

Начальная терапия сепсиса и септического шока в акушерстве

Клинические рекомендации. Протоколы лечения

Рассмотрены и рекомендованы к утверждению Профильной комиссией по анестезиологии и реаниматологии на заседании 15 ноября 2013 г. и 10 июня 2014 г. в составе:

Молчанов И.В. (г. Москва), Петрова М.В. (г. Москва), Гридчик И.Е. (г. Москва), Абазова И.С. (Кабардино-Балкарская Республика), Абдулаев Р.Б. (Чеченская Республика), Асланукова А.Н. (Карачаево-Черкесская Республика), Астайкин Ф.Н. (Республика Мордовия), Бабаев Р.М. (Республика Дагестан), Баялиева А. Ж. (Республика Татарстан), Бунятян А. А. (г. Москва), Бутров А. В. (г. Москва), Бухтин А. А. (Волгоградская обл.), Волков А.П. (Псковская обл.), Гельфанд Б. Р. (г. Москва), Гончаревич А. Ю. (Республика Хакасия), Григорьев В.Л. (Чувашская Республика), Грицаи А. И. (Красноярский край), Губкин И. М. (Воронежская обл.), Дадар-оол Д.К. (Республика Тыва), Данилов А. В. (Омская обл.), Демченков В.С. (Брянская обл.), Дударев И.В. (Ростовская обл.), Духин В.А. (Челябинская обл.), Евдокимов Е.А. (г. Москва), Егин А.И. (Еврейская автономная обл.), Жбанников П.С. (Ярославская обл.) Заболотских И.Б. (Краснодарский край), Залесный А.С. (Липецкая обл.) Зильбер А.П. (Республика Карелия), Исправников И.В. (Владимирская обл.), Калачёв С.А. (Нижегородская обл.), Карачевцев М.Д. (Вологодская обл.), Китиашвили И.З. (Астраханская обл.) Козий М.Р. (Белгородская обл.), Кон Е.М. (Пермский край), Костюкович С.А. (Магаданская обл.), Кохно В.Н. (Новосибирская область), Кудряшов К.А., (Республика Марий Эл), Щеголев А.В. (г. Санкт-Петербург), Левит А.Л. (Свердловская область), Макаревич А.Н. (Калининградская обл.), Марков О.В. (Амурская обл.), Мекулов А.Х. (Республика Адыгея), Меренков В.Г. (Курганская обл.), Мизиков В.М. (г. Москва), Митрошина С.Ю. (Пензенская обл.), Мороз В.В. (г. Москва), Музыченко Л.М. (Орловская обл.), Надирадзе З.З. (Иркутская обл.), Назаров А.М. (Оренбургская обл.), Недашковский Э.В. (Архангельская обл.), Неймарк М.И. (Республика Алтай), Никанорова Е.В. (Псковская обл.), Новиков Ю.А. (Ивановская обл.), Овчинников С.Г. (Сахалинская обл.), Овсянников А.Н. (Тамбовская обл.), Осканова М.Ю. (Республика Ингушетия), Онтоев А.Н. (Республика Бурятия), Петрова М.М. (Смоленская обл.), Петров А.С. (Мурманская обл.), Почетный В.М. (ХМАО), Речкалов В.А. (Камчатский край), Савенко Ю.Г. (Ульяновская обл.), Савин О.В. (ЯНАО), Садчиков Д.В. (Саратовская обл.), Семенов Е.Г. (Республика Калмыкия), Ситкин С.И. (Тверская обл.), Скворцов Э.К. (Республика Коми), Скопец А.А. (Краснодарский край), Слепушкин В.Д. (Республика Северная Осетия-Алания), Золотухин К.Н. (Республика Башкортостан), Сливин О.А. (Ленинградская обл), Спасова А.П. (Республика Карелия), Степаненко С.М. (г. Москва), Сумин С.А. (Курская обл), Сухотин С.К. (Хабаровский край), Тачкулиева Д.К. (г. Москва), Тверитнев П.М. (Республика Удмуртия), Тимофеев С.П. (Республика Саха), Толмачев В.С. (Курская обл.), Толченников В.И. (Чукотский АО), Тузиков Ю.А. (Калужская обл.), Фишер В.В. (Ставропольский край), Стадлер В.В. (Самарская обл.), Христофоров А.А. (Новгородская обл.), Шень Н.П. (Тюменская обл.), Шильников В.А. (Забайкальский край), Шписман М.Н. (Томская обл.), Шукевич Л.Е. (Кемеровская обл.), Южанин А.А., Лебединский К.М. (г. Санкт-Петербург)

Утверждены решением Президиума Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» 15 сентября 2013 года

Состав Президиума «Федерации анестезиологов и реаниматологов»:

Проф. В. М. Мизиков В.М. (г. Москва), проф. Полушин Ю.С. (г. Санкт-Петербург), проф. Гвак Г.В. (г. Иркутск), проф. Заболотских И.Б. (г. Краснодар), проф. Лебединский К.М. (г. Санкт-Петербург) проф. Яворский А.Г. (г. Москва)

При участии Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов:
проф. Шифман Е.М., проф. Куликов А.В.

Код МКБ X, которые относятся к тяжелому сепсису и септическому шоку в акушерстве: O08.0, O08.3, O41.1, O75.1, O85, O86 -O86.8, O88.3, A41.9

База для разработки клинических рекомендаций

–Порядок оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю "анестезиология и реаниматология", утвержденному приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. N 919н

–Порядок оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», утвержденному приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от «01» ноября 2012 г. № 572н.

При разработке клинических рекомендаций использовались материалы ведущих мировых организаций

World Health Organization, American Academy of Family Physicians, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), International Federation of Obstetrics and Gynecology (FIGO), Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français, American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), Cochrane Reviews, рекомендации World Federation of Societies of Anaesthesiologists, American Society of Anesthesiologists, American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, Association of Women's Health, Obstetric and Neonatal Nurses, Société française d'anesthésie et de réanimation, Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland, **European Society of Anaesthesiology, European Society for Regional Anaesthesia, Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology, Obstetric Anaesthetists' Association (OAA)**, European Resuscitation Council, материалы форумов «Мать и дитя», «Репродуктивный потенциал России», стандарты оказания медицинской помощи по данной проблеме, утвержденные МЗ РФ, рекомендации Surviving Sepsis Campaign, 2004,2008,2012 г.г.

Методы для сбора/селекции доказательств

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Cochrane Reviews,базы данных EMBASE и MEDLINE.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств

- Консенсус экспертов
- Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой

Рейтинговая схема для оценки уровня доказательств

Уровни доказательств	Описание
1++	Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные мета-анализы, систематические, или РКИ с низким риском систематических ошибок
1-	Мета-анализы, систематические или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2+	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2-	Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
3	Не аналитические исследования (например: описания случаев, серий случаев)
4	Мнение экспертов

Описание методов, использованных для анализа доказательств:

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу, вытекающих из нее рекомендаций. Методологическое изучение базируется на нескольких ключевых вопросах, которые сфокусированы на тех особенностях дизайна исследования, которые оказывают существенное влияние на валидность результатов и выводов. Эти ключевые вопросы могут варьировать в зависимости от типов исследований, и применяемых вопросников, используемых для стандартизации процесса оценки публикаций. На процессе оценки, несомненно может сказываться и субъективный фактор. Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо, т.е. по меньшей мере, двумя независимыми членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценках обсуждались уже всей группой в полном составе. При невозможности достижения консенсуса, привлекался независимый эксперт.

Методы, используемые для формулирования рекомендаций

Консенсус экспертов.

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

Сила	Описание
A	По меньшей мере, один мета-анализ, систематический обзор или РКИ, оцененные как 1++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов или группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов
B	Группа исследований, оцененные как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 1++ или 1+
C	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных, как 2++
D	Доказательства уровня 3 или 4; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2+.

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points –GPPs)

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ:

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка;
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций:

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций доступна для понимания. Получены комментарии со стороны врачей анестезиологов-реаниматологов в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций, как рабочего инструмента повседневной практики.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, и вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причин отказа от внесения изменений.

Консультация и экспертная оценка:

Предварительная версия была выставлена для широкого обсуждения на сайте ФАР (www.far.org.ru), для того, чтобы лица, не участвующие в форумах имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Проект рекомендаций был рецензирован так же независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа:

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Основные положения

ПОЛОЖЕНИЕ 1

Факторы риска развития сепсиса и септического шока.

К основным факторам риска развития сепсиса и септического шока относятся:

- Внебольничный, инфицированный аборт.
- Низкий социально-экономический статус.
- Иммунодефицитное состояние.
- Хронические очаги инфекции.
- Сахарный диабет.
- Оперативные вмешательства (кесарево сечение).
- Преждевременные роды.
- Кровопотеря, геморрагический шок.
- Внутриматочные манипуляции.
- Анемия.
- Преэклампсия и эклампсия.

ПОЛОЖЕНИЕ 2

Течение сепсиса и септического шока в акушерстве сопровождается меньшей летальностью, чем у других категорий пациентов (в акушерстве 0-28%, небеременные – 20-50%).

Несмотря на более благоприятное течение септического шока в акушерстве, необходимо учитывать, что ряд физиологических изменений в организме беременной женщины могут

повлиять на диагностику и лечение. Благоприятному исходу способствуют молодой возраст, отсутствие преморбидного фона, локализация очага в полости малого таза, доступность для диагностики и лечения, чувствительность микрофлоры к антибактериальным препаратам широкого спектра действия.

С другой стороны быстрое прогрессирование септического процесса может быть обусловлено материнской толерантностью - снижением активности клеточного звена иммунитета (изменение соотношения Th1/Th2 –большая восприимчивость к внутриклеточным возбудителям (бактерии, вирусы, паразиты), увеличением количества лейкоцитов, уровня D-димера, дисфункцией эндотелия сосудов, снижением уровня антитромбина III, протеина С, протеина S и активности фибринолиза, ростом уровня провоспалительных цитокинов в родах, наличием воспалительной реакции при осложнениях беременности (преэклампсия, эклампсия, преждевременные роды) – материнский воспалительный ответ - (MSIR - maternal systemic inflammatory response).

Необходим постоянный контроль за возможностью развития *кандидозного сепсиса*.

ПОЛОЖЕНИЕ 3

Определение.

Диагностика сепсиса, тяжелого сепсиса и септического шока основана на критериях, предложенных R. Bone в 1992 г., (The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee.American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine,1992) и руководствах SSC 2004,2008, 2012 г.г.

Синдром системной воспалительной реакции - это реакция на воздействие агрессивных факторов (травма, операция, инфект) Характеризуется двумя или более из следующих признаков:

- температура тела >38 С или $<36^{\circ}\text{C}$,
- ЧСС >90 /мин
- ЧД >20 /мин
- $\text{PaCO}_2 < 32$ мм рт.ст.
- лейкоциты крови $>12 \cdot 10^9$ или $< 4 \cdot 10^9$, или незрелых форм $>10\%$

Диагностические критерии сепсиса (SSC, 2012):

- **Инфекция** подтвержденная или подозреваемая, и часть следующего:

Общие параметры:

- Лихорадка (более 38,3 С)
- Гипотермия (ниже 36,0 С)
- ЧСС более 90 в мин., или более чем в два раза выше нормы для данного возраста

- Одышка
- Нарушения сознания или психики
- Существенный отёк или положительный баланс жидкости (более 20 мл/кг за 24 ч)
- Гипергликемия (глюкоза в плазме более 140 мг/дл или 7,7 ммоль/л) при отсутствии диабета

Показатели воспалительной реакции

- Лейкоцитоз более 12 000/л
- Лейкопения менее 4,000/л
- Нормальное количество лейкоцитов при незрелых формах более 10%
- С-реактивный белок в плазме более чем в два раза выше нормы
- Прокальцитонин в плазме более чем в два раза выше нормы

Показатели гемодинамики

- Артериальная гипотония (АДсист менее 90 мм рт.ст., САД менее 70 мм рт.ст., или АДсист снижается на 40 мм рт.ст. у взрослых или меньше в два раза возрастной нормы)

Показатели органной дисфункции

- Артериальная гипоксемия (PaO_2/FiO_2 менее 300)
- Острая олигурия (диурез менее 0,5 мл/кг/в час по крайней мере в течение 2 часов несмотря на адекватную инфузионную терапию)
- Увеличение креатинина более 0,5 мг/дл или 44,2 мкмоль/л
- Нарушения гемостаза (МНО более 1,5 или АПТВ более 60 с)
- Парез кишечника
- Тромбоцитопения (тромбоциты менее 100,000/л)
- Гипербилирубинемия (Общий билирубин более 4 мг/дл или 70 мкмоль/л)

Показатели перфузии тканей

- Гиперлактатемия (более 4,0 ммоль/л)
- Уменьшенное капиллярное наполнение или симптом «белого пятна»

Определение тяжелого сепсиса (SSC,2012):

- **Вызванная сепсисом гипотония**
- **Увеличение лактата.**
- **Диурез менее 0,5 мл/кг/ч больше 2 ч при адекватной инфузии**
- **Острое повреждение легких с PaO_2/FiO_2 менее 250 в отсутствие пневмонии как источника инфекции**
- **Острое повреждение легких с PaO_2/FiO_2 менее 200 в присутствии**

пневмонии как источника инфекции

- Креатинин более 2.0 мг/дл (176,8 - мкмоль/л)
- Билирубин более 2 мг/дл (34,2 - мкмоль/л)
- Количество тромбоцитов менее <100 000 в мкл
- Коагулопатия (МНО более 1,5)

Сепсис-индуцированная гипотония - снижение систолического ДА менее 90 мм рт.ст. у "нормотоников" или на 40 мм рт.ст. и более от "рабочего" АД у лиц с артериальной гипертензией при условии отсутствия других причин. Гипотония устраняется в короткий срок с помощью инфузии.

Септический шок - тяжелый сепсис с тканевой и органной гипоперфузией, артериальной гипотонией.

- АДсис<90 мм рт.ст.
- САД <65 мм рт.ст.
- Артериальная гипотония сохраняется после введения инфузионных растворов - 20-40 мл/кг.
- Требуется применения вазопрессоров и инотропной поддержки

Рефрактерный септический шок - сохраняющаяся артериальная гипотония, несмотря на адекватную инфузию, применение вазопрессоров и инотропных препаратов.

ПОЛОЖЕНИЕ 4

Биомаркеры

В качестве дополнительных критериев постановки диагноза должны использоваться С-реактивный белок и прокальцитонин.

ПОЛОЖЕНИЕ 5

Оценка тяжести полиорганной недостаточности

Диагностика и оценка степени тяжести полиорганной недостаточности при сепсисе и септическом шоке по шкале SOFA (табл. 1)

Шкала SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)

Шкала SOFA	Баллы			
	1	2	3	4
Дыхание PaO ₂ /FiO ₂ , мм рт. ст.	399-300	299-200	199-100	<100
Коагуляция Тромбоциты, х 10 ³ /мм ³	<150	<100	<50	<20
Печень Билирубин, мкмоль/л	20-30	33-101	102-204	>204
Сердечно-сосудистая Гипотензия	АДср. <70 мм рт. ст.	Допамин, или добутамин (любая доза)	Допамин > 5, или адреналин > 0,1, или норадреналин	Допамин > 15, или адреналин >0,1, или норадреналин >0,1
ЦНС Шкала комы Глазго	3-14	10-12	6-9	<6
Почки Креатинин, ммоль/л или диурез	0,11-0,17	0,171- 0,299	0,3-0,44 или <500 мл/сут	>0,44 или <200 мл/сут

ПОЛОЖЕНИЕ 6

Основные принципы лечения

При лечении тяжелого сепсиса и септического шока должен использоваться принцип *«ранней целенаправленной терапии»*, определяющей цели терапии, которые должны быть достигнуты за определенный промежуток времени. Интенсивная терапия должна начинаться до поступления пациентки в палату интенсивной терапии.

Ранняя целенаправленная терапия включает:

- Санация очага инфекции.
- Стабилизация гемодинамики (инфузия, вазопрессоры и инотропные препараты).
- Антибактериальная терапия.
- Адьювантная терапия.

ПОЛОЖЕНИЕ 7

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

Необходимо как можно раньше (оптимально в первые 6 ч) решить главный вопрос в лечении сепсиса и септического шока: своевременная и адекватная санация

очага инфекции, независимо от того связан ли он с маткой или нет. При этом вопрос о необходимости удаления матки должен стоять постоянно, поскольку велика вероятность и вторичного инфицирования и существуют объективные трудности: ни бимануальное исследование, ни данные УЗИ матки часто не дают необходимой информации. Именно анестезиолог-реаниматолог должен в данной ситуации показать акушерам-гинекологам нарастание системных проявлений инфекционного процесса, признаков полиорганной недостаточности и настаивать на определении и санации очага инфекции.

При решении вопроса об удалении матки необходимо учитывать, что признаков «классического» эндометрита может и не быть. Очень часто в клинической картине преобладают системные проявления, в виде нарастания симптомов полиорганной недостаточности и это служит причиной задержки с санацией очага инфекции, как основного лечебного мероприятия, определяющего выживаемость пациентки.

Когда вопрос об удалении матки должен быть поставлен:

- Помимо матки не выявлено других очагов инфекции, обуславливающих тяжесть состояния.**
- При несоответствии ухудшения клинической картины и симптомов основной патологии.**
- Нарастание воспалительной реакции на фоне интенсивной терапии - неэффективность консервативной терапии.**
- Рост прокальцитонинового теста (уровень прокальцитонина может повышаться и при других критических состояниях, что не уменьшает его диагностической ценности в принципе).**
- Антенатальная гибель плода на фоне инфекционного процесса любой локализации.**
- Признаки полиорганной недостаточности (снижение АД, олигурия, ОПЛ/ОРДС, желтуха, энцефалопатия, ДВС-синдром, тромбоцитопения).**

Когда не нужно удалять матку:

- Верифицирован и санирован очаг инфекции любой локализации, определяющий тяжесть состояния (менингит, пневмония, отит, флегмоны, абсцессы, синусит, пиелонефрит, панкреонекроз, перитонит и др.) – это может служить показанием для родоразрешения, но не для удаления матки.**
- Не прогрессирует воспалительная реакция - эффективная консервативная терапия.**

- Не прогрессирует полиорганная недостаточность.
- Не увеличен прокальцитониновый тест.
- Живой плод.
- Нет клиники септического шока (но и наличие септического шока - показание для родоразрешения, а при верифицированном и санированном очаге инфекции другой локализации - не показание для удаления матки).

ПОЛОЖЕНИЕ 8

Инфузионная терапия

В течение первого часа от постановки диагноза тяжелый сепсис и септический шок обеспечивается венозный доступ, контроль диуреза, лабораторный контроль и берутся пробы на бактериологическое исследование. Начинается внутривенная инфузия кристаллоидов (табл. 2) в объеме до 30 мл/кг (при отсутствии эффекта применяются растворы альбумина). Ограничение объема инфузии требуется, когда ЦВД увеличивается без гемодинамической стабилизации (АД, ЧСС). Препараты гидроксиэтилкрахмала при сепсисе и септическом шоке не рекомендованы.

Таблица 2

Характеристика некоторых кристаллоидных растворов для инфузионной терапии*

Раствор	Содержание в 1000 мл, ммоль/л						Осмоля- рность, (мОсм)
	Na	K	Ca	Mg	Cl	Носители резервной щелочности	
Плазма крови	136-143	3,5-5	2,38-2,63	0,75-1,1	96-105	-	280-290
Интерстициальная жидкость	145	4	2,5	1	116	-	298
NaCl 0,9%	154	-	-	-	154	-	308
Рингер,	147	4	6		155	-	309
Рингер-лактат (Гартмана)	130	4	3	-	109	Лактат 28	273
Рингер-ацетат	131	4	2	1	111	ацетат 30	280
Стерофундин изотонический	140	4	2,5	1	127	малат 5,0, ацетат 24	304
Йоностерил	137	4	1.65	1,25	110	ацетат 3.674	291
Плазма-Лит 148	140	5	-	1,5	98	Малат, ацетат по 27	294

Примечание: * - При наличии могут использоваться и другие кристаллоиды

ПОЛОЖЕНИЕ 9

Антибактериальная терапия

В течение первого часа от постановки диагноза тяжелый сепсис и септический шок вводятся антибактериальные препараты широкого спектра действия - эмпирическая терапия (один или комбинация двух препаратов). Оптимально использовать оригинальный препарат. Выбор препарата зависит от спектра действия и предполагаемого очага инфекции. Каждый час задержки адекватной антибактериальной терапии снижает выживаемость пациенток, а через 36 ч начатая антибактериальная терапия практически не влияет на выживаемость.

Необходимо учитывать безопасность антибактериальных препаратов во время беременности (табл. 3), но в первом триместре беременности и после родоразрешения при критическом состоянии тактика антибактериальной терапии определяется особенностями инфекционного процесса.

Таблица 3

Применение антибактериальных средств во время беременности

Противопоказаны	Применяются с осторожностью	Применение безопасно
Доксициклин Ко-тримоксазол ¹ Метронидазол ² Сульфаниламиды ¹ Тетрациклин Фторхинолоны Хлорамфеникол	Аминогликозиды Амфотерицин Б Ванкомицин Кетоконазол Клиндамицин Линкомицин Миконазол Нитрофураны Рифампицин Тейкопланин Триметоприм Флуконазол	Карбапенемы Макролиды Пенициллины Цефалоспорины

Эмпирическая антибактериальная терапия не должна проводиться более 3-5 суток, далее необходимо ориентироваться на чувствительность микроорганизмов к препаратам. Оценка эффективности антибактериальной терапии проводится ежедневно.

ПОЛОЖЕНИЕ 10

В течение первых 3-х часов необходимо получить данные об уровне лактата для оценки тяжести шока, оценить эффективность коррекции нарушений гемодинамики вводимыми плазмозаменителями в объеме 30 мл/кг при артериальной гипотонии и уровне лактата более 4 ммоль/л, начать эмпирическую антибактериальную терапию.

ПОЛОЖЕНИЕ 11

Вазопрессоры и инотропные препараты

При отсутствии эффекта от инфузионной терапии 30 мл/кг необходимо подключить вазопрессоры для целевого значения среднего артериального давления более 65 мм рт.ст.: препарат первой очереди – норадреналин, который применяется один или в комбинации с добутамином или с адреналином, или вазопрессином. Инфузия вазопрессоров начинается с минимальной дозы. Допмин и мезатон не должны использоваться как препараты первой линии для коррекции гемодинамики при септическом шоке.

В ситуации, когда после проведения инфузионной терапии 30 мл/кг и введения вазопрессоров и инотропных препаратов не происходит стабилизации гемодинамики подключаются кортикостероиды: только водорастворимый гидрокортизон в/в и только у взрослых в дозе не более 200 мг/сутки (уровень 1А). После болюсного введения 50 мг препарат вводится в виде постоянной внутривенной инфузии для предотвращения колебаний уровня глюкозы. Кортикостероиды должны быть отменены как только прекращается ведение вазопрессоров. Кортикостероиды не должны применяться при отсутствии клиники шока.

ПОЛОЖЕНИЕ 12

При снижении сердечного индекса менее 2,5 л/м² к терапии подключаются инотропные препараты (добутамин, левосимендан).

ПОЛОЖЕНИЕ 13

Цели, достигаемые оптимально в первые 6 ч.

– К 6 часам после постановки диагноза необходимо санировать очаг инфекции и достичь необходимых параметров гемодинамики, транспорта кислорода и диуреза:

- ЦВД: 8-12 мм рт.ст. – за счет инфузионной терапии.
- САД: ≥ 65 мм рт.ст. – инфузионная терапия+ вазопрессоры.
- Диурез $\geq 0,5$ мл/кг/ч
- Насыщение кислорода в центральной вене ($S_{cv}O_2$) (верхняя полая вена) $\geq 70\%$ или в смешанной венозной крови (S_vO_2) $\geq 65\%$
- Если при восстановлении ЦВД $SCVO_2$ и SvO_2 не увеличивается, то показано переливание эритроцитов или инфузия добутамина -максимум 20 мкг/кг⁻¹/мин⁻¹(уровень 2С)

ПОЛОЖЕНИЕ 14

Дальнейшая поддерживающая терапия.

Дальнейшая поддерживающая терапия должна проводиться в поливалентном отделении интенсивной терапии, которое имеет возможность протезировать не только функцию легких, но и почек (раннее начало почечной заместительной терапии)

Дальнейшее лечение (6 ч и далее)

Компоненты крови

- **Поддерживается уровень гемоглобина 70-90 г/л (уровень 1В).**
- **Свежезамороженная плазма в дозе не менее 15 мл/кг используется при наличии кровотечения и при инвазивных процедурах на фоне коагулопатии.**
- **Свежезамороженная плазма не должна использоваться только для коррекции лабораторных изменений при отсутствии кровотечения или инвазивных процедур (уровень 2А).**
- **Поддерживается количество тромбоцитов выше 50 000 в мкл.**
- Несмотря на отсутствие точных рекомендаций в протоколах SSC 2012 г. по применению препаратов физиологических антикоагулянтов при тяжелом сепсисе и септическом шоке мы рекомендуем при возможности определение уровня антитромбина III в плазме крови и его коррекцию концентратом антитромбина III при снижении уровня менее 60%. Это положение относится и к другим физиологическим антикоагулянтам (протеин С, тромбомодулин).

Поддерживающая терапия

- **Искусственная вентиляция легких (инвазивная, неинвазивная) при остром повреждении легких/остром респираторном дистресс-синдроме (ALI/ARDS).**

Критерии начала респираторной поддержки при тяжелом сепсисе

Абсолютные:

0. Отсутствие самостоятельного дыхания и патологические ритмы дыхания
1. Нарушение проходимости верхних дыхательных путей
2. Снижение респираторного индекса менее 200 мм рт.ст.
3. Септический шок
4. Нарушения гемодинамики (жизнеопасные нарушения ритма, стойкая тахикардия более 120 в мин, гипотензия)

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

1. Снижение респираторного индекса менее 300 мм рт.ст. при комбинации с другими критериями

2. Развитие септической энцефалопатии и отека головного мозга с угнетением сознания и нарушением ФВД
3. Гиперкапния или гипокапния (paCO_2 менее 25 мм.рт.ст.)
4. Тахипноэ более 40 в мин (или 24 при обострении хронического обструктивного заболевания легкого) и прогрессирующее увеличение минутного объема вентиляции
5. Снижение ЖЕЛ менее 10 мл/кг массы тела
6. Снижение податливости менее 60 мл/см вод.ст.
7. Увеличение сопротивления дыхательных путей более 15 см вод.ст./л/с.
8. Усталость пациента, вовлечение вспомогательных дыхательных мышц

Терапия выбора:

1. Применение дыхательного объема менее 10 мл/кг массы тела (рекомендуется 6 мл/кг).
2. Оптимальное ПДКВ (выше 10 см вод.ст.)
3. Предпочтительно применение вспомогательных режимов респираторной поддержки.
4. Применение маневров открытия альвеол.
5. При отсутствии эффекта от изложенного в пп.1-4 применение вентиляции в положении лежа на животе

Терапия резерва:

6. При отсутствии эффекта от изложенного в пп.1-5 применение инверсного соотношения вдоха к выдоху.
7. При отсутствии эффекта от изложенного в пп.1-6 ингаляционное введение NO в дозе 5 ppm
8. При снижении респираторного индекса менее 70 мм рт.ст. и отсутствии эффекта от изложенного в пп.1-6 применение экстракорпоральной мембранной оксигенации

При отсутствии противопоказаний, больные на ИВЛ должны находиться в полусидячем положении (до 45°) для снижения риска вентилятор-зависимой пневмонии

Гиперкапния (или перmissive гиперкапния) у больных СОПЛ вполне допустима, если это необходимо для снижения плато давления и ДО.

Принципы безопасной ИВЛ

1. Пиковое давление в дыхательных путях – не более 35 см H_2O ;
2. Дыхательный объём – не более 6-8 мл/кг массы тела;

3. Частота дыхания и минутный объём вентиляции – минимально необходимые, для поддержания $PaCO_2$ на уровне 30-40 мм рт. ст.;
4. Скорость пикового инспираторного потока – в диапазоне от 30-40 до 70-80 л/мин;
5. Профиль инспираторного потока – нисходящий (рампообразный);
6. Фракция кислорода в дыхательной смеси – минимально необходимая для поддержания достаточного уровня оксигенации артериальной крови и транспорта кислорода к тканям;
7. Выбор РЕЕР – в соответствии с концепцией "оптимального РЕЕР", при котором транспорт кислорода к тканям максимальный;
8. Выбор ауто-РЕЕР – избегать появления высокого ауто-РЕЕР - не более 50% от величины общего РЕЕР;
9. Продолжительность инспираторной паузы (ИП) – не более 30% от продолжительности времени вдоха;
10. Отношение вдох/выдох – не инвертировать отношение вдох/выдох более 1,5:1;
11. Синхронизация больного с респиратором – использование седативной терапии и при необходимости непродолжительной миоплегии, а не гипервентиляции.

Седативная терапия, аналгезия, и нервно-мышечная блокада

- При проведении седации необходимо придерживаться протокола. В протокол должны быть включены такие критерии, как глубина седации, оцениваемая на основании стандартных шкал.
- Режим проведения седации может быть основан либо на болюсном введении препаратов, или на их постоянной инфузии с ежедневным прерыванием седации в дневное время (или переводом больного в менее седатированное состояние).
- Применения мышечных релаксантов при сепсисе необходимо по возможности избегать. Если необходимость в их применении все же есть, то необходим мониторинг глубины блока (TOF).
- **Контроль глюкозы (внутривенный инсулин) – менее 8,3 ммоль/л (150 мг/дл)**
- **Почечная заместительная терапия рекомендована при наличии почечной недостаточности, а постоянная гемофильтрация показана для регулирования водного баланса у гемодинамически нестабильных пациентов. Стадии нарушения функции почек определяются по классификации RIFLE (табл. 4) или AKIN (табл.5). Стадия «F» по классификации RIFLE или стадия III по классификации AKIN являются показанием для начала почечной заместительной терапии.**

Таблица 4

Критерии острой почечной недостаточности - RIFLE

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

Таблица 5

Стадии острой почечной недостаточности (The Acute Kidney Injury Network (AKIN), 2005)

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

- Профилактика тромбоза глубоких вен (низкая доза нефракционированного гепарина, профилактические дозы низкомолекулярного гепарина, нефармакологические методы).
- Нутритивная поддержка.
- Профилактика «стресс-язв» ЖКТ (ингибиторы протонной помпы).
- Селективная деконтаминация ЖКТ (нет никакой положительной или отрицательной рекомендации).
- Бикарбонат - введение не рекомендовано при лактат-ацидозе и pH \geq 7,15.