

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОЕ ОБЩЕСТВО СПЕЦИАЛИСТОВ ПО СЕПСИСУ

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

Санкт-Петербург

2016

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

Н. А. Бубнова — определения сепсиса, хирургическая санация очага Л. П. Зуева — эпидемиология сепсиса, определения понятия

1. С. Колбин — клиническая фармакология, доказательная медицина Е. Н. Колосовская — эпидемиология сепсиса, определения понятия
2. М. Луфт — нутритивно-метаболическая терапия

Н. Р. Насер — ответственный редактор раздела антимикробная терапия. Раздел подготовлен совместно с Межрегиональной общественной организацией «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов»: С. В. Яковлев, В. Б. Белобородов, Д. А. Попов,

М. П. Суворова

1. В. Сидоренко — клиническая микробиология, антимикробная терапия. Н. С. Багирова, Н. В. Дмитриева — «Инструкция для медперсонала отделения по забору крови для микробиологического исследования (Диагностика бактериемии)» Приложение 3.

М. В. Сурков — ответственный редактор раздела «Интенсивная терапия», материалы обсуждены членами Региональной общественной организации «Научно-практическое общество анестезиологов и реаниматологов Санкт-Петербурга».

Авторский коллектив раздела «Интенсивная терапия»:

Д. А. Аверьянов, Ю. С. Александрович, В. С. Афончиков, В. А. Волчков,

Н. А. Воробьева, В. А. Глущенко, А. И. Грицан, А. Е. Карелов, М. Ю. Киров,

А. Г. Климов, В. А. Корячкин, К. М. Лебединский, И. Н. Лейдерман,

А. У. Лекманов, В. М. Луфт, В. А. Мазурок, Е. П. Макаренко, Э. М. Николаенко, К. В. Пшениснов, С. В. Свиридов, А. А. Солодов, Е. Ю. Струков, Е. В. Суборов, М. В. Сурков, А. Н. Усков, А. Д. Халиков, К. Н. Храпов, Б. Н. Шах,

А. Е. Шестопалов, И. В. Шлык, А. И. Ярошецкий

М. В. Захаров — интенсивная терапия, экстракорпоральная детоксикация О. Б. Чернышев — ответственный редактор раздела «Хирургическая санация очага, некротизирующие формы инфекции» материалы подготовлены авторами: М. В. Гринев, Н. А. Бубнова, С. А. Шляпников,

М. А. Шатиль, В. Н. Демин, Л. Г. Акинчиц, И. В. Авдошин, О. Б. Чернышев С. А. Шляпников — ответственный редактор А. В. Щеголев — ответственный редактор

**СОДЕРЖАНИЕ**

[Введение 5](#bookmark1)

Глава 1

Методология составления клинических рекомендаций (протоколов лечения). Основные понятия и принципы доказательной медицины 7

Глава 2

Основные понятия 13

Глава 3

[Диагностика сепсиса 19](#bookmark5)

Глава 4

[Основные направления терапии тяжелого сепсиса и септического шока 22](#bookmark25)

*Раздел 4.1*

*Хирургическая санация очага.*

*Принципы «Контроля за источником*

*инфекционного процесса»* 23

*Раздел 4.2*

*Антибактериальная терапия.*

*Основные возбудители септических реакций* 33

*Раздел 4.3*

*Основные направления интенсивной терапии*

*тяжелого сепсиса и септического шока* 53

[Приложения 75](#bookmark56)

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

**Введение**

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

В это же время, в Санкт-Петербурге под руководством Ко­митета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга была разработана и создана система оказания помощи пациен­там с тяжелым сепсисом. Организационно на базе Санкт-Пе­тербургского НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе был развернут «Городской центр по лечению тяжелого сепсиса» (Рас­поряжение Комитета по здравоохранению № 393 от 16.08.2007 г.), разработаны и приняты медико-экономические стандарты, обе­спечивающие материальную возможность лечения пациентов с септическими реакциями в качестве пилотного проекта. Тща­тельный анализ лечения больных по разработанным МЭСам в период пилотного проекта 2008-2010 гг. позволил их радикаль­но переработать и распространить на 12 ЛПУ Санкт-Петербурга. В период 2013-2015 годов в Санкт-Петербурге было пролечено более 4000 пациентов с тяжелым сепсисом. Переход в настоящее время на использование «Клинико-статистических групп» для оплаты больных с сепсисом, которые должны базироваться на клинических рекомендациях, выход ГОСТ Р-56034-2014 «КЛИ­НИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ (ПРОТОКОЛЫ ЛЕЧЕНИЯ) Общие положения», определяющий основные принципы раз­работки и функционирования клинических рекомендаций на региональном уровне, а также устоявшаяся и доказавшая свою эффективность система финансирования лечения пациентов с септическими реакциями в Санкт-Петербурге определили не­обходимость разработки и принятия настоящих рекомендаций.

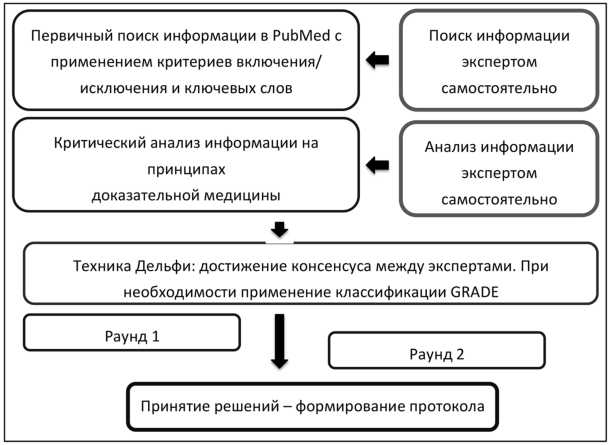
В основу настоящих протоколов были положены междуна­родные рекомендации «Surviving Sepsis Campaign 2012». Были проанализированы и учтены национальные рекомендации, принятые в Германии, Нидерландах, Японии, Дании, Египте, Бразилии, а также принятый в 2007 году федеральный «Стан­дарт оказания медицинской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

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

**Глава 1 Методология составления клинических рекомендаций (протоколов лечения). Основные понятия и принципы доказательной медицины**

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

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



*Рис.1. Методология составления протокола*

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

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

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

Таблица 1.1.

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Шкала | Уровень  убедительности  доказательств | Соответствующие виды исследований |
|  | Доказательства убе­ | — Высококачественный система­ |
|  | дительны: есть веские | тический обзор, мета-анализ; |
| A | доказательства пред­ | — Большие РКИ с низкой вероят­ |
|  | лагаемому утвержде­ | ностью ошибок и однозначны- |
|  | нию. | ми результатами. |
|  | Относительная убе­ | — Небольшие РКИ с неоднознач- |
|  | дительность доказа­ | ными результатами и средней |
|  | тельств: есть доста­ | или высокой вероятностью |
|  | точно доказательств | ошибок; |
|  | в пользу того, чтобы | — Большие перспективные срав- |
| B | рекомендовать дан­ | нительные, но нерандомизиро- |
| ное предложение. | ванные исследования;  — Качественные ретроспектив­ные исследования на больших выборках больных с тщательно подобранными группами срав­нения. |
|  | Достаточных дока­ | — Ретроспективные сравнитель- |
|  | зательств нет: имею­ | ные исследования; |
|  | щихся доказательств | — Исследования на ограничен- |
|  | недостаточно для | ном числе больных или на |
| C | вынесения рекомен- | отдельных больных без кон- |
|  | дации, но рекоменда­ | трольной группы |
|  | ции могут быть даны | — Личный неформализованный |
|  | с учетом иных обстоя­тельств. | опыт экспертов |

ских исследований имеют важное значение, каково качество доказательств для каждого изучаемого клинического исхода, каково общее качество доказательств, каков баланс между поль­зой и вредом, каковы затраты и дополнительные преимущества рекомендации; в качестве основных суждений о качестве дока­зательств часто используется только дизайн исследований и не учитываются важные клинические исходы или другие факторы, такие как дозозависимый эффект, публикационная системати­ческая ошибка, степень повторяемости основного результата или влияние плацебо на результат исследования; общий вывод

о доказательности клинической рекомендации основывается на фактах положительного влияния изучаемого средства без учета низкоуровневых дизайнов исследований, в которых могут быть представлены убедительные альтернативные данные в отно­шении значимых клинических исходов; часто не учитывается баланс польза/вред и возможные особые условия использования рассматриваемого вмешательства; часто не рассматриваются прямо соотношение между преимуществами рекомендаций для здоровья и стоимостью их использования; процесс обобще­ния доказательств не имеет единого алгоритма и прозрачности; рекомендации часто используются локально из-за трудностей в понимании различных систем градации качества клинических рекомендаций, что снижает эффективность работы экспертов и не позволяет расширить международное сотрудничество в различных отраслях медицины.

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

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

Таблица 1.2.

Шкала GRADE [Guyatt G., Oxman A., AkI E., et al.]

**Снижают**

**Повышают**

**Дизайн**

**Качество**

**доказательности**

Q\_

среднее

О

ч:

очень

низкое

ч:

VO

**Риск**

**систематических**

**ошибок**

1. — серьезный риск
2. — очень серьезный Несогласован­ность
3. — серьезный риск
4. — очень серьезный Непрямое измерение
5. — серьезный риск
6. — очень серьезный

**Неточность**

1. — серьезный риск
2. — очень серьезный **Публикационные ошибки**
3. — серьезный риск
4. — очень серьезный

**Величина**

**эффекта**

+ 1 — большая

+ 2 — очень

большая

**Зависимость**

**доза-эффект**

+ 1 — есть

градиент

**Найден эффект**

**конфаундинг**

**факторов**

+ 1 — конфаун-

динг вызывает

снижение

эффекта

+1 —

конфаундинг предполагает «ложный результат» при отсутствии эффекта лечения

ности среди ведущих возбудителей госпитальных инфекций в отделениях реанимации и интенсивной терапии медицин­ских организаций Санкт-Петербурга у лиц, застрахованных по обязательному медицинскому страхованию. Оценка обосно­ванности и адекватности назначения антибактериальных пре­паратов в стационарах Санкт-Петербурга»; «Получение данных

о назначении антибактериальных препаратов новорожденным и беременным женщинам в Санкт-Петербурге с учетом распро­странения антибиотикорезистентности ведущих возбудителей инфекционных заболеваний в Санкт-Петербурге и создание ре­комендаций по адекватной антибиотикотерапии у беременных женщин и новорожденных детей».

**Глава 2 Основные понятия**

Определение септических реакций

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

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

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

Таблица 2.1.

|  |  |
| --- | --- |
| Основные понятия и определения Патологический процесс | Клинико­  лабораторные  признаки |
| Синдром системной воспали­тельной реакции (ССВР) — системная реакция организма на воздействие различных сильных раздражителей (инфекция, травма, операция и др.) | Характеризуется сочетанием двух или более из следующих признаков:   * температура > 38°С или < 36°С * ЧСС > 90/мин * ЧД >20/мин или гипервен­тиляция (РаСО2 <32мм.рт.ст.) * Число лейкоцитов в крови >12х109/л или   <4х109/л, или незрелых форм >10% |
| Инфекция — патологический процесс, сопровождающийся инвазией патогенных микро­организмов и/или их токсинов в стерильные до того ткани и/ или среды организма | |
| Сепсис — синдром системной воспалительной реакции на инфекционный процесс | Наличие очага инфекции и 2-х или более признаков синдрома системного воспа­лительного ответа |
| Тяжелый сепсис: сепсис, сочетаю­щийся с органной дисфункцией | |
| Септический шок — сепсис с признаками тканевой и ор­ганной гипоперфузии:уровень лактата в крови >2 mmol/l | |

|  |  |
| --- | --- |
| Основные понятия и определения Патологический процесс | Клинико­  лабораторные  признаки |
| ...и сепсис-индуцированной гипотонией:  САД (Среднее Артериальное Давление) < 65 мм.рт.ст. не устраняющейся с помощью адекватной инфузионной тера­пии и требующей назначения вазопрессорной поддержки. | |
| Дополнительные определения | |
| Синдром полиорганной дисфункции | Дисфункция по 2 и более системам органов, опреде­ляемые по критериям шкалы SOFA |
| Рефрактерный септический шок | Сохраняющаяся артериальная гипотония — систолическое давление < 90 (среднее АД < 65 мм рт ст.), несмотря на адекватную инфузию, при­менение инотропной и вазо- прессорной поддержки |

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

*Комментарий*

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

*обосновывались низкой специфичностью симптомов син­дрома системной воспалительной реакции для диагно­стики сепсиса. Так, в 2001 году состоялась International Sepsis Definitions Conference, в ходе которой были внесены определенные изменения, не получившие в последующем широкого клинического использования. В 2014 году была образована группа из 19 экспертов в области интенсивной терапии, хирургии, инфекционных болезней и пульмоноло­гии, которые после 2 лет исследовательской работы выш­ли с предложениями о введении в клиническую практику новых определений. Эти определения были представлены на 45 конгрессе Society Critical Care Medicine (SCCM) со­стоявшемся 23.02.2016. Они включают в себя введение нового понятия Quick SOFA, исключение понятия Син­дрома Системной Воспалительной Реакции (SIRS) из опре­деления сепсиса и понятия «Тяжелый сепсис», а «Сепсис» предлагается определять как «жизнеугрожающая органная дисфункция, вызванная дизрегулированным ответом орга­низма на инфекцию». Предложение исключения симптомов Синдрома Системной Воспалительной Реакции (SIRS) вы­звало неоднозначную реакцию в медицинском сообществе, несмотря на одобрение 31 общественной организации. Это обусловлено тем, что базовыми для большинства национальных и международных рекомендаций являются определения ACCP/SCCM 1991 года. Таким образом, в на­стоящее время нет однозначного мнения о необходимости и целесообразности перехода на использование «sepsis 3». Следует отметить, что в последнем пересмотре МКБ*

1. *критерии ССВР включены в разделы R57.2* — *септиче­ский шок, R65(0-5)* — *синдром системной воспалительной реакции с последующей детализацией. Письмом Мини­стерства здравоохранения РФ эти изменения рекомендо­ваны к применению на территории России. (Письмо МЗ РФ от 5.12.2014 № 13-2/1664).*

**Таблица 2.2.**

**Шкала SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Шкала SOFA | 0 | 1 | Баллы 2 3 | | 4 |
| Дыхание  Pa02/Fi02, мм рт ст | >400 | 399-300 | 299-200 | 199-100  респираторная  поддержка | <100  респираторная  поддержка |
| Коагуляция  Тромбоциты, х109/л | >150 | <150 | <100 | <50 | <20 |
| Печень  Билирубин, мкмоль/л | <20 | 20-30 | 33-101 | 102-204 | >204 |
| Сердечно­  сосудистая  Гипотензия | нет | АДср. <70 мм ртст | Допамин, или добутамин (любая доза, не менее од­ного часа) | Допамин 5-15, или адреналин < 0,1, или нора- дреналин < 0,1\* | Допамин >15, или адреналин >0,1, или нора- дреналин >0,1\* |
| цнс  Шкала комы Глазго | 15 | 13-14 | 10-12 | 6-9 | <6 |
| Почки  Креатинин, мкмоль/л или диурез | <110 | 110-170 | 171-299 | 300-440 <500 мл/день | >440  <200 мл/день |

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

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

\* Дозы вазопрессоров в мкг/кг/мин

**Глава 3 Диагностика сепсиса**

В настоящих рекомендациях используются следующие по­нятия.

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

*Комментарий*

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

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

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

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

*Комментарий*

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

*В 2014 году Комитетом по здравоохранению Санкт-Пе­тербурга было издано распоряжение от 31 декабря №948-р «Обусилении контроля за внутрибольничными инфекция­ми в стационарах Санкт-Петербург», в котором рекомен­довано в отделениях реанимации и интенсивной терапии осуществлять постоянный мониторинг за показателями состояния пациента (температура тела, частота сер­дечных сокращений в минуту, частота дыхания в мину­ту, количество лейкоцитов в крови). Из этого вытекает, что в этих отделениях необходимо использовать рабочее определение сепсиса (2 и более клинических признака Син­дрома Системной Воспалительной Реакции и источник инфекционного процесса) для выявления у пациентов ран­них признаков сепсиса с целью верификации источника и оценки соответствия проводимой терапии.*

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

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

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

**Глава 4 Основные направления терапии тяжелого сепсиса и септического шока**

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

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

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

*Комментарий*

*Изучение результатов внедрения в клиническую прак­тику использования 3-х и 6-часовых «септических ком­плексов» показало их эффективность и достоверное влияние на снижение летальности у пациентов с септи­ческими реакциями*

**Раздел 4.1**

**Хирургическая санация очага.**

**Принципы «Контроля за источником инфекционного процесса»**

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

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

Диагностика и лечение некротизирующих форм инфекции

**Введение:**

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

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

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

**Классификация:**

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

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

1. *Классификация по типу возбудителя*

Некротизирующая инфекция I типа. Возбудителем является смешанная флора, однако главенствующая роль в развитии НФ

1. типа отводится анаэробным грамположительным коккам рода *Peptostreptococcus* в ассоциации с такими бактериями, как грамото- рицательными палочками рода *Bacteroidesб Fusobacterium, Proteus, Klebsiella*, *Ps. aeruginosa*, *Acinetobacter и грам-положительными кокками Staphylococcus spp, Enterococcus spp.*

Некротизирующая инфекция II типа. Возбудителем явля­ется в — гемолитический стрептококк группы А, с возможной ассоциацией с Staph.aureus. Характеризуется фульминантным течением, развитием септического шока и полиорганной недо­статочности, а так же высокой летальностью до 80-100%. НФ

1. типа требует дифференциальной диагностики с тяжёлыми формами рожистого воспаления.

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

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

1. *Классификация по уровню анатомического поражения*

* *Некротизирующий целлюлит:*

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

* *Некротизирующий фасциит:*

Некротизирующий фасциит (НФ) — это некротизирующая

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

* *Некротизирующий миозит:*

Некротизирующий миозит — это редкая некротизирующая

инфекция мягких тканей, поражающая мышцы. Этот инфекци­онный процесс может протекать стремительно вследствие вы­сокой вирулентности патогенных микроорганизмов (например, клостридиальный мионекроз). Здоровая мышечная ткань, как правило, довольно устойчива к инфекционным процессам. Тем не менее, мышцы могут поражаться специфическим действием экзотоксина или вследствие ишемии мышечной ткани. Инфек­ционный процесс может возникнуть спонтанно или вторично в зависимости от предшествующей травмы, инфекции, ишемии, онкопатологии, хирургического вмешательства. Преобладающи­ми возбудителями являются Staph.aureus, в том числе внеболь- ничные штаммы, Streptococcus А, грамотрицательные облигатно и факультативно анаэробные бактерии.

* *Гангрена Фурнье:*

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

**Риск развития некротической инфекции определяется:**

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

**Клиническая картина**

Возможно наличие или сочетание следующих клинических

признаков:

*Местные:*

1. Ранним признаков является появление резких или резчай- ших болей (распирающего характера) на фоне отсутствия классических признаков воспаления.

*Характер боли может носить распирающий характер, отличается от боли, вызванной травмой, возникает иногда после безболевого периода, быстро нарастает, пе­рестаёт снижаться анальгетиками:*

1. Процесс не имеет явных границ распространения.
2. Появление плотного напряженного (древовидного) отека мягких тканей. Отек носит быстро прогрессирующий ха­рактер.
3. Появление геморрагических петехий или булл, заполнен­ных разным содержимым (от серозного до геморрагического компонента).
4. Эритема гораздо бледнее и без четкой границы, чем при ро­жистом воспалении.
5. Возможен цианоз кожи вплоть до очаговых некрозов над местом поражения.
6. Газообразование, выявляемое при пальпации, аускультации (крепитация) и рентгенографии (ячеистый рисунок при цел­люлите, перистый при миозите).
7. Гнилостный характер некроза — бесструктурный детрит се­рого, серо-зелёного или коричневого цвета.
8. При разрезе мягкие ткани не кровоточат, виднеется ми­кротромбоз сосудов.
9. Отделяемое раны в виде жидкого экссудата серо-зелёного или коричневого цвета с капельками жира.

*Общие:*

1. Признаки тяжелого сепсиса: бледность кожных покровов, иктеричность, выраженная тахикардия (120 ударов в минуту и более) всегда «обгоняет» температуру, эйфория сменяется заторможенностью, быстро нарастает анемия и гипотензия.
2. При наличии послеоперационной раны обращает на себя внимание отсутствие, особенно в начальном периоде забо­левания, выраженных внешних признаков воспаления на фоне клиники тяжёлого сепсиса: умеренная гиперемия кожи, пастозность, отсутствие гноеобразования, серозный характер воспаления тканей, окружающих зоны некроза, ткани имеют тусклый, бледный вид, выраженная болезненность вокруг.
3. Динамика признаков: появившись, симптомы нарастают в течение нескольких часов, одного дня или ночи (анемия, симптом «лигатуры», тахикардия, нарастание билирубина, креатинина, мочевины, дисэлектролитемия и т.д.)

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

**Дифференциальная диагностика**

1. Дифференциальный диагноз проводится с рожистым вос­палением, критической ишемией (гангреной конечности).
2. При проведении дифференциальной диагностики в сомни­тельных случаях при наличии пятен цианоза и отсутствия пальпаторно определяемой крепитации — после обработки кожи выполняется укол иглой со срочной бактериоскопией нативного мазка. Отсутствие боли и выделения крови под­тверждает некротический характер поражения тканей. При неинформативности пункционного исследования и неразре­шенных сомнениях в некротизирующем характере инфекции решается вопрос об оперативном лечении.
3. **Лечебно-диагностическая тактика**
4. Главной задачей дифференциальной диагностики яв­ляется ранняя постановка диагноза некротизирующе- го характера инфекции на основании местных и общих симптомов.
5. Максимально в кратчайшие сроки выполняется комплекс лабораторных и аппаратных исследований.
6. Аппаратные исследования (рентгенография, СКТ, ЭКГ).
7. Осмотр анестезиолога-реаниматолога с целью определения тяжести состояния и необходимости предоперационной подготовки.
8. Установленный диагноз некротизирующей инфекции служит показанием к экстренной операции.

* *При стабильном артериальном давлении (100-120/70­80 ммрт.ст.) оперативное вмешательство выполняется в ближайшие 2 часа после установки диагноза, на фоне проведения мероприятий интенсивной терапии.*
* *При септическом шоке выполняется предварительная инфузионная подготовка 1-2 часа в предоперационной, после чего осуществляется операция, на фоне продолжа­ющейся инфузионно-трансфузионной терапии.*

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

1. В ходе начала инфузионной терапии пациенту начинается антибактериальная терапия. Как правило, используются антибиотики широкого спектра действия (защищенные пе- нициллины, цефалоспорины 3-4 поколения +/- аминогли- козиды 2-3 поколения) в сочетании с метронидазолом, при тяжелом сепсисе — карбапенемы.
2. Во время операции из очага поражения берутся посевы на аэробную/анаэробную флору, мазки отпечатки для бакте­риоскопии.
3. **Хирургическая тактика**
4. Операция по поводу некротизирующей инфекции следует выполнять в условиях общей или региональной анестезии двух- или трёхврачебной бригадой.
5. Дифференцированный подход к объёму оперативного вме­шательства:

А. При изолированном поражении слоёв (кожа, подкожная клетчатка, фасция, мышцы):

* Рассечение мягких тканей широкими разрезами до верификации пределов здоровых тканей, кровоточа­щих, но с соблюдением тщательного гемостаза
* удаление нежизнеспособных тканей — подкожной клетчатки, фасций, мышц, свободно лежащих кост­ных отломков
* открытая и подкожная фасциотомия
* рыхлая тампонада раны салфетками с антисептиче­скими растворами (как пример, бетадин, 3% перекись водорода, диоксидин, лавасепт и другие).

Б. При септическом шоке

* выполняются широкие разрезы до здоровых тканей
* минимальный объем некрэктомии

1. При тотальном поражении тканей с угрожающим жизни состоянием — ампутация конечности.

* Использование жгута запрещено
* Культя не ушивается, ведется открыто

1. При наличии переломов костей — после выполнения некрэк- томии рассмотреть вопрос способа фиксации переломов.
2. При обширном поражении промежности для улучшения ра­невого процесса допустимо наложение колостомы.
3. При обширном поражении тканей мошонки допустимо на­кладывание эпицистостомы.

**Ш.Послеоперационный подход**

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

**IV. Восстановительный период**

С целью закрытия обширных раневых дефектов возможно использовать следующие методы:

1. Наложение вторичных швов
2. Использование различных видов пластики
3. Использование дерматотензии.

* Указанные методы можно использовать как в моновари­анте, так и в комбинации друг с другом.
* Как правило, закрытие раневого дефекта не всегда удается выполнить одномоментно.
* Вакуум-терапия может использоваться как в качестве под­готовительного этапа к закрытию раневого дефекта, так и после любого способа (-ов) закрытия раневого дефекта.

**Раздел 4.2**

**Антибактериальная терапия**

**Основные возбудители септических реакций**

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

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

Таблица 4.2.1.

Ведущие возбудители сепсиса при различных первичных очагах (источниках)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Дыхательные  пути | Брюшная  полость | Кожа/  ткани | Моче­  выводящие  пути | ЦНС |
| S. pneumoniae | E. coli | S. pyogenes | E. coli | S. pneumo- |
| H. influenzae | B. fragilis | S. aureus | Klebsiella spp. | niae |
| Enterobacte- |  | Enterobac- | Enterobacter | N. mening­itidis |
| riaceae |  | teriaceae | spp. |  |
| Legionella spp. |  | Clostridium  spp  Грам (+/-) анаэробы | Proteus spp. | H. influenzae  L. monocy­togenes  E. coli |

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

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

**Таблице 4.2.2.**

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

Клинические рекомендации по диагностике и лечению тяжелого сепсиса и септического шока

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

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

Принципы антибактериальной терапии септических реакций

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

Общие принципы терапии и стратификация пациентов

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

* эффективные антимикробные препараты должны быть назначены внутривенно в первый час с момента поста­новки диагноза септического шока (1B) или тяжелого сепсиса без шока (1C) желательно после получения ма­териала (кровь, другие доступные биосубстраты) для микробиологического исследования;
* Проведение этиологической диагностики является обя­зательным компонентом комплекса мероприятий по оказанию медицинской помощи пациентам с сепсисом. Требования по организации микробиологической ди­агностики к учреждениям, осуществляющим лечение пациентов с тяжелым сепсисом (дополнение Санкт-Пе­тербургского общества специалистов по сепсису).
* В учреждениях, осуществляющих лечение пациентов с тяжелым сепсисом, необходимо проведение посто­янного наблюдения за этиологией инфекций и анти- биотикочувствительностью возбудителей. Анализ ре­зультатов наблюдения необходимо оформлять в виде ежеквартального отчета.
* Пациентам с подозрением на тяжелый сепсис (септи­ческий шок) должен быть произведен посев крови на стерильность с использованием коммерческих пита­тельных сред и предпочтительно микробиологических геманализаторов-инкубаторов, позволяющих фик­сировать время появления роста микроорганизмов. Инструкция по получению крови — Приложение 3.
* При наличии вероятного очага инфекции необходимо провести культуральное исследование материала из этого очага.
* Учреждения, осуществляющие лечение пациентов с тяжелым сепсисом, обязаны взаимодействовать с референтным лабораториями в соответствии с Ре­гламентом взаимодействия участников Мониторин­га распространения резистентных к антимикробным препаратам возбудителей госпитальных инфекций в Санкт-Петербурге, утвержденного распоряжением Комитета по здравоохранению от 20.07.2016 №292-р.
* стартовая антимикробная терапия должна проводиться одним или несколькими препаратами, которые активны против всех предполагаемых возбудителей (микробных

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

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

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

* первая группа — пациенты с внебольничными инфекци­ями без риска инфицирования антибиотикорезистентны­ми возбудителями — эффективны традиционные схемы антибиотикотерапии внебольничных инфекций;
* вторая группа — пациенты с внебольничными инфекция­ми и наличием факторов риска инфицирования антибио­тикорезистентными возбудителями (антибактериальная терапия и/или госпитализация в течение 3 предыдущих месяцев) либо пожилые пациенты (> 65 лет), схема эмпи­рической антибактериальной терапии у которых должна включать применение препаратов, активных в отношении антибиотикорезистентных возбудителей
* третья группа — пациенты с внутрибольничными ин­фекциями, а также пациенты на гемодиализе, пациенты после трансплантации и на иммуносупрессивной терапии (цитостатики, глюкокортикоиды), инфекции у которых вызваны госпитальными возбудителями, характеризую­щимися крайне высокой антибиотикорезистентностью.

Эмпирическая терапия

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

* Среди представителей возбудителей госпитальных ин­фекций, относящихся к семейству Enterobacteriaceae, наблюдается крайне высокая частота (до 80%-90%) рас­пространения продуцентов бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС), что исключает возможность эмпириче­ского использования цефалоспоринов III-IV поколений, а также резко ограничивает возможность использования аминогликозидов и фторхинолонов
* Часто распространения метициллинрезистентных стафи­лококков (MRSA) в медицинских организациях варьирует в широких пределах: от 2%-5% до 40%-50%.
* В ряде медицинских учреждений отмечается распро­странение представителей семейства Enterobacteriaceae, продуцирующих карбапенемазы NDM-, OXA- и КРС- типа. В Санкт-Петербурге с возрастающей частотой регистрируются вспышки госпитальных инфекций, вызванных продуцентами карбапенемаз, а в отдельных стационарах формируются эндемичные очаги их распро­странения. Чаще всего продуценты карбапенемаз сохра­няют чувствительность к тигециклину и полимиксину В.
* Практически отсутствуют данные о распространении БЛРС среди возбудителей внебольничных интраабдо- минальных инфекций, инфекций кожи и мягких тканей, респираторных инфекций. В то же время имеется сообще­ние о высокой частоте устойчивости к цефалоспоринам III-IV поколений среди возбудителей внебольничных инфекций мочевыводящих путей. Среди E. coli этот по­казатель достигает 18%, а среди Klebsiella spp. — 38%.

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

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

**Таблица 4.2.3.**

**Стратифицированный подход к выбору эмпирической схемы антибактериальной терапии**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Категория пациентов | Препараты выбора | Альтернативные  препараты |
| Пациенты с внебольничными инфекциями без риска 11 инфи­цирования антибиотикорези­стентными возбудителями | 1. При неверифицированном очаге инфекции — карбапенемы без анти- синегнойной активности (эртапенем) 2. При установленном очаге инфек­ции назначение адекватной антибак­териальной терапии в соответствии с локализацией очага | Пиперациллин/ тазобактам или цефоперазон/суль- бактам ± антибиотик с анти-MRSA актив­ностью 21 |
| Пациенты с внебольничными ин­фекциями и наличием факторов риска11 инфицирования антибио­тикорезистентными возбудителя­ми либо пожилые пациенты | Карбапенемы с антисинегнойной ак­тивностью (дорипенем или имипенем или меропенем) ± антибиотик с ан- ти-MRSA активностью21 |  |
| Пациенты с внутрибольничны­ми инфекциями |  |  |

'’Факторы риска инфицирования антибиотикорезистентными возбудителями: антибактериальная терапия и/или госпитализация в течение 3 предыдущих месяцев

3 Ванкомицин, линезолид, даптомицин, тигециклин, цефтаролин. Факторы риска MRSA: высокая частота MRSA в учреждении, носительство MRSA в анамнезе, черепно-мозговая травма, наличие трофических язв, внутрисо- судистых устройств

Клинические рекомендации по диагностике и лечению тяжелого сепсиса и септического шока

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

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

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

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

Другим важным механизмом резистентности грамотрица­тельных бактерий является индуцибельная гиперпродукция

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Таблица 4.2.4.  Рекомендации по этиотропной терапия сепсиса известной этиологии (Национальные рекомендации по антимикробной терапии, 2012) | | |
| Микроорганизмы | Средства  выбора1 | Альтернативные  средства1 |
| Грамположительные микроорганизмы | | |
| Staphylococcus aureus (MSSA) | Оксациллин2  Цефазолин3 | Даптомицин4 |
| MRSA  MRCoNS | Ванкомицин5  Линезолид  Даптомицин4 | Цефтаролин  Телаванцин6 |
| Streptococcus  viridans | Ампициллин  Бензилпенициллин  Цефотаксим  Цефтриаксон | Имипенем  Меропенем |
| Streptococcus  pneumoniae | Цефотаксим Цефтриаксон Цефтаролин ± Ванкомицин | Ампициллин  Имипенем  Моксифлоксацин  Цефепим |
| Enterococcus  faecalis | Ампициллин | Ванкомицин  Линезолид |
| Enterococcus  faecium | Линезолид Ванкомицин +/- гентамицин | Даптомицин |
| VRE7 | Линезолид | Даптомицин  Тигециклин |
| Грамотрицательные | | |
| E. coli, P. mirabilis,  K.pneumoniae  (БЛРС-) | ЦС III-IV поколения Пиперациллин/ тазобактам Цефопе- разон/сульбактам Фторхинолоны | Карбапенем |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Микроорганизмы | Средства  выбора1 | Альтернативные  средства1 |
| E. coli, P. mirabilis, K.pneumoniae, другие энтеробак­терии (БЛРС+) | Карбапенем | Цефоперазон/  сульбактам  Пиперациллин/  тазобактам  Тигециклин8 |
| K. pneumoniae, E.coli (Carb+) | Режимы терапии не отработаны; возможны различные комбинации карбапенемов, ингибиторозащищенных бета-лактамов, полимиксинов, тигециклина, фосфомицина (более детально рекомендации приведены в Таблице 6.3.) | |
| Acinetobacter spp. | Цефоперазон/  сульбактам | Карбапенем (ими- пенем, меропенем, дорипенем); ампи- циллин/сульбактам ± АГ; тигециклин8 по- лимиксин В; коли- стин9; |
| P.aeruginosa | Пиперациллин/тазо- бактам Цефтазидим, Цефепим (все +/- амикацин) | Карбапенем(меро- пенем, дорипенем, имипенем); ципро- флоксацин или ле- вофлоксацин; цефо- перазон/сульбактам; полимиксин В; колистин9; |
| Burkholderia  cepacia | Дорипенем, Меро- пенем | Цефтазидим  Ципрофлоксацин  Ко-тримоксазол |
| Stenotrophomonas  maltophilia | Ко-тримоксазол10 | Тигециклин8  ФХ |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| окончание таблицы 4.2.4 | | |
| Микроорганизмы | Средства  выбора1 | Альтернативные  средства1 |
| Candida albicans | Флуконазол | Вориконазол  Анидулафунгин  Каспофунгин  Микафунгин |
| Candida  non-albicans | Анидулафунгин  Каспофунгин  Микафунгин | Вориконазол Амфотерицин В |

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

1. При условии чувствительности к ним выделенного возбудителя
2. Режим дозирования оксациллина: в/в 2 г 4-6 раз в сутки
3. Режим дозирования цефазолина: в/в 2 г 3-4 раза в сутки
4. Даптомицин не эффективен при пневмонии
5. Эффективность ванкомицина документирована в случае MRSA с МПК <
6. мкг/мл; при МПК 1,5 или 2 мкг/мл обосновано увеличение суточной дозы до 3-4,5 г (нагрузочная доза 25-30 мг/кг) или назначение других антибио­тиков; при МПК > 2 мкг/мл необходимо применять другие анти-MRSA ан­тибиотики.
7. Эффективен в случае MRSA с МПК ванкомицина > 1 мкг/мл; противопока­зан при НП, с явлениями острой почечной недостаточности (клиренс кре- атинина < 50 мл/мин).
8. Распространенность VRE в РФ не изучена
9. Не показан при нозокомиальной пневмонии
10. Только при нозокомиальной пневмонии
11. Эффективный режим дозирования не изучен; обосновано назначение в увеличенной дозе — 15 мг/кг по триметоприму

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

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

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

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

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

Candida crusei к этому антимикотику. Применение амфотери- цина В лимитируется высокой токсичностью препарата, а эхи- нокандинов — высокой стоимостью лечения.

Антибактериальная терапия инфекций, вызванных продуцентами карбапенемаз.

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

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

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

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

Режимы антибактериальной терапии инфекций, вызванных КПЭ, не отработаны, поскольку проспективные рандомизиро­ванные исследования практически отсутствуют. Таким образом, однозначные рекомендации по выбору оптимального антибио­тика представить сложно. Результаты некоторых клинических исследований показали, что эффективность тигециклина и по- лимиксинов В и Е (антибиотиков к которым КПЭ, как правило, сохраняют чувствительность) в монотерапии не превышает 50%. Наряду с этим, в большинстве ретроспективных исследований или исследованиях «случай — контроль» документирована более высокая эффективность комбинированного применения анти­биотиков (два или три препарата) по сравнению с монотерапией. Показана эффективность различных комбинированных режи­мов антибактериальной терапии (карбапенем + колистин или полимиксин В; карбапенем + тигециклин; тигециклин + коли- стин или полимиксин В; карбапенем + тигециклин + колистин; фосфомицин + тигециклин или колистин). Важно отметить, что в большинство исследований были включены пациенты с ин­фекциями, вызванными продуцентами карбапенемаз КРС-ти- па, насколько полученные данные можно экстраполировать на инфекции, вызванные продуцентами других карбапенемаз неизвестно.

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

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

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

|  |  |
| --- | --- |
| Таблица 4.2.5.  Рекомендованные схемы антибактериальной терапии инфекции, вызванной карбапенемазопродуцирующими энтеробактериями и ацинетобактериями | |
| Микроорганизм | Схемы  терапии |
| Klebsiella | При МПК меропенема или дорипенема < 8.0 мкг/мл  Максимальные дозы меропенема1 или до­рипенема1 (продленная инфузия) + поли- миксины или тигециклин в зависимости от чувствительности возбудителя; Меропенем1 или дорипенем1 + сульбактам (ампициллин/сульбактам или цефопера- зон/сульбактам) +/- тигециклин3; Цефтазидим/авибактам2 |
| pneumoniae Escherichia coli Acinetobacter spp. Pseudomonas aerug | При МПК меропенема > 8.0 мкг/мл  Полимиксины + тигециклин3 +/- аминогли- козиды +/- фосфомицин;  Эртапенем + меропенем; Цефтазидим/авибактам2 |
|  | При отсутствии данных о значениях МПК меропенема  Различные комбинации 3-х или 4-х антибиотиков:  Карбапенем1; тигециклин3; полимиксины; цефоперазон/сульбактам или ампициллин/ сульбактам; фосфомицин; аминогликозид; цефтазидим/авибактам2 |

1. рекомендованы максимальные суточные дозы (меропенем 4-6 г, дорипе- нем 3 г, имипенем 4 г)
2. В РФ в процессе регистрации (по состоянию на март 2016 г.).
3. Препарат не активен при инфекции вызванной Ps.aeruginosae

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

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

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

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

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

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

Оценка эффективности и смена препарата

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

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

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

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

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

Продолжительность антибактериальной терапии

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

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

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

1. 4 нед.

Более длительное применение допустимо в следующих кли­нических ситуациях.

1. Абсцедирующие пневмонии, абсцессы легких — до 14-21 сут.
2. Инфекционный эндокардит — антибактериальная терапия продолжается в течение 4-6 недель после купирования при­знаков синдрома системной воспалительной реакции.
3. Пациенты с искусственными клапанами — 6-8 недель.
4. При инфекциях, вызванных синегнойной палочкой (Pseudomonas aeruginosa) — 15 сут.
5. Инфекции протезированных суставов, острый остеомиелит — 4-6 недель. При протезной инфекции возможны и более длительные сроки продолжительности антибактериальной терапии, вплоть до пожизненного применения антибиотиков.
6. Хронический остеомиелит — до 3 мес. и более (под контролем результатов бактериологического исследования).
7. Пиелонефрит — 10-14 сут.
8. Апостематозный пиелонефрит — 4-6 недель и т.д.

**Раздел 4.3**

**Основные направления интенсивной терапии тяжелого сепсиса и септического шока**

Стабилизация гемодинамики

Начальная интенсивная терапия тяжелого сепсиса и септического шока

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

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

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

В результате начальной интенсивной терапии в течение пер­вых 6 часов рекомендуется достижение следующих гемодина- мических целевых критериев (уровень 1C):

* ЦВД: 8-12 мм рт. ст.

(при проведении ИВЛ 12-15 мм рт.ст.)

* АДср: >65 мм рт. ст.
* темп диуреза: > 0,5 мл/кг/час
* Scv02 >70% (Sv02) >65%)

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

*Комментарий*

*В ряде исследований было показано, что системати­ческое достижение целевых значений этих критериев ас­социируется со снижением частоты летальных исходов. В то же время, показатель ЦВД обладает лишь ограни­ченной диагностической ценностью для решения вопроса*

*о проведении инфузионной терапии и должен использо­ваться лишь в совокупности с другими параметрами, от­ражающими волемический статус и перфузию тканей. Пациенты с хронической сердечной недостаточностью могут иметь значения ScvO2 менее 70% при отсутствии каких-либо признаков тканевой гипоксии или снижения органной перфузии.*

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

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

Гипонатриемия и гипохлоремия являются показанием для использования раствора 0,9% NaCl, во всех остальных случаях предпочтение следует отдавать сбалансированным полиионным растворам.

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

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

*Комментарий*

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

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

Контроль за инфузионной терапией следует осуществлять в целенаправленном порядке, ориентируясь на показатели ге­модинамики и водных секторов организма (АДср, ЧСС, сердеч­ный выброс (СВ), глобальный конечно-диастолический объ­ем, внесосудистая вода легких, вариация пульсового давления и ударного объема), а также почасовой темп диуреза, уровень ScvO2 и лактата крови.

*Комментарий*

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

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

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

*Комментарий*

*При жизнеугрожающей гипотензии краткосрочная терапия вазопрессорами может потребоваться еще до достижения целевых показателей преднагрузки в ходе инфузионной терапии. Для некоторых групп пациентов, например, у пациентов с артериальной гипертензией в анамнезе, может быть показано более высокое целе­вое АД. Есть данные о том, что адреналин оказывает негативное воздействие на перфузию желудочно-кишеч­ного тракта. Использование допамина при септическом шоке не рекомендуется (уровень 2С) в связи с повыше­нием частоты аритмий и летальных исходов, но не противопоказано, например, у пациентов с низким ри­ском тахиаритмии и абсолютной или относительной брадикардией.*

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

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

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

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

Последующий мониторинг и коррекция гемодинамики

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

При проведении инфузионной терапии, инотропной и вазо- прессорной поддержки следует ориентироваться на поддержание среднего АД> 65 мм рт. ст., сердечного выброса в нормальных пределах (не менее 2,5 л/мин/м2, при этом избегая его супра- нормальных значений >5 л/мин/м2), вариаций ударного объема и пульсового давления <13%, Scv02>70%, лактата <2 ммоль/л. Препаратами выбора для вазопрессорной и инотропной под­держки и коррекции АД и СВ служат, соответственно, нора- дреналин и добутамин.

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

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

Респираторная терапия и ИВЛ

Для диагностики ОРДС следует использовать следующие кри­терии:

1. Временной интервал: возникновение синдрома (новые симптомы или усугубление симптомов поражения легких) в пределах одной недели от момента действия известного причинного фактора.
2. Визуализация органов грудной клетки (ОГК): двусторонние затемнения, которые нельзя объяснить выпотом, ателектазом.
3. Механизм отёка: дыхательную недостаточность нельзя объ­яснить сердечной недостаточностью или перегрузкой жидко­стью. Если факторов риска сердечной недостаточности нет, необходимы дополнительные исследования, прежде всего ЭхоКГ.
4. Нарушение оксигенации (гипоксемия):

* легкая (200 < PaO2/FiO2 < 300 при ПДКВ или CPAP >5 см вод. ст.);
* умеренная (100 < PaO2/FiO2 < 200 при ПДКВ или CPAP>

1. см вод. ст.);

* тяжелая (PaO2/FiO2 < 100 при ПДКВ или CPAP >5 см вод. ст.).

*Комментарий*

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

У больных с тяжелым сепсисом (септическим шоком) при появлении гипоксемии (SpO2 <90%) не следует задерживать на­чало респираторной поддержки.

*Комментарий*

*Традиционными показаниями для инициации респи­раторной поддержки являются выраженное тахипноэ (частота дыхания >35/мин), мышечная усталость (ис­пользование дополнительной дыхательной мускулатуры, ««абдоминальный парадокс»), нарушение сознания и сниже­ние насыщения крови кислородом до <90%, несмотря на инсуффляцию кислорода. Наиболее важным и обоснован­ным является показатель насыщения крови кислородом (SaO2, SpO).*

При развитии ОРДС у пациентов с тяжелым сепсисом (септи­ческим шоком) ghb проведении ИВЛ следует избегать больших дыхательных объемов и высокого инспираторного давления (дав­ление плато). Рекомендуется проводить ИВЛ с низким дыхатель­ным объемом (6 мл/кг идеальной массы тела (ИМТ) (уровень 1А) и ограничением давления плато <30 см H2O) (уровень 1В).

*Комментарий*

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

*Расчет идеальной массы тела:*

*Масса тела мужчины [кг] = 50 + 0,91 (высота [см]* — *152,4); вес тела женщины [кг] = 45,5 + 0,91 (высота [см]* — *152,4).*

Рекомендуется ИВЛ всегда проводить с положительным дав­лением в конце выдоха (ПДКВ) (уровень 1В). ПДКВ устанавли­вается для предотвращения спадания легкого в конце выдоха. Установка ПДКВ на основании оценки оксигенации с учетом FiO2, требуемого для поддержания адекватной оксигенации, являет­ся наиболее приемлемым подходом. Альтернативным подходом является подбор ПДКВ с помощью измерения торакопульмо- нального комплайнса (чтобы получить наивысший комплайнс, отражающий степень рекрутирования и объем легких). Стратегии респираторной поддержки с высоким уровнем ПДКВ может иметь преимущество при умеренном и тяжелом ОРДС (уровень 2С).

*Комментарий*

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

Таблица 4.3.1.

Подбор ПДКВ в соответствии с рекомендациями по ARDSNET

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Прогнозируемое ПДКВ в зависимости от FiO2 | | | |
| сГ  LL | 0,3 0,4 0,5 0,6 | 0,7 0,8 | 0,9 1,0 |
| ПДКВ | 5 5-8 8-10 10 | 10-14 14 | 14-18 20-24 |

*Эффект ПДКВ зависит от многих факторов (причина ОРДС, состояние гемодинамики и др.). Выбор оптималь­ной величины ПДКВ может основывается на показателях газообмена (PaO2, PaCO2, SpO2), достижении наивысшей величины статической податливости легких, оценки функциональной остаточной емкости легких или уровне доставки кислорода тканям.*

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

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

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

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

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

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

*Комментарий*

*Существует несколько способов проведения маневра ««открытия» альвеол. Наиболее часто маневр открытия альвеол проводится с использованием принудительной вен­тиляция с управлением по давлению (BIPAP,PCV,CMV(PC), IPPV) или вентиляции с постоянным положительным давлением (СРАР). Если используется СРАР, то устанав­ливается давление 30-40 см вод. ст. на 30-40 секунд. При использовании принудительной вентиляции с управле­нием по давлению маневр ««открытия» альвеол (один из вариантов) может проводиться, путем установки ПДКВ на уровне 20 см вод. ст. и инспираторного давления 20 см вод. ст. (от уровня ПДКВ) в течение 30-40 секунд. При отсутствии эффекта можно использовать более высокие уровни давления (Pinsp* до *60 см вод. ст., ПДКВ 20-25 см вод. ст.). Временное повышение транспульмонального давления может способствовать открытию ателектазированных альвеол и участию их в газообмене, но может также при­вести к перерастяжению аэрированной легочной ткани и вызвать вентилятор-индуцированное повреждение лег­ких и гипотензию. При проведении маневра рекрутирова­ния альвеол необходим тщательный мониторинг гемоди­намики и оксигенации. Эффект от проведения маневра рекрутирования альвеол может быть кратковременным. Хотя у отдельных пациентов с выраженной гипоксемией эффект от проведения маневра открытия альвеол и высо­кого ПДКВ может быть отчетливым, имеется недоста­точное количество данных, чтобы рекомендовать такой подход для рутинного использования.*

Пермиссивная гиперкапния (РаСО2 выше нормальных зна­чений) может применяться у пациентов с ОРДС, если требуется минимизировать давление плато и дыхательный объем.

*Комментарий*

*Гиперкапния допустима только при значенияхрН более 7,2 в отсутствие буферизации. У пациентов с повышен­ным внутричерепным давлением допустимая гиперкапния относительно противопоказана. Рекомендуется прово­дить такое лечение только под контролем внутриче­репного давления и при оценке рисков. Острое повыше­ние РаСО2 может иметь физиологические последствия, включая вазодилатацию, повышение частоты сердечных сокращений, артериального давления и сердечного выбро­са. Возможна инфузия натрия бикарбоната у некоторых пациентов, чтобы облегчить применение пермиссивной гиперкарбии.*

Положение на животе (прон-позиция) или положение на 135 градусов лежа на боку рекомендуется применять при тяжелых нарушениях оксигенации (Pa02/Fi02 <100) (уро­вень 2С).

*Комментарий*

*Положение на животе или 135-градусное положение лежа на боку может значительно улучшить оксигенацию. В нескольких исследованиях у пациентов гипоксемической дыхательной недостаточностью и ОРДС было показано, что у большинства пациентов отмечается улучшение оксигенации при применении прон-позиции. Результаты проведенного мета-анализа предполагают потенциальные преимущества прон-позиции при тяжелых нарушениях оксигенации (Pa02/Fi02 <100), и менее очевидные преи­мущества при менее тяжелой гипоксемии. Применение прон-позиции может быть связано с возникновением по­тенциально жизнеопасных осложнений (острая сердечная недостаточность, аритмии, смещение или случайное уда­ление эндотрахеальной трубки).*

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

*Комментари*

*Эффективность НВЛ при начальном лечении таких вариантов острой дыхательной недостаточности, как ОРДС, в целом остается спорной. У больных в основном с легким ОРДС, имеющих гипоксемию (Ра02/П02 <250) и другие признаки острой дыхательной недостаточно­сти (выраженная одышка в покое и ЧД >30/мин), может быть предпринята попытка проведения НВЛ (при условии, что больным не показана немедленная интубация трахеи). НВЛ позволяет избежать развития многих механических осложнений, в то же время обеспечивая эффективное вос­становление газообмена и разгрузку дыхательной муску­латуры у больных с острой дыхательной недостаточ­ностью. Очень важным является быстрое определение неэффективности НВЛ, потому что в нескольких иссле­дованиях было показано, что задержка своевременной ин­тубации трахеи и инициации инвазивной респираторной поддержки ухудшает прогноз данных больных. Больные с выраженной гипоксемией (PaOJFiO2 <150), по-видимому, являются неподходящими кандидатами для НВЛ.*

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

*Комментарий*

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

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

*Комментарий*

*Последние исследования показывают, что ежедневные пробы на спонтанное дыхание уменьшают длительность механической вентиляции. Хотя в этих исследованиях участвовали ограниченное число пациентов с подтверж­денным ОРДС, нет причины полагать, что больные с ОРДС имели бы иные исходы. Успешное выполнение пробы на спонтанное дыхание указывает на высокую вероятность успешной отмены механической вентиляции.*

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

Седация и релаксация

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

*Комментарий*

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

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

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

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

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

Рекомендуется короткий курс миорелаксации (менее 48 ча­сов) у пациентов в ранней стадии ОРДС при PaO2/FiO2 <150 (уро­вень 2С).

*Комментарии*

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

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

Контроль уровня глюкозы крови

У пациентов с тяжелым сепсисом контроль уровня гликемии — инсулинотерапию необходимо начинать при получении двух последовательных анализов с превышением уровня глюкозы крови 180 мг/дл (10 ммоль/л). При проведении инсулинотера- пии рекомендовано поддержания уровня глюкозы в крови не выше 10 ммоль/л (уровень 1А). При наличии гипергликемии 10 ммоль/л и более и проводимом зондовом питании больных показан переход на питательные смеси типа «Диабет», имею­щие наиболее низкий гликемический индекс, что снижает по­требность в интенсивной инсулинотерапии, а, в ряде случаев, позволяет избежать ее назначения (уровень С). При реали­зации парентерального питания следует ограничить до 2 г/кг в сутки введение глюкозы и уменьшить скорость ее введения до 0,3 г/кг/час.

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

*Комментарий*

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

Трансфузия компонентов крови

После устранения тканевой гипоперфузии показанием для трансфузии эритроцитов у взрослых пациентов без ишемии миокарда, тяжелой гипоксемии, острого кровотечения, ИБС является уровень гемоглобина <70 г/л. Целевой рекомендуе­мый уровень гемоглобина составляет 70-90 г/л (уровень 1B).

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

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

Поддерживается количество тромбоцитов >20 х109/л. Бо­лее высоким число тромбоцитов >50 х 109/л, рекомендуют при активном кровотечении, перед операцией или выполнением инвазивных манипуляций (уровень 2D).

Профилактика тромбоза глубоких вен

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

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

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

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

Профилактика «стресс-язв» ЖКТ

Профилактика стрессовых язв осуществляется Н2-блокатора- ми или ингибиторами протонной помпы при наличии факто­ров риска (уровень 1B).

Если у пациента сепсисом нет факторов риска развития стрессовых язв (например, коагулопатия, вентиляция длительнее

1. суток, возможно, гипотензия), то нет необходимости в про­филактике (уровень 2B).

Профилактика инфекции

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

Использование иммуноглобулинов

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

*Комментарий*

*Врекомендациях SSC2012 применение иммуноглобулинов не рекомендовано для лечения тяжелого сепсиса. Однако, в национальных рекомендациях «Немецкого общества по лечению сепсиса, 2010», «Японские национальные рекомен­дации по лечению тяжелого сепсиса и септического шока, 2015», «Рекомендациях Всемирного общества неотложной хирургии (WSES) по лечению тяжелых инфекций кожи и мяг­ких тканей 2014» применение иммуноглобулинов рекомен­довано. В работах, выполненных в клиниках Российской Федерации, отмечается значительная эффективность*

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

Использование кортикостероидов

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

*Комментарий*

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

Использование бикарбоната натрия

В лечении индуцированной гипоперфузией молочной ациде- мии с pH >7,15 терапия бикарбонатами, проводимая в целях улучшения гемодинамики или уменьшения вазопрессорных потребностей, не рекомендуется. Терапия бикарбонатами показана при декомпенсированном метаболическом ацидозе с меньшей величиной pH (уровень 2В).

Нутритивная поддержка

Вынужденное голодание больных при тяжелом сепсисе яв­ляется деструктивным фактором, оказывающим негативное влияние на эффективность проводимой интенсивной тера­пии и исходы данного состояния. Ранняя адекватная нутри- тивно-метаболическая терапия больных, учитывающая ме­няющиеся особенности клинического проявления сепсиса, является одной из основных составляющих интенсивного лечения.

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

В первые дни рекомендуется избегать назначения гиперкало- рической диеты, предпочтительно начинать с более низких доз (от 500 калорий в день), повышая дозу в случае толерантности к ней.

*Комментарий*

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

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

При прогнозируемой в ближайшие 3-5 дней невозможно­сти реализации зондового питания (чаще при абдоминальном сепсисе) следует также в первые 24-48 часов назначить полное парентеральное питание в постепенно нарастающем объеме с соблюдением предписанной скорости введения питательных субстратов (аминокислоты и липиды не более 0.1 г/кг, глюкоза не более 0,5 г/кг в час).

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

Противопоказаниями к проведению нутриционной поддерж­ки при сепсисе являются:

* рефрактерный шок
* тяжелая некорригированная гиповолемия
* тяжелая некупируемая артериальная гипоксемия (раО2 <50 мм рт. ст.)
* декомпенсированный метаболический ацидоз (гипер- лактатемия 4 ммоль/л и более)
* гиперкапния — рСО2 более 70 мм рт. ст., рН <7,2)
* непереносимость компонентов питательных смесей

**ПРИЛОЖЕНИЯ**

Приложение 1 СЕПТИЧЕСКИЙ КОМПЛЕКС (SEPSIS BUNDLE) SSCG 2012

Сразу при постановке диагноза и в течение первых 3 часов

1. Обеспечить венозный доступ.
2. Оценить и далее мониторировать АД, ЧСС, сатурацию артериальной крови, диурез.
3. Определить уровень лактата, выполнить другие лабора­торные исследования, необходимые для расчета SOFA.
4. Назначить инфузионную терапию (особенно тщатель­но соблюдая рекомендации, при гипотензии или уровне лактата> 4 ммоль/л).
5. При сохраняющейся критической гипотензии назначить вазопрессоры еще до устранения гиповолемии.
6. Взять образцы крови и других сред на бактериологиче­ское исследование до назначения антибиотиков, если это не вызовет большую задержку (более 45 минут).
7. Назначить антибиотики широкого спектра действия (в течение первого часа) (смотри раздел «Антимикроб­ная терапия»

Уточнить очаг инфекции и возможность его санации, ис­пользуя, в том числе, прикроватные методы исследования.

В течение первых 6 часов

1. Санировать очаг инфекции, если это необходимо и воз­можно.
2. Использовать «вазопрессоры» (при гипотензии, не от­вечающей на начальную инфузионную терапию) для поддержания АДср выше 65 мм рт.ст.
3. В случае сохраняющейся артериальной гипотензии не­смотря на инфузионную терапию (септический шок) или при исходном уровне лактата 4 ммоль/л

* измерять ЦВД,\*
* измерять Scv02.\*

1. Определить уровень лактата повторно.\*
2. Назначить добутамин или добавить к «вазопрессору» (максимально 20 мкг/кг/мин) у больных с дисфункцией миокарда (низким сердечным выбросом).
3. Назначить добутамин и/или эритроцит содержащие сре­ды (если гематокрит < 30%) при сохранении Scv02 (Sv02) <70% (65%) на фоне инфузии и достижения целевого ЦВД.
4. Наладить инвазивный мониторинг АД.
5. При необходимости начать ИВЛ, инфузию гидрокор­тизона

\* для контроля достижения рекомендуемых значений ранней целена­правленной терапии

Приложение 2 Дозы антимикробных препаратов при внутривенном введении у взрослых пациентов с нормальной функцией почек и печени

Цефалоспорины III поколения без антисинегнойной активности

|  |  |
| --- | --- |
| Цефотаксим  Цефтриаксон | 2 г 3-4 раза в сутки1 2 г 1-2 раза в сутки 1 |
| Цефалоспорины с антисинегнойной активностью | |
| Цефтазидим  Цефепим | 2 г 3 раза в сутки 2 г 2-3 раза в сутки2 |
| Цефалоспорины с анти-MRSA активностью | |
| Цефтаролина фосамил | 600 мг 2 раза внутривенная инфузия |
| Карбапенемы | |
| Меропенем  Имипенем  Дорипенем  Эртапенем | 1 г 3-4 раза в сутки (3-х часовая  инфузия)3,4  1 г 3-4 раза в сутки3  1 г 3 раза в сутки (4-х часовая  инфузия)3  1 г 1 раз в сутки |
| Ингибиторозащищённые бета-лактамы | |
| Ампициллин/сульбактам | 3 г 4 раза в сутки |
| Амоксициллин/клавуланат | 1,2 г 3-4 раза в сутки |
| Амоксициллин/сульбактам | 3 г 3-4 раза в сутки |
| Пиперациллин/тазобактам | 4,5 г 3-4 раза в сутки |
| Цефоперазон/сульбактам | 4 г 2 раза в сутки |

|  |  |
| --- | --- |
| Аминогликозиды | |
| Амикацин  Гентамицин  Тобрамицин | 15-20 мг/кг 1 раз в сутки5 5-7 мг/кг 1 раз в сутки5 300 мг 2 раза в сутки6 |
| Фторхинолоны без антисинегнойной активности | |
| Моксифлоксацин | 400 мг 1 раз в сутки |
| Офлоксацин | 400 мг 2 раза в сутки |
| Фторхинолоны с антисинегнойной активностью | |
| Ципрофлоксацин  Левофлоксацин | 600 мг 2 раза в сутки или 400 мг  3 раза в сутки  500 мг 1-2 раза в сутки7 |
| Полимиксины | |
| Полимиксин В | 1-1,25 мг/кг 2 раза в сутки или 10000-12500 МЕ/кг 2 раза в сутки8 |
| Колистиметат натрия (колистин, полимиксин Е) | 2-3 млн МЕ (160-240 мг) 2 раза в сутки6 |
| Глицилциклины | |
| Тигециклин | 50 мг 2 раза в сутки (первая доза 100 мг)9 |
| Фосфомицины | |
| Фосфомицин | 3-4 г 2-3 раза в сутки |
| Препараты с активностью против MRSA | |
| Линезолид  Телаванцин  Ванкомицин | 600 мг 2 раза в сутки 10 мг/кг 1 раз в сутки 15-20 мг/кг 2 раза в сутки 10 |

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

1. При выделении S.aureus (MSSA) требуются максимальные дозы
2. На основании фармакодинамического моделирования наиболее надеж­ный эффект прогнозируется при суточной дозе 6 г
3. В случае Enterobacteriaceae эффективен в дозе 1,5-2 г/сут, в случае не­ферментирующих микроорганизмов доза должна быть выше (3-4 г/сут)
4. В случае штаммов P. aeruginosa и Acinetobacter spp. с низкой чувствитель­ностью суточная доза может быть увеличена до 6 г.
5. Остаточные концентрации гентамицина и амикацина должны быть, соот­ветственно, <1 мкг/мл и <4-5 мкг/мл
6. Ингаляционно с помощью небулайзера
7. При выделении P.aeruginosa суточная доза должна быть 1 г
8. 60-90 мин инфузия
9. В соответствие с инструкцией по медицинскому применению рекомендо­ванная суточная доза составляет 100 мг; в медицинской научной литерату­ре имеются сообщения о более высокой эффективности и хорошей пере­носимости при увеличении суточной дозы препарата до 200 мг
10. Остаточные концентрации ванкомицина должны быть 15-20 мкг/мл; в случае MRSA с МПК > 1 мкг/мл для достижения целевых концентраций суточную дозу ванкомицина рекомендуют увеличить (нагрузочная доза 25-30 мг/кг, затем 15-20 мг/кг с интервалом 8-12 часов).

Приложение 3 Инструкция для медперсонала отделения по забору крови для микробиологического исследования (диагностика бактериемии)

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

1. Измерить температуру тела пациента перед забором крови на посев, заполнить направление в лабораторию.
2. Вымыть руки с мылом. Надеть на руки стерильные водоне­проницаемые перчатки.
3. Подготовить флаконы: удалить пластиковую защитную пластинку с крышки флакона; поверхность резиновой пробки флакона протереть тампоном, обильно смочен­ным 70% этиловым спиртом, и оставить тампон на пробке на 1 минуту.
4. Обработать кожу пациента в месте предполагаемой вене­пункции движениями «вперед-назад» предпочтительно 2% спиртовым раствором хлоргексидина глюконата (экспозиция 30 секунд) или тампоном с 70% этиловым спиртом (67,5 ча­сти 95% этилового спирта и 32,5 части воды). Экспозиция 30 секунд. Затем другим тампоном нанести на это место 1-2% настойку йода в виде круга диаметром 1,5-2 см (экспозиция 30 секунд). При использовании только 70% этилового спирта (аллергия на йод-содержащие вещества) экспозиция увели­чивается до 60 секунд.
5. Убрать тампон с дезинфектантом с кожи пациента и при ве­непункции осуществить забор крови\*
6. Убрать тампон с дезинфектантом с поверхности пробки флакона и внести в каждый флакон одинаковое количество крови из одного шприца в каждый из флаконов комплекта. Стандартно посев крови производится в 2 флакона: для аэ­робных и анаэробных микроорганизмов.
7. При необходимости одновременного посева крови и из вены, и из внутрисосудистого катетера кровь следует брать сначала из вены (образец №1), а потом из катетера (образец №2) с интервалом не более 5-10 минут. Объем крови для посева из катетера должен быть таким же, как объем кро­ви для посева из вены (например, кровь из вены — объем 20 мл внести по 10 мл в каждый из 2-х флаконов; кровь из катетера — объем 20 мл внести по 10 мл в каждый из 2-х флаконов)
8. Флаконы с кровью следует доставить в лабораторию немед­ленно. Транспортировка флаконов должна осуществляться только в контейнерах.
9. Флаконы с кровью следует доставлять в лабораторию с со­проводительным документом (направление), который за­полняется только лечащим врачом. Процедурная медсестра дополнительно вносит следующие данные: а) дата и время забора крови, б) температура тела пациента непосредственно перед забором крови, в) объем крови, внесенный в каждый из пронумерованных флаконов.

^Необходимое количество крови для посева:

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

Приложение 4 Протокол отлучения пациента от вентилятора

1. Определиться является ли пациент кандидатом для отлуче­ния — оценить следующие признаки:

* стабилизация по основному заболеванию или признаки хотя бы частичного разрешения основного заболевания, вызвавшего развитие дыхательной недостаточности
* адекватная оксигенация (PaO2/FiO2 в диапазоне 150-200, потребность в ПДКВ 5-8 см вод. ст., FiО2 0,4-0,5) и pH >7.25
* гемодинамическая стабильность, которая определя­ется как отсутствие активной миокардиальной ише­мии и отсутствие клинически значимой артериальной гипотензии (т.е. состояние при котором нет необхо­димости в вазопрессорной терапии или используют­ся низкие дозы дофамина или добутамина, не более 5 мкг/кг/мин)
* надежный нейро-респираторный драйв

1. Рассчитать индекс поверхностного дыхания (отношение ЧД/ ДО (л), RSBI). Производится кратковременное отключение от респиратора или перевод в СРАР или РS, если RSBI >105 от­лучение от респиратора нецелесообразно.
2. Соблюсти условие — сохранение проходимости дыхатель­ных путей (количество секрета), кашлевого рефлекса (при санации).
3. Провести до 120 минут пробу на спонтанное дыхание. Пробу на спонтанное дыхание можно проводить при низком уровне поддержки по давлению в режиме PS, в режиме СРАР или с помощью Т-образного контура.

Критерии оценки прохождения теста:

*Объективные критерии, показывающие*

*толерантность / успех*

* Приемлемые показатели газообмена ^рО2 >85- 90%; РО2 >50-60 мм рт. ст.; pH >7.32; увеличение РаСО2 <10 мм рт. ст.)
* Стабильные показатели гемодинамики (ЧСС <120­140 уд/мин, ЧСС изменилось не более чем на 20%; систолическое АД<180-200 мм рт. ст. и >90 мм рт.ст.; давление изменилось не более чем на 20 мм рт. ст., не потребовались вазопрессоры)
* Стабильный вентиляционный паттерн (ЧД <30-35 / мин, ЧД изменилось не более чем на 50 %)

*Клиническая оценка, показывающая непереносимость*

*теста / неудача*

* Изменения в ментальном статусе (например, сомно- ленция, кома, возбуждение, тревога)
* Дискомфорт
* Потливость
* Признаки повышенной работы дыхания (использо­вание дополнительных дыхательных мышц, торако- абдоминальный парадокс)

1. Рассмотреть возможность экстубации (если тест успешно пройден) или продолжить ИВЛ.

Приложение 5 Классификатор питательных смесей

А. Питательные смеси (ПС) для энтерального питания.

1. Химусподобные глюкозо-электролитные (Регидрон, Глюко-

салан, Оралит, Плазмалит).

1. Полимерные:

* изокалорические изонитрогенные ПС без пищевых во­локон (Нутризон, Нутриэн Стандарт, Клинутрен Опти­мум, Изосурс Стандарт, Фрезубин Оригинал, Нутрикомп Стандарт ликвид);
* изокалорические изонитрогенные ПС с пищевыми волокнами (Джевити — 1,0, Нутризон, Нутрикомп Файбер ликвид, Ресурс Оптимум, Фрезубин Ориги­нал с ПВ);
* гиперкалорические гипернитрогенные ПС без пищевых волокон (Нутризон Энергия; Осмолайт, Фрезубин ВП Энергия);
* гиперкалорические гипернитрогенные ПС с пищевы­ми волокнами (Джевити-1,5, Нутризон Энергия с ПВ, Нутризон эдванст Протизон, Фрезубин Энергия с ПВ, Нутрикомп Энергия Файбер ликвид, Суппортан).

1. Олигомерные питательные смеси:

* изокалорические изонитрогенные (Пептамен Энтерал, Нутризон эдванст Пептисорб, Нутриэн Элементаль);
* гиперкалорические гипернитрогенные (Пептамен AF).

1. Метаболически направленные:

* ПС типа «Диабет», предназначенные для больных с са­харным диабетом и стрессорной гипергликемией (Нутри­зон эдванст Диазон, Нутриэн Диабет, Нутрикомп Диабет ликвид, Клинутрен Диабет);
* ПС типа «Пульмо», предназначенные для больных с дыхательной недостаточностью (Нутриэн Пульмо, Оксепа);
* ПС типа «Гепа», предназначенные для больных с пече­ночной недостаточностью (Нутриэн Гепа, Нутрикомп Гепа ликвид);
* ПС типа «Нефро или Ренал», предназначенные для боль­ных с почечной недостаточностью (Нутриэн Нефро, Ре- нилон (для сипинга), Нефродиал);
* ПС типа «Иммун», предназначенные для больных с имму- нодефицитными состояниями (Импакт Энтерал, Нутриэн Иммун, Нутрикомп Иммунный ликвид, Реконван).

1. Модульные:

* белковые (Суперпротеин, Фортоген; Берламин протеи­новый модуль);
* углеводные (Мальтодекстрин);
* жировые (Ликвиджен; Берламин СЦТ модуль);
* витаминно-минеральные (Аддамель, Солувит, Виталипид, Церневит)
* специальные модули (Берламин глутаминовый или кар- нитиновый).

Б. Питательные смеси для парентерального питания.

1. Растворы аминокислот общего назначения (Аминосол-Нео —

5%, 10%, 15%; Аминоплазмаль Е — 5%, 10%, 15%; Инфезол —

40, 100; Аминовен — 5%, 10%, 15%).

1. Растворы аминокислот специального назначения:

* при печеночной недостаточности (Гепасол-Нео — 8%; Аминоплазмаль Гепа — 10%; Аминостерил-Гепа — 8%);
* при почечной недостаточности (Нефротект — 10%; Неф- рамин — 5,4%);
* предназначенные для детей (Аминовен Инфант — 6%, 10%).

1. Концентрированные растворы глюкозы (10-40%).
2. Жировые эмульсии:

* на основе только длинноцепочечных триглицеридов (соевое, хлопковое или сафроновое масла) — Интрали- пид — 10%,20%;
* на основе длинноцепочечных и среднецепочечных триг­лицеридов (соевое и кокосовое масла 50:50) — Липофун- дин — 10%, 20%;
* на основе длинноцепочечных триглицеридов и мононе- насыщенных жирных кислот — соевое (20%) + оливковое (80%) масла — КлинОлеик;
* содержащие смесь длинноцепочечных и среднецепочеч­ных триглицеридов, мононенасыщенных и омега-3 жир­ных кислот — Липоплюс 20, СМОФлипид;
* содержащие только омега-3 жирные кислоты (рыбий жир) — Омеговен 10%.

1. Комбинированные контейнеры «Два в одном» (аминокисло­ты + глюкоза) (Нутрифлекс 40/80;48/150; 70/240).
2. Комбинированные контейнеры «Три в одном» (аминокисло­ты + глюкоза + жировая эмульсия) — Кабивен центральный и периферический; Смофкабивен, Оликлиномель №4, №7, №8; Нутрифлекс липид 40/80, 48/150, 70/180;
3. Комплексные препараты витаминов и микроэлементов для внутривенного введения (Церневит, Солувит, Виталипид, Аддамель).

В. Фармаконутриенты:

1. Омега-3 жирные кислоты для парентерального введения (Омегавен-10% );
2. Глутамин для парентерального введения (Дипептивен 20%.);
3. Глутамин для энтерального введения (Интестамин);
4. Карнитин;
5. Антиоксиданты (Аскорбиновая кислота, Токоферол, Бета-ка­ротин, Селен);
6. Пребиотики (растворимые пищевые волокна) — Стимбифид, Лактулоза.

Приложение 6 Частные рекомендации по нутритивно- метаболической терапии

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

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

*Примечания:*

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

Энтеральное питание

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

Питательные доступы для энтерального питания

* назогастральный зонд;
* наличие гастростаза на протяжении 48-72 часов является показанием для установки с помощью эндоскопа второго (назоинтестинального) зонда, через который может осу­ществляться энтеральное питание, а при необходимости проводиться мероприятия энтеральной терапии;
* желудочный зонд при этом следует активно использо­вать для восстановления моторно-эвакуаторной функ­ции желудка путем периодического введения (каждые

1. 4 часа) болюсов с охлажденной водой или ГЭР с до­бавлением в качестве наиболее эффективного проки­нетика 250 мг эритромицина (не более 1000 мг/сут) или путем внутримышечного его введения по 200 мг 2-3 раза в день.

*Примечание:*

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

* при необходимости зондового питания больных более

1. х недель показано наложение чрескожной перкутанной эндоскопической гастростомы;

* при прогнозе относительно длительной невозможности перехода больных на естественное питание и стабильно тяжелом их состоянии, а также при наличии синусита или повреждении лицевого черепа показано более раннее наложение гастростомы.

Парентеральное питание (ПП)

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

Базисные фармаконутриенты:

* Дипептид аланин-глутамина 20% раствор из расчета 0,3-0,5 г или 2-4 мл/кг в сутки на протяжении не менее 7 дней при стабильно тяжелом состоянии больных, не требующих инотропной поддержки.
* Аргинин. Иммуноориентированные питательные смеси, содержащие в своем составе аргинин могут быть включе­ны в программу энтерального питания больных с сепси­сом при APACHE II< 15 баллов. Однако они не рекомен­дованы больным с тяжелым сепсисом при APACHE II > 25 в связи выявленным повышением уровня летальности.
* Омега 3 жирные кислоты. Жировые эмульсии, обога­щенные омега 3 жирными кислотами, целесообраз­но применять в программе ПП у больных с тяжелым сепсисом, осложненным развитием ОРДС, а также при абдоминальном сепсисе с локализацией очага инфекции в поджелудочной железе (панкреонекроз) (см. прило­жение).
* Микронутриенты. Следует контролировать адекватность введения таких микронутриентов как аскорбиновая кис­лота — 500-1000 мг/сут, тиамин (вит. В1), пиридоксин (вит. В6) по 100 мг/сут, цианкобаламин 1000 мкг/сут и фо­лиевая кислота — 3 мг/сут.
* Янтарная кислота. Показана для минимизации послед­ствий митохондриальной дисфункции с целью активации внутриклеточного цикла трикарбоновых кислот и обра­зования аденозинтрифосфата — 2000 мг/сут

Питание при наличии стойкой гипергликемии более 10 ммоль/л

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

Питание при ОРДС

* Наиболее предпочтительный вариант субстратного обе­спечения больных энтеральное питание.
* При легком проявлении ОРДС (PaO2/FiO2 > 200 < 300) базисными могут являться сбалансированные полисуб- стратные энтеральные питательные смеси (лучше с содер­жанием углеводов менее 50% от общей энергетической ценности) в объеме не более — энергия 20-25 ккал/кг, белок 1-1,2 г/кг/сут;
* В случаях среднетяжелого ОРДС (PaO2/FiO2 >100 < 200) или тяжелого (<100) предпочтительнее применение специализированных ПС типа «Пульмо», имеющих зна­чимо меньшее содержание углеводов и обогащенные омега-3 жирными кислотами и антиоксидантами;
* При переходе на питательные смеси типа «Пульмо», ко­торые имеют повышенное содержание жиров, следует ограничить скорость их введения до 60 мл/час;
* При возникновении явлений кишечной диспепсии (жи­ровая мальдигестия), для ее купирования вводить через зонд (3-4 р/день) микрогранулированные или микрота- блетированные полиферменты по 20-25 тыс.ед. (Креон, Эрмиталь, Панзинорм, Микрозим).
* При необходимости проведения ПП наиболее предпочти­тельным является малообъемный вариант субстратного обеспечения больных:
* при трехфлаконном варианте — малообъемное ПП: 15% раствор аминокислот, 40% раствор глюкозы и 20% жи­ровые эмульсии, содержащие оливковое масло и рыбий жир. На 1 г вводимого азота должно приходиться не менее 90 небелковых ккал (глюкоза + жиры) в соотно­шении 1:1. Соблюдать соответствующую скорость вве­дения питательных субстратов (аминокислоты и жиры не более 0,1 г/кг/час, глюкоза 0,3-0,5 г/кг/час);
* при применении контейнеров «три в одном» предпо­чтение следует отдавать растворам с максимальной концентрацией азота и меньшим содержанием глюкозы.
* длительность парентерального питания — не менее 20 часов.

*Примечания:*

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

Питание при выраженной печеночной недостаточности

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

*При необходимости парентерального питания:*

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

Питание при острой почечной недостаточности

Без диализа

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

*Примечания*

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

При проведении диализа

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

*При необходимости парентерального питания:*

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

Приложение 7 Выдержка из Письма Министерства здравоохранения Российской Федерации

от 5 декабря 2014 r. N 13-2/1664 «....Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения направляет перечень добавленных и исключенных рубрик МКБ-10 для дальнейшего использования в работе»

|  |  |
| --- | --- |
| R57.2 | Септический шок |
| R65 | Синдром системного воспалительного ответа |
| R65.0 | Синдром системного воспалительного ответа инфек­ционного происхождения без органных нарушений |
| R65.1 | Синдром системного воспалительного ответа инфек­ционного происхождения с органными нарушениями |
| R65.2 | Синдром системного воспалительного ответа неинфек­ционного происхождения без органных нарушений |
| R65.3 | Синдром системного воспалительного ответа неинфек­ционного происхождения с органными нарушениями |
| R65.9 | Синдром системного воспалительного ответа неуточ- ненный |