

Одобрено
Объединенной комиссией
по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «26» мая 2023 года
Протокол №181

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

АКУШЕРСКИЙ СЕПСИС

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1.1 Код(ы) МКБ-10:

МКБ-10	
Код	Название
O75.1	Шок матери во время родов или после родов и родоразрешения
O85	Послеродовой сепсис Исключено: – акушерская пиемическая и септическая эмболия (O88.3); – септицемия во время родов (O75.3).
O88.3	Акушерская пиемическая и септическая эмболия.

1.2 Дата разработки/пересмотра протокола: 2017 год (пересмотр 2023 год).

1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

GCP	–	Good Clinical Point
MRSA	–	Methicillin Resistant Sthaphylococcus Aureus
qSOFA	–	quick Sequential Organ Failure Assessment
SOFA	–	Sepsis-related Organ Failure Assessment
SSC	–	Surviving Sepsis Campaign
АД	–	Артериальное Давление
БЛРС	–	Бета-Лактамазы Расширенного Спектра
ВАБК	–	Внутриаортальная баллонная контрпульсация
ДВС	–	Диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ИВЛ	–	Искусственная вентиляция легких
ИК	–	Инвазивный кандидоз
НПВС	–	Нестероидные противовоспалительные средства
НФГОБ	–	Неферментирующие грамотрицательные бактерии (Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter spp.).
ОПЛ/ОРДС	–	Полиорганная недостаточность/острый респираторный дистресс синдром
ОРДС	–	Острый респираторный дисстресс синдром
ОРИТ	–	Отделение реанимации и интенсивной терапии

ПИП/ТАЗО		Пиперациллина тазобактам
ПОН	–	Полиорганная недостаточность
ПРВ	–	Полирезистентные возбудители
САД	–	Среднее артериальное давление
СО ₂	–	Углекислый газ
СОПЛ	–	Синдром острого повреждения легких
ССВО	–	Синдром системного воспалительного ответа
ЦС	–	Цефалоспорин
ЧСС	–	Частота сердечных сокращений
Эхо-КС	–	Эхокардиоскопия

1.4 Пользователи протокола: акушер-гинекологи, реаниматологи, врачи общей практики, врачи скорой медицинской помощи, средний медицинский персонал (акушерки и фельдшера).

1.5 Категория пациентов: беременные, роженицы, родильницы.

1.6 Шкала уровня доказательности:

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или Высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+). Результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++) или (+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование, или мнение экспертов.

1.7 Определение ^[1]: Сепсис – угрожающая жизни органная дисфункция, причиной которой является дисрегуляторный ответ организма на инфекцию [1]. Органная дисфункция – острые изменения в общем количестве баллов по шкале Sepsis-related Organ Failure Assessment на - 2 пункта как следствие инфекции.

NB! Синдром системного воспалительного ответа более не является критерием сепсиса [1], т.к. один из восьми пациентов (12,5%) с сепсисом является “ССВО отрицательным” [2,3].

Определение ВОЗ: Материнский сепсис – опасная для жизни дисфункция органов, вызванная инфекцией во время беременности, родов, послеродового периода или после аборта.

1.8 Классификация: [4]

- сепсис;
- септический шок – это сепсис, в сочетании с необходимостью проведения терапии вазопрессорами для подъема АД ср 65 мм рт. ст. и с уровнем лактата более 2 ммоль/л на фоне адекватной инфузионной терапии.

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ

2.1 Диагностические критерии (The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock - Sepsis-3). Обязательным критериями для диагноза сепсиса являются: очаг инфекции и признаки полиорганной недостаточности [1].

Жалобы и анамнез:

Жалобы:

- повышение температуры тела;
- одышка;
- гриппоподобные симптомы;
- диарея, рвота;
- абдоминальная боль;
- сыпь;
- боли в молочных железах;
- выделения из влагалища измененного цвета и с запахом;
- учащенное сердцебиение.

Анамнез [5,6]:

Факторы риска:

- кесарево сечение;
- остатки плодных оболочек или плодного яйца после аборта;
- амниоцентез или другие инвазивные процедуры;
- цервикальный серкляж;
- длительный спонтанный разрыв околоплодных оболочек;
- травма влагалища, эпизиотомия, разрывы промежности, раневая гематома;
- множественные (более 5) вагинальные осмотры;
- анемия;
- ожирение;
- нарушение толерантности к глюкозе/сахарный диабет;
- снижение иммунитета/прием иммунодепрессантов;
- длительный прием кортикостероидов, антибактериальных препаратов;
- GAS инфекции (стрептококковая инфекция группы А);
- ВЗОМТ в анамнезе.

Физикальное обследование [4]:

- гипертермия или гипотермия (температура $<36^{\circ}\text{C}$ /более 38°C), пик и температуры указывают на абсцесс;

NB! нормальная температура может быть связана с жаропонижающими средствами НПВС.

- тахикардия (пульс >100 уд / мин.);
- тахипноэ (>20 вдохов / мин);
- олигурия ($1/2$ мл кг/ч);
- судороги;
- диарея или рвота (могут указывать на наличие экзотоксина – ранний токсический шок);
- лактостаз/покраснение груди;
- сыпь (генерализованная макуло папулезная сыпь);
- мраморные или пепельные кожные покровы. Симптом «белого пятна» (норма не более 3 с) – является сильным предиктором смертности у пациентов с септическим шоком особенно в условиях ограниченных ресурсов, где использование других биомаркеров иногда может быть затруднено - увеличение более 4,5 с при поступлении и более 3,5 с через 6 ч [7]
- боль при пальпации живота;
- инфекция раны (кесарево сечение, рана на промежности, на стенках влагалища, шейки матки) – распространение целлюлита или выделения;
- обильные выделения из влагалища (зловонные, наводящие на размышления об анаэробах; серозно-геморрагические, наводящие на мысль о стрептококковой инфекции);
- продуктивный кашель;
- задержка инволюции матки, обильные лохии;
- общие неспецифические признаки, такие как летаргия, снижение аппетита;
- признаки декомпенсации органов (гипоксемии; гипотония; холодные конечности (снижается наполнение капилляров)); олигурия и т.д.;
- некоторые случаи сепсиса в послеродовом периоде манифестируют только с сильной абдоминальной болью, при отсутствии лихорадки и тахикардии [2].

ССВО - наличие 2 или более симптомов [3]:

- температура тела выше 38°C или ниже 36°C ;
- тахикардия более 90 уд/мин;
- тахипное более 20 в минут или снижение парциального давления CO_2 , 32мм.рт. ст.;

NB! Согласно критериям, Сепсис-3 «Сепсис – это жизнеугрожающая органная дисфункция, вызванная нарушением регуляции реакции организма на инфекцию», критерий «Тяжелый сепсис» является излишним (1).

Лабораторные исследования при подозрении на сепсис [8]:

- посев крови до назначения антибиотиков (кратность, частота и контрольные исследования определяются индивидуально) (УД-Д);
- клинический анализ крови (лейкоцитоз или низкое количество лейкоцитов – (более

12×10^9 , менее 4×10^9), тромбоциты (тромбоцитопения – менее 100×10^9)) [11,12,13];

- определение лактата в сыворотке крови (более 4,0 ммоль/л) [9,10] (УД-Д)
- коагулограмма;
- электролиты плазмы;
- уровень глюкозы в крови более 7,7;
- билирубин >70 ;
- общий анализ мочи;
- бактериологическое исследование в зависимости от клиники лохий, мочи, отделяемого из раны, носоглотки (кратность, частота и контрольные исследования определяются индивидуально);
- биомаркеры (С-реактивный белок – более 7 мг/л, прокальцитонин, пресепсин).

NB! Эти биомаркеры имеют относительную диагностическую ценность в отношении генерализации бактериальной инфекции и указывают на наличие критического состояния. Нормализация уровня прокальцитонина может служить одним из критериев отмены антибактериальной терапии (УД-С) [2].

Таблица 1. Диагностические критерии уровня прокальцитонина

Уровень прокальцитонина	Клиническое значение
$<0,5$ нг/мл	системная инфекция маловероятна
$0,5 \leq \text{ПКТ} < 2$ нг/мл	возможна системная инфекция
$2 \leq \text{ПКТ} < 10$ нг/мл	системная инфекция вероятна, если неизвестны другие причины
$10 \text{ нг/мл} \leq$	системная воспалительная реакция почти исключительно по причине сепсиса или септического шока

Пресепсин-новый, многообещающий маркер, который позволяет через 17 минут после взятия крови проводить:

- а) раннюю и точную дифференциальную диагностику ССВО и сепсиса,
- б) оценку тяжести сепсиса,
- в) оперативный мониторинг эффективности его терапии,
- г) прогнозирование его исхода, особенно эффективное при параллельной оценке тяжести пациента согласно шкалам APACHEII, SOFA и MEDS.

Измерение уровней ПСП возможно оперативно проводить непосредственно при поступлении пациента в ОНТ, ОИТ, ОРИТ и в операционном блоке (тестирование Point-of-Care), что обеспечит своевременное принятие обоснованных клинических решений.

Таблица 2. Диагностические уровни пресепсина, пг/мл

Уровень ПСП, пг/мл	Клинический диагноз
<200	Сепсис может быть исключен.
≥ 300	Системная инфекция (сепсис) возможны.
≥ 500	Умеренный риск развития системной инфекции (тяжелого сепсиса).
≥ 1000	Высокий риск развития системной инфекции (тяжелого сепсиса септического шока).

Высокий риск 30-дневной смертности, сравнимый с таковым при APACHE>25.
--

Правила забора крови на микробиологический посев, грибы и анаэробы: Кровь для исследования необходимо забирать до назначения антибиотиков. Необходимым минимумом забора являются 2 пробы, взятые из вен разных верхних конечностей с интервалом 30 мин. Оптимальным считается забор 3-х проб крови. Забор крови на высоте лихорадки не повышает чувствительности метода (УД – С). Кровь для исследования необходимо забирать только из периферической вены. Оптимальным является использование стандартных коммерческих флаконов с готовыми питательными средами. Забор крови из периферической вены следует проводить с тщательным соблюдением асептики. Кожу в месте венопункции обрабатывают раствором йода или повидон-йода концентрическими движениями от центра к периферии в течение как минимум минуты. Непосредственно перед забором кожу обрабатывают 70% спиртом. При проведении венопункции используют стерильные перчатки. Крышку флакона со средой обрабатывают спиртом. Для каждой пробы забирают 10 мл крови.

Инструментальные методы исследования:

Исследования, направленные на поиск источника инфекции:

- рентгенограмма легких;
- УЗИ органов брюшной полости;
- УЗИ органов малого таза;
- Магнитно-резонансная томография (МРТ) без внутривенного введения контраста [14,15,16,17]
- Эхо-КС.

Показание для консультации специалистов:

- консультация реаниматолога – при появлении симптомов, требующих реанимационных мероприятий;
- клинический микробиолог (при наличии специалиста) – при необходимости верификации результатов бактериологических анализов;
- клинический фармаколог – для коррекции дозировки и комбинации лекарственных препаратов;
- консультация хирурга - при подозрении на некротизирующий фасцит.

Критерии сепсиса ^[2]:

- подозрение на инфекцию или документально подтвержденная инфекция;
- органная дисфункция (оценка два балла и более по шкале SOFA).

Шкала qSOFA – упрощенная шкала SOFA для быстрой оценки на догоспитальном этапе и вне палаты интенсивной терапии (таблица 3).

Таблица 3. Шкала qSOFA.

Показатель	qSOFA, баллы
------------	--------------

Снижение АД (АД систолическое ≤ 100 мм.рт.ст.)	1
Увеличение частоты дыхания (≥ 22 дыханий/мин)	1
Нарушение сознания (по шкале Глазко <15)	1

NB! Количество баллов по шкале qSOFA 2 и более – сильный предиктор неблагоприятного исхода и пациентка требует перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии.

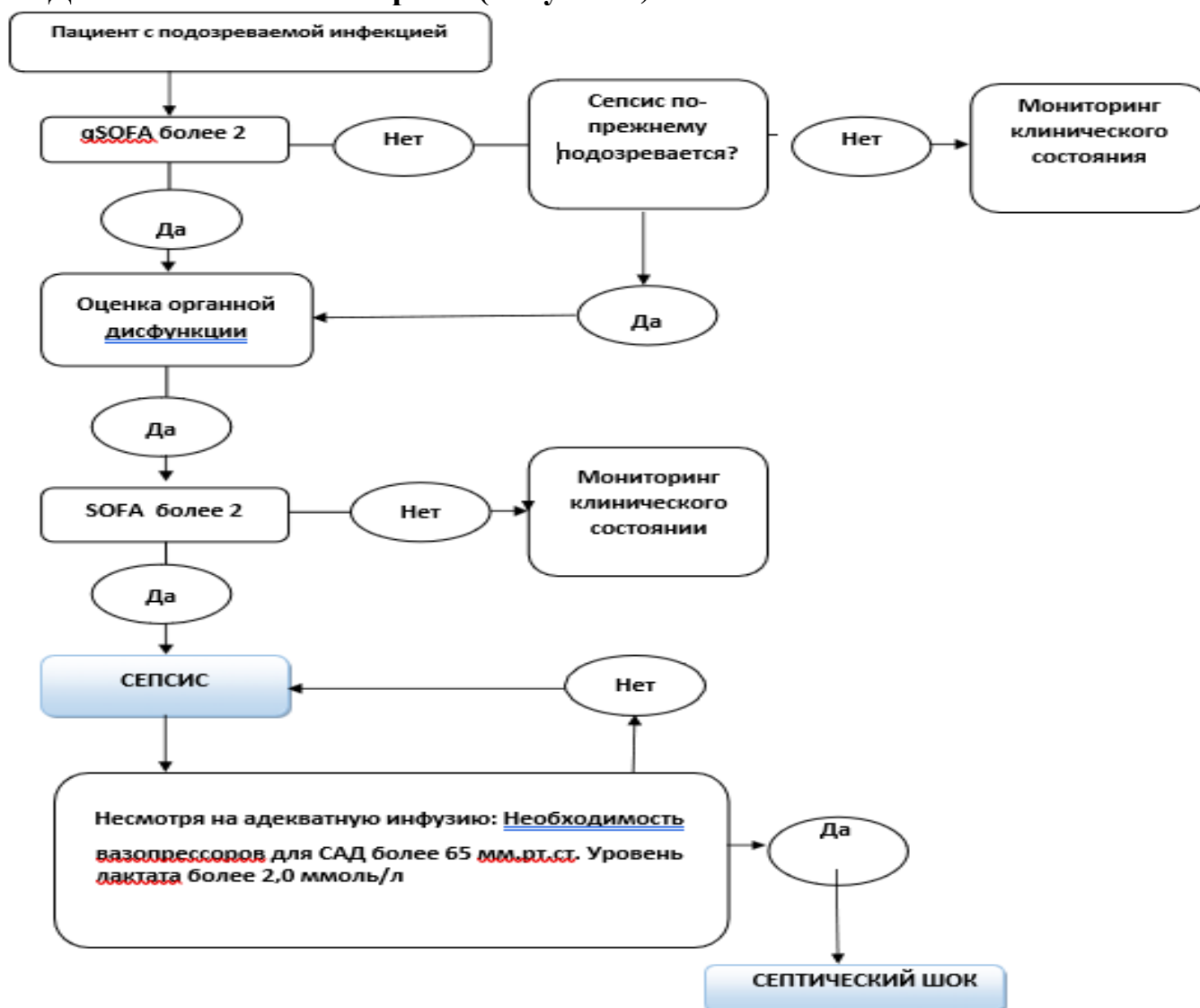
Таблица 4. Шкала SOFA

Шкала SOFA	0	1	2	3	4
Дыхание PaO ₂ /FiO ₂ , мм.рт.ст.	Более 400	Менее 400	Менее 300	Менее 200 с респираторной поддержкой	Менее 200 с респираторной поддержкой
Коагуляция Тромбоциты, $\times 10^3/\text{мм}^3$	Более 150	Менее 150	Менее 100	Менее 50	Менее 20
Печень Билирубин, мкмоль/л	20	20-30	33-101	102-204	>204
Сердечно-сосудистая Гипотензия	АД ср. более 70 мм.рт.ст.	АД ср. менее 70 мм.рт.ст.	Допамин менее 5, или добутамин (любая доза)	Допамин 5-15, или адреналин $<0,1$, или норэпинефрин $<0,1$	Допамин >15 , или адреналин $>0,1$, или норэпинефрин $>0,1$
ЦНС Шкала комы Глазго	15	13-14	10-12	6-9	<6
Почки Креатинин, мг/дл, ммоль/л	Менее 1,2 (110)	1,2-1,9 (110-170)	2,0-3,4 (171-299)	3,5-4,9 (300-440)	Более 4,9 (440)
Диурез	-	-	-	<500 мл/сут	<200 мл/сут

Критерии септического шока [2]:

- персистирующая артериальная гипотензия, требующая применения вазопрессоров для поддержания среднего артериального давления 65 мм.рт.ст.;
 - уровень лактата более 2 ммоль/л, несмотря на адекватную инфузионную терапию;
- NB!** При наличии этих критериев вероятность внутрибольничной смерти превышает 40%.

2.2 Диагностический алгоритм (Рисунок 1)



Алгоритм диагностики сепсиса (SSC) [2].

Диагностика и лечение инфекции. Врачи должны знать признаки и симптомы инфекции, чтобы обеспечить раннюю диагностику инфекционного осложнения. У пациентов с наличием инфекции, лечение должно начинаться как можно раньше, необходимо исследовать кровь и другие культуры для выявления возбудителя. Применяются антибактериальные препараты и одновременно проводится лабораторная оценка связанной с инфекцией, органо́й дисфункцией.

Скрининг органо́й дисфункции и лечение сепсиса (ранее тяжелый сепсис). Необходимо использовать шкалы qSOFA, SOFA для оценки органо́й дисфункции. Пациенты с органо́й дисфункцией требуют исследования гемокультуры и назначения антибиотиков широкого спектра действия.

Идентификация и лечение артериальной гипотонии. У пациентов, у которых есть инфекция и артериальная гипотония или уровень лактата, более чем или равно 2 ммоль/л, необходимо начать инфузию кристаллоидов 30 мл/кг с переоценкой ответа на объем и перфузии ткани. Шестичасовые мероприятия и цели лечения должны быть

выполнены. Сепсис 3 вводит qSOFA как инструмент для идентификации пациентов из-за опасности сепсиса с более высоким риском стационарной смерти или продленного нахождения в ОРИТ.

NB! У пациенток с инфекционным очагом необходимо оценивать признаки полиорганной недостаточности, а у пациенток с признаками полиорганной недостаточности необходимо оценивать явную или подозреваемую инфекцию. Это служит основой ранней диагностики и максимального раннего начала лечения сепсиса врачами всех специальностей.

Диагностика и оценка степени тяжести полиорганной недостаточности при сепсисе и септическом шоке должна проводиться по шкале SOFA (УД-В) [2,18].

2.3 Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований

Таблица 4.

Диагноз	Септический шок	ЭОВ	Септический шок
Критерии включения	Падение давления, тахикардия, апноэ	Апноэ, тахикардия, падение давления	-
Критерии исключения диагноза	-	Появление симптомов во время родов, кесарева сечения или в течение 30 минут после родов, гемостаз изменения характерные для второй фазы ДВС, на фоне внутривенной инфузии раствором можно добиться повышения АД	Связь с введением лекарственного средства, отсутствуют признаки нарушения гемостаза, сознание сохранено

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ: нет.

4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

4.1 Показания для плановой госпитализации: нет.

4.2 Показания для экстренной госпитализации: подозрение на сепсис.

NB! Явные признаки сепсиса, при наличии которых требуется госпитализация [9]. Поликлиническая служба и персонал Скорой помощи должны понимать значение раннего направления в больницу и скорейшей доставке пациентки со следующими признаками. Если на догоспитальном уровне подозревается сепсис, показано экстренная госпитализация в больницу.

Жизнеугрожающие признаки и симптомы:

- плохое самочувствие;
- лихорадка более 38.0⁰С;
- стойкая тахикардия более 90 ударов в минуту;
- одышка более 20 дыханий в минуту, очень серьезный симптом;
- боль в грудной клетке или брюшной полости;
- диарея или рвота;
- боли и напряжение в области матки или почечные боли;
- женщина плохо себя чувствует, беспокойна;
- увеличение и покраснение молочной железы.

Ранняя манифестация сепсиса (менее 12 часов после рождения) наиболее вероятна связана со стрептококковой инфекцией, особенно Стрептококками группы А, а сильная продолжительная боль предполагает некротизирующий фасциит [1,19]. Если недавно родившая женщина имеет повторные вагинальные кровотечения и боль в брюшной полости, ее необходимо вернуть в стационар, как пациентку с подозрением на инфекцию.

Скорость распространения симптомов ухудшения состояния очень важна. Раннее лечение антибиотиками, пероральными или парентеральными является решающим в определении исхода. Абдоминальная боль, лихорадка более 38.0⁰С, тахикардия более 90 ударов в минуту являются показаниями для госпитализации и внутривенного назначения антибиотиков.

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЕ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ:

5.1 карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента: нет.

5.2 Немедикаментозное лечение:

Режим: лечебно-охранительный

Диета у пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком суточный каллораж в первые 7 дней с момента постановки диагноза не должен превышать 500 ккал/сут (УД В). При этом предпочтение отдается комбинации энтерального питания и внутривенного введения глюкозы, нежели только парентеральному (УД В).

- ✓ естественное энтеральное питание - преимущественно;
- ✓ зондовое питание (через зонд назогастральный или назоинтестинальный) при невозможности самостоятельного питания;
- ✓ парентеральное питание (внутривенное введение питательных средств) – при невозможности или недостаточности перорального, или зондового питания.

Противопоказания для энтерального/зондового питания:

- механическая кишечная непроходимость;
- продолжающееся желудочно-кишечное кровотечение;
- острый деструктивный панкреатит (тяжелое течение) – только введение жидкости.

Противопоказания (показание для ограничения) энтерального, зондового/парентерального питания:

- неустраняемая гипоксемия на фоне ОРДС.

5.3 Медикаментозное лечение:

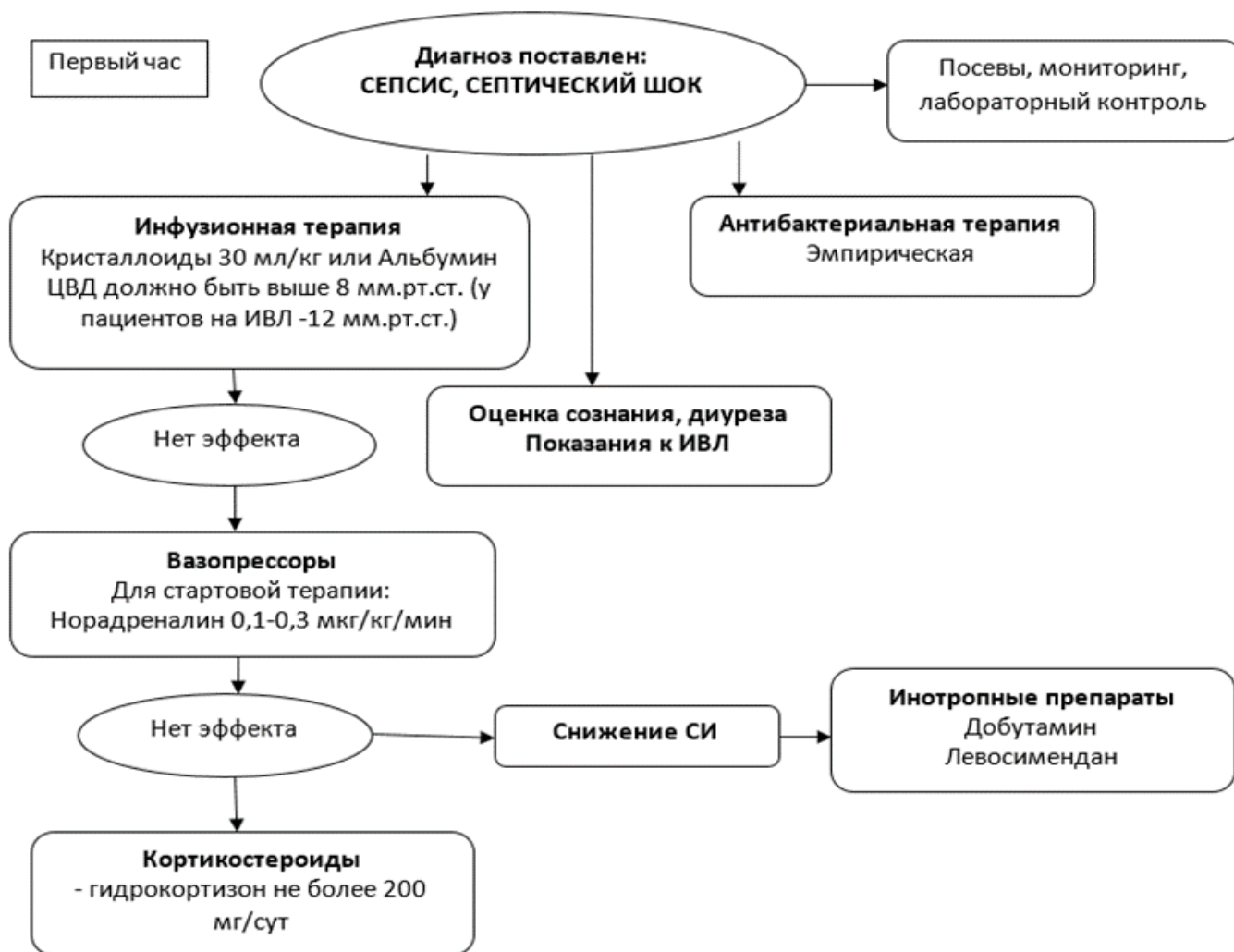
Тактика стартовой терапии сепсиса:

- раннее определение/выявление и санация источника генерализации инфекции – в течение не более 6-12 часов (целевое время – 6 часов и ранее) после постановки диагноза
- ранняя и рациональная антимикробная терапия (эмпирическая АМТ, скорейшая идентификация возбудителя и деэскалация, эрадикация инфекции, предупреждение ре-, суперинфекции);
- поддержание и контроль нарушенных витальных функций (седация, поддержание гемодинамики, респираторная поддержка, доставка кислорода в ткани, метаболические нарушения, ЗПТ, коррекция коагулопатии, профилактика и/или коррекция синдрома ВАБК);
- общее лечение (профилактика ТЭО, нутритивная поддержка, профилактика пролежней, профилактика острых язв, симптоматическое лечение);
- контроль метаболизма и нормализация метаболических констант (гликемия, рН крови, лактата крови, сатурация центральной венозной крови, осмолярность, электролиты плазмы крови);
- профилактика осложнений (терминальной недостаточности органов и систем, ре – и суперинфекции).

Первоначальная реанимация (начальная терапия сепсиса и септического шока)

Реанимация пациента с сепсисом или/септическим шоком должна начинаться немедленно после постановки диагноза и не должна откладываться до поступления в ОРИТ [19,20,21]

Рисунок 2. Начальная терапия сепсиса, септического шока



Ранняя целенаправленная терапия включает [УД-В]:

- инфузия кристаллоидов, при неэффективности подключение вазопрессоров и инотропных препаратов;
- раннее начало инфузионной терапии: начало в течение первого часа (в объеме 30 мл/кг в течение 3 часов от момента постановки диагноза «сепсис») снижает риск летальности (УД-В);
- применение антибактериальных препаратов широкого спектра действия;
- адьюватная терапия (ИВЛ, трансфузионная терапия, почечная заместительная терапия, нутритивная поддержка и т.д.);
- санация очага инфекции.

NB! Санация очага инфекции должна быть проведена в первые 6-12 ч после диагностики сепсиса и септического шока.

NB! Необходимость в положительном гидробалансе более 3-х суток с момента диагностики сепсиса ассоциируется с неблагоприятным исходом.

Таблица 5. Клинические действия при септическом шоке:

Септический шок		Несмотря на инфузионную терапию 1. Есть необходимость в вазопрессорной поддержке для поддержания САД. 2. Уровень лактата >2 ммоль/л		
0-1 час		1-6 час	6-24 час	24-72 час
<ul style="list-style-type: none"> • лактат; • посев крови; • венозный доступ; • инфузия: начальная 30 мл/кг в течение 1-3 часов; • антибактериальная терапия препаратами широкого спектра; • выявление источника. 	<ul style="list-style-type: none"> • наличие гипотонии после начальной инфузии - подключение вазопрессоров (см 3 столбец); • лактат >2 ммоль/л и наличие признаков дисфункции отдельных систем органов помимо увеличенного лактата (см 3 столбец). <p>Если НЕТ – следуйте далее:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Контроль САД (целевое значение ≥ 65 мм рт ст) • Контроль диуреза (целевой показатель $\geq 0,5$ мл/кг/час) • Наладить инвазивное АД • Мониторинг СВ и его изменений при инфузионной терапии • Оценка динамики снижения лактата, при его нормализации 	<p>Септический шок – целеориентированная терапия</p> <ul style="list-style-type: none"> • измерение ЦВД (целевое значение 8-12 мм.рт.ст.) • контроль САД (целевое значение ≥ 65 мм.рт.ст.) • ЭхоКС • УЗИ нижней полой вены, индекс коллабирования • оценка факторов риска абдоминального компартмент синдрома (Инфузия > 5 литров течение 24 часов или менее) • определение уровня лактата каждые 4-6 часов 	<ul style="list-style-type: none"> • определить длительность прессорной терапии <p><i>Для пациентов с ОРДС</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Определить длительность ИВЛ • Определить отношение PaO_2/FiO_2 • Определить дыхательный объем (цель: 6 мл/кг идеальной массы в первые 24 часа); • Определить давление плато (Ppl) цель: не более 30 смH₂O в первые 24 часа. 	<ul style="list-style-type: none"> • подтверждение источника инфекции • повторная оценка проводимой антибактериальной терапии с учетом результатов бакпосевов • пересмотр антибактериальной терапии при необходимости • повторная оценка необходимости инвазивного мониторинга • нутритивная поддержка • активизация

	далее 2 раза в течение 12 часов			
--	---------------------------------	--	--	--

NB! Эффективная, быстрая и высокочувствительная диагностика внутрибольничных инфекций, а также программы предоперационного и догоспитального скрининга с применением современных диагностических методов позволяют правильно поставить диагноз пациенту в течение 1-2 часов, провести комплекс необходимых мер по предотвращению распространения заболевания внутри стационара, избежать ненужного эмпирического лечения антибиотиками широкого спектра.

Инфузионная терапия

- кристаллоиды в качестве инфузионной среды выбора для начальной терапии тяжелого сепсиса и шока (УД -В);
- не назначать гидроксипрохлориды и сукцинированные желатины при сепсисе и септическом шоке (УД -В);
- использовать альбумин при необходимости массивной инфузионной терапии кристаллоидами (УД - В);
- при рН крови менее **7,15** показана немедленная коррекция метаболического ацидоза, включая растворы гидрокарбоната натрия.

NB! Ограничение объема инфузии требуется, когда ЦВД увеличивается без гемодинамической стабилизации (АД, ЧСС), а также при поражении легких (пневмония, ОРДС).

Вазопрессорная терапия:

Вазопрессоры и инотропные препараты [21, 22-31]:

При отсутствии эффекта от инфузионной терапии 30 мл/кг необходимо подключить вазопрессоры (таблица 6) для целевого значения среднего артериального давления более 65 мм.рт.ст. (УД-В):

- препарат первой линии – норэпинефрин (УД-А), который применяется один или в сочетании с эпинефрином или вазопрессином* (УД-В);
- задержка с началом введения норэпинефрина при развитии септического шока в течение 6 часов увеличивает летальность в 3 раза [21,22,32,33].
- инфузия вазопрессоров начинается с минимальной дозы;
- допамин и фенилэфрин не должны использоваться как препараты первой линии для коррекции гемодинамики при септическом шоке (УД-А).
- допамин до 10-15 мкг/кг/мин в/в – альтернатива норэпинефрина у пациентов без риска тахикардии и относительной или абсолютной брадикардии;
- низкие дозы допамина (до 5 мкг/кг/мин) не должны быть использованы для защиты почек (УД-А).
- фенилэфрин может применяться у пациентов с септическим шоком, в случае отсутствия норэпинефрина или неэффективной комбинации инотроп/вазопрессор, показан у пациентов с высоким сердечным выбросом, низким ОПСС и низким АД за исключением пациентов с тяжелой аритмией;

- эффективность применения вазопрессоров определяется по приросту АД, снижению ЧСС, нормализации ОПСС;
- всем пациентам, требующим вазопрессорной поддержки, рассмотреть возможность установки артериального катетера для инвазивного мониторинга АД и, желательно, для мониторинга сердечного выброса;

Таблица 6. Дозы вазопрессоров и инотропных препаратов

Препарат	Доза
Норэпинефрин	0,1-0,3 мкг/кг/мин
Вазопрессин* (не зарегистрирован в РК)	0,03-0,04 ЕД/мин
Эпинефрин	1-20 мкг/мин
Допамин	4-20 мкг/кг/мин
Фенилэрин	20-200 мкг/мин
Добутамин	2-10 мкг/кг/мин
Левосимендан	0,05-0,1 мкг/кг/мин

- в случае отсутствия стабилизации гемодинамики после проведения инфузионной терапии 30 мл/кг и введения вазопрессоров и инотропных препаратов, подключаются кортикостероиды – водорастворимый гидрокортизон в/в в дозе не более 200 мг/сутки (УД-В);
- после болюсного введения 50-100 мг препарат вводится в виде постоянной внутривенной инфузии (6–10 мг/час) для предотвращения колебаний уровня глюкозы (кортикостероиды должны быть отменены, как только прекращается ведение вазопрессоров);
- кортикостероиды не должны применяться при отсутствии клиники шока (УД-В) [21,23,33];
- вместо гидрокортизона можно использовать: дексаметазон 10 мг в/в (в разовой дозе) каждые 6 часов; [34];
- при снижении сердечного индекса менее 2,5 л/мин/м² к терапии подключаются инотропные препараты (добутамин, левосимендан) (УД-В) [24-31];
- не рекомендуется стремиться увеличить сердечный индекс до субнормальных значений (УД-В) [21,32,23].

Антибактериальная терапия:

- внутривенная антибактериальная терапия должна быть начата в течение первого часа от постановки диагноза сепсиса;
- первичная эмпирическая антимикробная терапия должна включать один или более препарат, активный против вероятного патогена, способного проникнуть в предполагаемый очаг сепсиса (УД-В). Выбор препарата зависит от спектра действия и предполагаемого очага инфекции, режим деэскалации должен оцениваться индивидуально;
- следует рассмотреть возможность использования нагрузочных доз антибактериальных препаратов с учетом особенностей и изменений фармакокинетических параметров антибактериальных препаратов при сепсисе;

- эмпирическая антибактериальная терапия не должна проводиться более 3-5 суток, далее необходимо ориентироваться на чувствительность микроорганизмов к препаратам;
- оценка эффективности антибактериальной терапии проводится ежедневно;
- средняя продолжительность антибактериальной терапии составляет 7-10 суток, но может быть продолжена у отдельных пациенток (УД-А) [22,33];
- при вирусной этиологии сепсиса и септического шока требуется назначение противовирусных препаратов (УД-В)

Эмпирический выбор антимикробной терапии у пациентов с абдоминальной инфекцией с учетом стратификации риска полирезистентных возбудителей и инвазивного кандидоза представлены на рисунке 3 и 4.

Рисунок 3. Эмпирический выбор антимикробной терапии у пациентов с абдоминальной инфекцией с учетом стратификации риска полирезистентных возбудителей.

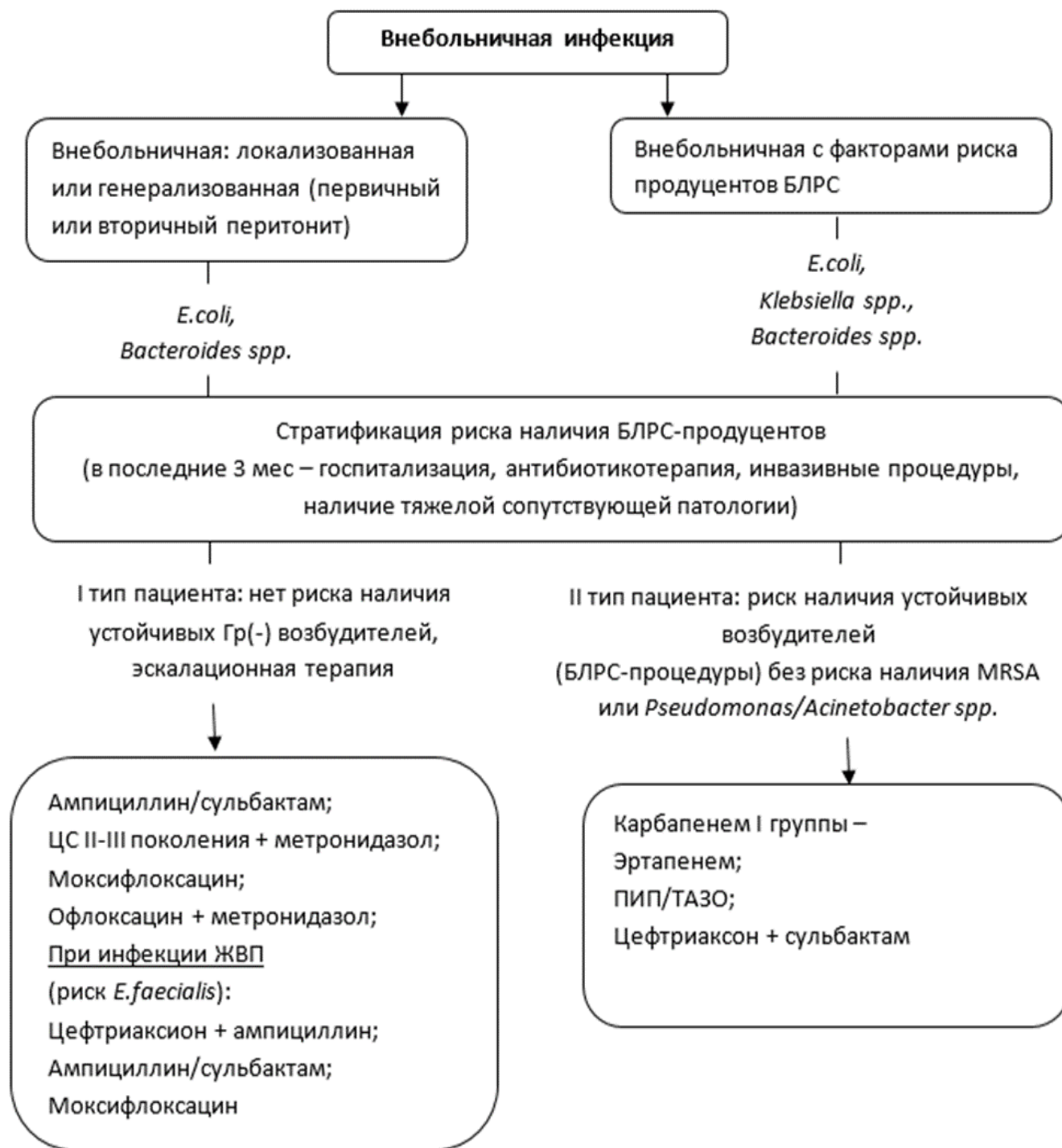
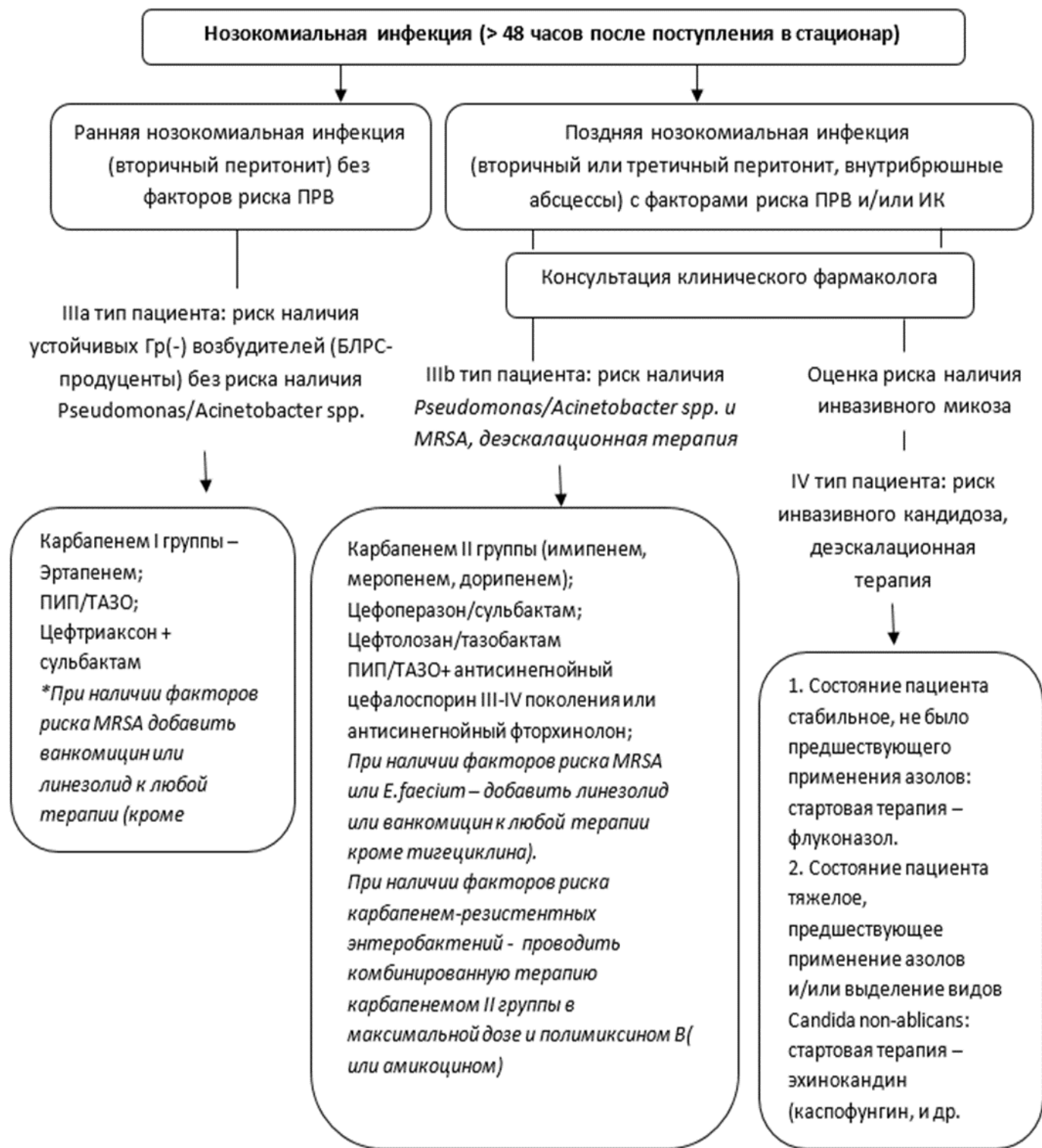


Рисунок 4. Эмпирический выбор антимикробной терапии у пациентов с абдоминальной инфекцией с учетом стратификации риска полирезистентных возбудителей и инвазивного кандидоза.



Антибиотики:

При сепсисе или септическом шоке парентерально [3-6,8,18-21,32,33,35]:

- пиперацillin-тазобактам 4,5 г каждые 8 часов или цiproфлоксацин 600 мг каждые 12 часов плюс гентамицин 3-5 мг / кг в день в разделенных дозах каждые 8 часов;
- карбапенемы, такие как меропенем от 500 мг до 1 г каждые 8 часов + / гентамицин;
- метронидазол 500 мг каждые 8 часов может рассматриваться для подавления анаэробных возбудителей;
- если есть подозрение на группы стрептококковой инфекции, клиндамицин 600 мг до 1,2 г три или четыре раза в день;

- если существуют факторы риска для MRSA септицемии, добавить тейкопланин 10-12 мг / кг 3-5 раз вводится каждые 12 часов, как нагрузочная доза, затем 10-12 мг/кг каждые 24 часа или линезолид 600 мг каждые 12-часов;
- избегать эмпирического применения гликопептидов и флуконазола;
- эмпирическое назначение противогрибковой терапии показано лишь при нозокомиальном перитоните (несостоятельность кишечных анастомозов, повторная перфорация кишечника), инфицированном панкреонекрозе, в онкогематологии, трансплантологии.

NB! С учетом персонифицированных подходов и индивидуальных особенностей пациентки возможно изменение дозировок и сроков антибактериальной терапии [46].

Цели, достигаемые оптимально в первые 6 ч [21]:

1. Санация очага инфекции.
2. Достижение необходимых параметров гемодинамики, транспорта кислорода и диуреза (УД-С):
 - ЦВД (CVP) 8-12 мм вод. ст. – за счет инфузионной терапии;
 - САД (МАР) \geq 65 мм рт. ст. – инфузионная терапия + вазопрессоры;
 - диурез \geq 0,5 мл. /кг. /час.;
 - насыщение кислорода в центральной вене (верхняя полая вена) равно или более 70% или в смешанной венозной крови равно и более 65%.

Дальнейшая поддерживающая терапия [21]:

- ИВЛ;
- почечная заместительная терапия;
- компоненты крови;
- нитритивная поддержка;
- седация, аналгезия, миоплегия;
- профилактика стресс-язв ЖКТ (ингибиторы протонной помпы);
- тромбопрофилактика.

Искусственная вентиляция легких:

Искусственная вентиляция легких (инвазивная, неинвазивная) показана при остром повреждении легких/остром респираторном дистресс синдроме Критерии начала респираторной поддержки при сепсисе [21,37-42]:

Абсолютные:

- отсутствие самостоятельного дыхания и патологические ритмы дыхания;
- нарушение проходимости дыхательных путей;
- снижение респираторного индекса менее 200 мм.рт.ст.;
- септический шок;
- нарушение гемодинамики (жизнеопасные нарушения ритма, стойкая тахикардия более 120 в мин., гипотензия).

Относительные (комбинация 2 и более факторов является показанием к началу респираторной поддержки):

- снижение респираторного индекса менее 300 мм.рт.ст. при комбинации с другими критериями;
- развитие септической энцефалопатии и отека головного мозга с угнетением сознания и нарушением ФВД;
- гиперкапния или гипокапния (P_{aCO_2} менее 25 мм.рт.ст.);
- тахипноэ более 40 мин (или 24 при обострение хронического обструктивного заболевания легкого) и прогрессирующее увеличение минутного объема вентиляции;
- снижение ЖЕЛ менее 10 мл/кг массы тела;
- снижение податливости менее 60 мл/см вод.ст.;
- увеличение сопротивления дыхательных путей более 15 см вод.ст./л/с;
- усталость пациента, вовлечение вспомогательных дыхательных мышц.

Терапия выбора:

- применение дыхательного объема менее 10 мл/кг массы тела (рекомендуется 6 мл/кг);
- оптимальное ПДКВ (выше 10 см вод.ст./);
- предпочтительно применение вспомогательных режимов респираторной поддержки;
- при отсутствии эффекта от изложенного п.п 1-4 применение вентиляции лежа на животе.

Терапия резерва:

- при отсутствии эффекта от п.п 1-5 применение инверсного соотношения вдоха к выдоху;
- при отсутствии эффекта от изложенного в п.п 1-6 ингаляционное введение оксида азота в дозе 5 ppm;
- при снижении респираторного индекса менее 70 мм.рт.ст. и отсутствии эффекта от изложенного в п.п 1_6 применение экстракорпоральной мембранной оксигенации.

NB! При отсутствии противопоказаний больные на ИВЛ должны находиться в полусидячем положении (до 45 градусов) для снижения риска вентилятор зависимой пневмонии. Гиперкапния (или пермиссивная гиперкапния) у больных СОПЛ вполне допустима, если это необходимо для снижения плато давления и ДО.

Принципы безопасной ИВЛ [21]:

- избегать риска волюмотравмы - $ДО=6$ мл/кг предсказанной массы тела; (1А)
- избегать риска баротравмы - $P_{\text{плато}} < 30$ см H_2O ($P_{\text{пик}} < 35$ см H_2O); (1В)
- избегать ателектотравмы - выбор оптимального ПДКВ; (1В)
- у пациентов с умеренным и тяжелым ОРДС на фоне сепсиса возможны более высокие уровни ПДКВ; (2С)
- рекрутмент альвеол при рефрактерной гипоксемии; (2С)
- положение на животе при тяжелом ОРДС с $P_{aO_2}/F_{iO_2} < 100$ мм.рт.ст.; (2В)
- частота дыхания и минутный объем вентиляции минимально необходимые, для поддержания P_{aCO_2} на уровне 30-40 мм.рт.ст.;
- скорость пикового инспираторного потока в диапазоне от 3–40 до 70-80 л/мин;

- профиль инспираторного потока – нисходящий (рампообразный);
- фракция кислорода в дыхательной смеси – минимально необходимая для поддержания достаточного уровня оксигенации артериальной крови и транспорта кислорода к тканям;
- выбор РЕЕР – в соответствии с концепцией «оптимального РЕЕР», при котором транспорт кислорода к тканям максимальный;
- выбор ауто-РЕЕР – избегать появления высокого ауто-РЕЕР не более 50% от величины общего РЕЕР;
- продолжительность инспираторной паузы не более 30% от продолжительности времени вдоха;
- соотношение вдох/выдох - не инвертировать отношение вдох/выдох более 1,5:1;
- синхронизация больного с респиратором – использование седативной терапии и при необходимости непродолжительной миоплегии, а не гипервентиляции.

Почечная заместительная терапия:

Почечная заместительная терапия рекомендована при наличии почечной недостаточности, а постоянная гемофильтрация показана для регулирования водного баланса у гемодинамически нестабильных пациентов. В настоящее время оценка степени тяжести почечной дисфункции/недостаточности проводится по шкалам RIFLE (показание для почечной заместительной терапии стадия «F») (таб. 9), AKIN (показание для почечной заместительной терапии стадия “3”) (таб. 10), стадия 3 по критериям острого почечного повреждения (KDIGO) (таб. 11). Значение этих критериев особенно важно, т.к. тяжелый сепсис и септический шок в акушерстве в 70-80% случаев протекают с поражением функции почек [43-45].

Таблица 9. Критерии острой почечной недостаточности – RIFLE

Класс	Критерии клубочковой фильтрации	Критерии мочеотделения
R	Увеличение креатинина в 1,5 раза, либо снижение КФ > 25%	Диурез менее 0,5 мл/кг/ч за 6 ч
I	Увеличение креатинина в 2 раза, либо снижение КФ > 50%	Диурез менее 0,5 мл/кг/ч за 12ч
F	Увеличение креатинина в 3 раза, либо снижение КФ > 75%	Диурез менее 0,3 мл/кг/ч за 24 ч, либо анурия 12 ч.
L	Потеря почечной функции более 4 недель	
E	Терминальная почечная недостаточность	

Таблица 10. Стадии острой почечной недостаточности

Стадии	Критерии клубочковой фильтрации	Критерии мочеотделения
1	Увеличение креатинина >0,3 мг/дл (26,4 ммоль/л), или в 1,5-2 раза от нормы	Диурез менее 0,5 мл/кг/ч за 6 ч
2	Увеличение креатинина в 2-3 раза от нормы	Диурез менее 0,5 мл/кг/ч за 12 ч
3	Увеличение креатинина 3 раза от нормы, или >4,0 мг/дл (354 ммоль/л) либо острое увеличение на 0,5 мг/дл (44 ммоль/л)	Диурез менее 0,3 мл/кг/ч за 24 ч, либо анурия 12 ч

Таблица 11. Стадии острого почечного повреждения (KDIGO, 2012)

Стадии	Уровень креатинина в сыворотке крови	Объем выделяемой мочи
1	1,5-1,9 раза выше исходного ИЛИ повышение на $\geq 0,3$ мг/дл ($\geq 26,5$ мкмоль/л)	<0,5 мл/кг/час за 6-12 часов

2	В 2,0-2,9 раза выше исходного	<0,5 мл/кг/час за ≥ 12 часов
3	В 3,0 раза выше исходного или повышение до $\geq 4,0$ мг/дл ($\geq 353,6$ мкмоль/л) или начало заместительной почечной терапии, или у больных <18 лет, снижение рСКФ до <35 мл/мин/1,73 м ²	<0,3 мл/кг/час за ≥ 24 часа или анурия в течение ≥ 12 часов

Показания для ЗПТ при сепсисе:

- уровень калия плазмы 6,5 и выше, уровень магния плазмы более 4 ммоль/л при олиго-, анурии;
- гиперазотемия (мочевина более 30 ммоль/л; креатинин более 500 мкмоль/л);
- метаболический ацидоз 7,15 и ниже;
- клинически значимая гипергидратация (отек легких, мозга), рефрактерная к медикаментозной коррекции;
- необходимость ультрафильтрации при олиго-, анурии для возможности проведения необходимых инфузий и питания;
- продолжительная вено-венозной гемофильтрация CVVH более удобна для проведения у пациентов с нестабильной гемодинамикой (УД – В);
- CVVH или интермиттирующий диализ может быть применен у пациентов с сопутствующим острым повреждением головного мозга или при других причинах повышения внутричерепного давления или генерализованном отеке мозга.

Компоненты крови:

- поддерживается уровень гемоглобина 70-90 г/л (УД-В);
- назначение трансфузии эритроцитарной массы у взрослых только при снижении гемоглобина ниже 70 г/л (А) кроме больных с ишемией миокарда, гипоксимией и кровотечением;
- нет показаний к использованию эритропоэтина (кроме почечной недостаточности) и антитромбина III (1В);
- ограничение показаний к трансфузии свежзамороженной плазмы при отклонениях в коагулограмме – лишь при кровотечении и перед инвазивными вмешательствами на фоне повышенного МНО и АЧТВ (2D) в дозе не менее 15 мл/кг;
- свежзамороженная плазма не должна использоваться только для коррекции лабораторных изменений при отсутствии кровотечения или инвазивных процедур (УД-А);
- трансфузия тромбоцитов (2D) при
 - тромбоцитах $<10 \times 10^9$ /л независимо от наличия кровотечения;
 - тромбоцитах $<20 \times 10^9$ /л при высоком риске кровотечения;
 - тромбоцитах $<50 \times 10^9$ /л на фоне кровотечения, перед операцией или инвазивными манипуляциями.

Нутритивная поддержка:

Диета у пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком суточный каллораж в первые 7 дней с момента постановки диагноза не должен превышать 500 ккал/сут (УД В), так называемое трофическое (гипокалорийное) питание. При этом предпочтение отдается комбинации энтерального питания и внутривенного введения глюкозы,

нежели только парентеральному (УД В). При переносимости трофического питания дотацию калорий можно расширить до 70-80% от суточной нормы (УД – В). Для пациентов с избыточной массой тела расчеты питания производятся исходя из идеальной массы тела.

Идеальная масса тела: для жен $45,5 + 0,9 I(\text{рост (см)} - 152,4)$

- естественное энтеральное питание - преимущественно;
- зондовое питание (через зонд назогастральный или назоинтестинальный) при невозможности самостоятельного питания;
- парентеральное питание (внутривенное введение питательных средств) – при невозможности или недостаточности перорального или зондового питания. Современные данные не подтверждают пользу от раннего парентерального питания в течение первых 7 дней ухода за пациентами с противопоказаниями или непереносимостью энтерального питания, т.к. раннее парентеральное питание в комбинации или без энтерального питания не было связано со снижением смертности (УД – ПА). Подключение ПП рекомендуется в постепенно нарастающем объеме с соблюдением предписанной скорости в/в введения питательных субстратов (аминокислоты и липиды не более 0,1 г/кг/час; глюкоза не более 0,5 г/кг/час от ИМТ).

Противопоказания для энтерального/зондового питания:

- механическая кишечная непроходимость;
- продолжающееся желудочно-кишечное кровотечение;
- острый деструктивный панкреатит (тяжелое течение) – только введение жидкости.

Противопоказания (показание для ограничения) энтерального, зондового/парентерального питания:

- неустраняемая гипоксемия на фоне ОРДС.

NB! Карнитин, глютамин, аргинин, иммунное питание, селен, омега-3 ЖК – не рекомендуются для ПП при сепсисе (SSC 2021)

- взрослым с сепсисом или септическим шоком рекомендуется начинать инсулинотерапию при уровне глюкозы ≥ 10 ммоль/л.;
- после начала инсулиновой терапии типичный целевой диапазон глюкозы в крови составляет 8–10 ммоль/л. [46].

Седация, аналгезия, миоплегия:

- седация должна быть основана на таких критерии, как глубина седации, оцениваемая на основании стандартных шкал;
- режим проведения седации может быть основан либо на болюсном введении препаратов, или на их постоянной инфузии с ежедневным прерыванием седации в дневное время (или переводом больного в менее седативное состояние);
- применение мышечных релаксантов при сепсисе необходимо по возможности избегать. Если необходимость в их применении все же есть, то необходим мониторинг глубины блока (TOF);
- контроль глюкозы в плазме крови – менее 8,3 ммоль/л (150 мг/дл).

Тромбопрофилактика:

Для тромбопрофилактики используются препараты гепарина и низкомолекулярного гепарина (таблица 12).

Таблица 12. Дозы препаратов для тромбопрофилактики [47]:

Основные принципы проведения регионарной анестезии и применения антикоагулянтов*				
Препараты	Доза	Отмена до операции	Начало после операции/удаления катетера	Удаление катетера после приема/введения препарата
Нефракционированный гепарин	Проф.	4	4	4
	Леч.	4	4	4
Низкомолекулярный гепарин	Проф.	12	6-8	10-12
	Леч.	24	24	24
Варфарин		5 суток	1 сутки	При МНО < 1,3
Фондапаринукс		36-42 ч	6-12 ч	-
Тромболитики	Противопоказаны. При экстренном применении тромболитиков необходим постоянный неврологический контроль и уровень фибриногена (более 1,0 г/л).			

Профилактика стресс-язв ЖКТ

- профилактика стрессовых язв при риске ЖКК (ИВЛ более 48 часов, коагулопатия, заболевания печени, потребность в заместительной почечной терапии, увеличение выраженности ПОН) (1С);
- могут быть назначены Н2-блокаторы или ингибиторы протонной помпы (УД-В);
- не назначать при отсутствии рисков ЖКК.

Таблица 13. Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения)

Фармакотерапевтическая группа	Международное непатентованное название ЛС	Способ применения	Уровень доказательности
Электролиты (кристаллоидный раствор)	натрия хлорида	Для ранней регидратации в течение первых 3 часов следует ввести кристаллоидный раствор в объеме не менее 30 мл/кг массы тела в течение 3 часов.	В
Электролиты (кристаллоидный раствор)	рингера лактат	В качестве одного из стартовых кристаллоидных буферных растворов. Объем зависит от волемического статуса и результатов КОС крови.	В
Электролиты (кристаллоидный раствор сбалансированный)	кристаллоидный раствор сбалансированный	500-1000 мл/сут в/в под контролем показателей гемодинамики, КЩС крови.	В

Кардиотонические препараты, исключая сердечные гликозиды	норэпинефрин	концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения 2 мг/мл 4 мл, 0,1-0,3 мкг/кг/мин	С
Кардиотонические препараты, исключая сердечные гликозиды	допамин	концентрат для приготовления раствора для инфузий 5 мг/мл по 5 мл, 5–20 мкг/кг/мин в/в, титровать до наступления эффекта.	С
Кардиотонические препараты, исключая сердечные гликозиды	добутамин	лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 250 мг, стартовая доза 0,5–1 мкг/кг/мин в/в, затем 2–20 мкг/кг/мин.	В
Цефалоспорины третьего поколения	цефтриаксон	порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения; 1-2 г каждые 12-24 часа в/в	В
Производные имидазола	метронидазол	раствор для инфузий 500 мг/100 мл, по 500 мг каждые 8 часов в/в	В
Макролиды	klaritromicin	порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инфузий 500 мг, 500 мг каждые 12 часов в/в	В
Аминогликозиды	гентамицина сульфат	раствор для инъекций 4%, 3-5 мг/кг в день в разделенных дозах каждые 8 часов	В
	амикацин	по 5 мг/кг каждые 8 ч или по 7.5 мг/кг каждые 12 ч	В
Пенициллины с ингибиторами бета-лактамаз	ампициллин/сульбактам	до 12 г/сут в 3-4 введения в/в	В
Фторхинолоны без антисинегнойной активности	моксифлоксацин	400мг 1 раз в сутки в/в	С
	офлоксацин	400 мг 2 раза в сутки в/в	

Таблица 14. Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения)

Фармакотерапевтическая группа	Международное непатентованное название ЛС	Форма выпуска и способ применения	Уровень доказательности
Комбинация бета-лактамов с ингибиторами бета-лактомаз	пиперациллин и тазобактам	порошок для приготовления раствора для инъекций 4,5, 4,5 г 3-4 раза в сутки в/в	С
Фторхинолоны с антисинегнойной активности	ципрофлоксацин	раствор для инфузий 0,2% по 100 мл по 200-400 мг 2-3 раза в сутки в/в	С
Карбапенемы	меропенем	порошок для приготовления раствора для внутривенного введения 0,5 г - 1,0 гр каждые 8 часов в/в	С

	эртапенем	лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 1 г, по 1 гр 1 р/сут	
	имипенем	порошок для приготовления раствора для инфузий 500 мг 4 раза в день или 1 г 3-4 раза в сутки в/в	
	дориценем	по 500 мг каждые 8 ч.	
Антибиотики гликопептидной структуры, активные в отношении MRSA	ванкомицин	порошок для приготовления раствора для инфузий 1 г, по 1 г каждые 12 часов	В
	рифампицин	600 мг 1 раз/сут в/в	
	линезолид	порошок для приготовления раствора для инфузий, 600 мг каждые 12 часов	
	тейкопланин	порошок для приготовления раствора для инфузий, 50 мг стартовая доза составляет 100 мг, далее - по 50 мг через каждые 12 ч	
Тетрациклины	тигекцилин	Вводят в/в капельно в течение 30-60 мин. Стартовая доза для взрослых составляет 100 мг, далее по 50 мг через каждые 12 ч.	С
Цефалоспорины 4 поколения	цефепим	порошок для приготовления раствора для инъекций 1 г, по 1-2г каждые 8 часов	В
Цефоперазон и ингибитор бета-лактамазы	цефоперазон/сульбактам	порошок для приготовления раствора для инъекций, по 2-4 г 2-3 р/сут в/в	В
Полимиксины	колистин (колистиметат натрия)	По 6-9 млн ЕД в 2-3 введения. При жизнеугрожающих инфекциях вводится начальная нагрузочная доза 9 млн ЕД	С
	полимиксин В*	в/м — 0,5–0,7 мг/кг 3–4 раза/сутки (максимальная суточная доза — не более 200 мг), в/в медленно — суточная доза 1,25-2 мг/кг каждые 12 часов	
Сульфаниламиды и триметоприм	триметоприм + сульфаметоксазол	По 960- 1440 мг 2-3 р/сут в/в	В
Линкозамиды	клиндамицин	0,3- 1,2г 2-4 раза в день в/в, в/м	В
Препараты плазмы крови и плазмозамещающие препараты	альбумин	Следует вводить при СШ с гипопроteinемией/гипоальбуминемией. При необходимости введения больших объемов кристаллоидов. По достижении уровня альбумина	В

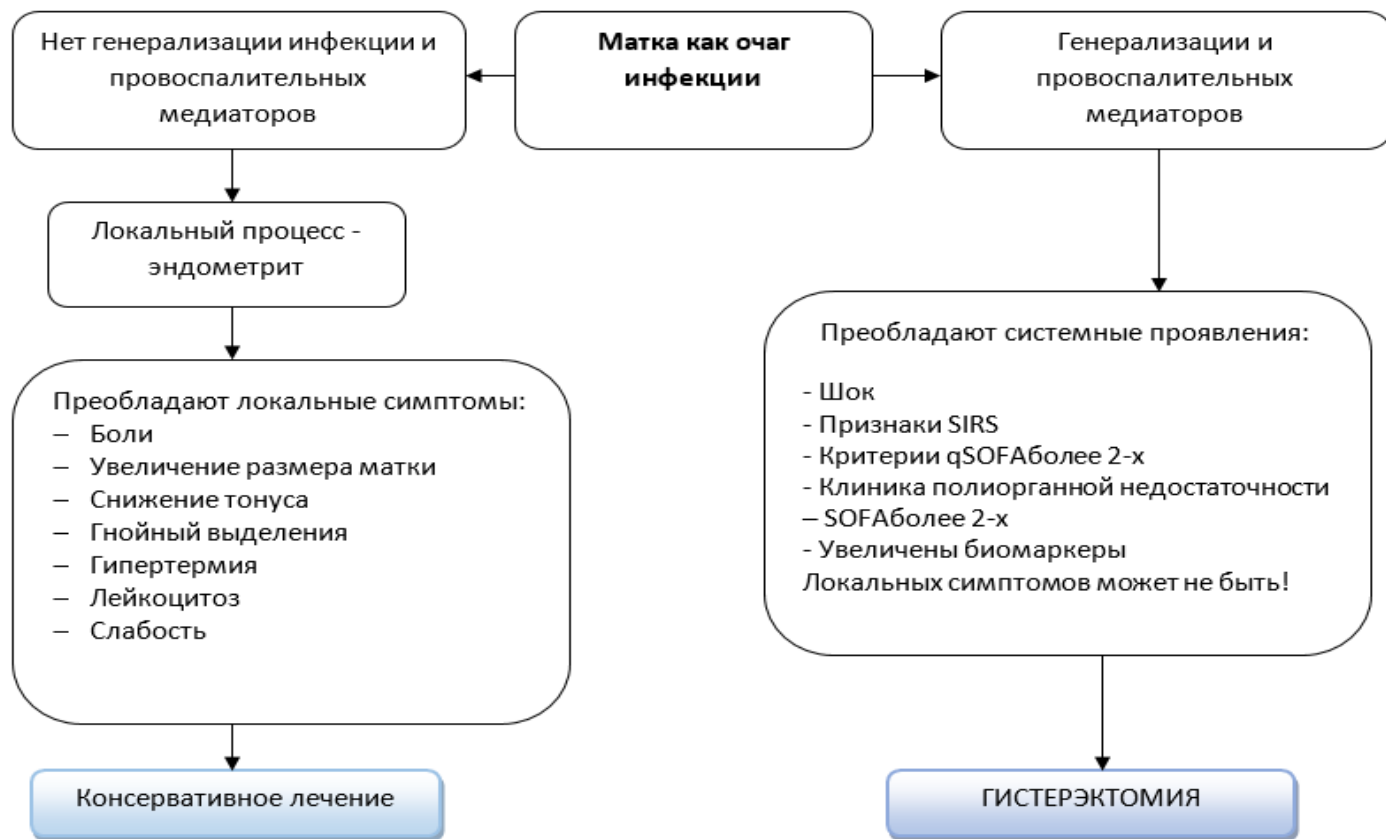
		плазмы более 30г/л	
Кортикостероиды	гидрокортизона ацетат	суспензия для инъекций 2,5% 2мл. 200мг/сутки	С
Антикоагулянты	надропарин кальция	Раствор для инъекции в шприцах 0,3 мл 2850 МЕ анти Ха: 0,4 мл/3800 МЕ анти-Ха: 0,6 мл / 5700 МЕ анти-Ха п/к 0,3 -0,6 мл 1 раз в сутки	В
	эноксапарин	Раствор для инъекции в шприцах 4000 анти-Ха МЕ/0,4 мл, 6000 анти-Ха МЕ/0,6 мл, п/к 0,4 -0,6 мл 1 раз в сутки	
	фондапаринукс	2,5 мг – 1 р/сут	
	бемипарин натрия	Раствор для инъекции в шприцах 2500-3500 ЕД п/к	
	гепарин	в/в по 5000\ МЕ каждые 8-12 ч;	
Блокаторы гистаминновых H2-рецепторов	фамотидин	по 20 мг 1 раз/сут в\в	В
Ингибитор протоновой помпы	омепразол	по 20 мг 1 раз в сутки в\в	В

5.4 Хирургическое вмешательство:

NB! Для удаления источника сепсиса может потребоваться хирургическое вмешательство (вскрытие абсцесса, удаление остатков плодного яйца) после стабилизация состояния и ликвидация гемодинамических нарушений.

NB! Раннее выявление признаков системного поражения и манифестации полиорганной недостаточности является ключевым моментом для решения вопроса об оперативном вмешательстве и радикальной санации очага инфекции в акушерстве и гинекологии.

Рисунок 5. Алгоритм определения тактики санации очага (гистерэктомия) [36]



Показания к удалению матки [36]:

- помимо матки не выявлено других очагов инфекции, обуславливающих тяжесть состояния и нарастание симптомов ПОН;
- при несоответствии ухудшения клинической картины и симптомов основной патологии («необъяснимые» симптомы);
- появление и прогрессирование признаков полиорганной недостаточности (снижение АД, олигоурия, ОПЛ/ОРДС, желтуха, энцефалопатия, ДВС-синдром, тромбоцитопения) и их прогрессирование;
- диагностированный хориоамнионит при нарастании ПОН;
- нарастание воспалительной реакции на фоне интенсивной терапии – неэффективность консервативной терапии;
- рост уровня биомаркеров (уровень прокальцитонина может повышаться и при других критических состояниях, что в принципе не уменьшает его диагностической ценности);
- антенатальная гибель плода на фоне инфекционного процесса любой локализации.

Когда необходимо решать вопрос о сохранении матки [36]:

- верифицирован и санирован очаг инфекции любой локализации, определяющий тяжесть состояния (менингит, пневмония, отит, флегмона, абсцессы, синусит, пиелонефрит, панкреонекроз, перитонит и др.) – это может служить показанием для родоразрешения, но не для удаления матки;
- не прогрессирует полиорганная недостаточность – системные проявления септического процесса;

- нет клиники септического шока (наличие септического шока – показание для родоразрешения, а при верифицированном и сканированном очаге инфекции другой локализации – не показание для удаления матки);
- не прогрессирует воспалительная реакция – эффективная консервативная терапия;
- не увеличен прокальцитонин, пресепсин;
- живой плод.

NB! Решение вопроса о гистерэктомии должно проводиться коллегиально в рамках мультидисциплинарного консилиума.

5.5 Дальнейшее ведение:

Проведение реабилитационных мероприятий с целью восстановления репродуктивного здоровья, грудное вскармливание, послеродовая контрацепция, лечебно-оздоровительная гимнастика, при наличии проявлений полиорганной патологии консультация смежных специалистов.

5.6 Индикаторы эффективности лечения:

- санация (удаление) очага инфекции;
- уменьшение, отсутствие признаков инфекционного процесса;
- нормализация гемодинамических показателей (АД, ЧСС);
- нормализация функции почек (отсутствие признаков почечной недостаточности);
- восстановление сознания;
- отсутствие признаков ОРДС и/или пневмонии;
- прекращение ИВЛ.

6. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

6.1 Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

- 1) Амирбекова Жанна Туймебаевна – доктор PhD, НАО «Медицинский университет Караганды», заведующая кафедрой акушерства и гинекологии, акушер-гинеколог высшей категории.
- 2) Укыбасова Талшын Мухадесовна – доктор медицинских наук, профессор, старший консультант департамента женского здоровья Корпоративного фонда «University Medical Center» «Национальный научный центр материнства и детства», акушер-гинеколог высшей категории.
- 3) Жумадилов Агзам Шаймарданович – доктор медицинских наук, профессор, РГП на ПХВ «Национальный координационный центр экстренной медицины», заместитель председателя правления по медицинской части, главный внештатный анестезиолог-реаниматолог Министерства здравоохранения Республики Казахстан.
- 4) Вазенмиллер Дмитрий Владимирович – PhD, НАО «Медицинский университет Караганды», ассоциированный профессор кафедры акушерства и гинекологии, акушер-гинеколог высшей категории.
- 5) Буйненко Андрей Владимирович – НАО «Медицинский университет Караганды» ассистент кафедры акушерства и гинекологии, врач акушер-гинеколог высшей категории, организатор здравоохранения высшей категории.
- 6) Жанабаева Сымбат Умирзаковна – НАО «Медицинский университет Караганды»,

ассистент профессора кафедры акушерства и гинекологии, акушер-гинеколог высшей категории.

7) Тигай Гульнар Исламмуратовна – НАО «Медицинский университет Караганды», ассистент кафедры скорой медицинской помощи, анестезиологии и реаниматологии, анестезиолог-реаниматолог высшей квалификационной категории, трансфузиолог.

8) Юхневич Екатерина Александровна – PhD, НАО «Медицинский университет Караганды» ассоциированный профессор кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины, клинический фармаколог.

6.2 Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

6.3 Рецензент: Исаков Серик Саятович – кандидат медицинских наук, PhD, НАО «Медицинский университет Астана» заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №2, акушер-гинеколог высшей категории.

6.4 Условие для пересмотра протокола: пересмотр протокола через 5 лет после его опубликования и с даты его вступления в действие или наличия новых методов с уровнем доказательности.

6.5 Список использованной литературы:

- 1) Albright CM, Mehta ND, Rouse DJ, Hughes BL. Sepsis in Pregnancy: Identification and Management. J Perinat Neonatal Nurs. 2016 Apr-Jun;30(2):95-105.
- 2) Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016 Feb 23;315(8):801-10.
- 3) SOGC Clinical Practice Guideline. The Prevention of Early-Onset Neonatal Group B Streptococcal Disease No. 298, October 2013. 10 p (Replaces #149, September 2004)
- 4) Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, et al. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. N Engl J Med 2015;372:1629-38
- 5) Bacterial Sepsis in Pregnancy NICE Green-top Guideline No. 64a 1st edition April 2012
- 6) Canadian Association of Emergency Physicians Sepsis Guidelines: the optimal management of severe sepsis in Canadian emergency departments 2008
- 7) Morocho JP, Martínez AF, Cevallos MM, Vasconez-Gonzalez J, et al.. Prolonged Capillary Refilling as a Predictor of Mortality in Patients With Septic Shock. J Intensive Care Med. 2022 Mar;37(3):423-429. <http://doi:10.1177/08850666211003507>
- 8) Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Bacterial Sepsis in Pregnancy / Green-top Guideline No. 64a April 2012.- 14 p.
- 9) Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 Update. Crit Care Med. 2018 Jun;46(6):997-1000. <http://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003119>
- 10) Dockree S, O'Sullivan J, Shine B, James T, Vatish M. How should we interpret lactate in labour? A reference study. BJOG. 2022 Dec;129(13):2150-2156. doi: 10.1111/1471-0528.17264.
- 11) Vardon-Bounes F, Ruiz S, Gratacap MP, Garcia C, et al. Platelets Are Critical Key Players in Sepsis. Int J Mol Sci. 2019 Jul 16;20(14). pii: E3494. <http://doi.org/10.3390/ijms20143494>

- 12) Assinger A, Schrottmaier WC, Salzmann M, Rayes J. Platelets in Sepsis: An Update on Experimental Models and Clinical Data. *Front Immunol.* 2019 Jul 17;10:1687. <http://doi.org/10.3389/fimmu.2019.016>
- 13) Jonsson AB, Rygård SL, Hildebrandt T, Perner A. et al. Thrombocytopenia in intensive care unit patients: A scoping review. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2021 Jan;65(1):2-14. <http://doi:10.1111/aas.13699>.
- 14) Mervak BM, Altun E, McGinty KA, Hyslop WB, et al. MRI in pregnancy: Indications and practical considerations. *J Magn Reson Imaging.* 2019 Mar;49(3):621-631. <http://doi:10.1002/jmri.26317>.
- 15) Ray JG, Vermeulen MJ, Bharatha A, Montanera WJ, et al. Association Between MRI Exposure During Pregnancy and Fetal and Childhood Outcomes. *JAMA.* 2016 Sep 6;316(9):952-61. <http://doi:10.1001/jama.2016.12126>.
- 16) Chartier AL, Bouvier MJ, McPherson DR, Stepenosky JE, et al. The Safety of Maternal and Fetal MRI at 3 T. *AJR Am J Roentgenol.* 2019 Nov;213(5):1170-1173. <http://doi:10.2214/AJR.19.21400>.
- 17) Puac P, Rodríguez A, Vallejo C, Zamora CA, et al. Safety of Contrast Material Use During Pregnancy and Lactation. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2017 Nov;25(4):787-797. <http://doi:10.1016/j.mric.2017.06.010>.
- 18) Netto CM, Whitten M, Shetty N. Postpartum sepsis. *Br J Hosp Med (Lond).* 2015 Aug; 76(8):C118-21
- 19) Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение: Практическое руководство/под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда. 23-е изд. доп. и перер.-М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2011.-352 с.
- 20) Oud L. Pregnancy-associated severe sepsis. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2016 Apr; 28(2):73-8
- 21) Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* 2021 Nov;47(11):1181-1247. doi: 10.1007/s00134-021-06506-y.
- 22) Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, Jaeschke R, Mebazaa A, Pinsky MR, Teboul JL, Vincent JL, Rhodes A. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 2014 Dec; 40(12):1795-815
- 23) Avni T, Lador A, Lev S, Leibovici L, Paul M, Grossman A. Vasopressors for the Treatment of Septic Shock: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015;10(8):e0129305.
- 24) Annane D. The Role of ACTH and Corticosteroids for Sepsis and Septic Shock: An Update. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2016 Jun 20; 7: 70
- 25) Pisano A, Monti G, Landoni G. Levosimendan: new indications and evidence for reduction in perioperative mortality? *Curr Opin Anaesthesiol.* 2016 Aug;29(4):454-61
- 26) Kakihana Y, Ito T, Nakahara M, Yamaguchi K, Yasuda T. Sepsis-induced myocardial dysfunction: pathophysiology and management. *J Intensive Care.* 2016 Mar 23;4:22
- 27) Kanter J, DeBlieux P. Pressors and inotropes. *Emerg Med Clin North Am.* 2014 Nov;32(4):823-34. doi: 10.1016/j.emc.2014.07.006.Epub 2014 Aug 28.
- 28) Gelinas JP, Russell JA. Vasopressors During Sepsis: Selection and Targets. *Clin Chest Med.* 2016 Jun;37(2):251-62. doi: 10.1016/j.ccm.2016.01.008

- 29) Jiang LB, Zhang M, Jiang SY, Ma YF. Early goal-directed resuscitation for patients with severe sepsis and septic shock: a meta-analysis and trial sequential analysis. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2016 Mar 5;24:23
- 30) Zangrillo A, Putzu A, Monaco F, Oriani A, Frau G et al. Levosimendan reduces mortality in patients with severe sepsis and septic shock: A meta-analysis of randomized trials. *J Crit Care*. 2015 Oct;30(5):908-13
- 31) ARISE Investigators; ANZICS Clinical Trials Group, Peake SL, Delaney A, Bailey M, Bellomo R et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med*. 2014 Oct 16;371(16):1496-506.
- 32) Стратегия и тактика применения антимикробных средств в лечебных учреждениях России. Российские национальные рекомендации/ под ред. В.С. Савельева, Б.Р.Гельфанда, С.В.Яковлева. – Москва, 2012 – 94с.
- 33) Sartelli M, Weber DG, Ruppe E, Bassetti M, Wright BJ et al. Antimicrobials: a global alliance for optimizing their rational use in intra-abdominal infections (AGORA). *World J Emerg Surg*. 2016 Jul 15;11:33.
- 34) Источник: Volbeda M et al. Glucocorticosteroids for sepsis: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Medicine* volume 41, P.1220–1234(2015)
- 35) Jiang LB, Zhang M, Jiang SY, Ma YF. Early goal-directed resuscitation for patients with severe sepsis and septic shock: insights and comparisons to ProCESS, ProMiSe, and ARISE. *Crit Care*. 2016 Jul 1;20(1):160
- 36) Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001 Nov 8;345(19):1368-77.
- 37) Zampieri FG, Mazza B. Mechanical Ventilation in Sepsis: A Reappraisal. *Shock*. 2016 Jul 21.
- 38) Gonzales JN, Lucas R, Verin AD. The Acute Respiratory Distress Syndrome: Mechanisms and Perspective Therapeutic Approaches. *Austin J Vasc Med*. 2015 Jun 4;2(1).
- 39) Goligher EC, Doufle G, Fan E. Update in Mechanical Ventilation, Sedation, and Outcomes 2014. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Jun 15;191(12):1367-73.
- 40) Kim WY, Hong SB. Sepsis and Acute Respiratory Distress Syndrome: Recent Update. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2016 Apr;79(2):53-7.
- 41) Takeuchi M, Tachibana K. Mechanical ventilation for ARDS patients-for a better understanding of the 2012 Surviving Sepsis Campaign Guidelines. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2015;15(1):41-5.
- 42) Martensson J, Bellomo R. Sepsis-Induced Acute Kidney Injury. *Crit Care Clin*. 2015 Oct;31(4):649-60.
- 43) Swaminathan S, Rosner MH, Okusa MD. Emerging therapeutic targets of sepsis-associated acute kidney injury. *Semin Nephrol*. 2015 Jan;35(1):38-54.
- 44) Alobaidi R, Basu RK, Goldstein SL, Bagshaw SM. Sepsis-associated acute kidney injury. *Semin Nephrol*. 2015 Jan;35(1):2-11.
- 45) National Clinical Guideline Centre (UK). Acute Kidney Injury: Prevention, Detection and Management Up to the Point of Renal Replacement Therapy [Internet]. London: Royal College of Physicians (UK); 2013 Aug.
- 46) Источник: American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2018 Jan; 41(Supplement 1): S144-S151
- 47) Клинический протокол от 13.01.2023 г., «Тромбоэмболическое осложнения в акушерстве», протокол №177.