**ГБОУ ВО "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации**

**Кафедра анестезиологии и реаниматологии ИПО**

**Зав .кафедрой: ДМН, профессор Грицан А. И.**

**РЕФЕРАТ**

**на тему: «Сепсис»**

Выполнил: ординатор 2-го года обучения,

Медюшко А.Д.

Проверила: асс. Смирнова В.А.

**Красноярск, 2023**

**Оглавление:**

1.Определение………………………………………………………………………………………………………………………………………3

2.Этиология……………………………………………………………………………………………………………………………………………3

3.Патогенез…………………………………………………………………………………………………………………………………………….4

4.Клиника……………………………………………………………………………………………………………………………………………….7

5.Диагностика………………………………………………………………………………………………………………………………………..7

6.Лечение……………………………………………………………………………………………………………………………………………..18

7.Список литературы……………………………………………………………………………………………………………………………26

**Определение:**

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

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

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

**Этиология:**

В большинстве крупных многопрофильных медицинских центров мира растёт частота грамотрицательного сепсиса. Из результатов исследования EPIC-II следует, что в ОРИТ у пациентов с инфекцией грамотрицательные бактерии высеваются в 62%, а грамположительные – в 47% случаев. При этом распространённость грампозитивной инфекции ранее превышала 50% в Северной Америке, Восточной Европе, Океании и Африке. 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. Ещё в исследовании ЕРIC-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). Как правило, эти микроорганизмы выступают в роли возбудителей госпитального сепсиса у пациентов ОРИТ. Их возросшая клиническая значимость в развитии тяжелых инфекций связана с увеличением продолжительности жизни лиц, перенесших критическое состояние, и с неоправданно частым применением в клинической практике антибактериальных препаратов широкого спектра действия, в частности цефалоспоринов 3-го поколения, фторхинолонов и карбапенемов. В результате этиологическая структура возбудителей нозокомиального сепсиса стала схожей в большинстве крупных ОРИТ, её начали характеризовать по первым буквам названия рода микроорганизмов – no ESKAPE (созвучно с «escape» – спасаться; англ.): Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Рseudomonas aeruginosa, Enterobacter spp. В итоге по результатам распространённости и устойчивости к АМП, в особенности в ОРИТ, тройку «лидеров» составили представители порядка Enterobacterales, Acinetobacter baumannii, Рseudomonas aeruginosа. Все отмеченные бактерии демонстрируют нарастающую устойчивость к антимикробным препаратам. Новым крайне неблагоприятным явлением стало 11 формирование феноменов множественной и даже панрезистености, когда проявляется устойчивость ко всем доступным для терапии АМП. Лидером в последнее время стал порядок Enterobacterales, представители которого свободно живут во внешней среде и желудочно-кишечном тракте, обладают высокой способностью к экспрессии генов, реализующих механизмы устойчивости.

В общей структуре возбудителей, согласно данным 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 исcледовании РИОРИТа, выполненном в России, в качестве возбудителей, занимающих лидирующие позиции в ОРИТ также оказались представители порядка Enterobacterаles – 52,7%; P. aeruginosa – 29,9% и Acinetobacter spp. – 15,7%. В свою очередь, среди представителей порядка Enterobacterales главную роль играли K. pneumoniae – 34% и E. coli – 28,9%.

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. 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 Н5N1 и вирус H1N1/Калифорния, но в особенности SARS-COV-2, возбудитель которого подвержен мутациям, в результате чего с пандемией, им вызванной, было так сложно справиться.

**Патогенез:**

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.

Роль макроорганизма. Сложившиеся на сегодняшний день представления о патогенезе сепсиса – результат обобщения большого количества экспериментальных и клинических исследований. 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.

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 ß1-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 инфектмакрорганизм, 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 14 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 кортикотропинрилизинг 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.

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.

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 15 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.

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 ДВСсиндрома) 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 16 транслокации кишечных бактерий и эндотоксина, тем самым еще больше усиливая воспалительные проявления септического шока.

**Клиническая картина заболевания или состояния**

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 2016 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 20 кислородного транспорта и повреждения механизмов утилизации кислорода на уровне клетки.

**Диагностика заболевания или состояния**

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

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. В случае известных хронических заболеваний за нулевое значение органной дисфункции по SOFA может быть взят исходный уровень органных расстройств.

Критерием развития 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.

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.

**Жалобы и анамнез**

Рекомендуется сбор жалоб и анамнеза у пациентов с нарастающими проявлениями органной дисфункции на фоне имеющейся системной воспалительной реакции с целью 21 исключения связи этих изменений с предсуществующим или имеющимся воспалительным или гнойным заболеванием/процессом. 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 наличии предсуществующего/имеющегося воспалительного или гнойного заболевания/процесса, причем не только хирургического, но и, например, пневмонии.

**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. 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 22 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 его 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 (Sepsis (sequential) Organ Failure Assessment) Оценка выраженности органной дисфункции по шкале SOFA - ключевой критерий, предусмотренный концепцией «Сепсис-3». Данная шкала имеет высокую информационную значимость при небольшом числе параметров. Она позволяет определять в количественном выражении тяжесть органно-системных нарушений и доступна для использования в большинстве отечественных медицинских 23 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 допустимо использовать упрощенную шкалу SOFA (quick SOFA – qSOFA. Изначально (3-я Международная консенсусная конференция по определению сепсиса) было принято считать, что если одновременно фиксируются любые две из них, то риск неблагоприятного исхода у пациентов с известной или подозреваемой инфекцией чрезвычайно высок. 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. 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 24 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 дофаминэргических средств с вазопрессорным эффектом (норэпинефрин).

**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 РаО2/FiO2 или SpO2/FiO2);

-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, кислотно-основного состояния и газов крови, проанализировать имеющиеся результаты микробиологических исследований. При подозрении на септический шок рекомендуется дополнительно исследовать уровень лактата в артериальной крови. 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 90/мин, ЧД >20/мин или гипервентиляция (PaCO2 12х109 /л или < 4х109 /л или наличие незрелых форм > 10%.

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

Для диагностики ДВС-синдрома у взрослого пациента с сепсисом рекомендуется использовать стандартизированные лабораторные методы: количество тромбоцитов, концентрация фибриногена, протромбиновое время с расчетом международного нормализованного отношения (МНО), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), концентрации Д-димера и уровень общего гемоглобина в крови. 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 дисфунцию 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. 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 26 свертывания крови, выраженности анемии обеспечивает выбор целенаправленной терапии. Упрощают диагностику интегральные методы оценки состояния системы гемостаза (тромбоэластография или ротационная тромбоэластометрия (ROTEM)). В качестве вспомогательных инструментов для диагностики и дифференциальной диагностики инфекции, мониторинга эффективности антимикробной терапии, а также прогнозирования исхода заболевания могут быть использованы соответствующие биомаркеры.

У взрослых пациентов с подозрением на сепсис или септический шок 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). У взрослого пациента с первоначальным диагнозом сепсиса или септического шока, 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

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. 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.

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 27 достаточной продолжительности антимикробной терапии. С этой целью разработаны различные алгоритмы, позволяющие осуществлять дифференцированный подход к назначению антибактериальных препаратов 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 антимикробных препаратов системного действия. 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. 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».

На фоне проведения антимикробной терапии целесообразно регулярно оценивать клинико-лабораторные показатели, включая микробиологические данные и биомаркеры инфекции, с целью определения эффективности лечения и решения вопроса о возможности коррекции режима, деэскалации или отмены 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).

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 СРБ в плазме крови при воспалительной реакции происходит независимо от причин ее развития. 28 Тем не менее, некоторые авторы предполагают, что СРБ может использоваться в стратегиях снижения потребления антибактериальных препаратов системного действия. Пресепсин обладает высокой чувствительностью и специфичностью в диагностике сепсиса и может быть полезным и ценным биомаркером в его ранней диагностике. Однако он не может быть использован в качестве единственного маркера в диагностике сепсиса. 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 выполнение посева материала из очага(ов) инфекции и посева крови перед началом антимикробной терапии, если это не приведет к задержке введения антибактериальных препаратов системного действия ≥45 мин.

Для получения оптимального результата посева крови 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 пáрах 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.

Микробиологическое исследование материала, полученного из очага инфекции, позволяет идентифицировать возбудитель и определить его чувствительность к антибактериальным препаратам системного действия, что необходимо для проведения этиотропной антимикробной терапии. Поэтому в международных рекомендациях SSC-2021 данная рекомендация получила статус «лучшая клиническая практика». В зависимости от диагностированного или предполагаемого очага инфекции следует обеспечить безотлагательное взятие соответствующих проб биоматериалов для 29 микробиологического исследования (например, мокроты, трахеального аспирата, бронхоальвеолярного лаважа, мочи, спинномозговой жидкости, отделяемого по дренажу и др.). 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. 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 катетерассоциированной 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). Разработаны также мультиплексные ПЦР панели для быстрой идентификации возбудителей инфекций кровотока (ряда наиболее часто встречающихся видов бактерий и дрожжевых грибов) с одновременным определением генетических маркеров устойчивости к антибактериальным препаратам 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 метаанализе 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.

**Инструментальные диагностические исследования**

У взрослых больных сепсисом при неясном источнике инфекции для его быстрой идентификации рекомендуется использовать визуализационные методы диагностики. 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». Методы визуализации полезны для уточнения диагноза и выбора оптимального метода лечения. Между тем, необходимо учитывать риск воздействия рентгеновского излучения и использования контрастных веществ, а также возможное ухудшение состояния пациента при транспортировке и во время исследования.

Выбор наиболее эффективного метода визуализационной диагностики определяется предполагаемой локализацией инфекционного процесса.

1. Голова и шея. Церебральный абсцесс: МРТ с контрастированием является наиболее информативным методом визуализации, поскольку позволяет обнаружить распространение воспаления на ткань, прилежащую к (окружающую) абсцессу. Флегмоны шеи (нисходящий медиастинит): поверхностно расположенные процессы могут быть обнаружены с помощью УЗИ, однако для выявления глубоко расположенных очагов лучше использовать КТ с контрастированием, которая позволяет четко дифференцировать скопление жидкости в результате инфекции и кровеносные сосуды.

2. Грудная полость. Пневмония: инструментальная диагностика включает лучевые методы исследования – рентгенографию, компьютерную томографию органов грудной клетки, ультразвуковые исследования. Обзорную 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. Эмпиема плевры: обзорная рентгенография и УЗИ являются методами первой линии диагностики. КТ с контрастированием эффективна для контроля проводимого лечения. Медиастинит: компьютерная томография и магнитно-резонансная томография являются лучшими диагностическими методами для диагностики медиастинита, в том числе и послеоперационного. 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. При необходимости для уточнения диагноза может быть использована эхокардиография чреспищеводная. 3.

Брюшная полость. Перфорация ЖКТ/перитонит: в первую очередь выполняют обзорную рентгенографию и комплексное ультразвуковое исследование внутренних органов брюшной полости. КТ с контрастированием показана для уточнения наличия ишемии органов или кишечника. Холецистит/холангит: УЗИ и КТ – наиболее часто используемые методы визуализации. МРТ холангиопанкреатография может быть использована в качестве альтернативного метода для уточнения диагноза.

4. Забрюшинное пространство. Инфицированный панкреонекроз: УЗИ используют в качестве скринингового метода для диагностики острого панкреатита и установления его билиарной этиологии. КТ с контрастированием является наиболее информативным методом для выявления признаков инфицирования очаговых жидкостных скоплений в брюшной полости, сальниковой сумки и забрюшинной клетчатки . Обструктивная инфекция мочевыводящих путей: УЗИ проводят в качестве метода визуализации первой линии, КТ – для топической диагностики причины обструкции.

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

У взрослых больных сепсисом с неизвестным источником ифекции для его поиска рекомендуется провести компьютерную томографию каждого из всех сегментов тела с контрастированием в максимально ранние сроки.

В спорных ситуациях у взрослых больных сепсисом при проведении дифференциальной диагностики причины шока в качестве дополнительного метода рекомендуется использовать УЗИ сердца. Для септического шока при выполнении УЗИ обычно характерны нормальные размеры полостей сердца и сохранная контрактильная функция, в отличие от кардиогенного шока, когда желудочки расширены и регистрируются зоны акинезии или плохая сократимость сердца. В случае обструктивного шока (тромбоэмболия легочной артерии) имеет место дилатация правого и уменьшение размеров левого желудочка.

**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.

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. 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).

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.

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. Многочисленные исследования показали, что данная шкала по своей прогностической информативности, чувствительности и точности значительно превосходит шкалы qSOFA и SIRS. 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.

При септическом шоке 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. 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. 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. 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. 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 и септического шока не рекомендуется рутинно проводить катетеризацию лёгочной артерии. Катетер в лёгочной артерии позволяет контролировать давление заклинивания в ветви лёгочной артерии (ДЗЛА), ударный объём, сердечный выброс и 35 сатурацию смешанной венозной крови. 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. Продемонстрировано, что стратегия, основанная на использовании катетеризации легочной артерии, не улучшает результаты лечения пациентов. Объединенный анализ двух многоцентровых рандомизированных исследований, в одном из которых приняли участие 676 пациентов с шоком или ОРДС, а в другом – 1000 пациентов с ОРДС, 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. 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 и септическом шоке для оценки эффективности волемической терапии по нормализации перфузии тканей рекомендуется определять уровень лактата в артериальной либо смешанной венозной крови.

При развитии септического шока для оценки перфузии тканей в дополнение к другим методам рекомендуется использовать показатель времени наполнения капилляров (симптом «белого пятна»). Лактат артериальной крови является важным биомаркером тканевой гипоксии, но не является прямым показателем тканевой перфузии. 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. 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 36 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. В исследовании ANDROMEDA-SHOCK показано, что при оценке эффективности лечения нормализация времени наполнения капилляров не уступает по информативности снижению содержания лактата. 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.

Для индивидуализации инфузионной терапии при интенсивной терапии сепсиса рекомендуется оценивать чувствительность пациента к инфузионной нагрузке в динамике. 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 37 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. 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. 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%.

**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. 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. 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.

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

**Контроль инфекционного очага**

Поиск источника инфекции, когда он неизвестен, важен на ранней стадии для разработки плана лечения. 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.

В недавних наблюдательных и кластерных рандомизированных исследованиях показано, что контроль очага инфекции был связан с улучшением выживаемости, поэтому он должен быть выполнен как можно скорее. 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 39 демонстрируется снижение выживаемости. 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. Надлежащий контроль источника инфекции – ключевой принцип в лечении сепсиса и септического шока. Он может включать дренирование абсцесса, удаление инфицированной некротической ткани и потенциально инфицированного устройства, а также окончательный контроль источника в условиях продолжающегося микробного заражения. 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;

2) инфекции костей и суставов;

3) осложненные интраабдоминальные инфекции, панкреатит;

4) воспалительные заболевания позвоночника, головного и спинного мозга;

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

5) абсцесс легкого, гангрена легкого, эмпиема, медиастинит;

7) стернальная инфекция, протезный эндокардит.

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

9) инфекции в акушерстве и гинекологии.

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. 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. 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. 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. 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.

У взрослого пациента с сепсисом рекомендуется незамедлительно удалить устройства для внутрисосудистого доступа, которые являются возможным источником сепсиса или 41 септического шока, после того как будет обеспечен другой сосудистый доступ.

Удаление потенциально инфицированного устройства для внутрисосудистого доступа считается основным элементом надлежащего контроля источника при катетер-ассоциированных инфекциях кровотока, 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». 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, однако удаление катетера в сочетании с адекватной антимикробной терапией является в большинстве случаев предпочтительной тактикой.

**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. Раннее начало эффективной антимикробной терапии является одним из наиболее важных факторов снижения летальности у пациентов с сепсисом. 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. 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 42 увеличению риска госпитальной летальности.

**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. 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. Она также может быть использована для снижения агрессивности проводимой ИВЛ. Доказательства использования ВВ ЭCMO при ОРДС, вызванном сепсисом, ограничены, за последние 10 лет было проведено два РКИ для оценки потенциальной эффективности ВВ ЭКМО при тяжелом ОРДС. 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. Кроме того, некоторым из участников в этом исследовании не выполняли данное вмешательство. Однако один систематический обзор показал, что ВВ ЭКМО, проводимая в экспертных центрах, снижает смертность у пациентов с тяжелым ОРДС.

**Экстракорпоральные методы гемокоррекции**

Почки при сепсисе представляют собой весьма уязвимые органы, функция которых, помимо основной патологии, может быть дополнительно усугублена действием контрастных препаратов, некоторых антибактериальных препаратов системного действия, 71 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 и септическим шоком рекомендуется предусматривать возможность применения методов экстракорпоральной гемокорреции крови. В развитии разрегулированного системного воспалительного ответа при сепсисе и септическом шоке одну из ключевых ролей играет липополисахарид грамотрицательных бактерий. Рost hoc анализ многоцентрового двойного слепого плацебоконтролируемого исследования EUPHRATES показал, что сорбция липоплисахарида у пациентов с сепсисом при его концентрации в крови от 1000 до 4000 пг/мл (или уровне активности эндотоксина в пределах 0,6-0,9), приводила к снижению 28-дневной летальности на 10,7%. 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 (р = 0,041) и 18,6% и 27,4% в категории с SOFA 10-12 (р = 0,0008). 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. 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. 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.

К наиболее часто применяемым методам относятся: гемосорбция липолисахаридов селективная при подозрении на грамотрицательную инфекцию; гемосорбция цитокинов селективная 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.

**Заместительная почечная терапия.**

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

У взрослых пациентов с сепсисом или септическим шоком и острым почечным повреждением, которым требуется заместительная почечная терапия, рекомендуется использовать как продолжительную, так и интермиттирующую заместительную почечную терапию. 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. Тем не менее, согласно международным рекомендациям по терапии острого почечного повреждения KDIGO 2012 года, 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 73 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. 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. 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. 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. 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. 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 74 (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. 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. 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.

**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 септическом шоке, но и при ОРДС, осложнившем течение сепсиса. В случае развития рефрактерного септического шока рядом исследований рекомендуется использовать только гидрокортизон в дозе 200 мг/сутки (4 болюсных введения или в виде постоянной инфузии в течение суток шприцем–дозатором).

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), 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. Из других нежелательных лекарственных явлений отмечают повышенный риск гипергликемии и гипернатриемии. Тем не менее, в мета-анализе, проведенном D.Annane et al., 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. Компромисная 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. Рекомендации SSC-2021 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 дофаминэргических 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 и септическом шоке у взрослых. В силу крайне низкого уровня доказательств эффективности и наличия противоречивых данных экспертами SSC-2021 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. Предлагается рассматривать вопрос о введении иммуноглобулинов для заместительной терапии при снижении их уровня.

**Профилактика венозной тромбоэмболии**

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

При сепсисе и септическом шоке для профилактики ВТЭ рекомендуется использовать препараты группы гепарина (низкомолекулярные) вместо гепарин натрия.

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

Механическую профилактику ВТЭО следует проводить лишь при наличии противопоказаний к гепаринам, высоком риске геморрагических осложнений. Факторы риска геморрагических осложнений при проведении тромбопрофилактики: возраст > 85 лет, предыдущий эпизод кровотечения, нарушения системы гемостаза (количество тромбоцитов < 50 × 109 /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.

**Терапия диссеминированного внутрисосудистого свертывания при септическом шоке**

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

Стратегия индивидуального подхода – основа лечения ДВСсиндрома 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 ДВСсиндроме, связанном с сепсисом, неоднозначное, несмотря на имеющиеся рандомизированные контролируемые исследования. 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.

При сепсисе/септическом шоке у взрослых рекомендуется использовать непрерывную внутривенную инфузию гепарин натрия в терапевтической дозе, скорректированной на массу тела пациента (например, 10 ЕД/кг/ч), принимая во внимание вероятность развития кровотечения, короткий период полувыведения гепарин натрия и обратимость его действия. Применение гепарин натрия в дозах, скорректированных по весу, не преследует цель увеличить АЧТВ до 1,5–2,5 раз по сравнению с контролем. Кроме того, мониторинг АЧТВ в этих случаях может быть сложным, поэтому важно клиническое наблюдение за признаками кровотечения. Эффективность группы гепаринов (низкомолекулярные препараты) при лечении тромбоза оценивается лучше, чем гепарин натрия (нефракционированного), но подтверждения этому доказательствами высокого качества отсутствуют. 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 78 ее функции. При снижении активности антитромбина III менее 70% его стремятся восстановить переливанием СЗП или введением препарата антитромбина III, чтобы способствовать развитию антикоагулянтного эффекта гепаринов. Однако доказательства целесообразности рутинного использования антитромбина III при ДВСсиндроме, индуцированном развитием сепсиса, не получены. 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.

Переливание тромбоцитов или плазмы (компонентов плазмы) у пациентов с ДВСсиндромом, обусловленном сепсисом/септическим шоком, рекомендуется преимущественно для пациентов с кровотечением. У пациентов с ДВС-синдромом без кровотечений профилактическое переливание тромбоцитов не рекомендуется, если только не выявлен высокий риск кровотечения.

**Искусственное питание.**

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

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 питательных субстратов (аминокислоты и липиды не более 0,1 г/кг, глюкоза не более 0,5 г/кг в час).

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 80 толерантности к ней. Следует отдать предпочтение смесям с повышенным содержанием азота (гипернитрогенным). Необходимость перехода на смешанное или полное парентеральное питание рассматривается после 7-го дня неэффективности энтерального питания. Прокинетики в виде метоклопрамида или эритромицина могут быть добавлены к схеме энтерального питания. Однако следует помнить о нежелательных лекарственных явлениях, связанных с их назначением – удлинением QT- интервала и развитием желудочковых аритмий. Серьезных оснований для добавления к энтеральному питанию карнитина, аргинина и глутамина, селена, омега-3 жирных кислот не имеется.

**Контроль гликемии**

Взрослым пациентам с сепсисом и септическим шоком рекомендуется начинать инсулинотерапию при уровне глюкозы ≥ 10 ммоль/л (180 мг/дл). Контроль уровня гликемии следует проводить, когда в 2-х последовательных пробах уровень глюкозы крови будет превышать значения в 9–10 ммоль/л. При значении уровня глюкозы крови выше 12–13 ммоль/л целесообразно рассмотреть вопрос о внутривенном медленном введении инсулина до 7 Ед./час в зависимости от уровня гликемии у конкретного пациента.

**Седация и аналгезия**

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

**Список литературы**

1. 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.

2. 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 еd., -171 p. -Springer, New York, DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7334-7

3. Клинические рекомендации. Сепсис. Септический шок.