

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

СЕПСИС: ДИАГНОСТИКА И ПОДХОДЫ К АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ И ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2014

УДК 616.94-07-085.281.9(075.8)
ББК 55.14 я73
С31

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве
учебно-методического пособия 19.02.2014 г., протокол № 6

Авторы: проф. И. А. Карпов, доц. А. Е. Кулагин, доц. Ю. Л. Горбич,
ассист. Н. В. Соловей

Рецензенты: канд. мед. наук, доц. каф. эпидемиологии Белорусского государственного медицинского университета М. И. Бандацкая; канд. мед. наук, зам. гл. врача по мед. части Городской клинической инфекционной больницы г. Минска С. О. Вельгин

С31 Сепсис : диагностика и подходы к антибактериальной и поддерживающей терапии : учеб.-метод. пособие / И. А. Карпов [и др.] . – Минск : БГМУ, 2014. – 46 с.

ISBN 978-985-567-014-9.

Описываются особенности этиологии, факторы риска, механизмы развития, классификация, диагностика, лечение и профилактика сепсиса. Рассматриваются основные схемы антибактериальной и режимы патогенетической терапии внебольничного сепсиса и сепсиса, связанного с оказанием медицинской помощи.

Предназначено для студентов 4, 5 и 6-го курсов лечебного, педиатрического, медико-профилактического факультетов.

**УДК 616.94-07-085.281.9(075.8)
ББК 55.14 я73**

ISBN 978-985-567-014-9

© УО «Белорусский государственный
медицинский университет», 2014

МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

Тема занятия: Сепсис. Септический шок.

Общее время занятий: 5 академических часов.

Одной из наиболее значимых проблем современного здравоохранения продолжает оставаться летальность от инфекционной патологии, основную долю в которой играют смертельные исходы, связанные с развитием у пациентов тяжелых пневмоний, например вентилятор-ассоциированной (ВАП), и сепсиса.

По данным американских авторов, в США ежегодно тяжелый сепсис развивается более чем у 750 000 пациентов, приводя к более чем 210 000 смертельных исходов ежегодно. В Великобритании с тяжелым сепсисом связаны до 28,7 % всех госпитализаций в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), во Франции — до 27 % госпитализаций. В Австралии и Новой Зеландии частота тяжелого сепсиса составляет 0,77 случаев на 1000 человек, при этом 11,8 из 100 пациентов ОРИТ имеют данную патологию.

Необходимо отметить, что частота септических состояний в течение последнего десятилетия имеет выраженную тенденцию к росту как в связи с увеличением продолжительности жизни населения, удельного веса пациентов с иммунодефицитными состояниями и числа инвазивных вмешательств, так и в связи с ростом резистентности ключевых микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Так, за период с 1979 по 2000 год ежегодное число случаев сепсиса в США возросло почти в четыре раза — с 82,7 до 240,4 случаев на 100 000 населения.

По данным большинства исследований, летальность от сепсиса варьирует от 20 до 40 % в зависимости от страны, типа стационара и особенностей пациентов, включенных в исследование, достигая 60–80 % у пациентов с развитием септического шока и/или полиорганной недостаточности. Однако, по мнению большинства исследователей, реальная летальность, обусловленная данной нозологией, гораздо выше, так как имеющийся в различных странах статистический учет заболеваемости не учитывает сепсис, развивающийся как осложнение других инфекций, а также возникающий у лиц с терминальными заболеваниями (онкогематологические заболевания, терминальная стадия хронической болезни почек, цирроз печени и т. д.).

Цель занятия: усвоить теоретические и практические основы диагностики и оказания медицинской помощи пациентам с внебольничным и внутрибольничным сепсисом.

Задачи занятия:

1. Изучить:

– этиологию внебольничного и внутрибольничного сепсиса, его социально-экономическую значимость;

- современную классификацию и патогенез сепсиса;
- особенности клинических проявлений различных вариантов сепсиса;
- принципы диагностики сепсиса;
- принципы антимикробной и патогенетической терапии сепсиса;
- профилактические мероприятия при сепсисе.

2. Ознакомиться с инструктивно-методическими документами, регламентирующими оказание медицинской помощи пациентам с сепсисом.

3. Научиться:

- определять возможную этиологию сепсиса, исходя из места его возникновения и локализации первичного очага;
- выставлять клинический диагноз пациенту с сепсисом на основании современной классификации;
- определять показания и оценивать результаты применения диагностических методов при сепсисе;
- определять предпочтительный режим антибактериальной терапии у пациентов с сепсисом.

Требования к исходному уровню знаний. Для полного усвоения темы студенту необходимо повторить:

- из *микробиологии, вирусологии и иммунологии* — морфологию и свойства ключевых возбудителей сепсиса; микробиологические методы диагностики; антиинфекционный приобретенный иммунитет;
- *патологической физиологии* — принципы формирования воспалительной реакции организма;
- *эпидемиологии* — принципы дезинфекции стерилизации; инфекционный контроль.

Контрольные вопросы из смежных дисциплин:

1. Сформулируйте принципы развития иммунного ответа на внедрение инфекционного агента.
2. Охарактеризуйте микробиологические особенности *N. Meningitidis*, *S. pneumoniae*, *Listeria monocytogenes*, *MSSA*.
3. Охарактеризуйте микробиологические особенности *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *Enterobacteriaceae spp.*, *Enterococcus spp.*, *MRSA*.
4. Изложите принципы бактериологического метода исследования.
5. Укажите основные принципы инфекционного контроля в больничной организации здравоохранения.

Контрольные вопросы по теме занятия:

1. Назовите ключевых возбудителей внебольничного сепсиса.
2. Назовите основных возбудителей сепсиса, связанного с оказанием медицинской помощи.
3. Охарактеризуйте основные клинические проявления различных вариантов сепсиса.

4. Изложите современную классификацию сепсиса.
5. Укажите показания и принципы выполнения бактериологического исследования крови при сепсисе.
6. Укажите дополнительные методы диагностики сепсиса.
7. Изложите основные принципы терапии сепсиса.
8. Назовите и охарактеризуйте основные подходы к антимикробной терапии сепсиса.
9. Назовите и охарактеризуйте основные принципы патогенетической терапии сепсиса.
10. Укажите основные цели патогенетической терапии при сепсисе.
11. Охарактеризуйте особенности антимикробной терапии сепсиса у пожилых людей, беременных женщин.
12. Укажите профилактические мероприятия, проведение которых целесообразно для предотвращения развития сепсиса.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ СЕПСИСА

Sepsis — клинико-патогенетическая форма любого инфекционного заболевания, при которой либо в связи с тяжелым преморбидным фоном, либо из-за высокой вирулентности, большого количества или неестественного пути проникновения микробов в организм резистентность последнего настолько сорвана, что микробные очаги воспаления из мест уничтожения, подавления и локализации микробов превращаются в места их бурного размножения и источники повторной генерализации (В. Г. Бочоришвили, 1988).

Факторы, способствующие возникновению сепсиса:

1. Агрессивная химиотерапия и лучевая терапия онкологических больных.
2. Широкое применение кортикостероидов и иммуносупрессивных препаратов у пациентов с небактериальными воспалительными заболеваниями и трансплантацией органов.
3. Демографические особенности: увеличение периода высокой вероятности возникновения сепсиса — выхаживание новорожденных с высокой степенью недоношенности, увеличение продолжительности жизни и количества пожилых лиц, онкологических больных и пациентов с нарушенной функцией жизненно важных органов, диабетом, гранулоцитопенией.
4. Широкое использование инвазивных диагностических и терапевтических методов: искусственной вентиляции легких, внутрисосудистых и мочевых катетеров, парентерального питания.
5. Бессистемное использование антимикробных препаратов, что создает условия для размножения, колонизации и развития инфекции более агрессивными и резистентными к антибиотикам микроорганизмами.

ЭТИОЛОГИЯ

Основными источниками сепсиса являются инфекции нижних дыхательных путей, мочевыводящих путей, кожи и мягких тканей, органов брюшной полости (кишечник, желчевыводящие пути (ЖВП) и др.).

Основными возбудителями сепсиса являются бактерии. Значительно реже сепсис может быть вызван грибами, вирусами, риккетсиями или паразитами. Хотя спектр вероятных возбудителей нозокомиальных инфекций, как правило, определяется особенностями конкретного медицинского учреждения, локализация очага инфекции позволяет определить этиологию заболевания (табл. 1).

Таблица 1

Этиология сепсиса в зависимости от первичного очага инфекции

Первичный очаг	Основные возбудители
Внебольничный сепсис	
Неизвестный источник ¹	<i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> spp., <i>Bacteroides</i> spp.
Верхние дыхательные пути	<i>Streptococcus</i> spp., <i>S. aureus</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> spp.*, <i>Bacteroides</i> spp.*
Нижние дыхательные пути	<i>S. pneumoniae</i> , <i>Legionella</i> spp., <i>S. aureus</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> spp.
Ротовая полость (зубы)	<i>Fusobacterium</i> spp., <i>Prevotella</i> spp., <i>Bacteroides</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp.
Брюшная полость	<i>Enterobacteriaceae</i> spp., <i>Enterococcus</i> spp., <i>Bacteroides</i> spp.
Почки, мочевыводящие пути	<i>Enterobacteriaceae</i> spp.
Кожа и мягкие ткани	<i>S. aureus</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> spp., <i>S. pyogenes</i> , анаэробы (реже)
Органы малого таза	<i>Enterobacteriaceae</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp., <i>Staphylococcus</i> spp., <i>Enterococcus</i> spp., <i>Bacteroides</i> spp.
Внутрибольничный сепсис	
Неизвестный источник	<i>S. aureus</i> (в том числе MRSA), <i>P. aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> spp., <i>Enterobacteriaceae</i> spp. (в том числе БЛРС+), анаэробы
Катетер-ассоциированная инфекция кровотока	<i>S. aureus</i> , CNS, <i>P. aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> spp., <i>Enterobacteriaceae</i> spp., (<i>K. pneumoniae</i> , <i>Enterobacter</i> spp.), <i>Enterococcus</i> spp., <i>Candida</i> spp.
Ранняя ВАП	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , MSSA
Поздняя ВАП	MRSA, <i>P. aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> spp., <i>Enterobacteriaceae</i> spp. (БЛРС+)
Интраабдоминальные инфекции и инфекции органов малого таза	<i>Enterobacteriaceae</i> spp., <i>B. fragilis</i> , <i>Enterococcus</i> spp., <i>P. aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> spp., MRSA
Инфекции мочевыводящих путей (в том числе ассоциированные с использованием мочевых катетеров)	<i>E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> spp. (<i>Enterobacter</i> spp., <i>K. pneumoniae</i> , <i>S. marcescens</i> , <i>Proteus</i> spp.), <i>Acinetobacter</i> spp., <i>Enterococcus</i> spp.
Инфекции кожи и мягких тканей, костей и суставов	<i>S. aureus</i> (чаще MRSA), <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> spp., анаэробы

Первичный очаг	Основные возбудители
Инфекции ЦНС (гнойный менингит, абсцесс мозга и т. д.) после нейрохирургических вмешательств	Acinetobacter spp., P. aeruginosa, S. epidermidis, S. aureus (чаще MRSA)
Нозокомиальная инфекция у пациента с нейтропенией или иммунодефицитом другого генеза	P. aeruginosa, Acinetobacter spp., Enterobacteriaceae spp., S. aureus, S. maltophilia, Candida spp., Enterococcus spp.
Неизвестный источник у новорожденных детей	Стрептококки группы В, Enterobacteriaceae spp., L. monocytogenes

Примечания:

¹Источник сепсиса считается неизвестным, если при обследовании пациента не был обнаружен первичный очаг.

²Являются возбудителями при развитии сепсиса на фоне затяжных и хронических синуситов, отитов, острого и хронического мастоидита.

Наличие *S. maltophilia* как потенциального возбудителя внутрибольничного сепсиса можно ожидать у пациентов с лекарственной иммунодепрессией и больных, находящихся на длительной искусственной вентиляции легких или получающих курсы лучевой терапии. Факторами риска также являются предшествующая терапия цефалоспоридами IV поколения, карбапенемами и наличие у пациента трахеостомы и внутрисосудистых катетеров.

При иммунодефиците, сопутствующем асплении и множественной миеломе, а также при макроглобулинемии и различных болезнях «тяжелых цепей» (реже при хроническом лимфолейкозе) наиболее часто выявляемыми возбудителями развивающихся септических осложнений оказываются *S. pneumoniae* и *H. influenzae*.

Перестал быть исключением сепсис, вызываемый грибковой флорой (в общесоматических стационарах обычно *Candida* spp.). Основными факторами риска грибкового сепсиса выступают: 1) мультифокальная колонизация грибком; 2) длительное использование антибактериальных препаратов; 3) наличие центрального венозного катетера; 4) обширные интраабдоминальные вмешательства; 5) острый (особенно некротизирующий) панкреатит; 6) полное парентеральное питание пациента; 7) проведение почечно-заместительной терапии на фоне острой почечной недостаточности; 8) нейтропения; 9) наличие искусственных имплантатов; 10) использование препаратов, угнетающих иммунитет (глюкокортикостероиды, цитостатики, иммуномодуляторы); 11) наличие у пациента онкологической патологии (особенно заболеваний системы крови); 12) возраст старше 75 лет.

ПАТОГЕНЕЗ

Первые теории патогенеза сепсиса объясняли развитие неблагоприятных исходов при нем избыточной стимуляцией иммунной системы вследствие попадания в организм большого количества бактерий, что было продемонстрировано целым рядом исследований на животных. Введение в эксперименте большого количества бактерий или компонентов их клеток, в частности липополисахарида, в системный кровоток лабораторных животных приводило к сильнейшей активации каскада провоспалительных цитокинов, первоначально выполняющих защитную функцию, но в больших количествах вызывающих чрезмерное повреждение собственных тканей и систем макроорганизма. В 1985 г. Beutler et al. опубликовали работу, в которой демонстрировалось, что нейтрализация единственного провоспалительного цитокина — фактора некроза опухоли (ФНО) α , секретируемого после внутривенного введения мышам летальной дозы липополисахарида, предотвращало развитие смертельного исхода у животных. В дальнейшем данное открытие было подтверждено исследованиями других авторов (Tracey, 1987; Lorente, 2005). Кроме того, элиминация другого провоспалительного цитокина — интерлейкина 1 (ИЛ-1) — также снижала летальность, индуцированную введением липополисахарида или цельных бактериальных клеток, у животных. Данные эксперименты послужили основой для проведения многочисленных клинических исследований, изучающих терапевтические возможности подавления избыточной секреции провоспалительных цитокинов у пациентов с тяжелым сепсисом, однако, к сожалению, большинство работ не продемонстрировали увеличения выживаемости и улучшения отдаленных исходов в реальной клинической практике. Таким образом выяснилось, что гипотеза о превалирующем влиянии на летальность при сепсисе чрезмерного провоспалительного ответа макроорганизма оказалась верной только частично.

Чтобы понять современную концепцию патогенеза сепсиса, следует в первую очередь понять механизмы ответа иммунной системы человека на внедрение патогенных микроорганизмов.

Врожденная иммунная система способна обнаруживать внедрение патогенов путем ограниченного числа *паттерн-распознающих рецепторов* (PRRs — *patternrecognition receptors*). Данные рецепторы распознают консервативные последовательности, экспрессируемые микроорганизмами, которые известны как *патоген-ассоциированные молекулярные паттерны* (PAMPs — *pathogen associated molecular patterns*). Примерами таких последовательностей являются липополисахарид, продуцируемый всеми патогенными грамотрицательными бактериями, пептидогликан, липопептиды, липотейхоевая кислота (компонент клеточной стенки грамположительных бактерий), флагеллин (белок, задействованный в органеллах дви-

жения бактерий) и бактериальная ДНК. Кроме того, PRRs также способны детектировать эндогенные медиаторы, высвобождаемые при повреждении, сигнализируя макроорганизму о надвигающейся опасности. Эти эндогенные сигналы опасности получили название алармины, или молекулярные паттерны, связанные с опасностью (DAMPs — danger-associated molecular patterns). Наиболее распространенные алармины — белок теплового шока, фибриноген, гиалуроновая кислота и HMGB-1.

Ключевую роль в инициации клеточного врожденного иммунитета играет специфическое семейство PRRs, получивших название *толл-лайк рецепторы* (TLR — toll-like receptor). На сегодня у млекопитающих идентифицировано 13 TLR, для большинства из которых описаны характерные бактериальные лиганды. Например, липополисахарид грамотрицательных бактерий и алармины являются лигандами для TLR4, липотейхоевая кислота, пептидогликан, порины — для TLR2, флагеллин — для TLR5. TLR передают сигнал клеткам иммунной системы через ряд промежуточных белков, включающих MyD88, TIRAP, TRIF и TRAM, которые являются протеинкиназами, участвующими в распознавании молекул микробов и ответе на их проникновение. TLR — важнейшее звено, необходимое для ранней детекции внедрения чужеродных микроорганизмов, однако при неконтролируемой стимуляции они способны вызывать чрезмерное воспаление вплоть до летального исхода. Например, мыши, у которых отсутствуют TLR4, полностью защищены от смертельного исхода, вызванного введением избыточных количеств липополисахарида, хотя и проявляют повышенную чувствительность к некоторым грамотрицательным инфекциям. В распознавании бактерий и индукции врожденного иммунитета задействованы и другие рецепторы, например цитоплазматические PRRs семейства NOD (NLRs — NOD-like receptors), однако их роль в патогенезе сепсиса менее изучена по сравнению с TLRs.

Триггерные рецепторы (TREM-1), экспрессируемые на миелоидных клетках, в свою очередь усиливают иммунный ответ, опосредованный толл-лайк и NOD-лайк рецепторами. Данные триггерные рецепторы экспрессируются на моноцитах и нейтрофилах пациентов с сепсисом. Их блокада у мышей с липополисахарид-индуцированным сепсисом также защищает животных от развития септического шока. В конечном счете, в цитозоле клеток иммунной системы активируется продукция ядерного фактора каппа-бета (NF- κ B), который проникает в ядро, связывается с участками инициации транскрипции и вызывает транскрипцию медиаторов воспаления (простагландинов, лейкотриенов, ФНО α , ИЛ-1 β , хемокинов и т. д.).

В благоприятных случаях воспалительный ответ, индуцируемый патоген-ассоциированными молекулярными паттернами и аларминами, контролируется путем внутриклеточной сигнализации, продукции антагонистов, нейтрализующих провоспалительные цитокины, продукцией проти-

вовоспалительных цитокинов (например, ИЛ-10) и подавлением экспрессии «провоспалительных» генов. В то же время при сепсисе, по окончательно невыясненным пока причинам, нормальный полезный для макроорганизма воспалительный ответ, сражающийся с инфекцией, трансформируется в системный воспалительный ответ (SIRS — синдром системного воспалительного ответа) вследствие гиперпродукции провоспалительных цитокинов и дисбаланса между провоспалительными и противовоспалительными медиаторами с преобладанием первых. Данное явление получило название *цитокиновый шторм* и является, по сути, первой, *гипервоспалительной фазой* развития сепсиса. Цитокиновый шторм приводит к гиперпродукции радикалов кислорода и нитрата азота, способствуя повреждению тканей и дальнейшему усилению воспалительных реакций.

Первоначально провоспалительный цитокиновый шторм приводит к продукции противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10, антагониста рецепторов ИЛ-1, трансформирующего фактора роста β , растворимых рецепторов к ФНО α и ИЛ-1, глюкокортикостероидов), которые уменьшают явления воспаления, но вызывают длительное состояние иммуносупрессии (*гиповоспалительная фаза, фаза иммунного паралича*). Данная фаза сепсиса — вторая — получила название *синдрома компенсаторного противовоспалительного ответа* (CARS) и также является дисфункцией иммунной системы, но уже в другую сторону, предрасполагая к развитию ряда инфекций.

Результат вышеприведенных изменений — нарушение гомеостаза, проявляющееся в неконтролируемом каскаде патологических реакций в системах коагуляции, фибринолиза и воспаления. Данные патологические реакции происходят одновременно, потенцируя друг друга, вызывая в дальнейшем повреждение эндотелия сосудов, нарушения микроциркуляции, ДВС-синдром, ишемию и полиорганную недостаточность. В генезе острой сосудистой недостаточности, лежащей в основе септического шокового синдрома, ведущая роль отводится оксиду азота (NO), концентрация которого увеличивается в десятки раз в результате стимуляции макрофагов ФНО, ИЛ-1, интерфероном, в дальнейшем секреция осуществляется и клетками гладкой мускулатуры сосудов, а сами моноциты активируются под действием NO. Характерно, что нарушения микроциркуляции при сепсисе неоднородны: зоны дилатации сочетаются с участками вазоконстрикции. В результате дисфункции печени, почек, кишечника появляются новые, дистальные по отношению к цитокинам факторы повреждающего воздействия: промежуточные и конечные продукты нормального обмена в высокой концентрации (лактат, мочевины, креатинин, билирубин), накопленные в патологических концентрациях компоненты и эффекторы регуляторных систем (калликреин-кининовой, свертывающей, фибринолитической, перекисного окисления липидов, нейромедиаторы),

продукты извращенного обмена (альдегиды, кетоны, высшие спирты), токсины кишечного происхождения (индол, скатол, путресцин).

Таким образом, развитие органно-системных повреждений при сепсисе связано, прежде всего, с неконтролируемым распространением из первичного очага инфекционного воспаления провоспалительных медиаторов эндогенного происхождения с последующей активацией под их влиянием макрофагов, нейтрофилов, лимфоцитов и иных клеток в других органах и тканях, с вторичным выделением аналогичных эндогенных субстанций, повреждением эндотелия и снижением органной перфузии и доставки кислорода. Диссеминация микроорганизмов может вообще отсутствовать или быть кратковременной, трудноуловимой. Однако и этот «проскок» способен запускать у предрасположенных лиц выброс провоспалительных цитокинов.

В заключение следует сказать, что вопрос о формировании сепсиса при сверхпатогенных инфекциях решает характеристика микроба (количество, вирулентность, путь поступления в организм). В случае патогенных инфекций имеет значение не только характеристика микроба, но и состояние иммунной системы, поэтому при обычном уровне иммунной реактивности резервов иммуногенеза развивается не сепсис, а обычное циклическое заболевание (брюшной тиф, сыпной тиф и др.). При развитии инфекции, вызванной условными патогенами, предотвращение генерализованного процесса целиком зависит от санирующей способности факторов неспецифической защиты организма в момент генерализации микроба.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Впервые консенсусный подход к постановке диагноза сепсиса, в основу которого было положено понятие синдрома системного воспалительного ответа, был выработан в 1991 г. на совместной конференции Американского общества специалистов по заболеваниям грудной клетки и Международного общества реаниматологов (ACCP/SCCM). Принятые тогда определения сепсиса и сопутствующих состояний претерпели ряд существенных изменений в 2001 г. по итогам Международной конференции по классификации сепсиса, проведенной под эгидой Международного общества реаниматологов, Европейского научного общества реаниматологов, Американского общества специалистов по заболеваниям грудной клетки, Американского общества по заболеваниям грудной клетки, Общества по хирургической инфекции (SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS). Согласно действующей в настоящее время классификации выделяют сепсис, тяжелый сепсис и септический шок.

Сепсис — системный ответ на подозреваемую или подтвержденную инфекцию, сопровождаемый минимум двумя критериями синдрома системного воспалительного ответа.

Диагностические критерии синдрома системного воспалительного ответа у взрослых (Международная конференция по классификации сепсиса SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS, 2001):

1. Общие критерии:

- температура $> 38^{\circ}\text{C}$ или $< 36^{\circ}\text{C}$;
- частота сердечных сокращений (ЧСС) > 90 в 1 мин или увеличение ЧСС более чем на 2 стандартных отклонения от возрастной нормы;
- частота дыхания (ЧД) > 20 в 1 мин;
- нарушение сознания;
- значительные отеки или положительный водный баланс (> 20 мл/кг за 24 ч);
- гипергликемия (глюкоза плазмы крови $> 7,7$ ммоль/л) при отсутствии диабета.

2. Критерии воспаления:

- лейкоцитоз $> 12 \cdot 10^9/\text{л}$ или $< 4 \cdot 10^9/\text{л}$;
- количество юных форм $> 10\%$ при нормальном числе лейкоцитов;
- повышение уровня С-реактивного белка в плазме крови более чем на 2 стандартных отклонения от нормы;
- повышение уровня прокальцитонина в плазме крови более чем на 2 стандартных отклонения от нормы.

3. Гемодинамические критерии — артериальная гипотензия, проявляющаяся:

- снижением систолического артериального давления ($\text{АД}_{\text{сисст}}$) < 90 мм рт. ст.;
- снижением среднего артериального давления ($\text{АД}_{\text{ср}}$) < 70 мм рт. ст.;
- снижением $\text{АД}_{\text{сисст}}$ более чем на 40 мм рт. ст. от «привычного» уровня;
- снижением $\text{АД}_{\text{сисст}}$ более чем на 2 стандартных отклонения от возрастной нормы.

4. Критерии органной дисфункции:

- артериальная гипоксемия ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$);
- острая олигурия (диурез $< 0,5$ мл/кг/ч на протяжении как минимум 2 ч, несмотря на адекватную регидратацию);
- увеличение уровня креатинина $> 44,2$ мкмоль/л;
- нарушения свертываемости крови (международное нормализованное отношение (МНО) $> 1,5$ или активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) > 60 с);
- отсутствие перистальтики кишечника при аускультации;
- тромбоцитопения (количество тромбоцитов менее $100 \cdot 10^9/\text{л}$);
- гипербилирубинемия (общий билирубин плазмы крови > 70 мкмоль/л).

5. *Критерии, отражающие гипоперфузию тканей:*

- гиперлактатемия (>1 ммоль/л);
- медленное заполнение капилляров (симптом «белого пятна» ≥ 3 с), мраморность конечностей.

Критерии синдрома системного воспалительного ответа у детей:

- температура $> 38,5$ °С или < 36 °С при ректальном измерении;
- ЧСС ≥ 130 – 150 % от возрастной нормы (может отсутствовать при гипотермии (!));
- ЧД > 130 – 150 % от возрастной нормы или $PaCO_2 \leq 32$ мм рт. ст.;
- лейкоциты $> 12 \cdot 10^9$ /мл или $< 4 \cdot 10^9$ /мл, незрелые формы > 10 %;
- как минимум один из признаков органной недостаточности (нарушение сознания, гипоксемия, гиперлактатемия).

Тяжёлый сепсис — сепсис, сопровождающийся острым нарушением функции(ий) как минимум одного органа (ткани) или признаками гипоперфузии тканей.

Диагностические клиничко-лабораторные критерии тяжелого сепсиса (Международная конференция по классификации сепсиса SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS, 2001):

- сепсис-индуцированная артериальная гипотензия (снижение $AD_{\text{сист}} < 90$ мм рт. ст. или снижение $AD_{\text{ср}} < 70$ мм рт. ст., или снижение $AD_{\text{сист}}$ более чем на 40 мм рт. ст. от «привычного» уровня у взрослых, или снижение $AD_{\text{сист}}$ более чем на 2 стандартных отклонения от возрастной нормы при отсутствии других причин для снижения артериального давления), купирующаяся адекватной инфузионной терапией;
- гиперлактатемия;
- диурез $< 0,5$ мл/кг/ч на протяжении как минимум 2 ч несмотря на адекватную регидратацию;
- острый респираторный дистресс-синдром с $PaO_2/FiO_2 < 250$ (при условии, что пневмония *не является* первичным очагом инфекции);
- острый респираторный дистресс-синдром с $PaO_2/FiO_2 < 200$ (при условии, что пневмония *является* первичным очагом инфекции);
- уровень креатинина свыше 176,8 мкмоль/л;
- уровень билирубина свыше 34,2 мкмоль/л;
- тромбоцитопения (количество тромбоцитов менее $100 \cdot 10^9$ /л);
- коагулопатия (МНО $> 1,5$).

Септический шок — тяжелый сепсис с признаками тканевой и органной гипоперфузии и артериальной гипотензией, не устраняющейся с помощью инфузионной терапии и требующей назначения катехоламинов.

Необходимо отметить, что ряд авторов дополнительно выделяет так называемый **рефрактерный септический шок** — сохраняющаяся артери-

альная гипотензия на фоне адекватной инфузионной терапии и использования инотропной и вазопрессорной поддержки.

Помимо вышеприведенных состояний в рамках классификации сепсиса выделяют определения бактериемии и синдрома полиорганной недостаточности (СПОН):

Бактериемия — наличие жизнеспособных бактерий в крови в отсутствие признаков инфекции. Бактериемия является очень важным, но не обязательным проявлением сепсиса. Ее отсутствие не исключает диагноз сепсиса при наличии его критериев. Даже в лучших клиниках при четком соблюдении техники забора крови частота ее выявления не превышает 50–75 %.

Синдром полиорганной недостаточности — патогенетически связанные синдромы дисфункции двух и более органов, при которых функции органов не могут поддерживать гомеостаз.

ДИАГНОСТИКА

Постановка (или предположение) диагноза сепсиса входит в функциональные обязанности врача любой специальности вне зависимости от стажа и места работы. Следует подчеркнуть, что указанные в предыдущем разделе клиничко-лабораторные критерии не являются высокоспецифичными для сепсиса. Тем не менее, регистрация этих критериев служит основанием для предположения диагноза сепсис и начала диагностического поиска инфекционного очага.

В настоящее время международным экспертным сообществом настоятельно рекомендуется ежедневный скрининг тяжелых пациентов, имеющих риск инфицирования, особенно пациентов, госпитализированных в ОРИТ, для своевременного выявления как минимум клинических признаков сепсиса и как можно более раннего начала адекватной антимикробной и патогенетической терапии.

Минимальный объем исследований, который должен быть выполнен при подозрении на сепсис включает в себя:

- общий анализ крови с тромбоцитами (имеет место снижение уровня тромбоцитов);
- коагулограмму (отмечается удлинение АЧТВ, протромбинового и тромбинового времени, снижение содержания фибриногена и повышение уровня D-димеров);
- определение группы крови и Rh-фактора;
- биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, общий и прямой билирубины, мочевины, креатинин, натрий, калий, кальций, хлор, трансаминазы, глюкоза);
- КОС (рН и газы артериальной крови);

- рентгенографию органов грудной клетки;
- ЭКГ;
- микроскопию и посев материала из предполагаемого первичного очага;
- посев крови.

Микробиологическое исследование крови. «Золотым стандартом» в диагностике сепсиса является бактериологическое исследование периферической крови (гемокультура).

Клиническая значимость регистрации бактериемии:

- подтверждение диагноза и определение этиологии инфекционного процесса;
- доказательство механизма развития (например, катетер-ассоциированный сепсис);
- для некоторых ситуаций аргументация тяжести течения патологического процесса (например, инфекционный эндокардит);
- обоснование выбора или смены режима антибиотикотерапии;
- оценка эффективности терапии.

Отсутствие бактериемии не должно исключать возможность диагноза при наличии критериев сепсиса!

При соблюдении строгих требований к правильному забору материала и использовании современных микробиологических методик положительная гемокультура при сепсисе наблюдается более чем в 50 % случаев. При выделении типичных патогенов (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, грибы) для постановки диагноза, как правило, достаточно одного положительного результата. Однако при выделении микроорганизмов, являющихся кожными сапрофитами и способных контаминировать образец (*Staphylococcus epidermidis*, другие коагулазонегативные стафилококки, дифтероиды), для подтверждения истинной бактериемии требуются как минимум две положительные гемокультуры.

Показания для забора крови на стерильность:

- стойкая гипертермия;
- озноб;
- гипотермия;
- лейкоцитоз;
- признаки полиорганной дисфункции.

Для проведения адекватного микробиологического исследования крови следует строго соблюдать следующие правила:

1. Кровь для исследования необходимо брать до назначения антибиотиков. Если больной уже получает антибактериальную терапию, то кровь следует брать непосредственно перед очередным введением препарата.

2. Стандартом исследования крови на стерильность является забор материала из двух периферических вен с интервалом до 30 мин, при этом из каждой вены кровь необходимо отбирать в два флакона (со средами для выделения аэробов и анаэробов).

Забор крови на самом пике лихорадки не повышает чувствительности метода.

3. Дополнительно рекомендуется произвести забор крови из каждого сосудистого катетера, если он был установлен за 48 ч или более до исследования.

4. Кровь для исследования необходимо брать из периферической вены. Не показано преимуществ забора крови из артерии.

5. Брать кровь из периферической вены следует, тщательно соблюдая правила асептики. Кожу в месте венепункции дважды обрабатывают раствором йода или повидон-йода концентрическими движениями от центра к периферии в течение 1 мин. Непосредственно перед забором кожу обрабатывают 70%-ным спиртом. Каждую пробу (около 10 мл крови или в объеме, рекомендованном инструкцией производителя флаконов) забирают в отдельный шприц.

6. При наличии установленного (предполагаемого) инфекционного очага следует проводить микробиологическое исследование субстрата (мочи, ликвора, мокроты и т. д.) из вероятного очага инфекции и периферической крови. Если из предполагаемого очага инфекции и периферической крови выделяется один и тот же микроорганизм, его этиологическую роль в развитии сепсиса следует считать доказанной.

7. При наличии факторов риска грибковой этиологии сепсиса дополнительно следует выполнять посев крови на специальные селективные среды (среда Сабуро).

Биологические лабораторные маркеры сепсиса. Одним из наиболее значимых ограничений использования бактериологического исследования крови для подтверждения диагноза является продолжительное время, необходимое для выполнения данного исследования (не менее 72 ч). Кроме того, гемокультура может быть ложноотрицательной у пациентов, заболевание которых вызвано медленно растущими микроорганизмами, микроорганизмами, требующими особых условий культивирования или присутствующими в малых концентрациях, а также у пациентов, получающих на момент взятия крови для исследования антимикробную терапию. Вследствие этого в настоящее время наблюдается интенсивное развитие методик, основанных на определении различных биологических лабораторных маркеров (биомаркеров). Существующие биомаркеры сепсиса позволяют более эффективно исключать наличие инфекции, чем подтверждать ее присутствие, т. е. обладают в основном отрицательной предикативной ценностью. Помимо этого, биомаркеры потенциально могут использоваться для прогнозирования развития органной дисфункции, определения режима эмпирической антибактериаль-

ной терапии, а также для контроля за эффективностью проводимого лечения. В табл. 2 суммированы биомаркеры сепсиса, эффективность которых продемонстрирована как минимум в одном клиническом исследовании.

Таблица 2

Биомаркеры сепсиса, сгруппированные по патофизиологической роли

Группа	Биомаркеры
Цитокины	– ФНО- α ; – ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-18; – группа высокой мобильности В1
Рецепторы	– рецептор к основным продуктам распада глутатиона (RAGE); – TLR4, TLR2; – растворимый триггерный рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках-1 (sTREM); – растворимый урокиназовый рецептор к плазминогену (suPAR)
Система коагуляции	– фактор Виллебранда; – исследование кривой АЧТВ; – антитромбин; – протеин С; – тромбомодулин
Белки острой фазы	– С-реактивный белок; – пентраксин 3; – прокальцитонин; – интерферон- γ -индуцируемый белок 10
Маркеры, экспрессируемые на поверхности клеток либо входящие в клеточную стенку	– CD 14; – CD 40; – CD 64; – mHLA-DR; – маннан, антитела к маннану (антиманнан); – 1,3- β -D-глюкан
Маркеры апоптоза	Gas6
Эндотелиальные маркеры	– E-селектин; – L-селектин; – VCAM-1; – VEGF; – эндокан
Другие	– сывороточный амилоид А (SAA); – липополисахарид-связывающий протеин; – копептин; – предсердный натрий-уретический пептид; – белок теплового шока (HSP); – лактоферрин; – резистин; – гелсолин

Однако из перечисленных в табл. 2 биомаркеров сепсиса только некоторые имеют доказательную базу, основанную на крупных международных рандомизированных исследованиях, и широко внедрены в клиническую практику: С-реактивный белок и прокальцитонин (ПКТ) — преиму-

щественно для идентификации бактериальной этиологии, маннан/антиманнан и 1,3- β -D-глюкан — для грибковой этиологии сепсиса. Однако стоит отметить, что даже эти маркеры не являются строго специфичными для подтверждения наличия инфекции и, соответственно, сепсиса.

С-реактивный белок. Концентрация С-реактивного белка в сыворотке крови свыше 87 мг/л указывает на наличие инфекции с чувствительностью 93,4 % и специфичностью 86,1 %, а ее комбинация с лихорадкой более 38,2 °С повышает специфичность методики до 100 %.

Учитывая неспецифичность С-реактивного белка, изменения его уровня в динамике обладают большей диагностической ценностью, чем однократное определение. Увеличение уровня свыше 41 мг/л указывает на развитие инфекции с чувствительностью 92,1 % и специфичностью 71,4 %, а повышение при повторном измерении свыше 87 мг/л — с чувствительностью и специфичностью 92,1 и 82,1 % соответственно.

В ряде исследований было также убедительно продемонстрировано, что повышение уровня С-реактивного белка свыше 100 мг/л с высокой степенью вероятности свидетельствует о бактериальной этиологии сепсиса, до 100 мг/л — о грибковой этиологии.

Однако уровень С-реактивного белка как острофазового повышается практически при любом состоянии, сопровождающемся развитием воспалительной реакции, в том числе при ревматоидном артрите. Кроме того, его повышение происходит через 12–24 ч от начала инфекционного процесса, что резко снижает его диагностическую ценность в начальном периоде сепсиса, когда эффект от начатой антимикробной терапии максимален.

Прокальцитонин. ПКТ представляет собой предшественник гормона кальцитонина и присутствует в сыворотке крови здоровых людей в очень низких концентрациях (0,033 нг/мл). Однако при развитии инфекционного процесса в течение 2–4 ч его уровень повышается более чем в 1000 раз, достигая пика через 6–8 ч. Пороговым значением, указывающим на необходимость назначения антибактериальной терапии при наличии клинической симптоматики, служит повышение уровня ПКТ свыше 0,25 мкг/л. При значении ПКТ ниже 0,25 мкг/л, но сохраняющемся подозрении на наличие бактериальной инфекции, рекомендуется повторно определить уровень ПКТ через 6–24 ч. При отсутствии повышения уровня в динамике вероятность наличия бактериальной инфекции не превышает 5 %.

Рекомендуется динамическое определение уровня ПКТ (1 раз в 2–3 дня) у пациентов, находящихся на антибактериальной терапии, для контроля за эффективностью проводимого лечения и определения времени отмены антибиотика. Снижение ПКТ на 25–35 % в течение 3 дней указывает на эффективность проводимой антибактериальной терапии. Снижение ПКТ на 80–90 % от максимального уровня, зафиксированного

у данного пациента, может служить основанием для отмены антибактериальных препаратов.

Определение ПКТ особенно актуально для дифференциальной диагностики бактериального сепсиса, однако необходимо учитывать, что его уровень может быть ниже порогового значения (0,25 мкг/л) у пациентов с дыхательной или сердечно-сосудистой недостаточностью, а также у пациентов с тяжелыми множественными сопутствующими заболеваниями, что связано с более медленным ростом уровня ПКТ у данной категории пациентов. Кроме того, ложноотрицательные низкие уровни ПКТ могут наблюдаться на ранних этапах инфекционного процесса (в первые 6 ч), у пациентов с подострым эндокардитом, а также при локализованных инфекциях. Высокие ложноположительные уровни ПКТ могут наблюдаться у пациентов:

- в первые 72 ч после серьезной травмы, обширного хирургического вмешательства, тяжелых ожогов, применения иммуноглобулинов и прочих лекарственных средств, стимулирующий выделение провоспалительных цитокинов;
- с инвазивными грибковыми инфекциями;
- с малярией, вызванной *Pl. falciparum*;
- с продолжительным или тяжелым кардиогенным шоком, продолжительным нарушением кровоснабжения органов;
- с мелкоклеточным раком легкого или с С-клеточной карциномой щитовидной железы;
- с острым панкреатитом;
- с инфарктом миокарда;
- реципиентов после пересадки почки;
- новорожденных детей в первые 48 ч после рождения.

В вышеперечисленных случаях установления как ложноотрицательных, так и ложноположительных значений ПКТ при наличии подозрения на бактериальный сепсис также рекомендуется повторить определение уровня ПКТ через 6–24 ч. При отсутствии динамики уровня ПКТ назначение/продолжение антибактериальной терапии не показано.

Маннан/антиманнан, 1,3-β-D-глюкан. Ввиду того, что для выполнения микологического исследования крови необходимо время (не менее 5 суток), а его чувствительность не превышает 50–75 %, при подозрении на грибковую этиологию сепсиса и наличии возможности одновременно с посевом крови на специальную питательную среду необходимо выполнить определение уровня 1,3-β-D-глюкана или маннана/антиманнана в сыворотке крови ввиду высокой отрицательной предикативной ценности обоих методов в отношении наиболее частых возбудителей грибковых инфекций в общесоматических стационарах *Candida spp.* и *Aspergillus spp.* Определение маннана/антиманнана позволяет определить наличие инвазивной грибковой

инфекции в среднем за 6–9 дней до появления положительной гемокультуры (чувствительность и специфичность данного метода составляют 73–80 и 80–85 % соответственно). Определение 1,3-β-D-глюкана также позволяет выявить с относительно высокими чувствительностью (> 62,5 %) и специфичностью (> 80 %) наличие инвазивной грибковой инфекции на 1–3 дня раньше по сравнению с методом гемокультуры.

В случае отрицательного результата определения маннана/антиманнана у пациента с факторами риска грибковой инфекции и наличием поражения легочной ткани (особенно в виде первичного септического очага) целесообразно дополнительно определить уровень галактоманнана в сыворотке крови.

Однако при этом следует помнить, что вышеуказанные методы не позволяют подтвердить или исключить грибковые инфекции, вызванные рядом сравнительно более редких возбудителей (зигомицеты, *Sclerotococcus* spp. и др.), чаще встречающихся в специализированных стационарах (гематологических, онкологических, инфекционных и т. д.). Кроме того, основным отрицательным моментом определения маннана и антител к нему является высокая частота (более 20 %) ложноположительных и ложноотрицательных реакций.

Ложноположительные результаты исследования на 1,3-β-D-глюкан имеют место:

- после инфузии пациенту раствора альбумина, иммуноглобулинов;
- при использовании марлевых повязок;
- при нахождении пациента на гемодиализе.

Пресепсин (sCD14-ST). Кроме вышеперечисленных биомаркеров достаточно широко обсуждается возможность использования в диагностике сепсиса пресепсина. Данный маркер является чрезвычайно перспективным с позиций патофизиологии сепсиса, так как представляет собой продукт превращений мембранного белка (рецептора) моноцитов/макрофагов (mCD14) под воздействием эндотоксинов бактериальной клетки, уровень которого повышается только при воспалительных процессах, сопровождающихся фагоцитозом, и коррелирует с их выраженностью и тяжестью течения. Однако данные проведенных в отношении пресепсина клинических (в большинстве случаев небольших по объему) и лабораторных исследований несколько противоречивы, что требует более углубленного изучения данного биомаркера и не позволяет однозначно рекомендовать его для использования в клинической практике.

Другие методы диагностики сепсиса. В диагностике сепсиса также возможно использовать методики, основанные на исследовании крови с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени (SeptiFast®, SeptiTest® и др.) или гибридизации *in situ* (например, PNA-FISH — Peptide nucleic acid fluorescent *in situ* hybridization), которые позволяют определить

этиологию септического процесса в течение нескольких часов после забора материала от пациента, причем их чувствительность и специфичность достигает 94–99 и 98 % соответственно.

Однако в настоящее время данные методики можно применять лишь как дополнение к традиционному микробиологическому исследованию, так как они отлично идентифицируют микроорганизм, но неспособны дать детальную информацию о его чувствительности к антимикробным препаратам, ограничиваясь определением лишь нескольких наиболее ключевых маркеров резистентности (например, генов, отвечающих за продукцию металло-β-лактамаз или сериновых карбапенемаз у грамотрицательных бактерий, гена, отвечающего за модификацию пенициллин-связывающего белка у метициллин-резистентных стафилококков и т. д.). Дополнительными негативными моментами являются: способность идентифицировать только заранее predetermined спектр микроорганизмов и относительно высокая вероятность ложноположительных результатов исследования в связи с контаминацией.

ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ СЕПСИСА

Эффективное лечение сепсиса возможно *только при условии санации воспалительно-гнойного очага* (хирургическая санация очага инфекции и/или адекватная антимикробная терапия) и проведения целенаправленной интенсивной терапии.

Терапия сепсиса включает основные задачи:

1. Контроль очага воспаления — персистирующий воспалительный очаг резко увеличивает тяжесть течения сепсиса и летальность. Включает:
 - хирургическую санацию;
 - прием антимикробных препаратов (не эффективны на фоне несанированного хирургического очага).
2. Восстановление и поддержание транспорта кислорода:
 - гемодинамическая поддержка;
 - респираторная поддержка.
3. Метаболическое обеспечение:
 - энергетически-пластическое обеспечение;
 - контроль гликемии;
 - профилактика стресс-язв желудочно-кишечного тракта;
 - иммунозаместительная терапия и детоксикация.

Санирование очага сепсиса. При наличии установленного инфекционного очага его хирургическое санирование является первостепенным мероприятием в лечении сепсиса. Всегда, если это возможно, абсцессы должны быть вскрыты и дренированы, инфицированные чужеродные ма-

териалы, например сосудистые протезы или сердечные клапаны, удалены. Венозные катетеры представляют значительный риск развития инфекции и должны быть удалены после обеспечения другого сосудистого доступа, если место инъекции гиперемировано, содержит гнойный секрет.

Хирургическое вмешательство имеет при этом временной приоритет: вскрытие абсцесса или его дренирование, перитонеальный лаваж и даже большие торакальные операции при эмпиеме плевры, медиастените или абсцессе легкого не терпят промедления и должны сопровождаться поддерживающими мероприятиями, направленными на стабилизацию гемодинамики (дифференцированная терапия катехоламинами, инфузионная терапия). Особый случай представляет собой некротический панкреатит, при котором лечение должно быть сначала консервативным, и только при условии формирования выраженной демаркационной линии между пораженной и непораженной тканью рекомендуется хирургическое вмешательство.

Антимикробная терапия при сепсисе. Принимая во внимание то, что сепсис является осложнением инфекции, назначение антимикробного препарата является основой его терапии. Важнейшими элементами антибактериальной терапии, влияющими на исход заболевания, являются ее *адекватность и время назначения препарата(ов) с момента установления диагноза*. Установлено, что риск летального исхода у пациентов, получающих неадекватную антибактериальную терапию, на 80 % выше в сравнении с пациентами, у которых антибактериальная терапия была эффективной. Вероятность летального исхода у пациентов с септическим шоком значительно увеличивается в случае, если антибактериальная терапия назначается более чем через 1 ч, и возрастает на 5–10 % каждый час в течение первых 6 ч после установления диагноза.

При выборе препаратов необходимо принимать во внимание следующие факторы:

- тяжесть состояния пациента;
- место возникновения (внебольничные условия или стационар);
- локализацию инфекции;
- состояние иммунного статуса;
- аллергоanamнез;
- функцию почек.

В эмпирическую терапию сепсиса должны входить препарат или препараты, активные в отношении всего спектра предполагаемых возбудителей и способные проникать в орган или ткани, где расположен первичный септический очаг, и накапливаться там в достаточной концентрации. Комбинированная антимикробная терапия однозначно рекомендуется при развитии тяжелого сепсиса у пациентов на фоне нейтропении, а также у пациентов с сепсисом, вызванным мультирезистентными микроорганизмами (например, *P. aeruginosa* или *A. baumannii*).

В случае назначения в качестве эмпирической антимикробной терапии нескольких препаратов ее продолжительность не должна превышать 3–5 дней, так как после получения данных микробиологического исследования и установления этиологии сепсиса следует отменить препараты, не оказывающие воздействия на микроорганизм, вызвавший развитие септического процесса (деэскалационная терапия).

Внебольничные возбудители сепсиса отличаются от внутрибольничных большей предсказуемостью в плане взаимосвязи между локализацией первичного очага, этиологией заболевания и чувствительности к антибактериальным препаратам. Однако в настоящее время растет проблема продукции внебольничными микроорганизмами β -лактамаз расширенного спектра действия (БЛРС), что приводит к развитию резистентности к большинству β -лактамных антибиотиков, исключая лишь карбапенемы.

Учитывая приведенные данные о широком распространении БЛРС среди внебольничных микроорганизмов, в настоящее время эмпирическая терапия внебольничного сепсиса должна строиться на основе оценки потенциального риска наличия у пациента возбудителей, резистентных к «традиционным» антибактериальным препаратам. Целесообразным является разделение пациентов на 3 типа:

- 1) с минимальным риском устойчивых возбудителей;
- 2) вероятностью наличия БЛРС-продуцирующих возбудителей;
- 3) высоким риском наличия неферментирующих грамотрицательных бактерий и метициллин-резистентных *Staphylococcus aureus*.

Так, минимальный риск устойчивых возбудителей характерен для пациентов молодого возраста без сопутствующей патологии, предшествующей антимикробной терапии и контакта с системой здравоохранения.

Наличие микроорганизмов-продуцентов БЛРС можно предполагать у пациентов пожилого возраста (> 65 лет) с наличием сопутствующей (в том числе множественной) патологии, а также у пациентов, которым проводилась антимикробная терапия в 90 дней, предшествующих текущему заболеванию, либо которые имеют контакт с системой здравоохранения в анамнезе, но без выполнения инвазивных процедур.

Высокий риск наличия неферментирующих грамотрицательных бактерий и метициллин-резистентных *Staphylococcus aureus* следует предполагать у пациентов с тяжелой сопутствующей патологией, которым проводилась антимикробная терапия цефалоспоридами III–IV поколения, фторхинолонами или карбапенемами в предшествующие 90 дней, находящимся в больничной организации здравоохранения более 72 ч, а также в том случае, если инфекция развилась после инвазивных процедур.

Выбор эмпирической антибактериальной терапии при сепсисе помимо вышеперечисленных факторов риска основывается на предполагаемом источнике инфекции (табл. 3).

Стартовая антимикробная терапия внебольничного сепсиса в зависимости от предполагаемого первичного очага инфекции

Источник инфекции	Препараты выбора	Альтернативные препараты
Неизвестный источник ¹	Цефалоспорины III–IV поколения (цефепим, цефотаксим, цефтриаксон) ± метронидазол или клиндамицин ² ; пиперациллин/тазобактам	Эртапенем ^{3,4} ; левофлоксацин ± метронидазол или клиндамицин ² ; моксифлоксацин
Верхние дыхательные пути	Амоксициллин/клавуланат ^{5,6} ; цефалоспорины III–IV поколения (цефотаксим, цефтриаксон, цефепим) ± метронидазол ⁷ или клиндамицин ^{2,7}	Моксифлоксацин ⁷ ; эртапенем ^{3,4} ; левофлоксацин ± метронидазол ⁷ или клиндамицин ^{2,7}
Нижние дыхательные пути	Амоксициллин/клавуланат + азитромицин ⁸ или кларитромицин ⁸ ; амоксициллин/клавуланат + левофлоксацин или моксифлоксацин	Эртапенем ^{3,4} + азитромицин ⁸ или кларитромицин ⁸ ; эртапенем ^{3,4} + левофлоксацин или моксифлоксацин
Одонтогенный сепсис	Амоксициллин/клавуланат ^{6,9} моксифлоксацин	Цефалоспорины III–IV поколения ⁹ (цефотаксим, цефтриаксон, цефепим) + метронидазол или клиндамицин ² ; эртапенем ^{3,4}
Брюшная полость	Амоксициллин/клавуланат ^{6,9} эртапенем ^{3,4} ; моксифлоксацин	Цефтриаксон ⁹ или цефотаксим, или цефепим + метронидазол; пиперациллин/тазобактам
Почки, мочевыводящие пути	Цефалоспорины III–IV поколения (цефотаксим, цефтриаксон, цефепим) ± амикацин ⁴ ; ципрофлоксацин ⁵	Эртапенем ^{3,4} ; пиперациллин/тазобактам; левофлоксацин ⁵
Кожа и мягкие ткани	Амоксициллин/клавуланат ⁶ ; левофлоксацин ± клиндамицин	Моксифлоксацин ¹⁰ ; эртапенем ^{3,4} ; пиперациллин/тазобактам ¹⁰
Органы малого таза	Цефалоспорины III–IV поколения ⁵ (цефотаксим, цефтриаксон, цефепим) + метронидазол; моксифлоксацин; ципрофлоксацин ⁵ + метронидазол	Пиперациллин/тазобактам; эртапенем ^{3,4}

Примечания:

¹Источник сепсиса считается неизвестным, если при обследовании пациента не был обнаружен первичный очаг.

²Клиндамицин сохраняет значение в схемах терапии инфекций мягких тканей (особенно некротизирующие инфекции), при которых существенна роль кластридальной флоры, также остеомиелита с учетом хорошего проникновения препарата в костную ткань. В остальных случаях при смешанных инфекциях в качестве антианаэробного препарата предпочтительно использовать метронидазол.

³Препарат(ы), использование которого(ых) предпочтительнее в случае тяжелого или быстро прогрессирующего течения сепсиса (при наличии у пациента тяжелого сепсиса, септического шока, синдрома полиорганной недостаточности).

⁴Схемы, включающие эртапенем, предпочтительны в случае развития инфекции у пациентов с подозрением на наличие микроорганизмов, продуцирующих БЛРС. Это пациенты: пожилого возраста (> 65 лет) с сопутствующей (в том числе множественной) патологией; с наличием антимикробной терапии цефалоспоридами III–IV поколения, фторхинолонами, ингибитор-защищенными β-лактамами в анамнезе (в предшествующие 90 дней); имевшие контакт с системой здравоохранения в анамнезе (в предшествующие 90 дней), но без госпитализации в ОРИТ и выполнения инвазивных процедур.

⁵При развитии сепсиса без выраженных (в том числе функциональных) органических поражений.

⁶Используется при уровне резистентности к амоксицилину/клавуланату менее 30 % в регионе.

⁷Являются обязательными препаратами при развитии сепсиса на фоне затяжных и хронических синуситов, отитов, острого и хронического мастоидита.

⁸Являются обязательными препаратами при подозрении (наличии факторов риска) на легионеллезную этиологию заболевания, которую следует предполагать в случае возникновения сепсиса на фоне тяжелого течения внебольничной пневмонии при наличии у пациентов следующих факторов риска: возникновение заболевания в теплое время года, возраст старше 40 лет, мужской пол, путешествие внутри страны или зарубеж за 2–10 дней до начала клинических проявлений заболевания, курение, злоупотребление алкоголем, сахарный диабет, иммунодефициты (в том числе на фоне приема глюкокортикостероидов или иных препаратов, обладающих иммуносупрессивным действием).

⁹При развитии сепсиса без выраженных (в том числе функциональных) органических поражений при условии удаления органа (его части), являвшегося первичным очагом инфекции.

¹⁰При наличии в анамнезе антимикробной терапии или пребывания в стационаре без инвазивных вмешательств в течение последних 90 дней, а также у пациентов пожилого возраста (> 65 лет) либо имеющих выраженные (или множественные) сопутствующие заболевания.

Наиболее эффективные режимы антимикробной терапии в зависимости от установленного возбудителя внебольничного сепсиса приведены в табл. 4.

При эмпирической терапии сепсиса, развившегося в условиях стационара и особенно ОРИТ, необходимо учитывать локальные эпидемиологические данные о структуре возбудителей и их чувствительности к антимикробным препаратам. Примерные схемы стартовой терапии внутрибольничного сепсиса приведены в табл. 5. Наиболее эффективные режимы антимикробной терапии в зависимости от установленного возбудителя внутрибольничного сепсиса приведены в табл. 6.

Оптимальная этиотропная терапия внебольничного сепсиса в зависимости от выделенного возбудителя

Микроорганизм	Препараты выбора
Enterobacteriaceae spp. (БЛРС-)	Цефепим или цефотаксим, или цефтриаксон; амоксциллин/клавуланат; ципрофлоксацин, левофлоксацин
Enterobacteriaceae spp. (БЛРС+)	Эртапенем; пиперациллин/тазобактам ± амикацин ¹
Метициллин-чувствительные <i>S. aureus</i>	Амоксициллин/клавуланат; клиндамицин
Анаэробы	Амоксициллин/клавуланат; метронидазол или клиндамицин ² ; моксифлоксацин; эртапенем
<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i>	Цефтриаксон, цефотаксим, амоксициллин/клавуланат ± макролид (азитромицин или кларитромицин) ³ ; левофлоксацин, моксифлоксацин; эртапенем ± макролид (азитромицин или кларитромицин) ³
<i>Legionella</i> spp.	Кларитромицин или азитромицин; Левофлоксацин или моксифлоксацин

Примечания:

¹Назначение амикацина в сочетании с пиперациллином/тазобактамом обосновано синергизмом между двумя препаратами при наличии у пациента тяжелого течения заболевания (тяжелого сепсиса, септического шока, синдрома полиорганной недостаточности), уровня резистентности к пиперациллину/тазобактаму свыше 30 % в регионе, а также при отсутствии выраженного нарушения (клиренс креатинина менее 50 мл/мин) функции почек. Если имеется патология почек (нарушение функции почек), целесообразно рассмотреть возможность использования иной схемы терапии, в противном случае требуется коррекция дозы препаратов.

²Клиндамицин сохраняет значение в схемах терапии инфекций мягких тканей (особенно некротизирующие инфекции), при которых существенна роль кластридальной флоры, также остеомиелита с учетом хорошего проникновения препарата в костную ткань. В остальных случаях при смешанных инфекциях в качестве антианаэробного препарата предпочтительно использовать метронидазол.

³Комбинированная терапия β-лактам + макролид рекомендована пациентам с септическим шоком на фоне пневмококкового сепсиса.

Стартовая терапия внутрибольничного сепсиса в зависимости от локализации предполагаемого первичного очага инфекции.

Предполагаемый источник сепсиса	Этиотропная терапия	
Неизвестный	Антисинегнойные карбапенемы ¹ + линезолид или ванкомицин, или тейкопланин, или даптомицин; цефоперазон/сульбактам + линезолид или ванкомицин, или тейкопланин, или даптомицин ± колистин ²	
Катетер-ассоциированная инфекция кровотока	Даптомицин ± антисинегнойные карбапенемы линезолид ± антисинегнойные карбапенемы ванкомицин + антисинегнойные карбапенемы тейкопланин + антисинегнойные карбапенемы	± колистин ² ± ± противогрибковый препарат ³
Ранняя ВАП (≤ 4 дней)	Цефалоспорины III–IV поколения без антисинегнойной активности (цефтриаксон, цефотаксим); респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин); ингибитор-защищенные β-лактамы (амоксициллин/клавуланат); карбапенем без антисинегнойной активности (эртапенем ⁴)	
Поздняя ВАП (≥ 5 дней)	Антисинегнойные карбапенемы ± линезолид или ванкомицин ⁵ цефоперазон/сульбактам ± линезолид или ванкомицин ⁵	± колистин ²
Интраабдоминальные инфекции и инфекции органов малого таза	Антисинегнойные карбапенемы ± линезолид или тейкопланин или ванкомицин ⁶ цефоперазон/сульбактам или пиперациллин/тазобактам ± линезолид или тейкопланин или ванкомицин ⁶	± колистин ²
Инфекции мочевыводящих путей (в том числе ассоциированные с использованием мочевых катетеров)	Антисинегнойные карбапенемы + аминогликозиды II–III поколения цефоперазон/сульбактам + аминогликозиды II–III поколений	± колистин ²
Инфекции кожи, мягких тканей, костей и суставов	Линезолид или даптомицин, или тейкопланин, или ванкомицин ⁷ + антисинегнойные карбапенемы; линезолид или даптомицин, или тейкопланин, или ванкомицин ⁷ + цефоперазон/сульбактам; тигециклин	
Инфекции ЦНС (гнойный менингит, абсцесс мозга и т. д.) после нейрохирургических вмешательств	Антисинегнойный карбапенем ⁸ + линезолид или ванкомицин Цефоперазон/сульбактам + линезолид или ванкомицин	± колистин ²

Оптимальная этиотропная терапия внутрибольничного сепсиса в зависимости от выделенного возбудителя

Микроорганизм	Препараты выбора
E. coli, K. pneumoniae, P. mirabilis (БЛРС-)	Цефалоспорины III–IV поколения без антисинегнойной активности; пиперациллин/тазобактам или цефоперазон/сульбактам; фторхинолоны II–III поколения
E. coli, K. pneumoniae, P. mirabilis (БЛРС+)	Карбапенемы без антисинегнойной активности (эртапенем); цефоперазон/сульбактам; тигециклин ⁹ ; колистин ¹⁰
Enterobacter spp., Citrobacter spp., Serratia spp., Providencia spp., Morganella spp.	карбапенемы; цефоперазон/сульбактам; тигециклин ⁹ ; колистин ¹⁰
P. aeruginosa	Карбапенемы с антисинегнойной активностью + колистин или цiproфлоксацин/левофлоксацин + колистин; карбапенемы с антисинегнойной активностью (дорипенем, меропенем, имипенем); цефалоспорины III–IV поколения с антисинегнойной активностью ± аминогликозиды II–III поколения; ципрофлоксацин/левофлоксацин ± аминогликозиды II–III поколения
Acinetobacter spp.	Карбапенемы с антисинегнойной активностью + сульбактам; цефоперазон/сульбактам ± аминогликозиды II–III поколения ¹¹ ; ампициллин/сульбактам ± аминогликозиды II–III поколения ¹¹ ; карбапенемы с антисинегнойной активностью ± аминогликозиды II–III поколения ¹¹ ; тигециклин; колистин ² + карбапенемы с антисинегнойной активностью; колистин ² + цефоперазон/сульбактам
Stenotrophomonas maltophilia	Ко-тримоксазол; тикарциллин/клавуланат; тигециклин
MSSA	Оксациллин ± аминогликозиды II–III поколения; цефалоспорины I–II поколения ± аминогликозиды II–III поколения; ингибитор-защищенные пенициллины ± аминогликозиды II–III поколения; линкозамиды; тигециклин
MRSA	Линезолид; даптомицин; тигециклин; ванкомицин; тейкопланин

Микроорганизм	Препараты выбора
Enterococcus faecalis	Ампициллин + стрептомицин/гентамицин; ванкомицин + стрептомицин/гентамицин; тейкопланин; линезолид
Enterococcus faecium	Ванкомицин + стрептомицин/гентамицин; линезолид ¹² ; даптомицин ¹² ; тигециклин ¹²
Анаэробы	Метронидазол; карбапенемы; моксифлоксацин; клиндамицин; ингибитор-защищенные β-лактамы
Candida spp.	Эхинокандины (нестабильное состояние пациента, вид Candida 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 (оптимально липосомальный) (при непереносимости или недоступности других антимикотиков)

Примечания:

¹Антисинегнозные карбапенемы — карбапенемы, обладающие активностью в отношении грамотрицательных неферментирующих бактерий: *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. (имипенем, меропенем, дорипенем).

²Назначается в случае развития нозокомиального сепсиса в отделениях с распространенностью чувствительных только к колистину *P. aeruginosa* и *A. baumannii* (> 20 %) по данным локального микробиологического мониторинга или при наличии факторов риска инфицирования чрезвычайно устойчивыми патогенами (поступление из другого стационара, повторное выделение патогена в текущую госпитализацию, иммуносупрессия, длительная госпитализация в «проблемные» отделения, предшествующая антибактериальная терапия препаратами широкого спектра, выполнение инвазивных вмешательств в «проблемных» отделениях).

³Эмпирическая терапия катетер-ассоциированной кандидемии должна назначаться при наличии любого из следующих факторов риска: полное парентеральное питание, длительное 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. Флуконазол может быть использован, если в предыдущие 3 месяца не проводилась терапия азолами и когда риск инфекции *C. glabrata* или *C. krusei* очень низкий.

⁴Карбапенем, не обладающий активностью в отношении грамотрицательных неферментирующих бактерий.

⁵В 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 по результатам клинических исследований.

⁶Назначение препаратов, активных в отношении MRSA, рекомендовано в случае документированной предшествующей колонизации пациента данным микроорганизмом, а также в случае неэффективности предшествующей терапии антибиотиками без анти-MRSA-активности.

⁷В случае сепсиса как результата инфекций кожи и мягких тканей, костей и суставов предпочтение следует отдавать линезолиду и даптомицину как наиболее эффективным препаратам при инфекциях данной локализации по результатам клинических исследований.

⁸В случае инфекций ЦНС рекомендовано применение только меропенема, так как имипенем обладает просудорожной активностью и противопоказан, а убедительные данные о клинической эффективности дорипенема при инфекциях этой локализации отсутствуют. При выборе любой первоначальной схемы антибиотикотерапии предполагается *деэскалационный подход*, в том числе переход по возможности на карбапенемы без антисинегнойной активности при выделении возбудителей, чувствительных к карбапенемам и отличных от грамотрицательных ферментирующих бактерий.

⁹Природной устойчивостью к тигециклину обладают *P.aeruginosa*, сниженной чувствительностью — *Proteus spp.*, *Providencia spp.*, *Morganella spp.*

¹⁰Природной 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*).

¹¹Рекомендовано применять следующие аминогликозиды II–III поколения: нетилмицин, амикацин.

¹²Линезолид, даптомицин и тигециклин являются препаратами выбора для терапии нозокомиальных инфекций, вызванных ванкомицин-резистентными энтерококками.

При сепсисе антимикробные препараты необходимо вводить только внутривенно (при невозможности — внутриаартериально), подбирая максимальные дозы и режимы дозирования по уровню клиренса креатинина. Ограничением к применению препаратов *per os* и внутримышечному введению является возможность нарушения абсорбции в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), а также микроциркуляции и лимфооттока в мышцах.

«Ступенчатая» антибиотикотерапия, когда после 2–3 дней успешного парентерального лечения переходят на пероральную антибиотикотерапию тем же или близким по действию антибиотиком, неприемлема при лечении сепсиса, так как приводит к ослаблению терапевтического действия в начальном периоде сепсиса и может спровоцировать обострение процесса.

Применение антибактериальной терапии не означает необходимости одновременного назначения противогрибковых препаратов с целью профилактики инфекции, вызванной грибами. Прием антимикотиков для первичной профилактики инвазивных грибковых инфекций рекомендуется только пациентам с высоким риском возникновения этого осложнения.

Длительность адекватной антибактериальной терапии обычно не должна превышать 7–10 дней. Как правило, более длительная антибактериальная терапия требуется: 1) при сохранении некоторых клинических симптомов сепсиса на фоне общей положительной динамики заболевания; 2) наличии недренированных очагов инфекции; 3) стафилококковом (особенно вызванном MRSA) или грибковом сепсисе; 4) локализации септического очага в костях или эндокарде; 5) наличии у пациента иммунодефицита (в том числе нейтропении). Необходимо добиться устойчивого регресса воспалительных изменений в первичном инфекционном очаге, доказать исчезновение бактериемии и отсутствие новых инфекционных очагов, купировать реакцию системного воспаления. Для контроля эффективности, а также определения времени отмены антибактериальной терапии, возможно использование биомаркеров сепсиса (см. раздел «Диагностика»).

Следует отметить, что оценку клинической эффективности проводимой эмпирической антибактериальной терапии необходимо проводить через 48 ч после ее начала. При достаточной клинической эффективности антибактериальную терапию продолжают проводить стартовыми препаратами с последующей деэскалацией после определения этиологии сепсиса. При отсутствии клинического эффекта антимикробные препараты необходимо заменить с учетом результатов микробиологического исследования или, если таковых не имеется, на препараты, перекрывающие пробелы в активности стартовых антибиотиков, принимая во внимание возможную резистентность возбудителей.

У пациентов с иммунодефицитом антимикробные препараты всегда применяют дольше, чем у пациентов с нормальным иммунным статусом. Отмену антимикробного препарата можно проводить через 4–7 дней после нормализации температуры тела и устранения очага инфекции как источника бактериемии.

Патогенетическая терапия сепсиса и септического шока. В течение первых 6 ч терапии сепсиса должны быть достигнуты следующие цели (у взрослых):

- центральное венозное давление (ЦВД) ≥ 8 мм рт. ст., 12–15 мм рт. ст. для пациентов на искусственной вентиляции легких (ИВЛ);
- $AD_{cp} \geq 65$ мм рт. ст.;
- симптом «бледного пятна» < 3 с;
- диурез $\geq 0,5$ мл/кг/ч;

- сатурация венозной крови $\geq 70\%$;
- лактат плазмы ≤ 2 ммоль/л.

Если нет возможности измерить сатурацию крови, можно использовать уровень молочной кислоты (лактата) для контроля адекватности перфузии тканей. Снижение уровня лактата до нормальных значений (при условии того, что он был изначально повышен) свидетельствует о нормализации перфузии тканей.

Инфузионная терапия. Для ее проведения требуется надежный венозный доступ. Для начала можно обеспечить периферический доступ, спустя 1–2 ч переход на центральную вену с 2–3-просветным катетером.

Начальная инфузионная терапия при сепсисе проводится кристаллоидными растворами из расчета до 30 мл/кг за первые 6 ч (в отдельных случаях необходимы более высокая скорость и большие объемы вводимой жидкости). При большом объеме вводимых кристаллоидов часть от вводимого объема необходимо заменить на коллоиды (20%-ный альбумин) в соотношении 4–5 : 1. Однако убедительных рандомизированных исследований, указывающих на эффективность именно такого соотношения растворов, в современной научной литературе авторами не найдено.

Интенсивная инфузионная терапия проводится под тщательным контролем гемодинамических показателей: АД (систолическое, диастолическое, пульсовое, среднее), ЦВД, ЧСС, диурез. Количество вводимой жидкости должно быть уменьшено в значительной степени, если ЦВД или давление заклинивания легочной артерии возрастают без сопутствующего улучшения гемодинамики.

Вазопрессоры. Их назначение оправдано при тяжелом сепсисе (в случае невозможности поддерживать стабильную гемодинамику при проведении адекватной инфузионной терапии) и септическом шоке. При наличии технической возможности пациенту, нуждающемуся в назначении вазопрессоров, следует установить артериальный катетер для прямого мониторинга АД. Целью вазопрессорной терапии является достижение $АД_{ср} \geq 65$ мм рт. ст.

В качестве препарата первой линии для коррекции гипотензии следует использовать норадреналин. Адреналин используется при недостаточной коррекции артериальной гипотензии норадреналином в качестве второго препарата.

Вазопрессин (в дозе до 0,03 ЕД/мин) также может быть добавлен к норадреналину с целью достижения целевого АД при недостаточном клиническом эффекте последнего или для снижения дозы норадреналина. Не рекомендуется использовать монотерапию низкими дозами вазопрессина (0,03–0,04 ЕД/мин) в качестве стартового вазопрессора. Более высокие дозы вазопрессина следует использовать только при неэффективности других вазопрессоров (невозможности достигнуть целевого уровня $АД_{ср}$).

Допамин может быть использован в качестве альтернативы норадреналину (начальная доза 5–10 мкг/кг/мин) только у особых категорий пациентов (с низким риском тахикардий, абсолютной или относительной брадикардией). Также не рекомендуется использование низких доз допамина с целью «защиты» почек.

Фенилэфрин не рекомендуется использовать для терапии тяжелого сепсиса и септического шока за исключением следующих клинических ситуаций: 1) применение норадреналина сопровождается развитием выраженных аритмий; 2) персистирующая артериальная гипотензия на фоне повышенного или нормального сердечного выброса; 3) в качестве «терапии последней линии», когда с помощью других препаратов и низких доз вазопрессина не удается достигнуть целевых значений АД_{ср}.

Инотропная поддержка. Применение добутамина (в качестве монотерапии или, чаще, в дополнение к вазопрессорам) в дозе до 10–20 мкг/кг/мин целесообразно с расчетом на его инотропный эффект при: 1) появлении признаков сердечной недостаточности — повышении ЦВД (выше 15 мм рт. ст.) и давления заклинивания легочной артерии, снижении сердечного выброса; 2) сохранении признаков гипоперфузии органов и тканей, несмотря на достижение целевого АД_{ср} и нормоволемии.

Категорически не рекомендуется терапевтическая стратегия, направленная на поддержание сердечного индекса на супранормальных значениях.

Применение глюкокортикостероидов. Показано взрослым пациентам и только при септическом шоке при условии, что стабильная гемодинамика не достигается адекватной инфузионной терапией и вазопрессорными средствами. В качестве препарата выбора следует использовать гидрокортизон как наиболее физиологичный из глюкокортикостероидов, в дозе 200 мг внутривенно (предпочтительнее в виде продленной инфузии) при стартовой терапии септического шока и в дальнейшем в этой же дозе ежедневно до выведения пациента из состояния шока.

При отсутствии гидрокортизона и использовании для терапии глюкокортикостероида без выраженной минералокортикоидной активности рекомендуется добавление флюдрокортизона в дозе 50 мкг/сут per os (при условии сохраненной функции ЖКТ).

Глюкокортикостероиды не должны применяться для лечения сепсиса без септического шока, однако нет противопоказаний для продолжения ранее начатой стероидной терапии по поводу сопутствующего заболевания.

Категорически не рекомендуется использовать тест стимуляции АКТГ для определения нуждаемости пациента с септическим шоком в назначении глюкокортикостероидов.

Переливание компонентов крови. При наличии гипоперфузии тканей и отсутствии таких сопутствующих состояний, как ишемия миокарда,

стенокардия, выраженная гипоксемия, острое кровотечение, следует проводить трансфузию эритроцитарной массы только при уровне гемоглобина ниже 70 г/л. Целью трансфузии эритроцитарной массы является достижение уровня гемоглобина в 70–90 г/л для взрослых. Эритропоэтин не должен применяться в качестве специфической терапии анемии при тяжелом сепсисе.

Абсолютным показанием для трансфузии тромбоцитов у пациентов с тяжелым сепсисом служит уровень тромбоцитов крови $\leq 10 \cdot 10^9/\text{л}$. При высоком риске кровотечения трансфузия проводится при уровне тромбоцитов в крови $\leq 20 \cdot 10^9/\text{л}$. Более высокий уровень тромбоцитов ($> 50 \cdot 10^9/\text{л}$) необходим только при кровотечении, необходимости проведения инвазивных процедур или оперативного вмешательства.

Свежезамороженную плазму следует использовать для коррекции гемокоагуляционных нарушений только при наличии активного кровотечения или планировании инвазивного вмешательства в ближайшее время. Не рекомендуется использование антитромбина в лечении сепсиса и септического шока.

Контроль уровня глюкозы крови. У пациентов с развившимся сепсисом коррекцию гипергликемии следует начинать при уровне глюкозы выше 10 ммоль/л в двух последовательных исследованиях глюкозы крови. Целью проводимой терапии является поддержание уровня глюкозы не выше 10 ммоль/л. Контроль уровня глюкозы крови необходимо проводить каждые 1–2 ч до стабилизации вводимых количеств глюкозы и инсулина, а затем каждые 4 ч.

Низкие уровни глюкозы в капиллярной крови следует интерпретировать с осторожностью, так как эти значения могут превышать соответствующие величины в артериальной крови и плазме.

Подводя итог инфузионной и кардиотонической терапии необходимо отметить, что положительный результат можно обеспечить только при наличии четкого мониторинга целого ряда показателей: инвазивное АД, ЭКГ, ЧСС, ЧД, Δt° , часовой диурез, ЦВД, КОС и газы крови (SvO_2 обязательно), SpO_2 , гликемия, лактат плазмы.

Гемодинамическая ситуация оценивается постоянно и, с учетом получаемых данных, вносятся коррективы в лечение.

Седация, аналгезия и применение миорелаксантов. У пациентов с сепсисом или септическим шоком как болюсный, так и постоянный (инфузия) режимы седации должны быть, по возможности, сведены к минимуму с обязательным ежедневным «светлым промежутком» для оценки состояния больного. Также следует избегать применения курареподобных миорелаксантов у пациентов без острого респираторного дистресс-синдрома взрослых из-за риска развития длительной нейромышечной блокады после их отмены. Для пациентов на начальном этапе сепсиса

индуцированного острого респираторного дистресс-синдрома взрослых, у которых $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ мм рт. ст., может быть использован короткий курс курареподобных миорелаксантов (не более 48 ч).

Профилактика тромбозов. Пациентам с тяжелым сепсисом профилактика тромбозов глубоких вен должна проводиться ежедневно путем подкожных инъекций низкомолекулярных гепаринов. При клиренсе креатинина менее 30 мл/мин настоятельно рекомендуется использовать дальтепарин или любой другой низкомолекулярный гепарин, который практически не метаболизируется в почках, или нефракционированный гепарин.

При невозможности использовать низкомолекулярные гепарины возможно применение нефракционированного гепарина через каждые 8 ч.

Фармакологическая профилактика проводится при отсутствии противопоказаний — тромбоцитопении, выраженной коагулопатии, продолжающегося кровотечения, недавнего внутримозгового кровоизлияния.

При наличии любого из вышеуказанных противопоказаний профилактику тромбообразования следует проводить механическими мероприятиями (компрессионные чулки, приспособления, обеспечивающие последовательную компрессию нижних конечностей, и др.).

У пациентов с тяжелым сепсисом при отсутствии противопоказаний рекомендуется использовать комбинированный метод профилактики (фармакологический + механический).

Профилактика стрессовых язв. Должна проводиться пациентам с тяжелым сепсисом или септическим шоком и высоким риском желудочно-кишечных кровотечений (коагулопатии, ИВЛ ≥ 48 ч, артериальная гипотензия). Для этой цели могут быть использованы ингибиторы протонной помпы (более предпочтительно) или H_2 -блокаторы.

Польза от предотвращения осложнений со стороны ЖКТ (стресс-язв, кровотечения) должна быть сопоставлена с потенциальной опасностью развития ВАП или инфекции, вызванной *Clostridium difficile*, на фоне повышения pH желудочного сока. Не рекомендуется проведение профилактики стрессовых язв ЖКТ у пациентов без факторов риска.

Заместительная терапия функции почек. Вено-венозную гемофильтрацию (при нестабильной гемодинамике) или периодический гемодиализ (при стабильной гемодинамике) можно использовать для экстракорпоральной детоксикации у пациентов с тяжелым сепсисом при развитии острой почечной недостаточности.

У гемодинамически нестабильных пациентов возможно проведение продленной заместительной терапии для поддержания баланса жидкости из расчета удаления 20–25 мл/кг/ч.

Бикарбонатная терапия. Не используется для улучшения гемодинамики или снижения потребности в вазопрессорах у пациентов с лактацидозом ($\text{pH} \leq 7,15$), развившимся за счет гипоперфузии.

Иммуноглобулины. Рекомбинантный человеческий активированный протеин С. Препараты селена. Статины. Не рекомендуется использовать для терапии тяжелого сепсиса и септического шока внутривенные иммуноглобулины, препараты селена, статины вследствие отсутствия убедительных данных об улучшении клинических исходов и снижении вероятности летального исхода при их применении.

Рекомбинантный человеческий активированный протеин С отозван с рынка лекарственных средств вследствие отсутствия различий во влиянии на летальность у пациентов с септическим шоком по сравнению с плацебо.

Современные подходы к ИВЛ. Наличие сепсиса и шока у взрослых само по себе не требует перевода больного на ИВЛ. Основным показанием для нее является снижение эффективности дыхания:

- $PaO_2/FiO_2 \leq 200$ мм рт. ст. (острый респираторный дистресс-синдром);

- ЧД больше 30 в 1 мин на фоне значительной работы дыхательной мускулатуры;

- $PaO_2 \leq 60$ мм рт. ст. на фоне проводимой оксигенотерапии.

Для ведения таких больных следует использовать режимы ИВЛ с постоянным положительным давлением в конце выдоха (6–8 см вод. ст.) с целью предупреждения спадания альвеол. Головной конец кровати должен быть поднят под углом примерно 30–45° для снижения риска аспирации и профилактики ВАП.

У пациентов с сепсис-индуцированным острым респираторным дистресс-синдромом рекомендуется достижение дыхательного объема в 6 мл/кг идеальной массы тела. Также рекомендуется определение давления плато у таких пациентов. Целью начального периода терапии является достижение давления плато пассивно вентилируемого легкого не выше 30 см вод. ст.

При тяжелой гипоксемии у пациентов с сепсис-индуцированным острым респираторным дистресс-синдромом взрослых можно использовать тактику «рекрутирования альвеол» (recruitment maneuvers). При $PaO_2/FiO_2 \leq 100$ мм рт. ст. возможно также укладывание больного на живот (prone position).

При проведении ИВЛ обеспечивается строгий мониторинг:

- респираторный — механика дыхания (кривые, петли дыхания, податливость легких, сопротивление дыхательных путей), капнография, КОС и газы крови;

- гемодинамический — см. выше;

- кислородной емкости крови: $Hb \geq 100$ г/л, $Ht \geq 0,3$;

- кривой диссоциации оксигемоглобина: $P_{50} 25–27$ мм рт. ст.;

- рентгенография органов грудной клетки (при взятии пациента на ИВЛ, в дальнейшем — при наличии показаний).

Не рекомендуется рутинное использование катетеризации легочной артерии у пациентов с сепсисом. Неинвазивная ИВЛ (масочная) может проводиться у пациентов со среднетяжелым течением острого респираторного дистресс-синдрома и стабильной гемодинамикой небольшим уровнем необходимой дыхательной поддержки и давления в конце выдоха. Такие пациенты доступны контакту, способны самостоятельно очищать дыхательные пути, у них ожидается быстрая положительная динамика.

Больные, находящиеся на ИВЛ, должны ежедневно обследоваться на возможность самостоятельного дыхания, если они удовлетворяют следующим критериям:

- доступны контакту;
- гемодинамически стабильны (без применения вазопрессоров);
- у них отсутствуют вновь возникшие потенциально опасные состояния;
- находятся на минимальных параметрах вентиляции;
- требуемое им FiO_2 может быть обеспечено с помощью лицевой маски или носовых канюлей.

После восстановления у больного адекватного дыхания от ИВЛ следует отказаться.

Категорически не рекомендуется рутинное использование β 2-агонистов для терапии пациентов с сепсис-индуцированным острым респираторным дистресс-синдромом.

Искусственное питание. Сепсис ведет к выраженным метаболическим нарушениям, которые варьируют в зависимости от распространенности инфекционного процесса и чаще всего проявляются гиперметаболическим статусом. Кроме того, дисфункция органов также влияет на энергетический баланс. Поэтому у таких пациентов очень важным компонентом терапии является энергетически-пластическое обеспечение.

При решении вопроса о способе питания (энтеральный или парентеральный) должны быть учтены его преимущества и недостатки для каждого больного.

В течение первых 48 ч после установления диагноза тяжелого сепсиса (септического шока) при наличии возможности предпочтительно использование энтерального питания по сравнению с парентеральным.

В течение первой недели заболевания (на фоне сохраненной функции ЖКТ) рекомендуется энтеральное питание, которое способствует улучшению кровотока в бассейне мезентериальной артерии и сохранению барьерной функции кишечника, в сочетании с инфузиями растворов глюкозы из расчета 500 ккал в день. Не рекомендуется только парентеральное питание, а также полное обеспечение необходимого калоража внутривенным путем на фоне сохраненной функции ЖКТ.

В настоящее время нет доказательных данных, указывающих на положительный эффект применения питательных смесей с добавлением иммуномодулирующих веществ (препаратов), вследствие чего их использование не представляется целесообразным.

При необходимости проведения парентерального питания основной задачей является соблюдение ряда условий: «нулевой» азотистый баланс, стабилизация массы тела, сохранность мышечной массы, отсутствие лимфопении и гиперазотемии. Это достигается выполнением следующих правил:

- 1) общий калораж на 25–50 % выше основного обмена веществ: дети с массой тела до 10 кг — 55–75 ккал/кг/сут, дети с массой тела свыше 10 кг — 45–55 ккал/кг/сут, взрослые — 25–35 ккал/кг/сут;
- 2) соотношение азот : калораж составляет 1 : 120;
- 3) условный белок — до 2 г/кг/сут (0,2–0,4 г азота/кг/сут);
- 4) жиры — 1–1,5 г/кг/сут;
- 5) глюкоза — до 4–5 мг/кг/мин;
- 6) обязательно вводятся витамины, микроэлементы.

Мониторинг: суточная экскреция мочевины (с перерасчетом на азот), электролиты плазмы и мочи, мочевина и креатинин плазмы, лимфоцитоз $\geq 15\%$ в лейкоцитарной формуле, КОС, белок и альбумины плазмы, гликемия.

Противопоказания к началу нутритивной поддержки:

- некоррегированная гиповолемия;
- декомпенсированный метаболический ацидоз,
- гиперкарбия > 60 мм рт. ст.;
- некупируемая гипоксемия;
- рефрактерный шок.

Основные диагностические и лечебные мероприятия, которые необходимо осуществить на начальном этапе сразу после установления диагноза сепсис согласно рекомендациям международных экспертов:

1. В течение *первых 3 часов*:

- 1) определить уровень молочной кислоты в плазме крови;
- 2) выполнить посевы крови до назначения антимикробной терапии;
- 3) назначить антимикробную терапию;
- 4) при наличии гипотензии или уровне молочной кислоты ≥ 4 ммоль/л — кристаллоидные растворы (30 мл/кг);
- 5) начать поиск первичного очага (при возможности его санировать).

2. В течение *первых 6 часов*:

- 1) при гипотензии, не купирующейся начальной инфузионной терапией — вазопрессоры;

2) при сохраняющейся на фоне инфузионной терапии гипотензии или уровне молочной кислоты плазмы крови ≥ 4 ммоль/л:

- определить ЦВД;
- определить сатурацию венозной крови в центральных венах;

3) повторно определить уровень мочевого кислоты в плазме крови.

ПРОФИЛАКТИКА

Показана эффективность некоторых сравнительно простых профилактических мер в отношении развития сепсиса:

- предупреждение травмы слизистых оболочек;
- соблюдение санитарных требований с целью предупреждения контаминации кожи и слизистых оболочек эндогенной флорой;
- профилактика инфицирования ожоговой поверхности;
- периоперационная антибиотикопрофилактика хирургических больных;
- вакцинация пациентов с высоким риском (например, пациентов с асплезией полисахаридной пневмококковой вакциной).

В настоящее время для профилактики внутрибольничного сепсиса можно рекомендовать использование хлоргексидина глюконата для деконтаминации ротоглотки с целью снижения риска развития ВАП у пациентов с тяжелым сепсисом, находящихся на ИВЛ.

Кроме того, возможно тестирование методик селективной деконтаминации полости рта и селективной деконтаминации кишечника с целью снижения количества случаев ВАП с последующим индивидуальным решением внедрения в клиническую практику конкретной организации здравоохранения на основании результатов тестового периода.

САМОКОНТРОЛЬ УСВОЕНИЯ ТЕМЫ

1. Выберите правильное утверждение. Сепсис — это ...

- а) наличие микроорганизмов в полости желудочков головного мозга;
- б) местная воспалительная реакция в ответ на внедрение возбудителя;
- в) системный ответ на подозреваемую или подтвержденную инфекцию, сопровождаемый минимум двумя критериями синдрома системного воспалительного ответа;
- г) самоограничивающийся доброкачественно протекающий процесс;
- д) инфекционное заболевание, возбудителем которого является *Borrelia burgdorferi*.

2. Септическое состояние, при котором в ходе полного обследования не удалось установить первичный очаг инфекции, называется:

- а) пиогенный сепсис;
- б) криптогенный сепсис;
- в) мультифокальный сепсис;
- г) гетерологичный сепсис;
- д) аллогенный сепсис.

3. Септическое состояние, при котором первичным очагом инфекции являются кариозные зубы, называется:

- а) уросепсис;
- б) криптогенный сепсис;
- в) мультифокальный сепсис;
- г) одонтогенный сепсис;
- д) аллогенный сепсис.

4. Септический шок характеризуется:

- а) головной болью;
- б) гипотензией, резистентной к инфузионной терапии;
- в) сухим непродуктивным кашлем;
- г) алопецией;
- д) псориатическими бляшками в области локтевых суставов.

5. Укажите заболевание, являющееся по своей сути острейшим сепсисом:

- а) менингококцемия;
- б) брюшной тиф;
- в) ВИЧ-инфекция;
- г) бруцеллез;
- д) инфекционный мононуклеоз.

6. Для определения этиологии септического состояния необходимо выполнить:

- а) исследование крови на гемокультуру и стерильность;
- б) микробиологическое исследование мокроты;
- в) общий анализ крови;
- г) биохимический анализ крови;
- д) биопробу на белых мышцах.

7. Септическое состояние, при котором первичным очагом инфекции является абсцесс почки, называется:

- а) одонтогенный сепсис;
- б) гетерогенный сепсис;
- в) уросепсис;
- г) криптогенный сепсис;
- д) мультифокальный сепсис.

8. Для бакетриемии характерно:

- а) клиническая картина поражения легких;
- б) клиническая картина поражения головного мозга;
- в) клиническая картина поражения почек;
- г) воспалительные изменения в общем анализе крови;
- д) наличие бактерий в крови.

9. В основе терапевтических мероприятий при сепсисе при наличии установленного первичного очага инфекции лежит:

- а) назначение осмодиуретиков;
- б) назначение антидепрессантов;
- в) вено-венозная гемофильтрация;
- г) санация первичного очага инфекции;
- д) длительное наблюдение с целью более четкого определения прогноза.

10. В случае неэффективности первичной (эмпирической) анти-микробной терапии при бактериальном сепсисе следует:

- а) произвести замену препаратов в соответствии с результатами микробиологического исследования;
- б) продолжить терапию теми же препаратами до определения исхода заболевания;
- в) отменить антимикробную терапию вообще ввиду ее необоснованности;
- г) продолжить терапию теми же препаратами, не смотря на состояние больного;
- д) увеличить дозировку глюкокортикостероидов.

Ответы: 1 — в; 2 — б; 3 — г; 4 — б; 5 — а; 6 — а; 7 — в; 8 — д; 9 — г; 10 — а.

ЛИТЕРАТУРА

Основная

1. *Инфекционные болезни* : учеб. для мед. вузов / под. ред. чл.-кор. РАМН, проф. Ю. В. Лобзина. СПб. : СпецЛит, 2001. 543 с.
2. *Страчунский, Л. С.* Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Л. С. Страчунский, Ю. Б. Белоусов, С. Н. Козлов. Смоленск : МАКМАХ, 2007. 464 с.
3. *Шлоссберг, Д.* Дифференциальная диагностика инфекционных болезней : практ. руководство для врачей и студентов / Д. Шлоссберг, И. А. Шульман. СПб. : Невский Диалект, 2000. 306 с.
4. *Электронный учебно-методический комплекс по дисциплине «Инфекционные болезни» для студентов, обучающихся по специальностям 1-79 01 01 «Лечебное дело» и 1-79 01 02 «Педиатрия» [Электронный ресурс].* Режим доступа : http://student.bsmu.by/bootest/?module=view_books. Дата доступа : 11.06.2014.

Дополнительная

5. *Бочоришвили, Т. В.* Клиника, диагностика и лечение терапевтического сепсиса : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.05 / Т. В. Бочоришвили ; НИИ экспериментальной и клинической терапии. Тбилиси, 1992. 43 с.
6. *Винтер, В.* Сепсис и полиорганная недостаточность — патофизиология и актуальные концепции лечения / В. Винтер, Е. Чеслик, А. Заблоцкий // *Анестезиология и реаниматология*. 2007. № 5. С. 66–72.
7. *Зайчик, А. Ш.* Основы общей патологии : учеб. пособие для студентов мед. вузов : в 2 ч. / А. Ш. Зайчик, Л. П. Чурилов. Ч. 1 : Основы общей патофизиологии. СПб. : ЭЛБИ, 1999. 624 с.
8. *Зуева, Л. П.* Опыт внедрения системы инфекционного контроля в лечебно-профилактических учреждениях / Л. П. Зуева. СПб. : ГОУВПО СПбГМА им. И. И. Мечникова Минздрава России, 2003. 264 с.
9. *Зуева, Л. П.* Эпидемиология : учеб. / Л. П. Зуева, Р. Х. Яфаев. СПб. : Фолиант, 2005. 752 с.
10. *Карабак, В. И.* Микробиологический мониторинг за возбудителями нозокомиальных инфекций (на примере отделений реанимации и интенсивной терапии) / В. И. Карабак // *Антибиотики и химиотерапия*. 2000. Т. 45, № 3. С. 20–23.
11. *Карпов, И. А.* Сепсис : современные клинические аспекты проблемы / И. А. Карпов, Е. Ф. Качанко, Н. Н. Юровский // *Здравоохранение*. 2006. № 9. С. 35–40.
12. *Качанко, Е. Ф.* Антимикробная терапия при сепсисе / Е. Ф. Качанко, М. Г. Козаченко, И. А. Карпов // *Медицинские новости*. 2006. Т. 8, № 2. С. 36–42.
13. *Козлов, В. К.* Сепсис : этиология, иммунопатогенез, концепция современной иммунотерапии / В. К. Козлов. СПб. : Диалект, 2006. 304 с.
14. *Козлов, Р. С.* Выбор антибиотиков при нозокомиальных инфекциях в отделениях интенсивной терапии и реанимации на основе данных многоцентрового исследования резистентности грамотрицательных возбудителей : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.42, 03.00.07 / Р. С. Козлов ; Смоленская гос. мед. академия. Смоленск, 1998. 23 с.
15. *Коршунова, Г. С.* Эпидемиологическая ситуация по внутрибольничным инфекциям в Российской Федерации в 1997–2001 гг. : доклад на 8-м съезде эпидемиологов, микробиологов и паразитологов / Г. С. Коршунова // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2002. № 6. С. 22–24.

16. *Нозокомиальные инфекции* : эпидемиология, патогенез, этиология, антибактериальная терапия и профилактика / Д. В. Иванов [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. 2005. Т. 50, № 12. С. 19–28.
17. *Почепень, О. Н.* Глюкокортикостероиды в интенсивной терапии сепсиса и септического шока. Новый взгляд на проблему / О. Н. Почепень, Г. В. Илюкевич // Медицина. 2007. № 2. С. 53–57.
18. *Проблема* внутрибольничных инфекций в Республике Беларусь: основные направления и перспективы борьбы и профилактики / Е. И. Гудкова [и др.] // Белорусский медицинский журнал. 2005. № 2. С. 49–54.
19. *Ребенок, Ж. А.* Сепсис : современные проблемы / Ж. А. Ребенок. Минск : Четыре четверти, 2007. 280 с.
20. *Решедько, Г. К.* Резистентность к антибиотикам грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в ОРИТ многопрофильных стационаров России / Г. К. Решедько [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2008, Т. 10, № 2. С. 163–179.
21. *Руднов, В. А.* Инфекции в отделениях реанимации и интенсивной терапии, вызванные *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. / В. А. Руднов, А. С. Зубарев // Consilium medicum, 2008. Т. 10, № 1. С. 37–44.
22. *Сепсис* : клинико-патофизиологические аспекты интенсивной терапии : рук. для врачей / В. В. Мороз [и др.]. Петрозаводск : ИнтелТек, 2004. 291 с.
23. *Сидоренко, С. В.* Резистентные стафилококки : проблемы антибиотикотерапии / С. В. Сидоренко // Consilium medicum, 2008. Т. 10, № 1. С. 32–36.
24. *Чучалин, А. Г.* Пневмония / А. Г. Чучалин, А. И. Синопальников, Л. С. Страчунский. М. : Медицинское информационное агентство, 2006. 464 с.
25. *Шавлов, Н. М.* Сепсис [Электронный ресурс] / Н. М. Шавлов. Минск : БелМАПО, 2008. Режим доступа : <http://www.belmapo.by/page/3/251>. Дата доступа : 11.06.2014.
26. *Bergogne-Berezin, E.* *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens : microbiological. Clinical and epidemiological features. Clin Microbiol. Rev. 1996. N 9. P. 148–65.
27. *Bone, R. C.* Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis : the ACCP/SCCM consensus conference committee / R. C. Bone, R. A. Balk, F. B. Cerra. // Chest, 1992. N 101. P. 1644–55.
28. *Candidaemia* in internal medicine departments : the burden of a rising problem [Electronic resource] / M. Bassetti [et al.]. // Clinical Microbiology and Infection. 2013. Vol. 19, N 6. P. e281–e284. Mode of access : <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1469-0691.12155>. Date of access : 11.06.2014.
29. *Chan, T.* Early diagnosis of sepsis using serum biomarkers / T. Chan, F. Gu // Expert Reviews in Molecular Diagnostics. 2011. Vol. 11, N 5. P. 487–496.
30. *Clinical* and molecular epidemiology of *Acinetobacter* infections sensitive only to polymyxin B and sulbactam / E. S. Go [et al.]. // Lancet, 1994. N 344. P. 1329–32.
31. *Clinical* practice guidelines for the management of candidiasis : 2009 update by the Infectious Diseases Society of America / P. G. Pappas [et al.]. // Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2009. Vol. 48, N 5. P. 503–535.
32. *Effect* of sulbactam on infections caused by imipenem-resistant *Acinetobacter calcoaceticus* biotype anitratus / C. Urban [et al.]. J Infect Dis, 1993. N 167. P. 448–51.
33. *ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012 : diagnostic procedures / M. Cuenca-Estrella [et al.]. // Clinical microbiology and infection :

the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2012. Vol. 18, Suppl. 7. P. 9–18.

34. *Impact of multi-drug-resistant Acinetobacter baumannii on clinical outcomes* / A. Abbo [et al.] // European J. of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2007. Vol. 26, N 11. P. 793–800.

35. *Karageorgopoulos, D. E. Current control and treatment of multidrug-resistant Acinetobacter baumannii infections* / D. E. Karageorgopoulos, M. E. Falagas // Lancet Infect Dis, 2008. Dec., N 8(12). P. 751–62.

36. *Multidrug-resistant hospital-associated infections in pediatric intensive care unit : a cross-sectional survey in a Thai university hospital* / S. Sritippayawan [et al.] // International J. of Infectious diseases. 2009. Vol. 13, N 4 P. 506–512.

37. *Petrosillo, N. Colistin monotherapy vs. combination therapy: evidence from microbiological, animal and clinical studies* / N. Petrosillo, E. Ioannidou, M. E. Falagas // Clin Microbiol infect, 2008. Sep., N 14(9) P. 816–27.

38. *Prospective evaluation of mannan and anti-mannan antibodies for diagnosis of invasive Candida infections in patients with neutropenic fever* / M. Ellis [et al.]. // Journal of medical microbiology. 2009. Vol. 58, N Pt 5. P. 606–615.

39. *Relevance of digestive tract colonization in the epidemiology of multiresistant Acinetobacter baumannii* / X. Corbella [et al.]. Clin Infect Dis, 1996. N 23. P. 329–34.

40. *Surviving Sepsis Campaign : International guidelines for management of severe sepsis and septic shock : 2008.* / R. P. Dellinger [et al.]. // Crit Care Med. 2008. N 36 (1). P. 296–327.

41. *Surviving Sepsis Campaign : International guidelines for management of severe sepsis and septic shock : 2012* / R. P. Dellinger [et al.]. // Critical Care Medicine. 2013. Vol. 41, N 2. P. 580–637.

42. *Tigecycline : a new treatment choice against Acinetobacter baumannii* / V. Bosso-Ribelles [et al.]. // Recent Patents anti-infect Drug Disc. 2008. Jun N 3(2). P. 117–22.

43. *Vincent, J.-L. Diagnostic and prognostic markers in sepsis* / J.-L. Vincent, M. Beumier // Expert Reviews in Anti-infective Therapy. 2013. Vol. 11, N 3. P. 265–275.

44. *Wood, C. A. Infections caused by imipenem-resistant A. calcoaceticus biotype anitratus.* / C. A. Wood, A. C. Reboli. J Infect Dis, 1993. N 168. P. 1602–3.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Мотивационная характеристика темы.....	3
Эпидемиология сепсиса	5
Этиология	6
Патогенез	8
Классификация	11
Диагностика	14
Принципы терапии сепсиса	21
Профилактика.....	39
Самоконтроль усвоения темы	39
Литература	42

Учебное издание

Карпов Игорь Александрович
Кулагин Алексей Евгениевич
Горбич Юрий Леонидович
Соловей Никита Владимирович

СЕПСИС: ДИАГНОСТИКА И ПОДХОДЫ К АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ И ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск И. А. Карпов
Редактор Н. В. Оношко
Компьютерная верстка А. В. Янушкевич

Подписано в печать 20.02.14. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 2,79. Уч.-изд. л. 2,46. Тираж 50 экз. Заказ 301.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.

