

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
КАФЕДРА АНЕСТЕЗИОЛОГИИ И РЕАНИМАТОЛОГИИ  
С КУРСОМ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ И ПЕРЕПОДГОТОВКИ

**В. Э. ОЛЕЦКИЙ, В. В. РИМАШЕВСКИЙ, А. Н. НАЛЕДЬКО**

# **СЕПСИС, СЕПТИЧЕСКИЙ ШОК**

Учебно-методическое пособие

Рекомендовано учебно-методическим объединением  
в сфере дополнительного образования взрослых  
по направлению образования «Здравоохранение»



Минск БГМУ 2025

УДК 616.94-036.11(075.8)

ББК 55.1я73

О-53

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве учебно-методического пособия 16.04.2025 г., протокол № 8

Р е ц е н з е н т ы: зав. отделением клинической фармакологии и инфекционно-го контроля Городской клинической больницы скорой медицинской помощи С. В. Еремин; каф. анестезиологии и реаниматологии Гомельского государственного медицинского университета

**Олецкий, В. Э.**

О-53 Сепсис, септический шок : учебно-методическое пособие / В. Э. Олецкий, В. В. Римашевский, А. Н. Наледько. – Минск : БГМУ, 2025. – 52 с.

ISBN 978-985-21-2035-7.

Представлены современные подходы к диагностике и лечению сепсиса и септического шока.

Предназначено для слушателей, осваивающих содержание образовательных программ переподготовки по специальности «Анестезиология и реаниматология», повышения квалификации врачей — анестезиологов-реаниматологов.

УДК 616.94-036.11(075.8)

ББК 55.1я73

---

Учебное издание

**Олецкий** Валерий Эдуардович  
**Римашевский** Владислав Викторович  
**Наледько** Александр Николаевич

**СЕПСИС, СЕПТИЧЕСКИЙ ШОК**

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск О. И. Светлицкая  
В авторской редакции  
Компьютерная вёрстка Н. М. Федорцовой

Подписано в печать 03.10.25. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».

Ризография. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 3,02. Уч.-изд. л. 3,17. Тираж 70 экз. Заказ 712.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования  
«Белорусский государственный медицинский университет».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 1/187 от 24.11.2023.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.

ISBN 978-985-21-2035-7

© Олецкий В. Э., Римашевский В. В., Наледько А. Н., 2025  
© УО «Белорусский государственный медицинский университет», 2025

## МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

Сепсис и септический шок составляют порядка 16,5 % среди причин смерти у взрослого населения. При этом отмечается существенный рост частоты сепсиса за последние десятилетия, что может быть связано с увеличением количества инвазивных процедур, ростом устойчивости микрофлоры к антибактериальным препаратам, увеличением числа пациентов пожилого и старческого возраста, а также пациентов с иммунодефицитом различной этиологии.

**Цель занятия:** ознакомить слушателей с принципами диагностики и интенсивной терапии сепсиса и септического шока.

**Задачи занятия.** Слушатель должен знать:

- 1) диагностические критерии сепсиса и септического шока;
- 2) диагностические критерии дисфункции органов;
- 3) принципы дифференциальной диагностики сепсиса;
- 4) принципы антибактериальной терапии пациента с сепсисом;
- 5) цели интенсивной терапии пациента с сепсисом и септическим шоком;
- 6) задачи инфузионной терапии пациента с сепсисом и септическим шоком;
- 7) показания для назначения вазопрессоров, инотропных препаратов у пациента с септическим шоком;
- 8) принципы респираторной поддержки, показания и выбор параметров искусственной вентиляции;
- 9) принципы нутритивной поддержки пациента с сепсисом и септическим шоком;
- 10) показания и выбор метода почечно-заместительной терапии.

Слушатель должен уметь:

- 1) оценить тяжесть и динамику состояния пациента с использованием шкалы последовательной оценки дисфункции органов, SOFA (Sequential Organ Failure Assessment);
- 2) установить диагноз септического шока;
- 3) оценить степень дисфункции системы дыхания;
- 4) оценить степень дисфункции почек;
- 5) определить показания для инструментальных методов исследования по анатомическим областям;
- 6) назначить эмпирическую антибактериальную терапию в зависимости от предполагаемого возбудителя и локализации инфекции;
- 7) составить программу инфузионной терапии;
- 8) определить показания к назначению и дозировку вазопрессоров, инотропных препаратов и глюкокортикоидов;
- 9) оценить степень дисфункции легких, определить показания к интубации трахеи и выбрать параметры искусственной вентиляции легких;
- 10) определить показания и выбрать метод нутритивной поддержки;

11) оценить функциональное состояние почек и определить показания к почечно-заместительной терапии.

**Контрольные вопросы по теме занятия:**

1. Определения сепсиса и септического шока.
2. Диагностические критерии сепсиса.
3. Клинические проявления сепсиса и септического шока.
4. В чем разница между сепсисом и септицемией?
5. Ведущие моменты в патофизиологии сепсиса и септического шока.
6. Факторы риска сепсиса и септического шока.
7. Дифференциальная диагностика сепсиса.
8. Какие лабораторные исследования показаны при обследовании пациента с сепсисом и септическим шоком?
9. Диагностические критерии и оценка тяжести дисфункции отдельных органов.
10. Какие инструментальные исследования могут быть необходимы у пациента с сепсисом и септическим шоком?
11. Принципы интенсивной терапии пациента с сепсисом и септическим шоком.
12. Показания для экстренного хирургического вмешательства у пациента с сепсисом.
13. Патофизиологические механизмы развития септического шока.
14. Диагностические критерии и оценка тяжести острого респираторного дистресс-синдрома при сепсисе/септическом шоке.
15. Диагностические критерии и оценка тяжести дисфункции почек при сепсисе/септическом шоке.
16. Принципы построения инфузионной терапии у пациента с сепсисом и септическим шоком.
17. Какие типы инфекций чаще всего вызывают сепсис/септический шок?
18. Какова роль нарушений коагуляции и фибринолиза в патофизиологии сепсиса/септического шока?
19. Принципы нутритивной поддержки пациента с сепсисом и септическим шоком.
20. По каким критериям проводится оценка качества лечения пациента с сепсисом/септическим шоком?

## **ОПРЕДЕЛЕНИЯ ОСНОВНЫХ ПОНЯТИЙ**

**Сепсис.** За последние десятилетия определение понятия сепсис претерпело несколько существенных изменений, в последней своей редакции оно включает три основных момента:

1. Сепсис — это угрожающее жизни неотложное состояние, частота которого составляет порядка 20–30 % среди всех пациентов, нуждающихся в госпитализации в отделение интенсивной терапии.

2. В основе этого состояния лежит неблагоприятное течение инфекционного процесса.

3. Его результат — прогрессирующая дисфункция органов и систем.

Постановка диагноза сепсис предполагает наличие инфекционного процесса как его причины и полиорганной дисфункции.

**Полиорганная дисфункция.** В контексте постановки диагноза сепсис, полиорганная дисфункция — это остро возникшее вследствие инфекционных причин увеличение суммы баллов по шкале последовательной оценки дисфункции органов SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) на 2 балла и более (табл. 1). Безусловно, данная шкала включает большой набор показателей, их получение требует времени и специальных инвазивных процедур, таких как пункция и катетеризация артерии для определения парциального давления кислорода. Это делает использование данной шкалы на уровне приемного покоя или профильного отделения невозможным или нецелесообразным. В качестве альтернативы могут использоваться определения дисфункций по отдельным органам, представленные в табл. 2. Для того чтобы избежать необходимости пункции и катетеризации артерий при диагностике легочной дисфункции (острого респираторного дистресс-синдрома), можно воспользоваться отношением сатурации гемоглобина при пульсоксиметрии к содержанию кислорода в дыхательной смеси, как показано в табл. 3.

Таблица 1

**Шкала последовательной оценки дисфункции органов SOFA  
(Sequential Organ Failure Assessment)**

Система органов	Баллы				
	0	1	2	3	4
Дыхание PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	Норма	< 400	< 300	< 200 с поддержкой	< 100 с поддержкой
Коагуляция Тромбоциты, *10 <sup>9</sup> /л	Норма	< 150	< 100	< 50	< 20
Печень, билирубин, мкмоль/л	Норма	20–32	33–101	102–204	> 204
Кровообращение	Норма	Гипотензия: среднее артериальное давление < 70 мм рт. ст.	Допамин ≤ 5 мкг/кг/мин или Добутамин	Допамин > 5 мкг/кг/мин Норадреналин Адреналин < 0,1 мкг/кг/мин	Допамин > 15 мкг/кг/мин Норадреналин Адреналин > 0,1 мкг/кг/мин
Неврология Шкала ком Глазго	Норма	13–14	10–12	6–9	< 6
Почки Креатинин диурез	Норма	110–170	171–299	300–400 < 500 мл/сут	> 440 < 200 мл/сут

## Определения дисфункции отдельных органов

Система органов	Повреждение	Дисфункция
Легкие	Артериальная гипоксемия: $PaO_2/FiO_2 < 300$	Артериальная гипоксемия: $PaO_2/FiO_2 < 250$ при отсутствии признаков пневмонии; < 200 на фоне пневмонии
Сердечно-сосудистая система	Гиперлактатемия > 1 ммоль/л; замедление наполнения капилляров или мраморность кожных покровов. Гемодинамический статус: систолическое артериальное давление < 90 мм рт. ст., среднее артериальное давление < 70 мм рт. ст. или снижение систолического артериального давления более чем на 40 мм рт. ст.	Гиперлактатемия выше лабораторного предела. Гемодинамический статус: систолическое артериальное давление < 90 мм рт. ст., среднее артериальное давление < 70 мм рт. ст. или снижение систолического артериального давления более чем на 40 мм рт. ст.
Почки	Увеличение креатинина более 44,2 мкмоль/л. Острая олигурия: диурез < 0,5 мл/кг в час на протяжении 2 часов и более, несмотря на восполнение дефицита жидкости	Увеличение креатинина более 176,8 мкмоль/л. Острая олигурия: диурез < 0,5 мл/кг в час на протяжении 2 часов и более, несмотря на восполнение дефицита жидкости
Печень	Гипербилирубинемия: общий билирубин сыворотки более 34,5 мкмоль/л	Гипербилирубинемия: общий билирубин сыворотки более 70 мкмоль/л
Желудочно-кишечный тракт	Парез кишечника: отсутствие перистальтики	
Гематология	МНО > 1,5, АЧТВ > 60 с или тромбоциты < $100 \cdot 10^9/л$	МНО > 1,5 или тромбоциты < $100 \cdot 10^9/л$
Центральная нервная система	Спутанность сознания, сопор, кома	

Таблица 3

## Определение острого респираторного дистресс-синдрома (дисфункции легких)

Тяжесть ОРДС	После интубации и перевода на ИВЛ	До интубации	В условиях ограниченных ресурсов
Легкий ОРДС	$200 < PaO_2:FiO_2 \leq 300$ или $235 < SpO_2:FiO_2 \leq 315$ (при $SpO_2 \leq 97\%$ )	$100 < PaO_2:FiO_2 \leq 200$ или $148 < SpO_2:FiO_2 \leq 235$ (при $SpO_2 \leq 97\%$ )	$SpO_2:FiO_2 \leq 315$ (при $SpO_2 \leq 97\%$ )
ОРДС средней тяжести	$100 < PaO_2:FiO_2 \leq 200$ или $148 < SpO_2:FiO_2 \leq 235$ (при $SpO_2 \leq 97\%$ )	или $SpO_2:FiO_2 \leq 315$ (при $SpO_2 \leq 97\%$ ). Поток кислорода $\geq 30$ л/мин	Ни положительное давление в конце выдоха, ни минимальная скорость потока кислорода не требуются
Тяжелый ОРДС	$PaO_2:FiO_2 \leq 100$ mm Hg или $SpO_2:FiO_2 \leq 148$ (при $SpO_2 \leq 97\%$ )	ПДКВ $\geq 5$ мбар	

$PaO_2$  — парциальное давление кислорода в артериальной крови, мм рт. ст.;  $FiO_2$  — содержание кислорода в дыхательной смеси, доли единицы,  $SpO_2$  — сатурация гемоглобина при пульсоксиметрии; ПДКВ — повышенное давление в конце выдоха.

Кроме указанных в табл. 3 цифровых показателей для постановки диагноза острый респираторный дистресс-синдром необходимо соблюдение следующих условий:

- 1) острое начало (в течение 1 недели);
- 2) двустороннее уплотнение легочной ткани, видимое на рентгенограмме, при компьютерной томографии или УЗИ легких,
- 3) происхождение отека легких не может быть обусловлено только сердечной недостаточностью или перегрузкой жидкостью.

**Септический шок** — стойкая артериальная гипотензия у пациента с сепсисом, требующая назначения вазопрессоров для поддержания среднего артериального давления на уровне 65 мм рт. ст. и выше или повышение уровня сывороточного лактата более 2 ммоль/л, несмотря на адекватное восполнение объема циркулирующей крови.

**Бактериемия** — наличие жизнеспособных бактерий в жидком компоненте крови. Она может быть первичной (без идентифицируемого очага инфекции) или вторичной (с внутрисосудистым или внесосудистым очагом инфекции). Подтверждение бактериемии не является необходимым условием постановки диагноза сепсис, поскольку положительные результаты посевов крови отмечаются только лишь у 30–50 % пациентов с сепсисом и септическим шоком.

## ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Патофизиология сепсиса и септического шока активно исследуется, но все еще далека от понимания. Принято считать, что она включает сложное взаимодействие между инфекционным агентом и иммунной системой хозяина. Нормальный физиологический ответ на локализованную инфекцию предполагает активацию защитных механизмов, приток нейтрофилов и моноцитов, высвобождение воспалительных медиаторов, локальную вазодилатацию, повышение проницаемости эндотелия и активацию путей коагуляции. Подобные механизмы реагирования имеют место при любом воспалении, но во время сепсиса и септического шока приобретают системный масштаб, что приводит к диффузному разрушению эндотелия, патологическому росту сосудистой проницаемости, вазодилатации и тромбозу капилляров на уровне множества органов. Повреждение эндотелия способно дополнительно активировать воспалительные и коагуляционные каскады, создавая положительную обратную связь и приводя к замыканию порочного круга, ведущего к дальнейшему повреждению эндотелия и полиорганной дисфункции.

Септический шок относится к категории распределительного шока и характеризуется патологической вазодилатацией и шунтированием крови из жизненно важных органов в неприоритетные ткани (например, кожу, скелетные мышцы и жир). Эндотелиальная дисфункция и сосудистый дисбаланс приводят к распространенной гипоксии тканей и недостаточной доставке

кислорода к жизненно важным органам. Это может быть причиной дисфункции митохондрий и нарушению потребления кислорода на клеточном уровне.

Преобладающей гемодинамической особенностью септического шока является артериальная вазодилатация. В основе ее развития лежит множество механизмов, конечным итогом которых становится рефрактерность к эндогенным вазоактивным гормонам (таким как норадреналин и адреналин). Способность к компенсации за счет увеличения сердечного выброса ограничивается прогрессирующей гиповолемией, снижением венозного возврата и давления наполнения сердца. При увеличении внутрисосудистого объема сердечный выброс обычно повышается (гипердинамическая фаза септического шока). Однако производительность сердца, рассчитанная как отношение сердечного выброса к артериальному давлению, обычно снижается. Факторы, ответственные за депрессию миокарда при сепсисе, включают нарушение коронарного кровотока, легочную гипертензию, различные цитокины, NO и прочие вещества, непосредственно угнетающие миокард и эффекты бета-адренорецепторов. В результате на фоне некоторого увеличения сердечного выброса существенно снижается артерио-венозный градиент парциальных давлений кислорода, увеличивается уровень лактата, что отражает глобальное снижение потребления кислорода. Основная патофизиологическая проблема, по-видимому, заключается в несоответствии между поступлением кислорода и потребностью в нем на уровне тканей, которое может быть более выражено в одних областях по отношению к другим. В его основе лежит неадекватное распределение кровотока, нарушения микроциркуляции и, следовательно, периферическое шунтирование, ответственные за снижение извлечения и поглощения кислорода, патологическую зависимость от его доставки и лактатацидоз.

## **ОСНОВНЫЕ ЗАДАЧИ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТА С СЕПСИСОМ И СЕПТИЧЕСКИМ ШОКОМ**

На основании современного понимания патофизиологии сепсиса и септического шока в лечении данной патологии можно выделить три группы задач:

1. Выявление пациентов, нуждающихся в неотложной помощи, непрерывном мониторинге и первоочередном проведении лабораторных и инструментальных исследований.

2. Выявление, локализация и контроль очага инфекции, что в зависимости от обстоятельств может быть достигнуто хирургическим путем и/или назначением соответствующих антибактериальных препаратов.

3. Поддержка гемодинамики, замещение нарушенных функций по органам и системам.

Решение первой задачи основывается на клиническом суждении, оценке данных анамнеза, врачебного осмотра и физикального обследования, результатов рутинных лабораторных и инструментальных исследований. Клиниче-

ская картина сепсиса весьма вариабельна, зависит от инфекционного агента, локализации инфекционного очага и ответной реакции организма. Отличительными признаками сепсиса и септического шока являются изменения, происходящие на микроциркуляторном и клеточном уровне с диффузной активацией воспалительных и коагуляционных каскадов, вазодилатацией и сосудистым дисбалансом, патологическим повышением капиллярной проницаемости и нарушениями на уровне тканевого дыхания. Задача врача состоит в том, чтобы распознать эти процессы на возможно более ранней стадии. Физикальное обследование должно быть направлено в первую очередь на оценку общего состояния пациента, включая проходимость дыхательных путей, эффективность дыхания и кровообращения (т. е. А В С), а также его психического статуса. Гиперемия кожных покровов, лихорадка, признаки общей интоксикации зачастую указывают на наличие серьезной инфекции. Наряду с оценкой витальных функций следует обратить внимание на признаки гипоперфузии, тщательно осмотреть пациента на наличие проявлений локализованной инфекции, убедиться, что температура тела измерена правильно. Лучше ориентироваться на ректальную температуру, поскольку температура в ротовой полости и области слухового прохода не всегда надежны. Лихорадка может отсутствовать, но на наличие неблагополучия укажут тахипноэ и тахикардия. Обратите внимание на цвет и температуру кожи. Бледность, сероватая или пятнистая окраска кожи являются признаками плохой перфузии тканей. На ранних стадиях сепсиса сердечный выброс хорошо сохраняется или даже растет, на фоне вазодилатации кожные покровы и конечности остаются теплыми, сохраняется нормальное наполнение капилляров. По мере прогрессирования процесса ударный объем и сердечный выброс снижаются, начинают проявляться признаки недостаточной перфузии, кожные покровы и конечности становятся холодными и замедляется наполнение капилляров. Могут иметь место снижение диуреза и цианоз (синюшное окрашивание губ и/или пальцев). Развитие диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома) сопровождается появлением петехий или пурпуры, что является неблагоприятным прогностическим признаком.

Весьма распространенным симптомом сепсиса является тахикардия. Она указывает на стрессовую системную реакцию. Это физиологический механизм, посредством которого увеличивается сердечный выброс и, следовательно, доставка кислорода к тканям. Обычно тахикардия связана с гиповолемией и необходимостью восполнения внутрисосудистого объема, однако при сепсисе повышенная частота сердечных сокращений, несмотря на адекватное восполнение жидкости, не снижается. Низкое пульсовое давление и тахикардия служат ранними признаками шока. Тахикардия также может быть результатом гипертермии.

Тахипноэ является очень важным и часто недооцениваемым симптомом сепсиса. Оно отражает наличие легочной дисфункции, которая обычно имеет место при пневмонии и остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС). И то, и другое при сепсисе является неблагоприятным прогностическим при-

знаком. Причиной тахипноэ может быть также гиперстимуляция дыхательного центра эндотоксинами и медиаторами воспаления. По мере развития гипоперфузии тканей частота дыхания растет и для компенсации метаболического ацидоза. Пациент часто испытывает одышку и чувство тревоги.

Изменения психического состояния являются еще одним частым проявлением сепсиса. Они служат признаком дисфункции центральной нервной системы. Легкая дезориентация или спутанность сознания особенно распространены у пожилых людей. Другие проявления включают страх, беспокойство и возбуждение. В тяжелых случаях могут иметь место безучастность, оцепенение и кома. Причины подобных психических нарушений доподлинно неизвестны. Наряду с церебральной гипоперфузией здесь могут играть свою роль нарушения метаболизма отдельных аминокислот.

В контексте решения первой задачи весьма привлекательно выглядит идея создания простого и доступного алгоритма, с помощью которого на уровне приемного покоя или профильного отделения можно было бы выделить пациентов, нуждающихся в неотложной помощи, мониторинге и дальнейшем первоочередном обследовании. В 1991 г. на Согласительной конференции американского Общества врачей пульмонологов и Общества интенсивной терапии с этой целью была предложена Шкала системного воспалительного ответа (SIRS — Systemic Inflammatory Response Syndrome), состоящая из четырех пунктов:

1. Температура тела более 38 °С или менее 36 °С .
2. Частота сердечных сокращений более 90 в минуту.
3. Частота дыхания более 20 в минуту или парциальное давление углекислого газа в артериальной крови ( $P_aCO_2$ ) менее 32 мм рт. ст.
4. Число лейкоцитов в общем анализе крови более  $12 \cdot 10^9/л$  или менее  $4 \cdot 10^9/л$  или более 10 % их незрелых форм.

Соответствие по двум из четырех параметров предлагалось рассматривать как наличие системной воспалительной реакции, требующей дальнейшего обследования, тщательного мониторинга и неотложной помощи. На протяжении нескольких десятилетий эта шкала широко использовалась по всему миру в качестве первичного скринингового инструмента. Как оказалось, порядка 40 % пациентов, преимущественно пожилого возраста, впоследствии умерших от сепсиса, как при первичном обследовании, так и по ходу лечения не соответствовали перечисленным критериям. Это заставило пересмотреть как само определение понятия сепсис, так и первичную скрининговую шкалу. В 2016 г. было принято решение заменить шкалу SIRS на Сокращенную шкалу последовательной оценки дисфункции органов (qSOFA — quick Sequential Organ Failure Assessment), которая включала всего три критерия:

1. Частота дыхания  $\geq 22$  вдохов в минуту.
2. Систолическое артериальное давление  $\leq 100$  мм рт. ст.
3. Измененный уровень сознания.

Соответствие по двум из трех пунктов рассматривалось в качестве диагностического критерия сепсиса. На практике данный подход сделал диагностический порог сепсиса слишком низким, что заставило пересмотреть значение этой шкалы. В последней редакции рекомендаций по ведению пациента с сепсисом и септическим шоком от 2021 г. было решено отказаться от использования шкалы qSOFA в качестве диагностического инструмента для сепсиса, несмотря на ее бесспорное прогностическое значение. В то же время не было предложено универсальной альтернативы. Решение об использовании той или иной шкалы перенесено на уровень конкретного лечебного учреждения с учетом местной специфики. В качестве примера приводятся более сложные шкалы, такие как Национальная шкала раннего предупреждения (NEWS — National Early Warning Score) Королевского общества врачей Великобритании и Модифицированная шкала раннего предупреждения (MEWS — Modified Early Warning Score). Первая включает 6 физиологических и один обсервационный показатель (табл. 4). Сумма баллов от 0 до 4 соответствует низкому уровню риска, 5–6 баллов — среднему риску, а 7 и более — высокому риску смерти, связанному с сепсисом. Вторая шкала включает 5 показателей (табл. 5). Сумма баллов 4 и более рассматривается в качестве диагностического порога.

Как показывает представленный выше опыт, в основе диагностического процесса должно лежать клиническое суждение врача, базирующееся на оценке подробного анамнеза, физикального обследования, результатов лабораторных и микробиологических исследований, а также методов визуализации. Представленные инструменты, безусловно, полезны, но могут играть только вспомогательную роль. После выявления пациентов, относящихся к группе риска, на первое место выходит комплекс задач по определению инфекционной природы угрожающего состояния, выявлению возможного очага инфекции и проведению дифференциальной диагностики.

Таблица 4

**Национальная шкала раннего предупреждения NEWS**

Параметр	Баллы						
	3	2	1	0	1	2	3
ЧД	≤ 8		9–11	12–20	–	21–24	≥ 25
SpO <sub>2</sub>	≤ 91	92–93	94–95	≥ 96	–	–	–
Кислород или воздух	–	Кислород	–	Воздух	–	–	–
Систолическое давление	≤ 90	91–100	101–110	111–129	–	–	≥ 220
Пульс	40		41–50	51–90	91–110	111–130	≥ 131
Сознание (шкала AVPU)*	–	–	–	Ясное сознание	–	–	Голос Боль Нет ответа
Температура, °C	≤ 35,0	–	35,1–36,0	36,1–38,0	38,1–39,0	≥ 39,1	–

\* Шкала AVPU (alert, voice, pain, unresponsive): в сознании, реагирует на голос, на боль, реакция отсутствует.

## Модифицированная шкала раннего предупреждения MEWS

Параметр	Баллы						
	3	2	1	0	1	2	3
Систолическое артериальное давление	≤ 70	71–80	80–100	100–199	–	≥ 200	–
Частота сердечных сокращений	–	< 40	41–50	51–100	101–110	111–129	≥ 130
Частота дыхания	–	< 9	–	9–14	15–20	21–29	≥ 30
Температура	–	≤ 35,0	–	35,1–38,4		≥ 38,5	
Сознание (AVPU)*	–	–	–	Ясное сознание	Голос	Боль	Нет ответа

\* Шкала AVPU (alert, voice, pain, unresponsive): в сознании, реагирует на голос, на боль, реакция отсутствует.

Уже на этапе первичного физикального обследования важно не пропустить любой потенциальный источник инфекции. Определение инфекционного очага может дать полезные подсказки относительно этиологии сепсиса, возможности хирургического лечения, что особенно важно в случаях, когда место инфекции можно удалить или дренировать. Следующие симптомы помогают локализовать источник инфекции: инфекции головы и шеи — сильная головная боль, скованность шеи, измененное психическое состояние, боль в ухе, боль в горле, боль или болезненность в пазухах, шейная или подчелюстная лимфаденопатия.

Инфекции грудной клетки и легких — кашель (особенно продуктивный), боль в груди, связанная с плевритом, одышка, притупление при перкуссии, бронхиальные дыхательные шумы, локализованные хрипы, любые признаки уплотнения легочной ткани.

Инфекции сердца — любой новый шум, особенно у пациентов с анамнезом внутривенных инъекций или употребления наркотиков.

Инфекции брюшной полости и желудочно-кишечного тракта — диарея, боль в животе, вздутие живота, мышечный дефанс, иррадиирующие боли, болезненность или отек в области прямой кишки.

Инфекции таза и мочеполовой системы — боль в области таза в боку, болезненность в области поясницы, выделения из влагалища или уретры, дизурия, частые мочеиспускания.

Инфекции костей и мягких тканей — локализованная боль или болезненность конечностей, очаговая эритема, отек, опухоль в области сустава, выпот в суставной сумке, крепитация при некротических инфекциях.

Кожные инфекции — петехии, пурпура, эритема, буллезные образования, изъязвления, флюктуации.

## ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Клиническая картина сепсиса весьма вариабельна и на начальных этапах может быть смазанной. Обычно сепсис и септический шок возникают как осложнения определенных патологических процессов, при этом важнейшую роль играет состояние иммунной системы пациента. Так у человека с неповрежденной иммунной системой при внебольничной пневмонии практически никогда не встречается гипотензия или сепсис. Однако после спленэктомии или нарушения функции селезенки, на фоне внебольничной пневмонии может иметь место пневмококковый сепсис и септический шок. Патологические процессы, обычно ассоциированные с сепсисом, перечислены в табл. 6.

*Таблица 6*

**Состояния, связанные и не связанные с сепсисом**

<b>Система органов</b>	<b>Состояния, связанные с сепсисом</b>	<b>Состояния, обычно не связанные с сепсисом</b>
Желудочно-кишечный тракт	Печень. Желчный пузырь. Толстый кишечник. Абсцессы. Кишечная непроходимость. Инструментальные вмешательства	Эзофагит. Гастрит. Панкреатит (может сопровождаться полиорганной дисфункцией, но при этом быть асептическим). Расстройства тонкого кишечника. Желудочно-кишечное кровотечение
Мочеполовой тракт	Пиелонефрит. Внутри и перинефральные абсцессы. Мочекаменная болезнь. Обструкция мочевыводящих путей. Острый простатит, абсцесс простаты. Почечная недостаточность. Инструментальные вмешательства у пациента с бактериурией	Уретрит. Цистит. Цервицит. Вагинит. Катетер ассоциированная бактериурия (у первоначально здорового пациента без урогенитальной патологии)
Таз	Перитонит. Абсцесс	–
Верхние дыхательные пути	Инфекция мягких тканей шеи. Абсцесс	Фарингит. Синусит. Бронхит. Отит
Нижние дыхательные пути	Внебольничная пневмония (у пациента с удаленной селезенкой). Эмпиема. Абсцесс легкого	Внебольничная пневмония (у здорового в остальном пациента)
Внутрисосудистое пространство	Катетер-ассоциированный сепсис. Инфицированное протезное устройство. Острый бактериальный эндокардит	–
Сердечно-сосудистая система	Острый бактериальный эндокардит. Абсцесс миокарда/перикалапанного кольца	Подострый бактериальный эндокардит
Центральная нервная система	Бактериальный менингит	Асептический менингит
Кожа мягкие ткани	Некротический фасциит	Остеомиелит. Неосложненные раневые инфекции

Кроме того, целый ряд неинфекционных состояний может иметь сходную клиническую картину. Такими состояниями могут быть: инфаркт миокарда, псевдоаневризма, разрыв желудочков, травма спинного мозга, острый панкреатит, недостаточность надпочечников, диабетический кетоацидоз, обострение системной красной волчанки с абдоминальным кризом, тромбоэмболия легочной артерии, массивная аспирация/ателектаз, анафилаксия, системный васкулит, токсический эпидермальный некролиз, тепловой удар, острое отравление салицилатами, кровопотеря, гиповолемия (например, из-за диуретиков, обезвоживания), трансфузионные реакции.

В случаях сепсиса неясной этиологии следует провести тщательный поиск абсцессов, уделяя особое внимание ректальной и перианальной области.

Для подтверждения диагноза сепсис и септический шок может потребоваться проведение следующих обследований:

- посевы крови;
- общий анализ и посевы мочи;
- функциональные тесты печени и почек;
- мониторинг уровня лактата в сыворотке;
- уровень биомаркеров сепсиса (прокальцитонин, пресепсин);
- рентгенография грудной клетки;
- визуализация грудной клетки, органов брюшной полости и таза с помощью КТ, МРТ, УЗИ;
- исследования сердца, такие как ЭКГ, УЗИ, тропонины;
- инвазивные вмешательства, такие как парацентез, торакоцентез, люмбальная пункция или аспирация содержимого абсцесса.

## **ИНТЕРПРЕТАЦИЯ ЛАБОРАТОРНЫХ ДАННЫХ**

Результаты общего анализа крови чаще всего неспецифичны. Лейкоцитоз со сдвигом влево может наблюдаться при многих неинфекционных состояниях. Сочетание лейкопении, анемии и тромбоцитопении косвенно указывает на сепсис.

Биохимические исследования крови (белок, альбумин, электролиты, глюкоза, печеночно-специфичные ферменты, мочевины, креатинин) позволяют выявить изменения в работе печени и почек. Уровень лактата, показатели кислотно-основного состояния, дефицит оснований дают возможность оценить состояние гемодинамики и эффективность проводимой терапии.

Патогномоничны для сепсиса бактериальной природы следующие лабораторные находки:

- лейкоцитоз (свыше  $> 12 \cdot 10^9/\text{л}$ ) или лейкопения ( $< 4 \cdot 10^9/\text{л}$ );
- лейкоцитарная формула со сдвигом влево, 10 % и более незрелых форм при нормальном числе лейкоцитов;
- гипергликемия (уровень глюкозы в плазме  $> 7,7$  ммоль/л) у пациента при отсутствии сахарного диабета.

В диагностике сепсиса бактериальной этиологии широкое распространение получило использование специфических биомаркеров, таких как прокальцитонин и пресепсин.

Прокальцитонин — белок, состоящий из 116 аминокислот, в норме является пептидным предшественником кальцитонина, гормона, который синтезируется парафолликулярными С-клетками щитовидной железы и участвует в гомеостазе кальция. В ответ на провоспалительные стимулы бактериального, но не вирусного происхождения прокальцитонин начинает синтезироваться в большом количестве незндокринными клетками, как один из агентов острой фазы. Его физиологическая роль в данной ситуации остается не изученной. Референтное значение прокальцитонина в сыворотке крови у взрослых составляет менее 0,1 нг/мл, а уровни более 0,25 нг/мл могут указывать на наличие инфекции<sup>1</sup>. Период индукции прокальцитонина составляет от 4 до 12 часов, а период полувыведения — порядка 22–35 часов. Состояния, сопровождающиеся умеренным повышением уровня прокальцитонина (0,15–2 нг/мл):

- локализованная нетяжелая бактериальная инфекция;
- системная воспалительная реакция неинфекционной природы;
- терминальная стадия почечной недостаточности без заместительной терапии;

Состояния, связанные с высоким уровнем прокальцитонина (> 2 нг/мл):

- бактериальный сепсис;
- тяжелая локализованная бактериальная инфекция (например, тяжелая пневмония, менингит, перитонит);
- тяжелые неинфекционные воспалительные процессы (например, обширные ожоги, тяжелая травма, острая полиорганная недостаточность, обширная абдоминальная или кардиоторакальная операция);
- медуллярная карцинома щитовидной железы (уровень прокальцитонина может превышать 10 000 нг/мл).

Пресепсин (ПСП) — это белок, являющийся N-концевым фрагментом рецептора макрофагов CD14. Он образуется в результате лизосомального расщепления данных рецепторов на фоне активации бактериального фагоцитоза. Референтное значение в плазме крови у взрослого составляет менее 200 пг/мл, что позволяет исключить сепсис. При уровне пресепсина  $\geq 300$  пг/мл системная инфекция возможна, 500–1000 пг/мл соответствует умеренному риску, более 1000 пг/мл — высокому риску сепсиса с неблагоприятным исходом. Уровень пресепсина отвечает на бактериальную и грибковую инфекцию, но не изменяется при вирусной. Исследование пресепсина в качестве специфического маркера сепсиса менее распространено в клинической практике по сравнению с прокальцитонином, хотя, по мнению некоторых авторов, обладает большей прогностической силой.

---

<sup>1</sup> У новорожденных в возрасте менее 72 часов уровень прокальцитонина более 1 нг/мл, 100 нг/мл или более — в возрасте 24 часов и 50 нг/мл или более — в возрасте 48 часов предполагает серьезную бактериальную инфекцию.

При наличии убедительных клинических данных для постановки диагноза сепсис или септический шок в определении уровня специфических биомаркеров нет необходимости. Оно может потребоваться для проведения дифференциальной диагностики в сомнительных случаях, а также для оценки эффекта проводимой терапии.

Получение положительных результатов бактериальных культур и микробиологических исследований также не является необходимым условием как для постановки диагноза сепсис, так и для инициации эмпирической антибактериальной терапии. Так как получить такие культуры, не говоря об идентификации микроорганизмов, виновных в развитии инфекционного процесса, удается у сравнительно небольшой доли пациентов. Тем не менее, получение культур крови и посевов из предполагаемых источников инфекции до назначения антибиотиков рассматривается как один из промежуточных показателей качества оказания медицинской помощи. Результаты этих исследований способны указать на источник инфекции. Так *Bacteroides fragilis* свидетельствуют в пользу источника в толстой кишке или тазу, тогда как представители рода *Klebsiella* или энтерококки — в желчном пузыре или мочевыводящих путях. Отрицательные результаты посевов делают необходимым уделить больше внимания дифференциальной диагностике.

Анализ и окрашивание по Граму лейкоцитарной пленки в общем анализе крови могут быть полезны для выявления определенных инфекционных агентов, хотя его эффективность не высока.

Если подозревается катетер-ассоциированный сепсис, катетер нужно незамедлительно удалить и получить бактериальную культуру с его кончика. Если она положительна (рост 15 или более колоний), а изолят совпадает с изолятом из посева крови, этого достаточно для диагностики катетер-ассоциированного сепсиса.

Если есть подозрение на уросепсис, требуется анализ мочи с посевом и окраской по Граму. У взрослых пациентов отделений интенсивной терапии катетер-ассоциированная инфекция мочевыводящих путей связана со значительным риском септических осложнений.

Пациенты отделений интенсивной терапии подвержены высокому риску инфицирования метициллинрезистентными штаммами стафилококка, ванкомицин-резистентными энтерококками и карбапенем-резистентными энтеробактериями. Результаты бактериальных посевов в данной ситуации крайне важны для выбора актуальной схемы антибактериальной терапии.

## ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Рентгенография и компьютерная томография грудной клетки.** Не существует рентгенологических признаков, специфичных для идентификации сепсиса, но рентгенография грудной клетки может быть полезна в локализации источника инфекции, с ее помощью можно исключить пневмо-

нию, инфильтрацию легочной ткани вследствие других причин и целый ряд патологических процессов в грудной клетке, таких как:

- пневмоторакс;
- гидроторакс;
- плевральный выпот;
- переломы ребер;
- отек легких вследствие перегрузки жидкостью, застойной сердечной недостаточности, острого инфаркта миокарда;
- острый респираторный дистресс-синдром;
- легочные лекарственные реакции;
- тромбоэмболия легочной артерии;
- легочное кровотечение;
- первичные или метастатические легочные новообразования;
- лимфогенное распространение злокачественных новообразований.

При этом компьютерная томография обладает значительно большей разрешающей способностью по сравнению с простой рентгенографией.

**Ультразвуковое исследование КТ сканирование и МРТ органов живота.** Ультразвуковое исследование органов живота служит первичным скрининговым методом обследования при подозрении на обструкцию желчных путей, острый холецистит, холангит или панкреатит, в то же время оно не информативно для обнаружения забрюшинных абсцессов или перфорации полых органов. У пациентов с холециститом могут быть выявлены утолщенные стенки желчного пузыря или желчные камни, на фоне холангита камни могут и не визуализироваться, но присутствует расширение общего желчного протока. Если подозревается небилиарный внутрибрюшной источник инфекции, предпочтительнее использовать компьютерную томографию или МРТ органов живота. С их помощью можно выявить наличие внутрипочечной и внепочечной патологии забрюшинного пространства. Поскольку МРТ занимает существенно больше времени, в экстренных ситуациях предпочтительнее проведение компьютерной томографии.

**Исследования сердца.** В ряде случаев возникает необходимость исключить инфаркт миокарда, который может протекать в безболевогой форме и проявляться в виде лихорадки, лейкоцитоза и гипотензии. Безболевогой формы инфаркта миокарда часто встречаются у пожилых пациентов и у тех, кто недавно перенес хирургические операции на брюшной полости или в области таза, а также у пациентов с алкоголизмом, сахарным диабетом и уреимией. При подозрении на заболевание сердца могут быть полезны следующие исследования: электрокардиография для оценки нарушений сердечного ритма и проводимости; уровни сердечных ферментов (тропонин, КФК МВ); эхокардиография для оценки сократительной способности сердца и выявления его структурных заболеваний.

## **ИНВАЗИВНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА**

Инвазивные диагностические процедуры, которые могут быть необходимы при наличии соответствующих показаний: люмбальная пункция, бронхоскопия, торакоцентез, парацентез, дренирование скоплений жидкости и абсцессов.

Люмбальная пункция (анализ спинномозговой жидкости) показана при наличии клинических признаков или подозрений на менингит или энцефалит. В данном случае она должна проводиться немедленно, ее не следует откладывать для получения результатов компьютерной томографии. При внутричерепной гипертензии забирается столько жидкости, сколько необходимо для посева. Антибиотики широкого спектра в дозировке, необходимой для лечения менингита, следует ввести внутривенно до проведения процедуры. У пациентов с острым молниеносным течением сепсиса, быстрым развитием септического шока и тяжелым нарушением психического состояния люмбальная пункция служит для исключения бактериального менингита.

Бронхоскопия с трахеобронхиальным лаважем или инвазивным взятием образцов проводится у пациентов с подозрением на пневмонию и у пациентов с подозрением на инвазивные грибковые инфекции легких.

У пациентов с массивным плевральным выпотом или асцитом выполняется торакоцентез или лапароцентез соответственно.

## **ХИРУРГИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ ИНФЕКЦИИ**

Дренирование скоплений жидкости/абсцессов имеет решающее значение для контроля источника инфекции и получения клинического ответа на антибактериальную терапию. При обнаружении локального очага инфекции требуется неотложное хирургическое вмешательство, без такового все остальные меры лечения сепсиса и септического шока не будут иметь эффекта. Это утверждение бесспорно в отношении таких состояний как: абсцессы мягких тканей, интраабдоминальный сепсис (перфорация полого органа или абсцесс), эмпиема, медиастинит, холангит, абсцесс поджелудочной железы, пиелонефрит или абсцесс почки из-за обструкции мочеточника, инфекционный эндокардит, септический артрит, инфицированные протезные устройства, глубокие кожные или периректальные абсцессы и некротизирующий фасциит. В подобных ситуациях очень мало что можно выиграть, тратя часы на стабилизацию пациента. Хирургическое вмешательство должно проводиться немедленно после мероприятий первичной ресусцитации и первого введения антибактериальных препаратов.

## АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Безусловно, у пациентов с сепсисом и/или септическим шоком адекватная антибактериальная терапия должна быть начата так быстро, как это только возможно. При этом в абсолютном большинстве случаев инфекционный агент неизвестен, и судить о его природе можно только исходя из косвенных предположений. Результаты посевов появятся нескоро и далеко не во всех случаях. Положительные посевы крови имеют место только у 30 % пациентов с предполагаемым септическим шоком, а у 25 % из них посевы из всех исследованных источников остаются отрицательными. При этом летальность у пациентов с отрицательными посевами ничем не отличается от таковой у пациентов с положительными посевами. Кроме того, недостаточно просто назначить антибиотик, активный в отношении актуального инфекционного агента, нужно еще доставить его в очаг инфекции в эффективной концентрации. Неблагоприятное течение инфекционного процесса может быть результатом трех возможных причин:

1. Чрезвычайная агрессивность определенного инфекционного агента.

2. Несостоятельность иммунного ответа, когда одновременно или сменяя друг друга на первый план выходят несколько относительно малоинвазивных инфекционных агентов, многие из которых обладают природной резистентностью к антибактериальным препаратам, эффективным в первом случае.

3. Резистентность действующих инфекционных агентов в отношении используемых препаратов. Последняя причина становится все более актуальной, так как чем шире используется тот или иной препарат в популяции, тем быстрее накапливается число резистентных к нему микроорганизмов и тем быстрее теряется эффективность этого препарата.

Программа антибактериальной терапии строится из перечисленных выше условий с учетом состояния состояния иммунной системы пациента, информации о потенциальных источниках инфекции и наиболее вероятных микроорганизмах. На начальном этапе она должна включать препараты с широким спектром действия, охватывающим грамположительные, грамотрицательные и анаэробные бактерии, поскольку организмы любого из этих классов могут вызывать одну и ту же клиническую картину. При этом ежедневно проводится оценка эффективности проводимой терапии на основании клинической картины, лабораторных данных, включая контроль специфических биомаркеров, таких как прокальцитонин. В случае получения результатов бактериологических исследований и выявления ведущего инфекционного агента проводится коррекция антибактериальной терапии. Если таковых нет, основным критерием эффективности лечения остается клиника и лабораторные исследования. При отсутствии видимого положительного эффекта на протяжении 48 часов необходима коррекция проводимой терапии с учетом резистентности предполагаемой микрофлоры.

В ситуациях, где риск присутствия резистентной микрофлоры невелик, в зависимости от локализации очага инфекции может быть эффективной монотерапия с использованием таких агентов, как имипенем, меропенем, тигециклин, пиперациллин-тазобактам, ампициллин-сульбактам, моксифлоксацин. Препараты, чей спектр действия недостаточно широк, должны использоваться только в комбинированных режимах. Так, при назначении цефалоспоринов третьего или четвертого поколения, левофлоксацина необходимо включение препаратов, активных в отношении анаэробов (чаще всего это метронидазол). Активность бета-лактамов в отношении некоторых микроорганизмов может быть увеличена их сочетанием с аминогликозидами. Если предполагается присутствие метициллинорезистентных стафилококков (MRSA), в программу антибактериальной терапии включается ванкомицин или линезолид. Присутствие полирезистентных грамотрицательных микроорганизмов, определенных специфических возбудителей, а также грибковой микрофлоры требует соответствующей коррекции лечения.

Учитывая крайнюю неоднородность пациентов как по состоянию иммунной системы, так и по природе инфекции, невозможно рекомендовать какой-либо универсальный режим эмпирической антибактериальной терапии. Антибиотики следует назначать парентерально в достаточных дозах, так как клинический эффект связан не с количеством назначенных препаратов, а с их концентрацией в точке приложения. Длительность курса определяется результатами лечения. Обычно составляет порядка двух недель, может колебаться в широких пределах в зависимости от источника, места и тяжести инфекции. Далее приводятся рекомендации в отношении построения антибактериальной терапии, принятые в Республике Беларусь [1]. В случае, когда предполагаемая причина сепсиса может быть отнесена к первой группе, то есть мы имеем дело с относительно молодым пациентом (возраст менее 65 лет), без сопутствующей патологии, у которого нет причин заподозрить наличие иммунодефицита либо наличие полирезистентной микрофлоры (лечение бета-лактамами, макролидами или фторхинолонами в предшествующие 90 дней; госпитализация более 2 суток в предшествующие 90 дней, проживание в доме интернате), могут использоваться схемы стартовой антибактериальной терапии, представленные в табл. 7. Получение результатов микробиологических исследований при условии исключения иммунодефицита и присутствия полирезистентной микрофлоры дает возможность провести деэскалацию режима антибактериальной терапии в соответствии с рекомендациями табл. 8. Источник сепсиса считается неизвестным, если при обследовании не был обнаружен первичный очаг.

**Эмпирическая антимикробная терапия внебольничного сепсиса  
в зависимости от предполагаемого первичного очага инфекции**

<b>Источник инфекции</b>	<b>Терапия выбора</b>	<b>Альтернативная терапия</b>
Неизвестный источник	меропенем или имипенем / циластатин или дорипенем + ванкомицин или тейкопланин меропенем или имипенем / циластатин или дорипенем + линезолид меропенем или имипенем / циластатин или дорипенем + моксифлоксацин	эртапенем + ванкомицин или тейкопланин или линезолид или моксифлоксацин пиперациллин/ тазобактам + тейкопланин или линезолид или моксифлоксацин цефтриаксон или цефотаксим или цефепим ± метронидазол или клиндамицин <sup>1</sup> левофлоксацин ± метронидазол или клиндамицин <sup>1</sup>
Верхние дыхательные пути	эртапенем цефалоспорины III–IV поколения (цефотаксим, цефтриаксон, цефепим) ± метронидазол <sup>2</sup> или клиндамицин <sup>2</sup>	амоксциллин/ клавуланат моксифлоксацин <sup>2</sup> левофлоксацин ± метронидазол <sup>2</sup> или клиндамицин <sup>2</sup>
Нижние дыхательные пути	эртапенем + кларитромицин или азитромицин или левофлоксацин или моксифлоксацин	меропенем или имипенем / циластатин или дорипенем + кларитромицин или азитромицин или левофлоксацин или моксифлоксацин пиперациллин/ тазобактам + кларитромицин или азитромицин или левофлоксацин или моксифлоксацин амоксциллин/ клавуланат + азитромицин или кларитромицин или левофлоксацин или моксифлоксацин эртапенем + ванкомицин или тейкопланин или линезолид
Одонтотенный сепсис	цефалоспорины III–IV поколения (цефотаксим, цефтриаксон, цефепим) + метронидазол или клиндамицин эртапенем	амоксциллин/ клавуланат моксифлоксацин
Брюшная полость	эртапенем пиперациллин / тазобактам моксифлоксацин	цефтриаксон или цефотаксим или цефепим + метронидазол амоксциллин/ клавуланат
Почки, мочевыводящие пути	эртапенем пиперациллин / тазобактам	цефалоспорины III–IV поколения (цефотаксим, цефтриаксон, цефепим) левофлоксацин
Инфекции кожи и мягких тканей	эртапенем пиперациллин / тазобактам моксифлоксацин	Амоксициллин / клавуланат левофлоксацин ± клиндамицин цефтаролина фосамил ± клиндамицин

Источник инфекции	Терапия выбора	Альтернативная терапия
Инфекции органов малого таза	пиперациллин/ тазобактам цефалоспорины III–IV поколения (цефотаксим, цефтриаксон, цефепим) + метронидазол эртапенем	моксифлоксацин левофлоксацин + метронидазол

<sup>1</sup> Клиндамицин сохраняет значение в схемах терапии инфекций мягких тканей (особенно некротизирующих), при которых существенна роль клостридиальной флоры, также остеомиелита с учетом хорошего проникновения антибиотика в костную ткань. В остальных случаях при смешанных инфекциях в качестве антианаэробного средства предпочтительно использовать метронидазол.

<sup>2</sup> Являются обязательными лекарственными средствами при развитии сепсиса на фоне затяжных и хронических синуситов, отитов, острого и хронического мастоидита.

Таблица 8

**Этиотропная терапия внебольничного сепсиса в зависимости от выделенного возбудителя**

Микроорганизм	Терапия выбора
<i>Enterobacterales spp.</i> (БЛРС–)	цефепим или цефотаксим или цефтриаксон амоксициллин / клавуланат ципрофлоксацин, левофлоксацин
<i>Enterobacterales spp.</i> (БЛРС+)	эртапенем пиперациллин / тазобактам ± амикацин
Метициллин-чувствительные <i>S. aureus</i>	амоксициллин / клавуланат цефазолин клиндамицин
Анаэробы	амоксициллин / клавуланат пиперациллин / тазобактам метронидазол эртапенем моксифлоксацин клиндамицин
<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i>	цефтриаксон, цефотаксим, амоксициллин / клавуланат ± макролид (klarитромицин или азитромицин) левофлоксацин, моксифлоксацин эртапенем ± макролид (klarитромицин или азитромицин)
<i>Legionella spp.</i>	левофлоксацин, моксифлоксацин klarитромицин, азитромицин

В случае присутствия полирезистентной микрофлоры или иммунодефицита построение схемы антибактериальной терапии становится куда более сложным. Рекомендации, принятые в Республике Беларусь при лечении сепсиса, связанного с оказанием медицинской помощи, в зависимости от локализации очага представлены в табл. 9, в зависимости от выявленного возбудителя — в табл. 10.

**Эмпирическая терапия сепсиса, связанного с оказанием медицинской помощи, в зависимости от локализации предполагаемого первичного очага инфекции**

Предполагаемый источник сепсиса	Этиотропная терапия
Неизвестный	<p>антисинегнойные карбапенемы<sup>1</sup> или цефоперазон/сульбактам<sup>2</sup> + ванкомицин или тейкопланин или даптомицин<sup>3</sup> или линезолид ± колистин<sup>4</sup> или фосфомицин (в/в)<sup>4</sup></p> <p>цефтазидим/авибактам<sup>5</sup> ± азтреонам<sup>6</sup> или фосфомицин<sup>4</sup> (в/в) или колистин<sup>4</sup></p> <p>эртапенем<sup>7</sup> + антисинегнойный карбапенем<sup>1</sup> ± колистин<sup>4</sup></p> <p>± к любой из перечисленных выше схем — противогрибковое лекарственное средство<sup>8</sup></p>
Катетер-ассоциированная инфекция кровотока	<p>ванкомицин или тейкопланин или даптомицин<sup>3</sup> или линезолид<sup>9</sup> ± антисинегнойные карбапенемы<sup>1</sup></p> <p>± колистин<sup>4</sup></p> <p>± противогрибковое лекарственное средство<sup>8</sup></p>
Ранняя ВАП (≤ 4 дней)	<p>цефалоспорины III–IV поколения без антисинегнойной активности (цефтриаксон, цефотаксим, цефепим)</p> <p>респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин)</p> <p>ингибитор-защищенные бета-лактамы (пиперациллин/тазобактам, амоксициллин/клавуланат)</p> <p>эртапенем</p>
Поздняя ВАП (≥ 5 дней)	<p>антисинегнойные карбапенемы<sup>1</sup> ± линезолид или ванкомицин или тейкопланин<sup>10</sup></p> <p>цефоперазон/сульбактам<sup>2</sup> или ампициллин/сульбактам<sup>2</sup> ± линезолид или ванкомицин или тейкопланин<sup>10</sup></p> <p>цефтазидим/авибактам<sup>5</sup> ± азтреонам<sup>6</sup> ± линезолид или ванкомицин или тейкопланин<sup>10</sup></p> <p>цефтазидим/авибактам<sup>5</sup> ± азтреонам<sup>6, 19</sup> + фосфомицин (в/в)</p> <p>эртапенем<sup>7</sup> + антисинегнойный карбапенем<sup>1</sup> ± колистин<sup>4, 11</sup></p> <p>цефидерокол<sup>19, 20</sup></p>
Интраабдоминальные инфекции и инфекции органов малого таза	<p>антисинегнойные карбапенемы<sup>1</sup> ± линезолид или тейкопланин или ванкомицин<sup>12</sup> ± колистин<sup>4</sup></p> <p>цефоперазон/сульбактам<sup>2</sup> или ампициллин/сульбактам<sup>2</sup> ± линезолид или тейкопланин или ванкомицин<sup>12</sup> ± колистин<sup>4</sup></p> <p>пиперациллин/тазобактам ± линезолид или тейкопланин<sup>12</sup> ± колистин<sup>4</sup></p> <p>цефтазидим/авибактам<sup>5</sup> + тигециклин<sup>13</sup> или фосфомицин (в/в)</p> <p>эртапенем<sup>7</sup> + антисинегнойный карбапенем<sup>1</sup> ± колистин<sup>4</sup> или фосфомицин (в/в)</p>
Инфекции мочевыводящих путей (в том числе ассоциированные с использованием мочевых катетеров)	<p>антисинегнойные карбапенемы<sup>1</sup> + аминогликозиды II–III поколений или фосфомицин (в/в)</p> <p>цефоперазон/сульбактам<sup>2</sup> или ампициллин/сульбактам<sup>2</sup> + аминогликозиды II–III поколений</p>

Предполагаемый источник сепсиса	Этиотропная терапия
	цефтазидим/авибактам <sup>5</sup> + фосфомицин (в/в) ± колистин <sup>4</sup> или азтреонам <sup>6</sup> цефидерокол <sup>19, 20</sup> ± к любой из перечисленных выше схем — тейкопланин или ванкомицин <sup>14</sup>
Инфекции кожи и мягких тканей, костей и суставов	линезолид или даптомицин или тейкопланин или ванкомицин <sup>15</sup> + антисинегнойные карбапенемы <sup>1</sup> линезолид или даптомицин или тейкопланин или ванкомицин <sup>15</sup> + цефоперазон/сульбактам <sup>2</sup> или ампициллин/сульбактам <sup>2</sup> тигециклин <sup>13</sup> ± фосфомицин (в/в) ± к любой из перечисленных выше схем — колистин <sup>4</sup>
Инфекции ЦНС (гнойный менингит, абсцесс мозга и т.д.) после нейрохирургических вмешательств	меропенем + линезолид или ванкомицин цефоперазон/сульбактам <sup>2</sup> или ампициллин/сульбактам <sup>2</sup> + линезолид или ванкомицин ± к любой из перечисленных выше схем — колистин <sup>4</sup>

Таблица 10

**Этиотропная терапия сепсиса, связанного с оказанием медицинской помощи, в зависимости от выделенного возбудителя**

Микроорганизм	Терапия выбора
БЛРС– <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>P. mirabilis</i>	цефалоспорины III–IV поколения (цефтриаксон, цефотаксим, цефепим) без антисинегнойной активности пиперациллин/тазобактам цефоперазон/сульбактам фторхинолоны II–III поколений
БЛРС+ <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>P. mirabilis</i>	эртапенем ± фосфомицин (в/в) или аминогликозиды II–III поколения (гентамицин, амикацин) цефоперазон/сульбактам ± фосфомицин (в/в) или аминогликозиды II–III поколения (гентамицин, амикацин) тигециклин <sup>13, 16</sup> ± фосфомицин (в/в) или аминогликозиды II–III поколения (гентамицин, амикацин)
Карбапенем-резистентные <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>P. mirabilis</i>	цефтазидим/авибактам <sup>5</sup> + азтреонам <sup>6, 19</sup> или колистин или амикацин или гентамицин или фосфомицин (в/в) тигециклин <sup>13, 16</sup> + колистин или азтреонам или амикацин или гентамицин или фосфомицин (в/в) колистин + карбапенем с антисинегнойной активностью <sup>1</sup> или фосфомицин (в/в) или азтреонам или аминогликозиды II–III поколения меропенем/ваборбактам <sup>19</sup> эртапенем <sup>7</sup> + антисинегнойный карбапенем <sup>1</sup> цефидерокол <sup>19, 20</sup>

Микроорганизм	Терапия выбора
<i>Enterobacter spp.</i> , <i>Citrobacter spp.</i> , <i>Serratia spp.</i> , <i>Providencia spp.</i> , <i>Morganella spp.</i>	карбапенемы цефоперазон/сульбактам тигециклин <sup>13, 16</sup> цефтазидим/авибактам <sup>5</sup>
<i>P. aeruginosa</i>	карбапенемы с антисинегнойной активностью <sup>1</sup> ± колистин ципрофлоксацин или левофлоксацин ± колистин фосфомицин (в/в) + колистин цефтазидим/авибактам <sup>5</sup> + фосфомицин (в/в) или азтреонам ± колистин <sup>4</sup> карбапенемы с антисинегнойной активностью <sup>1</sup> ± азтреонам <sup>17, 19</sup> цефалоспорины III–IV поколения с антисинегнойной активностью (цефтазидим, цефоперазон, цефоперазон / сульбактам, цефепим) ± аминогликозиды II–III поколений (гентамицин, амикацин) ципрофлоксацин/левофлоксацин ± аминогликозиды II–III поколений (гентамицин, амикацин) цефтолозан/тазобактам <sup>19</sup> + фосфомицин (в/в) или аминогликозиды II–III поколений (гентамицин, амикацин) цефидерокол <sup>19, 20</sup>
<i>Acinetobacter spp.</i>	карбапенемы с антисинегнойной активностью <sup>1</sup> + сульбактам <sup>19</sup> цефоперазон/сульбактам или ампициллин/сульбактам ± аминогликозиды II–III поколений (гентамицин, амикацин) карбапенемы с антисинегнойной активностью <sup>1</sup> ± аминогликозиды II–III поколений (гентамицин, амикацин) тигециклин <sup>13</sup> колистин + карбапенемы с антисинегнойной активностью <sup>1</sup> (в случае чувствительных только к колистину изолятов) колистин + цефоперазон/сульбактам или ампициллин/сульбактам (в случае чувствительных только к колистину изолятов) цефидерокол <sup>19, 20</sup>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	ко-тримоксазол тикарциллин/клавуланат тигециклин цефтазидим/авибактам + азтреонам цефидерокол <sup>19, 20</sup>
Метициллин-чувствительный <i>S. aureus</i> (MSSA)	цефазолин цефуроксим аксетил оксациллин <sup>19</sup> ингибитор-защищенные пенициллины (амоксициллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам) линкозамиды тигециклин

Микроорганизм	Терапия выбора
Метициллин-резистентный <i>S. aureus</i> (MRSA)	линезолид даптомицин тигециклин тейкопланин или ванкомицин цефтаролина фосамил
<i>Enterococcus faecalis</i>	ампициллин ± стрептомицин или гентамицин ванкомицин или тейкопланин ± стрептомицин или гентамицин линезолид тигециклин
<i>Enterococcus faecium</i>	тейкопланин или ванкомицин ± стрептомицин или гентамицин линезолид даптомицин <sup>3</sup> тигециклин
Анаэробы	метронидазол карбапенемы моксифлоксацин клиндамицин ингибитор-защищенные бета-лактамы
<i>Candida spp.</i>	эхинокандины <sup>18</sup> (нестабильное состояние пациента, вид <i>Candida</i> не определен, ранее применялись азолы) флуконазол (стабильное состояние больного, чувствительный возбудитель, флуконазол ранее не использовался) вориконазол (стабильное состояние больного, возбудитель резистентен к флуконазолу) амфотерицин В (липосомальный, липидный комплекс, коллоидная дисперсия, деоксихолат) (при непереносимости или недоступности других антимикотиков)

<sup>1</sup> Антисинегнойные карбапенемы — карбапенемы, обладающие активностью в отношении грамотрицательных неферментирующих бактерий: *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* (имипенем, меропенем, дорипенем).

<sup>2</sup> Лекарственные средства, содержащие сульбактам, назначаются при подозрении на сепсис, вызванный *Acinetobacter baumannii* (complex). Оптимальная доза сульбактама 4–8 г/сут.

<sup>3</sup> В случае назначения даптомицина пациенту с сепсисом, вызванным *Enterococcus faecium* или метициллин-резистентным штаммом *Staphylococcus aureus*, криптогенным сепсисом, особенно при наличии клинически обоснованного подозрения о вовлечении в процесс клапанов сердца, дозировка лекарственного средства может быть увеличена до 8–12 мг/кг/сутки.

<sup>4</sup> В случае развития сепсиса, ассоциированного с оказанием медицинской помощи, в отделениях с распространенностью чувствительных только к колистину *P. aeruginosa*, *A. baumannii* или *Enterobacterales* по данным локального микробиологического мониторинга > 20 % или при наличии факторов риска инфицирования экстремально устойчивыми патогенами (поступление из другого стационара, повторное выделение патогена в те-

кущую госпитализацию, иммуносупрессия, длительная госпитализация в «проблемные» отделения, предшествующая антибактериальная терапия антибиотиками широкого спектра, выполнение инвазивных вмешательств в «проблемных» отделениях). Природной устойчивостью к колистину обладают все грамположительные микроорганизмы, все анаэробные микроорганизмы, некоторые грамотрицательные микроорганизмы (*Neisseria spp.*, *Proteus spp.*, *Serratia spp.*, *Providencia spp.*, *Morganella spp.*, *Brucella spp.*, *Edwardsiella spp.*, *Aeromonas spp.*, *Vibrio spp.*, *Pseudomonas mallei*, *Burkholderia cepacia*).

<sup>5</sup> Комбинации антимикробных лекарственных средств на основе цефтазидима/авибактама назначаются в случае подозрения на сепсис, вызванный *K. pneumoniae* или другими представителями *Enterobacteriales*, и циркуляции в больничной организации здравоохранения карбапенем-резистентных, колистин-резистентных *K. pneumoniae*. Назначение рекомендуется только после определения генов бета-лактамаз, кодирующих устойчивость к карбапенемам. При наличии у культуры возбудителя инфекции металло-бета-лактамаз (NDM, VIM, IMP, SPM) назначение допустимо только в комбинации с азтреонамом или другим потенциально активным в отношении продуцентов металло-бета-лактамаз антибиотиком.

<sup>6</sup> Азтреонам в сочетании с цефтазидимом/авибактамом назначается при наличии карбапенем-резистентного и колистин-резистентного микроорганизма порядка *Enterobacteriales* (*K. pneumoniae*, *E. coli*, *Enterobacter spp.* и др.), продуцирующего металло-бета-лактамазы (NDM, VIM, IMP, SPM) по результатам определения механизмов устойчивости к карбапенемам в культуре микроорганизма. В случае отсутствия возможности определения используются данные локального микробиологического мониторинга (для назначения этой комбинации в структуре нозокомиальных инфекций > 20 % должны быть вызваны металло-бета-лактамаза-продуцирующими *Enterobacteriales*).

<sup>7</sup> Схема, содержащая эртапенем и антисинегнойный карбапенем (бикарбапенемная терапия) может быть назначена лишь в качестве терапии «последнего шанса» при распространения карбапенем-резистентных КРС-продуцирующих колистин-резистентных *K. pneumoniae* и отсутствии других терапевтических альтернатив.

<sup>8</sup> Эмпирическая терапия кандидемии должна назначаться в случае наличия любого из следующих факторов риска: полное парентеральное питание, длительное (более 14 дней) использование антибиотиков широкого спектра действия, онкогематологическое заболевание, реципиент костного мозга или донорских органов, катетеризация бедренной вены или колонизация *Candida spp.* двух и более локусов организма, полное парентеральное питание, обширные вмешательства на органах брюшной полости, постоянный прием цитостатиков и/или глюкокортикостероидов. Флуконазол может быть использован в случае отсутствия предшествующей терапии азолами в предыдущие 3 месяца и в условиях, когда риск инфекции *C. glabrata* или *C. krusei* очень низкий. Гемокультура, особенно при предшествующей профилактике азолами, отрицательная в 50 % случаев.

<sup>9</sup> Линезолид создает низкие концентрации в крови и может быть назначен для лечения инфекций, сопровождающихся бактериемией, только при невозможности назначения ванкомицина, тейкопланина или даптомицина.

<sup>10</sup> В случае сепсиса на фоне поздней ВАП назначение линезолида или гликопептидов (ванкомицина, тейкопланина) рекомендовано тяжелым пациентам с нестабильной гемодинамикой и полиорганной недостаточностью, а также в случае наличия факторов риска MRSA (предшествующая антибактериальная терапия, высокая частота распространения MRSA в отделении по данным микробиологического мониторинга, длительная госпитализация, иммуносупрессия). Предпочтение должно отдаваться линезолиду вследствие более высокой клинической эффективности по сравнению с гликопептидами при инфекции данной локализации.

<sup>11</sup> Колистин назначается внутривенно и ингаляционно.

<sup>12</sup> Назначение антибиотиков, активных в отношении MRSA, рекомендовано в случае документированной предшествующей колонизации пациента данным микроорганизмом, а также в случае неэффективности предшествующей антибиотикотерапии без анти-MRSA активности.

<sup>13</sup> С учетом особенностей фармакокинетики тигециклина при лечении сепсиса он назначается в загрузочной дозе 200 мг, затем 100 мг 2 раза в сутки.

<sup>14</sup> При наличии факторов риска сепсиса, вызванного *Enterococcus spp.* (возраст старше 65 лет; госпитализация в ОРИТ за последние 90 дней; антимикробная терапия с использованием карбапенемов, фторхинолонов и ингибитор-защищенных бета-лактамов продолжительностью не менее 2 дней в предшествующие 90 дней; множественные и/или тяжелые сопутствующие заболевания; выраженный иммунодефицит).

<sup>15</sup> В случае сепсиса как результата инфекций кожи и мягких тканей, костей и суставов предпочтение следует отдавать линезолиду и даптомицину как наиболее эффективным в случае инфекций данной локализации по данным клинических исследований.

<sup>16</sup> Природной устойчивостью к тигециклину обладают *P. aeruginosa*, сниженной чувствительностью — *Proteus spp.*, *Providencia spp.*, *Morganella spp.*

<sup>17</sup> Азтреонам добавляется при наличии промежуточной устойчивости или устойчивости к карбапенемам

<sup>18</sup> Каспофунгин, микафунгин, анидулафунгин.

<sup>19</sup> Лекарственное средство не зарегистрировано в Республике Беларусь.

<sup>20</sup> Цефидерокол обладает активностью в отношении большинства клинически значимых экстремально-резистентных грамотрицательных бактерий, не обладает активностью в отношении грамположительных бактерий и анаэробов. Должен резервироваться для пациентов, у которых отсутствуют или ограничены другие терапевтические опции.

Утвержденные в 2024 г. рекомендации Минздрава Российской Федерации по лечению сепсиса у взрослых предлагают схемы лечения сепсиса обусловленного карбапенеморезистентными микроорганизмами с включением амфотерицина В [2]. Примеры комбинаций антимикробных препаратов для терапии инфекций, вызванных карбапенеморезистентной *P. aeruginosa*:

– цефтолазан + [тазобактам] + амикацин или полимиксин В или колистин или фосфомицин;

– азтреонам + полимиксин В или колистин или амикацин;

– полимиксин В или колистин + меропенем или дорипенем ± фосфомицин.

Примеры комбинаций препаратов при терапии инфекций, вызванных карбапенеморезистентными штаммами *Acinetobacter spp.*:

– полимиксин В или колистин + сульбактам или ампициллин + [сульбактам] или цефепим + [сульбактам] или цефоперазон + [сульбактам] + тигециклин;

– полимиксин В колистин + сульфаметоксазол + триметоприм или тигециклин ± меропенем или дорипенем;

– тигециклин + сульфаметоксазол + триметоприм ± амикацин (± меропенем или дорипенем).

Существенной проблемой, связанной с антибактериальной терапией является инфекция *C. difficile*, способная приводить к тяжелейшему, зачастую фульминантному, псевдомембранозному колиту с токсическим мегаколоном, гипотензией и всеми проявлениями полиорганной дисфункции. Первый эпи-

зод тяжелой *C. difficile* ассоциированной диареи (лейкоциты периферической крови  $\geq 15 \cdot 10^9/\text{л}$ , креатинин  $\geq 1,5$  значений от верхней границы нормы) предполагает назначение ванкомицина 250–500 мг 4 раза в день внутрь ИЛИ тейкопланина 200 мг 2 раза в день внутрь на протяжении 10 дней. При развитии осложнений (гипотензия или шок, кишечная непроходимость, токсический мегаколон) — ванкомицин 500 мг 4 раза в день внутрь или через зонд ИЛИ тейкопланин 400 мг 2 раза в день внутрь + метронидазол 500 мг 3 раза в день в/в  $\pm$  ректальные инстилляциии ванкомицина (500 мг в 100 мл 0,9 % NaCl каждые 4–12 часов) ИЛИ тейкопланина (400 мг в 100 мл 0,9 % NaCl каждые 4–12 часов). Для успешного излечения *C. difficile*-ассоциированной диареи рекомендуется как можно раньше (если позволяет клиническая ситуация) прекратить проводимую системную антибактериальную терапию. Противопоказано назначение лекарственных средств, подавляющих перистальтику кишечника (лоперамида), так как это значительно увеличивает риск развития токсического мегаколона и кишечной непроходимости. В составе комбинированной терапии антибиотик-ассоциированных диарей, вызванных *C. difficile*, показано применение пробиотиков, позволяющих вместе со стандартной терапией сократить длительность заболевания и восстановить микробиоту желудочно-кишечного тракта [1].

Основные характеристики и режимы дозирования распространенных антибактериальных препаратов представлены ниже.

**Цефотаксим** — цефалоспорин третьего поколения с широким спектром грамтрицательной активности по сравнению с цефалоспоридами II поколения, имеет меньшую эффективность против грамположительных организмов. У взрослых вводится внутривенно по 1–2 г через 12 часов. При необходимости дозировка может быть увеличена до 2 г, через 6–8 часов. При угрожающей жизни инфекции — до 2 г, через 4 часа, вплоть до максимальной суточной дозы 12 г. Коррекция дозы проводится в случае нарушения функции почек: при клиренсе креатинина 20–90 мл/мин нет специфических рекомендаций, менее 20 мл/мин — дозировка сокращается вдвое.

**Цефтриаксон** — цефалоспорин третьего поколения, по своей активности близок к цефотаксиму. Вводится внутривенно в дозе 1–2 г 1–2 раза в сутки. У пациентов с сочетанием почечной и печеночной недостаточности требуется осторожность в плане побочных эффектов, при этом суточная доза не должна превышать 2 г в сутки.

**Цефепим** — цефалоспориновый антибиотик четвертого поколения, действует на большинство грамтрицательных бактерий, в том числе продуцирующих  $\beta$ -лактамазы, включая *Pseudomonas aeruginosa*. Более активен, чем цефалоспорины III поколения, в отношении грамположительных кокков. Не эффективен против *Enterococcus spp.*, *Listeria spp.*, *Legionella spp.*, некоторых анаэробных бактерий (*Bacteroides fragilis*, *C. difficile*). Дозировка при внутривенном введении составляет 2 г, через 8 часов в виде инфузии на протяжении 3 часов. При почечной недостаточности требуется коррекция дозировки в зависимости от клиренса креатинина (табл. 11).

## Коррекция дозировки цефепима

Клиренс креатинина	Режим введения		
	1 г через 12 ч	2 г через 12 ч	2 г через 8 ч
Норма	1 г через 12 ч	2 г через 12 ч	2 г через 8 ч
> 60 мл/мин	1 г через 12 ч	2 г через 12 ч	2 г через 8 ч
30–60 мл/мин	1 г через 24 ч	2 г через 24 ч	2 г через 12 ч
11–29 мл/мин	0,5 г через 24 ч	1 г через 24 ч	2 г через 24 ч
< 11 мл/мин	0,25 г через 24 ч	0,5 г через 24 ч	1 г через 24 ч
Перитонеальный диализ	1 г через 48 ч	2 г через 48 ч	2 г через 48 ч
Гемодиализ	Болюс — 1 г, затем — 0,5 г через 24 ч		1 г через 24 ч

**Цефтаролина фосамил** — антибиотик группы цефалоспоринов V поколения, как правило, активен в отношении грамположительных микроорганизмов — *Staphylococcus aureus* (метициллин-чувствительный и метициллин-резистентный), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*; грамотрицательных микроорганизмов — *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*; анаэробов — *Fusobacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Prevotella spp.*, *Propionibacterium acnes*; не активен в отношении штаммов *Enterobacteriaceae*, продуцирующих β-лактамазы расширенного спектра действия (ESBLs) семейств TEM, SHV или CTX-M, сериновые карбапенемазы (такие как KPC), металло-β-лактамазы класса B или класса C (цефалоспориназы AmpC). Вводится внутривенно, в виде инфузии в течение 60 мин. Разовая доза составляет 600 мг. Интервал между введениями — 12 ч. При сепсисе на фоне пневмонии, вызванной MRSA, дозировка может быть увеличена за счет сокращения периодов между введениями до 8 часов. При почечной недостаточности у пациентов с клиренсом креатинина 30–50 мл/мин разовая доза снижается до 400 мг, 15–30 мл/мин — до 300 мг, при конечной стадии болезни почек и на фоне гемодиализа — 200 мг, через 12 ч.

**Амоксициллин/клавулат** — антибиотик группы пенициллинов широкого спектра действия с ингибитором бета-лактамаз, доступен в форме для приема *per os* и внутривенного введения. Клавулатовая кислота подавляет II, III, IV и V типы бета-лактамаз, не активна в отношении бета-лактамаз I типа, продуцируемых *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia spp.*, *Acinetobacter spp.* Взрослым и детям старше 12 лет с массой тела более 40 кг может вводиться внутривенно 1000/200 мг каждые 8 часов (стандартная дозировка), при тяжелых инфекциях доза может быть увеличена до 1000/200 мг, каждые 4–6 часов. При почечной недостаточности проводится корректировка дозы в зависимости от клиренса креатинина:

- > 30 мл/мин — коррекция дозы не требуется;
- 10–30 мл/мин — болюс 1000 мг/200 мг, далее — 500 мг/100 мг 2 раза в сутки;
- < 10 мл/мин — болюс 1000 мг/200 мг, далее — 500 мг/100 мг каждые 24 часа.

**Ампициллин/сульбактам** — антибиотик из группы полусинтетических пенициллинов с ингибитором бета-лактамаз. Сульбактам расширяет спектр активности ампициллина в отношении устойчивых штаммов, обладает самостоятельной антибактериальной активностью в отношении семейства *Neisseriaceae* и *Acinetobacter spp.* К препарату устойчивы: метициллин-резистентные *Staphylococcus spp.*, *Citrobacter spp.*, большинство штаммов *Enterobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Mycobacterium spp.*, *C. difficile*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*. Дозировка: 9 г (6 г ампициллин, 3 г сульбактам) в/в в виде инфузии каждые 8 часов, доза вводится за 4 часа или 27 г (18 г ампициллин, 9 г сульбактам), титруется на протяжении 24 часов.

Фармакопейная дозировка от 1,5–3 г в сутки в 2 введения до 12 г в сутки в 3–4 введения. При нарушении функции почек требуется корректировка дозы в зависимости от клиренса креатинина:

– 5–14 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> — 1,5 г (1 г ампициллина/0,5 г сульбактама) – 3 г (2 г ампициллина/1 г сульбактама) внутривенно, каждые 24 часа;

– 15–29 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> — 3 г (2 г ампициллина/1 г сульбактама) внутривенно, каждые 12 часов;

– > 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> — корректировка дозы не требуется.

**Цефоперазон/сульбактам** — комбинированный препарат, включающий цефалоспорин III поколения и ингибитор бета-лактамаз, активен в отношении всех микроорганизмов, чувствительных к цефоперазону, и проявляет синергизм в отношении микроорганизмов: *Haemophilus influenzae*, *Bacteroides spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter diversus*.

Суточная доза составляет 2–4 г (цефоперазон 1–2 г + сульбактам 1–2 г). Суточную дозу следует делить на равные части и вводить каждые 12 ч. При тяжелых или рефрактерных инфекциях суточная доза может быть увеличена до 8 г (цефоперазон 4 г + сульбактам 4 г). При почечной недостаточности требуется коррекция дозировки в перерасчете на сульбактам в зависимости от клиренса креатинина:

– 15–30 мл/мин — 1 г сульбактама каждые 12 часов;

– < 15 мл/мин — 0,5 г сульбактама каждые 12 часов.

Кроме того, требуется осторожность при назначении цефоперазона у пациентов с нарушением функции печени.

**Цефтазидим/авибактам** — цефалоспорин III поколения в сочетании с ингибитором бета-лактамаз. Комбинация цефтазидим + авибактам неактивна в отношении бактерий, продуцирующих металло-бета-лактамазы. Используется для лечения абдоминальных инфекций и инфекций мочевыводящего тракта. Активна в отношении *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii* complex и *Pseudomonas aeruginosa*. Вводится внутривенно в дозе 2,5 г (2 г цефтазидима и 0,5 г авибактама) в течение 3 часов,

каждые 8 часов. Коррекция дозировки проводится на основании клиренса креатинина:

- > 50 мл/мин — коррекция дозы не требуется;
- 31–50 мл/мин — 1,25 г (1 г/0,25 г) каждые 8 часов;
- 16–30 мл/мин — 0,94 г (0,75 г/0,19 г) каждые 12 часов;
- 6–15 мл/мин — 0,94 г (0,75 г/0,19 г) каждые 24 часа;
- < 5 мл/мин — 0,94 г (0,75 г/0,19 г) каждые 48 часов.

На фоне гемодиализа вводится в день процедуры после ее проведения. При одновременном введении с азтреонамом последний титруется через отдельный порт в дозе 2 г через 8 часов, также в течение 3 часов.

**Цефтолозан/тазобактам** — комбинированный препарат, содержащий бета-лактамный антибиотик и ингибитор пенициллин связывающих белков *P. aeruginosa* (в частности, ПСБ-1b, ПСБ-1c и ПСБ-3) и *E. coli* (в частности, ПСБ-3). Активен в отношении грамотрицательных (*Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*) и грамположительных (*Streptococcus anginosus*, *Streptococcus constellatus*, *Streptococcus salivarius*) микроорганизмов. Не активен против *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*. Противопоказан для применения у детей и подростков до 18 лет. Обычная доза — 1,5 г внутривенно (цефтолозан 1 г + тазобактам 0,5 г) вводится в течение 2 часов, каждые 8 часов; при лечении нозокомиальной пневмонии доза может быть повышена до 3 г (2 г/1 г), титруется на протяжении 3 часов. При клиренсе креатинина свыше 50 мл/мин коррекции дозы не требуется; при 30–50 мл/мин доза снижается до 750 мг (500/250 мг), каждые 8 часов; 15–29 мл/мин — 375 мг (250/125 мг), каждые 8 часов; у пациентов с почечной недостаточностью конечной стадии вводится нагрузочная доза 750 мг (500/250 мг), затем поддерживающая доза 150 мг (100/50 мг), каждые 8 часов, в день гемодиализа поддерживающая доза вводится после процедуры.

**Пиперациллин/тазобактам** содержит пиперациллин — полусинтетический антибиотик широкого спектра действия, и тазобактам — ингибитор плазмидных и хромосомных бета-лактамаз. Вводится внутривенно в дозе 3,375 г каждые 6 часов (12 г пиперациллина/1,5 г тазобактама), при нозокомиальной пневмонии — 4,5 г каждые 6 часов (16 г пиперациллина/2 г тазобактама). При нарушении функции почек дозировка требует коррекции в зависимости от клиренса креатинина (табл. 12).

Таблица 12

#### Коррекция дозировки пиперациллина

Клиренс креатинина	Нозокомиальная пневмония	Остальные показания
> 40 мл/мин	4,5 г каждые 6 часов	3,375 г каждые 6 часов
20–40 мл/мин	3,375 г каждые 6 часов	2,25 г каждые 6 часов
< 20 мл/мин	2,25 г каждые 6 часов	2,25 г каждые 8 часов
Гемодиализ	2,25 г каждые 8 часов + 0,75 г после процедуры	2,25 г каждые 12 часов + 0,75 г после процедуры
Перитонеальный диализ	2,25 г каждые 8 часов	2,25 г каждые 12 часов

**Тикарциллин/клавулонат** — полусинтетический карбоксипенициллин широкого спектра действия, обладающий антисинегнойной активностью в сочетании с ингибитором бета-лактамаз. Активен в отношении многих грамположительных, грамотрицательных и анаэробных микроорганизмов. Вводится у взрослых и детей с массой тела свыше 40 кг по 3 г по тикарциллину через 4–6 часов внутривенно; каждую дозу вводят в течение 30–40 минут. Коррекция дозировки в соответствии с клиренсом креатинина:

- > 60 мл/мин — 3 г каждые 4 часа;
- 30–60 мл/мин — 2 г каждые 4 часа или 3 г каждые 8 ч;
- 10–30 мл/мин — 2 г каждые 8 ч или 3 г каждые 12 ч;
- < 10 мл/мин — 1 г каждые 6 ч или 2 г каждые 12 ч, или 3 г каждые 24 ч;
- < 10 мл/мин при нарушении функции печени — 1 г каждые 12 ч или 2 г каждые 24 ч;
- перитонеальный диализ — 1 г каждые 6 ч или 2 г каждые 12 ч, или 3 г каждые 24 ч;
- гемодиализ — 1 г каждые 6 ч или 2 г каждые 12 ч, или 3 г каждые 24 ч, добавляя 3 г каждый раз после проведения диализа.

**Азтреонам** — моноциклический бета-лактамный антибиотик. Подавляет синтез клеточной стенки, действует бактерицидно, устойчив к бета-лактамазам грамотрицательных бактерий. Активен в отношении грамотрицательных аэробных возбудителей (*Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Proteus spp.*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*). Не активен в отношении грамположительных микроорганизмов и анаэробов.

Вводится внутривенно по 2 г каждые 6 ч; суточная доза не должна превышать 8 г. Коррекция дозы в зависимости от клиренса креатинина:

- 10–30 л/мин — 2 г загрузочная доза, затем по 50 % обычной дозы;
- < 10 мл/мин — 2 г загрузочная доза, затем по 25 % от обычной дозы.

**Фосфомицин** — антибиотик широкого спектра действия, не относящийся к группе бета-лактамов, нарушает синтез клеточной стенки, активен в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, включая некоторые антибиотико-резистентные микроорганизмы, такие как *Staphylococcus aureus*, в том числе метициллин резистентные штаммы, *Enterococcus spp.*, в том числе устойчивые к ванкомицину; *Escherichia coli*, включая продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС +) и устойчивые к фторхинолонам. Внутривенно вводится в дозе 4 г в течение часа, каждые 6 часов (в тяжелых случаях доза может быть увеличена до 6 г, каждые 6 часов). При почечной недостаточности требуется коррекция дозировки в зависимости от клиренса креатинина:

- 20–40 мл/мин — 4 г через 12 часов;
- 20–10 мл/мин — 4 г каждые 34 часа;
- < 10 мл/мин — 4 г каждые 48 часов.

У пациентов на гемодиализе вводят 2–4 г после каждой процедуры диализа.

**Эртапенем** — антибиотик из группы карбапенемов, обладает значительной устойчивостью к действию  $\beta$ -лактамаз большинства классов, за исключением металло- $\beta$ -лактамаз. Не активен в отношении метициллин-резистентных стафилококков, *Pseudomonas aeruginosa*, *C. difficile*, а также многих штаммов *Enterococcus faecalis* и большинства штаммов *Enterococcus faecium*. Вводится внутривенно 1 г один раз в сутки. На фоне нарушения функции почек требуется коррекция дозировки: при снижении клиренса креатинина менее 30 мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup> — до 0,5 г в сутки, при программном гемодиализе вводится по 0,5 г в сутки, если введение производилось менее 6 часов до гемодиализа, после процедуры требуется введение дополнительно 150 мг эртапенема.

**Имипенем/циластатин** — карбапенем с активностью против большинства грамположительных организмов (кроме MRSA), грамотрицательных организмов и анаэробов. Он используется для лечения инфекций, при которых другие агенты не активны или противопоказаны из-за их потенциальной токсичности. При использовании против чувствительных микроорганизмов вводится внутривенно в дозе 500 мг каждые 6–8 часов, против умеренно чувствительных дозировка может быть повышена до 1 г каждые 6 часов. При нарушении функции почек дозировка требует коррекции в зависимости от клиренса креатинина (табл. 13).

Таблица 13

#### Коррекция дозировки имипенема

Клиренс креатинина	Чувствительные	Умеренно чувствительные
≥ 90 мл/мин	0,5 г через 6 ч; 1 г через 8 ч	1 г каждые 6 ч
90–60 мл/мин	0,4–0,5 г через 6 ч	0,75 г каждые 8 ч
60–30 мл/мин	0,3 г через 6 ч; 0,5 г через 8 ч	0,5 г через 6 ч
30–15 мл/мин	0,2 г через 6 ч; 0,5 г через 12 ч	0,5 г через 12 ч
< 15 мл/мин — не рекомендуется, если гемодиализ не будет налажен в ближайшие 48 часов		
Гемодиализ	0,2 г через 6 ч; 0,5 г через 12 ч	0,5 г через 12 ч

**Меропенем** по сравнению с имипенемом обладает несколько большей активностью против грамотрицательных организмов и в то же время менее активен против стафилококков и стрептококков. Реже вызывает судороги и лучше проникает через гематоэнцефалический барьер. Вводится в дозе от 0,5 г, внутривенно, каждые 8 часов, максимальная доза — 2 г каждые 8 часов. Дозировка корректируется в зависимости от клиренса креатинина:

- более 50 мл/мин — 0,5–1 г каждые 8 ч;
- 26–50 мл/мин — 0,5–1 г каждые 12 ч;
- 10–25 мл/мин — 0,25–0,5 г каждые 12 ч;
- менее 10 мл/мин — 0,25–0,5 г каждые 24 ч.

**Дорипенем** — синтетический антибиотик из группы карбапенемов широкого спектра действия, близкий по структуре к другим бета-лактамным антибиотикам. Активен в отношении аэробных и анаэробных грамположительных и грамотрицательных бактерий. По сравнению с имипенемом и меропенемом более активен в отношении *Pseudomonas aeruginosa* в ущерб мно-

гим другим бактериям в связи с чем, был изъят из обращения в США и Евросоюзе. Обычно вводится внутривенно по 500 мг через 8 часов. Доза может быть увеличена до 1000 мг через 8 часов. При снижении клиренса креатинина требуется коррекция дозировки. При клиренсе креатинина 30–50 мл/мин — до 250 мг через 8 часов, 10–30 мл/мин — 250 мг через 12 ч.

**Левифлоксацин** — фторхинолон III поколения, активный в отношении множества грамположительных и грамотрицательных бактерий, включая *Yersinia pestis*, используется для лечения пневмонии абдоминальной инфекции, инфекции мочевых путей. У взрослых применяется в дозе 500–750 мг в сутки внутривенно. У пациентов с нарушением функции почек требуется коррекция дозировки в зависимости от клиренса креатинина (табл. 14).

Таблица 14

#### Коррекция дозировки левифлоксацина

Клиренс креатинина	Обычная доза	
	500 мг/сут	750 мг/сут
20–49 мл/мин	500 мг, затем 250 мг/сут	750 мг, затем 500 мг/сут
10–19 мл/мин, гемодиализ или перитонеальный диализ	500 мг, затем 250 мг через сутки	750 мг, затем 500 мг через сутки
Гемодиализ	Дополнительной дозы после диализа не требуется	

**Моксифлоксацин** — фторхинолон IV поколения, активен в отношении грамположительных, грамотрицательных, атипичных и анаэробных бактерий. У взрослых может использоваться внутрь и внутривенно в дозе 400 мг/сут. При внутривенном введении длительность инфузии должна составлять не менее 60 минут. При нарушении функции почек или печени назначается с осторожностью, коррекции дозы не требуется.

**Амикацин** — аминогликозид III поколения, используется для лечения инфекций, вызываемых грамотрицательными микроорганизмами или ассоциациями грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Вводится внутривенно в дозе 15 мг/кг в сутки, разделенной на 2–3 приема. В случае нозокомиальной инфекции назначается в сочетании с антисинегнойным цефалоспорином или карбапенемом, доза может быть увеличена до 20–30 мг/кг в сутки, имеются данные о большей эффективности при введении всей дозы один раз в сутки. У пациентов с нарушением функции почек требуется коррекция дозировки в зависимости от клиренса креатинина:

- более 90 мл/мин и возраст до 60 лет — вводится каждые 8 часов;
- клиренс креатинина 60–90 мл/мин или возраст более 80 лет — через 12 часов;
- 25–60 мл/мин — через 24 часа;
- 10–25 мл/мин — каждые 48 часов;
- менее 10 мл/мин — через 72 часа;
- в день гемодиализа расчетная доза вводится после процедуры.

**Гентамицин** — аминогликозид II поколения, активен в отношении аэробных грамотрицательных бактерий: *Escherichia coli*, *Shigella spp.*, *Salmo-*

*nella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Serratia spp.*, *Proteus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* Также в отношении аэробных грамположительных кокков *Staphylococcus spp.* (в т. ч. устойчивых к пенициллинам и другим антибиотикам), некоторых штаммов *Streptococcus spp.* К гентамицину устойчивы *Neisseria meningitidis*, *Treponema pallidum*, некоторые штаммы *Streptococcus spp.*, анаэробные бактерии. Предпочтительный режим дозирования — 5–7 мг/кг, 1 раз в сутки. Избегать одновременного назначения с колистином и полимиксином В ввиду увеличения риска нефротоксичности. Коррекция дозы в зависимости от клиренса креатинина:

- $\geq 60$  мл/мин — коррекции дозы не требуется;
- 40–59 мл/мин — 5–7 мг/кг через 36 часов;
- 20–39 мл/мин — 5–7 мг/кг через 48 часов;
- $< 20$  мл/мин — 5–7 мг/кг, однократно, затем мониторинг уровня гентамицина и повторное введение при снижении концентрации менее 1 мкг/мл.

При программном гемодиализе 1–1,7 мкг/кг после процедуры, при непрерывной почечно-заместительной терапии — 5 мг/кг, разделенные на 3–4 приема, под контролем концентрации в крови, следует избегать превышения концентрации 12 мкг/мл.

**Нетилмицин** — полусинтетический антибиотик из группы аминогликозидов III поколения. Многие штаммы микроорганизмов, резистентные к другим аминогликозидам, таким как канамицин, гентамицин, тобрамицин и сизомицин *in vitro* чувствительны к нетилмицину. Комбинация нетилмицина с пенициллинами обладает синергизмом в отношении некоторых штаммов *Enterococcus faecalis*, а с тикарциллином — в отношении многих штаммов *Pseudomonas aeruginosa*. Суточная доза — 4–6,5 мг/кг делится на 2–3 приема, вводится внутривенно, через 8–12 часов. При клиренсе креатинина 40–60 мл/мин интервал введения увеличивается до 12 ч, при 20–40 мл/мин — до 24. При программном гемодиализе после каждой процедуры вводится 2 мг/кг. Предпочтительнее коррекция терапии на основании концентрации нетилмицина в крови. Пиковые и минимальные уровни должны находиться в диапазоне от 6 до 10 и от 0,5 до 2 мкг/мл соответственно.

**Ванкомицин** — антибиотик из группы гликопептидов, активен в отношении грамположительных микроорганизмов, сохраняет высокую активность против MRSA, назначается при катетер-ассоциированном сепсисе, инфекции кожи и мягких тканей. В форме для приема внутрь используется для лечения энтероколита, вызываемого *Staphylococcus aureus* (включая MRSA) и/или *C. difficile*. Обычная дозировка при внутривенном введении составляет 2 г в сутки, делится на 2–4 приема. Стартовая доза — не менее 15 мг/кг. При тяжелых инфекциях дозировка может быть увеличена до 15–20 мг/кг каждые 8–12 часов, но не более 2 г на введение. Нагрузочная доза — 25–30 мг/кг (реального веса). В случае почечной недостаточности требуется коррекция дозировки для достижения концентрации ванкомицина в крови порядка 15–20 мг/л. При полном отсутствии почечной функции

целевая концентрации достигается введением 15 мг/кг с последующим титрованием со скоростью 1,9 мг/кг в сутки.

При минимальной подавляющей концентрации (МПК) ванкомицина в отношении MRSA  $\leq 1$  мг/л возможно применение модифицированного режима введения: нагрузочная доза — 25–30 мг/кг, затем — 15–20 мг/кг с интервалом 8–12 часов. Если МПК  $\geq 1$  мг/л, применение ванкомицина не рекомендуется.

**Тейкопланин** относится к группе гликопептидов, проявляет бактерицидную активность в отношении анаэробных и аэробных грамположительных микроорганизмов, активен в отношении *C. difficile*. Начальная доза составляет 400 мг, внутривенно, каждые 12 часов для первых трех доз, с последующей поддерживающей дозой 400 мг, один раз в сутки. У пациентов с нарушением функции почек требуется коррекция дозировки, которая проводится на 4-е сутки лечения, при клиренсе креатинина 30–80 мл/мин поддерживающую дозу уменьшают вдвое за счет введения половины дозы или введения дозы один раз в два дня; при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин или программном гемодиализе вводят  $\frac{1}{3}$  дозы ежедневно; тейкопланин не выводится посредством гемодиализа. При *C. difficile*-ассоциированном колите или диарее тейкопланин назначают внутрь по 200 мг 2 раза в сутки в течение 7–14 дней.

**Линезолид** — антибиотик из группы оксазолидонов, активен в отношении грамположительных микроорганизмов, в том числе MRSA, энтерококков, не чувствительных к ванкомицину. Используется при инфекции кожи и мягких тканей, внебольничной и госпитальной пневмонии, стафилококковой инфекции. Назначается в дозе 600 мг, через 12 часов. Коррекции дозировки при нарушении функции почек не требуется.

**Тигециклин** — препарат из группы глицилциклинов, обладает широким спектром антибактериальной активности. Используется для лечения осложненной инфекции кожи и мягких тканей, интраабдоминальной инфекции, внегоспитальной пневмонии. Не рекомендуется для лечения внутрибольничной или вентилятор-ассоциированной пневмонии. Обычная дозировка у взрослых: нагрузочная доза — 100 мг, затем по 50 мг через 12 часов. При лечении сепсиса дозировка повышается вдвое: нагрузочная доза — 200 мг, затем — 100 мг 2 раза в сутки. При тяжелой печеночной недостаточности (класс С по шкале Чайлд–Пью) — после нагрузочной дозы 100 мг, поддерживающая доза — 25 мг, внутривенно, каждые 12 часов.

**Даптомицин** — антибиотик из группы циклических липопептидов. Используется в лечении инфекций, вызванных грамположительными бактериями. При инфекции кожи и мягких тканей вводится внутривенно в дозе 4 мг/кг, при инфекции, вызванной *Staphylococcus aureus*, — 6 мг/кг. В случае назначения даптомицина пациенту с сепсисом, вызванным *Enterococcus faecium* или метициллин-резистентным штаммом *Staphylococcus aureus*, криптогенным сепсисом, особенно при наличии клинически обоснованного подозрения о вовлечении в процесс клапанов сердца, дозировка лекарственного средства может

быть увеличена до 8–12 мг/кг/сут. В случае нарушения функции почек дозировка требует коррекции, при клиренсе креатинина менее 30 мл/кг дозу уменьшают вдвое за счет увеличения промежутка между введениями до 48 часов.

**Метронидазол** — антибиотик на основе имидазольного кольца, активный против различных анаэробных бактерий и простейших. Обычно его сочетают с другими противомикробными средствами. У взрослых вводится внутривенно по 500 мг через 8 часов. При легкой или умеренной печеночной недостаточности (класс А или В по Чайлд–Пью) корректировка дозировки не требуется, но следует быть настороженным на предмет побочных эффектов, таких как тошнота, рвота, головокружение, нарушения сознания; при тяжелой печеночной недостаточности доза снижается на 50 %.

При легком или умеренном нарушении функции почек корректировка дозы не требуется. При тяжелой почечной недостаточности метронидазол и метаболиты метронидазола могут накапливаться из-за снижения экскреции с мочой, что требует настороженности. На фоне гемодиализа удаляется значительное количество метронидазола и его метаболитов, может потребоваться дополнительное введение.

**Клиндамицин** — антибиотик группы линкозамидов, используется в основном из-за его активности против анаэробов. Назначается при инфекции кожи, костей, мягких тканей. Не рекомендуется для лечения абдоминальной инфекции из-за высокой резистентности *Bacteroides fragilis*. При внутривенном введении у взрослых назначается в дозе 1,2–2,7 г в сутки (не более 4,8 г в сутки). Может вводиться в виде нагрузочной дозы и поддерживающей инфузии. Для достижения уровня в сыворотке крови > 5 мкг/мл вводится болюс со скоростью 15 мг/мин в течение 30 мин, а затем поддерживающая инфузия — 1 мг/мин. Для достижения уровня в сыворотке > 6 мкг/мл — болюс 20 мг/мин в течение 30 мин, а затем поддерживающая инфузия — 1,25 мг/мин.

**Азитромицин** — антибиотик из группы макролидов-азалидов, используется для лечения внебольничной пневмонии, вызванной *Chlamydia pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*. Вводится внутривенно в дозе 500 мг в течение 3 часов один раз в сутки. У пожилых пациентов возможны проаритмические состояния. У пациентов с недостаточностью функции почек (клиренс креатинина 10–80 мл/мин) коррекции дозы не требуется, при клиренсе менее 10 мл/мин требуется соблюдать осторожность. Противопоказан у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью.

**Кларитромицин** — антибиотик из группы макролидов-азалидов, активен в отношении аэробных грамположительных и грамотрицательных организмов, включая *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, микобактерии; у взрослых старше 18 лет вводится внутривенно по 500 мг 2 раза в сутки в виде внутривенной инфузии в течение не менее 60 минут. У пациентов с недостаточностью функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) доза снижается вдвое.

**Полимиксин В** — антибиотик полипептидной структуры, активен в отношении большинства грамотрицательных бактерий: *Escherichia coli*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Haemophilus influenzae*, *Bordetella pertussis*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*; особенно активен в отношении *Pseudomonas aeruginosa*. Обладает перекрестной резистентностью с колистином. Вводится внутривенно из расчета 2,5 мг/кг (25000 Ед/кг) в сутки, разделенных на 2 приема, через 12 часов. При снижении клиренса креатинина доза снижается: более 20 мл/мин — 75–100 % от обычной, разделенной на 2 приема, 5–20 мл/мин — до 50 % и делится на 2 приема, менее 5 мл/мин — 15 % обычной дозы, делится на 2 приема.

**Колистин** — антибиотик, относящийся к группе циклических полипептидов, также известный как полимиксин Е, используется в качестве крайней меры при лечении инфекций, вызванных грамотрицательными полирезистентными микроорганизмами. 1 млн МЕ активности колистина соответствуют 80 мг препарата. Режим введения у взрослого весом более 60 кг предполагает нагрузочную дозу порядка 9 млн МЕ (из расчета масса тела пациента в кг/7,5 · 1 млн МЕ, но не более 10,9 млн МЕ), которая вводится в виде внутривенной инфузии за 30–120 минут. Поддерживающая доза вводится через 24 часа после нагрузочной в зависимости от клиренса креатинина:

– > 70 мл/мин/ 1,73 м<sup>2</sup> — 3–4,5 млн МЕ через 12 ч;

– 50–69 мл/мин/ 1,73 м<sup>2</sup> — 3,5 млн МЕ через 12 ч;

– 30–49 мл/мин/ 1,73 м<sup>2</sup> — 2,5 млн МЕ через 12 ч;

– 20–29 мл/мин/ 1,73 м<sup>2</sup> — 2 млн МЕ через 12 ч;

– < 20 мл/мин/ 1,73 м<sup>2</sup> — 1,5 млн МЕ через 12 ч;

– при программном гемодиализе — 1 млн МЕ через 12 ч + 30 % дозы в день диализа.

При проведении продленной почечно-заместительной терапии нужно ориентироваться на концентрацию колистина в крови (10–15 мг/л), для чего может потребоваться поддерживающая доза порядка 9–12 млн МЕ в сутки. При нарушении функции печени изменения режима введения колистина не требуется.

**Ко-тримоксазол** — комбинация сульфаниламида с триметопримом, обладает широким спектром действия. К ко-тримоксазолу устойчивы *Pseudomonas aeruginosa*, *Treponema spp.*, *Mycoplasma spp.*, *Mycobacterium tuberculosis*, а также вирусы и грибы. Используется при выявлении чувствительных к нему микроорганизмов, у пациентов с иммуносупрессией. Вводится внутривенно капельно в дозе по сульфаметоксазолу 0,8–1,6 г, через 12 ч. Противопоказан при нарушении функции почек и печени.

За последнее десятилетие в клиническую практику вошли новые антибактериальные препараты, активные в отношении нозокомиальной инфекции. Основные характеристики и режимы введения некоторых из них представлены ниже. Чтобы сохранить их эффективность, используйте их только для лечения или профилактики инфекций с доказанной чувствительностью, или там, где есть веские основания полагать, что такая чувствительность имеет место.

**Имипенем/циластатин/релебактам (Recarbrio®)** — карбапенем с защитой от бета-лактамаз. Предназначен для лечения устойчивой к другим препаратам грамотрицательной инфекции, источником которой являются:

– госпитальная или вентилятор-ассоциированная пневмония, вызываемая *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii complex*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella aerogenes*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Serratia marcescens*;

– инфекция мочевых путей — *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa*;

– абдоминальная инфекция — *Bacteroides caccae*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides stercoris*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides vulgatus*, *Citrobacter freundii*, *E. cloacae*, *E. coli*, *Fusobacterium nucleatum*, *K. aerogenes*, *Klebsiella oxytoca*, *K. pneumoniae*, *Parabacteroides distasonis* и *P. aeruginosa*.

Вводится внутривенно по 1,25 г (500 мг/500 мг/250 мг по каждому компоненту) каждые 6 часов. При недостаточности функции почек требуется коррекция дозы, исходя из клиренса креатинина:

– 60–89 мл/мин — 1 г каждые 6 часов;

– 30–59 мл/мин — 0,75 г каждые 6 часов;

– 15–29 мл/мин — 0,5 г каждые 6 часов;

– < 15 мл/мин — не вводится ранее, чем за 48 ч до диализа;

– гемодиализ — 0,5 г каждые 6 часов;

– перитонеальный диализ — нет данных.

При недостаточности функции печени коррекция дозировки не требуется.

**Меропенем/ваборбактам (Vabomere®)** — комбинированный препарат, включающий карбапенем и ингибитор бета-лактамаз, предназначен для лечения нозокомиальной инфекции мочевых путей, вызванной устойчивыми к другим препаратам грамотрицательными микроорганизмами — *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp.*

У пациентов старше 18 лет вводится по 4 г (2 г меропенема и 2 г варобактама) внутривенно, медленно в течение 3 часов, каждые 8 часов. При недостаточности функции почек требуется коррекция дозы исходя из клиренса креатинина:

– > 50 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> — коррекции дозировки не требуется;

– 30–49 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> — 2 г (1 г меропенема и 1 г варобактама) каждые 8 ч;

– 15–29 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> — 2 г (1 г меропенема и 1 г варобактама) каждые 12 ч;

– < 15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> — 1 г (0,5 г меропенема и 0,5 г варобактама) каждые 12 ч.

При проведении гемодиализа вводится после процедуры.

**Сульбактам/дурлобактам (Xacduro®)** — комбинированный антибиотик для лечения инфекций, вызванных чувствительными штаммами грамотрицательных микроорганизмов (*Acinetobacter baumannii-calcoaceticus*). Вводится внутривенно по 2 г (1 г сульбактама и 1 г дурлобактама) каждые

6 часов, в виде инфузии на протяжении 3 часов. Коррекция дозы в зависимости от клиренса креатинина:

- $\geq 130$  мл/мин — по 2 г через 4 часа;
- 45–129 мл/мин — по 2 г через 6 часов;
- 30–44 мл/мин — по 2 г через 8 часов;
- 15–25 мл/мин — по 2 г через 12 часов;
- $< 15$  мл/мин — по 2 г через 12 ч три раза (нагрузочная доза), затем — через 24 часа.

При гемодиализе 2 г вводится после процедуры.

**Цефидерокол (Fetroja®)** — новый катехол-замещенный сидерофор цефалоспорин, который связывается с внеклеточным свободным железом и использует бактериальные активные каналы транспорта железа для проникновения в периплазматическое пространство грамотрицательных бактерий, преодолевает многие механизмы резистентности этих бактерий. Цефидерокол одобрен для лечения осложненных инфекций мочевыводящих путей, внутрибольничной бактериальной пневмонии и вентилятор-ассоциированной бактериальной пневмонии у взрослых. Вводится по 2 г внутривенно каждые 8 часов, титрование на протяжении 3 часов. Доза может быть увеличена до 4 г каждые 8 часов. При недостаточности функции почек требуется коррекция дозы исходя из клиренса креатинина:

- $\geq 120$  мл/мин — 2 г каждые 6 часов;
- 60–120 мл/мин — коррекция дозы не требуется;
- 30–60 мл/мин — 1,5 г каждые 8 часов;
- 15–30 мл/мин — 1 г каждые 8 часов;
- $< 15$  мл/мин — 0,75 г каждые 12 часов.

При непрерывной почечно-заместительной терапии — в зависимости от потока эффлюента:

- $\leq 2$  л/ч — 1,5 г каждые 12 часов;
- 2,1–3 л/ч — 2 г каждые 12 ч;
- 3,1–4 л/ч — 1,5 г каждые 8 ч;
- $\geq 4,1$  л/ч — 2 г каждые 8 ч.

**Эрвациклин (Xerava®)** — препарат из группы тетрациклинов, по химическому строению близок к тигециклину, разработан для терапии тяжелых бактериальных инфекций, в том числе вызванных мультирезистентными штаммами. Активен в отношении *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella oxytoca*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus anginosus group*, *Clostridium perfringens*, *Bacteroides species*, *Parabacteroides distasonis*. Используется для лечения осложненной абдоминальной инфекции в виде внутривенной инфузии в дозе 1 мг/кг, которая вводится на протяжении 60 минут каждые 12 часов. Нарушение функции почек не требует коррекции дозировки. При умеренном нарушении функции печени (класс А или В по шкале Чайлд–Пью) коррекции дозы также не требуется, при тяжелом нарушении функции печени (класс С по шкале Чайлд–Пью) — 1 мг/кг каждые

12 часов в первый день, затем — 1 мг/кг каждые 24 часа. Не показан для лечения осложненной инфекции мочевыводящих путей.

**Омадациклин** (Nuzyga®) — препарат из группы тетрациклинов, предназначен для лечения инфекции кожи, мягких тканей и внебольничной пневмонии. Вводится внутривенно в первый день в виде нагрузочной дозы, во второй и последующие дни — в виде поддерживающей. Нагрузочная доза — 200 мг внутривенно однократно или 100 мг через 12 часов, поддерживающая — 100 мг в день. Не зависимо от тяжести патологии почек, проведения гемодиализа или перитонеального диализа, а также патологии печени коррекции дозы не требуется.

**Далбаванцин** (Dalvance®) — препарат из группы гликопептидов, активен в отношении грамположительных микроорганизмов, в том числе метициллин устойчивых стафилококков. Используется при инфекции кожи и мягких тканей. Вводится внутривенно в течение 30 минут в дозе 1500 мг однократно или 2 раза по 1000 мг, затем — через неделю, еще 500 мг. Коррекция дозы при снижении клиренса креатинина менее 30 мл/мин: при однократном режиме — до 1125 мг; при режиме в виде двух доз — 2 раза по 750 мг и через неделю — 375 мг. При программном гемодиализе снижения дозы не требуется, как и при умеренном нарушении функции печени (класс А или В по шкале Чайлд–Пью), при тяжелом (класс С по шкале Чайлд–Пью) — нет данных.

**Оригаванцин** (Kimyrsa®, Orbactiv®) — антибиотик из группы гликопептидов, активен в отношении грамположительной флоры. Используется для лечения инфекции кожи и мягких тканей. Вводится внутривенно, однократно, в дозе 1200 мг. При умеренном нарушении функции почек и печени коррекции дозы не требуется, не выводится при гемодиализе.

Для взрослых пациентов с сепсисом или септическим шоком с низким риском грибковой инфекции эмпирическое применение противогрибковой терапии не рекомендуется. Кандидоз следует подозревать у пациентов, у которых ухудшение состояния происходит без очевидной причины, наблюдается необъяснимая лихорадка, повышенный уровень лейкоцитов в крови. К факторам риска относятся центральный венозный катетер, недавняя операция на брюшной полости, несостоятельность анастомоза или некротический панкреатит. В качестве терапии первой линии при кандидемии рекомендуется эхинокандин (каспофунгин в нагрузочной дозе 70 мг, затем 50 мг в сутки; микафунгин 100 мг в сутки; анидулафунгин в нагрузочной дозе 200 мг, затем 100 мг). Флуконазол внутривенный, в нагрузочной дозе 800 мг (12 мг/кг), затем 400 мг/день (6 мг/кг/день) может быть приемлемой альтернативой эхинокандину у пациентов, кто не находится в критическом состоянии и у кого маловероятно наличие резистентных к флуконазолу видов *Candida*. У пациентов с нейтропенией липидная формула амфотерицина В 3–5 мг/кг в сутки является эффективной, но менее привлекательной альтернативой из-за ее токсического потенциала. Тестирование на восприимчивость к эхинокандину показано у пациентов, ранее лечившихся эхинокандином, а также у пациентов с инфекцией *C. glabrata* или *C. parapsilosis*.

## ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ И ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

Третья по счету, но не по значимости, группа задач объединяет все меры заместительной и поддерживающей терапии, такие как поддержка дыхания и кровообращения, ингаляция кислорода, искусственная вентиляция легких, инфузионная терапия, возмещение потребности пациента в жидкости, энергии, питательных ингредиентах, замещение функции почек.

Во всех случаях сепсиса и септического шока необходим надежный венозный доступ. Это может быть катетер в центральной вене или 2 внутривенные линии достаточного диаметра для проведения агрессивной инфузионной терапии. Центральный венозный доступ предпочтителен при введении вазопрессоров, препаратов для парентерального питания, но не является обязательным. Если есть подозрение, что источником сепсиса или септического шока является установленное ранее внутривенное устройство, нужно незамедлительно обеспечить альтернативный венозный доступ, а затем удалить это устройство.

Также необходимо установить постоянный мочевого катетер, так как у всех пациентов с сепсисом следует тщательно контролировать диурез. Диурез выступает в качестве показателя адекватной почечной перфузии и сердечного выброса, а также функционального состояния почек. В норме диурез составляет не менее 0,5 мл/кг/ч, что эквивалентно примерно 30–50 мл/ч для большинства взрослых. Любое нарушение диуреза требует немедленной реакции в плане оценки и коррекции артериального давления, сердечного выброса, объема циркулирующей крови и функционального состояния почек.

**Респираторная поддержка.** У большинства пациентов с сепсисом отмечается респираторный дистресс, отражающий диффузное альвеолярное повреждение, которое может иметь различную степень от острого повреждения легких или легкого острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), до умеренного или тяжелого ОРДС (см. табл. 3). Многим из них потребуются интубация трахеи и искусственная вентиляция легких (ИВЛ). Интубацию следует рассматривать на ранних стадиях прогрессирования сепсиса и септического шока, так как ИВЛ позволяет существенно улучшить показатели газообмена по сравнению с дыханием через нереверсивную кислородную маску, а также снизить энергетическую цену дыхания, которая может достигать более 30 % от общих метаболических потребностей пациента.

Для того чтобы ограничить связанное с ИВЛ повреждение легких, рекомендуется протективная стратегия вентиляции с низким дыхательным объемом (5–8 мл/кг), ограничением давления плато (не более 30 см вод. ст.) и существенным положительным давлением в конце выдоха. Такой подход может быть связан со снижением альвеолярной вентиляции и соответственно с гиперкапнией и дыхательным ацидозом, которые допустимы до тех пор, пока не вызывают существенных проблем со стороны гемодинамики. До настоящего времени нет данных, способных выявить у пациентов с сепсисом и септическим шоком какие-либо преимущества неинвазивной масочной

вентиляции по сравнению с классической ИВЛ с интубацией трахеи. В то же время до тех пор, пока удастся достичь приемлемых показателей газообмена, высокопоточные носовые канюли предпочтительнее неинвазивной масочной вентиляции.

**Гемодинамическая поддержка.** Целью гемодинамической поддержки является поддержание адекватной перфузии тканей. Шок по определению — снижение среднего артериального давления менее 60 мм рт. ст. или снижение среднего артериального давления на 40 мм рт. ст. от исходного уровня. На неадекватную перфузию тканей указывает повышение уровня лактата в сыворотке крови. Сатурация гемоглобина в смешанной венозной крови служит индикатором баланса между поставкой и потреблением кислорода. Ее снижение может быть результатом снижения сердечного выброса; однако неравномерное распределение кровотока у пациентов с септическим шоком может искусственно повышать этот показатель. Сатурация гемоглобина смешанной венозной крови менее 65 % обычно указывает на снижение перфузии тканей.

Региональную перфузию можно оценить по функциональной состоятельности отдельных органов. Признаки неадекватной перфузии могут включать: ишемию миокарда; нарушение функции почек (снижение диуреза или повышение уровня креатинина); нарушение функции центральной нервной системы (снижение уровня сознания); повреждение печени (повышение уровня трансаминаз); спланхническую гипоперфузию (стрессовые язвы, непроходимость кишечника или мальабсорбция).

Гемодинамическая поддержка при септическом шоке обеспечивается восстановлением адекватного объема циркулирующей крови и при необходимости оптимизацией перфузионного давления и функции сердца за счет вазпрессоров и инотропных препаратов.

**Восстановление объема.** Гиповолемия является важным фактором, способствующим гипоксии тканей и развитию дисфункции органов и систем, поэтому всем пациентам с сепсисом требуются дополнительное введение жидкости. Количество и скорость инфузии определяются оценкой волюмического статуса и состояния сердечно-сосудистой системы. Необходим постоянный мониторинг на предмет перегрузки объемом, о чем свидетельствуют: одышка, повышение давления в яремных венах, аускультативные и рентгенологические признаки отека легких. О ликвидации дефицита жидкости можно судить на основании положительной динамики со стороны сознания, частоты сердечных сокращений, артериального давления, диуреза, наполнения капилляров. Ликвидации гиповолемии можно достичь за счет кристаллоидных растворов, таких как физиологический раствор хлорида натрия или сбалансированные полиионные растворы, и коллоидов, к которым относятся альбумин, декстраны, гидроксипропилкрахмал и другие искусственные кровезаменители. На фоне множества неразрешенных споров имеются результаты клинических исследований, демонстрирующих значительное снижение летальности у пациентов с сепсисом и септическим шоком, в лечении которых использовались схемы инфузионной терапии, включающие альбумин. Ныне

действующие Международные клинические рекомендации по лечению сепсиса и септического шока предлагают введение 30 мл/кг кристаллоидов в течение первых трех часов пребывания в стационаре; растворы альбумина вводятся в программу инфузионной терапии только при введении значительных объемов, а от гидроксипроксиэтилкрахмала, как и любых других искусственных коллоидов, следует отказаться [5]. Если клиническая оценка реакции на проводимое лечение неубедительна, может быть полезна оценка изменений центрального венозного давления (ЦВД) или давления заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) в ответ на болюсное введение определенных объемов жидкости. Если эти показатели увеличиваются, введение жидкости следует приостановить до более детальной оценки состояния сердечно-сосудистой системы. Введение жидкости проводится до тех пор, пока продолжается улучшение гемодинамики, на что указывают восстановление перфузии тканей, снижение уровня лактата, коррекция метаболического ацидоза, а также нормализация функции органов-мишеней. Сделать оценку реакции на объем более объективной можно с помощью динамических показателей, таких как амплитуда колебаний пульсового давления или ударного объема, обусловленная изменениями давления в грудной клетке при ИВЛ с положительным давлением, или изменение сердечного выброса в ответ на пассивное поднятие ног. Устойчивый рост давления наполнения сердца более чем на 5 мм рт. ст. на фоне инфузии указывает на то, что растяжимость сосудистой системы снижается, растет риск перегрузки объемом, и дальнейшее введение жидкости следует проводить с осторожностью. Исследовано множество протоколов инфузионной терапии, предполагающих введение заданных объемов и/или достижение определенных целевых показателей. Ни один из них не смог продемонстрировать ощутимого преимущества перед другими. Это означает, что лечение пациента с сепсисом или септическим шоком должно быть индивидуальным и строиться на основании комплексной оценки клинических и инструментальных данных. В отношении целевых показателей артериального давления можно утверждать, что поддержание среднего артериального давления у пациента без предшествующей артериальной гипертензии на уровне 65–75 мм рт. ст. ничем не уступает и может быть даже предпочтительнее 80–85 мм рт. ст. У пациентов с артериальной гипертензией во втором случае отмечается несколько меньшая частота острой почечной недостаточности и потребности в гемодиализе, но вместе с тем растет число сердечно-сосудистых осложнений, поскольку здесь используются более высокие дозы катехоламинов.

**Вазопрессоры.** Если нет ощутимого улучшения состояния пациента после введения нескольких литров (обычно 4 и более) изотонических солевых растворов или имеют место признаки перегрузки объемом, возникает необходимость в использовании вазопрессоров. С учетом дистрибьютивной природы септического шока эта мера выступает в качестве патогенетического лечения. Цель терапии — достижение среднего артериального давления 60–65 мм рт. ст., необходимого для адекватной перфузии органов-мишеней.

В качестве препарата первой линии при септическом шоке рекомендуется норадреналин. Он выступает в роли преимущественного агониста альфа-адренорецепторов и приводит к выраженной периферической артериальной вазоконстрикции без значительного увеличения частоты сердечных сокращений или сердечного выброса. Диапазон доз норадреналина у взрослых составляет от 5 до 20 мкг/мин независимо от веса пациента. По сравнению с дофамином норадреналин более эффективен и безопасен, поскольку связан с куда более низким риском нарушений сердечного ритма. Чтобы избежать осложнений, связанных с местными эффектами, предпочтительнее вводить норадреналин в центральную вену.

Дофамин следует использовать только в определенных, весьма специфических ситуациях, когда гипотензия сочетается с низким риском тахикардии и при наличии сопутствующей брадикардии. Лечение обычно начинается с 5–10 мкг/кг/мин внутривенно, а скорость введения корректируется в соответствии с артериальным давлением и другими гемодинамическими параметрами. Часто пациентам могут потребоваться высокие дозы дофамина (до 20 мкг/кг/мин). Использование низких, так называемых почечных, доз дофамина не рекомендуется.

Препараты второй линии используются у пациентов со стойкой артериальной гипотензией, не отвечающей на максимальные дозы норадреналина или дофамина. К ним относятся адреналин, фенилэфрин, вазопрессин<sup>2</sup> и синтетический человеческий ангиотензин II<sup>3</sup>.

Адреналин существенно повышает среднее артериальное давление у пациентов, не реагирующих на другие вазопрессоры, что можно объяснить его мощным инотропным эффектом. Это делает его первым альтернативным препаратом, рассматриваемым у пациентов с септическим шоком, которые показывают слабый клинический ответ на максимальные дозы норадреналина или дофамина. Побочные эффекты адреналина — тахикардии, миокардиальная и спланхническая ишемия и рост концентрации лактата.

Фенилэфрин оказывает высокоизбирательный агонистический эффект на альфа-адренорецепторы, что приводит к сильному сужению сосудов и повышению давления вместе с подавлением сократимости миокарда и снижением частоты сердечных сокращений. Фенилэфрин можно считать средством первой линии у пациентов с экстремальной тахикардией, так как его избирательная активность в отношении альфа-рецепторов не вызывает хронотропного эффекта.

**Инотропы.** Несмотря на истощение функциональных резервов миокарда на фоне септического шока, в большинстве случаев сердечный выброс удается поддерживать на приемлемом уровне за счет инфузионной терапии и восполнения объема циркулирующей крови. На этом фоне избыточная стимуляция сердца с помощью инотропных агентов не сопровождается улучшением результатов лечения. И их роль в лечении септического шока остается весьма

---

<sup>2</sup> Не зарегистрированы в Республике Беларусь.

сомнительной за исключением случаев, когда у пациента отмечается неадекватный сердечный выброс, снижение диуреза и сатурации гемоглобина в смешанной венозной крови на фоне адекватной инфузионной терапии и достижения целевых значений среднего артериального давления за счет вазопрессоров. Современные рекомендации предлагают назначение добутамина, избирательного антагониста бета-адренорецепторов, в дозе до 20 мкг/кг в мин только в случае дисфункции миокарда или сохраняющейся гипоперфузии, несмотря на адекватную инфузионную терапию и адекватное среднее артериальное давление, полученное на фоне вазопрессоров. Использование левосимендана, сенсibilизатора к ионам кальция, предназначенного для лечения хронической сердечной недостаточности, в данной ситуации не рекомендуется.

Если ранняя агрессивная терапия, направленная на максимальное увеличение доставки кислорода к тканям за счет всех доступных методов, улучшает результаты лечения пациентов с сепсисом и септическим шоком, то дальнейшие попытки достичь супранормальных уровней доставки кислорода посредством переливания крови, введения болюсов жидкости или инотропных препаратов уже после развития дисфункции органов не приводят к положительному результату. Это можно объяснить тем, что после исчерпания компенсаторных механизмов нарушается способность извлечения кислорода из крови и включения его в механизмы тканевого дыхания на уровне митохондрий. Увеличение доставки кислорода свыше физиологических уровней на этом фоне не может обратить вспять прогрессирование органной дисфункции.

**Назначение кортикостероидов.** У большинства пациентов, находящихся в критическом состоянии, имеет место дисфункция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. В связи с этим широко используется термин «недостаточность кортикостероидов, связанная с критическим заболеванием». Несмотря на некоторые теоретические рассуждения и результаты экспериментов на животных в пользу использования высоких доз кортикостероидов (таких как, метилпреднизолон, гидрокортизон или дексаметазон), клиническая медицинская литература не поддерживает такие подходы у пациентов с сепсисом и септическим шоком, поскольку кортикостероиды обладают иммуносупрессивным действием. Современные рекомендации включают следующее:

1. Кортикостероиды не показаны для лечения сепсиса, если нет проявлений септического шока.

2. Кортикостероиды (гидрокортизон) следует рассматривать только у пациентов с вазопрессорно-зависимым септическим шоком; стероидная терапия прекращается, как только исчезает потребность в вазопрессорах.

3. Гидрокортизон предпочтительнее по отношению к дексаметазону, поскольку последний не обладает минералокортикоидной активностью; если используется гидрокортизон, минералокортикоиды необязательны, но когда гидрокортизон недоступен и назначен препарат, не обладающий минералокортикоидной активностью, показан ежедневный пероральный прием флудрокортизона (50 мкг один раз в день).

4. Назначение кортикостероидов может быть оправдано при лечении пациентов с ранним тяжелым ОРДС ( $PaO_2/FiO_2 < 200$ ), а также у пациентов, у которых ОРДС не разрешается. Роль кортикостероидов у пациентов с менее тяжелыми формами ОРДС ( $PaO_2/FiO_2 > 200$ ) не установлена.

5. Пациентам с септическим шоком гидрокортизон вводится внутривенно в дозе 200 мг в сутки, разделенной на 4 введения; либо 100 мг в виде болюса с последующей непрерывной инфузией со скоростью 10 мг/ч (240 мг в сутки).

6. У пациентов с ранним тяжелым ОРДС оптимальной схемой лечения является непрерывная инфузия метилпреднизолона в дозе 1 мг/кг в сутки.

7. Оптимальные сроки лечения кортикостероидами у пациентов с септическим шоком и ранним ОРДС не установлены. У пациентов с септическим шоком предлагается продолжать назначение кортикостероидов на протяжении не менее 7 дней и снижать дозу после разрешения признаков септического шока и необходимости в вазопрессорах.

8. У пациентов с ранним ОРДС длительность лечения составляет не менее 14 дней.

9. Стимуляционный тест с адренокортикотропным гормоном (измерение уровня кортизола до и через 30 минут после внутривенного введения 0,25 мг косинтропина) для выявления надпочечниковой недостаточности (повышение уровня кортизола в ответ на стимуляцию менее 100 мкг/л или его отсутствие) в отдельных случаях может быть полезен. Однако, его рутинное применение в условиях отделения интенсивной терапии не оправдано в связи с высокими затратами времени и ресурсов, поскольку надпочечниковая недостаточность имеет место более чем у 75 % пациентов с септическим шоком.

10. Если пациент с сепсисом уже получал поддерживающую терапию кортикостероидами по поводу сопутствующей патологии, эта терапия может быть продолжена.

**Диссеминированное внутрисосудистое свертывание** или ДВС-синдром — состояние, при котором возникают кровотечения и тромбозы, может способствовать развитию полиорганной недостаточности, что влечет за собой существенное увеличение летальности. Несмотря на имеющиеся разногласия относительно лечения ДВС-синдрома, общая стратегия заключается в лечении основной причины и предоставлении поддерживающей терапии (коррекции анемии и восполнение дефицита факторов свертывания). Показания к переливанию тромбоцитов, плазмы и ее компонентов у пациентов с ДВС-синдромом определяются на основании наличия кровотечения, а не по лабораторным данным. Не следует проводить профилактические переливания тромбоцитов у пациентов с ДВС-синдромом, у которых количество тромбоцитов ниже  $50 \cdot 10^9/л$ , если нет признаков кровотечения или высокого риска кровотечения.

Переливание свежемороженой плазмы (СЗП) показано у пациентов с ДВС-синдромом и активным кровотечением, у которых наблюдается увеличение протромбинового времени (ПВ) и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), а также у тех, кому предстоит инва-

живная процедура; не следует переливать СЗП исключительно на основании результатов лабораторных исследований.

Переливание концентратов факторов свертывания (таких как концентрат факторов протромбинового комплекса) может рассматриваться только в тех случаях, когда СЗП по каким-то причинам недоступна или не может использоваться. Поскольку концентраты содержат ограниченный набор факторов, они и не способны полностью корректировать нарушения коагуляции при ДВС-синдроме.

Введение концентрата фибриногена или криопреципитата показано в случаях тяжелой гипофибриногемии (уровень фибриногена  $< 1$  г/л), сохраняющейся на фоне переливания СЗП.

Назначение антикоагулянтов в лечебных дозах у пациентов с ДВС предполагается в следующих ситуациях:

- в случаях преобладающего тромбоза (венозная или артериальная эмболия);
- при наличии тяжелой фульминантной пурпуры с сопутствующей недостаточной перфузией конечностей;
- при наличии сосудистых инфарктов кожи.

В тех случаях, когда имеется высокий риск кровотечений, проводится титрование нефракционированного гепарина. Нефракционированный гепарин вводится из расчета 10 ЕД/кг в час, при этом все пациенты нуждаются в тщательном мониторинге на предмет кровотечения и регулярном контроле АЧТВ, хотя достижение терапевтического уровня АЧТВ (увеличение в 1,5–2,5 раза) в подобных ситуациях не является целью лечения.

У пациентов с ДВС-синдромом, у которых нет активного кровотечения, рекомендуется профилактика тромбоза глубоких вен с помощью низкомолекулярных гепаринов при отсутствии противопоказаний (активные кровотечения или тромбоцитопения).

**Нутритивная поддержка и гликемический контроль.** Адекватное восполнение потребности пациента в энергии и питательных ингредиентах является необходимым условием успешного лечения сепсиса и септического шока. Оптимальным методом оценки энергетической потребности служит непрямая калориметрия, если таковая невозможна, расчет потребности в энергии проводится из расчета 25–30 ккал/кг в сутки, при этом потребность в белке составляет 1,2–2 г/кг в сутки. Если пациент не может принимать пищу самостоятельно, необходима инициация нутритивной поддержки в течение первых 24–48 часов. В большинстве случаев можно начинать кормление через желудочный зонд. При высоком риске аспирации предпочтительнее постановка зонда в тонкий кишечник. Условия инициации нутритивной поддержки — стабилизация гемодинамики, разрешение лактат-ацидоза и гипоксемии. Начало или возобновление нутритивной поддержки можно рассматривать с осторожностью, после того как появляется возможность снижения дозировки и постепенного ухода от вазопрессоров. У пациентов с нормальным нутритивным статусом питание начинается с так называемой трофиче-

ской скоростью (10–20 ккал/ч или до 500 ккал в сутки) и последующим ее увеличением по мере переносимости. На фоне алиментарного истощения следует стремиться к возможно более быстрому достижению хотя бы 80 % от расчетной калорической потребности. У пациентов с нормальным питанием от парентерального питания можно воздержаться в течение первых 7 суток и если энтеральным путем удастся восполнить порядка 60 % от энергетической потребности. У истощенных больных парентеральное питание показано с первых суток. Для пациентов в критическом состоянии характерно снижение толерантности к глюкозе, что требует дополнительного назначения инсулина. Однако чрезмерно агрессивная инсулинотерапия сопряжена с риском гипогликемии и вытекающих из нее осложнений. Современные рекомендации предусматривают поддержание уровня глюкозы в пределах 10 ммоль/л.

**Почечно-заместительная терапия.** У значительной части пациентов с сепсисом и септическим шоком имеет место острое повреждение почек и возникает потребность в проведении почечно-заместительной терапии (ПЗТ). Показаниями к таковой являются гиперкалиемия, перегрузка жидкостью и уремия; при этом нет существенной разницы между интермиттирующей (классический гемодиализ) и непрерывной (перитонеальный диализ, гемодиализация) ПЗТ. Каждый из методов имеет свои преимущества и недостатки в плане эффективности по удалению избытка жидкости или мочевины, а также необходимости в использовании антикоагулянтов. Выбор того или иного метода определяется, исходя из местных возможностей и приоритетов лечения конкретного пациента.

## ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЛЕЧЕНИЯ

Оценка качества лечения всегда представляет собой непростую задачу, в особенности в такой неоднородной группе пациентов, как пациенты с сепсисом. Безусловно, основная роль в этом процессе отводится конечным результатам, таким как летальность, число осложнений (септический шок, ОРДС, острое повреждение почек, желудочно-кишечные кровотечения, истощение, стойкий неврологический дефицит и др.), стоимость лечения и в определенной степени комфорт пациента. Поскольку успех лечения закладывается на самом раннем этапе, большинство экспертов сходятся во мнении, что при оценке качества лечения наряду со своевременным выявлением пациентов в критическом состоянии необходимо учитывать еще 4 промежуточных показателя или достижение 4 целей:

- забор посевов крови до назначения антибиотиков;
- определение уровня лактата в течение 90 минут с момента выявления пациента с подозрением на сепсис/септический шок;
- внутривенное введение антибиотиков в течение первых 180 минут;
- внутривенное переливание 30 мл/кг жидкости в течение первых 180 минут.

Как показывают клинические исследования, там, где ведение пациентов предполагало достижение этих целей, имела место существенно меньшая госпитальная летальность по сравнению с лечебными учреждениями, где эти промежуточные цели не были достигнуты.

#### СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *О мерах* по снижению антибактериальной резистентности микроорганизмов : Приказ М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 29.11.2015 № 1301.
2. *Sepsis* (у взрослых) : клинические рекомендации : одобрены научно-практическим советом М-ва здравоохранения России 17.12.2024 г. // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2025. – Т. 22, № 1. – С. 80–109.
3. *Интенсивная терапия*. Национальное руководство : в 2 т. / под ред. И. Б. Заболотских, Д. Н. Проценко. – 3-е изд. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2023.
4. *IDSA 2024 Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections* Published Clinical Infectious Diseases, 7/12/2024// <https://doi.org/10.1093/cid/ciae403>.
5. *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine)* / M. Paul [et al.] // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2022. – Vol. 28. – P. 521–547.
6. *The role of albumin as a resuscitation fluid for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis* / A. P. Delaney, A. Dan, J. McCaffrey, S. Finfer // *Crit. Care Med*. – 2011. – Vol. 39, № 2. – P. 386–391.
7. *Executive Summary: Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for the Management of Sepsis and Septic Shock 2021* / L. Evans, A. Rhodes, W. Alhazzani [et al.] // *Crit. Care Med*. – 2021. – Vol. 49, № 11. – P. 1974–1982.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Мотивационная характеристика темы .....	3
Определения основных понятий.....	4
Патофизиология .....	7
Основные задачи интенсивной терапии пациента с сепсисом и септическим шоком .....	8
Дифференциальная диагностика .....	13
Интерпретация лабораторных данных.....	14
Инструментальные исследования.....	16
Инвазивные вмешательства .....	18
Хирургический контроль инфекции.....	18
Антибактериальная терапия.....	19
Заместительная и поддерживающая терапия .....	43
Оценка качества лечения.....	50
Список использованной литературы.....	51