

Клинические рекомендации

Септический шок у взрослых

Кодирование по Международной **R 57.2**
статистической классификации
болезней и проблем, связанных
со здоровьем:

Возрастная группа: **Взрослые**

Год утверждения: **2023**

Разработчик клинической рекомендации:

Общероссийская общественная организация «Федерация анестезиологов и реаниматологов»

Утверждены Президиумом

Общероссийской общественной организации

«Федерация анестезиологов и реаниматологов»

10 июня 2023 года

ОГЛАВЛЕНИЕ

Оглавление	2
Список сокращений	5
Термины и определения	6
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	7
1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	7
1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	7
1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	10
1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	10
1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	11
1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	12
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики	13
2.1. Жалобы и анамнез	14
2.2. Физикальное обследование	14
2.3. Лабораторные диагностические исследования	16
2.4. Инструментальные диагностические исследования	17
2.5. Иные диагностические исследования	19
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапию, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	19
3.1. Управление гемодинамикой при септическом шоке	19
3.1.1. Инфузионная терапия при септическом шоке	19
3.1.2. Поддержание среднего артериального давления при септическом шоке	23
3.2. Антимикробная терапия и санация источника инфекции при септическом шоке	26
3.2.1. Антимикробная терапия при септическом шоке	27
3.2.2. Контроль источника инфекции	32
3.3. Респираторная терапия при септическом шоке	33
3.4. Адьювантная терапия при септическом шоке	35
3.5. Иное лечение	39
3.5.1. Заместительная почечная терапия и экстракорпоральные технологии гемокоррекции	40

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов	43
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики	43
6. Организация оказания медицинской помощи	43
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)	44
Критерии оценки качества медицинской помощи	45
Список литературы	46
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций	75
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	79
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата	82
<i>Приложение 1. Последовательность действий при подозрении на сепсис и септический шок вне ОРИТ</i>	82
<i>Приложение 2. Последовательность диагностики при подозрении на сепсис и септический шок в ОРИТ</i>	83
<i>Приложение 3. Последовательность действий первого часа после установления диагнозов сепсис и септический шок</i>	84
<i>Приложение 4. Мероприятия стартовой интенсивной терапии при септическом шоке</i>	85
<i>Приложение 5. Факторы риска резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам</i>	87
<i>Приложение 6. Карта определения типа инфекции и риска резистентности</i>	88
<i>Приложение 7. Назначение эмпирической антимикробной терапии</i>	83
<i>Приложение 8. Пошаговый подход в выборе методов респираторной терапии</i>	91
<i>Приложение 9. Хирургическое лечение при сепсисе</i>	92
<i>Приложение 10. Показания к началу заместительной почечной терапии</i>	94
Приложение Б. Алгоритмы действий врача	95
Приложение В. Информация для пациента	97
Признаки и симптомы сепсиса	97
Признаки и симптомы септического шока	97
Когда обратиться к врачу	98
Причины сепсиса	98
Факторы риска	98

Осложнения при сепсисе	99
Диагностика сепсиса	99
Анализы крови	99
Другие лабораторные исследования	99
Визуализация	100
Приложение Г1-ГН. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях	101
<i>Приложение 11. Шкала SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)</i>	101
<i>Приложение 12. Шкала qSOFA</i>	102
<i>Приложение 13. Шкала NEWS 2 (National Early Warning Score)</i>	103
<i>Приложение 14. Шкала микроциркуляторных нарушений</i>	104

Список сокращений

- АБТ – антибактериальная терапия
- АД – артериальное давление
- АД_{ср.} – среднее артериальное давление
- АМП – антимикробный препарат
- АМТ – антимикробная терапия
- БЛРС – бета-лактамазы расширенного спектра действия
- ВПО – высокопоточная оксигенация
- ВТЭО – венозные тромбозмболические осложнения
- ДИ – доверительный интервал
- ДО – дыхательный объем
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
- ЗПТ – заместительная почечная терапия
- ИВЛ – искусственная вентиляция легких
- ИМТ – идеальная масса тела
- МНО – международное нормализованное отношение
- НМГ – низкомолекулярный гепарин
- ОПП – острое повреждение почек
- ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром
- ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
- ПДКВ – положительное давление в конце выдоха
- ПМТ – предсказанная масса тела
- ПОН – полиорганная недостаточность
- РКИ – рандомизированное клиническое исследование
- ССВО – синдром системного воспалительного ответа
- СШ – септический шок
- ТГВ – тромбоз глубоких вен
- ТЭЛА – тромбозмболия легочной артерии
- AKIN – Acute Kidney Injury Network (группа по изучению острого почечного повреждения)
- MRSA – Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (метициллин-резистентный золотистый стафилококк)
- SOFA – sequential organ failure assessment score (шкала последовательной оценки органной недостаточности)
- SSC-2021 – международный консенсус «Surviving sepsis campaign» 2021 года

Термины и определения

Сепсис — угрожающая жизни органная дисфункция, вызванная нарушением регуляции ответа организма на инфекцию. Опасная для жизни органная дисфункция проявляется нарастанием количества баллов по шкале SOFA на два и более баллов от исходных значений.

Септический шок — вариант течения сепсиса с выраженными циркуляторными, клеточными и метаболическими нарушениями, сопровождающийся высоким риском летального исхода. Септический шок диагностируется при сочетании артериальной гипотензии, не устраняемой инфузионной терапией и требующей применения вазопрессоров для поддержания среднего артериального давления (АД_{ср.}) выше 65 мм рт. ст., и повышения концентрации лактата артериальной крови более 2 ммоль/л.

Рефрактерный септический шок — вариант септического шока, при котором потребность в вазопрессорной поддержке в пересчете на дозу норэпинефрина (норадреналиновый эквивалент) превышает 0,5 мкг/кг/мин и сохраняется более 12 часов на фоне исходного отсутствия или утраты чувствительности к инфузионной нагрузке.

Синдром системного воспалительного ответа (ССВО) — два и более признака из перечисленных ниже: изменение температуры тела (как в сторону повышения, более 38 °С, так и в сторону понижения — ниже 36 °С), учащение сердцебиения (более 90 ударов в минуту) и дыхания (более 20 вдохов в минуту), изменение количества лейкоцитов в крови (менее 4×10^9 или более 12×10^9 клеток на литр крови).

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

1.1. Определение

Септический шок (СШ) — вариант течения сепсиса с выраженными циркуляторными, клеточными и метаболическими нарушениями, сопровождающийся высоким риском летального исхода. Септический шок диагностируется при сочетании артериальной гипотензии, не устраняемой инфузионной терапией и требующей применения вазопрессоров для поддержания АД_{ср.} выше 65 мм рт. ст., и повышения концентрации лактата артериальной крови более 2 ммоль/л [1, 2, 3].

1.2. Этиология и патогенез сепсиса и СШ

Сепсис и СШ являются результатом реакции организма пациента на инфекцию, которая вызывает нарушение органной функции. На сегодняшний день в большинстве крупных многопрофильных медицинских центров преобладает грамотрицательный сепсис. В исследовании EPIC III, включившем более 15000 пациентов по всему миру, грамотрицательные микроорганизмы явились причиной инфекции у 65% пациентов, грамположительные — у 37%, грибы — у 16%. У 44% пациентов с положительными результатами микробиологических исследований различных источников инфекции были выделены ассоциации из двух и более микроорганизмов [4]. К современным особенностям этиологии сепсиса в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) можно отнести увеличение этиологической роли энтеробактерий, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС) и карбапенемазы различных классов, высокорезистентных неферментирующих грамотрицательных бактерий (*Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii*), а также грибов. Повышение их значимости в развитии тяжелых инфекций связано с увеличением продолжительности жизни лиц, перенесших критические состояния в результате внедрения новых технологий жизнеобеспечения, дефектами инфекционного контроля и неоправданно широким применением в клинической практике цефалоспоринов III поколения, фторхинолонов и карбапенемов, что ведет к дальнейшему росту резистентности. Согласно результатам отечественного исследования ЭРГИНИ, в этиологической структуре нозокомиальных инфекций на долю *Klebsiella spp.* приходится 21,3%, *Escherichia coli* — 13,3%, *Acinetobacter spp.* — 11,9%, *P. aeruginosa* — 7,7%, *Enterobacter spp.* — 5,2%, *Staphylococcus aureus* — 12,2%, *Enterococcus faecalis* — 8,0%, *Staphylococcus spp.* — 5,6%, *Enterococcus faecium* — 3,7%, *Streptococcus spp.* — 3,1%, грибов рода *Candida* — 8,6% [5]. Вирусы также могут запускать синдром системного воспалительного ответа (ССВО) с тяжелой органной дисфункцией, включая развитие шока, острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) и острого повреждения почек (ОПП). В последние годы особое значение в повышении количества

инфекций имеют коронавирусы, включая SARS-CoV-2, вирус «птичьего» гриппа А (H5N1) и вирус «свиного» гриппа А (H1N1) [6–11].

Патофизиология СШ сложна и неоднородна. Факторы, свойственные возбудителю, очагу инфекции и организму пациента, генерируют разные фенотипы реакции с разной степенью активации систем воспаления, свертывания крови и воздействия на эндотелий, влиянием на гемодинамику и микроциркуляцию [12].

Воспалительная реакция у большинства людей носит адаптивный характер и помогает контролировать инфекцию. Однако при сепсисе возникает дисбаланс между провоспалительными и противовоспалительными механизмами. Прогрессирование этого дисбаланса при СШ характеризуется развитием ССВО, который включает в себя активацию различных клеточных линий (моноцитов, макрофагов, нейтрофилов, эндотелиальных клеток, тромбоцитов), локальную и системную выработку цитокинов, стимуляцию белкового каскада плазмы (например, системы комплемента), активацию клеточных структур (таких как клетки-предшественники, клетки-носители и т. д.), внутреннего (контактная система) и внешнего путей свертывания крови и фибринолиза, выработку липидных медиаторов и активацию пути оксида азота (NO), выработку свободных радикалов, стимуляцию В- и Т-лимфоцитов и их протеолиз.

Активация каскада свертывания крови при воспалении является частью адаптивного иммунного ответа организма на инфекцию [13]. Однако дисбаланс коагуляции при сепсисе и СШ, характеризующийся активацией факторов свертывания крови в результате повреждения микрососудистого русла, может вызвать дисфункцию органов в зависимости от степени распространенности [14]. В развитии внутрисосудистого свертывания играют роль три ключевых фактора: активация каскада свертывания крови, агрегация тромбоцитов и повреждение эндотелия. При сепсисе и СШ происходит не только активация коагуляционного каскада, но и нарушается его регуляция (в первую очередь фибринолитическая система), что способствует нарастанию нарушений микроциркуляции [15, 16].

При сепсисе и СШ одной из основных мишеней является эндотелий сосудов. Эндотелиальные клетки поддерживают баланс между состоянием сосудистого тонуса, адгезией клеток крови и коагуляцией. С помощью различных механизмов эндотелий способен контролировать вазомоторный тонус, поддерживать кровоток и вмешиваться в ССВО. При воздействии различных цитокинов (TNF α , IL-1, IL-2, IL-8, IL-18) и других медиаторов воспаления свойства эндотелия кардинально изменяются: на эндотелиальной поверхности происходит активация коагуляции, развивается блокада фибринолиза, опосредованная массивным высвобождением ингибитора активатора плазминогена, экспрессией молекул адгезии и выработкой медиаторов воспаления и вазоактивных веществ [17, 18].

На макрогемодинамическом уровне СШ состоит из различных фаз, отражаемых, в том числе общепринятой концепцией ROSE (Ресусцитация, Оптимизация, Стабилизация,

Эвакуация). В первой фазе СШ возникает гиповолемия, вызванная, главным образом, относительной потерей объема циркулирующей крови вследствие увеличения венозной емкости и уменьшения объема крови, определяющих венозный возврат. На гиповолемию также влияют потери объема вследствие лихорадки, ограничение питания, кровотечения, диареи и т. д. Вторая фаза СШ — гипердинамическая фаза сепсиса, а третья — сердечная дисфункция, ведущая к ПОН, хотя сепсис-ассоциированная кардиомиопатия может быть с самого начала заболевания. Эти фазы могут чередоваться, всегда характеризуясь тем, что СШ — это в первую очередь проблема распределения кровотока. Ранняя гипердинамическая фаза СШ сопровождается высоким сердечным выбросом, низким периферическим сопротивлением и относительной гиповолемией. Затем следует гиподинамическая фаза с низким сердечным выбросом, ухудшением перфузии тканей и ПОН.

Интенсивная терапия СШ традиционно основывалась на коррекции изменений макроциркуляции с помощью таких переменных, как ответ на инфузию кристаллоидов (по АТХ: V05BB Растворы, влияющие на водно-электролитный баланс) [19] или вазоактивную поддержку [20]. Однако имеются экспериментальные и клинические данные, свидетельствующие о связи ухудшения микроциркуляции с органной дисфункцией и смертностью. Нарушения микроциркуляции, вызванные СШ, приводят к снижению плотности функционирующих капилляров, нарушению перфузии микроциркуляторного русла и гипоксии тканей. В экспериментальных условиях показано, что тканевая гипоксия, определяемая снижением парциального давления кислорода, вызывает гипоперфузию тканей [21]. В исследованиях подъязычной микроциркуляции было продемонстрировано, что уменьшение выраженности тканевой гипоксии приводит к улучшению перфузии [22, 23]. Это свидетельствует, что повышение оксигенации связано с улучшением микроциркуляции и, в свою очередь, со снижением риска летального исхода [24].

Адаптация микрососудистой зоны в норме осуществляется в основном за счет периваскулярной симпатической системы и эндотелия [25]. Кроме того, эритроциты функционируют как внутрисосудистые переносчики различных молекул; так, снижение насыщения гемоглобина кислородом вызывает высвобождение NO и последующее расширение капилляров [26]. При СШ эти механизмы дополняются дисбалансом между вазоконстрикторами и вазодилататорами и изменениями гликокаликса [27]. Так, изменяется толщина гликокаликса, а также его регулирующие свойства, нарушается высвобождение веществ, необходимых для метаболизма, изменяется взаимодействие между поверхностью эндотелия и циркулирующими клетками [28, 29]. Активация коагуляции также меняет капиллярный гомеостаз и диффузию кислорода между тканями. Наконец, важную роль играет адгезия клеток к поврежденным тканям. Вследствие изменений в эндотелиальной стенке эритроциты патологически

деформируются [30], что снижает их эффективность для транспорта кислорода и усиливает несоответствие между перфузией и оксигенацией [31].

Для описания микроциркуляторных нарушений при сепсисе и их коррекции используется концепция «согласованности (когерентности) гемодинамики», которая означает, что интенсивная терапия СШ должна быть основана на улучшении капиллярного кровотока [32, 33]. Доставка кислорода тканям может быть неэффективной из-за нарушения диффузии жидкости и кислорода. Выделяют четыре типа утраты когерентности гемодинамики: неоднородность перфузии капилляров в пределах одной и той же ткани, гемодилуция, нарушающая диффузию жидкости, увеличение сосудистого сопротивления или препятствие венозному оттоку, а также отек тканей, вторичный по отношению к увеличению проницаемости капилляров с нарушением диффузии жидкости. Dubin *et al.* продемонстрировали, что повышение АД_{СР} выше 65 мм рт. ст. при увеличении дозы норэпинефрина** может улучшить сердечный выброс, системное сосудистое сопротивление и различные макрогемодинамические параметры, однако это не всегда сопровождается улучшением перфузии микрососудов [34]. В связи с этим стратегии, основанные только на введении вазопрессорных и инотропных препаратов (по АТХ: С01СА Адренергические и дофаминергические средства) и инфузионной терапии, не позволяют добиться оптимального результата, если не удастся поддерживать кровоток на уровне микроциркуляции [35]; в свою очередь, улучшение микроциркуляции ассоциируется с улучшением органной функции [36–38].

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

Сепсис и СШ ежегодно поражают миллионы людей по всему миру и приводят к гибели 30-60% заболевших [39–43].

Распространенность сепсиса в ОРИТ составляет около 25%, причем в 50% случаев сепсис имеет нозокомиальное происхождение. Общая частота развития сепсиса в стационаре составляет 9,3 на 1000 пациентов, а в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) этот показатель возрастает до 56,5 на 1000 госпитализированных в стационар пациентов. Летальность пациентов с сепсисом и ПОН в ОРИТ достигает 50% [44–47]. В период пандемии коронавирусной инфекции летальность при развитии СШ превышала 80% [48, 49]. Таким образом, актуальность проблемы очевидна; в связи с этим целью данных клинических рекомендаций стала разработка мер по улучшению диагностики и результатов лечения СШ.

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

R 57.2 Септический шок

1.5 Классификация

Общепринятой классификации СШ не существует. По клинической форме выделяют СШ и рефрактерный СШ [50–52].

Рефрактерный септический шок — это вариант СШ, при котором потребность в вазопрессорной терапии в пересчете на дозу норэпинефрина (норадреналиновый эквивалент) превышает 0,5 мкг/кг/мин и сохраняется более 12 часов на фоне отсутствия чувствительности к инфузионной нагрузке.

1.6. Клиническая картина

Клиническая диагностика СШ, определяется циркуляторными, клеточными и метаболическими нарушениями, а также локализацией очага инфекции.

В анамнезе следует выяснить наличие исходного воспалительного или гнойного заболевания/процесса, сроков развития заболевания. *Специфических для СШ жалоб не существует.* Предъявляемые жалобы могут быть связаны с наличием первичного воспалительного (инфекционного) очага (боль, дискомфорт, дисфункция пораженного органа, ткани). Классическими «окнами шока», позволяющими быстро «заглянуть» внутрь организма с шоком, принято считать хорошо заметные при первом контакте с пациентом признаки, включая вновь возникшую энцефалопатию (ментальные нарушения, делирий), нарушение микроциркуляции в области кожного покрова и редукцию темпа диуреза (как правило, менее 0,5 мл/кг/час) [53].

Могут отмечаться неспецифические жалобы, связанные с интоксикацией, ССВО и ПОН.

Общие (неспецифические) жалобы и симптомы:

- слабость, миалгия, недомогание, упадок сил, пассивное поведение;
- повышение температуры тела (жар, озноб, потливость) или гипотермия.

Жалобы и симптомы в зависимости от пораженных органов (ПОН):

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

Симптомы и признаки сепсиса и СШ могут быть малозаметными, и часто дисфункцию органов, в том числе и циркуляторные нарушения, принимают за проявления других заболеваний.

Важным моментом является определение связи с инфекцией, запустившей развитие органной дисфункции — именно это является первым шагом при первичном контакте с пациентом (*Приложения 1-3*). Проявлением ответа организма на инфекцию является развитие симптомов ССВО:

- температура тела выше 38 °С или меньше 36 °С;

- частота дыхания 20 вдохов в минуту и более;
- тахикардия 90 ударов в минуту и более;
- лейкопения менее 4000 в 1 мкл или лейкоцитоз более 12000 в 1 мкл или сдвиг лейкоцитарной формулы влево более 10%.

Пациенты, демонстрирующие более двух критериев ССВО, должны пройти дальнейшее клиническое и лабораторное исследование, при этом наличие ССВО еще не позволяет поставить диагноз сепсиса.

2. Диагностика, медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Критерии установления диагноза/состояния:

Диагноз СШ устанавливают на основании физикального, инструментального обследования и лабораторных данных.

1. При физикальном обследовании следует обратить внимание на кожный покров. Признаками нарушения перфузии служат увеличение времени капиллярного заполнения («симптом пятна») и изменение цвета и рисунка кожи (мраморность) [54–58].
2. Лабораторным критерием СШ является повышение концентрации лактата артериальной крови. Лактат артериальной крови является важным биомаркером тканевой гипоксии и дисфункции, хотя не является прямым показателем тканевой перфузии [59]. Третье международное определение сепсиса и СШ включает повышение концентрации лактата крови до 2 ммоль/л и более как свидетельство клеточного стресса, сопровождающего рефрактерную гипотензию [1, 60–62].
3. Инструментальным критерием СШ является уровень АД_{СР}. Этот показатель является детерминантой перфузии тканей, его снижение менее 65 мм рт. ст. приводит к развитию дисфункции органов [2, 62–65].

Рекомендация 1. У пациентов с подозрением на СШ для установления диагноза рекомендуется определить АД_{СР}. [2, 63–65]. (УДД – 3, УУР – С)

Комментарии. Снижение АД_{СР} менее 65 мм рт. ст. ведет к нарушению органного кровотока, ухудшает микроциркуляцию и является предиктором неблагоприятного исхода [2, 62–66]. Снижение АД ассоциируется с развитием повреждения почек, инфаркта миокарда II типа и прочими органными нарушениями.

Рекомендация 2. У пациентов с подозрением на СШ для установления диагноза рекомендовано оценить концентрацию лактата артериальной крови [61, 65–67]. (УДД – 2, УУР – В)

Комментарии. Взаимосвязь концентрации лактата и летальности пациентов с сепсисом убедительно доказана во многих исследованиях [67, 68]. Оценка концентрации лактата входит в перечень «мероприятий первого часа» при сепсисе [69, 70], а его повышение является частью определения СШ. «Точка отсечения» концентрации лактата варьирует в различных источниках от 1,6 до 2,5 ммоль/л с чувствительностью 66–83% и специфичностью 80–85%. Третье международное консенсусное определение сепсиса и СШ, а также международные рекомендации Кампании «Выживая при сепсисе» определили пороговую концентрацию лактата для диагностики СШ как 2 ммоль/л [69]. При повышении концентрации лактата у пациентов с подозрением на СШ следует рассмотреть прочие возможные причины гиперлактатемии [69, 71].

Рекомендация 3. Рекомендуется считать СШ разрешившимся при устойчивом снижении вазопрессорной поддержки и нормализации уровня лактата [65–67] (УДД – 1, УРР – С)

Комментарии. Мы предлагаем считать СШ разрешившимся при следующих условиях:

1. Отсутствие потребности в вазопрессорной поддержке более 0,05 мкг/кг/мин в норадреналиновом эквиваленте на протяжении 12 часов для поддержания АД_{ср} более 65 мм рт. ст.
2. Концентрация лактата артериальной крови менее 2 ммоль/л.

Также при рассмотрении вопроса о разрешении СШ могут быть приняты в расчет следующие факторы: улучшение состояния в отношении течения основного заболевания, уменьшение тяжести органной дисфункции по шкале SOFA, регресс компонентов системного воспалительного ответа, метаболических и микроциркуляторных нарушений, синдрома накопления жидкости и капиллярной утечки с переходом пациента в стадии стабилизации и эвакуации концепции ROSE [60, 65–69].

2.1. Жалобы и анамнез

Жалобы и анамнез описаны в разделе «клиническая картина».

2.2. Физикальное обследование

Физикальное обследование должно быть направлено на выявление признаков нарушения перфузии тканей и органов, ССВО, источника сепсиса и СШ.

Общий осмотр кожных покровов и слизистых:

- горячий кожный покров;
- бледность, мраморность кожи;
- гиперемия лица, акроцианоз;

- желтушность склер и кожных покровов;
- геморрагическая сыпь (от точечных петехий до сливных экхимозов и крупных геморрагических и некротических очагов; появляется в ранние сроки, локализуется на передней поверхности грудной клетки, на животе и руках) при коагулопатии и тромбоцитопении;
- увеличение размеров локальных лимфоузлов, полилимфаденопатия.

Оценка состояния дыхания:

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

Клиническое исследование сердца (аускультация и перкуссия сердца, исследование пульса и верхушечного толчка и пр.):

- ослабление звучности тонов сердца;
- тахикардия, тахиаритмия;
- расширение границ относительной тупости сердца (при развитии миокардита).

Исследование живота: обратить внимание на наличие перитонеальных симптомов (выявление первичного инфекционного очага) и признаков внутрибрюшной гипертензии как фактора, влияющего на дыхание и гемодинамику, функцию почек и спланхничный кровоток в органах брюшной полости. Для сепсиса характерны спленомегалия и гепатомегалия, вздутие живота (тимпанит), ослабление или отсутствие перистальтики кишечника, гастростаз.

В качестве дополнения к другим мерам оценки перфузии у пациентов с СШ предлагается использовать показатель времени капиллярного наполнения и оценивать тяжесть нарушений микроциркуляции (*Приложение 14*).

Альтернативные методы оценки органной перфузии могут быть использованы в случае недоступности более совершенных методов мониторинга гемодинамики для оценки эффективности и безопасности инфузионной терапии. В исследовании ANDROMEDA-SHOCK

оценивали, является ли стратегия, нацеленная на нормализацию времени капиллярного наполнения, более благоприятной по сравнению со стратегией, имеющей целью нормализацию или снижение уровня лактата на 20% каждые два часа в первые 8 часов терапии СШ. На третий день в группе, где оценивали время наполнения капилляров, выраженность ПОН, оцененная по шкале SOFA, была значительно меньше, при этом летальность на 28-й день не отличалась. В исследованиях Dumas G. *et al* (2019) [72] и Ait-Oufella H. *et al* (2011) [73] тяжесть и распространенность микроциркуляторных нарушений были факторами, ассоциирующимися с летальным исходом.

Рекомендация 4. В качестве дополнения к прочим методам оценки перфузии у пациентов с СШ рекомендуется использовать показатель времени капиллярного наполнения и/или шкалу тяжести микроциркуляторных нарушений («пятнистости») [72–75]. (УДД – 2, УУР – С)

Комментарии. В дополнение к прочим маркерам перфузии предлагается для контроля эффекта терапии оценивать у взрослых пациентов с СШ время капиллярного заполнения («симптом пятна»). Пороговым значением нарушения тканевой перфузии у пациентов с септическим шоком является показатель времени капиллярного наполнения более 3 сек. При оценке по шкале тяжести микроциркуляторных нарушений (Приложение 14) в 2–3 балла летальность составляет 17%, 4-5 баллов – 75% [73, 76].

2.3 Лабораторные диагностические исследования

В ранней диагностике сепсиса и при планировании интенсивной терапии ведущее значение имеют клиническая картина, наличие органной дисфункции и нарушение перфузии тканей. Для оценки по шкалам ССВО и SOFA требуется выполнение клинического и лабораторного обследования, что позволяет охарактеризовать тяжесть ПОН.

СШ является состоянием, угрожающим жизни пациента, которое требует экстренного медицинского вмешательства. Отсрочка начала интенсивной терапии (в частности, антибактериальной) у данной группы пациентов на каждый час увеличивает вероятность летального исхода на 4-8% (по некоторым оценкам выше) [69, 77, 78], поэтому лабораторная диагностика сепсиса в последние годы претерпевает качественные изменения. Одним из первоочередных диагностических мероприятий является посев крови. Вместе с тем посев крови имеет ряд серьезных ограничений, в связи с чем его чувствительность достигает лишь 25–42%. На результат влияет предшествующая антимикробная терапия (АМТ), а отрицательный посев не гарантирует отсутствие бактериемии [79, 80]. Наконец, минимальное время до получения результата составляет 48 часов, что делает практически невозможным применение данного метода диагностики сепсиса в качестве основополагающего. Тем не менее, микробиологическое исследование крови и других сред абсолютно необходимо для определения этиологии и механизма развития сепсиса, обоснования выбора или смены режимов этиотропной АМТ,

оценки её эффективности [81, 82]. С целью идентификации возбудителя в биологическом субстрате сегодня всё чаще используют молекулярно-генетические методы исследования. Полимеразная цепная реакция позволяет обнаруживать единичные копии молекул рибонуклеиновых кислот патогенных бактерий, вирусов, грибов в различных биологических жидкостях организма в течение 5–6 часов с момента забора материала на исследование. На результат исследования не оказывает влияния проводимая АМТ, что является неоспоримым преимуществом перед бактериологическими посевами крови на стерильность. Использование мультиплексных тест-систем позволяет диагностировать в ходе одной реакции сразу несколько инфекционных агентов, а проведение полимеразной цепной реакции в режиме реального времени делает возможным выявление точного числа копий генетического материала. Молекулярно-генетические методы исследования позволяют идентифицировать уровни экспрессии генов устойчивости к антибиотикам (по АТХ: J Противомикробные препараты для системного использования) и генетические детерминанты резистентности, выявлять новые приобретённые механизмы устойчивости и проводить молекулярное типирование различных штаммов. Всё большее распространение получают методы ускоренной идентификации патогенов путём прямого белкового профилирования методом масс-спектрометрии MALDI-TOF (матрично-активированная лазерная десорбция/ионизация, от англ. «Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization»). Данные методы исследования с каждым годом всё активнее внедряют в клиническую практику, однако на данный момент они не получили должного распространения ввиду их достаточно высокой стоимости.

Рекомендация 5. У пациентов с СШ рекомендуется выполнить забор образцов крови и других биологических сред (из предполагаемого/доказанного источника инфекции) для микробиологической диагностики при возможности до начала антимикробной терапии с целью обеспечения максимальной чувствительности метода [80, 83]. (УДД – 2, УУР – А)

Комментарии. Для обеспечения максимальной чувствительности метода образцы крови и других биологических сред для посева или другого микробиологического исследования, по возможности, должны быть получены до начала АМТ. Если это невозможно, то кровь и другие биологические среды для микробиологического исследования должны быть взяты в течение 30 мин до введения очередной дозы антибиотика (по АТХ: J Противомикробные препараты для системного использования), когда концентрация препарата в крови минимальна [1, 69, 78, 81–83].

2.4 Инструментальные диагностические исследования

Рекомендация 6. У пациентов с СШ рекомендуется использовать динамические параметры для прогнозирования и контроля ответа на инфузионную терапию (тест с пассивным подниманием

ног, тест с инфузионной нагрузкой, показатели вариабельности ударного объема и пульсового давления, а также показатели эхокардиографии) [84–86]. (УДД – 1, УУР – В)

Комментарии. Программа инфузионной терапии должна строиться на основании текущей оценки волемического статуса и органной перфузии. Частота сердечных сокращений, центральное венозное давление и систолическое артериальное давление недостаточно точно отражают волемический статус пациента. При наличии возможности для оценки восприимчивости к инфузионной терапии могут быть проведены динамические функциональные тесты, включая тест с пассивным подъемом ног на 45° (с оценкой сопутствующих тесту изменений ударного объема, или пульсового давления, или концентрации углекислого газа в конце выдоха (EtCO₂)) и тест со стандартной инфузионной нагрузкой (3–7 мл/кг) или мини-нагрузкой (1–2 мл/кг) под контролем описанных выше параметров, а также проведена оценка динамических показателей, включая изменения ударного объема или пульсового давления в зависимости от колебаний внутригрудного давления. Восприимчивость к инфузионной терапии диагностируется при повышении сердечного выброса после данных тестов более чем на 15%; от исходных значений, а также при исходных значениях вариаций ударного объема и пульсового давления более 13%. Проведение вышеуказанных функциональных тестов и оценка динамических параметров требуют оснащения ОРИТ специальными средствами мониторинга. При недоступности измерения сердечного выброса или ударного объема увеличение пульсового давления более чем на 15% или EtCO₂ более чем на 5% от исходных значений в результате пассивного поднятия нижних конечностей в течение 60–90 секунд может прогнозировать положительный ответ на инфузионную терапию [85, 86]. Вместе с тем, динамические параметры и функциональные тесты отражают лишь ранний краткосрочный ответ на инфузионную нагрузку, а их точность может быть снижена в результате воздействия ряда факторов.

Рекомендация 7. С целью оперативной коррекции вазопрессорной и инотропной терапии при СШ рекомендуется использовать инвазивный мониторинг АД [63, 66, 87, 88] (УДД – 3, УУР – С); при дозах норэпинефрина более 0,3 мкг/кг/мин целесообразен мониторинг АД в бедренной артерии [91] (УДД – 3, УУР – С)

Комментарии. Точность неинвазивной оценки АД (осциллометрический метод с манжетой) на фоне критических состояний может снижаться. Расхождение показателей неинвазивного мониторинга АД с данными, полученными при инвазивном измерении, более выражено при шоке [87–90]. Введение артериального катетера позволяет более безопасно, воспроизводимо и непрерывно измерять АД в режиме реального времени для коррекции терапии на основании оперативной и точной информации об АД [87–88]. У трети пациентов с СШ показатель АД_{ср.} в бедренной артерии выше, чем в лучевой на 10 мм рт. ст. и более [91]. В связи с этим в

отсутствие противопоказаний (тромбоцитопения, выраженная коагулопатия) на фоне рефрактерного СШ может оказаться целесообразной катетеризация бедренной артерии [92]. Кроме того, у пациентов с рефрактерным СШ для комплексной оценки показателей гемодинамики, прогнозирования исхода критического состояния и выбора персонализированной терапии при наличии возможности целесообразно рассмотреть вопрос о мониторинге сердечного выброса и волюметрических параметров [93, 94]. На фоне инвазивного мониторинга гемодинамики необходимо помнить, что артериальная катетеризация может ассоциироваться с инфекционными, ишемическими и геморрагическими осложнениями.

2.5. Иные диагностические исследования

Для объективизации состояния пациентов и его контроля в динамике предлагается использовать балльную оценку состояния органов и систем. Одной из наиболее часто применяемых систем оценки органной функции является шкала SOFA (Приложение 11).

Рекомендация 8. У пациентов с СШ для определения тяжести органной дисфункции рекомендуется использовать шкалу SOFA [1, 41, 44, 46]. (УДД – 2, УУР – В)

Комментарии. Третье международное согласительное определение сепсиса и СШ (сепсис-3) установило опасную для жизни дисфункцию органов как ключевой критерий сепсиса. Саму дисфункцию органов было предложено оценивать с помощью шкалы SOFA. Для диагностики сепсиса органная дисфункция должна быть определена как увеличение количества баллов по шкале SOFA на 2 или более от исходных значений [1, 69]. В то же время SSC-2021 не рекомендует применять шкалу quick SOFA (qSOFA) (Приложение 12) в противовес критериям CCBO, шкалам NEWS и MEWS в качестве единственного (изолированного) скринингового инструмента при сепсисе или СШ.

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

3.1 Управление гемодинамикой при септическом шоке

3.1.1 Инфузионная терапия при септическом шоке

Рекомендация 9. При СШ с целью устранения гиповолемии и купирования тканевой гипоперфузии рекомендуется незамедлительное начало инфузионной терапии кристаллоидными растворами (по АТХ: B05BB Растворы, влияющие на водно-электролитный баланс) [95–97]. (УДД – 1, УУР – В)

Комментарий. Раннее начало терапии кристаллоидами (по АТХ: В05ВВ Растворы, влияющие на водно-электролитный баланс) при СШ ведет к снижению летальности [96]. Инфузионная терапия при сепсисе, особенно на начальном этапе лечения, должна быть персонализированной, а подход к назначению фиксированного объема инфузии не сопровождается улучшением клинического исхода [97]. Невозможно применить единую формулу ко всем пациентам, поскольку потребности в жидкости существенно различаются (в зависимости от источника сепсиса и существовавшей ранее сердечно-сосудистой дисфункции). В основе начальной инфузионной нагрузки при СШ должен лежать персонализированный подход. Необходима конкретизация объема инфузии с учётом ранней оценки пульсового давления, признаков гиповолемии, динамики температуры тела, возраста и сопутствующей патологии. Предлагается начинать введение жидкости с объема 7 мл/кг за 30–60 минут на фоне тщательного наблюдения за пациентом (реакция гемодинамики, темпа диуреза, состояния газообмена) [95–97]. В случае усиления тахипноэ или снижения сатурации следует уменьшить темп инфузионной терапии, и наоборот, следует рассмотреть вопрос об увеличении скорости инфузии, если сохраняются признаки гипоперфузии, а функция дыхания не нарушена.

Рекомендация 10. При СШ для инфузионной терапии первой линии с целью устранения гиповолемии рекомендуются сбалансированные кристаллоидные растворы (по АТХ: В05ВВ Растворы, влияющие на водно-электролитный баланс) [98–100]. (УДЦ – 1, УУР – А)

Комментарии. Выбор оптимального кристаллоидного раствора (по АТХ: В05ВВ Растворы, влияющие на водно-электролитный баланс) остается предметом дискуссий. Традиционно для инфузионной терапии применяли 0,9% раствор натрия хлорида**. Однако известно, что использование больших объемов 0,9% раствора натрия хлорида** связано с риском осложнений, таких как гиперхлоремический ацидоз, ОПП, гиперпродукция провоспалительных цитокинов. Исходя из этого в инфузионной терапии СШ более предпочтительны сбалансированные растворы [101–105]. Сбалансированным считается изотонический кристаллоидный раствор, содержащий компоненты, которые могут восстановить и поддерживать водно-электролитный баланс и кислотно-основное состояние за счет соединений, замещающих слабые кислоты (ранее часто обозначаемых как «предшественники бикарбоната») и полностью подвергающихся метаболизму (сукцинат, малат, глюконат, лактат, ацетат,). Важной характеристикой сбалансированных кристаллоидов является пониженная концентрация ионов хлорида (обычно менее 110 ммоль/л) по сравнению с 0,9% раствором натрия хлорида (концентрация хлорида 154 ммоль/л при нормальной концентрации в плазме 95–105 ммоль/л) и, таким образом, близкий к физиологическому показатель разности сильных ионов ($SID\ 24\text{--}29\ \text{ммоль/л}$). Последний рассчитывается как разность $cNa^+ - cCl^-$.

Рекомендация 11. При СШ не рекомендуется использовать растворы гидроксиэтилкрахмала [106–108]. (УДД – 1, УУР – А)

Комментарии. В рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) и мета-анализах, сравнивающих препараты гидроксиэтилкрахмала** и кристаллоиды (по АТХ: В05ВВ Растворы, влияющие на водно-электролитный баланс), было достоверно выявлено, что использование гидроксиэтилкрахмала** в значительной степени увеличивает риск ОПП, заместительной почечной терапии (ЗПТ) и частоты летальных исходов [99, 108].

Рекомендация 12. При СШ не рекомендуется использовать растворы желатина** для инфузионной терапии с целью устранения гиповолемии [106–108]. (УДД – 1, УУР – С)

Комментарии. Доказательств эффективности и безопасности использования препаратов на основе желатина** при СШ в сравнении с кристаллоидами (по АТХ: В05ВВ Растворы, влияющие на водно-электролитный баланс) на сегодняшний день не существует. В одном из мета-анализов при косвенном сравнении эффектов препаратов на основе желатина** и кристаллоидов (по АТХ: В05ВВ Растворы, влияющие на водно-электролитный баланс) не было обнаружено различия в летальности [99]. В другом мета-анализе, сравнивающем препараты желатина** и сбалансированные кристаллоиды (по АТХ: В05ВВ Растворы, влияющие на водно-электролитный баланс), было обнаружено, что в группе желатина** повышена частота ОПП и ЗПТ [107]. Также было выявлено, что использование инфузии препаратов желатина** при гиповолемии может провоцировать анафилаксию и нарушения системы гемостаза [109].

Рекомендация 13. У пациентов с СШ не рекомендуется рутинное использование препаратов альбумина** в качестве инфузионной среды для коррекции гиповолемии [98, 110–112]. (УДД – 1, УУР – В)

Комментарии. Альбумин** с молекулярной массой до 67 кДа способен более эффективно поддерживать онкотическое давление плазмы крови по сравнению с кристаллоидами (по АТХ: В05ВВ Растворы, влияющие на водно-электролитный баланс) [113]. При использовании в ходе начальной терапии СШ он не дает преимуществ перед кристаллоидами (по АТХ: В05ВВ Растворы, влияющие на водно-электролитный баланс) в качестве инфузионной среды для лечения СШ. В последние годы опубликовано два исследования и два мета-анализа по данной проблеме [98, 110–112]. Кокрейновский обзор, включающий РКИ по сравнению эффективности кристаллоидов (по АТХ: В05ВВ Растворы, влияющие на водно-электролитный баланс) и альбумина**, не выявил значимой разницы по 30- и 90-дневной летальности, а также по частоте ОПП, требующей выполнения ЗПТ [98]. В крупном клиническом исследовании ALBIOS не получено различий в летальности в обеих группах в 28-дневный и 90-дневный период, также не было разницы по риску органических дисфункций, количеству дней без ИВЛ и применению вазопрессоров (по АТХ: С01СА Адренергические и дофаминергические средства) [113].

*Учитывая отсутствие достоверных данных о пользе альбумина** у пациентов с СШ, высокую стоимость и ограниченную доступность препарата, мы предлагаем не использовать альбумин** без соответствующих показаний в качестве инфузионной среды для начальной интенсивной терапии СШ.*

Рекомендация 14. При СШ рекомендуется применение альбумина** у тех пациентов, которые получили большие объемы кристаллоидов (по АТХ: В05ВВ Растворы, влияющие на водно-электролитный баланс), с целью поддержания онкотического давления плазмы крови и коррекции гипоальбуминемии [110, 113]. (УДД – 2, УУР – С).

Комментарии. *Рекомендация по назначению альбумина** у пациентов, получавших большие объемы кристаллоидов (по АТХ: В05ВВ Растворы, влияющие на водно-электролитный баланс), опирается на данные, демонстрирующие более высокое АД [113] и давления наполнения [110], а также снижение гидробаланса [113] при использовании альбумина**. В качестве определения «большого объема» кристаллоидов предлагается использовать порог суточного кумулятивного баланса, превышающий 5% от реальной массы тела, то есть более 50 мл/кг за первые 24 часа (например, достигнутый кумулятивный суточный гидробаланс для пациента массой 75 кг, превышающий +3750 мл). Дополнительным ориентиром для назначения альбумина в сочетании с «большим объемом кристаллоидов» при СШ является быстрое снижение концентрации альбумина в плазме крови (более 10 г/л) за первые сутки и альбумин крови менее 30 г/л.*

Рекомендация 15. У пациентов с СШ рекомендуется трансфузия эритроцитарной взвеси или эритроцитарной массы при снижении концентрации гемоглобина менее 70 г/л. Исключение могут составлять пациенты с ишемией миокарда и острым коронарным синдромом, гипоксемией и повреждением головного мозга, у которых в качестве порога для трансфузии может быть концентрация гемоглобина менее 90 г/л [114, 115]. (УДД – 1, УУР – В)

Комментарии. *В исследовании The Transfusion Requirements in Septic Shock – Показания к переливанию крови при СШ (TRISS) изучался порог концентрации гемоглобина для назначения гемотрансфузии 70 г/л по сравнению с 90 г/л у 1005 пациентов с СШ после поступления в ОРИТ. Результаты показали схожую 90-дневную летальность и частоту ишемических осложнений, с меньшим количеством трансфузий в группе с более низким порогом концентрации гемоглобина [114, 115]. Требования к переливанию крови в исследовании Critical Care (TRICC), в котором сравнивались рестриктивный (концентрация гемоглобина не менее 70 г/л) и либеральный (концентрация гемоглобина не менее 100 г/л) подходы к гемотрансфузии у пациентов ОРИТ, не продемонстрировали различий в первичном исходе (30-дневная летальность). В подгруппе пациентов с сепсисом или СШ 30-дневная летальность была одинаковой в двух группах [116]. Обновленный мета-анализ также не показал разницы в 28-дневной летальности [117].*

3.1.2 Поддержание среднего артериального давления при септическом шоке

Рекомендация 16. У пациентов с СШ, получающих вазопрессорную терапию, рекомендуется поддерживать показатель АД_{ср.} выше 65 мм рт. ст. в качестве целевого значения уровня безопасной перфузии органов [118, 119]. (УДД – 2, УУР – В)

Комментарии. АД_{ср.} является ключевой детерминантой перфузии и системного давления наполнения, которые определяют венозный возврат и сердечный выброс [63, 120-122]. В РКИ, изучавших пациентов с СШ, сравнивали группы пациентов с целевыми значениями АД_{ср.} 65–70 мм рт. ст. и 80–85 мм рт. ст. [118, 119]. В ходе этих исследований не удалось выявить различия в летальности, однако в подгруппе с более высокими целевыми значениями АД на 10,5% реже приходилось прибегать к использованию заместительной почечной терапии при наличии в анамнезе хронической артериальной гипертензии. В то же время, в подгруппе более высокого целевого значения АД чаще наблюдали пароксизмы фибрилляции предсердий. Мета-анализ двух РКИ не выявил снижения летальности у пациентов с СШ при поддержании более высокого АД_{ср.} (RR 1,05; 95% CI 0,90-1,23) [123]. В недавнем РКИ сравнили две группы пациентов с СШ 65 лет и старше. В первой группе допускался уровень АД_{ср.} 60–65 мм рт. ст., во второй группе целевое значение АД_{ср.} определялось лечащим врачом. В первой группе среднее значение АД_{ср.} составило 66,7 мм рт. ст., во второй группе – 72,6 мм рт. ст. Суммарная доза вазопрессоров (по АТХ: С01СА Адренергические и дофаминергические средства) и продолжительность их применения в первой группе были значительно меньше. 90-дневная летальность в группах оказалась сопоставимой (41,0% и 43,8%) [124, 125].

Рекомендация 17. У пациентов с СШ рекомендуется начинать введение вазопрессоров (по АТХ: С01СА Адренергические и дофаминергические средства) в периферическую вену для поддержания АД_{ср.} до последующего обеспечения центрального венозного доступа [126–129]. (УДД – 2, УУР – С)

Комментарии. Немедленное назначение вазопрессоров (по АТХ: С01СА Адренергические и дофаминергические средства) для восстановления АД является неотъемлемым компонентом терапии СШ. Вазопрессоры (по АТХ: С01СА Адренергические и дофаминергические средства) традиционно назначаются через центральный венозный доступ из-за опасений экстравазации, местной ишемии тканей и повреждения при периферическом введении. Однако процесс обеспечения доступа к центральным венам может занимать достаточно много времени и требует специального оборудования и обучения, что приводит к отсроченному началу введения вазопрессоров (по АТХ: С01СА Адренергические и дофаминергические средства) [126]. В небольшом исследовании (n=263) пациенты случайным образом распределялись в группы периферического или центрального венозного доступа [127]. Потребность в вазопрессорах (по АТХ: С01СА Адренергические и дофаминергические средства) была показанием к венозному

доступу у 70% пациентов. Частота серьезных осложнений, связанных с катетеризацией, была выше у пациентов, рандомизированных в группу периферического введения, без существенной разницы в частоте незначительных осложнений. Наиболее частыми осложнениями периферического венозного доступа были технические проблемы с установкой катетера. Почти половина пациентов, отнесенных к группе периферического доступа, не нуждалась в последующей катетеризации центральной вены. Другие авторы также показали, что в ряде случаев СШ можно избежать катетеризации центральной вены [128]. Введение вазопрессоров (по АТХ: С01СА Адренергические и дофаминергические средства) через периферические внутривенные катетеры в течение периода до 6 часов в целом безопасно. Недавний систематический обзор показал, что экстравазация произошла у 3,4% (95% ДИ 2,5–4,7%) пациентов, у которых не было зарегистрировано эпизодов некроза тканей или ишемии конечностей [129]. В большинстве исследований сообщалось об отсутствии необходимости в активном лечении экстравазации, а систематический обзор заключает, что у большинства пациентов, у которых наблюдаются экстравазации, нет долгосрочных последствий [130]. Мета-анализ показал, что 85% зарегистрированных случаев экстравазации происходили, когда вазопрессоры (по АТХ: С01СА Адренергические и дофаминергические средства) вводили через катетер, расположенный дистальнее кубитальной ямки [130]. Возникновение местного повреждения тканей может быть более вероятным при их длительном применении. Результаты этой работы подтверждают, что введение вазопрессоров (по АТХ: С01СА Адренергические и дофаминергические средства) в течение короткого периода времени (<6 часов) в хорошо установленный периферический катетер проксимальнее кубитальной ямки несет невысокий риск местного повреждения тканей [130].

Время до начала введения вазопрессоров (по АТХ: С01СА Адренергические и дофаминергические средства) может быть короче, если используется периферический доступ. Анализ исследования ARISE показал, что 42% пациентов получали вазопрессоры (по АТХ: С01СА Адренергические и дофаминергические средства) через периферический катетер с более коротким временем до начала их введения (2,4 [1,3–3,9] против 4,9 ч [3,5–6,6], $p < 0,001$) [126]. Более того, большинство пациентов, которым вводили вазопрессоры (по АТХ: С01СА Адренергические и дофаминергические средства) через периферический доступ, достигали АД_{СР} >65 мм рт. ст. в течение 1 часа. Задержка начала введения вазопрессоров (по АТХ: С01СА Адренергические и дофаминергические средства) и достижения АД_{СР} 65 мм рт. ст. была ассоциирована с повышенной летальностью [131, 132].

Рекомендация 18. У пациентов с СШ для восстановления АД_{СР} рекомендуется использовать норэпинефрин** в качестве препарата первой линии вазопрессорной терапии [133–136]. (УДД – 1, УУР – А)

Комментарии. Норэпинефрин** рекомендован в качестве препарата выбора вазопрессорной поддержки у пациентов с СШ. Действие норэпинефрина** опосредуется через α_1 - и β_1 -рецепторы, при этом практически не оказывая влияния на увеличение частоты сердечных сокращений. Помимо этого, норэпинефрин** стимулирует венозную вазоконстрикцию, что позволяет мобилизовать значительную часть крови, увеличивая венозный возврат и преднагрузку. Стимуляция β_1 -рецепторов повышает сократительную способность миокарда, способствуя увеличению ударного объема. Вышеописанные эффекты норэпинефрина** в совокупности увеличивают диастолическое АД, улучшая тем самым перфузионное давление в коронарных артериях [137]. Инфузия норэпинефрина** должна быть начата как можно раньше у пациентов с СШ и гипотензией (АД_{ср.} < 65 мм рт. ст.), поскольку длительность гипотензии является одним из основных факторов неблагоприятного исхода [138]. Задержка с введением норэпинефрина** ассоциируется со значительным увеличением 30-дневной летальности [139, 140].

Рекомендация 19. У пациентов с СШ, сопровождающимся нарушением сократительной способности миокарда, для восстановления АД_{ср.} рекомендуется применение эпинефрина** в качестве вазопрессорного препарата второй линии [141, 142]. (УДД – 2, УУР – В)

Комментарии. Эпинефрин** — препарат выбора второй линии вазопрессорной поддержки при рефрактерном СШ и высоких дозах норэпинефрина** (более 0,5 мкг/кг/мин у пациентов без выраженной тахикардии) и/или его недоступности. Эпинефрин представляет собой мощный агонист β_1 -рецепторов миокарда с менее значительным эффектом на α_1 - и β_2 -рецепторы сосудов. В низких дозах эпинефрин** опосредует свою активность преимущественно через β_1 -рецепторы, что сопровождается увеличением сократительной способности миокарда и снижением системного сосудистого сопротивления. Высокие дозы оказывают значительное влияние на α_1 -рецепторы, тем самым увеличивая системное сопротивление и сердечный выброс. Тем не менее, введение препарата в высоких дозах может сопровождаться увеличением риска осложнений в виде аритмий и нарушений спланхического кровообращения [140]. Стоит отметить, что крупное рандомизированное слепое исследование, сравнивающее норэпинефрин** и эпинефрин** у пациентов с СШ, не выявило различий в показателях 90-дневной летальности (HR 0,88; 95% ДИ 0,63–1,25) и количества дней без вазопрессоров (по АТХ: СИСА Адренергические и дофаминергические средства) [141]. Отсутствие данных о преимуществе использования эпинефрина** над норэпинефрином** дает возможность рекомендовать последний в качестве препарата выбора первой линии вазопрессорной поддержки у пациентов с СШ. Эпинефрин** может быть использован при развитии рефрактерного СШ, сопровождающегося миокардиальной дисфункцией.

Рекомендация 20. У пациентов с СШ и септической кардиомиопатией, сопровождающейся тканевой гипоперфузией, в целях инотропной поддержки рекомендуется дополнить терапию норэпинефрином** препаратами добутамина** либо эпинефрина** [140–142]. (УДД – 1, УУР – А)

Комментарии. Сепсис-индуцированная дисфункция миокарда считается основным фактором нестабильности гемодинамики и ассоциируется с ухудшением исходов у пациентов с СШ [143]. Инотропная терапия может использоваться после адекватного восполнения гиповолемии у пациентов со стойкой гипоперфузией и дисфункцией миокарда, которые проявляются уменьшением сердечного индекса менее 2,5 л/мин/м² и фракции изгнания менее 35%, снижением насыщения гемоглобина крови из центральной вены кислородом (ScvO₂) менее 70%, повышением веноартериальной разности парциального давления углекислого газа (Pv-aCO₂) более 6 мм рт. ст., гиперлактатемией более 2 ммоль/л. Добутамин** и эпинефрин** — наиболее часто используемые инотропные препараты. Нет данных, подтверждающих превосходство добутамина** над эпинефрином**. При косвенном сравнении добутамина** и эпинефрина** мета-анализ не выявил явного влияния какого-либо из этих препаратов на летальность (OR 1,18; 95% ДИ 0,47–3,97) [142]. Оба препарата следует отменить при отсутствии улучшения перфузии или при развитии побочных эффектов.

Рекомендация 21. При СШ и септической кардиомиопатии, сопровождающейся тканевой гипоперфузией, не рекомендуется использовать левосимендан** с целью инотропной поддержки [144, 145]. (УДД – 1, УУР – А)

Комментарии. Левосимендан** является препаратом, повышающим чувствительность сократительных элементов миокарда к кальцию. Левосимендан обладает инотропными и сосудорасширяющими свойствами. Мета-анализ трех РКИ (n=781) показал, что левосимендан** по сравнению с отсутствием инотропной поддержки не влиял на летальность (RR 0,87; 95% ДИ 0,59–1,28). Данные исследования LeoPARDS (n = 515) продемонстрировали, что применение левосимендана** по сравнению с отсутствием инотропной поддержки было ассоциировано с более низкой вероятностью успешного прекращения ИВЛ и более высоким риском наджелудочковой тахикардии [144]. Мета-анализ семи РКИ, сравнивающих левосимендан** и добутамин**, показал, что левосимендан** не имел преимуществ перед добутамином** у взрослых с сепсисом в отношении летальности (OR 0,80; 95% ДИ 0,48, 1,33; p=0,39) [145].

3.2 Антимикробная терапия и санация источника инфекции при септическом шоке

Раннее назначение соответствующих противомикробных препаратов (по АТХ: J Противомикробные препараты для системного использования) — одно из наиболее эффективных вмешательств по снижению летальности пациентов с СШ [146–148].

Следовательно, введение противомикробных препаратов (по АТХ: J Противомикробные препараты для системного использования) пациентам с СШ должно рассматриваться как неотложная помощь. Тем не менее, необходимость введения противомикробных препаратов (по АТХ: J Противомикробные препараты для системного использования) как можно раньше должна быть сбалансирована с учетом потенциального вреда, связанного с назначением ненужной и избыточной АМТ пациентам без инфекции [149–151]. К ним относятся ряд нежелательных явлений, таких как ранние аллергические реакции, поздние Т-лимфоцитарные реакции, реакции гиперчувствительности, повреждение почек, тромбоцитопения, инфекция, вызываемая *Clostridioides difficile* и резистентность к противомикробным препаратам (по АТХ: J Противомикробные препараты для системного использования) [152–157]. Точная диагностика сепсиса является сложной задачей, поскольку сепсис может протекать без выраженных клинических проявлений, а некоторые характерные для него симптомы оказываются проявлениями неинфекционных процессов [158–160].

3.2.1. Антимикробная терапия при септическом шоке

Рекомендация 22. У пациентов с СШ рекомендуется начать внутривенное введение антибактериальных и/или антифунгальных и/или противовирусных лекарственных препаратов (по АТХ: J Противомикробные препараты для системного использования) в пределах одного часа после постановки диагноза СШ [148, 161]. (УДД – 1, УУР – А).

Комментарии. В исследовании, включившем 49331 пациента, получавших вазопрессоры (по АТХ: C01CA Адренергические и дофаминергические средства), из 149 больниц Нью-Йорка, было установлено, что каждый час задержки АМТ от момента поступления увеличивал шанс летального исхода в 1,04 раза $p < 0,001$ (95% CI, 1,05–1,09) [148]. В ходе исследования, проведенного в одной из клиник Северной Калифорнии, в которое включили 35.000 пациентов, было установлено, что каждый дополнительный час от момента поступления в приемное отделение до введения первой дозы антимикробного препарата (АМП) увеличивал летальность пациентов с СШ в 1,14 раза [161]. Стремясь к максимально раннему назначению антибиотиков (по АТХ: J01 Антибактериальные препараты для системного использования) при подозрении на сепсис, следует оценивать потенциальные риски, связанные с необоснованным введением АМП пациентам без инфекции [146, 147], такие как реакции гиперчувствительности, почечное повреждение, тромбоцитопения, клостридиальные инфекции, а также рост резистентности микрофлоры [152–157].

Рекомендация 23. У пациентов с СШ не рекомендуется ориентироваться на концентрацию прокальцитонина крови для принятия решения о начале противомикробной терапии. Измерение концентрации прокальцитонина в динамике в сочетании с клинической оценкой пациента

рекомендуется использовать для решения вопроса о прекращении антибактериальной терапии СШ [162–165]. (УДД – 1, УУР – С)

Комментарии. Согласно мета-анализу 30 исследований, в который были включены в общей сложности 3244 пациента, чувствительность повышения концентрации прокальцитонина при сепсисе у пациентов в критических состояниях составила 77%, специфичность – 79% [165]. В трех РКИ сравнивали протокол назначения антибиотиков (по АТХ: J01 Антибактериальные препараты для системного использования), основанный на определении концентрации прокальцитонина, и повседневную клиническую практику ($n = 1769$). Мета-анализ не выявил различий в краткосрочной летальности, продолжительности пребывания в ОРИТ и длительности стационарного лечения [165]. Кроме того, максимальная концентрация прокальцитонина достигается лишь к концу первых суток от начала системного воспаления бактериального генеза, поэтому руководствоваться этим показателем при начале АМТ СШ нецелесообразно [166]. Вместе с тем, исследования последних лет и систематический обзор, обобщающий их результаты, показывают, что измерение концентрации прокальцитонина в динамике при инфекции и сепсисе в ОРИТ для решения вопроса о прекращении антибактериальной терапии сокращает ее длительность и улучшает клинический исход [162]. В связи с этим для решения вопроса о прекращении антибактериальной терапии сепсиса и СШ на фоне адекватной санации очага инфекции предлагается использовать измерение прокальцитонина в сочетании с клинической оценкой пациента [69]. Прекращение АМТ возможно при снижении концентрации прокальцитонина в динамике на 50–90 % по сравнению с пиковым зарегистрированным значением при условии явного улучшения общего состояния пациента. С учетом периода полувыведения прокальцитонина исследование его концентрации целесообразно повторять в динамике каждые 3–4 дня.

Рекомендация 24. У пациентов с СШ рекомендуется оценивать факторы риска инфекций, вызванных резистентными штаммами микроорганизмов, для назначения эмпирической АМТ [167–170]. (УДД – 5, УУР – С)

Комментарии. Стремясь к максимально раннему началу адекватного лечения при СШ, в большинстве случаев клиницисты сталкиваются с необходимостью эмпирического назначения АМП. В таких ситуациях выбирать режим АМТ следует с учетом наличия у пациента факторов риска инфицирования возбудителями с повышенной антибиотикорезистентностью (Приложения 5 и 6). Факторы риска резистентной микрофлоры сформулированы в целом ряде работ [69, 82, 167].

Факторы риска инфекций, вызванных метициллин-резистентным золотистым стафилококком (MRSA):

– Высокая распространенность MRSA в отделении;

- Предшествующая (в течение 3 месяцев) госпитализация;
- Недавнее применение антибиотиков широкого спектра (по АТХ: J01 Антибактериальные препараты для системного использования) (фторхинолоны, в меньшей степени цефалоспорины III–IV поколения);
- Наличие внутрисосудистого катетера;
- Назальное носительство MRSA;
- Внутривенная наркомания;
- Наличие трофических язв или пролежней.

Факторы риска развития инфекций, вызванных энтеробактериями-продуцентами бета-лактамаз расширенного спектра действия (БЛРС):

- Госпитализация в течение предшествующих 3 месяцев;
- Назначение антибиотиков (по АТХ: J01 Антибактериальные препараты для системного использования) по любому поводу в течение предшествующих 3 месяцев;
- Пребывание в учреждениях длительного ухода (дом престарелых, дом ребенка, хоспис).

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

- Длительное нахождение в ОРИТ;
- Предшествующая терапия цефалоспоридами, фторхинолонами и карбапенемами;
- ИВЛ > 4 сут;
- Стернотомия;
- Наличие бронхоэктазов, муковисцидоза;
- Наличие уретрального катетера.

Факторы риска инфекций, вызванных карбапенем-резистентными энтеробактериями:

- Предшествующая терапия карбапенемами;
- Высокая распространенность карбапенеморезистентных энтеробактерий в отделении, где находится пациент;
- Колонизация кишечника пациента карбапенем-резистентными энтеробактериями [82, 167].

Рекомендация 25. У пациентов с СШ с высоким риском MRSA для эмпирической АМТ рекомендуется использовать противомикробные препараты (по АТХ: J Противомикробные препараты для системного использования), обладающие активностью против MRSA [168, 170–172]. (УДД – 3, УУР – С)

Комментарии. На долю MRSA приходится около 5% в этиологической структуре инфекций у пациентов в критических состояниях [4]. Вероятность выделения MRSA варьирует от 2% в Восточной Европе до 10% в Северной Америке и в значительной мере зависит от наличия у пациента индивидуальных факторов риска инфицирования [4, 168, 169], к которым относят

инфицирование или колонизацию MRSA в анамнезе, недавнее парентеральное применение антибиотиков (по АТХ: J01 Антибактериальные препараты для системного использования), рецидивирующие инфекции кожи и мягких тканей, наличие инвазивных устройств, гемодиализ и тяжесть заболевания [168, 170–172]. Установлено, что отсроченное более чем на 24-48 ч назначение адекватной АМТ пациентам с доказанной MRSA-этиологией инфекции сопряжено с увеличением летальности [173–177].

Рекомендация 26. У пациентов с СШ с низким риском MRSA не рекомендуется использовать для назначения эмпирической АМТ противомикробные препараты (по АТХ: J Противомикробные препараты для системного использования) с охватом MRSA [170–172].
(УДД – 5, УУР – С)

Комментарии. В случае получения результатов микробиологических исследований, не подтверждающих этиологическую роль MRSA, «излишние» антимикробные препараты могут быть отменены [178, 179].

Рекомендация 27. При СШ и высоком риске инфицирования микроорганизмами с множественной устойчивостью для эмпирической АМТ рекомендуется применение комбинации противомикробных препаратов (по АТХ: J Противомикробные препараты для системного использования), активных в отношении грамотрицательной флоры [169–172]. **(УДД – 5, УУР – С)**

Комментарии. Поскольку во многих регионах возросла частота выделения полирезистентных грамотрицательных микроорганизмов, и установлена связь между поздним началом адекватной АМТ и неблагоприятным прогнозом, при СШ зачастую требуется комбинированное лечение [180]. На этапе эмпирической АМТ выбор антибиотиков (по АТХ: J01 Антибактериальные препараты для системного использования) зависит от локальной распространенности резистентных микроорганизмов и тяжести заболевания (Приложения 5-7). После получения результатов микробиологических исследований необходимость в комбинированной терапии уменьшается, за исключением случаев инфекций, вызванных высокорезистентными микроорганизмами. Факторами, побуждающими к назначению комбинированной АМТ, являются доказанное инфицирование или колонизация резистентными организмами на протяжении предшествующего года, высокая локальная распространенность резистентной микрофлоры, нозокомиальное инфицирование, применение антибиотиков широкого спектра (по АТХ: J01 Антибактериальные препараты для системного использования) в предшествующие 90 дней, применение селективной деконтаминации желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), посещение стран с высокой распространенностью полирезистентных возбудителей или госпитализация во время зарубежной поездки в предшествующие 90 дней [181]. У пациентов с незначительным риском инфицирования полирезистентными

микроорганизмами предлагается назначать один препарат для эмпирической АМТ, поскольку комбинированное лечение в таких ситуациях, не улучшая результаты, способствует развитию нежелательных явлений, таких как прямая токсичность, клостридиальные инфекции и антибиотикорезистентность [182].

Рекомендация 28. У пациентов с СШ при наличии данных о возбудителе и чувствительности к АМТ рекомендуется своевременная деэскалация АМТ [169, 181, 183, 184]. (УДД – 2, УУР – С)

Комментарии. В фазе таргетной терапии, когда известны возбудитель (микробы) и чувствительность, редко необходим охват грамотрицательной флоры двумя препаратами, за исключением пациентов с высокорезистентными микроорганизмами.

Рекомендация 29. При СШ после введения нагрузочной дозы рекомендуется проводить пролонгированную инфузию бета-лактамов для поддержания терапевтической концентрации препарата [183, 185, 186]. (УДД – 1, УУР – В)

Комментарии. При сепсисе и СШ фармакокинетические параметры бета-лактамов (по АТХ: J01 Антибактериальные препараты для системного использования) претерпевают существенные изменения, что приводит к созданию субтерапевтических концентраций [183, 184]. В отличие от интермиттирующего назначения, предполагающего введение каждой дозы менее чем за 30 мин, пролонгированная инфузия антибиотиков (по АТХ: J01 Антибактериальные препараты для системного использования) продолжительностью более половины интервала дозирования, способна поддерживать постоянную концентрацию бета-лактамов [187]. Два мета-анализа пришли к заключению о том, что пролонгированные инфузии бета-лактамов приводят к снижению летальности (RR 0,70; 95% CI 0,57-0,87) [186, 186]. При назначении пролонгированных инфузий антибиотиков (по АТХ: J01 Антибактериальные препараты для системного использования) следует принимать во внимание их стабильность и фармакологическую совместимость с параллельно вводимыми препаратами [188]. Для быстрого достижения эффективной концентрации бета-лактамов необходимо введение нагрузочной дозы [189].

Рекомендация 30. У пациентов с СШ с высоким риском грибковых инфекций рекомендуется назначить противогрибковую терапию (по АТХ: J02 Противогрибковые препараты для системного использования) [167, 190, 191]. (УДД – 5, УУР – С)

Комментарии. Грибковый сепсис и СШ часто встречаются в ОРИТ и ассоциируются с неблагоприятными результатами лечения [182, 190, 192–194]. В ряде наблюдательных исследований высказано предположение, что незамедлительное назначение эффективной эмпирической антифунгальной терапии (по АТХ: J02 Противогрибковые препараты для системного использования) может привести к снижению летальности [190, 191, 195, 196]. В

то время как назначение эмпирической противогрибковой терапии не приводит к улучшению результатов лечения в общей популяции пациентов с сепсисом или СШ, она может оказаться полезной у пациентов, имеющих факторы риска грибковых инфекций. Риск инвазивного микоза повышен при политопной колонизации грибами рода *Candida* [197–199], увеличении бета-D-глюкана плазмы [197], нейтропении [200, 201], иммуносупрессии [196, 200], тяжести заболевания с высоким баллом по APACHE II [202, 203], длительном пребывании в ОРИТ [203], наличии центрального венозного катетера и других внутрисосудистых устройств [191, 200, 201, 204], у инъекционных наркоманов [205], при проведении тотального парентерального питания [206], назначении антибиотиков широкого спектра (по АТХ: J01 Антибактериальные препараты для системного использования) [198, 207], при перфорациях ЖКТ и несостоятельности анастомозов [206, 208–210], при проведении экстренных операций на ЖКТ и гепатобилиарной системе [210], у пациентов с острой почечной недостаточностью и на гемодиализе [206, 208], при тяжелых ожогах [211–213]. Выбор препарата для эмпирической антифунгальной терапии (по АТХ: J02 Противогрибковые препараты для системного использования) зависит от ряда факторов, включающих особенности основного и сопутствующих заболеваний, колонизацию или инфицирование грибами в анамнезе, предшествующее применение антимикотиков (по АТХ: J02 Противогрибковые препараты для системного использования), потенциальную токсичность и возможные лекарственные взаимодействия [82].

3.2.2 Контроль источника инфекции

Рекомендация 31. У пациентов с СШ рекомендуется быстрое выявление или исключение хирургических причин с реализацией всех необходимых вмешательств контроля источника инфекции, как только это будет возможно [214–217]. (УДД – 3, УУР – С)

Комментарии. Санация очага инфекции является одним из ключевых принципов ведения пациентов с сепсисом и СШ [69, 167]. К санлирующим мероприятиям относят дренирование абсцессов, удаление некротизированных тканей, удаление инфицированных устройств, прекращение продолжающейся микробной контаминации [218]. По данным наблюдательных и небольших РКИ, адекватная санация очагов инфекции приводила к увеличению выживаемости [214, 215, 219]. Санацию очага следует выполнять тотчас после стабилизации состояния пациента [216, 217]. В ряде исследований было установлено, что санация очага инфекции должна быть проведена в течение 6-12 часов [216, 217, 220–223]. Более продолжительные попытки стабилизации пациентов с СШ до санации очага нецелесообразны [224]. Основные принципы хирургического лечения при сепсисе изложены в Приложении 9.

Рекомендация 32. У пациентов с СШ с целью контроля источника инфекции рекомендуется удалить устройства для внутрисосудистого доступа, которые являются источником сепсиса, после того как будет установлен другой сосудистый доступ [214–217]. (УДД – 3, УУР – С)

Комментарии. Удаление потенциально инфицированных сосудистых катетеров рассматривают как один из способов санации очага инфекции [224]. Следует удалить внутрисосудистое устройство, с высокой вероятностью являющееся источником сепсиса, после обеспечения альтернативного сосудистого доступа [216, 217]. Консервативное ведение инфекций, связанных с туннелированными катетерами, допустимо только при отсутствии СШ и фунгемии [225, 226].

3.3. Респираторная терапия при септическом шоке

Респираторная поддержка в различных режимах является методом временного протезирования функции внешнего дыхания, обеспечивает поддержание газообмена в лёгких, снижает работу дыхания и предоставляет время для восстановления функций легких. У некоторых пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) можно поддерживать адекватный газообмен в лёгких при спонтанном дыхании с ингаляцией кислорода и положительным конечно-эспираторным давлением, либо посредством использования различных неинвазивных методов респираторной поддержки [227, 228]. Тем не менее, данные многоцентровых когортных исследований показывают, что большинство пациентов с ОРДС нуждаются в инвазивной вспомогательной или полностью управляемой ИВЛ [229, 230].

Рекомендация 33. При СШ рекомендуется использовать пошаговый подход в выборе методов респираторной терапии для улучшения результатов лечения [229–231]. (УДД – 5, УУР – С)

Комментарии. При ОРДС легкой или умеренной степени тяжести возможно использование высокопоточной оксигенации (ВПО), при тяжелом (и в ряде случаев умеренном) ОРДС показана интубация трахеи и инвазивная ИВЛ (Приложение 8). Следует отметить, что в трех РКИ, которые руководствуются этой рекомендацией [229–231], были включены пациенты с использованием критериев Американско-Европейской согласительной конференции по ОРДС [232], тогда как в SSC-2021 используются Берлинские дефиниции 2012 года и термины легкий, умеренный и тяжелый ОРДС ($PaO_2/FiO_2 \leq 300$, ≤ 200 и ≤ 100 мм рт. ст. соответственно) [233]. В этих трех РКИ сравнивали стратегию инвазивной протективной ИВЛ с низким дыхательным объемом и ограничением давления плато со стратегией, использующей более высокий дыхательный объем и давление плато; объединенные данные свидетельствуют о снижении летальности (RR 0,83; 95% ДИ 0,70–0,97) и большем количестве дней без ИВЛ (MD 1,8 дня; 95% ДИ 0,35–3,25) у пациентов с протективной вентиляцией.

Рекомендация 34. У пациентов с СШ для улучшения оксигенации рекомендуется использовать стратегию вентиляции с низким дыхательным объемом (6–8 мл/кг предсказанной массы тела) [229-231]. (УДД – 5, УУР – С)

Комментарии. Исследование стратегии ограничения объема и давления показало абсолютное снижение летальности у пациентов с ОРДС, находящихся на ИВЛ с дыхательным объемом (ДО) 6 мл/кг и давлением плато ≤ 30 см вод. ст. на 9% по сравнению с ИВЛ с ДО 12 мл/кг [229]. Последующий анализ этого исследования продемонстрировал увеличение концентрации провоспалительных цитокинов при использовании ДО 12 мл/кг предсказанной массы тела (ПМТ) по сравнению с ДО 6 мл/кг ПМТ [237]. Еще одно наблюдательное исследование показало повышение частоты развития ОРДС при увеличении ДО более 9 мл/кг ПМТ [238]. Мета-анализ исследований ИВЛ продемонстрировал снижение частоты развития вентилятор-ассоциированной пневмонии, ателектазов и летальности при использовании ДО 6 мл/кг ПМТ по сравнению с большими ДО [239].

Рекомендация 35. У пациентов с СШ и тяжелым ОРДС для улучшения оксигенации рекомендуется использовать давление плато, не превышающее 30 см вод. ст. [234–236]. (УДД – 2, УУР – С)

Комментарии. В трех РКИ [229–231] сравнивали стратегию низкого дыхательного объема и ограниченного давления плато со стратегией, использующей более высокий дыхательный объем и давление плато; объединенные данные свидетельствуют о снижении летальности (RR 0,83; 95% ДИ 0,70–0,97) и большем количестве дней без ИВЛ (MD 1,8 дня; 95% ДИ 0,35–3,25) у пациентов с низким давлением плато. Систематический обзор, в который вошли пять РКИ, также выявил взаимосвязь между давлением плато и летальностью [234]. Рекомендация подтверждается данными крупного международного наблюдательного исследования LUNGSAFE, в котором сообщается, что давление плато коррелирует с летальностью; однако связь между данными показателями не была очевидна, когда давление плато было ниже 20 см вод. ст. [235]. Вторичный анализ пяти наблюдательных исследований выявил пороговое значение давления плато 29 см вод. ст., выше которого повышается риск неблагоприятного исхода [236]. В связи с этим рекомендуется, чтобы верхний предел давления плато был менее 30 см вод. ст.

Рекомендация 36. У пациентов с СШ и ОРДС для улучшения оксигенации рекомендуется оценить целесообразность проведения маневра рекрутирования альвеол и осуществить подбор оптимального положительного давления в конце выдоха (ПДКВ) [240, 241–243]. (УДД – 2, УУР – С)

Комментарии. При решении вопроса о соотношении польза/вред при применении маневров рекрутирования альвеол и настройки ПДКВ следует учитывать потенциальную способность

альвеол к рекрутменту и показатели гемодинамики, при этом на фоне СШ может быть более предпочтительным восходящее титрование ПДКВ с его постепенным увеличением под контролем мониторинга дыхания и кровообращения [240, 241, 244]. Соотношение вред/польза от применения ПДКВ зависит от объема легочной ткани, которая может быть рекрутирована; вместе с тем, у пациентов с ОРДС рекрутабельность альвеол значимо варьирует [241, 245]. Увеличение ПДКВ у пациентов с рекрутабельными легкими открывает коллабированные альвеолы, снижая циклическое открытие-закрытие альвеол при вдохе-выдохе (ателектотравму), тем самым уменьшая риск вентилятор-ассоциированного повреждения легких [246]. Напротив, у пациентов с низкой способностью альвеол к рекрутменту значимое повышение ПДКВ и/или маневр рекрутирования альвеол увеличивают перерастяжение альвеол, приводя к усилению вентилятор-ассоциированного повреждения легких [246]. Потребность в рекрутировании с высоким ПДКВ ассоциируется с увеличением 28-дневной летальности (RR 1,12; 95% ДИ 1,00–1,25) [242, 243].

3.4. Адьювантная терапия при септическом шоке

Рекомендация 37. При рефрактерном СШ, когда потребность в вазопрессорной терапии в пересчете на дозу норэпинефрина (норадреналиновый эквивалент) превышает 0,5 мкг/кг/мин и сохраняется более 12 часов на фоне отсутствия чувствительности к инфузионной нагрузке, рекомендуется рассмотреть применение адьювантной гемодинамической терапии [247–249].
(УДД – 5, УУР – С)

Комментарии. Мы предлагаем следующие критерии рефрактерного СШ:

1. Потребность в вазопрессорной поддержке в дозе более 0,5 мкг/кг/мин норадреналинового эквивалента для поддержания АД_{СР} более 65 мм рт. ст. на протяжении более 12 часов.
2. Отсутствие чувствительности к инфузионной нагрузке, определяемой общепринятыми методами [15, 69].

Также мы предлагаем обращать внимание на следующие признаки, которые ассоциируются с рефрактерным СШ:

1. Устойчивая гиперлактатемия или сниженный клиренс лактата в условиях отсутствия тяжелой дисфункции печени, дефицита тиамина, применения эпинефрина и лактат-содержащих растворов.
2. Устойчивый метаболический лактат-ацидоз, плохо устранимый инфузионной терапией, вазопрессорной и инотропной поддержкой.
3. Выраженная диастолическая гипотензия (АД_{диаст.} менее 50 мм рт. ст. в отсутствие дисфункции аортального клапана).
4. Устойчивые микроциркуляторные нарушения, рефрактерные к проводимой терапии.
5. Глобальное повышение сосудистой проницаемости / капиллярная утечка.

б. Синдром аккумуляции жидкости – увеличение кумулятивного гидробаланса параллельно с прогрессирующим ухудшением органной функции.

При ведении пациента с рефрактерным СШ большое значение может иметь фазовый персонализированный подход ROSE с ежедневным расчетом кумулятивного гидробаланса (или взвешиванием пациента), оценкой динамики сосудистой утечки и риска синдрома накопления жидкости, а также уточнения индивидуального профиля гемодинамических и метаболических нарушений [250]. Уточнению характера расстройств и персонализации терапии может способствовать комплексный инвазивный мониторинг гемодинамики, в частности, на основании транспульмональной термодилуции [251] и эхокардиография [252]. В терапии рефрактерного СШ предлагается применять препараты с вазопрессорным эффектом и некатехоламиновым механизмом действия, включая глюкокортикоиды и аналоги вазопрессина [247–249, 253, 254].

Рекомендация 38. У пациентов с рефрактерным СШ с целью стабилизации гемодинамики рекомендуется болюсное внутривенное введение гидрокортизона в дозе 50 мг с последующей инфузией 200 мг/сут в течение 3–5 дней с постепенным снижением дозировки (по АТХ: H02 Кортикостероиды для системного применения) [247, 253, 254]. (УДД – 1, УУР – А)

Комментарии. За последние годы были опубликованы результаты трех РКИ [249, 253, 254], мета-анализ которых показал, что кортикостероиды (по АТХ: H02 Кортикостероиды для системного применения) способны ускорять разрешение СШ (MD 1,52 дня; 95% CI 1,71-1,32) [247]. На фоне назначения кортикостероидов было также выявлено увеличение количества дней без вазопрессоров (по АТХ: C01CA Адренергические и дофаминергические средства) (MD 1,5 дня; 95% CI 0,8-3,11), однако кортикостероиды (по АТХ: H02 Кортикостероиды для системного применения) способствовали развитию нейромышечной слабости (RR 1,21; 95% CI 1,01-1,45) и не оказывали отчетливого влияния на летальность [247]. В опубликованных РКИ использовали дозу 200 мг гидрокортизона** в день, по 50 мг каждые 6 часов, разделенную на несколько введений, либо в виде непрерывной инфузии [247, 249, 253, 254], позволяющей снизить частоту побочных эффектов. Предложено начинать введение гидрокортизона** в тех случаях, когда доза норэпинефрина** равна или превышает 0,25–0,5 мкг/кг/мин на протяжении более 4 часов [69, 247, 253, 254].

Рекомендация 39. У пациентов с рефрактерным СШ с целью стабилизации гемодинамики рекомендуется рассмотреть вопрос о применении внутривенной инфузии терлипессина** в дозе до 1,3 мкг/кг/час [248, 249]. (УДД – 1, УУР – В)

Комментарии. В систематическом обзоре и мета-анализе 9 РКИ было продемонстрировано, что при использовании терлипессина** в сравнении с катехоламинами у взрослых пациентов с септическим шоком не выявлено отличий в летальности, продолжительности пребывания в

*ОРИТ и общей частоте побочных эффектов [248]. Тем не менее, применение терлипрессина** сопровождалось меньшей летальностью у пациентов моложе 60 лет, с улучшением функции почек, но с большей частотой периферической ишемии. В связи с этим при использовании терлипрессина** необходим регулярный визуальный контроль перфузии конечностей.*

Рекомендация 40. У пациентов с СШ не рекомендуется использовать внутривенные иммуноглобулины [255, 256]. (УДД – 2, УУР – С)

***Комментарии.** Результаты двух недавних исследований [255, 256] и мета-анализов выявили снижение летальности при применении поликлональных внутривенных иммуноглобулинов (RR 0,73; 95% CI 0,51-0,91) и обогащенных иммуноглобулином М внутривенных иммуноглобулинов (RR 0,69; 95% CI 0,55-85). Однако качество доказательств было низким, а большинство включенных исследований были одноцентровыми и имели высокий риск ошибок. После исключения работ с наибольшим риском ошибок снижение летальности у получавших внутривенные иммуноглобулины пациентов становится неочевидным. SSC-2021 рекомендует воздержаться от эмпирического использования внутривенных иммуноглобулинов [69]. Вместе с тем, следует рассмотреть вопрос о возможности применения иммуноглобулинов при подтвержденной гипогаммаглобулинемии.*

Рекомендация 41. У пациентов с СШ и факторами риска желудочно-кишечного кровотечения (ЖКК) рекомендуется проводить профилактику стрессовых язв [257–259]. (УДД – 2, УУР – С)

***Комментарии.** Образование стресс-язв ЖКТ существенно ухудшает результаты лечения пациентов в критических состояниях [257]. В SSC-2021 содержится рекомендация о проведении профилактики стресс-язв у пациентов с факторами риска [69]. Проведенное РКИ не выявило влияния профилактики стресс-язв на летальность, однако продемонстрировало снижение частоты желудочно-кишечных кровотечений [258]. В группе профилактики частота клостридиальных инфекций и пневмоний не повышалась, однако данные на этот счет противоречивы [260]. Недавно опубликованный систематический обзор выявил следующие факторы риска клинически значимых ЖКК: коагулопатия, шок и хронические заболевания печени [259].*

Рекомендация 42. У пациентов с СШ рекомендуется фармакологическая профилактика венозных тромбозных осложнений (ВТЭО), если нет противопоказаний [261, 262]. (УДД – 1, УУР – В)

***Комментарии.** Пациенты в критических состояниях имеют высокий риск тромбоза глубоких вен и тромбоза легочной артерии. Частота тромбоза глубоких вен (ТГВ) в ОРИТ может достигать 10% [261], а тромбоза легочной артерии (ТЭЛА) – 2%-4% [262, 263]. Мета-анализ у пациентов терапевтического профиля в критическом состоянии выявил значительное*

снижение частоты ТГВ и ТЭЛА в результате фармакологической профилактики без увеличения частоты геморрагических осложнений [262]. SSC-2021 рекомендовал фармакологическую профилактику ВТЭО при отсутствии противопоказаний [69].

Рекомендация 43. У пациентов с СШ рекомендуется использовать низкомолекулярные гепарины (НМГ) (по АТХ: В01АВ Гепарины для профилактики ВТЭО) [262]. (УДД – 1, УУР – С)

Комментарии. Мета-анализ продемонстрировал меньшую частоту развития ТГВ при применении НМГ (по АТХ: В01АВ Гепарины для профилактики ВТЭО), чем на фоне профилактики нефракционированным гепарином (по АТХ: В01АВ Гепарины для профилактики ВТЭО) (RR 0,84; 95% CI 0,71-0,98) [262], однако не выявил различий в частоте клинически значимых кровотечений, летальности и частоте ТЭЛА. SSC-2021 с учетом простоты и доступности НМГ (по АТХ: В01АВ Гепарины для профилактики ВТЭО) рекомендовала их использовать в качестве препарата первого выбора [69].

Рекомендация 44. У пациентов с СШ не рекомендуется использовать механическую профилактику ВТЭО в дополнение к фармакологической профилактике [262, 264]. (УДД – 2, УУР – С)

Комментарии. В РКИ PREVENT, включившем 2003 пациента в критическом состоянии, изучали эффективность комбинации фармакологических и нефармакологических методов профилактики с [264]. Различия в летальности (RR 0,98; 95% CI 0,84–11,13), а также частоте ТГВ и ТЭЛА не были выявлены. SSC-2021 рекомендует применение механических методов профилактики ВТЭО тем пациентам с СШ, у кого фармакологические способы противопоказаны [69].

Рекомендация 45. У пациентов с СШ рекомендуется начинать инсулинотерапию при уровне глюкозы ≥ 10 ммоль/л [265–269]. (УДД – 2, УУР – В)

Комментарии. Гипергликемия (более 10 ммоль/л), гипогликемия и повышенная гликемическая вариабельность ассоциируются с повышенной летальностью у пациентов в критических состояниях [266–269]. Американская диабетическая ассоциация в своих последних рекомендациях по контролю гликемии у пациентов в критических состояниях рекомендовала начинать инсулиновую терапию при стойкой гипергликемии более 10 ммоль/л с последующим целевым диапазоном глюкозы 8–10 ммоль/л [270].

В одноцентровом исследовании контроль уровня глюкозы в крови в пределах 4,4–6,1 ммоль/л позволил снизить летальность в ОРИТ [271], однако этот результат не был воспроизведен в последующих многоцентровых РКИ [272, 273]. Мета-анализ также сообщает о более высокой частоте гипогликемии у пациентов в критических состояниях, которым

стремились поддерживать глюкозу в крови в пределах 4,4–6,1 ммоль/л [274, 275]. Имеющаяся рекомендация начинать введение инсулина, когда два последовательных анализа уровня глюкозы в крови превышают 10 ммоль/л, основана на исследовании NICE-SUGAR [265].

Рекомендация 46. У пациентов с СШ и лактат-ацидозом, вызванным гипоперфузией, не рекомендуется использовать терапию натрия гидрокарбонатом** для улучшения гемодинамики или снижения потребности в вазопрессорах (по АТХ: C01CA Адренергические и дофаминергические средства) [276]. (УДД – 2, УУР – В)

Комментарии. В многоцентровом исследовании, включившем 400 пациентов с тяжелым метаболическим ацидозом ($pH \leq 7,20$), было выполнено сравнение двух групп: внутривенного введения 4,2% натрия гидрокарбоната** с целью достижения pH артериальной крови 7,3 и контроля (без натрия гидрокарбоната**). Между группами не было различий по летальности, однако при использовании натрия гидрокарбоната** чаще наблюдались гипернатриемия, гипокальциемия и метаболический алкалоз [276].

Рекомендация 47. У пациентов с СШ, тяжелым метаболическим ацидозом ($pH \leq 7,2$) и острым повреждением почек (стадии 2 или 3) рекомендуется использовать терапию натрия гидрокарбонатом** [276]. (УДД – 2, УУР – В)

Комментарии. В подгруппе пациентов со 2 или 3 стадиями ОПП по классификации группы по изучению острого почечного повреждения (Acute Kidney Injury Network (AKIN)) более низкая летальность наблюдалась при терапии натрия гидрокарбонатом**: контроль – 63%, натрия гидрокарбонат** – 46%; абсолютное снижение риска (ARR) – 17,7% (–33,0–2,3), $p = 0,016$ [276].

Рекомендация 48. При СШ не рекомендуется применять высокие дозы тиамина и аскорбиновой кислоты [277]. (УДД – 2, УУР – В)

Комментарии. В недавнем рандомизированном исследовании использование внутривенного введения тиамина и аскорбиновой кислоты в высоких дозах при СШ не показало улучшения клинического исхода [277]. У пациентов с СШ тиамин и аскорбиновая кислота могут быть применены при их подтвержденном дефиците или в группах риска соответствующего гипо- или авитаминоза в стандартных дозах в соответствии с инструкцией, в том числе в составе средств парентерального и энтерального питания.

3.5. Иное лечение

В формате данных методических рекомендаций, рассматривающих преимущественно стартовую терапию СШ, мы не приводим ряда методов интенсивной терапии сепсиса и септического шока, которые отражены в соответствующих руководствах (нутритивная поддержка, седация, анальгезия, миоплегия, ЭЖМО).

3.5.1. Заместительная почечная терапия и экстракорпоральные технологии гемокоррекции

Рекомендация 49. У пациентов СШ и полиорганной дисфункцией заместительная почечная терапия (ЗПТ) и экстракорпоральные технологии гемокоррекции рекомендуются не только для замещения функции органов, но и для уменьшения выраженности ССВО. (УДД – 3, УУР – С).
Рекомендуется раннее начало заместительной почечной терапии у пациентов с острым почечным повреждением (ОПП) и СШ [281–283]. (УДД – 2, УУР – В)

Комментарии. ОПП сопровождается СШ примерно в 80% случаев, поэтому вопрос о ЗПТ является крайне актуальным у этой группы пациентов. СШ и сопровождающая его полиорганная дисфункция возникают из-за нарушения ответа организма пациента на инфекцию. Пусковыми моментами и медиаторами этого процесса являются гуморальные факторы, которые теоретически могут быть элиминированы за счет прямой адсорбции при применении экстракорпоральных технологий, называемых гемоперфузией [281].

Существуют общепринятые показания к немедленному началу ЗПТ у пациентов с ОПП, связанным с сепсисом (Приложение 10) [282–284].

Два мета-анализа показали улучшение результатов лечения пациентов с сепсисом при использовании продолжительной/продленной гемофильтрации/гемодиафильтрации, как по «внепочечным показаниям», так и при I и II стадиях KDIGO. Необходим персонализированный подход к установлению показаний к ЗПТ с определением отношения риск–польза. Противопоказаниями для проведения ЗПТ являются продолжающееся массивное кровотечение и терминальное состояние пациента [285–288].

Рекомендация 50. При проведении ЗПТ у больных с СШ рекомендуется применение массообменных устройств с мембранами с повышенными сорбционными свойствами и/или высокой проницаемостью (более 30–40 кДа). Принимать решение об использовании данных мембран необходимо исходя из конкретной клинической ситуации с учетом риска потери различных субстанций (лекарственных препаратов, гормонов, питательных и противовоспалительных компонентов). (УДД – 3, УУР – С)

Комментарии. При применении подобных мембран показаны достоверное снижение уровня цитокинов, стабилизация гемодинамики, уменьшение дозы вазопрессоров, увеличение PaO_2/FiO_2 и уменьшение степени тяжести органных дисфункций [289–291]. В ряде рандомизированных и ретроспективных одноцентровых исследований было показано достоверное снижение концентрации цитокинов при проведении ЗПТ у пациентов с СШ, что сопровождалось

улучшением клинической картины: снижением баллов по шкале SOFA, стабилизацией параметров гемодинамики и снижением уровня лактата [292–294].

Рекомендация 51. Для принятия решения о выборе метода для ЗПТ рекомендуется оценивать клиническое состояние пациента, тяжесть органной дисфункции, доступность метода и опыт его применения в конкретной клинической ситуации. (УДД – 3, УУР – С). Применение продолжительных/продленных процедур ЗПТ рекомендуется у гемодинамически нестабильных пациентов с СШ и ОПП. (УДД – 2, УУР – В)

Комментарии. Опубликованный в 2021 году мета-анализ сравнивал различные методы ЗПТ: продолжительные (ПЗПТ) и интермиттирующие продленные ежедневные методы ЗПТ — гемодиализ/гемодиафильтрация (SLED), интермиттирующий гемодиализ (ИГД). Сравнение ПЗПТ и ИГД не выявило достоверных отличий в летальности. Проведение ПЗПТ сопровождалось большей летальностью, чем SLED, при этом различий в летальности между ИГД и SLED не наблюдалось. Лучшее восстановление функции почек отмечалось при использовании SLED, а худшее — при ИГД. Преимуществом ПЗПТ является большая гемодинамическая стабильность, снижение потребности в вазопрессорной поддержке, меньшее влияние на величину внутричерепного давления [295, 296]. К недостаткам ПЗПТ относятся более низкий клиренс низкомолекулярных субстанций (K^+ , Na^+ , уремических токсинов), применение более значимых доз антикоагулянтов, длительная иммобилизация пациентов с ограничением возможности проведения ряда диагностических исследований.

Рекомендация 52. У пациентов с СШ, прогрессирующей полиорганной дисфункцией (SOFA 5 и более баллов), нарастанием уровней маркеров ССВО, медиаторов воспаления, СРБ и прокальцитонина при наличии возможности рекомендуется раннее применение гемосорбции (селективной сорбции цитокинов). При применении гемосорбции необходимо учитывать риски потери антибиотиков, гормонов, нутриентов, противовоспалительных медиаторов и ряда других субстанций. (УДД – 3, УУР – С)

Комментарии. Результаты проведенного рандомизированного контролируемого исследования свидетельствуют, что экстракорпоральная элиминация цитокинов у больных с СШ с помощью гемосорбции позволяет снизить потребности в норэпинефрине, уменьшить значения прокальцитонина и эндотелина-1 [297]. В исследовании Kogelmann K et al. отмечена необходимость раннего начала гемоперфузии, при этом каждый час задержки начала экстракорпоральной терапии повышал риск смертности на 1.5% ($p = 0.034$) [298]. В ряде исследований показана эффективность применения при СШ экстракорпоральной сорбции цитокинов. В проведенных работах было выявлено значимое снижение на фоне гемоперфузии

потребности в вазопрессорах и инотропных средствах, концентрации С-реактивного белка, прокальцитонина и других маркеров воспаления [299, 300].

Рекомендация 53. У пациентов с СШ и высокой вероятностью граммотрицательного сепсиса, признаками прогрессирующей полиорганной дисфункции (SOFA более 7 баллов) и уровнем активности эндотоксина (ЕАА) более 0,6 (при доступности метода в медицинской организации), после санации/дренирования очага инфекции рекомендуется рассмотреть вопрос об использовании селективной гемосорбции липополисахаридов. (УДД – 2, УУР – В)

Комментарии. Полимиксиновая (PMX) гемоперфузия в настоящее время является наиболее широко исследуемой и применяемой терапией с целью элиминации эндотоксинов при лечении сепсиса и СШ. В 2018 году были опубликованы результаты исследования EUPHRATES у пациентов с СШ, у которых ЕАА был выше 0,6 у.е. [301]. При первичном анализе 28-дневная летальность не различалась в основной и контрольной группах и составила 37,7% и 34,5%, соответственно. Однако, последующий ретроспективный анализ, в котором были исключены пациенты с высокими значениями ЕАА - более 0,9 у.е., выявил статистически значимое снижение 28-дневной летальности в группе PMX [302].

В настоящий момент идентифицирована группа больных, для которых селективная PMX гемосорбция может быть наиболее показана. Так, у пациентов с оценкой по шкале SOFA 7–12 баллов, получавших PMX гемоперфузию, 28-дневная летальность была достоверно ниже, чем в контрольной группе [303]. В мета-анализе Snow TAC et al., элиминация эндотоксина с помощью селективных гемосорбентов сопровождалась снижением летальности по сравнению с контрольной группой (OR=0,40 [0,23; 0,67], $p < 0.05$) [286].

В рандомизированном, контролируемом исследовании ЛАССО применение мультимодального LPS гемосорбента сопровождалось статистически значимым улучшением показателей гемодинамики и газообмена, снижением тяжести органной дисфункции и маркеров системного воспаления, более быстрым разрешением СШ, уменьшением потребности в ЗПТ и длительности нахождения в стационаре. В то же время не было достоверных отличий в 28-дневной летальности: 47,4% по сравнению с 55,0% в контрольной группе [304].

Рекомендация 54. При СШ у пациентов с признаками острого повреждения печени (нарастание концентрации билирубина и цитолиза, возникновение нарушений белково-синтетической функции печени и коагуляции) рекомендуется использование плазмообмена с замещением донорской плазмой в объеме не менее одного–полутора объемов циркулирующей плазмы (ОЦП). При отсутствии достаточного количества донорской плазмы, а также для повышения

эффективности процедуры рекомендуется выполнение плазмосорбции или проведение селективной плазмофильтрации (селективного плазмообмена). (УДД – 2, УУР – В)

Комментарии. Результаты проспективного РКИ показали, что у пациентов с сепсисом и/или СШ 28-дневная летальность от всех причин была меньше в группе с плазмообменом – 33,3% по сравнению с контрольной группой, где она составила 53,8% [305]. Систематический обзор и мета-анализ от 2014 года, включающий 128 пациентов, показал, что применение плазмообмена при сепсисе ассоциировано со снижением летальности (RR 0.63, 95% CI 0.42 to 0.96; I2 0%) [306, 307]. Группа из 18 экспертов сформулировала сильные стороны этого метода, а также задачи для будущих исследований, основываясь на убеждении, что плазмообмен может быть полезен для использования при коррекции нарушений гомеостаза при СШ [308].

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

Медицинская реабилитация пациентов, перенесших сепсис и СШ, должна начинаться еще на этапе пребывания в ОРИТ, а в дальнейшем проводится в профильных отделениях в соответствии с нормативными документами. В руководстве SSC-2021 рекомендуется оценка и последующее наблюдение за физическими, когнитивными и эмоциональными проблемами после выписки из больницы. Взрослых пациентов, переживших сепсис и СШ, предлагается направлять в программу наблюдения и реабилитации после госпитализации [69, 309].

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

Этот раздел ведения пациентов с СШ выходит за рамки данных клинических рекомендаций.

6. Организация оказания медицинской помощи

Развитие СШ является показанием для перевода пациента в ОРИТ [69].

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

Цитокиновая теория развития сепсиса спровоцировала лавинообразный поиск специфических и качественных биомаркеров. За последние несколько лет были изучены и описаны около 200 потенциальных биомаркеров сепсиса, позволяющих не только указывать на развитие сепсиса, но и дифференцировать бактериальную, вирусную и грибковую этиологии инфекции, мониторировать эффективность терапии и прогнозировать исход заболевания [12].

Несмотря на это, в рутинной клинической практике на сегодняшний день применяются лишь немногие из них. В этом отношении наиболее часто используются С-реактивный белок и прокальцитонин [12, 67, 310–312].

Рекомендация 55. У пациентов с СШ при планировании интенсивной терапии рекомендуется ориентироваться на снижение концентрации лактата крови [313, 314]. (УДД – 3, УУР – С)

Комментарии. Тактика интенсивной терапии СШ должна быть направлена на коррекцию тканевой гипоперфузии и снижение повышенных концентраций лактата крови. Концентрацию лактата следует интерпретировать с учетом клинической картины и возможных причин, вызывающих повышение лактата [1, 69, 315]. Ретроспективный анализ 513 пациентов с СШ показал, что повышенное значение лактата через ≥ 72 ч независимо ассоциировалось с 90-дневной летальностью [313].

Рекомендация 56. У пациентов с СШ при мониторинге показателя центральной венозной сатурации ($ScvO_2$) рекомендуется определять этот показатель в течение 5 минут от взятия крови из центральной вены в пластиковый шприц [316]. (УДД – 3, УУР – В)

Комментарии. Изменения $ScvO_2$ в пластиковом шприце: в непрерывно перемешиваемых образцах (модель транспортировки) исходная $ScvO_2$ составляла 63% и 65% через 5 минут, 70% через 10 минут, 74% через 15 минут и 78% через 20 минут ($P < 0,0001$); в не перемешиваемых образцах (стационарные условия) уровни были 63%, 64%, 66%, 68% и 70%, соответственно ($P < 0,0001$).

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1	Пациенту с подозрением на септический шок для установления диагноза были определены среднее артериальное давление и концентрация лактата	3	C
2	Пациенту с септическим шоком был выполнен забор образцов крови и других биологических сред из предполагаемого очага инфекции для микробиологической диагностики (при возможности – до начала антимикробной терапии)	2	C
3	При оценке состояния пациента с септическим шоком для определения тяжести органной дисфункции, связанной с сепсисом, была использована шкала последовательной оценки органной недостаточности (SOFA)	2	B
4	Пациенту с септическим шоком была незамедлительно начата инфузионная терапия кристаллоидными растворами	1	B
5	У пациента с септическим шоком в качестве препарата первой линии вазопрессорной терапии был использован норэпинефрин**	1	A
6	Внутривенное введение антибактериальных и/или противогрибковых и/или противовирусных лекарственных препаратов было начато не позднее одного часа с момента постановки диагноза септического шока	1	A

Список литературы

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):801-10. <http://doi:10.1001/jama.2016.0287>
2. Varpula M., Tallgren M., Saukkonen K., Voipio-Pulkki L., Pettilä V. Hemodynamic variables related to outcome in septic shock. *Intensive Care Med*. 2005 Aug;31(8):1066-71. doi: 10.1007/s00134-005-2688-z
3. Shankar-Hari M., Phillips G.S., Levy M.L., Seymour C.W. et al. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for Septic shock: For the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):775-87. doi: 10.1001/jama.2016.0289
4. Vincent J.L., Sakr Y., Singer M., Martin-Loeches I. et al. Prevalence and Outcomes of Infection Among Patients in Intensive Care Units in 2017. *JAMA*. 2020 Apr 21;323(15):1478-1487. doi: 10.1001/jama.2020.2717
5. Яковлев С.В., Суворова М.П., Белобородов В.Б., Басин Е.Е. и соавт. Распространенность и клиническое значение нозокомиальных инфекций в лечебных учреждениях России: исследование ЭРГИНИ. *Антибиотики и химиотерапия*. 2016. т. 61, № 5-6, с. 32-42.
6. Bertsimas D., Lukin G., Mingardi L., Nohadani O. et al. COVID-19 mortality risk assessment: An international multi-center study. *PLoS One*. 2020 Dec 9;15(12):e0243262. doi: 10.1371/journal.pone.0243262
7. Dessie Z.G., Zewotir T. Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. *BMC Infect Dis*. 2021 Aug 21;21(1):855. doi: 10.1186/s12879-021-06536-3
8. Pawestri H.A., Eggink D., Isfandari S., Thanh T.T. et al. Viral Factors Associated With the High Mortality Related to Human Infections With Clade 2.1 Influenza A/H5N1 Virus in Indonesia. *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 3;70(6):1139-1146. doi: 10.1093/cid/ciz328
9. Neumann G., Chen H., Gao G.F., Shu Y., Kawaoka Y. H5N1 influenza viruses: outbreaks and biological properties. *Cell Res*. 2010 Jan;20(1):51-61. doi: 10.1038/cr.2009.124
10. Lobo S.M., Watanabe A.S.A., Salomão M.L.M., Queiroz F. et al. Excess mortality is associated with influenza A (H1N1) in patients with severe acute respiratory illness. *J Clin Virol*. 2019 Jul;116:62-68. doi: 10.1016/j.jcv.2019.05.003
11. Li S.H., Hsieh M.J., Lin S.W., Chuang L.P. et al. Outcomes of severe H1N1 pneumoniae: A retrospective study at intensive care units. *J Formos Med Assoc*. 2020 Jan;119(1 Pt 1):26-33. doi: 10.1016/j.jfma.2019.02.006

12. Seymour C.W., Kennedy J.N., Wang S., Chang C.C.H. et al. Derivation, Validation, and Potential Treatment Implications of Novel Clinical Phenotypes for Sepsis. *JAMA*. 2019 May 28;321(20):2003-2017. doi: 10.1001/jama.2019.5791
13. Chen G.Y., Nuñez G. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. *Nat Rev Immunol*. 2010 Dec;10(12):826-37. doi: 10.1038/nri2873
14. Taylor J., Toh C.H., Hoots W.K., Wada H., Levi M. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost*. 2001 Nov;86(5):1327-30
15. Chiscano-Camón L. et al. Pathophysiology of septic shock. *Med. Intensiva*. Ediciones Doyma, S.L., 2022; 46:1-13
16. Bauzá-Martínez J., Aletti F., Pinto B.B., Ribas V. et al. Proteolysis in septic shock patients: plasma peptidomic patterns are associated with mortality. *Br J Anaesth*. 2018 Nov;121(5):1065-1074. doi: 10.1016/j.bja.2018.05.072
17. Bermejo-Martin J.F., Martín-Fernández M., López-Mestanza C., Duque P., Almansa R. et al. Shared Features of Endothelial Dysfunction between Sepsis and Its Preceding Risk Factors (Aging and Chronic Disease). *J Clin Med*. 2018 Oct 30;7(11):400. doi: 10.3390/jcm7110400
18. López-Aguirre Y., Páramo J.A. Endothelial cell and hemostatic activation in relation to cytokines in patients with sepsis. *Thromb Res*. 1999 Apr 15;94(2):95-101. doi: 10.1016/s0049-3848(98)00200-x
19. Mesquida J., Gruartmoner G., Ferrer R. Passive leg raising for assessment of volume responsiveness: A review. *Curr Opin Crit Care*. 2017 Jun;23(3):237-243. doi: 10.1097/MCC.0000000000000404
20. García-De-Acilu M., Mesquida J., Gruartmoner G., Ferrer R. Hemodynamic support in septic shock. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2021 Apr 1;34(2):99-106. doi: 10.1097/ACO.0000000000000959
21. Bateman R.M., Tokunaga C., Kareco T., Dorscheid D.R., Walley K.R. Myocardial hypoxia-inducible HIF-1 α , VEGF, and GLUT1 gene expression is associated with microvascular and ICAM-1 heterogeneity during endotoxemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007 Jul;293(1):H448-56. doi: 10.1152/ajpheart.00035.2007
22. Sakr Y., Dubois M.J., De Backer D., Creteur J., Vincent J.L. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Crit Care Med*. 2004 Sep;32(9):1825-31. doi: 10.1097/01.ccm.0000138558.16257.3f
23. Trzeciak S., McCoy J.V., Dellinger R.P., Arnold R.C. et al. Early increases in microcirculatory perfusion during protocol-directed resuscitation are associated with reduced multi-organ failure at 24 h in patients with sepsis. *Intensive Care Med*. 2008 Dec;34(12):2210-7. doi: 10.1007/s00134-008-1193-6

24. De Backer D., Creteur J., Preiser J.C., Dubois M.J., Vincent J.L. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Jul 1;166(1):98-104. doi: 10.1164/rccm.200109-016oc
25. Hungerford J.E., Sessa W.C., Segal S.S. Vasomotor control in arterioles of the mouse cremaster muscle. *FASEB J.* 2000 Jan;14(1):197-207. doi: 10.1096/fasebj.14.1.197
26. Dietrich H.H., Ellsworth M.L., Sprague R.S., Dacey Jr. R.G. Red blood cell regulation of microvascular tone through adenosine triphosphate. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2000 Apr;278(4):H1294-8. doi: 10.1152/ajpheart.2000.278.4.H1294
27. Tyml K., Wang X., Lidington D., Ouellette Y. Lipopolysaccharide reduces intercellular coupling in vitro and arteriolar conducted response in vivo. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001 Sep;281(3):H1397-406. doi: 10.1152/ajpheart.2001.281.3.H1397
28. Cabrales P., Vázquez B.Y.S., Tsai A.G., Intaglietta M. Microvascular and capillary perfusion following glycocalyx degradation. *J Appl Physiol (1985).* 2007 Jun;102(6):2251-9. doi: 10.1152/japplphysiol.01155.2006
29. Marechal X., Favory R., Joulin O., Montaigne D. et al. Endothelial glycocalyx damage during endotoxemia coincides with microcirculatory dysfunction and vascular oxidative stress. *Shock.* 2008 May;29(5):572-6. doi: 10.1097/SHK.0b013e318157e926
30. Piagnerelli M., Boudjeltia K.Z., Vanhaeverbeek M., Vincent J.L. Red blood cell rheology in sepsis. *Intensive Care Med.* 2003 Jul;29(7):1052-61. doi: 10.1007/s00134-003-1783-2
31. Eichelbröner O., Sielenkämper A., Cepinskas G., Sibbald W.J., Chin-Yee I.H. Endotoxin promotes adhesion of human erythrocytes to human vascular endothelial cells under conditions of flow. *Crit Care Med.* 2000 Jun;28(6):1865-70. doi: 10.1097/00003246-200006000-00030
32. Edul V.S.K., Ince C., Navarro N., Previgliano L. et al. Dissociation between sublingual and gut microcirculation in the response to a fluid challenge in postoperative patients with abdominal sepsis. *Ann Intensive Care.* 2014 Dec 4;4:39. doi: 10.1186/s13613-014-0039-3
33. Ince C. Hemodynamic coherence and the rationale for monitoring the microcirculation. *Crit Care.* 2015;19 Suppl 3(Suppl 3):S8. doi: 10.1186/cc14726
34. Dubin A., Pozo M.O., Casabella C.A., Pálizas F. Jr. et al. Increasing arterial blood pressure with norepinephrine does not improve microcirculatory blood flow: A prospective study. *Crit Care.* 2009;13(3):R92. doi: 10.1186/cc7922
35. Rady M.Y., Rivers E.P., Nowak R.M. Resuscitation of the critically ill in the ED: responses of blood pressure, heart rate, shock index, central venous oxygen saturation, and lactate. *Am J Emerg Med.* 1996 Mar;14(2):218-25. doi: 10.1016/s0735-6757(96)90136-9
36. Bateman R.M., Walley K.R. Microvascular resuscitation as a therapeutic goal in severe sepsis. *Crit Care.* 2005;9 Suppl 4(Suppl 4):S27-32. doi: 10.1186/cc3756

37. Vincent J.L., Privalle C.T., Singer M. et al. Multicenter, randomized, placebo-controlled phase III study of pyridoxalated hemoglobin polyoxyethylene in distributive shock (PHOENIX). *Crit Care Med.* 2015 Jan;43(1):57-64. doi: 10.1097/CCM.0000000000000554
38. Top A.P.C., Ince C., de Meij N., van Dijk M., Tibboel D. Persistent low microcirculatory vessel density in nonsurvivors of sepsis in pediatric intensive care. *Crit Care Med.* 2011 Jan;39(1):8-13. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181fb7994
39. Fleischmann C., Scherag A., Adhikari N.K.J., Hartog C.S. et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016 Feb 1;193(3):259-72. doi: 10.1164/rccm.201504-0781OC
40. Fleischmann-Struzek C., Mellhammar L., Rose N., Cassini A. et al. Incidence and mortality of hospital- and ICU-treated sepsis: results from an updated and expanded systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2020 Aug;46(8):1552-1562. doi: 10.1007/s00134-020-06151-x
41. Tian H.C., Zhou J.F., Weng L., Hu X.Y. et al. Epidemiology of Sepsis-3 in a sub-district of Beijing: secondary analysis of a population-based database. *Chin Med J (Engl).* 2019 Sep 5;132(17):2039-2045. doi: 10.1097/CM9.0000000000000392
42. Liu Y.-C., Yao Y., Yu M.-M., Gao Y.-L. et al. Frequency and mortality of sepsis and septic shock in China: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2022 Jun 21;22(1):564. doi: 10.1186/s12879-022-07543-8
43. Xie J., Wang H., Kang Y., Zhou L. et al. The Epidemiology of Sepsis in Chinese ICUs: A National Cross-Sectional Survey. *Crit Care Med.* 2020 Mar;48(3):e209-e218. doi: 10.1097/CCM.00000000000004155
44. Markwart R., Saito H., Harder T., Tomczyk S. et al. Epidemiology and burden of sepsis acquired in hospitals and intensive care units: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2020 Aug;46(8):1536-1551. doi: 10.1007/s00134-020-06106-2
45. Lakbar I. Munoz M., Pauly V., Orleans V. et al. Septic shock: incidence, mortality and hospital readmission rates in French intensive care units from 2014 to 2018. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2022 Jun;41(3):101082. doi: 10.1016/j.accpm.2022.101082
46. Liang J., Li Z., Dong H., Xu C. Prognostic factors associated with mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit: A single-center, retrospective cohort study of 905 patients. *Medicine (Baltimore).* 2019 Oct;98(42):e17592. doi: 10.1097/MD.00000000000017592
47. Jones D., Moran J., Udy A., Pilcher D. et al. Temporal changes in the epidemiology of sepsis-related intensive care admissions from the emergency department in Australia and New Zealand. *Emerg Med Australas.* 2022 Dec;34(6):995-1003. doi: 10.1111/1742-6723.14034

48. Chen S., Gao Z., Hu L., Zuo Y. et al. Association of Septic Shock with Mortality in Hospitalized COVID-19 Patients in Wuhan, China. *Adv Virol.* 2022 Apr 23;2022:3178283. doi: 10.1155/2022/3178283
49. Li J., Luo H., Deng G., Chang J. et al. Multidimensional Evaluation of All-Cause Mortality Risk and Survival Analysis for Hospitalized Patients with COVID-19. *Int J Med Sci.* 2021 Jun 26;18(14):3140-3149. doi: 10.7150/ijms.58889
50. Lenney M., Kopp B., Erstad B. Effect of fixed-dose hydrocortisone on vasopressor dose and mean arterial pressure in obese and nonobese patients with septic shock. *Am J Health Syst Pharm.* 2022 Aug 19;79(Suppl 3):S94-S99. doi: 10.1093/ajhp/zxac156
51. Meresse Z., Medam S., Mathieu C., Duclos G et al. Vasopressors to treat refractory septic shock. *Minerva Anesthesiol.* 2020 May;86(5):537-545. doi: 10.23736/S0375-9393.20.13826-4
52. Nandhabalan P., Ioannou N., Meadows C., Wyncoll D. Refractory septic shock: our pragmatic approach. *Crit Care.* 2018 Sep 19;22(1):215. doi: 10.1186/s13054-018-2144-4
53. Vincent JL, Ince C, Bakker J. Clinical review: Circulatory shock an update: a tribute to Professor Max Harry Weil. *Crit Care.* 2012 Nov 20;16(6):239. doi: 10.1186/cc11510
54. Hariri G., Joffre J., Leblanc G., Bonsey M. et al. Narrative review: clinical assessment of peripheral tissue perfusion in septic shock. *Ann Intensive Care.* 2019 Mar 13;9(1):37. doi: 10.1186/s13613-019-0511-1
55. Preda G., Bourcier S., Joffre J., Boelle P.Y. et al. Mottling score is associated with 28-day mortality in critically ill patients with sepsis. *Minerva Anesthesiol.* 2017 Jun;83(6):664-666. doi: 10.23736/S0375-9393.17.11816-X
56. Amson H., Vacheron C.H., Thiolliere F., Piriou V. et al. Core-to-skin temperature gradient measured by thermography predicts day-8 mortality in septic shock: A prospective observational study. *J Crit Care.* 2020 Dec;60:294-299. doi: 10.1016/j.jcrc.2020.08.022
57. Magnin M., Amson H., Vacheron C.H., Thiollière F. et al. Associations between peripheral perfusion disorders, mean arterial pressure and dose of norepinephrine administered in the early phase of septic shock. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2021 Oct;48(10):1327-1335. doi: 10.1111/1440-1681.13540
58. Ait-Oufella H., Bige N., Boelle P.Y., Pichereau C. et al. Capillary refill time exploration during septic shock. *Intensive Care Med.* 2014 Jul;40(7):958-64. doi: 10.1007/s00134-014-3326-4
59. Levy B. Lactate and shock state: the metabolic view. *Curr Opin Crit Care.* 2006 Aug;12(4):315-21. doi: 10.1097/01.ccx.0000235208.77450.15
60. Yang W.S., Kang H.D., Jung S.K., Lee Y.J. et al. A mortality analysis of septic shock, vasoplegic shock and cryptic shock classified by the third international consensus definitions (Sepsis-3). *Clin Respir J.* 2020 Sep;14(9):857-863. doi: 10.1111/crj.13218

61. Ko B.S., Kim K., Choi S.H., Kang G.H. et al. Prognosis of patients excluded by the definition of septic shock based on their lactate levels after initial fluid resuscitation: a prospective multi-center observational study. *Crit Care*. 2018 Feb 24;22(1):47. doi: 10.1186/s13054-017-1935-3
62. Mengya Z., Meili D. Lactic acid, lactate clearance and procalcitonin in assessing the severity and predicting prognosis in sepsis. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue. Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2020;32(4):449-453.
63. Dünser M.W., Takala J., Ulmer H., Mayr V.D. et al. Arterial blood pressure during early sepsis and outcome. *Intensive Care Med*. 2009 Jul;35(7):1225-33. doi: 10.1007/s00134-009-1427-2
64. Sasko B., Butz T., Prull M.W., Liebeton J. et al. Earliest Bedside Assessment of Hemodynamic Parameters and Cardiac Biomarkers: Their Role as Predictors of Adverse Outcome in Patients with Septic Shock. *Int J Med Sci*. 2015 Aug 5;12(9):680-8. doi: 10.7150/ijms.11720
65. Houwink A.P.I., Rijkenberg S., Bosman R.J, van der Voort P.H.J. The association between lactate, mean arterial pressure, central venous oxygen saturation and peripheral temperature and mortality in severe sepsis: a retrospective cohort analysis. *Crit Care*. 2016 Mar 12;20:56. doi: 10.1186/s13054-016-1243-3
66. Xu J.Y., Ma S.Q., Pan C., He H.L. et al. A high mean arterial pressure target is associated with improved microcirculation in septic shock patients with previous hypertension: a prospective open label study. *Crit Care*. 2015 Mar 30;19(1):130. doi: 10.1186/s13054-015-0866-0
67. Borthwick H.A., Brunt L.K., Mitchem K.L., Chaloner C. Does lactate measurement performed on admission predict clinical outcome on the intensive care unit? A concise systematic review. *Ann Clin Biochem*. 2012 Jul;49(Pt 4):391-4. doi: 10.1258/acb.2011.011227
68. Liu G., Lv H., An Y., Wei X. et al. Early lactate levels for prediction of mortality in patients with sepsis or septic shock: A meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2017;10(1):37-47
69. Evans L., Rhodes A., Alhazzani W., Antonelli M. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021 Nov;47(11):1181-1247. doi: 10.1007/s00134-021-06506-y
70. Приказ Минздрава РФ от 10.05.2017 N 203Н — Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи [Electronic resource]. URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=293575> (accessed: 05.07.2022).
71. Tarui T., Yamaguchi Y., Suzuki K., Tsuruta R. et al. Early evaluation of severity in patients with severe sepsis: a comparison with “septic shock” - subgroup analysis of the Japanese Association for Acute Medicine Sepsis Registry (JAAM-SR). *Acute Med Surg*. 2017 Jul 27;4(4):426-431. doi: 10.1002/ams2.299

72. Dumas G., Lavillegrand J.R., Joffre J., Bigé N. et al. Mottling score is a strong predictor of 14-day mortality in septic patients whatever vasopressor doses and other tissue perfusion parameters. *Crit Care*. 2019 Jun 10;23(1):211. doi: 10.1186/s13054-019-2496-4
73. Ait-Oufella H., Lemoine S., Boelle P.Y., Galbois A. et al. Mottling score predicts survival in septic shock. *Intensive Care Med*. 2011 May;37(5):801-7. doi: 10.1007/s00134-011-2163-y
74. Zampieri F.G., Damiani L.P., Bakker J., Ospina-Tascón G.A. et al. Effects of a Resuscitation Strategy Targeting Peripheral Perfusion Status versus Serum Lactate Levels among Patients with Septic Shock. A Bayesian Reanalysis of the ANDROMEDA-SHOCK Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Feb 15;201(4):423-429. doi: 10.1164/rccm.201905-0968OC
75. Kattan E., Hernández G., Ospina-Tascón G., Valenzuela E.D. et al. A lactate-targeted resuscitation strategy may be associated with higher mortality in patients with septic shock and normal capillary refill time: a post hoc analysis of the ANDROMEDA-SHOCK study. *Ann Intensive Care*. 2020 Aug 26;10(1):114. doi: 10.1186/s13613-020-00732-1
76. Morocho J.P., Martínez A.F., Cevallos M.M., Vasconez-Gonzalez J. et al. Prolonged Capillary Refilling as a Predictor of Mortality in Patients With Septic Shock. *J Intensive Care Med*. 2022 Mar;37(3):423-429. doi: 10.1177/08850666211003507
77. Kumar A., Roberts D., Wood K.E., Light B. et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*. 2006 Jun;34(6):1589-96. doi: 10.1097/01.CCM.0000217961.75225.E9
78. Brindley P.G., Zhu N., Sligl W. Best evidence in critical care medicine: Early antibiotics and survival from septic shock: It's about time. *Can J Anaesth*. 2006 Nov;53(11):1157-1160. doi: 10.1007/BF03022884
79. Rangel Frausto M.S., Pittet D., Costigan M., Hwang T. et al. The Natural History of the Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS): A Prospective Study. *JAMA*. 1995 Jan 11;273(2):117-23
80. Cheng M.P., Stenstrom R., Paquette K., Stabler S.N. et al. Blood Culture Results Before and After Antimicrobial Administration in Patients With Severe Manifestations of Sepsis: A Diagnostic Study. *Ann Intern Med*. 2019 Oct 15;171(8):547-554. doi: 10.7326/M19-1696
81. Opota O., Croxatto A., Prod'hom G., Greub G. et al. Blood culture-based diagnosis of bacteraemia: state of the art. *Clin Microbiol Infect*. 2015 Apr;21(4):313-22. doi: 10.1016/j.cmi.2015.01.003
82. Белобородов В.Б., Гусаров В.Г., Дехнич А.В., Замятин М.Н., Зубарева Н.А. Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами. Методические рекомендации Российской некоммерческой общественной организации «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов», Межрегиональной общественной организации. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2020. т. 16, № 1, с. 52-83.

83. Wolk D.M., Johnson J.K. Rapid Diagnostics for Blood Cultures: Supporting Decisions for Antimicrobial Therapy and Value-Based Care. *J Appl Lab Med.* 2019 Jan;3(4):686-697. doi: 10.1373/jalm.2018.028159
84. Gang L., Wei F., Zhang G., Sun L., Lian R.. Clinical value of early liquid resuscitation guided by passive leg-raising test combined with transthoracic echocardiography in patients with septic shock. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2019 Apr;31(4):413-417. doi: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.04.008
85. Cherpanath T.G.V., Hirsch A., Geerts B.F, Lagrand W.K. et al. Predicting Fluid Responsiveness by Passive Leg Raising: A Systematic Review and Meta-Analysis of 23 Clinical Trials. *Crit Care Med.* 2016 May;44(5):981-91. doi: 10.1097/CCM.0000000000001556
86. Misango D., Pattnaik R., Baker T., Dünser M.W. et al. Haemodynamic assessment and support in sepsis and septic shock in resource-limited settings. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2017 Nov 1;111(11):483-489. doi: 10.1093/trstmh/try007
87. Kaur B., Kaur S., Yaddanapudi L.N., Singh N.V. Comparison between invasive and noninvasive blood pressure measurements in critically ill patients receiving inotropes. *Blood Press Monit.* 2019 Feb;24(1):24-29. doi: 10.1097/MBP.0000000000000358
88. Riley L.E., Chen G.J., Latham H.E. Comparison of noninvasive blood pressure monitoring with invasive arterial pressure monitoring in medical ICU patients with septic shock. *Blood Press Monit.* 2017 Aug;22(4):202-207. doi: 10.1097/MBP.0000000000000258
89. Araghi A., Bander J.J., Guzman J.A. Arterial blood pressure monitoring in overweight critically ill patients: invasive or noninvasive? *Crit Care.* 2006;10(2):R64. doi: 10.1186/cc4896
90. Bur A., Hirschl M.M., Herkner H., Oschatz E. et al. Accuracy of oscillometric blood pressure measurement according to the relation between cuff size and upper-arm circumference in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2000 Feb;28(2):371-6. doi: 10.1097/00003246-200002000-00014
91. Won Y.K., Jong H.J., Jin W.H., Sang B.H. et al. Radial to femoral arterial blood pressure differences in septic shock patients receiving high-dose norepinephrine therapy. *Shock.* 2013 Dec;40(6):527-31. doi: 10.1097/SHK.0000000000000064
92. Agudelo Torres D.E., Navarro-Martinez J., Galiana-Ivars M., Alarcon Martinez C. Comments on Cecconi et al.: Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 2015 Mar;41(3):570. doi: 10.1007/s00134-014-3588-x
93. Хромачева Н.О., Фот Е.В, Кузьков В.В., Киров М.Ю. Целенаправленная дегидратационная терапия при сепсисе и остром респираторном дистресс-синдроме под контролем воллюметрического мониторинга гемодинамики. *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2019. № 6. с. 6–15. doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-6-6-15

94. Gavelli F., Shi R., Teboul J.L., Azzolina D. et al. Extravascular lung water levels are associated with mortality: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2022 Jul 6;26(1):202. doi: 10.1186/s13054-022-04061-6
95. Kuttub H.I., Lykins J.D., Hughes M.D., Wroblewski K. et al. Evaluation and Predictors of Fluid Resuscitation in Patients With Severe Sepsis and Septic Shock. *Crit Care Med*. 2019 Nov;47(11):1582-1590. doi: 10.1097/CCM.00000000000003960
96. Leisman D.E., Goldman C., Doerfler M.E., Masick K.D. et al. Patterns and Outcomes Associated With Timeliness of Initial Crystalloid Resuscitation in a Prospective Sepsis and Septic Shock Cohort. *Crit Care Med*. 2017 Oct;45(10):1596-1606. doi: 10.1097/CCM.00000000000002574
97. National Heart, Lung, and Blood Institute Prevention and Early Treatment of Acute Lung Injury Clinical Trials Network. Early Restrictive or Liberal Fluid Management for Sepsis-Induced Hypotension. *N Engl J Med*. 2023 Feb 9;388(6):499-510. doi: 10.1056/NEJMoa2212663
98. Lewis S.R., Pritchard M.W., Evans D.J., Butler A.R. et al. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill people. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Aug 3;8(8):CD000567. doi: 10.1002/14651858.CD000567.pub7
99. Rochweg B., Alhazzani W., Sindi A., Heels-Ansdell D. et al. Fluid resuscitation in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014 Sep 2;161(5):347-55. doi: 10.7326/M14-0178
100. Yang J., Liu F., Zhu X. Colloids vs. crystalloids in fluid resuscitation for septic shock: A meta-analysis. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2010 Jun;22(6):340-5
101. Chowdhury A.H., Cox E.F., Francis S.T., Lobo D.N. A randomized, controlled, double-blind crossover study on the effects of 2-L infusions of 0.9% saline and Plasma-lyte® 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers. *Ann Surg*. 2012 Jul;256(1):18-24. doi: 10.1097/SLA.0b013e318256be72
102. Kellum J.A. Fluid resuscitation and hyperchloremic acidosis in experimental sepsis: improved short-term survival and acid-base balance with Hextend compared with saline. *Crit Care Med*. 2002 Feb;30(2):300-5. doi: 10.1097/00003246-200202000-00006
103. Kellum J.A., Song M., Almasri E. Hyperchloremic acidosis increases circulating inflammatory molecules in experimental sepsis // *Chest*, 2006. Vol. 130, № 4. P. 962–967.
104. Waters J.H. et al. Normal saline versus lactated Ringer's solution for intraoperative fluid management in patients undergoing abdominal aortic aneurysm repair: an outcome study. *Chest*. 2006 Oct;130(4):962-7. doi: 10.1378/chest.130.4.962
105. Williams E.L., Hildebrand K.L., McCormick S.A., Bedel M.J. The effect of intravenous lactated Ringer's solution versus 0.9% sodium chloride solution on serum osmolality in human

- volunteers. *Anesth Analg.* 1999 May;88(5):999-1003. doi: 10.1097/00000539-199905000-00006
106. Bayer O., Reinhart K., Kohl M., Kabischet B. et al. Effects of fluid resuscitation with synthetic colloids or crystalloids alone on shock reversal, fluid balance, and patient outcomes in patients with severe sepsis: a prospective sequential analysis. *Crit Care Med.* 2012 Sep;40(9):2543-51. doi: 10.1097/CCM.0b013e318258fee7
 107. Rochwerg B., Alhazzani W., Gibson A., Ribic C.M. et al. Fluid type and the use of renal replacement therapy in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2015 Sep;41(9):1561-71. doi: 10.1007/s00134-015-3794-1
 108. Haase N., Perner A., Hennings L.I., Siegemund M. et al. Hydroxyethyl starch 130/0.38-0.45 versus crystalloid or albumin in patients with sepsis: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ.* 2013 Feb 15;346:f839. doi: 10.1136/bmj.f839
 109. Moeller C., Fleischmann C., Thomas-Rueddel D., Vlasakov V. et al. How safe is gelatin? A systematic review and meta-analysis of gelatin-containing plasma expanders vs crystalloids and albumin. *J Crit Care.* 2016 Oct;35:75-83. doi: 10.1016/j.jcrc.2016.04.011
 110. Martin G.S., Bassett P. Crystalloids vs. colloids for fluid resuscitation in the Intensive Care Unit: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care.* 2019 Apr;50:144-154. doi: 10.1016/j.jcrc.2018.11.031
 111. Park C.H.L., de Almeida J.P., de Oliveira G.Q., Rizk S.I. et al. Lactated Ringer's Versus 4% Albumin on Lactated Ringer's in Early Sepsis Therapy in Cancer Patients: A Pilot Single-Center Randomized Trial. *Crit Care Med.* 2019 Oct;47(10):e798-e805. doi: 10.1097/CCM.0000000000003900
 112. Kakaei F., Hashemzadeh S., Asheghvatan A., Zarrintan S. et al. Albumin As a Resuscitative Fluid in Patients with Severe Sepsis: A Randomized Clinical Trial. *Australian International Academic Centre.* 2017; 5(4):8-16. DOI: 10.7575/aiac.abcmed.17.05.04.02
 113. Caironi P., Tognoni G., Masson S., Fumagalli R. et al. Albumin Replacement in Severe Sepsis or Septic Shock. *N Engl J Med.* 2014 Apr 10;370(15):1412-21. doi: 10.1056/NEJMoa1305727
 114. Hébert P.C., Wells G., Blajchman M.A., Marshall J. et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med.* 1999 Feb 11;340(6):409-17. doi: 10.1056/NEJM199902113400601
 115. Rygård S.L., Holst L.B., Wetterslev J., Winkel P. et al. Long-term outcomes in patients with septic shock transfused at a lower versus a higher haemoglobin threshold: the TRISS randomised, multicentre clinical trial. *Intensive Care Med.* 2016 Nov;42(11):1685-1694. doi: 10.1007/s00134-016-4437-x

116. Holst L.B., Haase N., Wetterslev J., Wernerman J. et al. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med.* 2014 Oct 9;371(15):1381-91. doi: 10.1056/NEJMoa1406617
117. Hirano Y, Miyoshi Y, Kondo Y, Okamoto K, Tanaka H. Liberal versus restrictive red blood cell transfusion strategy in sepsis or septic shock: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care.* 2019 Jul 25;23(1):262. doi: 10.1186/s13054-019-2543-1
118. Asfar P., Meziani F., Hamel J.F., Grelon F. et al. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med.* 2014 Apr 24;370(17):1583-93. doi: 10.1056/NEJMoa1312173
119. Bourgoin A., Leone M., Delmas A., Garnier F. et al. Increasing mean arterial pressure in patients with septic shock: effects on oxygen variables and renal function. *Crit Care Med.* 2005 Apr;33(4):780-6. doi: 10.1097/01.ccm.0000157788.20591.23
120. He H.W., Liu W.L., Zhou X., Long Y., Liu D.W. Effect of mean arterial pressure change by norepinephrine on peripheral perfusion index in septic shock patients after early resuscitation. *Chin Med J (Engl).* 2020 Sep 20;133(18):2146-2152. doi: 10.1097/CM9.0000000000001017
121. LeDoux D., Astiz M.E., Carpati C.M., Rackow E.C. Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit Care Med.* 2000 Aug;28(8):2729-32. doi: 10.1097/00003246-200008000-00007
122. Leone M, Asfar P., Radermacher P., Vincent J.L., Martin C. Optimizing mean arterial pressure in septic shock: a critical reappraisal of the literature. *Crit Care.* 2015 Mar 10;19(1):101. doi: 10.1186/s13054-015-0794-z
123. Hylands M., Moller M.H., Asfar P., Toma A. et al. A systematic review of vasopressor blood pressure targets in critically ill adults with hypotension. *Can J Anaesth.* 2017 Jul;64(7):703-715. doi: 10.1007/s12630-017-0877-1
124. Lamontagne F., Meade M.O., Hébert P.C., Asfar P. et al. Higher versus lower blood pressure targets for vasopressor therapy in shock: a multicentre pilot randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* 2016 Apr;42(4):542-550. doi: 10.1007/s00134-016-4237-3
125. Lamontagne F., Richards-Belle A., Thomas K., Harrison D.A. et al. Effect of Reduced Exposure to Vasopressors on 90-Day Mortality in Older Critically Ill Patients With Vasodilatory Hypotension: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020 Mar 10;323(10):938-949. doi: 10.1001/jama.2020.0930
126. Delaney A., Finnis M., Bellomo R., Udy A. et al. Initiation of vasopressor infusions via peripheral versus central access in patients with early septic shock: A retrospective cohort study. *Emerg Med Australas.* 2020 Apr;32(2):210-219. doi: 10.1111/1742-6723.13394

127. Ricard J.D., Salomon L., Boyer A., Thierry G. et al. Central or peripheral catheters for initial venous access of ICU patients: a randomized controlled trial. *Crit Care Med.* 2013 Sep;41(9):2108-15. doi: 10.1097/CCM.0b013e31828a42c5
128. Cardenas-Garcia J., Schaub K.F., Belchikov Y.G., Narasimhan M. et al. Safety of peripheral intravenous administration of vasoactive medication. *J Hosp Med.* 2015 Sep;10(9):581-5. doi: 10.1002/jhm.2394
129. Tian D.H., Smyth C., Keijzers G., Macdonald S.P. et al. Safety of peripheral administration of vasopressor medications: A systematic review. *Emerg Med Australas.* 2020 Apr;32(2):220-227. doi: 10.1111/1742-6723.13406
130. Loubani O.M., Green R.S. A systematic review of extravasation and local tissue injury from administration of vasopressors through peripheral intravenous catheters and central venous catheters. *J Crit Care.* 2015 Jun;30(3):653.e9-17. doi: 10.1016/j.jcrc.2015.01.014
131. Beck V., Chateau D., Bryson G.L., Pisipati A. et al. Timing of vasopressor initiation and mortality in septic shock: a cohort study. *Crit Care.* 2014 May 12;18(3):R97. doi: 10.1186/cc13868
132. Black L.P., Puskarich M.A., Smotherman C., Miller T. et al. Time to vasopressor initiation and organ failure progression in early septic shock. *J Am Coll Emerg Physicians Open.* 2020 May 2;1(3):222-230. doi: 10.1002/emp2.12060
133. Li Y., Li H., Zhang D. Timing of norepinephrine initiation in patients with septic shock: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2020 Aug 6;24(1):488. doi: 10.1186/s13054-020-03204-x
134. Avni T., Lador A., Lev S., Leibovici L. et al. Vasopressors for the treatment of septic shock: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015 Aug 3;10(8):e0129305. doi: 10.1371/journal.pone.0129305
135. Ruslan M.A., Baharuddin K.A., Noor N.M., Yazid M. et al. Norepinephrine in septic shock: A systematic review and meta-analysis. *West J Emerg Med.* 2021 Feb 16;22(2):196-203. doi: 10.5811/westjem.2020.10.47825
136. Elbouhy M.A., Soliman M., Gaber A., Taema K.M., Abdel-Aziz A. Early Use of Norepinephrine Improves Survival in Septic Shock: Earlier than Early. *Arch Med Res.* 2019 Aug;50(6):325-332. doi: 10.1016/j.arcmed.2019.10.003
137. Sandilands A.J., O'Shaughnessy K.M., Brown M.J. Greater inotropic and cyclic AMP responses evoked by noradrenaline through Arg389 beta 1-adrenoceptors versus Gly389 beta 1-adrenoceptors in isolated human atrial myocardium. *Br J Pharmacol.* 2003 Jan;138(2):386-92. doi: 10.1038/sj.bjp.0705030

138. Ammar M.A., Ammar A.A., Wieruszewski P.M., Bissell B.D. et al. Timing of vasoactive agents and corticosteroid initiation in septic shock. *Ann Intensive Care*. 2022 May 30;12(1):47. doi: 10.1186/s13613-022-01021-9
139. Colon Hidalgo D., Patel J., Masic D., Park D., Rech M.A. Delayed vasopressor initiation is associated with increased mortality in patients with septic shock. *J Crit Care*. 2020 Feb;55:145-148. doi: 10.1016/j.jcrc.2019.11.004
140. De Backer D., Creteur J., Silva E., Vincent J.L. Effects of dopamine, norepinephrine, and epinephrine on the splanchnic circulation in septic shock: which is best? *Crit Care Med*. 2003 Jun;31(6):1659-67. doi: 10.1097/01.CCM.0000063045.77339.B6
141. Myburgh J.A., Higgins A., Jovanovska A., Lipman J. et al. A comparison of epinephrine and norepinephrine in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2008 Dec;34(12):2226-34. doi: 10.1007/s00134-008-1219-0
142. Belletti A., Benedetto U., Biondi-Zoccai G., Leggieri C. et al. The effect of vasoactive drugs on mortality in patients with severe sepsis and septic shock. A network meta-analysis of randomized trials. *J Crit Care*. 2017 Feb;37:91-98. doi: 10.1016/j.jcrc.2016.08.010
143. Walley K.R. Sepsis-induced myocardial dysfunction. *Curr Opin Crit Care*. 2018 Aug;24(4):292-299. doi: 10.1097/MCC.0000000000000507
144. Gordon A.C., Perkins G.D., Singer M., McAuley D.F. et al. Levosimendan for the Prevention of Acute Organ Dysfunction in Sepsis. *N Engl J Med*. 2016 Oct 27;375(17):1638-1648. doi: 10.1056/NEJMoa1609409
145. Bhattacharjee S., Soni K.D., Maitra S., Baidya D.K. Levosimendan does not provide mortality benefit over dobutamine in adult patients with septic shock: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Anesth*. 2017 Jun;39:67-72. doi: 10.1016/j.jclinane.2017.03.011
146. Ferrer R., Artigas A., Suarez D., Palencia E. et al. Effectiveness of treatments for severe sepsis: a prospective, multicenter, observational study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Nov 1;180(9):861-6. doi: 10.1164/rccm.200812-1912OC
147. Kalil A.C., Johnson D.W., Lisco S.J., Sun J. Early Goal-Directed Therapy for Sepsis: A Novel Solution for Discordant Survival Outcomes in Clinical Trials. *Crit Care Med*. 2017 Apr;45(4):607-614. doi: 10.1097/CCM.0000000000002235
148. Seymour C.W., Gesten F., Prescott H.C., Friedrich M.E. et al. Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. *N Engl J Med*. 2017 Jun 8;376(23):2235-2244. doi: 10.1056/NEJMoa1703058
149. Klompas M., Calandra T., Singer M. Antibiotics for Sepsis-Finding the Equilibrium. *JAMA*. 2018 Oct 9;320(14):1433-1434. doi: 10.1001/jama.2018.12179

150. Prescott H.C., Iwashyna T.J. Improving Sepsis Treatment by Embracing Diagnostic Uncertainty. *Ann Am Thorac Soc.* 2019 Apr;16(4):426-429. doi: 10.1513/AnnalsATS.201809-646PS.
151. Hammond N.E., Kumar A., Kaur P., Tirupakuzhi Vijayaraghavan B.K. et al. Estimates of Sepsis Prevalence and Outcomes in Adult Patients in the ICU in India: A Cross-sectional Study. *Chest.* 2022 Jun;161(6):1543-1554. doi: 10.1016/j.chest.2021.12.673
152. Baggs J., Jernigan J.A., Halpin A.L., Epstein L. et al. Risk of Subsequent Sepsis Within 90 Days After a Hospital Stay by Type of Antibiotic Exposure. *Clin Infect Dis.* 2018 Mar 19;66(7):1004-1012. doi: 10.1093/cid/cix947
153. Branch-Elliman W., O'Brien W., Strymish J., Itani K. et al. Association of Duration and Type of Surgical Prophylaxis With Antimicrobial-Associated Adverse Events. *JAMA Surg.* 2019 Jul 1;154(7):590-598. doi: 10.1001/jamasurg.2019.0569
154. Hranjec T., Rosenberger L.H., Swenson B., Metzger R. et al. Aggressive versus conservative initiation of antimicrobial treatment in critically ill surgical patients with suspected intensive-care-unit-acquired infection: a quasi-experimental, before and after observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2012 Oct;12(10):774-80. doi: 10.1016/S1473-3099(12)70151-2
155. Ong D.S.Y., Frencken J.F., Klein Klouwenberg P.M.C., Juffermans N. et al. Short-Course Adjunctive Gentamicin as Empirical Therapy in Patients With Severe Sepsis and Septic Shock: A Prospective Observational Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 2017 Jun 15;64(12):1731-1736. doi: 10.1093/cid/cix186
156. Tamma P.D., Avdic E., Li D.X., Dzintars K., Cosgrove S.E. Association of Adverse Events With Antibiotic Use in Hospitalized Patients. *JAMA Intern Med.* 2017 Sep 1;177(9):1308-1315. doi: 10.1001/jamainternmed.2017.1938
157. Teshome B.F., Vouri S.M., Hampton N., Kollef M.H., Micek S.T. Duration of Exposure to Antipseudomonal β -Lactam Antibiotics in the Critically Ill and Development of New Resistance. *Pharmacotherapy.* 2019 Mar;39(3):261-270. doi: 10.1002/phar.2201
158. Klein Klouwenberg P.M.C., Cremer O.L., van Vught L.A., Ong D.S.Y. et al. Likelihood of infection in patients with presumed sepsis at the time of intensive care unit admission: A cohort study. *Crit Care.* 2015 Sep 7;19(1):319. doi: 10.1186/s13054-015-1035-1
159. Heffner A.C., Horton J.M., Marchick M.R., Jones A.E. Etiology of illness in patients with severe sepsis admitted to the hospital from the emergency department. *Clin Infect Dis.* 2010 Mar 15;50(6):814-20. doi: 10.1086/650580
160. Contou D., Roux D., Jochmans S., Coudroy R. et al. Septic shock with no diagnosis at 24 hours: a pragmatic multicenter prospective cohort study. *Crit Care.* 2016 Nov 6;20(1):360. doi: 10.1186/s13054-016-1537-5

161. Liu V.X., Fielding-Singh V., Greene J.D., Baker J.M. et al. The Timing of Early Antibiotics and Hospital Mortality in Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017 Oct 1;196(7):856-863. doi: 10.1164/rccm.201609-1848OC
162. Wirz Y., Meier M.A., Bouadma L. et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on clinical outcomes in intensive care unit patients with infection and sepsis patients: a patient-level meta-analysis of randomized trials. *Crit Care.* 2018 Aug 15;22(1):191. doi: 10.1186/s13054-018-2125-7
163. Layios N., Lambermont B., Canivet J.L., Morimont P. et al. Procalcitonin usefulness for the initiation of antibiotic treatment in intensive care unit patients. *Crit Care Med.* 2012 Aug;40(8):2304-9. doi: 10.1097/CCM.0b013e318251517a
164. Jensen J.U., Hein L., Lundgren B., Bestle M.H. et al. Procalcitonin-guided interventions against infections to increase early appropriate antibiotics and improve survival in the intensive care unit: a randomized trial. *Crit Care Med.* 2011 Sep;39(9):2048-58. doi: 10.1097/CCM.0b013e31821e8791
165. Wacker C., Prkno A., Brunkhorst F.M., Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2013 May;13(5):426-35. doi: 10.1016/S1473-3099(12)70323-7
166. Gornet M., Leroux P., Ramont L., De Ruffi S. et al. Lack of admission biomarkers' clinical utility in outcomes prediction in patients suspected with infection in the emergency department. *Am J Emerg Med.* 2021 Sep;47:109-114. doi: 10.1016/j.ajem.2021.03.050
167. Брико Н.И., Сидоренко С.В., Проценко Д.Н. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи // Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) При Оказании Стационарной Медицинской Помощи. Москва: Издательство «Перо», 2018. 156 p.
168. Aliberti S., Reyes L.F., Faverio P., Sotgiu G. et al. Global initiative for meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia (GLIMP): an international, observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2016 Dec;16(12):1364-1376. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30267-5
169. Rhee C., Kadri S.S., Dekker J.P., Danner R.L. et al. Prevalence of Antibiotic-Resistant Pathogens in Culture-Proven Sepsis and Outcomes Associated With Inadequate and Broad-Spectrum Empiric Antibiotic Use. *JAMA Netw Open.* 2020 Apr 1;3(4):e202899. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.2899
170. Callejo-Torre F., Bouza J.M.E., Astigarraga P.O., Del Corral M.J.C. et al. Risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonisation or infection in intensive care units and their reliability for predicting MRSA on ICU admission. *Infez Med.* 2016 Sep 1;24(3):201-9.

171. Shorr A.F., Myers D.E., Huang D.B., Nathanson B.H. et al. A risk score for identifying methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in patients presenting to the hospital with pneumonia. *BMC Infect Dis.* 2013 Jun 6;13:268. doi: 10.1186/1471-2334-13-268
172. Wooten D.A., Winston L.G. Risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in patients with community-onset and hospital-onset pneumonia. *Respir Med.* 2013 Aug;107(8):1266-70. doi: 10.1016/j.rmed.2013.05.006
173. Gasch O., Camoez M., Domínguez M.A., Padilla B. et al. Predictive factors for early mortality among patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother.* 2013 Jun;68(6):1423-30. doi: 10.1093/jac/dkt016
174. Gasch O., Camoez M., Dominguez M.A., Padilla B. et al. Predictive factors for mortality in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: impact on outcome of host, microorganism and therapy. *Clin Microbiol Infect.* 2013 Nov;19(11):1049-57. doi: 10.1111/1469-0691.12108
175. Lodise T.P., McKinnon P.S., Swiderski L., Rybak M.J. Outcomes analysis of delayed antibiotic treatment for hospital-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2003 Jun 1;36(11):1418-23. doi: 10.1086/375057
176. Paul M., Kariv G., Goldberg E., Raskin M. et al. Importance of appropriate empirical antibiotic therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother.* 2010 Dec;65(12):2658-65. doi: 10.1093/jac/dkq373
177. Schramm G.E., Johnson J.A., Doherty J.A., Micek S.T., Kollef M.H. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* sterile-site infection: The importance of appropriate initial antimicrobial treatment. *Crit Care Med.* 2006 Aug;34(8):2069-74. doi: 10.1097/01.CCM.0000227655.41566.3E
178. Cowley M.C., Ritchie D.J., Hampton N., Kollef M.H., Micek S.T. Outcomes Associated With De-escalating Therapy for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Culture-Negative Nosocomial Pneumonia. *Chest.* 2019 Jan;155(1):53-59. doi: 10.1016/j.chest.2018.10.014
179. Paonessa J.R., Shah R.D., Pickens C.I., Lizza B.D. et al. Rapid Detection of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in BAL: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Chest.* 2019 May;155(5):999-1007. doi: 10.1016/j.chest.2019.02.007
180. Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W., Levy M.M. et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017 Mar;43(3):304-377. doi: 10.1007/s00134-017-4683-6
181. Alevizakos M., Karanika S., Detsis M., Mylonakis E. Colonisation with extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae and risk for infection among patients with solid or haematological malignancy: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents.* 2016 Dec;48(6):647-654. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2016.08.021

182. Arulkumaran N., Routledge M., Schlebusch S., Lipman J. et al. Antimicrobial-associated harm in critical care: a narrative review. *Intensive Care Med.* 2020 Feb;46(2):225-235. doi: 10.1007/s00134-020-05929-3
183. Gonçalves-Pereira J., Póvoa P. Antibiotics in critically ill patients: a systematic review of the pharmacokinetics of β -lactams. *Crit Care.* 2011;15(5):R206. doi: 10.1186/cc10441
184. de Jong E., van Oers J.A., Beishuizen A., Vos P. et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis.* 2016 Jul;16(7):819-827. doi: 10.1016/S1473-3099(16)00053-0
185. Roberts J.A., Abdul-Aziz M.H., Davis J.S., Dulhunty J.M. et al. Continuous versus Intermittent β -Lactam Infusion in Severe Sepsis. A Meta-analysis of Individual Patient Data from Randomized Trials. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016 Sep 15;194(6):681-91. doi: 10.1164/rccm.201601-0024OC
186. Vardakas K.Z., Voulgaris G.L., Maliaros A., Samonis G., Falagas M.E. Prolonged versus short-term intravenous infusion of antipseudomonal β -lactams for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Infect Dis.* 2018 Jan;18(1):108-120. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30615-1
187. Chumbita M., Puerta-Alcalde P., Gudiol C., Garcia-Pouton N. et al. Impact of Empirical Antibiotic Regimens on Mortality in Neutropenic Patients with Bloodstream Infection Presenting with Septic Shock. *Antimicrob Agents Chemother.* 2022 Feb 15;66(2):e0174421. doi: 10.1128/AAC.01744-21
188. Roberts J.A., Paratz J., Paratz E., Krueger W.A., Lipman J. Continuous infusion of beta-lactam antibiotics in severe infections: a review of its role. *Int J Antimicrob Agents.* 2007 Jul;30(1):11-8. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2007.02.002
189. De Waele J.J., Lipman J., Carlier M., Roberts J.A. Subtleties in practical application of prolonged infusion of β -lactam antibiotics. *Int J Antimicrob Agents.* 2015 May;45(5):461-3. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2015.01.007
190. Kollef M., Micek S., Hampton N., Doherty J.A., Kumar A. Septic shock attributed to *Candida* infection: importance of empiric therapy and source control. *Clin Infect Dis.* 2012 Jun;54(12):1739-46. doi: 10.1093/cid/cis305
191. Garey K.W., Rege M., Pai M.P., Mingo D.E. et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. *Clin Infect Dis.* 2006 Jul 1;43(1):25-31. doi: 10.1086/504810
192. Magill S.S., Edwards J.R., Bamberg W., Beldavs Z.G. et al. Multistate Point-Prevalence Survey of Health Care-Associated Infections. *N Engl J Med.* 2022 Jun 16;386(24):2348. doi: 10.1056/NEJMx210023

193. Méan M., Marchetti O., Calandra T. Bench-to-bedside review: *Candida* infections in the intensive care unit. *Crit Care*. 2008;12(1):204. doi: 10.1186/cc6212
194. Pappas P.G., Kauffman C.A., Andes D.R., Clancy C.J. et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016 Feb 15;62(4):e1-50. doi: 10.1093/cid/civ933
195. Marriott D.J.E., Playford E.G., Chen S., Slavin M. et al. Determinants of mortality in non-neutropenic ICU patients with candidaemia. *Crit Care*. 2009;13(4):R115. doi: 10.1186/cc7964
196. Morrell M., Fraser V.J., Kollef M.H. Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005 Sep;49(9):3640-5. doi: 10.1128/AAC.49.9.3640-3645.2005
197. Clancy C.J., Nguyen M.H. Diagnosing Invasive Candidiasis. *J Clin Microbiol*. 2018 Apr 25;56(5):e01909-17. doi: 10.1128/JCM.01909-17
198. Kullberg B.J., Arendrup M.C. Invasive Candidiasis. *N Engl J Med*. 2015 Oct 8;373(15):1445-56. doi: 10.1056/NEJMra1315399
199. Sandven P., Qvist H., Skovlund E., Giercksky K.E. et al. Significance of *Candida* recovered from intraoperative specimens in patients with intra-abdominal perforations. *Crit Care Med*. 2002 Mar;30(3):541-7. doi: 10.1097/00003246-200203000-00008
200. Hachem R., Hanna H., Kontoyiannis D., Jiang Y., Raad I. The changing epidemiology of invasive candidiasis: *Candida glabrata* and *Candida krusei* as the leading causes of candidemia in hematologic malignancy. *Cancer*. 2008 Jun;112(11):2493-9. doi: 10.1002/cncr.23466
201. Horn D.L., Neofytos D., Anaissie E.J., Fishman J.A. et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry. *Clin Infect Dis*. 2009 Jun 15;48(12):1695-703. doi: 10.1086/599039
202. Andes D.R., Safdar N., Baddley J.W., Playford G. et al. Impact of treatment strategy on outcomes in patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: a patient-level quantitative review of randomized trials. *Clin Infect Dis*. 2012 Apr;54(8):1110-22. doi: 10.1093/cid/cis021
203. Kett D.H., Azoulay E., Echeverria P.M., Vincent J.L. et al. *Candida* bloodstream infections in intensive care units: analysis of the extended prevalence of infection in intensive care unit study. *Crit Care Med*. 2011 Apr;39(4):665-70. doi: 10.1097/CCM.0b013e318206c1ca
204. Cleveland A.A., Harrison L.H., Farley M.M., Hollick R. et al. Declining incidence of candidemia and the shifting epidemiology of *Candida* resistance in two US metropolitan areas, 2008-2013: results from population-based surveillance. *PLoS One*. 2015 Mar 30;10(3):e0120452. doi: 10.1371/journal.pone.0120452

205. Zhang A.Y., Shrum S., Williams S., Petnic S. et al. The Changing Epidemiology of Candidemia in the United States: Injection Drug Use as an Increasingly Common Risk Factor-Active Surveillance in Selected Sites, United States, 2014-2017. *Clin Infect Dis.* 2020 Oct 23;71(7):1732-1737. doi: 10.1093/cid/ciz1061
206. Blumberg H.M., Jarvis W.R., Soucie J.M., Edwards J.E. et al. Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: the NEMIS prospective multicenter study. The National Epidemiology of Mycosis Survey. *Clin Infect Dis.* 2001 Jul 15;33(2):177-86. doi: 10.1086/321811
207. Clumeck N., Sonnet J., Taelman H., Mascart-Lemone F. et al. Acquired immunodeficiency syndrome in African patients. *N Engl J Med.* 1984 Feb 23;310(8):492-7. doi: 10.1056/NEJM198402233100804
208. Chow J.K., Golan Y., Ruthazer R., Karchmer A.W. et al. Risk factors for albicans and non-albicans candidemia in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2008 Jul;36(7):1993-8. doi: 10.1097/CCM.0b013e31816fc4cd
209. Ostrosky-Zeichner L., Pappas P.G. Invasive candidiasis in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2006 Mar;34(3):857-63. doi: 10.1097/01.CCM.0000201897.78123.44
210. Vergidis P., Clancy C.J., Shields R.K., Park S.Y. et al. Intra-Abdominal Candidiasis: The Importance of Early Source Control and Antifungal Treatment. *PLoS One.* 2016 Apr 28;11(4):e0153247. doi: 10.1371/journal.pone.0153247
211. Ballard N., Robley L., Barrett D., Fraser D., Mendoza I. Patients' recollections of therapeutic paralysis in the intensive care unit. *Am J Crit Care.* 2006 Jan;15(1):86-94; quiz 95.
212. Horvath E.E., Murray C.K., Vaughan G.M., Chung K.K. et al. Fungal wound infection (not colonization) is independently associated with mortality in burn patients. *Ann Surg.* 2007 Jun;245(6):978-85. doi: 10.1097/01.sla.0000256914.16754.80
213. Murray C.K., Loo F.L., Hospenthal D.R., Cancio L.C. et al. Incidence of systemic fungal infection and related mortality following severe burns. *Burns.* 2008 Dec;34(8):1108-12. doi: 10.1016/j.burns.2008.04.007
214. Kim H., Chung S.P., Choi S.H., Kang G.H. et al. Impact of timing to source control in patients with septic shock: A prospective multi-center observational study. *J Crit Care.* 2019 Oct;53:176-182. doi: 10.1016/j.jcrc.2019.06.012
215. Martínez M.L., Ferrer R., Torrents E., Guillamat-Prats R. et al. Impact of Source Control in Patients With Severe Sepsis and Septic Shock. *Crit Care Med.* 2017 Jan;45(1):11-19. doi: 10.1097/CCM.0000000000002011
216. Azuhata T., Kinoshita K., Kawano D., Komatsu T. et al. Time from admission to initiation of surgery for source control is a critical determinant of survival in patients with gastrointestinal

- perforation with associated septic shock. *Crit Care*. 2014 May 2;18(3):R87. doi: 10.1186/cc13854
217. Bloos F., Thomas-Rüddel D., Rüddel H., Engel C. et al. Impact of compliance with infection management guidelines on outcome in patients with severe sepsis: a prospective observational multi-center study. *Crit Care*. 2014 Mar 3;18(2):R42. doi: 10.1186/cc13755
218. Jimenez M.F., Marshall J.C. Source control in the management of sepsis *Intensive Care Med*. 2001;27 Suppl 1:S49-62. doi: 10.1007/pl00003797
219. Bloos F., Rüddel H., Thomas-Rüddel D., Schwarzkopf D. et al. Effect of a multifaceted educational intervention for anti-infectious measures on sepsis mortality: a cluster randomized trial. *Intensive Care Med*. 2017 Nov;43(11):1602-1612. doi: 10.1007/s00134-017-4782-4
220. Buck D.L., Vester-Andersen M., Møller M.H. Surgical delay is a critical determinant of survival in perforated peptic ulcer. *Br J Surg*. 2013 Jul;100(8):1045-9. doi: 10.1002/bjs.9175
221. Dhala A., Sasangohar F., Kash B., Ahmadi N., Masud F. Rapid Implementation and Innovative Applications of a Virtual Intensive Care Unit During the COVID-19 Pandemic: Case Study. *J Med Internet Res*. 2020 Sep 3;22(9):e20143. doi: 10.2196/20143
222. Chao W.N., Tsai C.F., Chang H.R., Chan K.S. et al. Impact of timing of surgery on outcome of *Vibrio vulnificus*-related necrotizing fasciitis. *Am J Surg*. 2013 Jul;206(1):32-9. doi: 10.1016/j.amjsurg.2012.08.008
223. Karvellas C.J., Abraldes J.G., Zepeda-Gomez S., Moffat D.C. et al. The impact of delayed biliary decompression and anti-microbial therapy in 260 patients with cholangitis-associated septic shock. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 Oct;44(7):755-66. doi: 10.1111/apt.13764
224. Solomkin J.S., Mazuski J.E., Bradley J.S., Rodvold K.A. et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Surg Infect (Larchmt)*. 2010 Feb;11(1):79-109. doi: 10.1089/sur.2009.9930
225. Horlocker T.T., Wedel D.J., Rowlingson J.C., Enneking F.K. et al. Regional Anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy; American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine evidence-based guidelines (Third Edition). *Reg Anesth Pain Med*. 2010 Jan-Feb;35(1):64-101. doi: 10.1097/aap.0b013e3181c15c70
226. Mermel L.A., Allon M., Bouza E., Craven D.E. et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009 Jul 1;49(1):1-45. doi: 10.1086/599376
227. Ярошецкий А.И., Грицан А.И., Авдеев С.Н., Власенко А.В. и соавт. Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома (Клинические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов

- и реаниматологов»). *Анестезиология и реаниматология*. 2020;(2):5-39. DOI: 10.17116/anaesthesiology20200215
228. Tasaka S., Ohshimo S., Takeuchi M., Yasuda H. et al. ARDS Clinical Practice Guideline 2021. *J Intensive Care*. 2022 Jul 8;10(1):32. doi: 10.1186/s40560-022-00615-6
229. Acute Respiratory Distress Syndrome Network, et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000 May 4;342(18):1301-8. doi: 10.1056/NEJM200005043421801.
230. Brochard L., Roudot-Thoraval F., Roupie E., Delclaux C. et al. Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. The Multicenter Trial Group on Tidal Volume reduction in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 Dec;158(6):1831-8. doi: 10.1164/ajrccm.158.6.9801044
231. Brower R.G., Shanholtz C.B., Fessler H.E., Shade D.M. et al. Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med*. 1999 Aug;27(8):1492-8. doi: 10.1097/00003246-199908000-00015
232. Bernard G.R., Artigas A., Brigham K.L., Carlet J. et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994 Mar;149(3 Pt 1):818-24. doi: 10.1164/ajrccm.149.3.7509706
233. ARDS Definition Task Force; Ranieri V.M., Rubenfeld G.D., Thompson B.T. et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012 Jun 20;307(23):2526-33. doi: 10.1001/jama.2012.5669
234. Papazian L., Aubron C., Brochard L., Chiche J.D. et al. Formal guidelines: management of acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care*. 2019 Jun 13;9(1):69. doi: 10.1186/s13613-019-0540-9
235. Laffey J.G., Bellani G., Pham T., Fan E. et al. Potentially modifiable factors contributing to outcome from acute respiratory distress syndrome: the LUNG SAFE study. *Intensive Care Med*. 2016 Dec;42(12):1865-1876. doi: 10.1007/s00134-016-4571-5
236. Villar J., Martín-Rodríguez C., Domínguez-Berrot A.M., Fernández L. et al. A Quantile Analysis of Plateau and Driving Pressures: Effects on Mortality in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome Receiving Lung-Protective Ventilation. *Crit Care Med*. 2017 May;45(5):843-850. doi: 10.1097/CCM.0000000000002330
237. Parsons P.E., Eisner M.D., Thompson B.T., Matthay M.A. et al. Lower tidal volume ventilation and plasma cytokine markers of inflammation in patients with acute lung injury. *Crit Care Med*. 2005 Jan;33(1):1-6; discussion 230-2. doi: 10.1097/01.ccm.0000149854.61192.dc

238. Gajic O., Dara S.I., Mendez J.L., Adesanya A.O. et al. Ventilator-associated lung injury in patients without acute lung injury at the onset of mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 2004 Sep;32(9):1817-24. doi: 10.1097/01.ccm.0000133019.52531.30
239. Neto A.S., Nagtzaam L., Schultz M.J. Ventilation with lower tidal volumes for critically ill patients without the acute respiratory distress syndrome: a systematic translational review and meta-analysis. *Curr Opin Crit Care.* 2014 Feb;20(1):25-32. doi: 10.1097/MCC.0000000000000044
240. Goligher E.C., Hodgson C.L., Adhikari N.K.J., Meade M.O. et al. Lung Recruitment Maneuvers for Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc.* 2017 Oct;14(Supplement_4):S304-S311. doi: 10.1513/AnnalsATS.201704-340OT
241. Gattinoni L., Caironi P., Cressoni M., Chiumello D. et al. Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2006 Apr 27;354(17):1775-86. doi: 10.1056/NEJMoa052052
242. Hodgson C.L., Cooper D.J., Arabi Y., King V. et al. Maximal Recruitment Open Lung Ventilation in Acute Respiratory Distress Syndrome (PHARLAP). A Phase II, Multicenter Randomized Controlled Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019 Dec 1;200(11):1363-1372. doi: 10.1164/rccm.201901-0109OC
243. Cavalcanti A.B., Suzumura E.A., Laranjeira L.N., de Moraes Paisani D. et al. Effect of Lung Recruitment and Titrated Positive End-Expiratory Pressure (PEEP) vs Low PEEP on Mortality in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017 Oct 10;318(14):1335-1345. doi: 10.1001/jama.2017.14171
244. Suzumura E.A., Amato M.B.P., Cavalcanti A.B. Understanding recruitment maneuvers. *Intensive Care Med.* 2016 May;42(5):908-911. doi: 10.1007/s00134-015-4025-5
245. Smetkin A.A., Kuzkov V.V., Suborov E.V., Bjertnaes L.J., Kirov M.Y. Increased extravascular lung water reduces the efficacy of alveolar recruitment maneuver in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Res Pract.* 2012;2012:606528. doi: 10.1155/2012/606528
246. Caironi P., Cressoni M., Chiumello D., Ranieri M. et al. Lung opening and closing during ventilation of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 Mar 15;181(6):578-86. doi: 10.1164/rccm.200905-0787OC
247. Rygård S.L., Butler E., Granholm A., Møller M.H. et al. Low-dose corticosteroids for adult patients with septic shock: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med.* 2018 Jul;44(7):1003-1016. doi: 10.1007/s00134-018-5197-6
248. Huang L., Zhang S., Chang W., Xia F. et al. Terlipressin for the treatment of septic shock in adults: a systematic review and meta-analysis. *BMC Anesthesiol.* 2020 Mar 5;20(1):58. doi: 10.1186/s12871-020-00965-4

249. Gordon A.C., Mason A.J., Thirunavukkarasu N., Perkins G.D. et al. Effect of Early Vasopressin vs Norepinephrine on Kidney Failure in Patients With Septic Shock: The VANISH Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016 Aug 2;316(5):509-18. doi: 10.1001/jama.2016.10485
250. Malbrain M.L.N.G., Van Regenmortel N., Saugel B., De Tavernier B. et al. Principles of fluid management and stewardship in septic shock: it is time to consider the four D's and the four phases of fluid therapy. *Ann Intensive Care*. 2018 May 22;8(1):66. doi: 10.1186/s13613-018-0402-x
251. Wang H., Cui N., Su L., Long Y. et al. Prognostic value of extravascular lung water and its potential role in guiding fluid therapy in septic shock after initial resuscitation. *J Crit Care*. 2016 Jun;33:106-13. doi: 10.1016/j.jcrc.2016.02.011
252. Vignon P., Begot E., Mari A., Silva S. et al. Hemodynamic Assessment of Patients With Septic Shock Using Transpulmonary Thermodilution and Critical Care Echocardiography: A Comparative Study. *Chest*. 2018 Jan;153(1):55-64. doi: 10.1016/j.chest.2017.08.022
253. Annane D., Renault A., Brun-Buisson C., Megarbane B. et al. Hydrocortisone plus Fludrocortisone for Adults with Septic Shock. *N Engl J Med*. 2018 Mar 1;378(9):809-818. doi: 10.1056/NEJMoa1705716
254. Venkatesh B., Finfer S., Cohen J., Rajbhandari D. et al. Adjunctive Glucocorticoid Therapy in Patients with Septic Shock. *N Engl J Med*. 2018 Mar 1;378(9):797-808. doi: 10.1056/NEJMoa1705835
255. Madsen M.B., Hjortrup P.B., Hansen M.B., Lange T. et al. Immunoglobulin G for patients with necrotising soft tissue infection (INSTINCT): a randomised, blinded, placebo-controlled trial. *Intensive Care Med*. 2017 Nov;43(11):1585-1593. doi: 10.1007/s00134-017-4786-0
256. Welte T., Dellinger R.P., Ebel H., Ferrer M. et al. Efficacy and safety of trimodulin, a novel polyclonal antibody preparation, in patients with severe community-acquired pneumonia: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter, phase II trial (CIGMA study). *Intensive Care Med*. 2018 Apr;44(4):438-448. doi: 10.1007/s00134-018-5143-7
257. Cook D.J., Fuller H.D., Guyatt G.H., Marshall J.C. et al. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med*. 1994 Feb 10;330(6):377-81. doi: 10.1056/NEJM199402103300601
258. Krag M., Marker S., Perner A., Wetterslev J. et al. Pantoprazole in Patients at Risk for Gastrointestinal Bleeding in the ICU. *N Engl J Med*. 2018 Dec 6;379(23):2199-2208. doi: 10.1056/NEJMoa1714919
259. Granholm A., Zeng L., Dionne J.C., Perner A. et al. Predictors of gastrointestinal bleeding in adult ICU patients: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2019 Oct;45(10):1347-1359

260. D'Silva K.M., Mehta R., Mitchell M., Lee T.C. et al. Proton pump inhibitor use and risk for recurrent *Clostridioides difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2021 Jan 16;S1198-743X(21)00035-5. doi: 10.1016/j.cmi.2021.01.008
261. Cook D., Crowther M., Meade M., Rabbat C. et al. Deep venous thrombosis in medical-surgical critically ill patients: prevalence, incidence, and risk factors. *Crit Care Med.* 2005 Jul;33(7):1565-71. doi: 10.1097/01.ccm.0000171207.95319.b2.
262. Alhazzani W., Lim W., Jaeschke R.Z., Murad M.H. et al. Heparin thromboprophylaxis in medical-surgical critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med.* 2013 Sep;41(9):2088-98. doi: 10.1097/CCM.0b013e31828cf104
263. Kahn S.R., Lim W., Dunn A.S., Cushman M. et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012 Feb;141(2 Suppl):e195S-e226S. doi: 10.1378/chest.11-2296
264. Arabi Y.M., Al-Hameed F., Burns K.E.A., Mehta S. et al. Adjunctive Intermittent Pneumatic Compression for Venous Thromboprophylaxis. *N Engl J Med.* 2019 Apr 4;380(14):1305-1315. doi: 10.1056/NEJMoa1816150
265. Finfer S., Chittock D.R., Su S.Y., Blair D. et al. The NICE-SUGAR Study. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2009 Mar 26;360(13):1283-97. doi: 10.1056/NEJMoa0810625
266. Badawi O., Waite M.D., Fuhrman S.A., Zuckerman I.H. et al. Association between intensive care unit-acquired dysglycemia and in-hospital mortality. *Crit Care Med.* 2012 Dec;40(12):3180-8. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182656ae5
267. Kinsley J.S. Glycemic variability: a strong independent predictor of mortality in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2008 Nov;36(11):3008-13. doi: 10.1097/CCM.0b013e31818b38d2
268. Siegelar S.E., Hermanides J., Oudemans-van Straaten H.M., van der Voort P.H.J. et al. Mean glucose during ICU admission is related to mortality by a U-shaped curve in surgical and medical patients: a retrospective cohort study. *Crit Care.* 2010;14(6):R224. doi: 10.1186/cc9369
269. Lu Z., Tao G., Sun X., Zhang Y. et al. Association of Blood Glucose Level and Glycemic Variability With Mortality in Sepsis Patients During ICU Hospitalization. *Front Public Health.* 2022 Apr 29;10:857368. doi: 10.3389/fpubh.2022.857368
270. American Diabetes Association. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care.* 2018 Jan;41(Suppl 1):S144-S151. doi: 10.2337/dc18-S014
271. Van den Berghe G., Wouters P., Weekers F., Verwaest C. et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2001 Nov 8;345(19):1359-67. doi: 10.1056/NEJMoa011300

272. Brunkhorst F.M., Engel C., Bloos F., Meier-Hellmann A. et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med.* 2008 Jan 10;358(2):125-39. doi: 10.1056/NEJMoa070716
273. Preiser J.C., Devos P., Ruiz-Santana S., Mélot C. et al. A prospective randomised multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: the Glucontrol study. *Intensive Care Med.* 2009 Oct;35(10):1738-48. doi: 10.1007/s00134-009-1585-2
274. Griesdale D.E.G., de Souza R.J., van Dam R.M., Heyland D.K. et al. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ.* 2009 Apr 14;180(8):821-7. doi: 10.1503/cmaj.090206
275. Song F., Zhong L.J., Han L., Xie G.H. et al. Intensive insulin therapy for septic patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Biomed Res Int.* 2014;2014:698265. doi: 10.1155/2014/698265
276. Jaber S., Paugam C., Futier E., Lefrantet J.-Y. et al. Sodium bicarbonate therapy for patients with severe metabolic acidaemia in the intensive care unit (BICAR-ICU): a multicentre, open-label, randomised controlled, phase 3 trial. *Lancet (London, England).* *Lancet.* 2018 Jul 7;392(10141):31-40. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31080-8
277. Fujii T., Luethi N., Young P.J., Frei D.R. et al; VITAMINS Trial Investigators: Effect of vitamin C, hydrocortisone, and thiamine vs hydrocortisone alone on time alive and free of vasopressor support among patients with septic shock: The VITAMINS randomized clinical trial. *JAMA.* 2020 Feb 4;323(5):423-431. doi: 10.1001/jama.2019.22176
278. Zarbock A., Kellum J.A., Schmidt C., Van Aken H. et al. Effect of early vs delayed initiation of renal replacement therapy on mortality in critically ill patients with acute kidney injury: The ELAIN randomized clinical trial. *JAMA.* 2016 May;315(20):2190-2199. doi: 10.1001/jama.2016.5828
279. Network VNARFT; Palevsky P.M., Zhang J.H., O'Connor T.Z. et al. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med.* 2008 Jul 3;359(1):7-20. doi: 10.1056/NEJMoa0802639
280. Payen D., Mateo J., Cavaillon J.M., Fraise F. et al. Impact of continuous venovenous hemofiltration on organ failure during the early phase of severe sepsis: a randomized controlled trial. *Crit Care Med.* 2009 Mar;37(3):803-10. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181962316
281. Ricci Z, Romagnoli S, Reis T, Bellomo R, Ronco C. Hemoperfusion in the intensive care unit. *Intensive Care Med.* 2022 Oct;48(10):1397-1408. doi:10.1007/s00134-022-06810-1.
282. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl.* 2012;2:1–126.

Available at: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-2012-AKI-Guideline-English.pdf>

283. Zarbock A., Nadim M.K., Pickkers P., Gomez H. et al. Sepsis-associated acute kidney injury: consensus report of the 28th Acute Disease Quality Initiative workgroup. *Nat Rev Nephrol.* 2023 Jun;19(6):401-417. doi: 10.1038/s41581-023-00683-3
284. Ostermann M., Bellomo R., Burdmann E.A. et al. Conference Participants Controversies in acute kidney injury: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Conference *Kidney Int.* 2020 Aug;98(2):294-309. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.020>
285. Putzu A., Schorer R., Lopez-Delgado J. C. et al. Blood Purification and Mortality in Sepsis and Septic Shock A Systematic Review and Metaanalysis of Randomized Trials. *Anesthesiology.* 2019 Sep;131(3):580-593. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002820>.
286. Snow T.A.C., Littlewood S., Corredor C., Singer M., Arulkumaran N. Effect of Extracorporeal Blood Purification on Mortality in Sepsis: A Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *Blood Purif.* 2021;50(4-5):462-472. doi: 10.1159/000510982
287. Chen J-Y., Chen Y-Y., Pan H-C. et al. Accelerated versus watchful waiting strategy of kidney replacement therapy for acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Clinical Kidney Journal.* 2022 Jan 14;15(5):974-984. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfac011>
288. Gaudry S., Hajage D., Martin-Lefevre L. et al. Comparison of two delayed strategies for renal replacement therapy initiation for severe acute kidney injury (AKIKI 2): a multicentre, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2021 Apr 3;397(10281):1293-1300. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00350-0
289. Kishikawa T., Fujieda H., Sakaguchi H. Comprehensive analysis of cytokine adsorption properties of polymethyl methacrylate (PMMA) membrane material. *J Artif Organs.* 2022 Dec;25(4):343-349. <https://doi.org/10.1007/s10047-022-01323-6>
290. Ferrari F., Husain-Syed F., Milla P., Lorenzin A. et al. Clinical Assessment of Continuous Hemodialysis with the Medium Cutoff EMiC®2 Membrane in Patients with Septic Shock. *Blood Purif.* 2022;51(11):912-922. doi: 10.1159/000522321.
291. Lumlertgul N., Hall A., Camporota L., Crichton S., Ostermann M. Clearance of inflammatory cytokines in patients with septic acute kidney injury during renal replacement therapy using the EMiC2 filter (Clic-AKI study). *Crit Care.* 2021 Jan 28;25(1):39. doi: 10.1186/s13054-021-03476-x.
292. Broman M.E., Hansson F., Vincent J.L., Bodelsson M et al. Endotoxin and cytokine reducing properties of the oXiris membrane in patients with septic shock: A randomized crossover double-blind study. *PLoS One.* 2019 Aug 1;14(8):e0220444. doi: 10.1371/journal.pone.0220444

293. Schwindenhammer V., Girardot T., Chaulier K., Grégoire A. et al. oXiris use in septic shock: experience of two French centres. *Blood Purif.* 2019;47 Suppl 3:1-7. doi: 10.1159/000499510
294. Guan M., Wang H., Tang X., Zhao Y., Wang F. et al. Continuous Renal Replacement Therapy With Adsorbing Filter oXiris in Acute Kidney Injury With Septic Shock: A Retrospective Observational Study. *Front Med (Lausanne).* 2022 Apr 8;9:789623. doi: 10.3389/fmed.2022.789623.
295. Ye Z., Wang Y., Ge L. et al. Comparing Renal Replacement Therapy Modalities in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Crit Care Explor.* 2021 May 12;3(5):e0399. doi: 10.1097/CCE.0000000000000399.
296. Rabindranath K., Adams J., Macleod A.M. et al. Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jul 18;(3):CD003773. doi: 10.1002/14651858.CD003773.pub3
297. Hawchar F., László I., Öveges N., Trásy D. et al. Extracorporeal cytokine adsorption in septic shock: A proof of concept randomized, controlled pilot study. *J Crit Care.* 2019 Feb;49:172-178. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2018.11.003>
298. Kogelmann K., Hübner T., Schwameis F., Drüner M. et al. First Evaluation of a New Dynamic Scoring System Intended to Support Prescription of Adjuvant CytoSorb Hemoadsorption Therapy in Patients with Septic Shock. *J Clin Med.* 2021 Jun 30;10(13):2939. <https://doi.org/10.3390/jcm10132939>
299. Arslan B., Kucukbingoz C., Kutuk M., Gunduz HM. A single-center experience with resin adsorption hemoperfusion combined with continuous veno-venous hemofiltration for septic shock patients. *Medicine Science.* 2019; 8(2):390-394. <https://doi.org/10.5455/medscience.2018.07.8950>
300. Kaçar C.K., Uzundere O., Kandemir D., Yektaş A. Efficacy of HA330 Hemoperfusion Adsorbent in Patients Followed in the Intensive Care Unit for Septic Shock and Acute Kidney Injury and Treated with Continuous Venovenous Hemodiafiltration as Renal Replacement Therapy. *Blood Purif.* 2020;49(4):448-456. <https://doi.org/10.1159/000505565>
301. Dellinger R.P., Bagshaw S.M., Antonelli M. et al. Effect of Targeted Polymyxin B Hemoperfusion on 28-Day Mortality in Patients With Septic Shock and Elevated Endotoxin Level: The EUPHRATES Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018 Oct 9;320(14):1455-1463. doi: 10.1001/jama.2018.14618
302. Klein D.J., Foster D., Walker P.M. et al. Polymyxin B hemoperfusion in endotoxemic septic shock patients without extreme endotoxemia: a post hoc analysis of the EUPHRATES trial. *Intensive Care Med.* 2018 Dec;44(12):2205-2212. doi: 10.1007/s00134-018-5463-7

303. Fujimori K., Tarasawa K., Fushimi K. Effectiveness of polymyxin B hemoperfusion for sepsis depends on the baseline SOFA score: A nationwide observational study. *Ann Intensive Care*. 2021 Sep 26;11(1):141.doi: 10.1186/s13613-021-00928-z.
304. Rey S., Kulabukhov V., Popov A., Nikitina O. et al. Hemoperfusion using the LPS-selective mesoporous polymeric adsorbent in septic shock: a multicenter randomized clinical trial. *Shock*. 2023 Jun 1;59(6):846-854.doi: 10.1097/SHK.0000000000002121.
305. Busund R., Koukline V., Utrobin U., Nedashkovsky E. Plasmapheresis in severe sepsis and septic shock: a prospective, randomised, controlled trial. *Intensive Care Med*. 2002 Oct;28(10):1434-9. doi: 10.1007/s00134-002-1410-7
306. Rimmer E., Houston B.L., Kumar A. et al. The efficacy and safety of plasma exchange in patients with sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2014 Dec 20;18(6):699. doi: 10.1186/s13054-014-0699-2
307. Keith P.D., Wells A.H., Hodges J. et al. The therapeutic efficacy of adjunct therapeutic plasma exchange for septic shock with multiple organ failure: a single-center experience. *Critical Care*. 2020 Aug 24;24(1):518. doi.org/10.1186/s13054-020-03241-6
308. David S., Russell L., Castro P., van de Louw A. et al. Research priorities for therapeutic plasma exchange in critically ill patients. *Intensive Care Med Exp*. 2023 May 8;11(1):26. <https://doi.org/10.1186/s40635-023-00510-w>.
309. Белкин А. А., Алашеев А. М., Белкин В. А., Белкина Ю. Б. и соавт. Реабилитация в отделении реанимации и интенсивной терапии (РеабИТ). Методические рекомендации Союза реабилитологов России и Федерации анестезиологов и реаниматологов. *Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова*. 2022;2:7–40. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2022-2-7-40>
310. Rhee C., Yu T., Wang R., Kadri S.S. et al. Association Between Implementation of the Severe Sepsis and Septic Shock Early Management Bundle Performance Measure and Outcomes in Patients With Suspected Sepsis in US Hospitals. *JAMA Netw Open* 2021 Dec 1;4(12):e2138596 doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.38596
311. Madushani R.W.M.A., Patel V., Loftus T., Ren Y. et al. Early Biomarker Signatures in Surgical Sepsis. *J Surg Res*. 2022 Sep;277:372-383. doi: 10.1016/j.jss.2022.04.052
312. van Engelen T.S.R., Wiersinga W.J., Scicluna B.P., van der Poll T. Biomarkers in Sepsis. *Crit Care Clin*. 2018 Jan;34(1):139-152. doi: 10.1016/j.ccc.2017.08.010
313. Varis E., Pettilä V., Poukkanen M., Jakob S.M. et al. Evolution of Blood Lactate and 90-Day Mortality in Septic Shock. A Post Hoc Analysis of the FINNAKI Study. *Shock*. 2017 May;47(5):574-581. doi: 10.1097/SHK.0000000000000772
314. Yu B., Tian H., Hu Z., Zhao C. et al. Comparison of the effect of fluid resuscitation as guided either by lactate clearance rate or by central venous oxygen saturation in patients with sepsis .

- Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue. 2013 Oct;25(10):578-83. doi: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.10.002
315. Seymour C.W., Liu V.X., Iwashyna T. J., Brunkhorst F. M. et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016 Feb 23;315(8):762-74. doi: 10.1001/jama.2016.0288
316. Ghanpur R., Santamaria J, Dixon B. Plastic blood gas syringes and measurement error in central venous oxygen saturations. Shock. 2016 Sep;46(3):287-9. doi: 10.1097/SHK.0000000000000622
317. Vogler J., Hart L., Holmes S., Sciarretta J.D., Davis J.M. Rapid Source-Control Laparotomy: Is There a Mortality Benefit in Septic Shock? Surg Infect (Larchmt). 2018 Feb/Mar;19(2):225-229. doi: 10.1089/sur.2017.191
318. Ordoñez C.A., Parra M., Garcia A.F., Rodriguez F. et al. Damage Control Surgery may be a Safe Option for Severe Non Trauma Peritonitis Management: Proposal of a New Decision Making Algorithm. World J Surg. 2021 Apr;45(4):1043-1052. DOI:10.1007/s00268-020-05854-y
319. Демко А. Е., Шляпников С. А., Батыршин И. М., Осипов А. В. и соавт. Применение тактики «Damage control» в лечении пациентов с распространенным перитонитом и септическим шоком. Вестник хирургии. 2021;180 (6): 74–77. DOI: 10.24884/0042-4625-2021-180-6-74-79

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

Бабаев Максим Александрович – д.м.н., главный научный сотрудник отделения реанимации и интенсивной терапии №2 НКЦ 1ГНЦ РФ ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В.Петровского», член Федерации анестезиологов и реаниматологов, г. Москва.

Белоцерковский Борис Зиновьевич – к.м.н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФДПО ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, заведующий ОРИТ№5 ГБУЗ ММКЦ «Коммунарка» Департамента здравоохранения г. Москвы, член Федерации анестезиологов и реаниматологов, г. Москва.

Быков Андрей Олегович – ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГАОУ «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, врач анестезиолог-реаниматолог ГБУЗ ММКЦ «Коммунарка», член Федерации анестезиологов и реаниматологов, г. Москва.

Грицан Алексей Иванович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ИПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, директор КГБОУ ДПО «Красноярский краевой центр медицинского образования», Вице-Президент Федерации анестезиологов и реаниматологов, г. Красноярск

Заболотских Игорь Борисович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, руководитель анестезиолого-реанимационной службы ГБУЗ «Краснодарская краевая больница № 2» Минздрава Краснодарского края (г. Краснодар), главный научный сотрудник ФГБНУ «ФНКЦ реаниматологии и реабилитологии» Минобрнауки России, Первый Вице-Президент Федерации анестезиологов и реаниматологов, г. Краснодар.

Киров Михаил Юрьевич – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, Заслуженный врач РФ, ученый секретарь Федерации анестезиологов и реаниматологов, г. Архангельск. **Ответственный редактор**

Кузьков Всеволод Владимирович – д.м.н., профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, член Федерации анестезиологов и реаниматологов, г. Архангельск.

Ответственный редактор

Кулабухов Владимир Витальевич – к.м.н., президент общественной организации «Российский Сепсис-форум», член Координационного совета Российской некоммерческой организации «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов», ведущий научный сотрудник ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», г. Москва.

Куликов Александр Вениаминович – д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии, трансфузиологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный специалист по анестезиологии и реаниматологии в акушерстве и гинекологии Минздрава Свердловской области, Вице-Президент Ассоциации акушерских анестезиологов и реаниматологов, член правления ФАР, председатель комитета ФАР по вопросам анестезии и интенсивной терапии в акушерстве и гинекологии, г. Екатеринбург.

Купрейчик Василий Леонидович – заместитель главного врача по медицинской части, ГБУЗ «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка», г. Москва.

Ляхин Роман Евгеньевич – д.м.н., профессор кафедры военной анестезиологии и реаниматологии имени Б.С. Уварова ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны России, член Федерации анестезиологов и реаниматологов, г. Санкт-Петербург.

Лебединский Константин Михайлович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии имени В.Л. Ваневского ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, главный научный сотрудник ФГБНУ «ФНКЦ реаниматологии и реабилитологии» Минобрнауки России, Президент общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» (ФАР), г. Санкт-Петербург.

Проценко Денис Николаевич – д.м.н. доцент, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, главный врач ГБУЗ ММКЦ «Коммунарка», главный внештатный анестезиолог-реаниматолог Департамента здравоохранения г. Москвы, член Президиума Федерации анестезиологов и реаниматологов и Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов, г. Москва. **Ответственный редактор**

Рей Сергей Игоревич – к.м.н, старший научный сотрудник ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы», ведущий специалист ГБУЗ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения г. Москвы», член Федерации анестезиологов и реаниматологов, г. Москва

Руднов Владимир Александрович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург.

Смёткин Алексей Анатольевич – к.м.н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, член Федерации анестезиологов и реаниматологов, г. Архангельск.

Сурков Максим Викторович – к.м.н., старший преподаватель кафедры военной анестезиологии и реаниматологии имени Б.С. Уварова ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны РФ, член Федерации анестезиологов и реаниматологов, г. Санкт-Петербург.

Шифман Ефим Муневич – д.м.н., профессор, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, эксперт по анестезиологии и реаниматологии Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения, Президент Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов, Вице-Президент ФАР, член Президиума ФАР, член правления Всемирного общества внутривенной анестезии (SIVA), член правления Московского научного общества анестезиологов-реаниматологов, Заслуженный врач Республики Карелия, г. Москва.

Шляпников Сергей Алексеевич – д.м.н., профессор, руководитель Городского центра по лечению тяжелого сепсиса ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт им. И.И. Джанелидзе», Заслуженный врач РФ, член президиума «Межрегиональной ассоциации по неотложной хирургии», г. Санкт-Петербург.

Щеголев Алексей Валерианович – д.м.н., профессор, начальник кафедры военной анестезиологии и реаниматологии имени Б.С. Уварова ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны РФ, главный анестезиолог-реаниматолог Министерства обороны РФ, главный внештатный специалист по анестезиологии-реаниматологии Комитета по здравоохранению г. Санкт-Петербурга, Заслуженный врач РФ, член Президиума Федерации анестезиологов и реаниматологов, г. Санкт-Петербург.

Ответственный редактор

Ярустовский Михаил Борисович – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заместитель директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, руководитель отделения гравитационной хирургии крови и эндоскопии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева» Минздрава России, член Федерации анестезиологов и реаниматологов, г. Москва.

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

- врач-акушер-гинеколог;
- врач-анестезиолог-реаниматолог;
- врач общей практики (семейный врач);
- врач-оториноларинголог;
- врач скорой медицинской помощи;
- врачи-терапевты;
- врачи-травматологи-ортопеды
- врач-хирург

Сбор материала для формулировки тезисов-рекомендаций (разделы 2, 3, 4, 5 клинической рекомендации) производили, проанализировав релевантные клинические рекомендации, практические руководства и статьи из рецензируемых научных журналов, известные членам рабочей группы. Поиск статей из рецензируемых научных журналов выполняли при помощи запросов на русском языке в системе eLIBRARY.RU, на английском языке — в системах PubMed, Scopus и Google (учет запросов не производили); просматривали заголовки, аннотации и полные тексты (при наличии) для наиболее релевантных записей; при наличии источников различной давности отдавали приоритет более свежим публикациям. Методы, использованные для формулирования рекомендаций — мета-анализ и консенсус экспертов. Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировали. Клинические рекомендации прошли внешнюю экспертизу по методологии AGREE.

Достоверность научных доказательств в поддержку тезисов-рекомендаций оценивали согласно таблицам 1 и 2, а убедительность тезисов-рекомендаций определяли согласно таблице 3 (Приложение № 2 к Требованиям к структуре клинических рекомендаций, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации, утвержденным приказом Минздрава РФ от 28 февраля 2019 г. № 103н), методических рекомендаций по проведению оценки научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России.

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референтным методом или

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

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

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

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

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

Порядок обновления клинических рекомендаций

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию — не реже одного раза в три года, а также при появлении новых данных с

позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённому КР, но не чаще одного раза в 6 месяцев.

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

Приложение 1. Последовательность действий при подозрении на сепсис и СШ вне ОРИТ

Последовательность действий при подозрении НА СЕПСИС И СЕПТИЧЕСКИЙ ШОК вне стационара и вне ОРИТ (ОАР).
Шаг 1. Оценка связи состояния с развитием инфекции по синдрому системного воспалительного ответа (ССВО) <ul style="list-style-type: none">- температура тела выше 38 °С или меньше 36 °С;- частота дыхания 20 вдохов в минуту и более;- тахикардия 90 ударов в минуту и более;- лейкопения менее 4000 в 1 мкл, или лейкоцитоз более 12000 в 1 мкл, или сдвиг лейкоцитарной формулы влево >10%. Пациенты с ≥ 2 из критериев ССВО должны пройти дальнейшее клиническое инструментальное и лабораторное исследование для оценки органной дисфункции и поиска очага инфекции.
Шаг 2. Вне стационара и вне ОРИТ. Скрининг вероятности сепсиса с помощью шкалы quick SOFA (qSOFA, (Приложение 12)) или шкалы NEWS 2 (National Early Warning Score (Приложение 13))
Шаг 3. При наличии очага инфекции и оценке состояния по шкале qSOFA ≥ 2 баллов или по шкале NEWS 2 более 5 баллов (или один из параметров = 3 балла) <ul style="list-style-type: none">- вне стационара – госпитализация в медицинскую организацию,- в любом профильном отделении стационара – консультация врачом-анестезиологом-реаниматологом
Шаг 4. При подтверждении подозрения на связь органичных нарушений с наличием явного или предполагаемого очага инфекции госпитализация в ОРИТ
Шаг 5. Продолжение скрининга сепсиса и СШ по алгоритму (Приложение 2)

Последовательность действий при подозрении на сепсис и СШ в ОРИТ
Шаг 1. Оценка связи состояния с развитием инфекции по синдрому системного воспалительного ответа (ССВО) <ul style="list-style-type: none">- температура тела выше 38 °С или меньше 36 °С;- частота дыхания 20 вдохов в минуту и более;- тахикардия 90 ударов в минуту и более;- лейкопения менее 4000 в 1 мкл, или лейкоцитоз более 12000 в 1 мкл, или сдвиг лейкоцитарной формулы влево >10%. Пациенты с ≥ 2 из критериев ССВО должны пройти дальнейшее клиническое инструментальное и лабораторное исследование для оценки органной дисфункции и поиска очага инфекции.
Шаг 2. Оценка клинических показателей: Оценка системы дыхания: <ul style="list-style-type: none">- Частота дыхания- Пульсоксиметрия Оценка системы кровообращения <ul style="list-style-type: none">- Частота сердечных сокращений, артериальное давление- Состояние кожных покровов (температура, цвет, симптом белого пятна, пятнистость)
Шаг 3. Лабораторный скрининг <ul style="list-style-type: none">- Газовый состав крови и КОС- Лактат артериальной крови- Общий анализ крови с обязательной оценкой: Лейкоциты, Тромбоциты- Билирубин- Креатинин- Прокальцитонин- С-реактивный белок
Шаг 4. Оценка органной дисфункции по SOFA
Шаг 5. Диагностика сепсиса по критериям: Ухудшение состояния пациента, обусловленное развитием инфекции, с увеличением значения по шкале SOFA на 2 балла и более свидетельствует о прогрессировании органной дисфункции и является основанием для установления диагноза сепсис. В истории болезни должно быть отмечено время установления диагноза.
Шаг 6. Диагностика СШ по критериям: <ul style="list-style-type: none">- использование вазопрессоров (норэпинефрина, эпинефрина) для поддержания среднего артериального давления ≥ 65 мм рт. ст. в сочетании с лактатом крови более 2 ммоль/л, несмотря на восполнение дефицита объема циркулирующей крови. В истории болезни должно быть отмечено время установления диагноза.

Шаг 1. Выполнение диагностического алгоритма в ОРИТ, если он не был выполнен (приложение)
Шаг 2. Следует провести не менее двух заборов проб крови, взятых из вен разных верхних конечностей, с интервалом 30 минут для бактериологического исследования крови (до начала антибактериальной терапии, если это невозможно, то перед введением очередной дозы антибиотика) +/- предполагаемого очага инфекции (мокрота, +/-моча, +/-спинномозговая жидкость, +/-плевральный выпот, +/-пунктат и др.)
Шаг 3. Следует обеспечить венозный доступ и начать инфузионную и вазопрессорную терапию (при этом инфузионные среды и вазопрессорные препараты могут вводиться в периферический венозный катетер, не откладывая начало введения вследствие установки центрального венозного катетера)
Шаг 4. Необходимо как можно раньше (в течение первого часа с момента постановки диагноза) инициировать (продолжить) терапию антибактериальными лекарственными препаратами и/или противогрибковыми лекарственными препаратами и/или противовирусными лекарственными препаратами (при СШ, в зависимости от медицинских показаний и при отсутствии медицинских противопоказаний).
Шаг 5. Поиск вероятного источника сепсиса с использованием методов визуализации <ul style="list-style-type: none">- Голова, шея (менингит, менингоэнцефалит, абсцесс мозга, синусит, флегмона шеи/нисходящий медиастинит).- Грудная полость (пневмония, эмпиема плевры, медиастинит, инфекционный эндокардит)- Брюшная полость (перфорация ЖКТ/перитонит, абсцесс, холецистит/холангит)- Забрюшинное пространство (инфицированный панкреонекроз, псоит)- Уроинфекция (пиелонефрит, обструктивные инфекции мочевыводящих путей)- Кожа и мягкие ткани (некротические инфекции кожи и мягких тканей, эпидурит, флегмона, абсцесс)
Шаг 6. При наличии возможности установить инвазивный мониторинг АД и/или использовать другой метод инвазивного мониторинга центральной гемодинамики (методы термодилуции)
Шаг 7. При подтверждении диагноза сепсиса или невозможности его исключения проведение интенсивной терапии по алгоритму (Приложение 4)
Шаг 8. Исключение других причин развития критического состояния (при отсутствии очевидных данных за наличие очага инфекции)
Шаг 9. Динамическое наблюдение: повторный скрининг на сепсис, СШ, оценка эффективности проводимой терапии через 3 часа (АД, газовый состав крови, лактат)

<p>Выполнение мероприятий в пределах одного часа после установления диагноза СШ (приложение)</p>
<p>Поддержание газообмена в легких:</p> <p>При необходимости поддержания проходимости дыхательных путей – интубация трахеи</p> <p>При острой дыхательной недостаточности использовать пошаговый подход в выборе методов респираторной терапии</p> <p>Поддержание кровообращения:</p> <p>Стартовая инфузионная терапия: растворы кристаллоидов, рекомендуется отдавать предпочтение сбалансированным растворам.</p> <p>Норэпинефрин – препарат выбора 1-й линии: доза должна соответствовать поддержанию начального целевого среднего артериального давления на уровне 65 мм рт. ст. При неэффективности терапии как можно раньше использовать концепцию «мультимодальной» вазопрессорной поддержки и использовать в качестве препарата второй линии эпинефрин для поддержания целевого уровня АД.</p> <p>При присоединении сердечной дисфункции со стойкой гипоперфузией, несмотря на адекватные объем циркулирующей крови, перейти на комбинацию норэпинефрина с добутамином либо только на эпинефрин.</p> <p>Через 3 часа выполнить переоценку состояния (АД, газовый состав крови, лактат) и, при неэффективности интенсивной терапии и невозможности достижения целевых уровней среднего артериального давления 65 мм рт. ст., расценить течение СШ как рефрактерное и использовать глюкокортикостероиды (гидрокортизон 200 мг/сут).</p> <p>Трансфузия источника эритроцитов (эритроцитарная взвесь или эритроцитарная масса) при снижении гемоглобина менее 70 г/л (при остром коронарном синдроме, острой церебральной патологии и кровотечении порог для трансфузии – концентрация гемоглобина <90 г/л)</p>
<p>Антимикробная терапия:</p> <p>Выбор стартового эмпирического режима терапии необходимо проводить с учетом вероятного спектра возбудителей (в зависимости от локализации очага инфекции) и наличия факторов риска полирезистентных возбудителей (Приложение 7)</p> <p>Пациенту с СШ и высоким риском развития микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью для назначения эмпирической АМТ рекомендуется использовать комбинацию двух противомикробных препаратов, активных в отношении грамотрицательной флоры</p>
<p>Устранение источника сепсиса:</p> <p>Выявление или исключение конкретного анатомического диагноза инфекции, требующего экстренного контроля источника</p> <p>Выполнение необходимых хирургических вмешательств не позднее 12 часов от момента идентификации источника инфекции и начала комплексной интенсивной терапии</p>
<p>Поддержка функции других органов и систем</p> <p>Функция почек:</p> <ul style="list-style-type: none">– рассмотреть целесообразность применения методов экстракорпоральной гемокорреции для уменьшения выраженности воспалительного ответа и интоксикации и использовать заместительную почечную терапию при наличии

показаний

Профилактика венозной тромбоэмболии: низкомолекулярные гепарины

Профилактика стрессовых язв: ингибиторы протонной помпы или антагонисты H₂-рецепторов

Контроль гипергликемии: инсулинотерапия при уровне глюкозы ≥ 10 ммоль/л с целевым диапазоном глюкозы 8-10 ммоль/л

Исключение других причин развития критического состояния (при отсутствии очевидных данных за наличие очага инфекции)

Динамическое наблюдение: повторный скрининг на сепсис, СШ, оценка эффективности проводимой терапии через 6 часов (АД, газовый состав крови, лактат, SOFA)

Целевые параметры основных систем, которые рекомендуется достичь в первые 6 часов терапии:

- среднее артериальное давление ≥ 65 мм рт. ст.;
- темп диуреза $\geq 0,5$ мл/кг за час;
- нормализация артериальной оксигенации ($PaO_2 \geq 60$ мм рт. ст. или $SpO_2 > 90\%$) и центральной венозной сатурации ($ScvO_2$ более 70% при отсутствии гипоксемии или (и) тяжелой анемии);
- снижение уровня лактата

Приложение 5. Факторы риска резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам

Факторы риска инфекции, вызванных энтеробактериями продуцентами БЛРС:

- госпитализация в течение предшествующих 3 месяцев или текущая госпитализация;
- прием антибиотиков (цефалоспорины III-IV поколения, фторхинолоны) по любому поводу в течение предшествующих 3 месяцев;
- пребывание в учреждениях длительного ухода (дом престарелых, дом ребенка, хоспис);
- гемодиализ;
- коморбидность: сахарный диабет, цирроз печени, хроническая болезнь почек;

Факторы риска инфекций, вызванных метициллин-резистентным золотистым стафилококком (*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* – MRSA):

- высокая распространенность MRSA в отделении, где находится пациент;
- предшествующая (в течение 3 месяцев) госпитализация с выполнением хирургических вмешательств и инвазивных процедур (особенно с имплантацией искусственных материалов и/или устройств);
- прием антибиотиков широкого спектра (фторхинолоны, в меньшей степени цефалоспорины III–IV поколения) по любому поводу в течение предшествующих 3 месяцев;
- наличие внутрисосудистого катетера;
- назальное носительство MRSA;
- внутривенная наркомания;
- наличие трофических язв или пролежней.

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

- длительное нахождение в ОПИТ;
- предшествующая терапия цефалоспоридами, фторхинолонами и карбапенемами
- ИВЛ более 4 суток;
- стернотомия;
- наличие бронхоэктазов, муковисцидоза;
- наличие уретрального катетера.

Факторы риска инфекций, вызванных карбапенеморезистентными энтеробактериями:

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

Факторы риска развития инвазивного кандидоза

- внутривенный катетер,
- хирургическое вмешательство на органах брюшной полости,
- полное парентеральное питание,
- применение глюкокортикоидов или иммуносупрессантов.

Приложение 6. Карта определения типа инфекции и риска резистентности

1. Диагноз или предполагаемый диагноз*, подтверждающий бактериальную инфекцию:	ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТИПА ИНФЕКЦИИ И РИСКА РЕЗИСТЕНТНОСТИ**				
	Факторы риска	внебольничная		госпитальная (≥48 часов в стационаре)***	
2. SOFA (балл)	АБТ курсом более 24 часов	<input type="checkbox"/> не было в последние 3 мес.	<input type="checkbox"/> была в последние 3 мес. (указать группу препаратов) _____	<input type="checkbox"/> карбапенемы не более 3 суток или другие группы (указать группу препаратов) _____	<input type="checkbox"/> карбапенемы более 3 сут.
3. Клинико-лабораторные данные 1) t тела (максимум за сутки) _____ °C	Госпитализации в последние 3 месяца, в т.ч. учреждения длительного ухода	<input type="checkbox"/> не было	<input type="checkbox"/> были		
2) Лейкоцитоз: <input type="checkbox"/> да, _____ x 10 ⁹ /л <input type="checkbox"/> палочкоядерный сдвиг _____ % <input type="checkbox"/> прием ГКС	Пребывание в ОРИТ			<input type="checkbox"/> 0-5 сут. без ИВЛ <input type="checkbox"/> 0-3 сут. с ИВЛ	<input type="checkbox"/> >5 сут. без ИВЛ <input type="checkbox"/> >3 сут. с ИВЛ; длит-ть ИВЛ _____ сут.
3) повышение СРБ: <input type="checkbox"/> да, _____ мг/л <input type="checkbox"/> применение БАТ	Оперативные вмешательства и/или инвазивные манипуляции	<input type="checkbox"/> не было	<input type="checkbox"/> были	не было	<input type="checkbox"/> были
4) Прокальцитонин: <input type="checkbox"/> <0,5 нг/мл <input type="checkbox"/> ≥0,5 нг/мл <input type="checkbox"/> ≥1 нг/мл	Характер инфекции:	Внебольничная без риска резистентности	Внебольничная, риск резистентности	Госпитальная, низкий риск резистентности к карбапенемам	Госпитальная, высокий риск резистентности к карбапенемам
* При назначении АБТ по предполагаемому диагнозу в течение последующих 24 часов необходимо либо подтвердить диагноз, либо отменить АБТ	Тип инфекции	I	II	III-a	III-b
Факторы риска стафилококковой инфекции (MSSA/MRSA)					
<input type="checkbox"/> в/в наркомания <input type="checkbox"/> программный диализ <input type="checkbox"/> деструктивная пневмония					
СОПУТСТВУЮЩИЕ СОСТОЯНИЯ					
<input type="checkbox"/> Беременность: <input type="checkbox"/> I триместр <input type="checkbox"/> II триместр <input type="checkbox"/> III триместр					
Выделение Candida из крови, ликвора, перитонеальной жидкости (полученной интраоперационно) и др. стерильных в норме жидкостей или при наличии совокупности факторов риска из всех трех столбцов					
<input type="checkbox"/> Острое почечное повреждениеКреатинин: <input type="checkbox"/> рост на ≥ 0,3 мг/дл (≥ 26,5 мкмоль/л) в течение 48 часов <input type="checkbox"/> рост ≥ 1,5 раза по сравнению с исходным уровнем (нормой) <input type="checkbox"/> Диурез < 0,5 мл/кг/час за 6 ч.		<input type="checkbox"/> отсутствие клинического эффекта на фоне адекватной АБТ при санированном очаге инфекции	<input type="checkbox"/> колонизация +Candida spp в 2 и более локусах	не менее 2 из следующих факторов риска + <input type="checkbox"/> в/в катетер <input type="checkbox"/> лапаротомия <input type="checkbox"/> полное парентеральное питание <input type="checkbox"/> длительное применение ГКС или иммуносупрессоров	
<input type="checkbox"/> Печеночная недостаточность (по Чайлд-Пью): <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/> C					
** Тип инфекции определяется по крайнему правому столбцу, в котором отмечен хотя бы один фактор риска *** Факторы риска определяются для текущей госпитализации					

«__» ____ 20__ г

врач (ФИО, подпись) _____

Зав. отд. (ФИО, подпись) _____

Приложение 7. Назначение эмпирической антимикробной терапии

	Внебольничная инфекция (возникла не позднее 48 ч. от момента госпитализации)		Госпитальная инфекция (возникла через 48 ч. в стационаре)	
	I тип	II тип	III-а тип	III-б тип
Сепсис	<p>Антистрептококковый цефалоспориин III поколения:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Цефотаксим 2 г 3-4 р/сут (до 12 г при инфекциях ЦНС) в/в или - Цефтриаксон 2 г 1-2 р/сут в/в <p style="text-align: center;"><i>+/-</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Метронидазол 500 мг 3-4 р/сут в/в или - Клиндамицин 600 мг 3-4 р/сут в/в <p style="text-align: center;"><i>или</i></p> <p>Ингибиторозащищенный пенициллин:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Амоксициллин/клавуланат 1,2 г 3-4 р/сут в/в или - Ампициллин/сульбактам 3 г 3-4 р/сут в/в <p style="text-align: center;"><i>или</i></p> <p>Антипневмококковый фторхинолон:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Левифлоксацин 500 мг 2 р/сут в/в или - Моксифлоксацин 400 мг 1 р/сут в/в 	<p>Ингибиторозащищенный бета-лактамм широкого спектра:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Пиперациллин/тазобактам 4,5 г 3-4 р/сут в/в или - Цефоперазон/сульбактам 2-4 г 2 р/сут в/в или - Цефепим/сульбактам 2-4 г 2 р/сут в/в или - Цефотаксим/сульбактам 1,5 г - 3 г 3-4 р/сут в/в или - Цефтриаксон/сульбактам 1,5 г - 3 г 1-2 р/сут в/в <p style="text-align: center;"><i>или</i></p> <p>Карбапенем I группы:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Эртапенем 1 г 1 р/сут в/в <p style="text-align: center;"><i>или</i></p> <p>Тигециклин первая доза 100мг, затем 50мг 2 р/сут в/в</p>	<p>Карбапенем I группы:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Меропенем 1 г 3 р/сут в/в или - Биापенем 0,6 г 2 р/сут в/в или - Эртапенем 1 г 1 р/сут в/в <p style="text-align: center;"><i>или</i></p> <p>Ингибиторозащищенный бета-лактамм широкого спектра:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Пиперациллин/тазобактам 4,5 г 3-4 р/сут в/в или - Цефоперазон/сульбактам 2-4 г 2 р/сут в/в или - Цефепим/сульбактам 2-4 г 2 р/сут в/в <p style="text-align: center;"><i>и/или</i></p> <p>Тигециклин первая доза 100 мг, затем 50 мг 2 р/сут в/в</p>	<p>Карбапенем II группы:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Имипенем/циластатин 1 г 3-4 р/сут в/в или - Меропенем 1-2 г 3 р/сут (3 часовая инфузия) в/в или - Дорипенем 500 мг - 1 г 3 р/сут (4-часовая инфузия) в/в или - Биापенем 600 мг 2 р/сут (инфузия от 60 минут) <p style="text-align: center;"><i>или</i></p> <p>Ингибиторозащищенный бета-лактамм широкого спектра:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Пиперациллин/тазобактам 4,5г 3-4 р/сут в/в или - Цефоперазон/сульбактам 2-4 г 2 р/сут в/в или - Цефепим/сульбактам 2-4 г 2 р/сут в/в или - Цефтазидим/авибактам 2,5 г 3 р/сут в/в или - Цефтолозан/тазобактам 1,5г 3 р/сут в/в <p style="text-align: center;"><i>или</i></p> <p>Антисинегнойный цефалоспориин III-IV поколения:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Цефтазидим 2 г 3 р/сут в/в или - Цефепим 2 г 2-3 р/сут⁸ в/в <p style="text-align: center;"><i>и/или</i></p> <p>Тигециклин первая доза 100 мг, затем 50 мг 2 р/сут в/в</p>

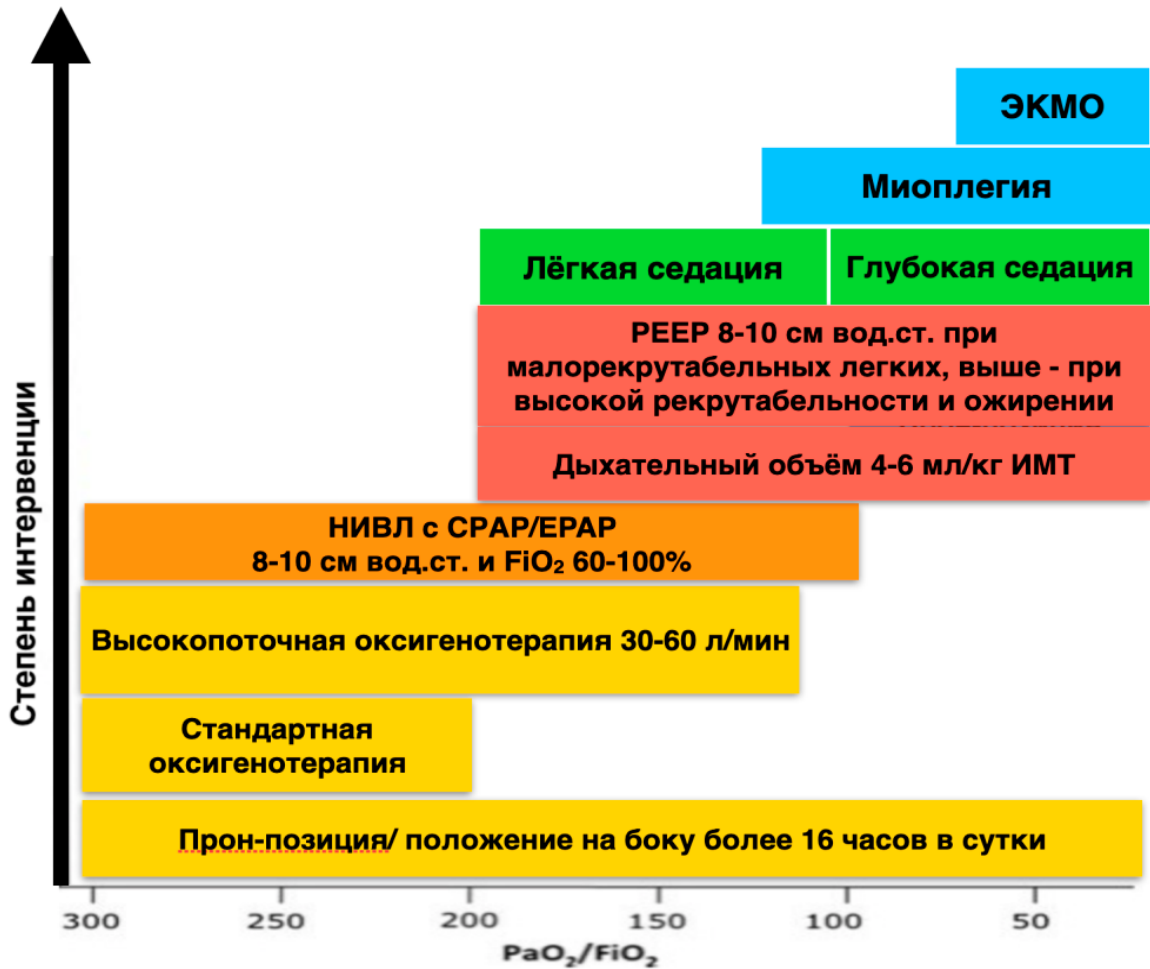
Пневмония	- Амоксициллин/клавуланат 1000/200 мг х 3 раза в сутки в/в с последующим переходом на прием per os	При отсутствии госпитализации в анамнезе: - Левофлоксацин 500 мг 2 раза в сутки в/в При наличии госпитализации в анамнезе: - Эртапенем 1 г х 1 раз в сутки в/в	- Меропенем 1 г 3 р/сут в/в или - Биापенем 0,6 г 2-3 р/сут в/в или - Эртапенем 1 г х 1 раз в сутки в/в или - Ингибиторозащищенный бета-лактама широкого спектра: - Пиперациллин/тазобактам 4,5 г 3-4 р/сут в/в или - Цефоперазон/сульбактам 2-4 г 2 р/сут в/в или - Цефепим/сульбактам 2-4 г 2 р/сут в/в	- Меропенем 2 г нагрузочная доза болюсно, затем 2 г х 3 раза в сутки в виде продленной инфузии или - Биапенем 0,6 г 2-3 р/сут в виде продленной инфузии + - Полимиксин 2,5 мг/кг/сутки в 2 введения в/в или - Колистиметат натрия 9 млн ЕД нагрузочная доза, затем 3 млн ЕД х 3 р/сут в/в +/- - Тигециклин 200 мг нагрузочная доза, через 12 часов и далее каждые 12 часов по 100 мг <i>(комбинируются два или более антибиотика, в зависимости от предполагаемой резистентности и профиля безопасности препаратов)</i>
Инфекция МВП	- Амоксициллин/клавуланат 1000/200 мг х 3 раза в сутки в/в с последующим переходом на прием per os	- Амикацин 15 мг/кг х 1 раз в сутки в/в	- Меропенем 1 г 3 р/сут в/в или - Биапенем 0,6 г 2-3 р/сут в/в или - Эртапенем 1 г х 1 раз в сутки в/в или - Ингибиторозащищенный бета-лактама широкого спектра: - Пиперациллин/тазобактам 4,5 г 3-4 р/сут в/в или - Цефоперазон/сульбактам 2-4 г 2 р/сут в/в или - Цефепим/сульбактам 2-4 г 2 р/сут в/в	При наличии данных о карбапенемазах - ОХА-48, КРС – цефтазидим / авибактам 2000 / 500 мг х 3 раза в сутки - NDM +/- ОХА-48, КРС – цефтазидим / авибактам 2000 / 500 мг х 3 раза в сутки + Азтреонам 2 г х 4 раза в сутки в/в При неисключенном Acinetobacter + - Полимиксин 2,5 мг/кг/сутки в 2 введения в/в или - Колистиметат натрия 9 млн ЕД нагрузочная доза, затем 3 млн ЕД х 3 р/сут в/в
Инфекция кожи, мягких тканей	- Цефазолин 2 г х 3 раза в сутки в/в - при рожистом воспалении Амоксициллин/клавуланат 1000/200 мг х 3 раза в сутки в/в с последующим переходом на прием per os	- Эртапенем 1 г х 1 раз в сутки в/в + - Линезолид 600 мг х 2 раза в сутки в/в	- Меропенем 1 г 3 р/сут в/в или - Биапенем 0,6 г 2-3 р/сут в/в или - Эртапенем 1 г х 1 раз в сутки в/в или - Ингибиторозащищенный бета-лактама широкого спектра: - Пиперациллин/тазобактам 4,5 г 3-4 р/сут в/в или - Цефоперазон/сульбактам 2-4 г 2 р/сут в/в или - Цефепим/сульбактам 2-4 г 2 р/сут в/в + - Линезолид 600 мг х 2 раза в сутки в/в	При наличии данных о карбапенемазах - ОХА-48, КРС – цефтазидим / авибактам 2000 / 500 мг х 3 раза в сутки - NDM +/- ОХА-48, КРС – цефтазидим / авибактам 2000 / 500 мг х 3 раза в сутки + Азтреонам 2 г х 4 раза в сутки в/в При неисключенном Acinetobacter + - Полимиксин 2,5 мг/кг/сутки в 2 введения в/в или - Колистиметат натрия 9 млн ЕД нагрузочная доза, затем 3 млн ЕД х 3 р/сут в/в

образцы биоматериала берутся в соответствии с локализацией инфекции, перед введением первой дозы антибиотика или перед введением очередной дозы антибиотика, если АБТ уже проводится. При септическом шоке эмпирически назначается два антибиотика для грамотрицательной флоры. МВП - мочевыводящие пути.

При наличии риска MRSA к любой из схем добавляется линезолид 600 мг х 2 раза в сутки в/в кап. или ванкомицин 1 г х 2 раза в сутки в/в кап.

При наличии риска инвазивного кандидоза: если состояние пациента стабильное, не было предшествующего применения азолов: флуконазол нагрузочная доза 800 мг, затем по 400 мг х 1 раз в сутки в/в; если состояние пациента нестабильное, предшествующее применение азолов или выявление Candida nonalbicans: Эхинокардин: - Анидулафунгин в первые сутки 200 мг, затем 100 мг 1 р/сут в/в или -Каспофунгин в первые сутки 70 мг, затем 50 мг 1 р/сут в/в или -Микафунгин 100 мг 1 р/сут в/в

Приложение 8. Пошаговый подход в выборе методов респираторной терапии



Виды операций при сепсисе:

- дренирование гнойных полостей;
- удаление очагов инфекционного некроза;
- удаление внутренних источников контаминации.

Удаление внутренних источников контаминации:

- колонизированных имплантатов;
- искусственных клапанов сердца;
- сосудистых/суставных протезов;
- инородных тел, временно с лечебной целью введенных в ткани или внутренние среды организма (трубчатых дренажей и катетеров);
- удаление/проксимальное отключение (отведение) потока содержимого дефектов полых органов, рассматриваемых в качестве источников инфицирования.

Дренирование абсцесса:

- создание постоянного оттока жидкого содержимого из ограниченной гнойной полости.

Удаление очагов инфекционного некроза:

- удаление некротически измененных тканей необходимо выполнять в ходе полноценного вскрытия очага деструкции;
- при наличии признаков некроза необходимо выполнить иссечение (некрэктомию) явных очагов некротизированных тканей;
- если до операции нет явных признаков инфицирования, то необходимо придерживаться выжидательной тактики с постоянным динамическим контролем;
- при нарастании местных и общих признаков инфицирования необходимо принять активную хирургическую тактику;
- при наличии риска (повреждение магистральных сосудов, нервов и т.д.) удаления хирургическим путем некротических тканей возможно использование гидрофильных повязок или препаратов, содержащих ферменты;

Удаление инородных тел:

- подлежат удалению инородные тела, которые поддерживают инфекционный процесс;
- при перфорации полого органа происходит постоянная контаминация микробами брюшной полости, это требует контроля и устранения источника перитонита (аппендэктомия, холецистэктомия, резекция кишки, ушивание перфорации и т.д.), а также дренирования брюшной полости;
- при отсутствии условий радикального устранения источника перитонита (тяжелое состояние пациента, общие противопоказания к выполнению обширной по объему операции) оптимальным является ее сокращенный вариант [317].

Завершение операции:

- одномоментный метод лечения;
- этапный метод лечения.

Этапный метод лечения подразумевает программированную лапаросанацию с целью контроля источника перитонита и его регресса.

Программированная санация брюшной полости.

Показания:

- распространенный фибринозно-гнойный/каловый перитонит с органной дисфункцией по SOFA > 6 [318, 319];
- невозможность одномоментной ликвидации источника перитонита;
- нагноение операционной раны, не позволяющее закрыть дефект передней брюшной стенки;
- синдром внутрибрюшной гипертензии;
- инфицированный панкреонекроз с симптомами сепсиса.

Некрэктомия показана:

- при гнойно-воспалительных заболеваниях мягких тканей;
- инфицированных посттравматических ранах.

Подготовка к операции и обезболивание:

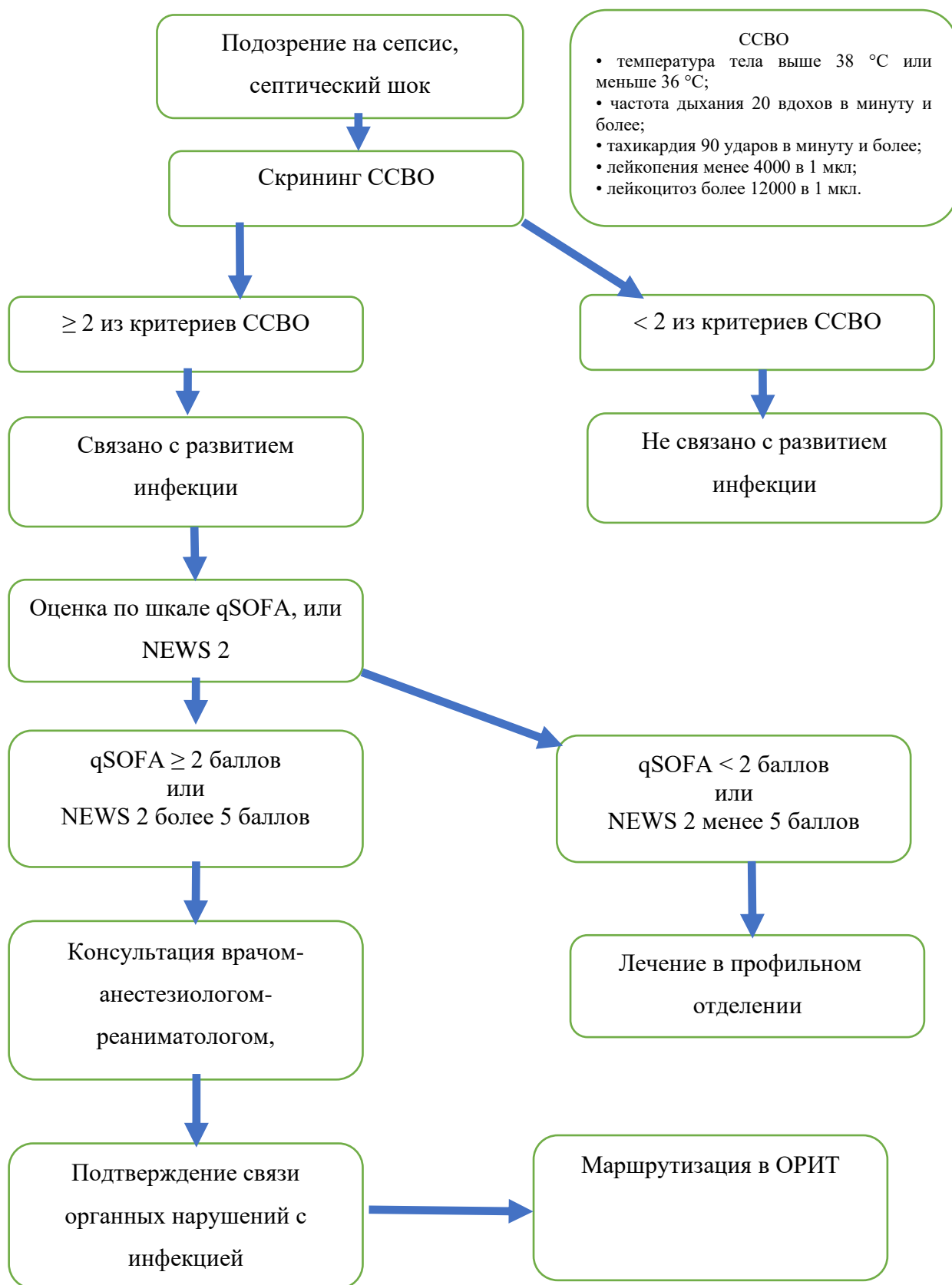
- хирургическому вмешательству обязательно предшествует активная интенсивная терапия по улучшению витальных функций органов и систем пациента, что снизит риск летальных исходов во время анестезии и операции;
- предоперационная подготовка проводится в течение не более 2–4 часов с целью стабилизации состояния: нормализации гемодинамики, коррекции имеющихся электролитных нарушений, уровня гликемии, нарушений свертывающей системы;
- во время подготовки по показаниям проводить необходимое дообследование;
- неэффективность подготовки в течение 2–4 часов не является противопоказанием для экстренной операции;
- анестезия: местная анестезия, общее обезболивание;
- регионарная анестезия (эпидуральная и спинальная) при СШ противопоказана;
- в послеоперационном периоде обезболивание проводится ненаркотическими и наркотическими анальгетиками (при отсутствии противопоказаний);
- эпидуральная анальгезия с целью послеоперационного обезболивания, для планируемого частого обезболивания или с целью восстановления моторики кишечника может проводиться только после полной санации источника инфекции и при эффективности антибактериальной терапии, при стабилизации кровообращения и при отсутствии других противопоказаний.

Приложение 10. Показания к началу заместительной почечной терапии.

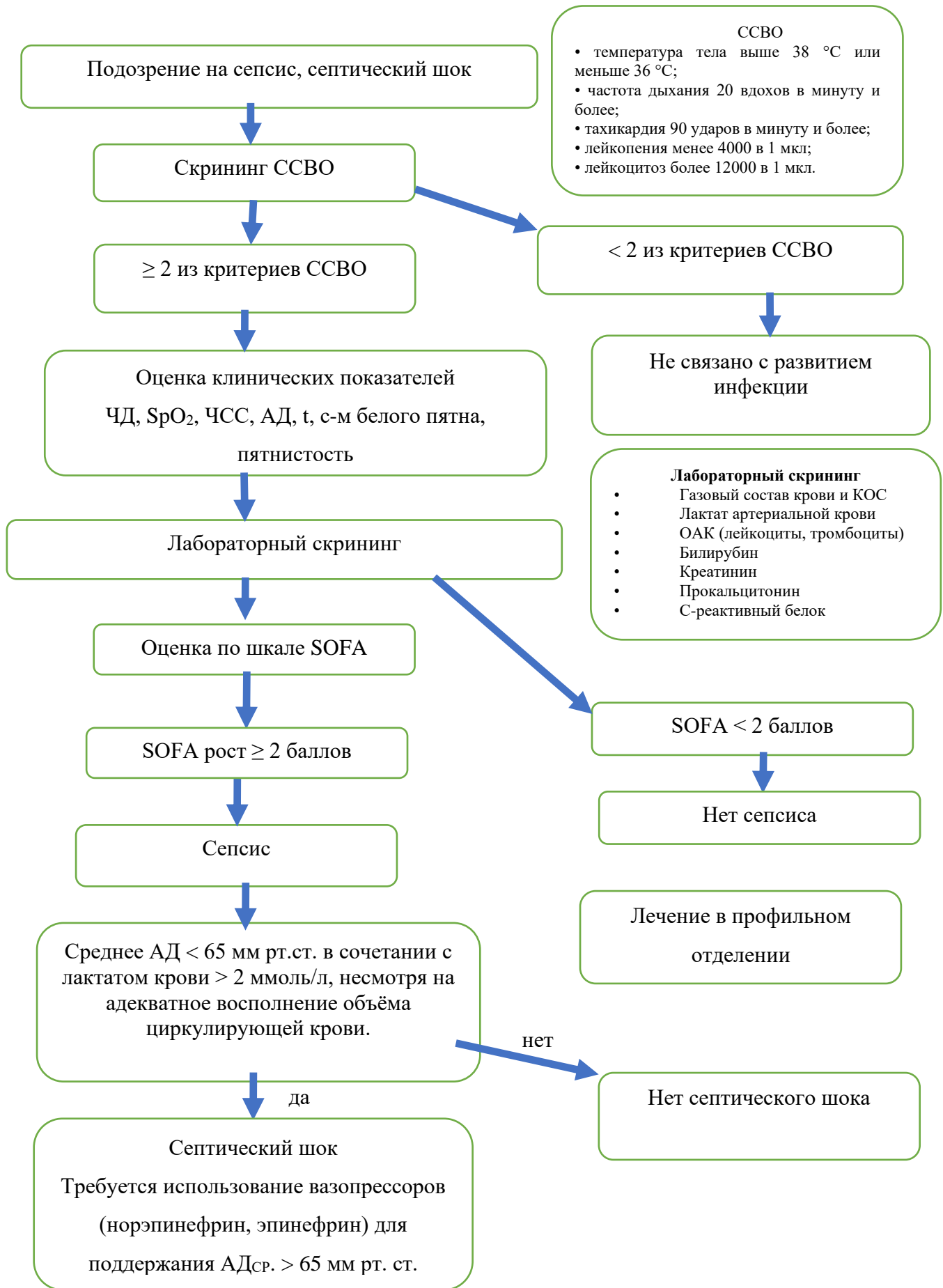
Абсолютные показания к началу ЗПТ	
Категория	Характеристика
Гиперкалиемия	$\geq 6,5$ ммоль/л и/или изменения на ЭКГ
Выраженная гипергидратация	Рефрактерный отек легких у пациентов с ОПП
Азотемия	Уровень мочевины в плазме ≥ 36 ммоль/л
Ацидоз	$\text{pH} \leq 7,15$ вследствие ОПП
Олигоанурия	Диурез < 200 мл за 12 часов или анурия
Относительные показания к началу ЗПТ	
1 и 2 стадия ОПП у пациентов с СШ для поддержания водно-электролитного и кислотно-основного равновесия, использование нутритивной поддержки без ограничения объема, коррекция ССВО, гиперкатаболизма, нарушений терморегуляции.	

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

Алгоритм 1. Алгоритм действий при подозрении на сепсис и септический шок вне ОРИТ



Алгоритм 2. Алгоритм действий при подозрении на сепсис и септический шок в ОРИТ



Приложение В. Информация для пациента

Сепсис и септический шок (информация для пациента)

Сепсис – это потенциально опасное для жизни состояние, вызванное реакцией организма на инфекцию. Организм выделяет химические вещества в кровь для борьбы с инфекцией. Сепсис возникает, когда реакция организма на эти химические вещества нарушается, вызывая изменения, которые могут нарушить функцию многих органов. Если сепсис переходит в септический шок, артериальное давление резко падает – это может привести к смерти.

Сепсис – это угрожающее состояние. Своевременное распознавание и лечение спасает жизнь!

Во всем мире от сепсиса и септического шока ежегодно умирают примерно 11 миллионов человек. Это третья по частоте причина смерти после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. В 2017 году Всемирная организация здравоохранения объявила сепсис глобальной угрозой. Сепсис и септический шок вызывают инфекции и могут случиться с кем угодно. Сепсис наиболее распространен и наиболее опасен для следующих категорий:

- Пожилых людей.
- Беременных женщин.
- Детей младше 1 года.
- Людей с хроническими заболеваниями, такими как сахарный диабет, заболевания почек, легких или рак.
- Людей с ослабленной иммунной системой.

На ранних стадиях сепсис и септический шок лечат с помощью антибиотиков, введения жидкости и препаратов, повышающих шансы на выживание.

Признаки и симптомы сепсиса

Для постановки диагноза сепсис у вас должна быть вероятная или подтвержденная инфекция и хотя бы два из следующих признаков:

- Изменение психического статуса
- Систолическое давление меньше 100 миллиметров ртутного столба
- Частота дыхания выше или равна 22 вдохам в минуту

Признаки и симптомы септического шока

Сепсис может прогрессировать до септического шока, когда происходят определенные изменения в системе кровообращения и клетках организма, которые нарушают доставку

кислорода и других веществ к тканям. Септический шок чаще вызывает смерть, чем сепсис. Для постановки диагноза септического шока у вас должна быть вероятная или подтвержденная инфекция, а также оба следующих фактора:

- Потребность в специальных лекарствах для поддержания артериального давления.
- Высокий уровень молочной кислоты в вашей крови (лактат). Наличие слишком большого количества молочной кислоты в крови означает, что ваши клетки не используют кислород должным образом.

Когда обратиться к врачу

Чаще всего сепсис встречается у пациентов, которые госпитализированы или недавно были госпитализированы. Пациенты в отделении интенсивной терапии особенно уязвимы для развития инфекций, которые могут привести к сепсису. Если у вас появятся признаки и симптомы сепсиса после операции или после госпитализации, немедленно обратитесь за медицинской помощью.

Причины сепсиса

Причиной сепсиса может быть любой тип инфекции — бактериальная, вирусная или грибковая, но бактериальная наиболее вероятна:

- Пневмония.
- Инфекция пищеварительной системы (желудок и толстая кишка)
- Инфекция почек, мочевого пузыря и других структур, входящих в состав мочевыделительной системы.
- Гематогенная инфекция (инфекция кровотока).

Факторы риска

Сепсис и септический шок чаще встречаются у следующих групп пациентов:

- В очень молодом возрасте.
- В старости.
- С ослабленной иммунной системой.
- При сахарном диабете или циррозе печени.
- При частых госпитализациях.
- При ранах или травмах, ожогах.
- При использовании инвазивных устройств, таких как внутривенные катетеры или дыхательные трубки.

- У пациентов, ранее получавших антибиотики или кортикостероиды.

Осложнения при сепсисе

Стремительное развитие септического шока вызывает тяжелую недостаточность жизненно важных органов, таких как головной мозг, сердце, почки, печень. При прогрессировании септического шока и нарушении свертываемости крови увеличивается риск образования тромбов в руках, ногах и внутренних органах, вплоть до необратимых изменений, которые могут потребовать даже ампутации части конечности. С другой стороны, могут возникать тяжелые угрожающие жизни кровотечения. Септический шок также оказывает негативное воздействие на головной мозг и функцию сердца, что в конечном счете может вызвать тяжелые когнитивные расстройства и инфаркт миокарда, которые требуют длительных сроков восстановления. Учитывая высокую степень тяжести и поражение органов, смертность при септическом шоке по общемировым данным достигает 60%. Кроме того, даже при благоприятном исходе высока вероятность отдаленных осложнений в период восстановления организма. Общемировые наблюдения свидетельствуют о том, что рецидив септического шока и необходимость повторной госпитализации возникают примерно у 40% выживших в течение первых трех месяцев после выписки.

Диагностика сепсиса

Врачи часто проводят несколько лабораторных тестов, чтобы попытаться определить основную инфекцию.

Анализ крови

Образцы крови проверяются на:

- Признаки заражения
- Проблемы со свертываемостью
- Нарушение функции печени или почек
- Нарушение снабжения кислородом
- Электролитный дисбаланс

Другие лабораторные исследования

В зависимости от ваших симптомов ваш врач может также провести тестирование одной или нескольких из следующих биологических жидкостей:

- **Моча.** Если ваш врач подозревает, что у вас инфекция мочевыводящих путей, он (она) может проверить вашу мочу на наличие лабораторных признаков бактериальной инфекции.
- **Раневые выделения.** Если у вас есть рана, которая кажется инфицированной, тестирование образца секрета раны может помочь определить, какой тип антибиотика может работать лучше всего.
- **Респираторные выделения.** Если вы кашляете слизью (мокротой), ее можно проверить, чтобы определить, какой микроб вызывает инфекцию.

Визуализация

Если место заражения неочевидно, ваш врач направит вас на одно из следующих исследований:

- **Рентгеновский.** Рентгеновские снимки для визуализации проблем в легких.
- **Компьютерная томография (КТ).** Инфекции брюшной полости или поджелудочной железы легче увидеть при компьютерной томографии. Эта технология работы рентгеновскими лучам под разными углами и их комбинации для получения изображения поперечных срезов внутренних структур вашего тела.
- **Ультразвук.** Эта технология использует звуковые волны для получения изображений в реальном времени на видеомониторе. Ультразвук может быть особенно полезен для проверки на инфекции желчного пузыря или яичников.
- **Магнитно-резонансная томография (МРТ).** МРТ-исследование может быть полезно при выявлении инфекций мягких тканей. Эта технология использует радиоволны и сильный магнит для получения поперечных изображений внутренних структур вашего тела.

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

Приложение 11. Шкала SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)

Показатель	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла	4 балла
Оксигенация					
PaO ₂ /FiO ₂ мм рт. ст.	Более 400	Менее 400	Менее 300	Менее 200 с респираторной поддержкой	Менее 100 с респираторной поддержкой
Коагуляция					
Тромбоциты, × 10 ³ /мм ³	Более 150	Менее 150	Менее 100	Менее 50	Менее 20
Печень					
Билирубин, мкмоль/л	20	20–30	33–101	102–204	> 204
Сердечно-сосудистая система					
Гипотензия	АДср. более 70 мм рт.ст.	АДср. менее 70 мм рт. ст.	Допамин менее 5 мкг/кг/мин, или добутамин (любая доза)	Допамин 5 – 15 мкг/кг/мин, или эпинефрин < 0,1 мкг/кг/мин или норэпинефрин < 0,1 мкг/кг/мин	Допамин > 15 мкг/кг/мин, или эпинефрин > 0,1 мкг/кг/мин или норэпинефрин > 0,1 мкг/кг/мин
Центральная нервная система					
Показатель шкалы комы Глазго, балл	15	13–14	10–12	6–9	< 6
Выделительная функция					
Креатинин, мг/дл (ммоль/л) или Диурез	Менее 1,2 (110)	1,2–1,9 (110– 170)	2,0–3,4 (171–299)	3,5–4,9 (300–440) < 500 мл/сут	Более 4,9 (440) < 200 мл/сут

Примечания: индекс SOFA равен сумме шести показателей:

- дисфункция каждого органа оценивается отдельно в динамике;
- PaO₂ в мм рт. ст. и FiO₂ в относительных единицах (0,21–1,0);
- адренергические препараты назначены как минимум на 1 час в дозе мкг/кг в минуту;
- среднее АД в мм рт. ст. = (АДсист. в мм рт. ст.) + 2(АДдиаст. в мм рт. ст.)/3;

Общий балл SOFA = сумма баллов всех 6 параметров.

Чем больше балл, тем больше дисфункция органа и тем больше множественная органная дисфункция.

Приложение 12. Шкала qSOFA

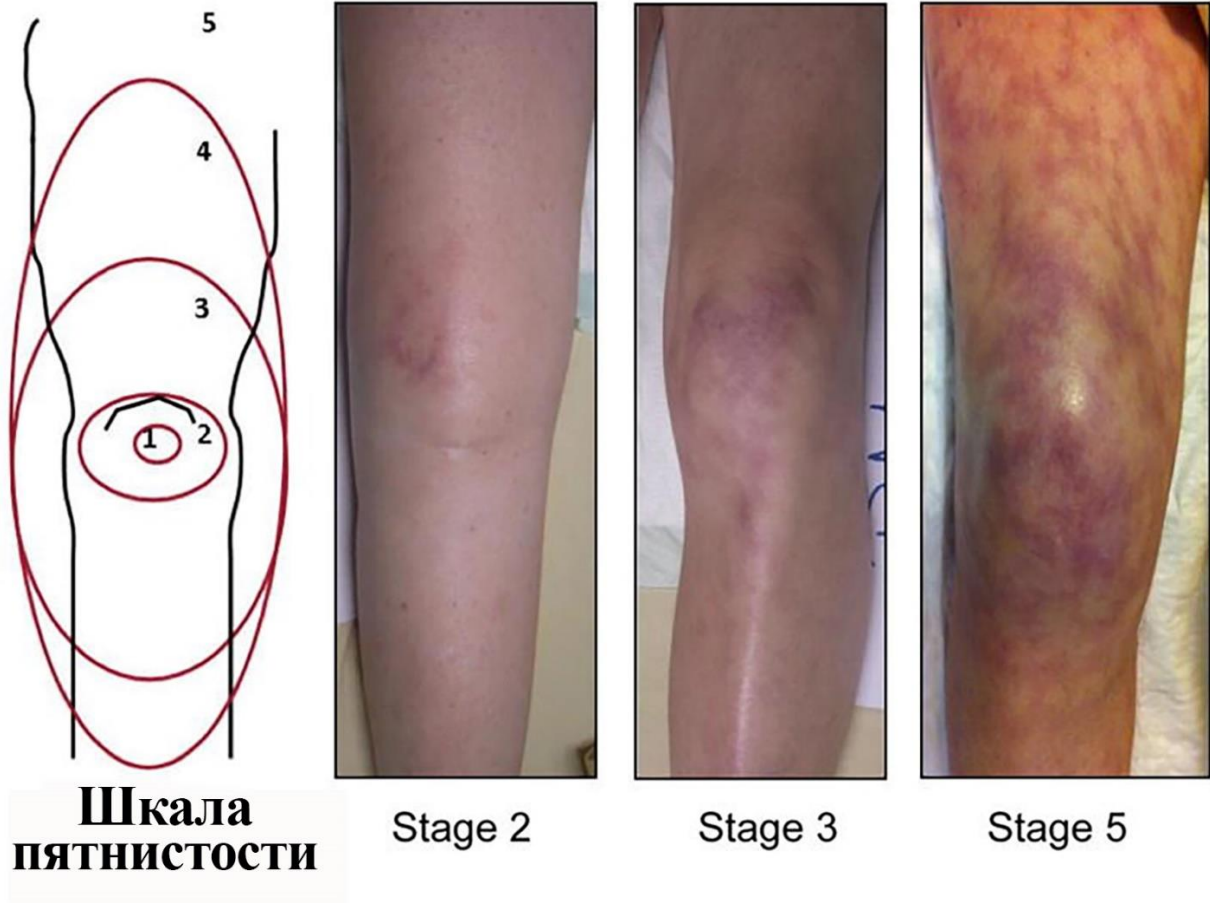
Показатель	qSOFA, баллы
Снижение АД (АД систолическое \leq 100 мм рт. ст.)	1
Увеличение частоты дыхания (\geq 22 дыханий/мин)	1
Нарушение сознания (по шкале Глазго менее 15)	1

Примечание: наличие двух и более баллов по шкале qSOFA указывает на высокий риск развития органной дисфункции, что при наличии очага инфекции диктует необходимость принятия соответствующих организационных и лечебных действий, направленных на подтверждение или исключение развития сепсиса.

Приложение 13. Шкала NEWS 2 (National Early Warning Score)

Физиологические параметры	Баллы						
	3	2	1	0	1	2	3
Частота дыханий (в минуту)	≤ 8		9–11	12–20		21–24	≥ 25
Сатурация SpO ₂ (%)	≤ 91	92–93	94–95	≥ 96			
Сатурация SpO ₂ (%)(ХОБЛ)	≤ 83	84–85	86–87	88–92 ≥ 93 на воздухе	93–94 (O ₂)	95–95 (O ₂)	≥ 93 (O ₂)
Потребность в оксигенотерапии		Да		Нет			
Систолическое АД (мм рт. ст.)	≤ 90	91–100	101–110	111–219			≥ 220
ЧСС (в минуту)	≤ 40		41–50	51–90	91–110	110–130	≥ 131
Нарушение сознания				нет			есть
Температура тела (°C)	≤ 35,0		35,1–36,0	36,1–38,0	38,1–39,0	≥ 39,1	

Более 5 баллов ИЛИ один из параметров = 3 балла — консультация реаниматолога для решения вопроса дальнейшей тактике и маршрутизации пациента; ≥7 (баллов) госпитализация в ОРИТ



Шкала микроциркуляторных расстройств: пятибалльная оценка пятнистости основана на размере (распространенности) области микроциркуляторных нарушений на ногах.

- Оценка 0 баллов указывает на отсутствие изменений;
- Оценка 1 балл – маленькая область (размером с монету), локализованная в центре колена;
- Оценка 2 балла – небольшая область, которая не превышает верхнего края коленной чашечки;
- Оценка 3 балла – умеренная область, которая не превышает середину бедра;
- Оценка 4 балла – большая область, которая не выходит за пределы паховой складки;
- Оценка 5 баллов – значительная область, которая выходит за пределы паховой складки.