объеме до 30 мл/кг массы тела | Да/Нет |
| 8 | Выполнены необходимые хирургические вмешательства по санации очага инфекции, который подвержен хирургическому контролю | Да/нет |
| 9 | Наличие результатов микробиологического исследования биологического материала из очага инфекции и/или крови с определением чувствительности возбудителя к АМП | Да/Нет |
| 10 | При выявлении полирезистентных бактерий и грибов режимы антимикробной терапии назначены в соответствии с данными рекомендациями | Да/Нет |

**Список литературы**


1. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W. et al. The Third International Consensus defnitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3)// JAMA. – 2016. – Vol. 315, №8. – P. 801-810.
2. Сепсис: классификация клинико-диагностическая концепция и лечение. 4-е издание, дополненное и переработанное. Под ред. Б.Р. Гельфанда. — М.: ООО «МИА-МЕД», 2017. - 408 с.
3. WHO. Sepsis: key facts. April 19, 2018. https://www.who.int/news-room/ fact-sheets/detail/sepsis (accessed Nov 28, 2019).
4. Vincent J-L. Dear SIRS, I'm sorry to say that. I don't like you// Crit Care Med.- 1997; 25:1765- 1768.
5. Vincent J-L, Rello J., Marshall J. et al. International study on the prevalence and outcome of infection in ICU. J A M A, 2009, vol.302, 2323- 2329. Pmid 19952319
6. Melamed A. The burden of sepsis-associated mortality in USA from 1999 to 2005: an analysis of multiple-cause-of-death date. Crit Care 2009; 13: R28
7. Vincent JL, Sakr Y, Singer M, et al. Prevalence and Outcomes of Infection Among Patients in Intensive Care Units in 2017. *JAMA*. 2020;323(15):1478-1487. doi:10.1001/jama.2020.2717
8. Flaatten H. Epidemiology of sepsis in Norway in 1999.Crit Care 2004;8:180-184
9. Руднов В.А., Бельский Д.В., Дехнич А.В. и др. Исследовательская группа РИОРИТа. Распространенность инфекций в отделения реанимации России//*Клиническая Микробиология и Антимикробная Химиотерапия. 2011; 13(4):294-303*
10. Козлов Р.С. Азизов И.С., Дехнич А.В., Иванчик Н.В., Кузьменков А.Ю., Мартинович А.А., Микотина А.В., Сухорукова М.В., Трушин И.В., Эйдельштейн М.В In vitro чувствительность к биапенему и другим карбапенемам клинических изолятов *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* и представителей порядка *Enterobacterales*, выделенных у госпитализированных пациентов в различных регионах России. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2021; 23(3):280 - 291. DOI: 10.36488/cmac.2021.3.280-291
11. Кузьменков А.Ю., Виноградова А.Г., Трушин И.В., Эдельштейн М.В., Авраменко А.А., Дехнич А.В., Козлов Р.С. AMRmap – система мониторинга антибиотикорезистентности в России//Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2021; 23(2):198-204. *10.36488/cmac.2021.2.198-204*
12. Karlsson S., Varpula M., Ruokonen E. et al. Incidence, treatment and outcome of severe sepsis in ICU-treated adults in Finland: Finnsepsis study. Intensive Care Med 2007;33: 435-443
13. van Gestel A., Bakker J., Veraart CP. Et al. Prevalence and incidence of severe sepsis in Dutch ICU. Crit Care 2004; 8:153-162
14. Bernajo-Martin JF., de Lejantaza D., Rello G. et al. Th1 and Th17 hypercytokinemia as early host response segnature in severe pandemic influenza. Crit Care 2009; 13:R201
15. Bernajo-Martin JF., Atevala G., de Lejantaza D., et al. Persistance of

proinflammatory response after severe respiratory syncytial virus disease in children. J Allergy Clin Immunol 2007;119:1547-1550
16. Cameron C., Cameron M., Bernajo-Martin JF. Et al. Gene expression annalysis of host innate immune response during lethal H5N1infection in ferrets J Virol 2008; 82:11308 -11317
17. Cameron M., Bernajo-Martin JF., Danesh A. Human pathogenesis of severe acute respiratory syndrome(SARS). 2008;133:13-19
18. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China. N Engl J Med. 2020;382:727–33
19. Grasselli G, Pesenti A, Cecconi M. Critical care utilization for the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy. JAMA. 2020;323:1545
20. Б.А.Джантемиров, М.Б.Темрезов, А.С.Джанкезов. Сепсис. Теория и клиническая практика. Клинические лекции.-сИз-во «Эстен Медикал». - СПб.-2021.- 182 с. 30- Guillermo Ortiz-Ruiz, Carmelo Dueñas-Castell. Sepsis. - 2018.- 3 ed., -171 p. -Springer, New York, DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7334-7
21. Guillermo Ortiz-Ruiz, Carmelo Dueñas-Castell. Sepsis. - 2018.- 3 ed., -171 p. - Springer, New York, DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7334-7.
22. Bone R.C. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation. // Critical Care Medicine1996; vol. 24, P. 163-72
23. Deitch E.A., Vincent J.-l.., Windsor A. Sepsis and multiple organ dysfunction: a multidisciplinary approach. W.B. Saunders; 2002.
24. Matics T.J., Sanchez-Pinto L.N. Adaptation and validation of a pediatric sequential organ failure assessment score and evaluation of the Sepsis-3 definitions in critically ill children. JAMA Pediatr., 2017, vol. 171, pp. e172352.
25. Singer M., De Santis V., Vitale D. et al. Multiorgan failure is an adptive, endorine-mediated, metabolic response to overwhelming systemic inflammation. Lancet 2004; 364:545-548.
26. Wunderink R., Waterer G. Genetics of sepsis and pneumonia. Curr Opin Care 2003; 9:384-389.
27. Sorensen TI., Nielsen GG., Andersen PK. Et al. Genetic and environmental influence on premature deathin audult adoptees. NEJM 1988; 318:727-732.
28. Martin G., Mannino D., Eaton S. et al. Epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000//NEJM.- 2003; 348:1546-1554
29. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. Am J Respir Crit Care Med 2016; 193(3): 259-72.
30. Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, Schlapbach LJ, Reinhart K, Kissoon N. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. The Lancet Respiratory medicine 2018; 6(3): 223-30
31. Global report on the epidemiology and burden of sepsis: current evidence, identifying gaps and future directions. Geneva: World Health Organization; 2020
32. Vincent J-L, Highlighting the huge global burden of sepsis, Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine, Volume 39, Issue 2, 2020, Pages 171-172

33. Imaeda, T., Nakada, Ta., Takahashi, N. *et al.* Trends in the incidence and outcome of sepsis using data from a Japanese nationwide medical claims database-the Japan Sepsis Alliance (JaSA) study group-. *Crit Care* **25,** 338 (2021). https://doi.org/10.1186/s13054-021-03762-8
34. T.Yan et al. Hospital-acquired lower respiratory tract infections among high risk hospitalized patients in a tertiary care teaching hospital in China: An economic burden analysis// Journal of Infection and Public Health 11 (2018) 507–513
35. Torio CM (AHRQ), Andrews RM (AHRQ). National Inpatient Hospital Costs: The Most Expensive Conditions by Payer, 2011. HCUP Statistical Brief #160. August 2013. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville
36. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ et al (2016) Assessment of clinical criteria for sepsis: for the third international consensus definitions forsepsis and septic shock (Sepsis-3). JAMA 315(8):762–774
37. Evans L., Rhodes A., Alhazzani W., et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021// Critical Care Medicine. -2021; 49: e1063-e1143. doi: 10.1097/CCM.0000000000005337
38. Vincent J.L, Moreno R., Takala J., Willatts S., Mendonça A.De., Bruining H., Reinhart C.K., Suter P.M., Thijs L.G. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine//Intensive Care Med .1996 Jul;22(7):707-10. doi: 10.1007/BF01709751
39. Napolitano L.M. Sepsis 2018: definitions and guideline changes// Surg Infect (Larchmt).- 2018;19: 117-125;
40. Seymour C.W., Liu V.X., Iwashyna T.J. et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3)//JAMA.- 2016; 315(8):762–774
41. Angus D.C., Seymour Ch.W., Coopersmith C.M., Deutschman C.S., Klompas M., Levy M. M., Martin G.S., Osborn T.M., Rhee Ch., Watson R.S. A Framework for the Development and Interpretation of Different Sepsis Definitions and Clinical Criteria// Critical Care Medicine 44(3):p e113-e121, March 2016. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001730
42. Fernando SM, Tran A, Taljaard M et al (2018) Prognostic accuracy of the quick sequential organ failure assessment for mortality in patients with suspected infection: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 168(4):266–275
43. Herwanto V, Shetty A, Nalos M et al (2019) Accuracy of quick sequential organ failure assessment score to predict sepsis mortality in 121 studies including 1,716,017 individuals: a systematic review and meta-analysis. Crit Care Explor. 1(9):e00434
44. Serafim R, Gomes JA, Salluh J et al (2018) A comparison of the Quick-SOFA and systemic inflammatory response syndrome criteria for the diagnosis of sepsis and prediction of mortality: a systematic review and meta-analysis. Chest 153(3):646–655
45. Cinel I, Kasapoglu US, Gul F et al (2020) The initial resuscitation of septic shock. J Crit Care 57:108–117

46. Toh C.H., Alhamdi Y., Abrams S.T. Current pathological and laboratory considerations in the diagnosis of disseminated intravascular coagulation// Ann Lab Med. -2016 Nov;36(6):505-12. http://doi: 10.3343/alm.2016.36.6.505
47. Iba T., Umemura Y., Wada H., Levy J.H. Roles of coagulation abnormalities and microthrombosis in sepsis: pathophysiology, diagnosis, and treatment// Arch Med Res. -2021 Nov;52(8):788-797. http://doi: 10.1016/j.arcmed.2021.07.003
48. Bugaev N., Como J.J., Golani G., Freeman J.J. et al. Thromboelastography and rotational thromboelastometry in bleeding patients with coagulopathy: Practice management guideline from the Eastern Association for the Surgery of Trauma// J Trauma Acute Care Surg. -2020 Dec;89(6):999-1017. http://doi: 10.1097/TA.0000000000002944
49. Tanaka K.A., Henderson R.A., Strauss E.R. Evolution of viscoelastic coagulation testing// Expert Rev Hematol. -2020 Jul;13(7):697-707. http://doi: 10.1080/17474086.2020.1758929
50. Samsudin I, Vasikaran SD. Clinical Utility and Measurement of Procalcitonin. Clin Biochem Rev. 2017;38(2):59-68
51. Schuetz P, Beishuizen A, Broyles M, Ferrer R, Gavazzi G, Gluck EH, González Del Castillo J, Jensen JU, Kanizsai PL, Kwa ALH, Krueger S, Luyt CE, Oppert M, Plebani M, Shlyapnikov SA, Toccafondi G, Townsend J, Welte T, Saeed K. Procalcitonin (PCT)-guided antibiotic stewardship: an international experts consensus on optimized clinical use. Clin Chem Lab Med. 2019;57(9):1308-1318
52. Meisner M. Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin. Clin Chim Acta. 2002;323:17–29
53. Bassetti S., Tschudin-Sutter S., Egli A., Osthoff M. Optimizing antibiotic therapies to reduce the risk of bacterial resistance// Eur J Intern Med. 2022: S0953-6205(22)00039-5
54. Zou Q., Wen W., Zhang X.C. Presepsin as a novel sepsis biomarker. *World J Emerg Med*. 2014;5(1):16–19. https://doi. Org/10.5847/wjem.j.issn.1920-8642.2014.01.002
55. Wu J., Hu L., Zhang G., Wu F., He T. Accuracy of Presepsin in Sepsis Diagnosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. PloS ONE. 2015;10(7):e0133057. https://doi.org/10.1371/ journal.pone.0133057
56. Zhang J., Hu Z.D., Song J., Shao J. Diagnostic Value of Presepsin for Sepsis: A Systematic Review and Meta- Analysis. Medicine (Baltimore). 2015;94(47):e2158. https://doi. Org/10.1097/MD.0000000000002158
57. Kirm TJ, Weinstein MP. Update on blood cultures: how to obtain, process, report, and interpret. Clin Microbiol Infect. 2013;19(6):513-520
58. Timbrook T.T., Morton J.B., McConeghy K.W., Caffrey A.R., Mylonakis E., LaPlante K.L. The effect of molecular rapid diagnostic testing on clinical outcomes in bloodstream infections: a systematic review and meta-analysis//Clin Infect Dis. – 2017; 64(1):15-23. Doi:10.1093/cid/ciw649
59. Яковлев С.В., Журавлева М.В., Проценко Д.Н., Белобородов В.Б., Брико Н.И., Брусина Е.Б., Гусаров В.Г., Елисеева Е.В., Замятин М.Н., Зырянов С.К., Кукес В.Г., Попов Д.А., Сидоренко С.В., Суворова М.П. Программа СКАТ (стратегия контроля антимикробной терапии) при оказании стационарной медицинской помощи// Методические рекомендации для лечебно-

профилактических учреждений Москвы. Хирургия. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2017. № 1. С. 15-51

60. Peri AM, Stewart A, Hume A, Irwin A, Harris PNA. New Microbiological Techniques for the Diagnosis of Bacterial Infections and Sepsis in ICU Including Point of Care. Curr Infect Dis Rep. 2021;23(8):12
61. Белобородов В.Б., Голощапов О.В., Гусаров В.Г., Дехнич А.В., Замятин М.Н., Зубарева Н.А., Зырянов С.К., Камышова Д.А., Климко Н.Н., Козлов Р.С., Кулабухов В.В., Петрушин М.А., Полушин Ю.С., Попов Д.А., Руднов В.А., Сидоренко С.В., Соколов Д.В., Шлык И.В., Эйдельштейн М.В., Яковлев С.В. Методические рекомендации Российской некоммерческой общественной организации «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов», Межрегиональной общественной организации «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), общественной организации «Российский Сепсис Форум» «Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов» (обновление 2022 г.)// Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022;19(2):84-114
62. Egi M., Ogura H., Yatabe T. et al. The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2020 (J-SSCG 2020)// Journal of Intensive Care.- 2021; 9:53 doi.org/10.1186/s40560-021-00555-7
63. Brouwer MC, Tunkel AR, McKhann GM 2nd, Van De Beek D. Brain abscess. N. Engl. J. Med. 2014; 371: 447–56
64. Maroldi R, Farina D, Ravanelli M, Lombardi D, Nicolai P. Emergency Imaging Assessment of Deep Neck Space Infections. Semin Ultrasound CT MR. 2012; 33: 432–42.
65. Внебольничная пневмония у взрослых. Клинические рекомендации.- Утверждены НПС МЗ РФ, 2021;
66. Клинические рекомендации – Пневмония (внебольничная)/-2022-2023-2024 (18.01.2022) – Клинические рекомендации.-Утверждены НПС МЗ РФ, 2022
67. Jolles H, Henry DA, Roberson JP, Cole TJ, Spratt JA. Mediastinitis following median sternotomy: CT findings. Radiology. 1996 Nov;201(2):463-6.
68. Doddoli C, Trousse D, Avaro JP, Djourno XB, Giudicelli R, Fuentes P, Thomas P. [Acute mediastinitis except in a context of cardiac surgery. Rev Pneumol Clin. 2010;66(1):71-80
69. Li JS, Sexton DJ, Mick N, et al. Proposed Modifications to the Duke Criteria for the Diagnosis of Infective Endocarditis. Clin. Infect. Dis. 2000; 30: 633–8
70. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC)Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European As. Eur. Heart J. 2015; 2015: 3075–128
71. Mayumi T, Yoshida M, Tazuma S, et al. The Practice Guidelines for Primary Care of Acute Abdomen 2015. Jpn. J. Radiol. 2016; 34: 80–115
72. Kiriyama S, Kozaka K, Takada T, et al. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic

criteria and severity grading of acute cholangitis (with videos). J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.2018; 25: 17–30

73. Багненко С.Ф., Савелло В.Е., Гольцов В.Р. Лучевая диагностика заболеваний поджелудочной железы: панкреатит острый / Лучевая диагностика и терапия в гастроэнтерологии: национальное руководство (гл. ред. Тома Г.Г.Кармазановский). –М.: ГЭОТАР- Медиа, 2014. – С. 349-365.
74. Leppäniemi A, Tolonen M, Tarasconi A, et al. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. World J Emerg Surg.2019; 14:27
75. Wagenlehner F.M., Lichtenstern C., Rolfes C. et al. Diagnosis and management for urosepsis// Int. J. Urol. -2013; 20: 963–70.
76. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the infectious diseases society of America. Clin. Infect. Dis. 2014; 59: 147–59
77. Ferrada P. Image-based resuscitation of the hypotensive patient with cardiac ultrasound. An evidence-based review// Journal of Trauma and Acute Care Surgery.- March 2016 – vol. 80. – Issue 3. – p 511-518 doi: 10.1097/TA.0000000000000941
78. Schorr C., Odden A., Evans L. et al. Implementation of a multicenter performance improvement program for early detection and treatment of severe sepsis in general medical–surgical wards// J. Hosp. Med.- 2016; 11(S1):S32–S39
79. Dellinger R.P. The future of sepsis performance improvement. Crit Care Med. 2015.- 43(9):1787–1789
80. Damiani E., Donati A., Serafini G. et al. Effect of performance improvement programs on compliance with sepsis bundles and mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies// PloS One.-2015. 10(5):e0125827. Doi: 10.1371/journal.pone.0125827
81. Lie Kh.Ch, Lau Ch.-Y., Chau N.V., West T. E., Limmathurotsakul D. Utility of SOFA score, management and outcomes of sepsis in Southeast Asia: a multinational multicenter prospective observational study//Journal of Intensive Care.- 2018; 6:9. https://doi.org/10.1186/s40560-018-0279-7
82. Lambden S., Laterre P.F., Levy M.M., Francois B. The SOFA score—development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials//Crit Care.- 2019; 23, 374. https://doi.org/10.1186/s13054-019-2663-7
83. Астафьева М.Н., Руднов В.А., Кулабухов В.В., Багин В.А., Зубарева Н.А., Трибулёв М.А., Мухачева С.Ю. Использование шкалы qSOFA в прогнозе исхода у пациентов с сепсисом в ОРИТ (результаты российского многоцентрового исследования РИСЭС)// Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2018;15(5):22-29. https://doi.org/10.21292/2078-5658-2018-15-5-22-29
84. Kaur B., Kaur S., Yaddanapudi L.N. et al. Comparison between invasive and noninvasive blood pressure measurements in critically ill patients receiving inotropes// Blood Press Monit.- 2019; 24(1):24–29
85. Lehman L.W., Saeed M., Talmor D. et al. Methods of blood pressure measurement in the ICU//Crit Care Med.- 2013; 41(1):34–40
86. Riley L.E., Chen G.J., Latham H.E. Comparison of noninvasive blood pressure

monitoring with invasive arterial pressure monitoring in medical ICU patients with septic shock// Blood Press Monit.- 2017; 22(4):202–207

87. Vincent J.-L. Arterial, central venous, and pulmonary artery catheters. In: JE P (ed) Critical care medicine: principles and diagnosis and management in the adult, 5th edn. -Elsevier, Philadelphia.- 2019; pp 40–49

88. LeDoux D., Astiz M.E., Carpati C.M. et al. Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock // Crit Care Med.- 2000; 28(8):2729–2732

89. Osman D., Richard C., Warszawski J., Anguel N. et al; French Pulmonary Artery Catheter Study Group: Early use of the pulmonary artery catheter and outcomes in patients with shock and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial// JAMA.- 2003; 290:2713–2720

90. Shah M.R., Hasselblad V., Stevenson L.W. et al. Impact of the pulmonary artery catheter in critically ill patients: meta-analysis of randomized clinical trials// JAMA.- 2005; 294:1664–1670

91. Connors A.F., Speroff T., Dawson N.V. et al. The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. SUPPORT Investigators// JAMA.- 1996; 276:889–897 414

92. Iberti T.J., Fischer E.P., Leibowitz A.B. et al. A multicenter study of physicians' knowledge of the pulmonary artery catheter. Pulmonary Artery Catheter Study Group// JAMA.- 1990; 264:2928–2932

93. Osman D., Richard C., Warszawski J., Anguel N. et al; French Pulmonary Artery Catheter Study Group: Early use of the pulmonary artery catheter and outcomes in patients with shock and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial// JAMA.- 2003; 290:2713–2720

94. Wheeler A.P., Bernard G.R., Thompson B.T. et al. Pulmonary artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury// N Engl J Med. - 2006;354(21):2213–2224

95. Harvey S., Harrison D.A., Singer M. et al. PAC-Man study collaboration: Assessment of the clinical effectiveness of pulmonary artery catheters in management of patients in intensive care (PAC-Man): a andomized controlled trial// Lancet.- 2005; 366:472–477

96. Levy B. Lactate and shock state: the metabolic view// Curr Opin Crit Care.- 2006; 12(4):315–321

97. Gu W.J., Zhang Z., Bakker J. Early lactate clearance-guided therapy in patients with sepsis: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials// Intensive Care Med.- 2015; 41(10):1862–1863

98. Simpson S.Q., Gaines M., Hussein Y. et al. Early goal-directed therapy for severe sepsis and septic shock: a living systematic review// J Crit Care.- 2016; 36:43–48, SSC-2021

99. Cecconi M., Hernandez G., Dunser M. et al. Fluid administration for acute circulatory dysfunction using basic monitoring: narrative review and expert panel recommendations from an ESICM task force// Intensive Care Med.- 2019; 45(1):21–32

100. Lara B., Enberg L., Ortega M. et al. Capillary refill time during fluid resuscitation in patients with sepsis-related hyperlactatemia at the emergency department is

related to mortality// PloS One.- 2017; 12(11):e0188548
101. Hernandez G., Ospina-Tascon G.A., Damiani L.P. et al. Effect of a resuscitation strategy targeting peripheral perfusion status vs serum lactate levels on 28-day mortality among patients with septic shock: the ANDROMEDA-SHOCK Randomized Clinical Trial// JAMA. -2019; 321(7):654–664
102. Andrews B., Semler M.W., Muchemwa L. et al. Effect of an early resuscitation protocol on in-hospital mortality among adults with sepsis and hypotension: a randomized clinical trial// JAMA.- 2017; 318(13):1233–1240
103. Shrestha G.S., Dunser M., Mer M. The forgotten value of the clinical examination to individualize and guide fluid resuscitation in patients with sepsis// Crit Care.- 2017; 21(1):306
104. Fleischmann-Struzek C., Mellhammar L., Rose N. et al. Incidence and mortality of hospital- and ICU-treated sepsis: results from an updated and expanded systematic review and meta-analysis // Intensive Care Med.- 2020; 46(8):1552–1562
105. Cherpanath T.G., Hirsch A., Geerts B.F. et al. Predicting fluid responsiveness by passive leg raising: a systematic review and meta-analysis of 23 clinical trials// Crit Care Med.- 2016; 44(5):981–991
106. Misango D., Pattnaik R., Baker T. et al. Haemodynamic assessment and support in sepsis and septic shock in resource-limited settings// Trans R Soc Trop Med Hyg.- 2017; 111(11):483–489
107. Armstrong B.A., Betzold R.D., May A.K. Sepsis and Septic Shock Strategies// Surg. Clin. North. Am.-2017; 97(6):1339-1379. Doi:10.1016/j.suc.2017.07.003
108. Heming N., Azabou E., Cazaumayou X. et al. Sepsis in the critically ill patient: current and emerging management strategies// Expert Review of Anti-infective Therapy. -2021; 19(5) :635-647. Doi: 10.1080/14787210.2021.1846522
109. De Waele J., De Bus L. How to treat infections in a surgical intensive care unit//BMC. Infect. Dis.-2014;14:193. Doi: 10.1186/1471-2334-14-193
110. Zhou X., Su L.X., Zhang J.H. et al. Rules of anti-infection therapy for sepsis and septic shock// Chin Med J (Engl). – 2019; 132(5):589-596. Doi: 10.1097/CM9.0000000000000101
111. De Waele J.J. Early source control in sepsis// Langenbeck's Arch. Surg. 2010; 395: 489–94
112. Bloos F., Ruddel H., Thomas-Ruddel D. et al MEDUSA study group. Effect of a multifaceted educational intervention for anti-infectious measures on sepsis mortality: A cluster randomized trial// Intensive Care Med. -2017; 43:1602–1612
113. Kim H., Chung S.P., Choi S.H. et al. Impact of timing to source control in patients with septic shock: a prospective multi-center observational study// J Crit Care.- 2019; 53:176–182
114. Martinez M.L., Ferrer R., Torrents E. et al. Impact of Source Control in Patients With Severe Sepsis and Septic Shock//Crit Care Med.- 2017; 45(1):11–19
115. Azuhata T., Kinoshita K., Kawano D. et al. Time from admission to initiation of surgery for source control is a critical determinant of survival in patients with gastrointestinal perforation with associated septic shock// Crit Care. -2014; 18(3):R87
116. Bloos F., Thomas-Ruddel D., Ruddel H. et al. Impact of compliance with infection

management guidelines on outcome in patients with severe sepsis: a prospective observational multi-center study// Crit Care.- 2014; 18(2):R42].

117. Buck D.L., Vester-Andersen M., Moller M.H. Surgical delay is a critical determinant of survival in perforated peptic ulcer//Br J Surg.- 2013; 100(8):1045–1049

118. Chao W.N., Tsai C.F., Chang H.R. et al. Impact of timing of surgery on outcome of Vibrio vulnificus-related necrotizing fasciitis// Am J Surg.- 2013; 206(1):32–39

119. Karvellas C.J., Abraldes J.G., Zepeda-Gomez S. et al. The impact of delayed biliary decompression and anti-microbial therapy in 260 patients with cholangitis-associated septic shock// Aliment Pharmacol Ther.- 2016; 44(7):755–766

120. Moss R.L., Musemeche C.A., Kosloske A.M. Necrotizing fasciitis in children: prompt recognition and aggressive therapy improve survival// J Pediatr Surg. -1996; 31(8):1142–1146

121. Wong C.H., Chang H.C., Pasupathy S. et al. Necrotizing fasciitis: clinical presentation, microbiology, and determinants of mortality// J Bone Joint Surg Am. -2003; 85(8):1454–1460

122. Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016//Crit Care Med. -2017; 45(3):486–552

123. Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016// Intensive Care Med. -2017; 43(3):304–377

124. Jimenez M.F., Marshall J.C., International Sepsis F. Source control in the management of sepsis// Intensive Care Med.- 2001; 27(Suppl 1):S49-62

125. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей. Российские национальные рекомендации. 2-е переработанное и дополненное издание. Б.Р. Гельфанд и коллектив авторов. М, 2015.- 111 с.

126. Острый парапроктит. Клинические рекомендации. Одобрено научно-практическим советом Министерства здравоохранения РФ.- 2021.- 29 с.,

127. Sartelli M., Guirao X., Hardcastle T.C. et al. 2018 WSES/SIS-E consensus conference: recommendations for the management of skin and soft-tissue infections// World J Emerg Surg. -2018; 13:58

128. Sartelli M.,Coccolini F., Kluger Y. et al. WSES/GAIS/WSIS/SIS-E/AAST global clinical pathways for patients with skin and soft tissue infections// World J Emerg Surg.- 2022;17(1):3

129. Инфекция, ассоциированная с ортопедическими имплантами. Клинические рекомендации. Общероссийская общественная организация Ассоциация травматологов-ортопедов России.- 101 с. (не утверждены МЗ РФ) https://storage.yandexcloud.net/ator/uploads/public/601/3e0/f1d/6013e0f1da237875822168.pdf

130. Остеомиелит. Клинические рекомендации. Общероссийская общественная организация Ассоциация травматологов-ортопедов России. -2016. https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/osteomielit_14120, 393 – Тихилов Р.М., Божкова С.А., Артюх В.А. Перипротезная инфекция в области крупных суставов конечностей // Ортопедия. Клинические рекомендации / под ред.

Акад. РАН Миронова С.П. ;Москва. – 2018. – с. 719–746, 394 – van der Bruggen W. И др. PET and SPECT in Osteomyelitis and Prosthetic Bone and Joint Infections: A Systematic Review (2010). Seminars in Nuclear Medicine. 2010. Т. 40, № 1. С. 3–15

131. Argenson J.N. et al. Hip and Knee Section, Treatment, Debridement and Retention of Implant: Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections // J. Arthroplasty. – 2019. -Т. 34, № 2. С. S399–S419

132. Periimplant infection – clinical guideline review http://erepo.unud.ac.id/id/eprint/30891/1/67cf9b17388264bfcc16f494780ddc13.pdf,

133. Metsemakers W.J. et al. () Fracture-related infection: A consensus on definition from an international expert group// Injury. Elsevier Ltd, - 2018. -Т. 49, № 3. С. 505–510

134. Sartelli, M., Chichom-Mefire, A., Labricciosa, F.M. et al. The management of intra-abdominal infections from a global perspective: 2017 WSES guidelines for management of intraabdominalinfections// World J Emerg Surg.- 2017;12:29

135. Острый перитонит. Национальные клинические рекомендации. -2017. – 91 с. http://xn----9sbdbejx7bdduahou3a5d.xn–p1ai/upload/nkr_peritonit_ispr_1-3.pdf

136. Inukai K., Usui A., Yamada M. et al. Open abdominal management for perforative peritonitis with septic shock: a retrospective analysis on usefulness of a standardized treatment protocol// Eur J Trauma Emerg Surg.-2021; **47,** 93–98.

137. Дивертикулярная болезнь Клинические рекомендации.- 2021. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ. – 48с.

138. Острый холецистит. Клинические рекомендации.- 2021. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ.- 58с., 123 – Прободная язва. Клинические рекомендации.- 2021. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ.- 54 с.

139. Прободная язва. Клинические рекомендации.- 2021. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ.- 54 с.

140. Корольков А.Ю. Критерии диагностики и лечебная тактика при остром холангите и билиарном сепсисе: взгляд с современных позиций / А.Ю. Корольков, Д.Н. Попов, М.А. Китаева, А.О. Танцев // Вестник Российской Военно-Медицинской Академии. – 2019. - №1. – С. 40-43

141. Lavillegrand J.-R., Mercier-Des-Rochettes E., Baron E., Pène F. et al. Acute cholangitis in intensive care units: clinical, biological, microbiological spectrum and risk factors for mortality: a multicenter study// Critical Care, BioMed Central.- 2021; 25 (1), pp.49, 126 – Mohan R., Pal Partha and Nageshwar D. Endoscopic management of acute cholangitis as a result of common bile duct stones// Digestive Endoscopy.- 2017; 29 (Suppl. 2): 78–87

142. Mohan R., Pal Partha and Nageshwar D. Endoscopic management of acute cholangitis as a result of common bile duct stones// Digestive Endoscopy.- 2017; 29 (Suppl. 2): 78–87

143. Острый панкреатит. Клинические рекомендации.- 2020. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ. – 66 с.

144. van Brunschot S., van Grinsven J., van Santvoort H.C. et al. Endoscopic or

surgical step-up approach for infected necrotizing pancreatitis: a multicentre andomized trial// Lancet.- 2018; 391: 51–8
145. Hollemans R.A., Bakker O.J., Boermeester M.A. et al. Superiority of step-up approach vs open necrosectomy in longterm follow-up of patients with necrotizing pancreatitis// Gastroenterology.- 2019; 156: 1016–26
146. Sinonquel P., Laleman W., Wilmer A. Advances in acute pancreatitis// Curr Opin Crit Care. -2021; 1;27(2):193-200. Doi: 10.1097/MCC.0000000000000806
147. Клинические рекомендации по диагностике и лечению воспалительных заболеваний позвоночника и спинного мозга, 14.10.2015, Красноярск, Ассоциация нейрохирургов России
148. Клинические рекомендации по диагностике и лечению абсцессов головного мозга, внутричерепных, эпидуральных и субдуральных эмпием. Утверждены на Пленуме Правления Ассоциации нейрохирургов России г. Санкт-Петербург, 16.04.2015 г.Москва, 2015.- 28 с.
149. Berbari E.F., Kanj S.S., Kowalski T.J. et al. Infectious Diseases Society of America (IDSA) clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of native vertebral osteomyelitis in adults// Clin Infect Dis. – 2015.-61(6):e26-46
150. Отит средний острый Клинические рекомендации.- 2021. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ.- 49 с.
151. Паратонзиллярный абсцесс. Клинические рекомендации. -2021. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ.- 45 с
152. Смирнова Н. А. Диагностика, лечение и прогнозирование сепсиса у больных гнойно-воспалительными заболеваниями лор-органов: дис. … канд.мед.наук. – Научно-исслед. Клинич. Ин-т оториноларингологии, 2015
153. Bennett, S., Meghji, S., Syeda, F., & Bhat, N. Neurological Complications of Acute Rhinosinusitis: Meningitis// Allergy & Rhinology. -2021; 12, 215265672199625. Doi:10.1177/2152656721996258
154. Turhal G., Eraslan S., Kaya İ., Midilli R., Karcı B., Göde S. Procalcitonin Levels in Chronic Rhinosinusitis //Turk Arch Otorhinolaryngol. – 2019; Sep;57(3):113-116. Doi: 10.5152/tao.2019.4343. Epub 2019 Sep 1. PMID: 31620691
155. Пальчун В. Оториноларингология. Национальное руководство. ГЭОТАР-Медиа.- 2020. 1012 с.
156. Akopov A., Egorov V., Furak J. Bacterial lung infections. In: ESTS textbook of Thoracic Surgery. Ed. J.Kuzdzal.- Krakow, 2014.- P.517-521
157. Григорьев Е.Г. Острый абсцесс и гангрена легкого / Е. Г. Григорьев, В. И. Капорский // Лекции по госпитальной хирургии: в 3-х томах /под ред. Е.Г. Григорьева. – Иркутск: Иркутский научный центр хирургии и травматологии, 2016. – С. 94-111
158. Эмпиема плевры. Клиника, диагностика, лечение / Е. А. Цеймах, А. В. Левин, А. М. Самуйленков [и др.]; ФАЗСР РФ; ГОУ ВПО АГМУ. – Барнаул: Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России.- 2006. – 49 с.
159. Абакумов М.М. Медиастинит. Медицинская книга.- 2020.- 296 с.
160. Инфекционный эндокардит и инфекция внутрисердечных устройств//Российские клинические рекомендации. – 2021. –

https://cr.minzdrav.gov.ru/andomize/54_2
161. Nagpal A., Sohail M., Steckelberg J.M. Prosthetic valve endocarditis: state of the heart// Clin Invest.- 2012; 2:803–17
162. Funakoshi S., Kaji S., Yamamuro A. et al. Impact of early surgery in the active phase on long-term outcomes in left-sided native valve infective endocarditis// J Thorac Cardiovasc Surg.- 2011; 142: 836–42
163. Lalani T., Chu V.H., Park L.P. et al. In-hospital and 1–year mortality in patients undergoing early surgery for prosthetic valve endocarditis// JAMA Intern Med.- 2013; 173:1495–504
164. Attaran S., Chukwuemeka A., Punjabi P.P. et al. Do all patients with prosthetic valve endocarditis need surgery? //Interact Cardiovasc Thorac Surg.- 2012;15:1057–61
165. Athan E., Chu V.H., Tattevin P. et al. Clinical characteristics and outcome of infective endocarditis involving implantable cardiac devices// JAMA.- 2012;307:1727–35
166. Ye X. Incidence and costs of bleeding-related complications in French hospitals following surgery for various diagnoses// BMC health services research. - 2013;13:1:186
167. Dohmen P.M., Gabbieri D., Weymann A. et al. Reduction in surgical site infection in patients treated with microbial sealant prior to coronary artery bypass graft surgery: a case-control study//J Hosp Infect.-2009; 72:119–26
168. Grauhan O., Navasardyan A., Tutkun B. et al. Effect of surgical incision management on wound infections in a poststernotomy patient population// Int Wound J.-2014; 11(Suppl 1):6–9
169. Kowalewski M., Pawliszak W., Zaborowska K. et al. Gentamicin-collagen sponge reduces the risk of sternal wound infections after heart surgery: metaanalysis// J Thorac Cardiovasc Surg.- 2015;149:1631–40.e6
170. Острый пиелонефрит, российское общество урологов.- 2019. Урология. Российские клинические рекомендации / под ред. Ю. Г. Аляева, П. В. Глыбочко, Д. Ю. Пушкаря. — М. : ГЭОТАР- Медиа, 2016. — 496 с.
171. Акушерство и гинекология. Клинические рекомендации //ред. В.Н.Серова, Г.Т.Сухих//. 4-е изд., перераб. И доп. – М. – 2014.-1024 с
172. Септические осложнения в акушерстве. Клинические рекомендации (протокол лечения /письмо МЗ РФ от 06.02.2017 г. №15-4/10/2 -728/. https://legalacts.ru/doc/pismo-minzdrava-rossii-ot-06022017-n-15-4102-728-o-napravlenii
173. Акушерство и гинекология. Стандарты медицинской помощи / сост. А.С. Дементьев и др./. -2-е изд., испр. И доп.- М. : ГЭОТАР-Медиа. – 2017. – 1040 с
174. Акушерство. Национальное руководство /ред. Г. М. Савельева, Г. Т. Сухих, В. Н. Серов, В. Е. Радзинский/. – 2-е изд., перераб. И доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа. -2019. – 1080 с
175. Гинекология. Национальное руководство /ред. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н., РадзинскийВ.Е., Манухин И.Б./. -2017. – 1040 с.
176. Воспалительные болезни женских тазовых органов. Клинические

рекомендации. МЗ РФ. -2021.- 46с. https://cr.minzdrav.gov.ru/clin_recomend
177. Pelvic Inflammatory Disease Management Guidelines.2017. The New Zealand Sexual Health Society
178. Brun J.L, Castan B., de Barbeyrac B., Cazanave C., Charvériat A., Faure K., Mignot S., Verdon R., Fritel X., Graesslin O.; CNGOF; SPILF. Pelvic inflammatory diseases: Updated French guidelines //J Gynecol Obstet Hum Reprod. -2020. –(5):101714. Doi: 10.1016/j.jogoh.2020.101714. Epub 2020 Feb 20. PMID: 32087306
179. Solomkin J.S., Mazuski J.E., Bradley J.S. et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America//Clin Infect Dis. -2010; 50(2):133–164
180. Mermel L.A., Allon M., Bouza E. et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America// Clin Infect Dis. -2009; 49(1):1–45
181. Lorente L., Martin M.M., Vidal P. et al. Should central venous catheter be systematically removed in patients with suspected catheter related infection?// Crit Care. -2014; 18(5):564
182. Rothrock S.G., Cassidy D.D., Barneck M., et al. Outcome of immediate versus early antibiotics in severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis// Annals of Emergency Medicine. -2020; 76(4):427-441
183. Ferrer R., Artigas A., Suarez D. et al.; Edusepsis Study Group. Effectiveness of treatments for severe sepsis: A prospective, multicenter, observational study// Am J Respir Crit Care Med. -2009; 180:861–866
184. Liu V.X., Fielding-Singh V., Greene J.D. et al. The timing of early antibiotics and hospital mortality in sepsis//Am J Respir Crit Care Med. -2017; 196:856–863
185. Kalil A.C., Johnson D.W., Lisco S.J. et al. Early goal-directed therapy for sepsis: A novel solution for discordant survival outcomes in clinical trials//Crit Care Med. -2017; 45:607–614
186. Branch-Elliman W., O'Brien W., Strymish J. et al. Association of duration and type of surgical prophylaxis with antimicrobial-associated adverse events// JAMA Surg. -2019; 154:590–598
187. Teshome B.F., Vouri S.M., Hampton N. et al. Duration of exposure to antipseudomonal β-lactam antibiotics in the critically ill and development of new resistance//Pharmacotherapy. -2019; 39:261–270
188. Tamma P.D., Avdic E., Li D.X. et al. Association of adverse events with antibiotic use in hospitalized patients// JAMA Intern Med. -2017; 177:1308–1315
189. Seymour C.W., Gesten F., Prescott H.C. et al. Time to treatment and mortality during mandated emergency care for sepsis// N Engl J Med. -2017; 376:2235–2244
190. Peltan I.D., Brown S.M., Bledsoe J.R. et al. ED door-to-antibiotic time and long-term mortality in sepsis// Chest. -2019; 155:938–946
191. Ko B.S., Choi S.H., Kang G.H. et al. Korean Shock Society (KoSS) Investigators. Time to antibiotics and the outcome of patients with septic shock: A propensity score analysis// Am J Med. -2020; 133:485–491.e4

192. Abe T., Kushimoto S., Tokuda Y. et al. JAAM FORECAST group. Implementation of earlier antibiotic administration in patients with severe sepsis and septic shock in Japan: A descriptive analysis of a prospective observational study// Crit Care. -2019; 23:360
193. Gaieski D.F., Mikkelsen M.E., Band R.A. et al. Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal-directed therapy was initiated in the emergency department// Crit Care Med. -2010; 38:1045–1053
194. Ryoo S.M., Kim W.Y., Sohn C.H. et al. Prognostic value of timing of antibiotic administration in patients with septic shock treated with early quantitative resuscitation// Am J Med Sci. -2015; 349:328–333
195. Puskarich M.A., Trzeciak S., Shapiro N.I. et al. Emergency Medicine Shock Research Network (EMSHOCKNET). Association between timing of antibiotic administration and mortality from septic shock in patients treated with a quantitative resuscitation protocol// Crit Care Med. -2011; 39:2066–2071
196. Weinberger J, Rhee C, Klompas M. A critical analysis of the literature on time-to-antibiotics in suspected sepsis. J Infect Dis. 2020; 222(Suppl 2):S110–S118
197. Alam N., Oskam E., Stassen P.M. et al. PHANTASi Trial Investigators and the ORCA (Onderzoeks Consortium Acute Geneeskunde) Research Consortium the Netherlands. Prehospital antibiotics in the ambulance for sepsis: A multicentre, open label, andomized trial// Lancet Respir Med. -2018; 6:40–50
198. Gasch O., Camoez M., Dominguez M.A. et al. REIPI/GEIH Study Groups. Predictive factors for mortality in patients with methicillin-resistant Staphylococcus aureus bloodstream infection: Impact on outcome of host, microorganism and therapy// Clin Microbiol Infect. -2013; 19:1049–1057
199. Gasch O., Camoez M., Domínguez M.A. et al. REIPI/GEIH Study Groups. Predictive factors for early mortality among patients with methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteraemia// J Antimicrob Chemother. -2013; 68:1423–1430
200. Lodise T.P., McKinnon P.S., Swiderski L. et al. Outcomes analysis of delayed antibiotic treatment for hospital-acquired Staphylococcus aureus bacteremia// Clin Infect Dis. -2003; 36:1418–1423
201. Schramm G.E., Johnson J.A., Doherty J.A. et al. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus sterile-site infection: The importance of appropriate initial antimicrobial treatment// Crit Care Med. -2006; 34:2069–2074
202. Griffin A.T., Peyrani P., Wiemken T.L. et al. Empiric therapy directed against MRSA in patients admitted to the intensive care unit does not improve outcomes in community-acquired pneumonia// Infection. -2013; 41:517–523
203. Yoon Y.K., Park D.W., Sohn J.W. et al. Effects of inappropriate empirical antibiotic therapy on mortality in patients with healthcare-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteremia: A propensity-matched analysis// BMC Infect Dis. -2016; 16:331
204. Gómez J., García-Vázquez E., Baños R. Et al. Predictors of mortality in patients with methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) bacteraemia: The role of empiric antibiotic therapy// Eur J Clin Microbiol Infect Dis. -2007; 26:239–245

205. Fang C.T., Shau W.Y., Hsueh P.R. et al. Early empirical glycopeptide therapy for patients with methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteraemia: Impact on the outcome// J Antimicrob Chemother. -2006; 57:511–519
206. Kim S.H., Park W.B., Lee K.D. et al. Outcome of inappropriate initial antimicrobial treatment in patients with methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteraemia// J Antimicrob Chemother. -2004; 54:489–497
207. Khatib R., Saeed S., Sharma M. et al. Impact of initial antibiotic choice and delayed appropriate treatment on the outcome. Improving Medicine through Pathway Assessment of Critical Therapy of Hospital-Acquired Pneumonia (IMPACT-HAP) Investigators. Implementation of guidelines for management of possible multidrug-resistant pneumonia in intensive care: An observational, multicentre cohort study// Lancet Infect Dis. -2011; 11:181–189
208. Rhee C., Kadri S.S., Dekker J.P. et al. CDC Prevention Epicenters Program. Prevalence of antibiotic-resistant pathogens in culture-proven sepsis and outcomes associated with inadequate and broad-spectrum empiric antibiotic use// JAMA Netw Open. -2020; 3:e202899
209. Sjövall F., Perner A., Hylander Møller M. Empirical mono- versus combination antibiotic therapy in adult intensive care patients with severe sepsis – a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis// J Infect. -2017; 74:331–344
210. Brunkhorst F.M., Oppert M., Marx G. et al. German Study Group Competence Network Sepsis (SepNet). Effect of empirical treatment with moxifloxacin and meropenem vs meropenem on sepsis-related organ dysfunction in patients with severe sepsis: A randomized trial// JAMA. -2012; 307:2390–2399
211. Мониторинг антибиотикорезистентности с использованием платформы AMRcloud. Практическое руководство. Под ред. Член-кор. РАН Р.С. Козлова; отв.ред. А.Г. Виноградова, А.Ю. Кузьменков, И.В. Труши – Смоленск: СГМУ, 2021 – 160 с. ISBN 978-5-9903685-9-0//
212. Rottier W.C., Bamberg Y.R., Dorigo-Zetsma J.W. et al. Predictive value of prior colonization and antibiotic use for third-generation cephalosporin-resistant andomizediaceae bacteremia in patients with sepsis// Clin Infect Dis. -2015; 60:1622–1630
213. Alevizakos M., Karanika S., Detsis M. et al. Colonisation with extended-spectrum β-lactamase-producing Enterobacteriaceae and risk for infection among patients with solid or haematological malignancy: A systematic review and meta-analysis// Int J Antimicrob Agents. -2016; 48:647–654
214. Pappas P.G., Kauffman C.A., Andes D.R. et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America// Clin Infect Dis. -2016; 62:e1–50
215. Magill S.S., Edwards J.R., Bamberg W. et al.; Emerging Infections Program Healthcare-Associated Infections and Antimicrobial Use Prevalence Survey Team. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections// N Engl J Med. 2014; 370:1198–1208
216. Bassetti M., Righi E., Ansaldi F. et al. A multicenter study of septic shock due to candidemia: Outcomes and predictors of mortality// Intensive Care Med. -2014; 40:839–845

217. Kollef M., Micek S., Hampton N. et al. Septic shock attributed to Candida infection: Importance of empiric therapy and source control// Clin Infect Dis. -2012; 54:1739–1746
218. Garey K.W., Rege M., Pai M.P. et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: A multi-institutional study// Clin Infect Dis. -2006; 43:25–31
219. Morrell M., Fraser V.J., Kollef M.H. Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: A potential risk factor for hospital mortality// Antimicrob Agents Chemother. -2005; 49:3640–3645
220. Timsit J.F., Azoulay E., Schwebel C. et al. EMPIRICUS Trial Group. Empirical micafungin treatment and survival without invasive fungal infection in adults with ICU-acquired sepsis, candida colonization, and multiple organ failure: The EMPIRICUS randomized clinical trial// JAMA. -2016; 316:1555–1564
221. Веселов А.В., Козлов Р.С.. Инвазивный кандидоз: современные аспекты эпидемиологии, диагностики, терапии и профилактики у различных категорий пациентов. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2016; Т.18. №2 (приложение). С.1-102.
222. Pappas P.G., Kauffman C.A., Andes D.R., Clancy C.J., Marr K.A., et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. // Clinical Infectious Diseases. – 2016; 62(4):e1-50. Doi: 10.1093/cid/civ933
223. Goncalves-Pereira J., Povoa P. Antibiotics in critically ill patients: a systematic review of the pharmacokinetics of beta-lactams// Crit Care. -2011; 15(5):R206
224. Roberts J.A., Abdul-Aziz M.H., Davis J.S. et al. Continuous versus intermittent beta-lactam infusion in severe sepsis. A meta-analysis of individual patient data from randomized trials// Am J Respir Crit Care Med.- 2016; 194(6):681–691
225. Roberts J.A., Abdul-Aziz M.H., Davis J.S. et al. Continuous versus intermittent beta-lactam infusion in severe sepsis. A meta-analysis of individual patient data from randomized trials// Am J Respir Crit Care Med.- 2016; 194(6):681–691
226. Goncalves-Pereira J., Povoa P. Antibiotics in critically ill patients: a systematic review of the pharmacokinetics of beta-lactams// Crit Care. -2011; 15(5):R206
227. De Waele J.J., Lipman J., Carlier M. et al. Subtleties in practical application of prolonged infusion of beta-lactam antibiotics// Int J Antimicrob Agents. -2015; 45(5):461–463
228. Lipman J., Brett S.J., De Waele J.J. et al. A protocol for a phase 3 multicentre andomized controlled trial of continuous versus intermittent beta-lactam antibiotic infusion in critically ill patients with sepsis: BLING III// Crit Care Resusc. -2019; 21(1):63–68
229. Cheng V., Abdul-Aziz M.H., Roberts J.A. et al. Overcoming barriers to optimal drug dosing during ECMO in critically ill adult patients// Expert Opin Drug Metab Toxicol. -2019; 15(2):103–112
230. Guilhaumou R., Benaboud S., Bennis Y. et al. Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patientsguidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutic (Societe Francaise de Pharmacologie et

Therapeutique-SFPT) and theFrench Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (Societe Francaise d'Anesthesie et Reanimation-SFAR)// Crit Care. -2019; 23(1):104

231. Roberts J.A., Abdul-Aziz M.H., Lipman J. et al. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions// Lancet Infect Dis. -2014; 14(6):498–509
232. Veiga R.P., Paiva J.A. Pharmacokinetics-pharmacodynamics issues relevant for the clinical use of beta-lactam antibiotics in critically ill patients// Crit Care. -2018; 22(1):233
233. Nelson N.R., Morbitzer K.A., Jordan J.D. et al. The impact of capping creatinine clearance on achieving therapeutic vancomycin concentrations in neurocritically ill patients with traumatic brain injury// Neurocrit Care.- 2019; 30(1):126–131
234. Gregoire N., Marchand S., Ferrandiere M. et al. Population pharmacokinetics of daptomycin in critically ill patients with various degrees of renal impairment// J Antimicrob Chemother. -2019; 74(1):117–125
235. Ulldemolins M., Roberts J.A., Rello J. et al. The effects of hypoalbuminaemia on optimizing antibacterial dosing in critically ill patients// Clin Pharmacokinet. -2011; 50(2):99–110
236. Roberts J.A., Joynt G., Lee A. et al. The effect of renal replacement therapy and antibiotic dose on antibiotic concentrations in critically ill patients: data from the multinational SMARRT Study// Clin Infect Dis. -2020; 72(8):1369–1378
237. Bougle A., Dujardin O., Lepere V. et al. PHARMECMO: Therapeutic drug monitoring and adequacy of current dosing regimens of antibiotics in patients on Extracorporeal Life Support// Anaesth Crit Care Pain Med. -2019; 38(5):493–497
238. Cheng V., Abdul-Aziz M.H., Roberts J.A. et al. Overcoming barriers to optimal drug dosing during ECMO in critically ill adult patients// Expert Opin Drug Metab Toxicol. -2019; 15(2):103–112
239. Guilhaumou R., Benaboud S., Bennis Y. et al. Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patientsguidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutic (Societe Francaise de Pharmacologie et Therapeutique-SFPT) and theFrench Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (Societe Francaise d'Anesthesie et Reanimation-SFAR)// Crit Care. -2019; 23(1):104
240. Wong G., Taccone F., Villois P. et al. beta-Lactam pharmacodynamics in Gram-negative bloodstream infections in the critically ill// J Antimicrob Chemother. -2020; 75(2):429–433
241. Fleuren L.M., Roggeveen L.F., Guo T. et al. Clinically relevant pharmacokinetic knowledge on antibiotic dosing among intensive care professionals is insufficient: a cross-sectional study// Crit Care. -2019; 23(1):185
242. Ehmann L., Zoller M., Minichmayr I.K. et al. Development of a dosing algorithm for meropenem in critically ill patients based on a population pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis// Int J Antimicrob Agents. -2019; 54(3):309–317
243. Williams P., Beall G., Cotta M.O. et al. Antimicrobial dosing in critical care: a pragmatic adult dosing nomogram// Int J Antimicrob Agents. -2020; 55(2):105837

244. Arulkumaran N., Routledge M., Schlebusch S. et al. Antimicrobialassociated harm in critical care: a narrative review// Intensive Care Med. -2020; 46(2):225–235
245. Tabah A., Bassetti M., Kollef M.H. et al. Antimicrobial de-escalation in critically ill patients: a position statement from a task force of the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) and European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) Critically Ill Patients Study Group (ESGCIP)// Intensive Care Med. -2020; 46(2):245–265
246. Leone M., Bechis C., Baumstarck K. et al. De-escalation versus continuation of empirical antimicrobial treatment in severe sepsis: a multicenter non-blinded randomized noninferiority trial// Intensive Care Med. -2014; 40(10):1399–1408
247. De Bus L., Depuydt P., Steen J. et al. Antimicrobial de-escalation in the critically ill patient and assessment of clinical cure: the DIANA study// Intensive Care Med. -2020; 46(7):1404–141
248. Fernandez-Lazaro C.I., Brown K.A., Langford B.J. et al. Late-career physicians prescribe longer courses of antibiotics// Clin Infect Dis.-2019; 69(9):1467–1475
249. Sawyer R.G., Claridge J.A., Nathens A.B. et al. Trial of short-course antimicrobial therapy for intraabdominal infection// N Engl J Med. -2015; 372(21):1996–2005
250. Corona A., Bertolini G., Ricotta A.M. et al. Variability of treatment duration for bacteraemia in the critically ill: a multinational survey// J Antimicrob Chemother. -2003; 52(5):849–852
251. Wald-Dickler N., Spellberg B. Short-course antibiotic therapyreplacing andomized units with “Shorter Is Better.”//Clin Infect Dis. -2019; 69(9):1476–1479
252. Klompas M., Calandra T., Singer M. Antibiotics for sepsis-finding the equilibrium// JAMA.- 2018; 320(14):1433–1434
253. Prescott H.C., Iwashyna T.J. Improving sepsis treatment by embracing diagnostic uncertainty// Ann Am Thorac Soc. -2019; 16(4):426–429
254. Kalil A.C., Metersky M.L., Klompas M. et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America and the American Thoracic Society// Clin Infect Dis. -2016; 63(5):e61–e111
255. Vaughn V.M., Flanders S.A., Snyder A. et al. Excess antibiotic treatment duration and adverse events in patients hospitalized with pneumonia: a multihospital cohort study// Ann Intern Med. -2019; 171(3):153–163
256. Eliakim-Raz N., Yahav D., Paul M. et al. Duration of antibiotic treatment for acute pyelonephritis and septic urinary tract infection—7 days or less versus longer treatment: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials// J Antimicrob Chemother. -2013; 68(10):2183–2191
257. Yahav D., Franceschini E., Koppel F. et al. Seven versus 14 days of antibiotic therapy for uncomplicated gram-negative bacteremia: a noninferiority randomized controlled Trial// Clin Infect Dis.-2019; 69(7):1091–1098
258. Sawyer R.G., Claridge J.A., Nathens A.B. et al. Trial of short-course antimicrobial therapy for intraabdominal infection// N Engl J Med. -2015; 372(21):1996–005
259. Fernandez-Lazaro C.I., Brown K.A., Langford B.J. et al. Late-career physicians prescribe longer courses of antibiotics// Clin Infect Dis. -2019; 69(9):1467–1475
260. Corona A., Bertolini G., Ricotta A.M. et al. Variability of treatment duration for bacteraemia in the critically ill: a multinational survey// J Antimicrob Chemother. -2003;

52(5):849–852
261. Minderhoud T.C., Spruyt C., Huisman S. et al. Microbiological outcomes and antibiotic overuse in Emergency Department patients with suspected sepsis// Neth J Med. -2017; 75(5):196–203
262. Klein Klouwenberg P.M., Cremer O.L., van Vught L.A. et al. Likelihood of infection in patients with presumed sepsis at the time of intensive care unit admission: a cohort study// Crit Care.-2015; 19:319
263. Tidswell R., Parker T., Brealey D. et al. Sepsis–the broken code how accurately is sepsis being diagnosed? //J Infect. -2020; 81(6):e31–e32
264. Annane D., Siami S., Jaber S. et al. Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: the CRISTAL randomized trial// JAMA.- 2013; 310(17):1809–1817
265. Chen C., Kollef M.H. Targeted fluid minimization following initial resuscitation in septic shock: A pilot study// Chest. -2015; 148:1462–1469
266. Corl K.A., Prodromou M., Merchant RC. Et al. The restrictive IV fluid trial in severe sepsis and septic shock (RIFTS): A randomized pilot study// Crit Care Med. -2019; 47:951–959
267. Hjortrup P.B., Haase N., Bundgaard H. et al. CLASSIC Trial Group; Scandinavian Critical Care Trials Group. Restricting volumes of resuscitation fluid in adults with septic shock after initial management: The CLASSIC andomized, parallel-group, multicentre feasibility trial//Intensive Care Med. -2016; 42:1695–1705
268. Macdonald S.P.J., Keijzers G., Taylor D.M. et al. REFRESH trial investigators. Restricted fluid resuscitation in suspected sepsis associated hypotension (REFRESH): A pilot andomized controlled trial// Intensive Care Med. -2018; 44:2070–2078
269. Semler M.W., Janz D.R., Casey J.D. et al. Conservative fluid management after sepsis resuscitation: A pilot randomized trial// J Int Care Med. -2019; 35:1374–1382
270. Rowan K.M., Angus D.C., Bailey M. et al. Early, goal-directed therapy for septic shock.- A patient-level meta-analysis// N Engl J Med. -2017; 376:2223–2234
271. Marik P.E., Lemson J. Fluid responsiveness: An evolution of our understanding// Br J Anaesth.- 2014.- vol. 112.- P. 620–622
272. Marik P., Belomo R. A rational approach to fluid therapy in sepsis//Br. J. Anaesth. – 2016; Mar;116(3):339-49. Doi: 10.1093/bja/aev349
273. Samoni S. Impact of hyperhydration on the mortality risk in critically ill patients admitted in intensive care units: comparison between bioelectrical impedance vector analysis and cumulative fluid balance recording// Critical Care. – 2016.- 20:95
274. Rochwerg B., Alhazzani W., Sindi A. et al. Fluids in Sepsis and Septic Shock Group. Fluid resuscitation in sepsis: A systematic review and network meta-analysis// Ann Intern Med. -2014; 161:347–355
275. Semler M.W., Self W.H., Wanderer J.P. et al. SMART Investigators and the Pragmatic Critical Care Research Group. Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults// N Engl J Med. -2018; 378:829–839
276. Brown R.M., Wang L., Coston T.D. et al. Balanced crystalloids versus saline in

sepsis. A secondary analysis of the SMART clinical trial// Am J Respir Crit Care Med. -2019; 200:1487–1495

277. Kuttab H.I., Lykins J.D., Hughes M.D. et al. Evaluation and predictors of fluid resuscitation in patients with severe sepsis and septic shock// Crit Care Med. -2019; 47:1582–1590

278. Delaney A., Dan P., McCaffrey A., Simon F. The role of albumin as a resuscitation fluid for patients with sepsis: A systematic review and meta-analysis// Critical Care Medicine.- February 2011; vol. 39 – Issue 2 – p 386-391

279. Wiedermann C., Joannidis M. Albumin Replacement in Severe Sepsis or Septic Shock //N Engl J Med. -2014; 371:83-84

280. Martin G.S., Bassett P. Crystalloids vs. colloids for fluid resuscitation in the intensive care unit: A systematic review and meta-analysis// J Crit Care. -2019; 50:144–154

281. Park C.H.L., de Almeida J.P., de Oliveira G.Q. et al. Lactated Ringer's versus 4% albumin on lactated Ringer's in early sepsis therapy in cancer patients: A pilot single-center randomized trial// Crit Care Med. -2019; 47:e798–e805

282. Kakaei F.H.S., Asheghvatan A., Zarrintan S. et al. Albumin as a resuscitative fluid in patients with severe sepsis: A randomized clinical trial// Adv Biosci Clin Med. -2017; 5:9–16

283. Vincent J-L., De Backer D., Wiedermann C.J. Fluid management in sepsis: The potential beneficial effects of albumin// J Crit Care. -2016 Oct;35:161-7

284. Deutschman C.S., Tracey K.J. Sepsis: current dogma and new perspectives// Immunity.- 2014.- Vol.40 (4).- P. 463-475

285. Распоряжение Минздрава России № 20-3/41 от 11.01.2017 г с дополнением Росздравнадзора № 05-63525/18 от 22.11.2018 г

286. Rochwerg B., Alhazzani W., Gibson A. et al. Fluid type and the use of renal replacement therapy in sepsis: a systematic review and network meta-analysis// Intensive Care Med.- 2015; 41(9):1561–1571

287. Moeller C., Fleischmann C., Thomas-Rueddel D. et al. How safe is gelatin? A systematic review and meta-analysis of gelatin-containing plasma expanders vs crystalloids and albumin// J Crit Care.- 2016; 35:75–83

288. Hébert P.C., Wells G., Blajchman M.A. et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care// N Eng J Med. -1999; 340:409–417

289. Holst L.B., Haase N., Wetterslev J. et al. TRISS Trial Group; Scandinavian Critical Care Trials Group. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock// N Engl J Med. -2014; 371:1381–139

290. Hirano Y., Miyoshi Y., Kondo Y. et al. Liberal versus restrictive red blood cell transfusion strategy in sepsis or septic shock: A systematic review and meta-analysis of randomized trials// Crit Care. -2019; 23:262

291. Bergamin F.S., Almeida J.P., Landoni G. et al. Liberal versus restrictive transfusion strategy in critically ill oncologic patients: The transfusion requirements in critically ill oncologic patients randomized controlled trial// Crit Care Med. -2017; 45:766–773

292. ANDROMEDA-SHOCK Randomized Clinical Trial."//JAMA.- 2019; vol. 321,7:

654-664
293. Ospina-Tascón G.A., Hernandez G., Alvarez I. et al. Effects of very early start of norepinephrine in patients with septic shock: a propensity score-based analysis// Crit Care. -2020 Feb 14; 24 (1):52
294. Asfar P., Meziani F., Hamel J.F. et al. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock// N Engl J Med.-2014; 370(17):1583–1593
295. Hylands M., Moller M.H., Asfar P. et al. A systematic review of vasopressor blood pressure targets in critically ill adults with hypotension// Can J Anaesth. -2017; 64(7):703–715
296. Lamontagne F., Meade M.O., Hebert P.C .et al. Higher versus lower blood pressure targets for vasopressor therapy in shock: a multicentre pilot randomized controlled trial// Intensive Care Med.- 2016; 42(4):542–550
297. Lamontagne F., Richards-Belle A., Thomas K. et al. Effect of reduced exposure to vasopressors on 90-day mortality in older critically ill patients with vasodilatory hypotension: a randomized clinical trial// JAMA. -2020; 323(10):938–949
298. Avni T., Lador A., Lev S. et al. Vasopressors for the treatment of septic shock: systematic review and meta-analysis// PloS One. -2015; 10(8):e0129305
299. Bellomo R., Chapman M., Hickling K., Myburgh J. Low-dose dopamine in patiets with early renal dysfunction: a placebo controlled randomized trial.// Australian and New Aealeand intensive care society (ANZICS) clinical trials group. Lancet.-2000; 356:2139-2143
300. Regnier B., Safran D., Carlet J. et al. Comparative haemodynamic effects of dopamine and dobutamine in septic shock// Intensive Care Med. -1979; 5(3):115–120
301. Bhattacharjee S., Soni K.D., Maitra S. et al. Levosimendan does not provide mortality beneft over dobutamine in adult patients with septic shock: a meta-analysis of randomized controlled trials// J Clin Anesth. -2017; 39:67–72
302. Belletti A., Benedetto U., Biondi-Zoccai G., Leggieri C., Silvani P., Angelini G.D., Zangrillo A., Landoni G. The effect of vasoactive drugs on mortality in patients with severe sepsis and septic shock. A network meta-analysis of randomized trials// Journal of Critical Care.- 2017; vol. 37, p. 91-98
303. Meng J.B., Hu M.H., Lai Z.Z. et al. Levosimendan Versus Dobutamine in Myocardial Injury Patients with Septic Shock: A Randomized Controlled Trial//Med Sci Monit. -2016; 22:1486-1496. Published 2016 May 3. Doi:10.12659/msm.898457
304. Liu D.H., Ning Y.L., Lei, Yan Y.Y., Chen J., Liu Y.Y., Lin X.F., Yang Zh.Q., Xian Sh.X., Chen W.T. Levosimendan versus dobutamine for sepsis-induced cardiac dysfunction: a systematic review and meta-analysis (2021)//https://www.nature.com/articles/s41598-021-99716-9
305. Gordon A.C., Perkins G.D., Singer M. et al. Levosimendan for the prevention of acute organ dysfunction in sepsis// N Engl J Med.-2016; 375(17):1638–1648
306. Girardis M., Busani S., Damiani E. et al. Effect of Conservative vs conventional oxygentherapy on mortality among patients in an intensive care unit: the oxygen-ICU randomized clinical trial// JAMA.- 2016; 316(15):1583–1589
307. Chu D.K., Kim L.H., Young P.J. et al. Mortality and morbidity in acutely ill adults

treated with liberal versus conservative oxygen therapy (IOTA): a systematic review and meta-analysis// Lancet.- 2018; 391(10131):1693–1705
308. New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials et al. Conservative Oxygen Therapy during Mechanical Ventilation in the ICU// N Engl J Med.- 2020; 382(11):989–998
309. Panwar R., Hardie M., Bellomo R. et al. Conservative versus liberal oxygenation targets for mechanically ventilated patients. A pilot multicenter randomized controlled trial// Am J Respir Crit Care Med. -2016; 193(1):43–51
310. Barrot L, Asfar P, Mauny F et al (2020) Liberal or conservative oxygen therapy for acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 382(11):999–1008
311. Mauri T., Turrini C., Eronia N. et al. Physiologic effects of high-flow nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure// Am J Respir Crit Care Med. -2017; 195(9):1207–121
312. Frat J.P., Thille A.W., Mercat A. et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure// N Engl J Med. -2015; 372(23):2185–2196
313. Fleischmann C., Scherag A., Adhikari N.K. et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations// Am J Respir Crit Care Med. -2016; 193(3):259–272
314. Ni Y.N., Luo J., Yu H. et al. The effect of high-flow nasal cannula in reducing the mortality and the rate of endotracheal intubation when used before mechanical ventilation compared with conventional oxygentherapy and noninvasive positive pressure ventilation. A systematic review and meta-analysis// Am J Emerg Med. -2018; 36(2):226–233
315. Ou X., Hua Y., Liu J. et al. Effect of high-flow nasal cannula oxygen therapy in adults with acute hypoxemic respiratory failure: a metaanalysis of randomized controlled trials// CMAJ. – 2017; 189(7):E260–E267
316. Rochwerg B., Granton D., Wang D.X. et al. High-flow nasal cannula compared with conventional oxygen therapy for acute hypoxemic respiratory failure: author's reply// Intensive Care Med. -2019; 45(8):1171
317. Demoule A., Chevret S., Carlucci A. et al. Changing use of noninvasive ventilation in critically ill patients: trends over 15 years in francophone countries// Intensive Care Med. -2016; 42(1):82–92.
318. Demoule A., Girou E., Richard J.C. et al. Benefits and risks of success or failure of noninvasive ventilation// Intensive Care Med. – 2006; 32(11):1756–1765
319. Bellani G., Laffey J.G., Pham T. et al. Noninvasive ventilation of patients with acute respiratory distress syndrome. Insights from the LUNG SAFE Study// Am J Respir Crit Care Med. -2017; 195(1):67–77
320. Antonelli M., Conti G., Rocco M. et al. A comparison of noninvasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure// N Engl J Med. – 1998; 339(7):429–435
321. Honrubia T., Garcia Lopez F.J., Franco N. et al. Noninvasive vs conventional mechanical ventilation in acute respiratory failure: a multicenter, randomized controlled trial// Chest. -2005; 128(6):3916–3924
322. Tonelli R., Fantini R., Tabbi L. et al. Early inspiratory effort assessment by esophageal manometry predicts noninvasive ventilation outcome in de novo

respiratory failure. A pilot study// Am J Respir Crit Care Med. -2020; 202(4):558–567

323. Brower R.G., Matthay M.A. et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome// N Engl J Med.- 2000; 342(18):1301–1308
324. Amato M.B., Barbas C.S., Medeiros D.M. et al. Effect of a protectiveventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome// N Engl J Med. -1998; 338(6):347–354 426
325. Brochard L., Roudot-Thoraval F., Roupie E. et al. Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. The Multicenter Trail Group on Tidal Volume reduction in ARDS// Am J Respir Crit Care Med. -1998; 158(6):1831–1838
326. Force A.D.T., Ranieri V.M., Rubenfeld G.D. et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition// JAMA.- 2012; 307(23):2526–2533
327. Brower R.G., Shanholtz C.B., Fessler H.E. et al. Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients// Crit Care Med . –1999; 27(8):1492–1498
328. Brower R.G., Matthay M.A. et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome// N Engl J Med.- 2000; 342(18):1301–1308
329. Papazian L., Aubron C., Brochard L. et al. Formal guidelines: management of acute respiratory distress syndrome// Ann Intensive Care. -2019; 9(1):69
330. Eichacker P.Q., Gerstenberger E.P., Banks S.M. et al. Meta-analysis of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome trials testing low tidal volumes// Am J Respir Crit Care Med.-2002; 166(11):1510–1514
331. Burns K.E.A., Adhikari N.K., Slutsky A.S. et al. Pressure and volume limited ventilation for the ventilatory management of patients with acute lung injury: a systematic review and meta-analysis// PloS One, -2011; 6 (1):e14623
332. Putensen C., Theuerkauf N., Zinserling J., Wrigge H., Pelosi P. Meta-analysis: ventilation strategies and outcomes of the acute respiratory distress syndrome and acute lung injury// Ann Intern Med. -2009; 151(8):566–576
333. Marini J.J., Gattinoni L. Ventilatory management of acute respiratory distress syndrome: a consensus of two// Crit Care Med.-2004; 32(1):250–255
334. Hager D.N., Krishnan J.A., Hayden D.L. et al. Tidal volume reduction in patients with acute lung injury when plateau pressures are not high// Am J Respir Crit Care Med. -2005; 172(10):1241–1245
335. Checkley W., Brower R., Korpak A. et al. Effects of a clinical trial on mechanical ventilation practices in patients with acute lung injury// Am J Respir Crit Care Med. -2008;177(11):1215–1222
336. Laffey J.G., Bellani G., Pham T. et al. Potentially modifiable factors contributing to outcome from acute respiratory distress syndrome: the LUNG SAFE study// Intensive Care Med. -2016; 42(12):1865–1876
337. Bernard G.R., Artigas A., Brigham K.L. et al. The American-European Consensus Conference on ARDS definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical

trial coordination// Am J Respir Crit Care Med.-1994; 149(3Pt 1):818–824
338. Villar J., Martin-Rodriguez C., Dominguez-Berrot A.M. et al. A quantile analysis of plateau and driving pressures: effects on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome receiving lungprotective ventilation// Crit Care Med.- 2017;45(5):843–850
339. Brower R.G., Lanken P.N., MacIntyre N. et al. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome// N Engl J Med. -2004; 351(4):327–336
340. Meade M.O., Cook D.J., Guyatt G.H. et al. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive endexpiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial// JAMA. -2008; 299(6):637–645
341. Mercat A., Richard J.C., Vielle B. et al. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial// JAMA. -2008; 299(6):646–655
342. Kacmarek R.M., Villar J., Sulemanji D. et al. Open lung approach for the acute respiratory distress syndrome: a pilot randomized controlled trial// Crit Care Med. -2016; 44(1):32–42
343. Briel M., Meade M., Mercat A. et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis// JAMA.-2010; 303(9):865–873
344. Goligher EC, Kavanagh BP, Rubenfeld GD et al. Oxygenation response to positive end-expiratory pressure predicts mortality in acute respiratory distress syndrome. A secondary analysis of the LOVS and ExPress trials// Am J Respir Crit Care Med.-2014; 190(1):70–76
345. Amato M.B., Barbas C.S., Medeiros D.M. et al. Beneficial effects of the “open lung approach” with low distending pressures in acute respiratory distress syndrome. A prospective randomized study on mechanical ventilation//Am J Respir Crit Care Med. -1995; 152(6 Pt 1):1835–1846
346. Gattinoni L., Caironi P., Cressoni M. et al. Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome// N Engl J Med. -2006; 354(17):1775–1786
347. Beitler J.R., Sarge T., Banner-Goodspeed V.M. et al. Effect of titrating positive end-expiratory pressure (PEEP) with an esophageal pressure-guided strategy vs an empirical high PEEP-Fio2 strategy on death and days free from mechanical ventilation among patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized clinical trial// JAMA. -2019; 321(9):846–857
348. Talmor D., Sarge T., Malhotra A. et al. Mechanical ventilation guided by esophageal pressure in acute lung injury// N Engl J Med. -2008; 359(20):2095–2104
349. Turbil E., Galerneau L.M., Terzi N. et al Positive-end expiratory pressure titration and transpulmonary pressure: the EPVENT 2 trial// J Thorac Dis. -2019; 11(Suppl 15):S2012–S2017
350. Serpa Neto A., Cardoso S.O., Manetta J.A. et al. Association between use of lung-protective ventilation with lower tidal volumes and clinical outcomes among patients without acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis// JAMA. -

2012; 308(16):1651–1659
351. Pipeling M.R., Fan E. Therapies for refractory hypoxemia in acute respiratory distress syndrome// JAMA.-2010; 304(22):2521–2527
352. Cavalcanti A.B., Suzumura É.A., Laranjeira L.N. et al. Effect of lung recruitment and titrated positive end-expiratory pressure (PEEP) vs low PEEP on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized clinical trial// JAMA. -2017; 318(14):1335–1345
353. Hodgson C.L., Cooper D.J., Arabi Y. et al. Maximal recruitment open lung ventilation in acute respiratory distress syndrome (PHARLAP). A phase II, multicenter randomized controlled clinical trial// Am J Respir Crit Care Med. -2019; 200(11):1363–1372
354. Fan E., Wilcox M.E., Brower R.G. et al. Recruitment maneuvers for acute lung injury a systematic review// Am J Respir Crit Care Med. -2008; 178(11):1156–1163
355. Munshi L., Del Sorbo L., Adhikari N.K.J. et al. Prone position for acute respiratory distress syndrome. A systematic review and meta-analysis// Ann Am Thorac Soc.-2017; 14(Supplement_4):S280-s8
356. Jolliet P., Bulpa P., Chevrolet J.C. Effects of the prone position on gas exchange and hemodynamics in severe acute respiratory distress syndrome// Crit Care Med. -1998; 26(12):1977–1985
357. Lamm W.J., Graham M.M., Albert R.K. Mechanism by which the prone position improves oxygenation in acute lung injury// Am J Respir Crit Care Med. -1994; 150(1):184–193
358. Stocker R., Neff T., Stein S. et al. Prone postioning and low-volume pressure-limited ventilation improve survival in patients with severe ARDS// Chest.- 1997; 111(4):1008–1017
359. Gattinoni L., Tognoni G., Pesenti A. et al. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure// N Engl J Med. -2001; 345(8):568–573
360. Guerin C., Gaillard S., Lemasson S. et al. Effects of systematic prone positioning in hypoxemic acute respiratory failure: a randomized controlled trial// JAMA. -2004; 292(19):2379–2387
361. Papazian L., Forel J.M., Gacouin A. et al. Neuromuscular blockersin early acute respiratory distress syndrome// N Engl J Med. -2010; 363(12):1107–1116
362. Lyu G., Wang X., Jiang W. et al. Clinical study of early use of neuromuscular blocking agents in patients with severe sepsis and acute respiratory distress syndrome// Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.-2014; May;26(5):325-9. Doi: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.05.008
363. Moss M. et al. Early Neuromuscular Blockade in the Acute Respiratory Distress Syndrome// N Engl J Med. -2019; 380(21):1997–2008
364. Alhazzani W., Belley-Cote E., Moller M.H. et al. Neuromuscular blockade in patients with ARDS: a rapid practice guideline// Intensive Care Med. -2020; 46(11): 1977–1986, doi: 10.1007/s00134-020-06227-8
365. Klessig H.T., Geiger H.J., Murray M.J. et al. A National Survey on the practice patterns of anesthesiologist intensivists in the use of musclerelaxants// Crit Care

Med. -1992; 20(9):1341–1345
366. Murray M.J., Cowen J., DeBlock H. et al. Clinical practice guidelines for sustained neuromuscular blockade in the adult critically ill patient// Crit Care Med.-2002; 30(1):142–156
367. Hansenflaschen J.H., Brazinsky S., Basile C. et al. USE OF sedating drugs and neuromuscular blocking-agents in patients requiring mechanical ventilation for respiratory-failure—a National Survey// JAMA. -1991; 266(20):2870–2875
368. Forel J.M., Roch A., Marin V. et al. Neuromuscular blocking agents decrease inflammatory response in patients presenting with acute respiratory distress syndrome// Crit Care Med.- 2006; 34(11):2749–2757
369. Gainnier M., Roch A., Forel J.M. et al. Effect of neuromuscular blocking agents on gas exchange in patients presenting with acute respiratory distress syndrome// Crit Care Med. -2004; 32(1):113–119.
370. Alhazzani W., Alshahrani M., Jaeschke R. et al. Neuromuscular blocking agents in acute respiratory distress syndrome: a systematicreview and meta-analysis of randomized controlled trials// Crit Care. -2013; 17(2):R43
371. Guervilly C., Bisbal M., Forel J.M. et al. Effects of neuromuscular blockers on transpulmonary pressures in moderate to severe acute respiratory distress syndrome// Intensive Care Med. -2017; 43(3):408–418
372. Lyu G., Wang X., Jiang W. et al. Clinical study of early use of neuromuscular blocking agents in patients with severe sepsis and acute respiratory distress syndrome// Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.-2014; May;26(5):325-9. doi: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.05.008
373. Moss M. et al. Early Neuromuscular Blockade in the Acute Respiratory Distress Syndrome// N Engl J Med. -2019; 380(21):1997–2008
374. Alhazzani W., Belley-Cote E., Moller M.H. et al. Neuromuscular blockade in patients with ARDS: a rapid practice guideline// Intensive Care Med. -2020; 46(11): 1977–1986, doi: 10.1007/s00134-020-06227-8
375. Tarazan N., Alshehri M., Sharif S. et al. Neuromuscular blocking agents in acute respiratory distress syndrome: updated systematic review and meta-analysis of randomized trials// Intensive Care Med Exp. -2020; 8(1):61
376. Johnson K.L., Cheung R.B., Johnson S.B. et al. Therapeutic paralysis of critically ill trauma patients: perceptions of patients and their family members// Am J Crit Care. -1999; 8(1):490–498
377. Munshi L., Walkey A., Goligher E. et al. Venovenous extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis// Lancet Respir Med. -2019; 7(2):163–172
378. Combes A., Hajage D., Capellier G. et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome// N Engl J Med. -2018; 378(21):1965–1975
379. Peek G.J., Mugford M., Tiruvoipati R. et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre andomized controlled trial// Lancet. -2009; 374(9698):1351–1363
380. Rey S., Kulabukhov V., Popov A., et al. Hemoperfusion using the LPS- selective mesoporous polymeric adsorbent in septic shock: a multicenter randomized

clinical trial. Shock. 2023; 59(6): 846–54. DOI: 10.1097/SHK.0000000000002121.

381. Fujimori K., Tarasawa K, Fushimi K. Effectiveness of polymyxin B hemoperfusion for sepsis depends on the baseline SOFA score: a nationwide observational study//Ann. Intensive Care. -2021; 11**,** 141. https://doi.org/10.1186/s13613-021-00928

382. Saito A., Kawanishi H., Yamashita A.C., Mineshima M. (eds). High-performance membrane dialyzers //Contrib Nephrol. Basel, Karger. -2011. – V. 173, p. 182–190

383. Snow T.A.C., Littlewood S., Corredor C., Singer M., Arulkumaran N. Effect of Extracorporeal Blood Purification on Mortality in Sepsis: A Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis// Blood Purification. -2020; 1–11

384. Brouwer W.P., Duran S., Kuijper M., Ince C. Hemoadsorption with CytoSorb shows a decreased observed versus expected 28-day all-cause mortality in ICU patients with septic shock: a propensity-score-weighted retrospective study // Crit Care. – 2019. - 18;23(1):317. PMID: 31533846; PMCID: PMC6749645. https://doi.org/10.1186/s13054-019-2588-1 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31533846/

385. Rugg C, Klose R., Hornung R., Innerhofer N., Bachler M., Schmid S., Fries D., Ströhle M. Hemoadsorption with Cytosorb in septic shock reduces catecholamine requirements and in-hospital mortality: A Single-Center Retrospective 'Genetic' Matched Analysis // Biomedicines. -2020. - 26;8(12):539. PMID: 33255912; PMCID: PMC7760738. https://doi.org/10.3390/biomedicines8120539 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33255912/

386. Rimmer E., Houston B.L., Kumar A. et al. The efficacy and safety of plasma exchange in patients with sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis//Crit Care. -2014. -18. - P.699. doi: 10.1186/s13054-014-0699-2

387. Keith PD, Wells AH, Hodges J, et al. The therapeutic efficacy of adjunct therapeutic plasma exchange for septic shock with multiple organ failure: a single-center experience / Critical Care.-2020.- 24:518. doi.org/10.1186/s13054-020-03241-6

388. Kishikawa, T., Fujieda, H. & Sakaguchi, H. Comprehensive analysis of cytokine adsorption properties of polymethyl methacrylate (PMMA) membrane material. J Artif Organs (2022). https://doi.org/10.1007/s10047-022-01323-6

389. Lumlertgul N, Srisawat N. The haemodynamic effects of oXiris haemofilter in septic shock patients requiring renal support: A single-centre experience. Int J Artif Organs. 2021 Jan;44(1):17-24. doi: 10.1177/0391398820917150. Epub 2020 May 11. PMID: 32393096

390. Padmanabhan A., Connelly-Smith L., Aqui N. et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice –evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the eighth special issue //J Clin Apher. – 2019. - 34:171–354

391. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. Journal of Hepatology 2017, 66(5), 1047–1081. doi:10.1016/j.jhep.2016.12.003

392. Zha J., Li C., Cheng G. et al. The efficacy of renal replacement therapy strategies

for septic-acute kidney injury: a PRISMA-compliant network meta-analysis. Medicine (Baltimore). -2019; 98(16):e15257. doi: 10.1097/MD.0000000000015257

393. Zhao Y., Chen Y.. Effect of renal replacement therapy modalities on renal recovery and mortality for acute kidney injury: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis//Semin Dial. -2020;33(2):127–132. doi: 10.1111/sdi.12861

394. Murugan R., Kerti S. J., Chang C-H, Gallagher M., Neto A. S., Clermont G., Ronco C., Palevsky P., M, Kellum J.A., Bellomo R. association between net ultrafiltration rate and renal recovery among critically ill adults with acute kidney injury receiving continuous renal replacement therapy: an observational cohort study// Blood Purif. - 2022; 51:397-409. doi: 10.1159/000517281

395. Gaudry S., Hajage D., Schortgen F. et al. Initiation strategies for renal-replacement therapy in the intensive care unit// N Engl J Med. -2016;375(2):122–133. doi: 10.1056/NEJMoa1603017

396. Barbar S.D., Clere-Jehl R., Bourredjem A. et al. Timing of renal-replacement therapy in patients with acute kidney injury and sepsis// N Engl J Med. -2018; 379(15):1431–1442. doi: 10.1056/NEJMoa1803213

397. Clinical practice guidelines for acute kidney injury. - 2012. http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/AKI.php

398. Rabindranath K, Adams J, Macleod AM, et al. Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in adults. Cochrane Database Syst Rev 2007: CD003773

399. Ye Z, Wang Y, Ge L, Guyatt GH, Collister D, Alhazzani W, Bagshaw SM, Belley-Cote EP, Fang F, Hou L, Kolb P, Lamontagne F, Oczkowski S, Pyne L, Rabbat C, Scaum M, Najafabadi BT, Tangamornsuksan W, Wald R, Wang Q, Walsh M, Yao L, Zeng L, Algarni AM, Couban RJ, Alexander PE, Rochwerg B. Comparing Renal Replacement Therapy Modalities in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Crit Care Explor. 2021 May

400. Davenport A. Continuous renal replacement therapies in patients with acute neurological injury// Semin Dial. - 2009; 22: 165–168

401. Bagshaw S.M., Peets A.D., Hameed M. et al. Dialysis Disequilibrium Syndrome: brain death following hemodialysis for metabolic acidosis and acute renal failure–a case report// BMC Nephrol. - 2004; 5: 9

402. Lin C.M., Lin J.W., Tsai J.T. et al. Intracranial pressure fluctuation during hemodialysis in renal failure patients with intracranial hemorrhage//Acta Neurochir Suppl. - 2008; 101: 141–144

403. Murugan R, Kerti SJ, Chang CH, et al. Association of Net Ultrafiltration Rate With Mortality Among Critically Ill Adults With Acute Kidney Injury Receiving Continuous Venovenous Hemodiafiltration: A Secondary Analysis of the Randomized Evaluation of Normal vs Augmented Level (RENAL) of Renal Replacement Therapy Trial. *JAMA Netw Open.* 2019;2(6):e195418. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.5418

404. Murugan R, Kerti S, J, Chang C, -C, H, Gallagher M, Neto A, S, Clermont G,

Ronco C, Palevsky P, M, Kellum J, A, Bellomo R: Association between Net Ultrafiltration Rate and Renal Recovery among Critically Ill Adults with Acute Kidney Injury Receiving Continuous Renal Replacement Therapy: An Observational Cohort Study. Blood Purif 2022;51:397-409. doi: 10.1159/000517281

405. Investigators S-A, Canadian Critical Care Trials G, Australian et al. Timing of Initiation of Renal-Replacement Therapy in Acute Kidney Injury. *N Engl J Med.* 2020;383(3):240–251. doi: 10.1056/NEJMoa2000741

406. Gaudry S., Hajage D., Martin-Lefevre L, Lebbah S., Louis G., Moschietto S., Titeca-Beauport D., Combe B., Pons B., de Prost N., Besset S., Combes A., Robine A., Beuzelin M., Badie J., Chevrel G., Bohé J., Coupez .E, Chudeau N., Barbar S., Vinsonneau C., Forel J.M., Thevenin D., Boulet E., Lakhal K., Aissaoui N., Grange S., Leone M., Lacave G., Nseir S., Poirson F., Mayaux J., Asehnoune K., Geri G., Klouche K., Thiery G., Argaud L., Rozec B., Cadoz C., Andreu P., Reignier J., Ricard J.D., Quenot J.P., Dreyfuss D. Comparison of two delayed strategies for renal replacement therapy initiation for severe acute kidney injury (AKIKI 2): a multicentre, open-label, randomised, controlled trial //Lancet – 2021. - 3;397(10281):1293-1300. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00350-0. PMID: 33812488

407. Rygård S.L., Butler E., Granholm A. et al. Low-dose corticosteroids for adult patients with septic shock: A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis// Intensive Care Med. -2018; 44:1003–1016

408. Wong H.R., Cvijanovich N. Z., Anas N., Allen G. L., Thomas N. J., Bigham M. T., Weiss S. L., Fitzgerald J., Checchia P. A., Meyer K., Shanley T. P., Quasney M., Hall M., Gedeit R., Freishtat R.J., Nowak J., Shekhar R.S., Gertz S., Dawson E., Howard K., Lindsell C.J. Developing a clinically feasible personalized medicine approach to pediatric septic shock// American journal of respiratory and critical care medicine. -2015; 191(3), 309–315

409. Sprung, Charles L. MD; Brezis, Mayer MD; Goodman, Serge MD, PhD; Weiss, Yoram G. MD Corticosteroid therapy for patients in septic shock: Some progress in a difficult decision, Critical Care Medicine: March 2011 - Volume 39 - Issue 3 - p 571-574

410. Wong, H. R., Cvijanovich, N. Z., Anas, N., Allen, G. L., Thomas, N. J., Bigham, M. T., Weiss, S. L., Fitzgerald, J., Checchia, P. A., Meyer, K., Shanley, T. P., Quasney, M., Hall, M., Gedeit, R., Freishtat, R. J., Nowak, J., Shekhar, R. S., Gertz, S., Dawson, E., Howard, K., … Lindsell, C. J. (2015). Developing a clinically feasible personalized medicine approach to pediatric septic shock. American journal of respiratory and critical care medicine, 191(3), 309–315

411. Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, et al.; CRICS-TRIGGERSEP Network. Hydrocortisone plus fludrocortisone for adults with septic shock. N Engl J Med. 2018; 378:809–818

412. Marik P.E. Corticosteroids for septic shock: what to do now? //J Emerg Crit Care Med.- 2018;2:34

413. Kreymann K.G., de Heer G., Nierhaus A., Kluge S. Use of polyclonal immunoglobulins as adjunctive therapy for sepsis or septic shock// Crit Care Med.

-2007 Dec;35(12):2677-85
414. Arabi Y.M., Al-Hameed F., Burns K.E.A. et al. Saudi Critical Care Trials Group. Adjunctive intermittent pneumatic compression for venous thromboprophylaxis// N Engl J Med. -2019; 380:1305–1315
415. Iba T., Levy J.H., WarkentinTh.E., Thachil J., Poll T., Levi M. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation// J Thromb Haemost. -2019 nov; 17 (11):1989-1994. doi: 10.1111/jth.14578
416. Iba T., Gando S., Thachil J. Anticoagulant therapy for sepsis-associated disseminated intravascular coagulation: the view from Japan// J Thromb Haemost. -2014 Jul;12(7):1010-9. doi: 10.1111/jth.12596. Epub 2014 Jun 19. PMID: 24801203
417. Umemura Y., Yamakawa K., Ogura H., Yuhara H., Fujimi S. Efficacy and safety of anticoagulant therapy in three specific populations with sepsis: a meta-analysis of randomized controlled trials// J Thromb Haemost. - 2016 Mar;14(3):518-30. doi: 10.1111/jth.13230. Epub 2016 Feb 1. PMID: 26670422
418. Kienast J., Juers M., Wiedermann C.J., Hoffmann J.N., Ostermann H., Strauss R., Keinecke H.O., Warren B.L, Opal S.M. KyberSept investigators. Treatment effects of high-dose antithrombin without concomitant heparin in patients with severe sepsis with or without disseminated intravascular coagulation// J Thromb Haemost. -2006 Jan; 4(1):90-7. doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01697.x
419. Dhainaut J.F., Yan S.B., Joyce D.E., Pettilä V., Basson B., Brandt J.T., Sundin D.P., Levi M. Treatment effects of drotrecogin alfa (activated) in patients with severe sepsis with or without overt disseminated intravascular coagulation// J Thromb Haemost. -2004 Nov; 2(11):1924-33. doi: 10.1111/j.1538-7836.2004.00955.x
420. Wada H., Thachil J., Di Nisio M., Mathew P., Kurosawa S., Gando S. et al. Guidance for diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation from harmonization of the recommendations from three guidelines//J Thromb Haemost. 2013;11:761-7
421. Warren B.L., Eid A., Singer P., Pillay S.S., Carl P., Novak I. et al. Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis, a randomized controlled trial//JAMA. -2001; 286:1869-78
422. Levy J.H., Sniecinski R.M., Welsby I.J., Levi M. Antithrombin: anti-inflammatory properties and clinical applications// Thromb Haemost. - 2016;115:712-28
423. Интенсивная терапия: национальное руководство в 2 т. / под ред. Б.Р. Гельфанда, А.И. Салтанова. М.: ГОЭТАР-Медиа, 2011. Т.1. 960 с
424. Levi M., Toh C.H., Thachil J., Watson H.G. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation// British Journal of Haematology. -2009; 145, 24–33. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07600.x
425. The NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients// N Engl J Med. -2009;360(13):1283–1297
426. Barbara Wo´jcik . Jerzy Superata . H. Bryant Nguyen . Zbigniew Szyguła. Exploration of Different Rehabilitation Routes for Sepsis Survivors with Monitoring of Health Status and Quality of Life: RehaSep Trial Protocol //Adv

Ther (2019) 36:2968–2978 https://doi.org/10.1007/s12325-019-01047-9

427. Zhang K, Mao X, Fang Q, Jin Y, Cheng B, Xie G, Li H, Yu L, Zhu T, Wang H, Liu X, Zhang Y, Jin Y, Zhang N, Lou T, Fang XM. Impaired long-term quality of life in survivors of severe sepsis : Chinese multicenter study over 6 years.//Anaesthesist. 2013 Dec;62(12):995-1002. doi: 10.1007/s00101-013-2257-8

428. Granja C, Dias C, Costa-Pereira A, Sarmento A. Quality of life of survivors from severe sepsis and septic shock may be similar to that of others who survive critical illness.Crit Care. 2004 Apr;8(2):R91-8. doi: 10.1186/cc2818. Epub 2004 Feb 20

429. Ya-Xiao Su, Lei Xu, Xin-Jing Gao, Zhi-Yong Wang , Xing Lu, Cheng-Fen Yin. Long-term quality of life after sepsis and predictors of quality of life in survivors with sepsis // Chinese Journal of Traumatology/ Volume 21, Issue 4, August 2018, Pages 216-223/ https://doi.org/10.1016/j.cjtee.2018.05.001

430. Sakai Y., Yamamoto S., Karasawa T., Sato M., Nitta K. et al. Effects of early rehabilitation in sepsis patients by a specialized physical therapist in an emergency center on the return to activities of daily living independence: A retrospective cohort study// Plos One. – 2022; 17(3): e0266348. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0266348

431. Белкин А.А., Алашеев А.М., В.А. Белкин и др. Реабилитация в отделении реанимации и интенсивной терапии (РеабИТ). Методические рекомендации Союза реабилитологов России и Федерации анестезиологов и реаниматологов//Вестник интенсивной терапии им. Салтанова.- 2022.-№2. С.7-40, https://doi.org/10.21320/1818-474X-2022-2-7-40

432. Anekwe D. E., Biswas S., Bussières A., Spahija J. Early rehabilitation reduces the likelihood of developing intensive care unit-acquired weakness: a systematic review and meta-analysis. Physiotherapy. 2020; 107: 1–10. DOI: 10.1016/j.physio.2019.12.004

433. Connolly B., Salisbury L., O'Neill B., et al. Exercise rehabilitation following intensive care unit discharge for recovery from critical illness: executive summary of a Cochrane Collaboration systematic review. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2016; 7(5): 520–6. DOI: 10.1002/ jcsm.12146

434. Brissie M. A., Zomorodi M., Soares-Sardinha S., Jordan J. D. Development of a neuro early mobilisation protocol for use in a neuroscience intensive care unit. Intensive Crit Care Nurs. 2017; 42: 30–5. DOI: 10.1016/j.iccn.2017.03.007 , Mezidi M., Guérin C. Effects of patient positioning on respiratory mechanics in mechanically ventilated ICU patients. Ann Transl Med. 2018; 6(19): 384. DOI: 10.21037/atm.2018.05.50

435. Vorona S., Sabatini U., Al-Maqbali S., et al. Inspiratory Muscle Rehabilitation in Critically Ill Adults. A Systematic Review and Meta-Analysis. Ann Am Thorac Soc. 2018; 15(6): 735–744. DOI: 10.1513/ AnnalsATS.201712-961OC

436. Gonzáles A. I., Vieira D. S.R., Bündchen D. C., et al. Safety criteria to start early mobilization in intensive care units. Systematic review. Rev Bras Ter Intensiva. 2018; 29(4): 509–19. DOI: 10.5935/0103-507x.20170076

437. Nydahl P., Sricharoenchai T., Chandra S., et al. Safety of Patient Mobilization and Rehabilitation in the Intensive Care Unit. Systematic Review with Meta-Analysis. Ann Am Thorac Soc. 2017; 14(5): 766– 77. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201611-

843SR
438. Приказ Минздрава РФ от 31 июля 2020 г. №788Н «Об утверждении порядка организации медицинской реабилитации взрослых» URL: https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/ 74581688/
439. Сергеев А.Н., Морозов А.М., Аскеров Э.М. и др. Методы локальной антимикробной профилактики инфекции области хирургического вмешательства Казанский мед. ж. 2020; 101 (2): 243–248. DOI: 10.17816/ KMJ2020-243
440. Брико Н.И., Божкова С.А., Брусина Е.Б., Жедаева М.В., Зубарева Н.А., Зуева Л.П., Иванова Е.Б., Казачек Я.В., Квашнина Д.В., Ковалишена О.В., Кузьменко С.А., Павлов В.В., Пасечник И.Н., Попов Д.А., Цигельник А.М., Цой Е.Р., Шмакова М.А., Шубняков И.И., Яковлев С.В. Профилактика инфекций области хирургического вмеша-тельства. Клинические рекомендации. – Н. Новгород: Изд-во «Ремедиум Приволжье», 2018. – 72 с.
441. Mohr N.M., Wessman B.T., Bassin B. et al. Boarding of critically ill patients in the emergency department// Crit Care Med. -2020; 48(8):1180–1187
442. Cardoso L.T., Grion C.M., Matsuo T. et al. Impact of delayed admission to intensive care units on mortality of critically ill patients: a cohort study// Crit Care. -2011; 15(1):R28
443. Groenland C.N.L., Termorshuizen F., Rietdijk W.J.R. et al. emergency department to icu time is associated with hospital mortality: a registry analysis of 14,788 patients from six University Hospitals in The Netherlands// Crit Care Med. -2019; 47(11):1564–1571
444. Harris S., Singer M., Sanderson C. et al. Impact on mortality of prompt admission to critical care for deteriorating ward patients: an instrumental variable analysis using critical care bed strain//Intensive Care Med. -2018; 44(5):606–615
445. Heffner A.C., Horton J.M., Marchick M.R. et al. (2010) Etiology of illness in patients with severe sepsis admitted to the hospital from the emergency department. Clin Infect Dis 50(6):814–820
446. Tidswell R, Parker T, Brealey D, et al (2020) Sepsis–the broken code how accurately is sepsis being diagnosed? J Infect 81(6):e31–e32
447. Klein Klouwenberg PM, Cremer OL, van Vught LA et al (2015) Likelihoodof infection in patients with presumed sepsis at the time of intensive care unit admission: a cohort study. Crit Care 19:319
448. Levin PD, Idrees S, Sprung CL et al (2012) Antimicrobial use in the ICU: indications and accuracy—an observational trial. J Hosp Med 7(9):672–678
449 Rybak M.J., Le J., Lodise T.P., Levine D.P., Bradley J.S., et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. Americal Journal Health-System Pharmacology. 2020;77:835-864
450 Hanai Y., Takahashi Y., Niwa T., Mayumi T., et.al. Clinical practice guidelines for therapeutic drug monitoring of teicoplanin: a consensus review by the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of Therapeutic Drug

Monitoring. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2022; 77(4): 869–879
451 Wilcox M.H., Tack K.J., Bouza E., et al. Complicated skin and skin-structure infections and catheter-related bloodstream infections: noninferiority of linezolid in a phase 3 study. Clin Infect Dis. 2009; 48(2): 203-212.
452 Cosimi R.A., Beik N., Kubiak D.W., Johnson J.A. Ceftaroline for Severe Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Infections: A Systematic Review. Open Forum Infect Dis. 2017; 4(2): ofx084
453 Jones T.W., Jun A.H., Michal J.L., Olney W.J. High-dose daptomycin and clinical applications. Ann Pharmacother. 2021; 55(11): 1363–1378
454 Liapikou A., Dimakou K., Toumbis M. Telavancin in the treatment of Staphylococcus aureus hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: clinical evidence and experience. Ther Adv Respir Dis. 2016; 10(4): 368–378
455 Gutiérrez-Gutiérrez B., Bonomo R.A., Carmeli Y., Paterson D.L., et.al. Ertapenem for the treatment of bloodstream infections due to ESBL-producing Enterobacteriaceae: a multinational pre-registered cohort study. J Antimicrob Chemother. 2016; 71(6): 1672–1680
456 Bader J.C., Lakota E.A., Dale G.E., Sader H.S., et.al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic evaluation of ertapenem for patients with hospital-acquired or ventilator-associated bacterial pneumonia. Antimicrob Agents Chemother. 2019; 63(6): e00318-19
457 Kothekar A.T., Divatia J.V., Myatra S.N., Patil A., et al. Clinical pharmacokinetics of 3-h extended infusion of meropenem in adult patients with severe sepsis and septic shock: Implications for empirical therapy against gram-negative bacteria. Ann. Intensive Care. 2020; 10 (1): 4.
458 Hsaiky L., Murray K. P., Kokoska L., Desai N., Cha R. Standard versus prolonged doripenem infusion for treatment of gram-negative infections. Ann. Pharmacother. 2013; 47 (7-8): 999–1006
459 Sakka S.G., Glauner A.K., Bulitta J.B., Kinzig-Schippers M., et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of continuous versus short-term infusion of imipenem-cilastatin in critically ill patients in a randomized, controlled trial. Antimicrob. Agents Chemother. 2007; 51(9): 3304–3310
460 Paul M., Carrara E., Retamar P., Tangd T., et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli. Clinical Microbiology and Infection. 2022; 28(4): 521-547
461 Hansen M., Christrup L.L., Jarløv J.O., Kampmann J.P., Bonde J. Gentamicin dosing in critically ill patients. Acta Anaesthesiol Scand. 2001; 45(6): 734-40
462 Dimopoulos G., Koulenti D., Parker S.L., Roberts J.A., Arvaniti K., Poulakou G. Intravenous fosfomycin for the treatment of multidrug-resistant pathogens: what is the evidence on dosing regimens? Expert Rev Anti Infect Ther. 2019; 17(3): 201-210
463 Gutiérrez-Gutiérrez B., Bonomo R.A., Carmeli Y., Paterson D.L., et.al. Ertapenem for the treatment of bloodstream infections due to ESBL-producing Enterobacteriaceae: a multinational pre-registered cohort study. J Antimicrob Chemother. 2016; 71(6): 1672–1680

464 De Pascale G., Montini L.,1 Pennisi M.A., Bernini V., Maviglia R., et al. High dose tigecycline in critically ill patients with severe infections due to multidrug-resistant bacteria. Crit Care. 2014; 18(3): R90

465 Tamma P.D., Aitken S.L., Bonomo R.A., Mathers A.J., van Duin D., Clancy C.J. Infectious Diseases Society of America 2022 Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum β-lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and Pseudomonas aeruginosa with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-P. aeruginosa). Clin Infect Dis. 2022; 75(2): 187–212

466 Tsuji B.T., Pogue J.M., Zavascki A.P., Paul M., et al. International Consensus Guidelines for the Optimal Use of the Polymyxins: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Anti-infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP). Pharmacotherapy. 2019; 39(1): 10–39

467 de Montmollin E., Bouadma L., Gault N., Mourvillier B., Mariotte E., et al. Predictors of insufficient amikacin peak concentration in critically ill patients receiving a 25 mg/kg total body weight regimen. Intensive Care Med. 2014; 40(7): 998-1005

468 Teasdale G.M., Jennett B.Assessment of coma and impaired consciousness: A practical scale. Lancet, 1974

469 Griffith D.C., Morgan E.E., Dudley M.N., Loutit J.S. Phase 1 Study of the safety, tolerability, and pharmacokinetics of biapenem in healthy adult subjects. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2021; 65(5): 10.1128/aac.02612-20

470 Pei G., Yin W., Zhang Y., Wang T., Mao Y., Sun Y. Efficacy and safety of biapenem in treatment of infectious disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Chemother. 2016; 28(1): 28-36.

471 Яковлев С.В., Суворова М.П., Быков А. О., и соавт. Открытое, многоцентровое, наблюдательное исследование применения антибиотика цефепим/сульбактам (Максиктам®-АФ) у пациентов с абдоминальной инфекцией или нозокомиальной пневмонией или пневмонией, ассоциированной с ИВЛ (исследование МАКСИ-2019). Антибиотики и химиотерапия. 2021. 65 (11-12): 49-58.

472 Lewis PO, Heil EL, Covert KL, Cluck DB. Treatment strategies for persistent methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteraemia. J Clin Pharm Ther. 2018 Oct;43(5):614-625. doi: 10.1111/jcpt.12743. Epub 2018 Jul 12. PMID: 30003555.

473 Kullar R. et al. When sepsis persists: a review of MRSA bacteraemia salvage therapy //Journal of Antimicrobial Chemotherapy. – 2016. – Т. 71. – №. 3. – С. 576-586.

474 Mirea L. et al. Continuous administration of corticosteroids in septic shock can reduce risk of hypernatremia //Critical Care. – 2014. – Т. 18. – С. 1-182.)

475 Nascimento B, Rizoli S, Rubenfeld G, Fukushima R, Ahmed N, Nathens A, Lin Y, Callum J. Cryoprecipitate transfusion: assessing appropriateness and dosing in trauma. Transfus Med. 2011 Dec;21(6):394-401. doi: 10.1111/j.1365-3148.2011.01098.x. Epub 2011 Aug 18. PMID: 21851429.

476 Галстян Г.М., Берковский А.Л., Журавлев В.В., Полохов Д.М., Савченко В.Г. Нужны ли в России препараты фибриногена? // Анестезиология и реаниматология. - 2014. - №3. - С. 49-59

477 Reignier J, Boisramé-Helms J, Brisard L, et al; NUTRIREA-2. Trial Investigators; Clinical Research in Intensive Care and Sepsis (CRICS) group: Enteral versus parenteral early nutrition in ventilated adults with shock: A randomised, controlled, multicentre, open-label, parallel-group study (NUTRIREA-2). Lancet 2018; 391:133–143

478 Dimopoulos G., Koulenti D., Parker S.L., Roberts J.A., Arvaniti K., Poulakou G. Intravenous fosfomycin for the treatment of multidrug-resistant pathogens: what is the evidence on dosing regimens? Expert Rev Anti Infect Ther. 2019; 17(3): 201-210

## Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

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

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

**Гусаров В.Г. (Москва) –** д.м.н., доцент, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии, главный врач стационара ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, член Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)

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

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

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

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

в чрезвычайных ситуациях ИУВ, главный анестезиолог-реаниматолог ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

**Зубарева Н.А. (Пермь)** – д.м.н., профессор, сопредседатель секции «Периоперационная медицина» Российского общества хирургов, член Российской ассоциации специалистов по хирургическим инфекциям (РАСХИ), председатель Пермского регионального отделения Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), член Совета экспертов Российского Сепсис-форума, профессор кафедры общей хирургии №1 ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России

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

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

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

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

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

**Попов Д.А. (Москва)** – д.м.н., профессор РАН, член Президиума правления межрегиональной общественной организации «Альянс клинических химиотерапевтов и

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

**Ревишвили А.Ш. (Москва)** - д.м.н., профессор, академик РАН, Главный внештатный специалист хирург и эндоскопист МЗ РФ, Вице-президент Российского общества хирургов, Директор Национального медицинского исследовательского центра хирургии имени А. В. Вишневского

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

**Руднов В.А. (Екатеринбург) –** д.м.н., профессор, вице-президент Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), председатель Совета экспертов Российского Сепсис-форума, член Координационного совета Российской некоммерческой организации «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов», заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и токсикологии Уральского государственного медицинского университета.

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

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

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

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

**Шабунин А.В. (Москва)** - д.м.н., профессор, академик РАН, Президент Российского общества хирургов главный хирург и эндоскопист Департамента здравоохранения Москвы, заведующий кафедрой хирургии РМАНПО МЗ РФ, главный врач ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С. П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы»

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

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

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

## Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Разработка данных клинических рекомендаций произведена в несколько этапов. Сначала группа специалистов разного профиля, занимающихся проблемой лечения тяжелых инфекций, по инициативе общественной организации «Российский Сепсис-форум», подготовила пробный вариант рекомендаций, учитывающий основные положения вышедших в 2021 г. международных клинических рекомендаций по лечению сепсиса SSC-2021 (Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock) [111], а также отечественных междисциплинарных методических рекомендаций «Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов» (обновление 2022 г.) [65]. Проект был одобрен Координационным советом «Ассоциации анестезиологов-реаниматологов», заседание которого состоялось в рамках 4-го Конгресса «Актуальные вопросы медицины критических состояний» (май 2022 г.) и поддержан президиумом Российского общества хирургов, после чего была сформирована междисциплинарная рабочая группа для его доработки из числа экспертов - членов различных общественных организаций: «Российского общества хирургов», «Ассоциации анестезиологов-реаниматологов», «Российского Сепсис-форума», «Российской Ассоциации специалистов по лечению хирургических инфекций» (РАСХИ), «Межрегиональной Ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии», Межрегиональной общественной организации «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», Российского общества скорой медицинской помощи. Итогом работы группы явился проект клинических рекомендаций, который 1.07.22 г. был размещен для общественного обсуждения на сайтах «Российского общества хирургов», «Ассоциации анестезиологов-реаниматологов», «Российского сепсис-форума» и «Межрегиональной Ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии». Предложения по его коррекции принимались до 22.08.22 г. и затем были учтены при окончательной редакции документа. С учетом активного подключения к обсуждению проекта представителей «Национальной ассоциации специалистов по тромбозам, клинической гемостазиологии и гемореологии», она была добавлена в число общественных организаций – разработчиков клинических рекомендаций. Утверждение окончательного варианта рекомендаций проведено сначала на заседании рабочей группы, готовившей документ (дистанционно), а затем всеми общественными организациями, принимавшими участие в их разработке.

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

основании методологического качества клинических исследований и согласованности результатов клинических исследований.

Целевая аудитория данных рекомендаций:

- врач-анестезиолог-реаниматолог
- врач-инфекционист
- врач- клинический фармаколог
- врач-медицинский микробиолог
- врач-нейрохирург
- врач-нефролог
- врач-сердечно-сосудистый хирург
- врач скорой медицинской помощи
- врач-торакальный хирург
- врач-трансфузиолог
- врач-травматолог-ортопед
- врач-уролог
- врач-хирург
- врач-челюстно-лицевой хирург

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

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

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

| УДД | Расшифровка |
|---|---|
| 1 | Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа |
| 2 | Отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна (помимо РКИ) с применением мета-анализа |
| 3 | Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования |
| 4 | Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль» |
| 5 | Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов |

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

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

**Порядок обновления клинических рекомендаций.**

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации сепсиса.

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

**Приложение А.3.1. Заболевания, требующие контроля источника инфекции и визуализации**

| Анатомическая локализация | Диагноз | Методы визуализации | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Рентгенография | УЗИ | КТ | МРТ |
| Голова и шея | Абсцесс мозга/ менингоэнцефалит | | | +* | +* менингоэнце-фалит |
| | Флегмона шеи/ нисходящий медиастинит | | + | +* | |
| Грудная полость | Эмпиема плевры | + | + | +* | |
| | Медиастинит | | | +* | + |
| | Инфекционный эндокардит | | +** | | |
| Брюшная полость | Перфорация ЖКТ/ перитонит | + | + | +* | |
| | Холецистит/холангит | | + | +* | + МРТ холангиография |
| Забрюшинное пространство | Инфицированный панкреонекроз | | + | + | |
| | Обструктивные инфекции мочевыводящих путей | + | + | +* | |
| Кожа и мягкие ткани | Некротические инфекции кожи и мягких тканей | | + | +* | |

Примечание: * КТ с контрастированием

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

**Приложение А.3.2. Базовый перечень парентеральных форм антибактериальных и противогрибковых препаратов системного действия «круглосуточной доступности» для крупного многопрофильного стационара**

| Препарат | Критичность круглосуточной доступности | Основные целевые микроорганизмы |
|---|---|---|
| **Антибактериальные препараты системного действия (коды болезней по МКБ-10 А40-А41)** | | |
| Азтреонам | Критично | Enterobacterales, продуцирующие металло-карбапенемазы (NDM), *P. aeruginosa*, продуцирующие металло-карбапенемазы (NDM) |
| Ампициллин** | Желательно | *Enterococcus faecalis, Streptococcus* spp. (включая *S.pneumoniae*) |
| Амоксициллин+ [Клавулановая кислота]** | Критично | *Streptococcus* spp. (включая *S.pneumoniae*), *S.aureus* (MSSA), *E.coli* (не-БЛРС), анаэробы (кроме *C.difficile*) |
| Амикацин** или Гентамицин** | Желательно | Enterobacterales, *P. aeruginosa, Acinetobacter* spp. |
| Азитромицин** или Кларитромицин ** | Критично | *L.pneumophila* |
| Ванкомицин** | Критично | *Staphylococcus* spp. (включая MRSA и MRSE), *Enterococcus* spp. (кроме VRE), *Streptococcus* spp. (включая пенициллинорезистентные *S.pneumoniae*), *C.difficile* |
| Даптомицин** | Желательно | *Staphylococcus* spp. (включая MRSA и MRSE), *Enterococcus* spp. (только при применении повышенных доз), *Streptococcus* spp. (кроме *S.pneumoniae*) |
| Карбапенем (Эртапенем** или Биапенем, или Имипенем+Циластатин **, или Меропенем **, или Дорипенем) | Критично | Enterobacterales (карбапенем-чувствительные), *P. aeruginosa* (карбапенем-чувствительные), *Acinetobacter* spp. (карбапенем-чувствительные), *S.aureus* (MSSA), *Streptococcus* spp. (включая *S.pneumoniae*), анаэробы (кроме *C.difficile*) |
| Сульфаметоксазол + | Желательно | *Staphylococcus* spp. (включая MRSA и MRSE), *Acinetobacter* spp., *S.maltophilia*, *P.jirovecii* |

| | | |
|---|---|---|
| Триметоприм** | | |
| Левофлоксацин** или Моксифлоксацин** и Ципрофлоксацин** | Критично | Ципрофлоксацин** – Enterobacterales, *P. aeruginosa, Acinetobacter* spp.<br>Левофлоксацин** - Enterobacterales, *P. aeruginosa, Acinetobacter* spp., *Streptococcus* spp. (включая пенициллинорезистентные *S.pneumoniae*), *S.aureus* (MSSA)<br>Моксифлоксацин** - Enterobacterales, *Streptococcus* spp. (включая пенициллинорезистентные *S.pneumoniae*), *S.aureus* (MSSA) |
| Линезолид** | Критично | *Staphylococcus* spp. (включая MRSA и MRSE), *Enterococcus* spp. (включая VRE), *Streptococcus* spp. (включая пенициллинорезистентные *S.pneumoniae*) |
| Метронидазол** | Критично | Анаэробы (включая *C.difficile*) |
| Полимиксины (Полимиксин B** и Колистиметат) | Критично | *Acinetobacter* spp. (включая карбапенеморезистентные), *P. aeruginosa*. (включая карбапенеморезистентные), Enterobacterales (включая карбапенеморезистентные) |
| Тигециклин** | Желательно | *E.coli*, *Acinetobacter* spp., *Staphylococcus* spp. (включая MRSA и MRSE), *Enterococcus* spp. (включая VRE) |
| Сульбактам или комбинации пенициллинов и цефалоспоринов с сульбактамом (Ампициллин+[Сульбактам]** или Цефепим+[Сульбактам или Цефоперазон+[Сульбактам]** или Цефотаксим+[Сульбактам]) | Критично | *Acinetobacter* spp. (антивость в отношении других микроорганизмов зависит от β-лактамного компонента) |
| Фосфомицин** | Желательно | Вариабельная активность в отношении Enterobacterales, *P. aeruginosa, Staphylococcus* spp. |
| Цефазолин** | Критично | *Staphylococcus* spp. (кроме MRSA/MRSE), *Streptococcus* spp. (кроме *S.pneumoniae*), *E.coli* (не-БЛРС) |
| Цефтриаксон** (Код АТХ: | Критично | *Streptococcus* spp. (включая *S.pneumoniae*), |

| | | |
|---|---|---|
| J01DD04) или Цефотаксим** (Код АТХ: J01DD01) | | Enterobacterales (не-БЛРС) |
| Цефтазидим** (Код АТХ: J01XX01) или Цефепим** (Код АТХ: J01XX01) | Критично | Цефтазидим** - Enterobacterales (не-БЛРС), *P. aeruginosa*<br>Цефепим** - Enterobacterales (не-БЛРС), *P. aeruginosa, Staphylococcus* spp. (кроме MRSA/MRSE), *Streptococcus* spp. (включая *S.pneumoniae*) |
| Цефтазидим+[Авибактам]** (Код АТХ: J01DD52) | Критично | Enterobacterales (включая карбапенеморезистентные), *P. aeruginosa* |
| Цефтаролина фосамил** (Код АТХ: J01DI02) | Желательно | *Streptococcus* spp. (включая пенициллинорезистентные *S.pneumoniae*), *S.aureus* (включая MRSA), Enterobacterales (не-БЛРС) |
| Цефтолозан+[Тазобактам]** (Код АТХ: J01DI54) | Желательно | *P. aeruginosa,* Enterobacterales (не-БЛРС) |
| **Противогрибковые препараты системного действия (код болезни по МКБ-10 B37.7)** | | |
| Вориконазол** (Код АТХ: J02AC03) или Изавуконазол (Код АТХ: J02AC05) | Желательно | *Aspergillus* spp.<br>чувствительные к вориконазолу** *Candida* spp, |
| Флуконазол** (Код АТХ: J02AC01) | Критично | *C.albicans* и другие чувствительные к флуконазолу** *Candida* spp |
| Эхинокандин (Анидулафунгин (Код АТХ: J02AX06) или Каспофунгин** (Код АТХ: J02AX04), или Микафунгин** (Код АТХ: J02AX05)) | Критично | *Candida* spp. |

**Приложение А.3.3. Факторы риска резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам**

***Факторы риска инфекции, вызванных энтеробактериями- продуцентами БЛРС:***

- ✓ госпитализация в течение предшествующих 3 месяцев или текущая госпитализация;
- ✓ прием антибактериальных препаратов системного действия (цефалоспорины 3-го поколения, цефалоспорины 4-го поколения, фторхинолоны) по любому поводу в течение предшествующих 3 месяцев;
- ✓ пребывание в учреждениях длительного ухода (дом престарелых, дом ребенка, хоспис);
- ✓ гемодиализ;
- ✓ коморбидность: сахарный диабет, цирроз печени, хроническая болезнь почек;

***Факторы риска инфекций, вызванных MRSA:***

- ✓ высокая распространенность MRSA в отделении, где находится пациент;
- ✓ предшествующая (в течение 3 месяцев) госпитализация с выполнением хирургических вмешательств и инвазивных процедур (особенно с имплантацией искусственных материалов и/или устройств);
- ✓ прием антибактериальных препаратов системного действия с широким спектром (фторхинолоны, в меньшей степени цефалоспорины 3-го поколения, цефалоспорины 4-го поколения) по любому поводу в течение предшествующих 3 месяцев;
- ✓ наличие внутрисосудистого катетера;
- ✓ назальное носительство MRSA;
- ✓ в/в наркомания;
- ✓ наличие трофических язв или пролежней.

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

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

***Факторы риска инфекций, вызванных карбапенеморезистентными энтеробактериями:***

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

**Приложение А.3.4. Схемы антимикробной терапии инфекций, вызванных MRSA (коды болезней по МКБ-10 А40-А41)**

| | МНН | Рекомендуемые дозы АМП | Условия применения (**УП**) и примечания |
|---|---|---|---|
| | Ванкомицин** | 1,0 г х 2 р/сут. в/в в течение 1 ч. | **УП.** При МПК ванкомицина** ≤ 1 мг/л – имеются данные о преимуществе модифицированного режима дозирования - нагрузочная доза 25–30 мг/кг, затем 15–20 мг/кг с интервалом 8-12 часов.<br>При МПК ванкомицина** ≥ 1 мг/л применение ванкомицина** не рекомендовано.<br>**Прим.** Оптимальным способом оптимизации режима дозирования ванкомицина** является его коррекция на основании терапевтического лекарственного мониторинга.<br>Не рекомендован при инфекциях, вызванных MRSA [61, 449]. |
| | Тейкопланин | 400 мг каждые 12 часов для первых трех доз, затем 400 мг в/в 1 р/сут. | **Прим.** По литературным данным, профиль безопасности тейкопланина более благоприятный, чем у ванкомицина**. Возможно не только в/в, но и в/м введение [61, 450]. |
| | #Линезолид** | 600 мг х 2 р/сут. в/в | **Прим.** Применение при наличии бактериемии и инфекционного эндокардита не оптимально [61, 451]. |
| | #Цефтаролина фосамил** | 600 мг х 2 р/сут. в/в в течение 1 ч. | **Прим.** При имеющейся при сепсисе пневмонии, вызванной MRSA, предлагается вводить по 600 мг 3 раза в сутки [61, 452]. |
| | #Даптомицин** | 6 мг/кг х 1 р/сут. в/в струйно в течение двух минут или в/в инфузия в течение 30 мин. | **Прим.** Имеются данные, что при наличии бактериемии и бактериального эндокардита результаты лечения можно улучшить за счет увеличения дозы до 8-10 мг/кг/сут. При бактериальных эндокардитах, ассоциированных с имплантацией внутрисердечных устройств, возможна комбинация с цефтаролином [61, 453]. |
| | #Телаванцин** | 10 мг /кг х 1 р/сут. в/в в течение 1 ч. | **Прим.** Не рекомендуется при клиренсе креатинина < 50 мл/мин в виду риска нефротоксичности [61, 454]. |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | #Тигециклин** | Первая нагрузочная доза 100 мг в/в в течение 1 ч., затем по 50 мг х 2 р/сут. в/в в течение 1 ч. | **Прим.** Возможно применение в виде монотерапии при смешанных инфекциях, вызванных MRSA и грамотрицательными микроорганизмами, чувствительными к тигециклину** (при наличии других терапевтических опций не назначать при наличии пневмонии, бактериемии и инфекции мочевыводящих путей) [61]. |

**Приложение А.3.5. Схемы антимикробной терапии инфекций, вызванных полирезистентными грам (-) возбудителями (коды болезней по МКБ-10 А40-А41)**

| | | | |
|---|---|---|---|
| Инфекции, вызванные полирезистентными штаммами Enterobacterales | | | |
| | *Klebsiella pneumoniae,* продуцирующие β-лактамазы расширенного спектра действия (БЛРС) | | |
| | МНН | Рекомендуемые дозы АМП | Условия применения (**УП**) и примечания |
| Базовые препараты | | | |
| | Эртапенем** | 1 г х 1 р/сут в/в | **Прим.** Более высокий риск устойчивости по сравнению с другими карбапенемами. Предпочтительно использование других карбапенемов.<br>Имеются данные о потенциальном преимуществе более высокого режима дозирования - 1 г х 2 р/сут в/в [61, 455, 456]. |
| | Меропенем** | 1 г х 3 р/сут. | **Прим.** Обосновано применение в монотерапии.<br>Имеются данные о потенциально лучшем эффекте при использовании в виде 2 г в/в инфузия в течение 3 часов х 3 р/сут. (в первые сутки непосредственно перед первой инфузией введение нагрузочной дозы 2 г в/в болюсно) [61, 111, 457]. |
| | Дорипенем | 1 г х 3 р/сут. в/в | **Прим.** Имеются данные о большей целесообразности введения в виде продленной инфузии (в течение 4 часов, в первые сутки непосредственно перед первой инфузией введение нагрузочной дозы 1 г в/в болюсно) [61, 458].<br>Обосновано применение в монотерапии. |
| | Имипенем+Циластатин** | 0,5-1 г х 4 р/сут. в/в | **Прим.** Имеются данные о предпочтительности режима дозирования в виде 1 г х 4 р/сут в/в [459]. Обосновано применение в монотерапии [61]. |
| | Биапенем | 0,6 г х 2 р/сут. в/в | **Прим.** Обосновано применение в монотерапии. При нозокомиальной пневмонии и перитоните, как причинах сепсиса, предлагается рассматривать возможность увеличения кратности дозирования до 3-х раз [61, 469, 470]. |
| | #Тигециклин** | Первая нагрузочная доза | **Прим.** Препарат для альтернативного выбора при невозможности использования бета-лакактамных антибиотиков. |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | 100 мг в/в в течение 1 ч., затем по 50 мг х 2 р/сут. в/в в течение 1 ч. | Не рекомендуется использовать в указанном режиме дозирования при наличии пневмонии, бактериемии, инфекций мочевых путей.<br>Возможно применение в монотерапии при известной чувствительности возбудителя [61, 464]. |
| | #Цефепим+[Сульбактам] | 1-2 г х 3 р/сут. в/в или в/м | **Прим.** Большинство штаммов *K. pneumoniae* устойчиво. Использовать только при известной чувствительности к пиперациллину+[тазобактаму] или цефтолозану+[тазобактаму]** [61, 471]. |
| Антибактериальные препараты системного действия[1] | | | |
| | #Амикацин** | 15-20 мг/кг х 1 р/сут. в/в | **Прим.** Применяется совместно с одним из «базовых» препаратов.<br>Применение в монотерапии возможно только при инфекциях мочевых путей (при известной чувствительности к препарату) [61, 460]. |
| | #Гентамицин** | 2,5 мг/кг х 2 р/сут. в/в | **Прим.** Применяется совместно с одним из «базовых» препаратов.<br>Применение в монотерапии возможно только при инфекциях мочевых путей (при известной чувствительности к препарату).<br>Имеются данные о наибольшей эффективности режима дозирования – 5-7 мг/кг х 1 р/сут. [61, 461]. |
| | Фосфомицин** | 4 г в/в инфузия в течение 1 часа х 4 р/сут. | **Прим.** Для повышения эффективности предлагается рассмотреть возможно применение более высокого режима дозирования: 6 г в/в инфузия в течение 1 часа х 4 р/сут. под контролем уровня $Na^+$ крови (с осторожностью у пациентов с сердечной недостаточностью, ОПП и ХБП) [462]<br>Использовать в комбинации с одним из базовых препаратов [61]. |
| *Escherichia coli*, продуцирующие β-лактамазы расширенного спектра действия (БЛРС) | | | |
| | МНН | Рекомендуемые дозы АМП | Условия применения (УП) и примечания |
| Базовые препараты | | | |
| | Эртапенем** | 1 г х 1 р/сут. в/в | **Прим.** Более высокий риск устойчивости по сравнению с другими карбапенемами. Предпочтительно использование других карбапенемов.<br>Обосновано применение в монотерапии.<br>Имеются сведения о возможности |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | использования режима дозирования: 1 г х 2 р/сут в/в [61, 456, 463]. |
| | #Цефепим +[Сульбактам] | 1-2 г х 3 р/сут. в/в или в/м | **Прим.** Использовать только в случае известной чувствительности возбудителя к пиперациллину+[тазобактаму] или при невозможности назначения карбапенемов Обосновано применение в монотерапии [61, 471]. |
| | Пиперациллин +[Тазобактам] | 12-18 г (по пиперациллину) в сут в 3-4 введения в/в | **Прим.** Уступает по эффективности карбапенемам при лечении инфекций, вызванных БЛРС-продуцентами [61, 460]. |
| | Меропенем** | 1 г х 3 р/сут. | **Прим.** Обосновано применение в монотерапии.<br>Предпочтительный режим дозирования - 2 г в/в инфузия в течение 3 часов х 3 р/сут. (в первые сутки непосредственно перед первой инфузией введение нагрузочной дозы 2 г в/в болюсно) [61, 457, 111]. |
| | Дорипенем | 0,5-1 г х 3 р/сут. в/в | **Прим.** Предпочтительно 1 г 3 р/сут. введение в виде продленной инфузии (в течение 4 часов, в первые сутки непосредственно перед первой инфузией введение нагрузочной дозы 1 г в/в болюсно) [61, 458].<br>Обосновано применение в монотерапии. |
| | Имипенем+[Циластатин]** | 0,5-1 г х 4 р/сут. в/в | **Прим.** Предпочтительный режим дозирования 1 г х 4 р/сут. в/в [459].<br>Обосновано применение в монотерапии [61]. |
| | Биапенем | 0,6 г х 2 р/сут. в/в | Обосновано применение в монотерапии [61, 460]. |
| | #Тигециклин** | Первая нагрузочная доза 100 мг в/в в течение 1 ч., затем по 50 мг х 2 р/сут. в/в в течение 1 ч. | **УП.** При интраабдоминальных инфекциях и инфекциях кожи и мягких тканей возможно применение в монотерапии. В остальных случаях – в составе комбинированной терапии [61].<br>**Прим.** Имеются литературные данные о преимуществе применения более высоких доз: первая нагрузочная доза 200 мг, затем 100 мг х 2 р/сут [464]. |
| Антибактриальные препараты системного действия[1] | | | |
| | Амикацин** | 7,5 мг/кг х 2 р/сут. в/в в течение 30 | **Прим.** Предпочтительный режим дозирования – 20-30 мг/кг х 1 р/сут. в/в в течение 30 мин [61]. Избегать одновременного назначения с |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | мин. | полимиксином B** и колистиметатом натрия ввиду увеличения риска нефротоксичности [61].<br>Возможно применение в монотерапии при инфекциях мочевых путей (при известной чувствительности к препарату) [61, 460] |
| | #Гентамицин** | 2,5 мг/кг х 2 р/сут. в/в | **Прим.** Избегать одновременного назначения с полимиксином B** и колистиметатом натрия ввиду увеличения риска нефротоксичности [61].<br>Возможно применение в монотерапии при инфекциях мочевых путей (при известной чувствительности к препарату) Имеются данные о наибольшей эффективности режима дозирования – 5-7 мг/кг х 1 р/сут. [61, 461]. |
| | Фосфомицин** | 4 г в/в инфузия в течение 1 часа х 4 р/сут. | **Прим.** Возможно применение высоких доз: 6 г в/в инфузия в течение 1 часа х 4 р/сут. под контролем уровня $Na^+$ крови (с осторожностью у- пациентов с сердечной недостаточностью, ОПП и ХБП) [462].<br>Использовать только в комбинации с одним из базовых препаратов [61, 462, 478]. |
| Карбапенеморезистентные штаммы* Enterobacterales *(Klebsiella* spp.*, Escherichia coli, Enterobacter* spp. и др.) | | | |
| | МНН | Рекомендуемые дозы АМП | Условия применения (УП) и примечания |
| **Базовые антибактериальные препараты системного действия** | | | |
| | Цефтазидим+[Авибактам]** | 2,5 г х 3 р/сут. в/в в виде инфузии объемом 100 мл с постоянной скоростью в течение 120 мин. | **УП.** При инфекциях, вызванных Enterobacterales, продуцирующими карбапенемазы типов KPC и/или OXA-48. В случае сочетанной продукции KPC и/или OXA-48 + MBL показана комбинированная терапия цефтазидим+[авибактам]**+азтреонам [61, 465]. |
| | #Тигециклин** | Первая нагрузочная доза 100 мг в/в в течение 1 ч., затем по 50 мг х 2 р/сут. в/в в течение 1 ч. | **УП.** При интраабдоминальных инфекциях и инфекциях кожи и мягких тканей возможно применение в монотерапии. В остальных случаях – в составе комбинированной терапии [61].<br>**Прим.** Имеются литературные данные о преимуществе применения более высоких доз: первая нагрузочная доза 200 мг, затем 100 мг х 2 р/сут [464]. |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | #Меропенем** | 2 г в/в инфузия в течение 3 часов х 3 р/сут. (в первые сутки непосредственно перед первой инфузией введение нагрузочной дозы 2 г в/в болюсно). | **УП.** Возможно применение при устойчивости к эртапенему** и имипенему при сохраненной чувствительности к меропенему** [61, 465]. |
| | Дорипенем | 1 г х 3 р/сут. в/в | **УП.** Возможно применение при устойчивости к эртапенему** и имипенему при сохраненной чувствительности к дорипинему (или меропенему** [61]. |
| | Имипенем+[Циластатин]** | 0,5 г 4 р/сут. в/в. | **УП.** Возможно применение при устойчивости к эртапенему** и меропенему** при сохраненной чувствительности к имипенему [61, 465]. |
| Антибактериальные препарата для комбинации с базовыми препаратами[1] | | | |
| | Азтреонам | По 2,0 г х 3 р/сут. в/в (длительной инфузии – 2 ч) | **УП.** Комбинация с цефтазидимом+[авибактамом]** при инфекциях, вызванных Enterobacterales, продуцирующими MBL с обязательным условием введения одновременно с цефтазидимом+[авибактамом]** через разные порты катетера или через различный венозный доступ [61, 465]. |
| | Полимиксин В** | 2,5 мг/кг/сут. в/в, доза делится на два введения | **УП.** Избегать одновременного назначения с аминогликозидами, колистиметатом натрия и другими нефротоксичными препаратами ввиду увеличения риска нефротоксичности.<br>**Прим.** Более предпочтительная фармакокинетика по сравнению с колистиметатом натрия [61, 466]. |
| | Колистиметат натрия | 9 млн ЕД /сутки в/в, делится на 2-3 введения | **УП.** Избегать одновременного назначения с аминогликозидами, полимиксином и другими нефротоксичными препаратами ввиду увеличения риска нефротоксичности.<br>Предпочтительнее полимиксина В** только при инфекциях мочевыводящих путей, в остальных случаях препарат выбора из группы |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | полимиксинов - полимиксин В**.<br>**Прим.** При жизнеугрожающих инфекциях имеются данные о преимуществе введения нагрузочной дозы 9 млн ЕД, затем 3 млн.Ед каждые 8 часов или 4,5 млн Ед каждые 12 часов [61, 466]. |
| | Амикацин** | 7,5 мг/кг х 2 р/сут. в/в в течение 30 мин. | **Прим.** Предпочтительный режим дозирования – 20-30 мг/кг х 1 р/сут. в/в в течение 30 мин. Избегать одновременного назначения с полимиксином В** и колистиметатом натрия ввиду увеличения риска нефротоксичности [61].<br>Возможно применение в монотерапии при инфекциях мочевых путей (при известной чувствительности к препарату) [61, 465]. |
| | #Гентамицин** | 2,5 мг/кг х 2 р/сут. в/в | **Прим.** Предпочтительный режим дозирования – 5-7 мг/кг х 1 р/сут. Избегать одновременного назначения с полимиксином В** и колистиметатом натрия ввиду увеличения риска нефротоксичности [61].<br>Возможно применение в монотерапии при инфекциях мочевых путей (при известной чувствительности к препарату) [61, 461]. |
| | Фосфомицин** | 4 г в/в инфузия в течение 1 часа х 4 р/сут. | **Прим.** В случае тяжелого течения инфекции* возможно применение высоких доз по решению ВК: 6 г в/в инфузия в течение 1 часа х 4 р/сут. под контролем уровня $Na^+$ крови (с осторожностью у пациентов с сердечной недостаточностью, ОПП и ХБП) [61, 462]. |
| | | | |
| Карбапенеморезистентные (CPR) штаммы* *P. aeruginosa*<br>Примеры схем терапии вынесены в примечание к таблице [2] | | | |
| | МНН | Рекомендуемые дозы АМП | Условия применения (**УП**) и примечания |
| Базовые антибактериальные препараты системного действия | | | |
| | #Цефтолозан+[Тазобактам]** | 1,5 г в/в х 3 р/сут. в/в в течение 120 мин (при лечении нозокомиальной пневмонии - 3 г х 3 р/сут. каждые 8 часов в/в в течение 120 мин). | **УП.** При инфекции, вызванной CPR *P. aeruginosa* при отсутствии продукции карбапенемаз, подтвержденной культуральными или ПЦР методами (вероятны другие механизмы антибиотикорезистентности). При подтвержденной чувствительности *in vitro* возможно проведение монотерапии [61, 465]. |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | Цефтазидим+[Авибактам]** | 2,5 г в/в в виде инфузии объемом 100 мл с постоянной скоростью в течение 120 мин. каждые 8 часов. | **УП.** При подтвержденной чувствительности *in vitro* возможно проведение монотерапии [61, 465]. |
| | Азтреонам | 2 г х 4 р/сут. в/в | **УП.** При инфекциях, вызванных *P. aeruginosa*, продуцирующей карбапенемазы группы MBL [61]. |
| | Полимиксин В** | 2,5 мг/кг/сут. в/в, доза делится на два введения. | **УП.** Избегать одновременного назначения с аминогликозидами и колистиметатом натрия ввиду увеличения риска нефротоксичности [61].<br>**Прим.** Более предпочтительная фармакокинетика по сравнению с колистиметатом натрия [466]. |
| | Колистиметат натрия | 9 млн ЕД /сутки в/в, делится на 2-3 введения | **УП.** Избегать одновременного назначения с аминогликозидами и полимиксином ввиду увеличения риска нефротоксичности.<br>Предпочтительнее полимиксина В** только при ИМВП, в остальных случаях препарат выбора из группы полимиксинов - полимиксин В**.<br>**Прим.** При тяжелых формах инфекции нагрузочная доза 9 млн ЕД, затем 3 млн.Ед каждые 8 часов или 4,5 млн Ед каждые 12 часов [61, 466]. |
| Антибактериальные препараты системного действия для комбинации с базовыми препаратами[1] | | | |
| | Фосфомицин** | 4 г х 4 р/сут. в/в инфузия в течение 1 часа | **Прим.** Возможно применение высоких доз по решению ВК: 6 г в/в инфузия в течение 1 часа х 4 р/сут. под контролем уровня $Na^+$ крови (с осторожностью у пациентов с сердечной недостаточностью, ОПП и ХБП) [61]. |
| | Амикацин** | 7,5 мг/кг х 2 р/сут. в/в в течение 30 мин. | **Прим.** Имеются данные о более высокой эффективности режима дозирования 20-30 мг/кг х 1 р/сут. в/в [61, 467]. |
| | #Меропенем** | 2 г в/в в течение 3 часов х 3 р/сут. (в первые сутки непосредственно перед первой инфузией введение | **УП.** При устойчивости к имипенему и сохраненной чувствительности к меропенему**.<br>[61]. |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | нагрузочной дозы 2 г в/в болюсно). | |
| | Дорипенем | 1 г х 3 раза в сут. в/в | **УП.** При устойчивости к имипенему и сохраненной чувствительности к дорипинему. [61]. |
| | Имипенем+циластатин** | 1 г 4 р/сут. в/в. | При инфекциях, вызванных *P. aeruginosa* с чувствительностью к имипенему при увеличенной экспозиции (I) [61]. |
| | | | |
| Карбапенеморезистентные штаммы* *Acinetobacter* spp.<br>Примеры схем терапии вынесены в примечание к таблице [3] | | | |
| | МНН | Рекомендуемые дозы АМП | Примечание |
| Базовые антибактериальные препараты системного действия | | | |
| | Полимиксин В** | 2,5 мг/кг в сут. в/в, доза делится на два введения | **УП.** Избегать одновременного назначения с аминогликозидами и колистиметатом натрия ввиду увеличения риска нефротоксичности.<br>Возможно комбинированное применение с сульбактамом или сульбактам-содержащими препаратами [61, 465].<br>**Прим.** Более предпочтительная фармакокинетика по сравнению с колистиметатом натрия [466]. |
| | Колистиметат натрия | 9 млн ЕД /сутки в/в, делится на 2-3 введения | **УП.** Избегать одновременного назначения с аминогликозидами и полимиксином ввиду увеличения риска нефротоксичности.<br>Предпочтительнее полимиксина В** только при инфекциях мочевыводящих путей, в остальных случаях препарат выбора из группы полимиксинов - полимиксин В**.<br>Возможно комбинированное применение с сульбактамом или сульбактам-содержащими препаратами [61, 465].<br>**Прим.** При жизнеугрожающих инфекциях имеются данные о преимуществе введения нагрузочной (первой) дозы 9 млн ЕД, затем 3 млн.Ед каждые 8 часов или 4,5 млн Ед каждые 12 часов [61, 466]. |
| | Сульбактам | По 1 г х 4 р/сут. в/в | **УП.** Только в составе комбинированной терапии [465].<br>**Прим.** Имеются данные о потенциально более высокой эффективности более высоких режимов дозирования – 2-3 г х 4 р/сут. [61, |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | 465]. |
| | Ампициллин+[Сульбактам]** | По 1 г (по сульбактаму) х 4 р/сут. в/в | **УП.** Только в составе комбинированной терапии [61, 465].<br>**Прим.** Имеются данные о потенциально более высокой эффективности более высоких режимов дозирования (по сульбактаму) [61, 465]. |
| | Цефепим+[Сульбактам] | По 2 г (по сульбактаму) х 2 р/сут. в/в | **УП.** Только в составе комбинированной терапии.<br>**Прим.** Имеются данные о потенциально более высокой эффективности более высоких режимов дозирования (по сульбактаму) [61, 465]. |
| Антибактериальные препараты системного действия для комбинации с базовыми препаратами[1] | | | |
| | #Тигециклин** | Первая нагрузочная доза 100 мг, затем 50 мг х 2 р/сут. | **Прим.** Имеются данные о потенциально более высокой эффективности более высокого режима дозирования **-** первая нагрузочная доза 200 мг, затем 100 мг х 2 р/сут. [61,464, 465]. |
| | #Сульфаметоксазол + Триметоприм** | 960-1440 мг х 2-3 р/сут. | **Прим.** Предпочтительный режим дозирования – 10-15 мг/кг/сут. (по триметоприму) в 2-3 введения. [61, 465]. |
| | #Меропенем** | 2 г в/в в течение 3 часов х 3 р/сут. (в первые сутки непосредственно перед первой инфузией введение нагрузочной дозы 2 г в/в болюсно). | **УП.** При устойчивости к имипенему и сохраненной чувствительности к меропенему** в составе комбинированной терапии с 2 другими АМП [61]. |
| | Дорипенем | 1 г х 3 р/сут. в/в | **УП.** При устойчивости к имипенему и сохраненной чувствительности к дорипинему в составе комбинированной терапии с 2 другими АМП [61, 7, 53, 78]. |
| | #Амикацин** | 7,5 мг/кг х 2 р/сут. в/в в течение 30 мин. | **Прим.** Имеются данные о более высокой эффективности режима дозирования 20-30 мг/кг х 1 р/сут. в/в [61, 467]. |
| *Stenotrophomonas maltophilia* | | | |
| | МНН | Рекомендуемые дозы АМП | Условия применения (**УП**) и примечание |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | #Сульфаметоксазол + Триметоприм** | 10-15 мг/кг/сут. (по триметоприму**) в 2-3 введени, в/в. | **УП.** Предпочтительно – в комбинации с тигециклином** или левофлоксацином** [61, 465]. |
| | #Тигециклин** | Первая нагрузочная доза 100 мг, затем 50 мг х 2 р/сут. | **УП.** Предпочтительно – в комбинации с сульфаметоксазолом+триметопримом** или левофлоксацином**. Имеются данные о преимуществе более высокого режима дозирования: первая нагрузочная доза 200 мг, затем 100 мг х 2 р/сут. [61, 464, 465]. |
| | #Левофлоксацин** | 500 мг х 2 р/сут. в/в | **УП.** Предпочтительно – в комбинации с сульфаметоксазолом + триметопримом** или тигециклином** [61, 465]. |
| | #Цефтазидим+[Авибактам]** | По 2,5 г в/в в виде инфузии объемом 100 мл с постоянной скоростью в течение 120 мин. каждые 8 часов. | **УП.** Только в комбинации с #Азтреонамом (2 г х 4 р/сут) [465].<br>**Прим.** При неэффективности других режимов терапии [61]. |

Примечания:

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

ВК – врачебная комиссия медицинской организации

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

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

- цефтазидим+[авибактам]** + азтреонам или амикацин** или фосфомицин**;
- цефтолазан+[тазобактам]** + амикацин** или полимиксин В** или колистиметат натрия или фосфомицин**;
- азтреонам + полимиксин В** или колистиметат натрия или амикацин**;
- полимиксин В** или колистиметат натрия + меропенем** или дорипенем ± фосфомицин**

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

- полимиксин В** или колистиметат натрия + сульбактам или ампициллин+[сульбактам]** или цефепим+[сульбактам] или цефоперазон+[сульбактам]** + тигециклин**;
- полимиксин В** или колистиметат натрия + сульфаметоксазол+триметоприм** или тигециклин** ± меропенем** или дорипенем;

- тигециклин** + сульфаметоксазол+триметоприм** ± амикацин** (± меропенем** или дорипенем.

**Приложение А.3.6. Схемы антимикробной терапии инвазивного кандидоза (ИК) и кандидемии** (код болезней по МКБ-10 B37.7)

| | МНН | Рекомендуемые дозы АМП | Примечание |
|---|---|---|---|
| | Анидулафунгин | взрослые<br>в/в в 1-е сутки 200 мг, затем по 100 мг 1 раз в сутки | Препарат выбора для эмпирической и целенаправленной терапии ИК [61]. |
| | Каспофунгин** | взрослые<br>в/в в 1-е сутки 70 мг, затем по 50 мг 1 раз в сутки | Препарат выбора для эмпирической и целенаправленной терапии ИК [61]. |
| | Микафунгин** | взрослые<br>в/в 100 мг 1 раз в сутки | Препарат выбора для эмпирической и целенаправленной терапии ИК [61]. |
| | Вориконазол** | взрослые<br>в/в в 1-е сутки 6 мг/кг 2 раза, затем по 4 мг/кг 2 раза в сутки | Препарат выбора для лечения аспергиллеза.<br>ИК, вызванный чувствительными к вориконазолу** *Candida* spp., менингит и эндофтальмит, де-эскалационная терапия [61]. |
| | #Флуконазол** | взрослые<br>в/в или п/о в 1-е сутки 12 мг/кг, затем 6 мг/кг в сутки | Невозможность назначения эхинокандинов, возбудитель – *C.albicans* или другие чувствительные к флуконазолу *Candida* spp., менингит и эндофтальмит, де-эскалационная терапия [61, 220, 222] |
| | #Амфотерицин В [липосомальный] | взрослые<br>в/в 3-10 мг/кг/сутки | Лечение ИК при неэффективности, токсичности или недоступности противогрибковых препаратов системного действия [61]. |
| | Амфотерицин В [липидный комплекс] | взрослые<br>в/в 5 мг/кг/с | Лечение ИК при неэффективности, токсичности или |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | | | недоступности противогрибковых препаратов системного действия [61]. |

**Приложение А.3.7. Стадии острого почечного повреждения (по KDIGO)**

| Стадии почечного повреждения | Креатинин плазмы | Критерии мочеотделения (темп диуреза) |
|---|---|---|
| **I** | В 1,5 - 1,9 раз выше исходного, или увеличение на 0,3 мг/дл (≥26 мкмоль/л) | <0,5 мл/кг/час 6-12 часов |
| **II** | В 2 – 2,9 раз выше исходного | <0,5 мл/кг/час ≥12 часов |
| **III** | В 3 раза выше исходного, или повышение ≥4,0 мг/дл (353,6 мкмоль/л), или начало ЗПТ, или у пациентов <18 лет снижение сбалансированной скорости клубочковой фильтрации до <35 мл/мин на 1,73 м3 | <0,3 мл/кг/час ≥ 24 часа, или анурия ≥12 часов |

Примечание: оценка проводится по одному их двух показателей – либо по изменению уровня креатинина, либо – темпа мочеотделения (диуреза).

**Приложение А.3.8. Абсолютные и относительные показания для начала заместительной почечной терапии при остром повреждении почек**

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

## Приложение Б. Алгоритмы действий врача

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

| **Последовательность действий при подозрении НА СЕПСИС** |
|---|
| Шаг 1. ***Вне стационара и вне ОРИТ (ОАР)***. Скрининг вероятности развития органной дисфункции с помощью шкалы Quick SOFA (qSOFA, **прил. Г.2**):<br>По одному баллу за каждый пункт:<br>1. Частота дыхания ≥22 в минуту<br>2. Изменение сознания - шкала комы Глазго менее 15 (**прил. Г.3)**<br>3. Систолическое артериальное давление ≤100 мм рт.ст. |
| Шаг 2. При наличии очага инфекции и оценке состояния по шкале qSOFA ≥ 2 баллов<br>• вне стационара – госпитализация в медицинскую организацию,<br>• в любом профильном отделении стационара – консультация врачом-анестезиологом-реаниматологом |
| Шаг 3. При подтверждении подозрения на связь органных нарушений с наличием явного или предполагаемого очага инфекции госпитализация в ОРИТ |
| Шаг 4. Продолжение скрининга сепсиса и септического шока по алгоритму (**прил. Б.2**) |

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

| **Последовательность действий при подозрении на сепсис в ОРИТ** |
|---|
| Шаг 1. **Оценка клинических показателей:**<br>***Оценка системы дыхания:***<br>• Проходимость дыхательных путей<br>• Частота дыхания<br>• Пульсоксиметрия<br>***Оценка системы кровообращения***<br>• Частота сердечных сокращений, артериальное давление<br>• Состояние кожных покровов (температура, цвет, симптом белого пятна)<br>• Центральное венозное давление<br>***Оценка системы выделения***<br>• Диурез |
| Шаг 2. ***Лабораторный скрининг***<br>• Газовый состав крови и КОС<br>• Лактат артериальной крови<br>• Общий анализ крови с обязательной оценкой:<br>• Билирубин<br>• Креатинин<br>• Тромбоциты<br>• Лейкоциты и лейкоцитарная формула |

| |
|---|
| • Прокальцитонин |
| Шаг 3. ***Оценка выраженности органной дисфункции по SOFA (гл. 2.2, 2.3, прил. Г.1)*** |
| Шаг 4. ***Диагностика септического шока по критериям:***<br>- использование норэпинефрина** (эпинефрина**) для поддержания среднего артериального давления ≥ 65 мм рт.ст. (+), уровень молочной кислоты в крови (лактат артериальной крови) > 2 ммоль/л, несмотря на адекватное восполнение объёма циркулирующей крови |
| Шаг 5. ***Поиск вероятного источника сепсиса с использованием методов визуализации*** (***прил. А.3.1.)***<br>• Голова, шея (абсцесс мозга/менингоэнцефалит, флегмона шеи/нисходящий медиастинит<br>• Грудная полость (пневмония, эмпиема плевры, медиастинит, инфекционный эндокардит)<br>• Брюшная полость (перфорация ЖКТ/перитонит, абсцесс, холецистит/холангит)<br>• Забрюшинное пространство (инфицированный панктеонекроз)<br>• Уроинфекция (пиелонефрит, обструктивные инфекции мочевыводящих путей)<br>• Кожа и мягкие ткани (некротические инфекции кожи и мягких тканей) |
| Шаг 6. ***Посев крови, бактериоскопия*** (окраска по Граму) всех доступных для исследования биологических жидкостей (кровь, мокрота, моча, +/-спинномозговая жидкость, +/-плевральный выпот, +/-пунктат и др.) |
| Шаг 7. При подтверждении диагноза сепсис или невозможности его снятия ***проведение интенсивной терапии*** по алгоритму **(прил. Б.3)** |
| Шаг 8. ***Исключение других причин развития критического состояния*** (при отсутствии очевидных данных за наличие очага инфекции) |
| Шаг 9. ***Динамическое наблюдение:*** *повторный скрининг на сепсис, септический шок, оценка эффективности проводимой терапии* |

**Приложение Б.3. Алгоритм интенсивной терапии при сепсисе**

| **Алгоритм интенсивной терапии при сепсис- индуцированной гипотензии** |
|---|
| ***Поддержание газообмена в легких*** (***гл. 3.5****):*<br>При необходимости поддержания проходимости дыхательных путей – интубация трахеи<br>При острой дыхательной недостаточности: ингаляция кислорода, при необходимости другие методы респираторной поддержки<br>***Поддержание кровообращения (гл. 3.3. и 3.4):***<br>Стартовая инфузионная терапия: растворы электролитов 30 мл/кг (отдавать приоритет максимально сбалансированным растворам)<br>Норэпинефрин**: поддерживать начальное целевое среднее артериальное давление на уровне 65 мм рт. ст. При неэффективности терапии добавить эпинефрин**<br>При присоединении сердечной дисфункции со стойкой гипоперфузией несмотря на адекватные объем циркулирующей крови и артериальное давление, перейти на комбинацию норэпинефрина** с добутамином** либо только на эпинефрин<br>***Целевые показатели:***<br>САД 65 мм рт.ст. и более<br>Лактат < 2 ммоль/л |
| ***Антимикробная терапия (гл. 3.2)***<br>Неотложное назначение антибактериальных препаратов системного действия, предпочтительно в течение 1 часа после установления диагноза или подозрения на развитие септического шока (**алгоритм Б.4**)<br>Проведение ежедневной оценки возможности де-эскалации антимикробной терапии вместо использования курсов антимикробной терапии фиксированной продолжительности |
| ***Устранение источника сепсиса (гл. 3.1)***<br>Выявление или исключение конкретного анатомического диагноза инфекции, требующего экстренного контроля источника<br>Выполнение необходимых хирургических вмешательств не позднее 12 часов от момента идентификации источника инфекции и начала комплексной интенсивной терапии |
| ***Поддержка функции других органов и систем***<br>*Функция почек* (**гл. 3.6**):<br>• рассмотреть целесообразность применения методов экстракорпоральной гемокорреции для уменьшения выраженности восспалительного ответа и интоксикации<br>• использовать продолжительную заместительную почечную терапию при наличии показаний (**прил. А.3.8**)<br>*Профилактика венозной тромбоэмболии*: группа гепаринов (**гл. 3.8**)<br>*Профилактика стрессовых язв*: ингибиторы протонного насоса или |

блокаторы Н2-гистаминовых рецепторов (**гл. 3.10**)

*Питание*: предпочтительно энтеральное (**гл. 3.11**)

*Седация у пациентов на ИВЛ*: неглубокая с ежедневным пробуждением и оценкой сознания. Анальгезия (при необходимости её обеспечения) должна предшествовать седации (**гл. 3.13**).

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



**Приложение В. Информация для пациента**

Сепсис — это опасная для жизни дисфункция внутренних органов, вызванная нарушением регуляции ответа организма на инфекцию. Если сепсис не распознать на ранней стадии и не обеспечить своевременное лечение, он может вызвать септический шок, полиорганную недостаточность и смерть. Сепсис может быть вызван любым типом инфекционного патогена. Устойчивость к антибактериальным препаратам системного действия является ведущим фактором, вызывающим отсутствие клинического ответа на лечение и быстрое развитие сепсиса и септического шока. Среди пациентов с сепсисом, вызванным лекарственноустойчивыми патогенами, наблюдается повышенный риск больничной летальности.

Сепсис может развиться у любого человека с инфекцией, однако повышенному риску подвергаются уязвимые группы населения, такие как пожилые люди, беременные женщины, новорожденные, госпитализированные пациенты и лица с ВИЧ/СПИДом, циррозом печени, раком, заболеваниями почек, аутоиммунными заболеваниями и удаленной селезенкой.

Сепсис является неотложным состоянием. Однако признаки и симптомы сепсиса у пациентов могут быть различными в различные моменты времени, поскольку такое клиническое состояние, как сепсис, может вызываться множеством возбудителей и менять свой характер на различных этапах. К тревожным признакам и симптомам относятся повышение или понижение температуры тела и озноб, изменение психического состояния, затрудненное/учащенное дыхание, учащенное сердцебиение, ослабление пульса/низкое кровяное давление, олигурия, синюшность или мраморность кожи, похолодание конечностей и сильные боли или дискомфорт в теле. При выявении таких признаков необходимо незамелительно обратиться за медицинской помощью.

**Приложение Г1 - ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях**

**Приложение Г.1. Шкала оценки тяжести органной дисфункции SOFA**

*Название на русском языке*: Шкала оценки тяжести органной дисфункции (SOFA)

*Оригинальное название (если есть)*: Sepsis (sequential) Organ Failure Assessment (SOFA)

*Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией)*: Vincent J.L, Moreno R., Takala J., Willatts S., Mendonça A.De., Bruining H., Reinhart C.K., Suter P.M., Thijs L.G. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine//Intensive Care Med .1996 Jul;22(7):707-10 [38].

*Тип (подчеркнуть)*:

- шкала оценки
- индекс
- вопросник
- другое (уточнить)_____

*Назначение*: для оценки тяжести органной дисфункции

*Содержание (шаблон)*:

| Показатель | 0 баллов | 1 балл | 2 балла | | 3 балла | 4 балла |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Оксигенация | | | | | |
| PaO2/FiO2 | Более 400 | Менее 400 | Менее 300 | | Менее 200 с респираторной поддержкой | Менее 100 с респираторной поддержкой |
| | Коагуляция | | | | | |
| Тромбоциты, х $10^3$/мм$^3$ | Более 150 | Менее 150 | Менее 100 | | Менее 50 | Менее 20 |
| | Печень | | | | | |
| Билирубин, мкмоль/л | 20 | 20 - 30 | 33 - 101 | | 102 - 204 | > 204 |
| | Сердечно-сосудистая система | | | | | |
| Гипотензия | АДср более 70 мм рт.ст. | АДср. менее 70 мм рт. ст. | Допамин** менее 5, или добутамин** (любая доза) | | Допамин** 5 - 15, или эпинефрин** < 0,1 или норэпинефрин** < 0,1 | Допамин** > 15, или эпинефрин** > 0,1 или норэпинефрин** > 0,1 |
| | Центральная нервная система | | | | | |
| Показатель | 15 | 13 - | 10 - 12 | | 6 - 9 | < 6 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| шкалы комы Глазго, балл | | 14 | | | | |
| | Выделительная функция | | | | | |
| Креатинин, мг/дл, ммоль/л или<br>Диурез | Менее 1,2 (110) | 1,2 - 1,9 (110 - 170) | 2,0 - 3,4 (171 - 299) | | 3,5 - 4,9 (300 - 440)<br>< 500 мл/сут | Более 4,9 (440)<br>< 200 мл/сут |

*Ключ (интерпретация):*

Баллы суммируются. Общий балл SOFA = сумма баллов всех 6 параметров.
Возможный результат:
- 0 баллов – норма,
- 4 балла – наибольшее отклонение от нормального значения.

*Пояснения*.
- дисфункция каждого органа оценивается отдельно в динамике; $PaO_2$ в мм.рт. ст и $FiO_2$ в %;
- адренергические и дофаминергические препараты назначены как минимум на 1 час в дозе мкг/кг в минуту;
- среднее АД в мм рт.ст. = (АДсист. в мм рт.ст.) + 2(АДдиаст. в мм рт.ст.)/3;
- наличие 2-х и более баллов свидетельствует о развитии множественной органной дисфункции;
- чем больше балл, тем больше дисфункция органа и тем выраженнее множественная органная дисфункция.

### Приложение Г.2. Упрощенная шкала оценки риска развития органной дисфункции qSOFA

*Название на русском языке*: Упрощенная шкала оценки риска развития органной дисфункции qSOFA

*Оригинальное название (если есть)*: quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA)

*Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией)*: Angus D.C., Seymour Ch.W., Coopersmith C.M., Deutschman C.S., Klompas M., Levy M. M., Martin G.S., Osborn T.M., Rhee Ch., Watson R.S. A Framework for the Development and Interpretation of Different Sepsis Definitions and Clinical Criteria// Critical Care Medicine 44(3):p e113-e121, March 2016. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001730 [41].

*Тип (подчеркнуть)*:

- шкала оценки
- индекс
- вопросник
- другое (уточнить)_____

*Назначение*: оценка вероятности формирования органной дисфункции

*Содержание (шаблон)*:

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

*Ключ (интерпретация)*:

Баллы суммируются.

Возможный результат:

- два и более баллов по шкале qSOFA указывает на высокий риск развития органной дисфункции;
- при наличии очага инфекции два и более баллов по шкале qSOFA следует предпринять соответствующих организационные и лечебные действия, направленные на подтверждение или исключение развития сепсиса.

**Приложение Г.3. Шкала комы Глазго**

*Название на русском языке*: Шкала комы Глазго

*Оригинальное название (если есть)*: Glasgow coma scale

*Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией)*: Teasdale G.M., Jennett B.Assessment of coma and impaired consciousness: A practical scale. Lancet, 1974 [468].

*Тип (подчеркнуть)*:

- шкала оценки
- индекс
- вопросник
- другое (уточнить)_____

*Назначение*: для оценки уровня сознания

*Содержание (шаблон)*:

| **Действия** | **Признаки** | **Балл** |
|---|---|---|
| Словесный ответ и ориентация | Ориентирован и разговаривает | 5 |
| | Дезориентирован, но | 4 |
| | Произносит | 3 |
| | Произносит непонятные звуки | 2 |
| | Не отвечает на обращение | 1 |
| Окуломоторные реакции | Открывание глаз спонтанно | 4 |
| | По словесной команде | 3 |
| | На боль | 2 |
| | Нет окуломоторного ответа | 1 |
| Оценка моторного ответа | Подчинение словесным | 6 |
| | Способность локализовать боль | 5 |
| | Отдергивание конечности | 4 |

| | | |
|---|---|---|
| | Декортикационная ригидность | 3 |
| | Децеребрационная ригидность | 2 |
| | Отсутствие моторного ответа | 1 |

*Ключ (интерпретация)*:

15 баллов - сознание ясное,
14–13 баллов - оглушение,
12–9 баллов - сопор,
8 баллов - легкая кома,
7–6 баллов - средняя кома,
5 и менее баллов - глубокая кома.

*Пояснение*.

Баллы суммируются. Возможный результат от 3 до 15.