

**«ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И СЕПСИС
В АКУШЕРСТВЕ»
Клинические рекомендации
(протокол лечения)**

**Москва
2015**



**МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**
(Минздрав России)
ЗАМЕСТИТЕЛЬ МИНИСТРА

Рахмановский пер., 3, Москва, ГСП-4, 127994
тел.: (495) 628-44-53, факс: (495) 628-50-58

27 МАЙ 2015

№ 15.4/10/2-2469

На № _____ от _____

Руководителям органов
исполнительной власти
субъектов Российской Федерации
в сфере здравоохранения

Ректорам государственных
бюджетных образовательных
учреждений высшего
профессионального образования

Директорам федеральных
государственных учреждений
науки

Министерство здравоохранения Российской Федерации направляет клинические рекомендации (протокол лечения) «Гнойно-воспалительные заболевания и сепсис в акушерстве», разработанные в соответствии со статьей 76 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», для использования в работе руководителями органов управления здравоохранением субъектов Российской Федерации при подготовке нормативных правовых актов, руководителями гинекологических стационаров и амбулаторно-поликлинических подразделений при организации медицинской помощи, а также для использования в учебном процессе.

Приложение: на 34 л. в 1 экз.

Т.В. Яковлева

Терехова Ю.Е. 627-24-00*1544

Минздрав России



2002469 27 05 15

СОГЛАСОВАНО:

Главный внештатный специалист
Министерства здравоохранения
Российской Федерации по
акушерству и гинекологии
академик РАН, профессор

« »



УТВЕРЖДАЮ:

Президент Российского общества
акушеров-гинекологов
академик РАН, профессор

« »

В.Н. Серов

2015 г.

**«ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И СЕПСИС
В АКУШЕРСТВЕ»**

**Клинические рекомендации
(протокол лечения)**

Коллектив авторов:

- Адамин Лейла Владимировна** – заместитель директора ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России, главный внештатный специалист по акушерству и гинекологии Минздрава России, академик РАН, профессор
- Филиппов Олег Семенович** – заместитель директора Департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения Минздрава России, профессор кафедры акушерства и гинекологии ИПО ГБОУ ВПО «Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, д.м.н., профессор
- Артымук Наталья Владимировна** – заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия», Минздрава России, д.м.н., профессор
- Белокринницкая Татьяна Евгеньевна** – заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, д.м.н., профессор
- Брусина Елена Борисовна** – заведующая кафедрой эпидемиологии ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава России, д.м.н., профессор
- Григорьев Евгений Валерьевич** – заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава России, профессор, д.м.н.
- Зеленная Елена Михайловна** – заместитель начальника Департамента охраны здоровья населения Кемеровской области, к.м.н.
- Евтушенко Ирина Дмитриевна** – заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, д.м.н., профессор
- Новикова Оксана Николаевна** – доцент кафедры акушерства и гинекологии № 1 ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава России, д.м.н.
- Рецензент:**
- Шифман Ефим Муневич** – профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Президент Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов, д.м.н.

СОДЕРЖАНИЕ

1. Список сокращений	4
2. Введение	4
3. Гнойно-воспалительные заболевания в акушерстве	5
4. Факторы риска развития сепсиса во время беременности после родов	5
5. Послеродовой эндометрит	6
6. Тактика ведения больных с ГВЗ в акушерстве	8
7. Эмпирическая антибактериальная терапия	9
8. Тактика ведения больных с осложненными формами ГВЗ в акушерстве	9
9. Профилактика послеродовых гнойно-воспалительных заболеваний	11
10. Принципы антибактериальной профилактики в ГВЗ в акушерстве	12
11. Сепсис у беременных и послеродовой сепсис	13
12. Дифференциальная диагностика послеродового сепсиса	17
13. Родоразрешение беременных с сепсисом	19
14. Основные принципы лечения сепсиса и септического шока	20
15.. Приложение 1. Уровни доказательств и рекомендаций	25
16. Приложение 2. Дозы внутривенных антибиотиков для эмпирической терапии сепсиса	27
17. Приложение 3. Применение антибактериальных средств во время беременности	29
18. Приложение 4. Выбор антибактериального препарата и ограничения при беременности	30
19. Литература	31

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

GCP – good clinical point
MRSA – methicillin-resistant Staphylococcus aureus
PCT – прокальцитонинный тест
RCOG – Royal College of Obstetricians and Gynecologists
WHO – World Health Organization
АД – артериальное давление
ГВЗ – гнойно-воспалительные заболевания
ЖЕЛ – жизненная емкость легких
КТГ – кардиотокография
КФ – клубочковая фильтрация
НСПВ – нестероидные противовоспалительные препараты
ПОН – полиорганная недостаточность
ПЭ – послеродовый эндометрит
САД – среднее артериальное давление
СРБ – С-реактивный белок
ССВО – синдром системного воспалительного ответа
ЦВД – центральное венозное давление
ЧД – частота дыхания
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭХО-КС – эхокардиоскопия

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на значительные успехи в диагностике и антимикробной терапии, сепсис при беременности и после родов остается значимой причиной материнской смертности. В Российской Федерации доля сепсиса в структуре материнских потерь в 2013 году составила 11,2%. Несмотря на относительно более благоприятное течение сепсиса и септического шока в акушерстве, необходимо учитывать, что ряд физиологических изменений в организме беременной женщины может повлиять на диагностику и лечение. Благоприятному исходу способствует молодой возраст, отсутствие преморбидного фона, локализация очага в полости малого таза, доступность для диагностики и лечения, чувствительность микрофлоры к антибактериальным препаратам широкого спектра действия. С другой стороны, быстрое прогрессирование сепсиса при беременности и после родов может быть обусловлено физиологическим снижением иммунитета. Тяжелый сепсис с острой органной недостаточностью приводит к летальности в 20-40% случаев, при развитии септического шока – в 60% случаев.

Предлагаемые клинические рекомендации написаны в соответствии с российскими и международными клиническими рекомендациями по диагностике, профилактике и лечению послеродовых гнойно-воспалительных заболеваний и сепсиса при беременности, а также сепсиса вследствие беременности.

Степень доказательности и убедительности рекомендаций представлены в Приложении 1.

ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ (ГВЗ) В АКУШЕРСТВЕ

Коды по МКБ 10

O08.0 Инфекция половых путей и тазовых органов, вызванная абортom, внематочной и молярной беременностью.
O08.3 Шок, вызванный абортom, внематочной и молярной беременностью.
O41.1 Инфекция амниотической полости и плодных оболочек.
O75.1 Шок матери во время родов или после родов и родоразрешения.
O85 Послеродовый сепсис.
O86 Другие послеродовые инфекции.
O86.0 Инфекция хирургической акушерской раны.
O86.1 Другие инфекции половых путей после родов.
O86.2 Инфекция мочевых путей после родов.
O86.3 Другие инфекции мочеполовых путей после родов.
O86.4 Гипертермия неясного происхождения, возникшая после родов.
O86.8 Другие уточненные послеродовые инфекции.
O88.3 Акушерская пиемическая и септическая эмболия.

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ СЕПСИСА ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ И ПОСЛЕ РОДОВ (RCOG, 2012; WHO, 2005; SLCOG NATIONAL GUIDELINES)

- ожирение;
- нарушение толерантности к глюкозе/сахарный диабет;
- нарушения иммунитета/прием иммунодепрессантов;
- анемия и расстройства питания;
- влажные выделения;
- инфекции органов малого таза в анамнезе;
- предшествующие заболевания, передаваемые половым путем
- наличие в анамнезе инфекции, вызванной стрептококком группы В;
- амниоцентез и другие инвазивные процедуры;
- серкляж;
- длительно существующий спонтанный разрыв плодных оболочек;
- тесный контакт с лицами со стрептококковой инфекцией (членами семьи и т.п.);
- задержка продуктов зачатия;
- травмы мягких тканей родовых путей, гематома, кесарево сечение;
- нарушение правил гигиены;
- нарушение правил асептики;
- задержка мертвых тканей в родовом канале (продолгование беременности при мертвом плоде, задержка частей плаценты в полости матки и т.д.);
- затяжные роды;
- частые вагинальные исследования в родах;

- кесарево сечение или другие оперативные роды;
- послеродовые кровотечения;
- повторные аборт;
- принадлежность к малым этническим группам;
- носительство патогенных микроорганизмов (особенно *Streptococcus pyogenes*).

У многих женщин, которые умерли от сепсиса, имелся один и более факторов риска. У беременных наиболее часто с септическим шоком ассоциируются инфекции мочевыводящих путей и хориоамнионит (уровень доказательности III). В развитии тяжелого сепсиса играют роль множественные факторы риска (категория рекомендаций D).

ПОСЛЕРОДОВОЙ ЭНДОМЕТРИТ (ПЭ)

Наиболее распространенная форма послеродовой инфекции. Развитие заболевания происходит в родах путем восходящего инфицирования при лечебно-диагностических манипуляциях или в послеродовом периоде через раневую поверхность.

В соответствии с СанПиН 2.1.3.2630-10 «Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность» (2010) эндометрит считается послеродовым и внутрибольничным, и подлежит учету за акушерским стационаром в течение 30 дней после родов.

ДИАГНОСТИКА ЭНДОМЕТРИТА

**Критерии диагноза послеродового эндометрита
(для постановки диагноза достаточно 2 симптомов)**

- Повышение температуры тела (38°C и выше).
- Болезненная матка при пальпации.
- Выделения из половых путей с неприятным запахом.
- Возможно умеренное кровотечение из половых путей.

Повышенное количество лейкоцитов в крови обладает низкой прогностической ценностью для подтверждения наличия инфекции (2а).

NB! Температура тела до 38⁰С в течение 24 часов после родоразрешения (в том числе после кесарева сечения) допустима. Чаще всего причиной является дегидратация, поэтому тактика ведения – обильное питье, инфузионная терапия (по показаниям). Назначение противовоспалительной терапии не показано.

При субфебрильной температуре до 37,5⁰С в течение более 24 часов со 2-х суток послеродового периода при отсутствии клинических признаков эндометрита показано:

Контроль температуры тела каждые 3 часа.

Микробиологическое исследование отделяемого из цервикального канала (полости матки) с определением чувствительности микрофлоры к антибиотикам.

Дифференциальная диагностика с возможными причинами повышения температуры.

Ультразвуковая диагностика необходима для выявления остатков плацентарной ткани, гематометры, которые являются факторами риска ПЭ.

Ультразвуковое исследование матки не должно применяться для диагностики послеродового эндометрита, т.к. не обладает высокой чувствительностью (GCP).

При выявлении каких-либо клинических или эхографических признаков эндометрита после самопроизвольных и, особенно, оперативных родов всем больным показано проведение **гистероскопии**.

Информативность гистероскопии в диагностике послеродового и послеоперационного эндометритов составляет 91,4% и является самой высокой из всех методов исследования, исключая патоморфологический (100%).

Проведение гистероскопии со 2-ого дня послеродового периода допускается при наличии подготовленного врача акушера-гинеколога!

ПЕРИТОНИТ

Перитонит – одна из основных причин смертности рожениц от гнойно-септической инфекции. Источником инфекции является прогрессирующий метроэндометрит, метротромбофлебит с формированием скрытой или явной несостоятельности швов на матке после кесарева сечения.

Этиологию заболевания определяет микрофлора первичного очага инфекции. Ведущую роль играют грамм(-) бактерии (кишечная палочка, протей, клебсиелла, синегнойная палочка), которые наиболее часто выделяются в сочетании с анаэробами.

Факторы риска:

1. Дооперационное инфицирование полости матки.
2. Длительный безводный промежуток.
3. Массивная кровопотеря.
4. Плохая санация матки (наличие остатков плацентарной ткани и оболочек).
5. Погрешности оперативной техники.

Клиника

1. Перитонит, развившийся после кесарева сечения, произведенного на фоне хориоамнионита, характеризуется ранним началом заболевания (1-3 сутки). Поздний перитонит (4 -7 сутки) развивается на фоне метроэндометрита и несостоятельности швов на матке.

2. По клиническому течению различают 3 варианта:

- **Перитонит с классическими признаками** - характеризуется наличием интоксикации, симптомами выраженного пареза кишечника, а также появлением перитонеальных симптомов. *Характерна возвратность симптомов пареза кишечника, несмотря на его интенсивную терапию.*

- **Перитонит со стертой клинической картиной** - представляет определенные трудности в диагностике и протекает без симптомов пареза кишечника. Характерен стойкий болевой синдром различной интенсивности, лихорадка, прогрессирующая анемия, раннее инфицирование швов передней брюшной стенки, несоответствие изменений в периферической крови тяжести общей интоксикации.

- **Перитонит с затяжным течением** - характеризуется наличием обострений, связанных с образованием абсцессов в брюшной полости.

Диагностика

1. Клинические признаки воспаления брюшины (локальная или разлитая болезненность, симптом раздражения брюшины).

2. Признаки кишечной недостаточности (нарушение перистальтики, метеоризм, сухость во рту, тошнота, рвота, отсутствие отхождения газов, стула).

3. Выраженный лейкоцитоз в периферической крови с резким сдвигом лейкоцитарной формулы влево и токсической зернистостью нейтрофилов, увеличение ЛИИ (лейкоцитарного индекса интоксикации), резкое снижение числа тромбоцитов, прогрессирующая анемия.

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ГВЗ В АКУШЕРСТВЕ

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ ПОСЛЕРОВОДОГО ЭНДОМЕТРИТА

При диагностике эндометрита пациентка должна быть переведена в палату, где возможно вести карту индивидуального наблюдения: почасовой контроль температуры тела, АД, пульса, диуреза, объема проводимых мероприятий.

Лечение гнойно-воспалительных заболеваний в послеродовом периоде должно основываться на общепринятых принципах терапии:

- санация гнойного очага (удаление под гистероскопическим контролем удаление некротизированных децидуальных тканей, остатков плацентарной ткани, при осложненных формах - гистерэктомия);

- антибактериальная терапия препаратами широкого спектра действия;
- дезинтоксикационная терапия.

ЭМПИРИЧЕСКАЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Перед началом антибактериальной терапии производится забор отделяемого из полости матки для бактериологического исследования, при выделении возбудителя - определение чувствительности к антибиотикам для проведения в дальнейшем этиотропной терапии.

<i>Амоксициллин/клавулат</i>	<i>1,2 г × 3 р/сут в/в</i>
<i>Ампициллин/сульбактам</i>	<i>1,5 г × 3 - 4 р/сут в/в</i>
<i>Амоксициллин/сульбактам</i>	<i>1,5 г × 3 р/сут в/в</i>
<i>Цефоперазон/сульбактам</i>	<i>2-4 г × 2р/сут в/в</i>

<i>Цефтриаксон</i>	<i>1 - 2 г × 1р/сут в/в</i>	} <i>Метронидазол 500 мг × 3р/сут в/в</i>
<i>Цефотаксим</i>	<i>2 г × 3р/сут в/в</i>	
<i>Цефепим</i>	<i>1 - 2 г × 2р/сут в/в</i>	
<i>Ципрофлоксацин - 400мг</i>	<i>2/сут в/в</i>	

Альтернативная терапия:

Имипенем/циластатин 500 мг × 4 р/сут в/в

Меропенем 1 г - 3р/сут в/в

Пиперациллин тазобактам 4,5 г × 4 р/сут в/в

Антибактериальная терапия считается эффективной, если основные симптомы заболевания исчезают в течение 48 - 72 часов.

При отсутствии клинических признаков улучшения в течение этого времени следует:

- исключить наличие других возможных источников инфекции, скопление гноя в полости матки, развитие тромбоза глубоких вен и вен таза;
- при исключении вышеуказанных причин клинической неэффективности целесообразно произвести смену режима антибактериальной терапии, по возможности, с учётом результата бактериологического исследования.

Критерий отмены антибиотикотерапии - санация очага, нормализация температуры в течение 2-3 суток.

Запоздавшая диагностика и нерациональное лечение могут привести к дальнейшему распространению и генерализации инфекции.

При осложненных формах послеродовых ГВЗ показан перевод родильниц на III уровень оказания медицинской помощи.

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ОСЛОЖНЕННЫМИ ФОРМАМИ ГВЗ В АКУШЕРСТВЕ

При прогрессирующем эндометрите и частичной несостоятельности шва на матке возможна консервативная тактика с проведением санационных лечебно-диагностических гистерокопий, аспирационно-промывного дренирования полости матки в сочетании с комплексным

противовоспалительным лечением (антибактериальной терапией, нестероидными противовоспалительными препаратами и дезинтоксикационной терапией). В ситуации купирования эндометрита заживление швов на матке возможно вторичным натяжением, в отдельных случаях (только в стационарах III уровня!), возможно проведение органосберегающих операций с наложением вторичных швов на матку.

При прогрессировании эндометрита и полной несостоятельности шва на матке, а также при отсутствии эффекта от лечения показана радикальная операция (тотальная гистерэктомия, билатеральная сальпингэктомия).

ЛЕЧЕНИЕ ПЕРИТОНИТА

Ключевую роль в лечении акушерского перитонита играет своевременное оперативное вмешательство и адекватная антибактериальная терапия.

1. Антибактериальная терапия. Используются те же комбинации препаратов, что и при тяжелой форме эндометрита, поскольку именно эта нозологическая форма наиболее часто предшествует акушерскому перитониту.

2. Инфузионная терапия, направленная на ликвидацию гиповолемии и метаболического ацидоза, коррекцию водного, электролитного и белкового баланса, детоксикацию организма.

3. *Коллегиально* решить вопрос об удалении матки, учитывая, что очень часто признаков «классического» эндометрита может не быть, и в клинике преобладают системные проявления в виде нарастания симптомов полиорганной недостаточности.

После обязательной предоперационной подготовки проводится хирургическое лечение, заключающееся в проведении гистерэктомии с сальпингэктомией, ревизии, санации и дренировании брюшной полости через культию влагалища.

Прогноз благоприятный при своевременной диагностике и комплексной интенсивной терапии.

**Главное – своевременная и быстрая санация очага инфекции.
Оптимально – первые 6 часов!**

Когда должен быть поставлен вопрос об удалении матки:

1. Помимо матки не выявлено очагов инфекции, обуславливающих тяжесть состояния пациентки.
2. При несоответствии ухудшения клинической картины и симптомов основной патологии.
3. Нарастание системной воспалительной реакции (ССВО) на фоне интенсивной терапии – неэффективность консервативной терапии.
4. Увеличение прокальцитонинового теста более 2,0 нг/мл или рост прокальцитонинового теста в динамике.

5. Появление или прогрессирование признаков полиорганной недостаточности (снижение АД, олигурия, острое повреждение легких/острый респираторный дистресс-синдром, желтуха, энцефалопатия, ДВС-синдром, тромбоцитопения).
6. Антенатальная гибель плода на фоне инфекционного процесса любой локализации.

Когда не нужно ставить вопрос об удалении матки:

1. Верифицирован и санирован очаг инфекции любой локализации (менингит, флегмона, абсцесс, синусит, пиелонефрит и т.д.). Это может стать показанием для родоразрешения, но не для удаления матки.
2. Не прогрессирует ССВО – консервативная терапия эффективна.
3. Не увеличен прокальцитонинный тест.
4. Не прогрессирует полиорганная недостаточность.
5. Живой плод.
6. Нет клиники септического шока (но и наличие септического шока – показание для родоразрешения, а при верифицированном и санированном очаге инфекции другой локализации – не показание для удаления матки).

ПРОФИЛАКТИКА ПОСЛЕРОДОВЫХ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Аntenатально

Диагностика и лечение инфекций мочевыводящих путей

Диагностика и лечение анемии и расстройств питания

Диагностика и лечение сахарного диабета

Диагностика и лечение заболеваний, передаваемых половым путем и других вагинальных инфекций

Диагностика и своевременное лечение при дородовом излитии околоплодных вод

В родах

Строгое соблюдение антисептики и стерилизации (обработка рук и передней брюшной стенки, стерилизация хирургического инструментария, применение индивидуальных комплектов и наборов на роды)

Ограничение вагинальных исследований при преждевременном разрыве плодных оболочек

Ведение партограммы в родах всем пациенткам и применение активного ведения для предупреждения затяжных родов

Строгое соблюдение стерильности при вагинальных исследованиях у женщин в родах, при кесаревом сечении и других оперативных вмешательствах

Соблюдение стерильности в операционной и родовом зале

Избегать необоснованной катетеризации мочевого пузыря и проведения необоснованной эпизиотомии

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

Показатели воспалительной реакции:

- Лейкоцитарная формула > 12 000 в мкл, <4 000 в мкл или > 10% незрелых форм.

- С-реактивный белок в плазме > 2 раза выше нормы.

- Прокальцитонин в плазме > 2 раза выше нормы.

Гемодинамические параметры:

- Систolicеское кровяное давление <90 мм рт.ст. или среднее АД <70 мм рт.ст. или АД сист снижается на 40 мм рт ст у взрослых или меньше в два раза возрастной нормы.

Показатели органной дисфункции:

- Артериальная гипоксемия ($PaO_2/FiO_2 < 300$).
- Острая олигурия(диурез <0.5 мл/кг/мин в течение 2 ч при адекватной инфузионной терапии).

- Креатинин > 44,2 мкмоль/л.

- Нарушение гемостаза (МНО > 1,5 или АЧТВ > 60 с).

- Парез кишечника.

- Тромбоцитопения (количество тромбоцитов <100 000 в мкл).

- Гипербилирубинемия (общий билирубин более 70 мкмоль/л).

Показатели тканевой перфузии:

- Гиперлактатемия > 1 ммоль/л.

- Уменьшенное капиллярное наполнение или симптом «белого пятна».

Разновидностями сепсиса может быть тяжелый сепсис и септический шок.

Тяжелый сепсис характеризуется органной дисфункцией, снижением тканевой перфузии и гипотонией. Тяжелый сепсис – это сепсис плюс обусловленная сепсисом органная дисфункция или гипоперфузия тканей (RCOG, 2012).

Определение тяжелого сепсиса (SSC, 2012)

Вызванная сепсисом гипотония.

Увеличение лактата.

Диурез менее <0.5 мл/кг/мин в течение 2 ч при адекватной инфузионной терапии.

Острое повреждение легких с PaO_2/FiO_2 менее 250 в отсутствие пневмонии как источника инфекции.

Острое повреждение легких с PaO_2/FiO_2 менее 200 в присутствии пневмонии как источника инфекции.

Креатинин более 176,8 мкмоль/л.

Билирубин более 34,2 мкмоль/л.

Количество тромбоцитов менее 100000 в мкл.

Коагулопатия (МНО более 1,5).

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

Септический шок - сепсис, сопровождающийся гипотензией, несмотря на адекватную инфузионную терапию. Септический шок – это состояние, при котором сохраняется гипоперфузия тканей, несмотря на адекватную трансфузионную терапию.

Критерии септического шока

АД сист <90 мм рт.ст.

САД <65 мм рт.ст.

Артериальная гипотония сохраняется после введения инфузионных растворов - 20-40 мл/кг.

Требует применения вазопрессоров и инотропной поддержки.

Рефрактерный септический шок - сохраняющаяся артериальная гипотония, несмотря на адекватную инфузию и применение инотропной и сосудистой поддержки.

ЭТИОЛОГИЯ

В большинстве случаев сепсис у беременных вызван бета-гемолитическим стрептококком или E.Coli [III].

Этиология послеродового сепсиса:

- Streptococcus pyogenes (MSSA)
- Escherichia coli,
- Staphylococcus aureus,
- Streptococcus pneumoniae,
- meticillin-resistant S. aureus (MRSA),
- Clostridium septicum and Morganella morganii.

Часто имеют место смешанные инфекции грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, особенно при хориоамнионите. Кишечные инфекции преимущественно ассоциируются с сепсисом мочевыводящих путей, преждевременным разрывом плодных оболочек и серкляжем. Анаэробы, такие как Clostridium perfringens (приводящие к газовой гангрене), в наше время встречаются реже, преимущественно доминируют возбудители типа Peptostreptococcus и Bacteroides spp. (Уровень доказательности III).

КЛИНИКА

Все медицинские работники должны быть осведомлены о симптомах сепсиса и септического шока (GCP).

Клинические признаки сепсиса включают один или более из следующих симптомов (D):

- гипертермия,
- гипотермия,
- тахикардия,
- тахипноэ,
- гипоксия,
- гипотензия,
- олигурия,
- нарушение сознания,
- отсутствие эффекта от лечения.

Клинические симптомы, когда следует подозревать сепсис:

- лихорадка или озноб;
- диарея или рвота;
- сыпь;
- абдоминальная/ тазовая боль;
- выделения из влагалища;
- продуктивный кашель;
- нарушения мочеиспускания.

Общие симптомы послеродового сепсиса (D):

- Лихорадка, озноб (стойко повышенная температура или пики предполагает абсцесс). Нормальная температура может быть связана с приемом НСПВ препаратов.

- Диарея или рвота.
- Нагрубание / покраснение молочных желез.
- Сыпь.
- Абдоминальная / тазовая боль.
- Раневая инфекция.
- Выделения из влагалища.
- Продуктивный кашель.
- Расстройства мочеиспускания.
- Задержка в инволюции матки, обильные лохии.

Общие - неспецифические признаки, такие как вялость, снижение аппетита.

Указанные признаки, в том числе лихорадка, не всегда могут присутствовать и, не обязательно обусловлены тяжестью сепсиса.

У беременных с подозрением на сепсис необходимо проводить регулярное наблюдение и регистрацию всех жизненно важных функций (температура, частота пульса, АД, ЧД и т.д.)

Клиническая картина сепсиса характеризуется развитием ССВО и признаками полиорганной недостаточности (ПОН) при наличии первичного очага инфекции.

Признаки ПОН:

1. Изменение психического статуса.
2. Гипоксемия ($PaO_2 < 72$ мм рт. ст. при дыхании воздухом).
3. Гиперлактатемия ($> 1,6$ ммоль/л).
4. Олигурия (< 30 мл/ч).
5. Гипотензия (АД < 90 мм рт. ст. или снижение на 40 мм рт. ст.).

Диагностика и оценка степени тяжести полиорганной недостаточности
Шкала SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)

Шкала SOFA	Баллы			
	1	2	3	4
Дыхание PaO_2/FiO_2 , мм рт. ст.	399-300	299-200	199-100	<100
Коагуляция Тромбоциты, $\times 10^3/\text{мм}^3$	<150	<100	<50	<20
Печень Билирубин, мкмоль/л	20-30	33-101	102-204	>204
Сердечно-сосудистая Гипотензия	АДер. <70 мм рт. ст.	Допамин, или добутамин (любая доза)	Допамин > 5, или адреналин > 0,1, или норадреналин	Допамин > 15, или адреналин > 0,1, или норадреналин > 0,1
ЦНС Шкала комы Глазго	3-14	10-12	6-9	<6
Почки Креатинин, ммоль/л или диурез	0,11-0,17	0,171-0,299	0,3-0,44 или <500 мл/сут	>0,44 или <200 мл/сут

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ПОСЛЕРОДОВОГО СЕПСИСА

- Мастит
- Инфекции мочевыводящих путей
- Пневмония
- Инфекции кожи и мягких тканей
- Гастроэнтерит
- Фарингит

Бактериальный менингит

Необходимо тщательное клиническое и параклиническое обследование для уточнения источника.

Показания к переводу в отделение реанимации (адаптировано Plaat and Wray, 2008)

Гипотония или повышение уровня лактата сыворотки, несмотря на проведение инфузионной терапии.

Отек легких.

ИВЛ.

Защита дыхательных путей.

Гемодиализ.

Нарушения сознания.

Полиорганная недостаточность.

Некорригируемый ацидоз.

Гипотермия.

ПРИ ПОДОЗРЕНИИ НА СЕПСИС НЕОБХОДИМО ПРОВЕДЕНИЕ СЛЕДУЮЩИХ МЕРОПРИЯТИЙ:

1. Посев крови до назначения антибиотиков (АБ) (D).
2. Лечение АБ следует начинать, не дожидаясь результатов микробиологического исследования (D).
3. Определение лактата в сыворотке крови (уровень лактата ≥ 4 ммоль/л свидетельствует о недостаточной перфузии ткани) (D)
4. Исследования, направленные на поиск источника инфекции (рентгенограмма легких, УЗИ органов брюшной полости, Эхо-КС) (D).
5. Клинический анализ крови (обязательно тромбоциты), анализ мочи, коагулограмма, электролиты плазмы, СРБ-белок.
6. Бактериологическое исследование в зависимости от клиники (лохий, мочи, отделяемого из раны, носоглотки).
7. Тест на прокальцитонин (PCT) (см. таблицу).

Таблица

Определение PCT для диагностики сепсис*

Контрольный диапазон	Интерпретация уровня PCT
PCT - 0,5нг/мл Измеряемая, но незначительная [с] PCT	Недостовверный ССВО (локальное воспаление). Бактериальная инфекция исключается.
PCT - 0,5- <2,0 нг/мл СВР достоверная, но умеренной степени	PCT в динамике. Клиническое и лабораторное наблюдение
PCT >2, но < 10 нг/мл Тяжелая СВР	Высокий риск органной недостаточности. Неблагоприятное течение.
PCT >10 нг/мл Тяжелый бактериальный сепсис, или септический шок	Полиорганная недостаточность. Большой риск летального исхода.

* Целесообразность применения PCT теста ограничена проблемными ситуациями, когда классических признаков сепсиса не достаточно для четкой верификации (например, пограничные между сепсисом и тяжелым сепсисом воспаления, или сепсис на фоне иммунодефицита). Кроме того, PCT тест используется для аргументации какого-либо решения (показания для операции, решение о радикальной операции в сравнении с органосохраняющей операцией, коррекция антибактериальной терапии и т.д.).

ПАЦИЕНТКИ С ПОДОЗРЕНИЕМ НА СЕПСИС ДОЛЖНЫ ПОЛУЧАТЬ ЛЕЧЕНИЕ В РЕАНИМАЦИОННЫХ ОТДЕЛЕНИЯХ МНОГОПРОФИЛЬНЫХ БОЛЬНИЦ (III УРОВЕНЬ).

Мониторинг женщин с подозрением на тяжелый сепсис включает регулярное наблюдение и регистрацию всех жизненно важных функций (температура, частота пульса, АД, ЧД и т.д.). При подозрении или установленном диагнозе сепсиса необходим междисциплинарный подход с проведением консилиума и привлечением специалистом различного профиля (акушера-гинеколога, реаниматолога, клинического фармаколога и т.д.), но, предпочтительно, под руководством одного консультанта.

ЗАДАЧИ, КОТОРЫЕ НЕОБХОДИМО РЕШИТЬ В ТЕЧЕНИЕ ПЕРВЫХ ШЕСТИ ЧАСОВ ПОСЛЕ УСТАНОВЛЕНИЯ ДИАГНОЗА ТЯЖЕЛОГО СЕПСИСА (RCOG, 2012)

1. Получить культуру крови до назначения антибиотиков.
2. Введение антибиотика широкого спектра действия в течение одного часа после диагностики тяжелого сепсиса.
3. Измерить лактат в сыворотке крови.
4. В случае гипотензии и /или уровня лактата > 4 ммоль/л инфузия кристаллоидов минимум 20 мл/кг или эквивалента.
5. Применять вазопрессоры при гипотензии, которая не реагирует на начало инфузионной терапии для поддержания среднего артериального давления (САД) > 65 mmHg.
6. В случае стойкой гипотонии, несмотря на инфузионную терапию (септический шок) и / или уровень лактата > 4 ммоль/л
 - а) Достижение центрального венозного давления (ЦВД) ≥ 8 mmHg
 - б) Достижение центральной венозной сатурации (ScvO₂) $\geq 70\%$ или смешанной венозной сатурации (ScvO₂) $\geq 65\%$.

РОДРАЗРЕШЕНИЕ БЕРЕМЕННЫХ С СЕПСИСОМ [60].

Вопрос о родоразрешении беременной с сепсисом должен решаться коллегиально. Срок и метод выбирается индивидуально, тщательно взвешивая риски и предполагаемую пользу для матери и ребенка [GCP].

При преждевременных родах необходимо оценить пользу и риск назначения кортикостероидов для профилактики РДС [GCP].

При ведении родов через естественные родовые пути предусмотреть непрерывный интранатальный мониторинг (КТГ). Эпидуральной /спинальной анестезии у женщин с сепсисом следует избегать [GCP].

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ СЕПСИСА И СЕПТИЧЕСКОГО ШОКА

При лечении тяжелого сепсиса и септического шока должен использоваться принцип «ранней целенаправленной терапии», который включает:

- санацию очага инфекции (необходимо провести в первые 6 часов!);
- стабилизацию гемодинамики (инфузия, вазопрессоры, инотропные препараты);
- антибактериальную терапию;
- адекватную терапию.

Необходимо как можно раньше (оптимально в первые 6 ч) решить главный вопрос в лечении сепсиса и септического шока: своевременная и адекватная санация очага инфекции, независимо от того связан ли он с маткой или нет. При этом вопрос о необходимости удаления матки должен стоять постоянно, поскольку велика вероятность и вторичного инфицирования, и существуют объективные трудности: ни бимануальное исследование, ни данные УЗИ матки часто не дают необходимой информации. Часто признаков «классического» эндометрита может не быть, и в клинике преобладают системные проявления в виде нарастания симптомов полиорганной недостаточности. *В большинстве случаев именно это служит причиной задержки с санацией очага инфекции, как основного лечебного мероприятия, определяющего выживаемость пациентки. Именно анестезиолог-реаниматолог должен в данной ситуации показать акушерам-гинекологам нарастание системных проявлений инфекционного процесса, признаков полиорганной недостаточности и настаивать на определении и санации очага инфекции.*

НАЧАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ СЕПТИЧЕСКОГО ШОКА

В первые 30 минут:

1. Оценка АД, ЧСС, ЧДД, t, SpO₂ и диуреза.
2. Адекватный венозный доступ.
3. Внутривенная инфузия кристаллоидов в объеме до 30 мл/кг (при отсутствии эффекта применяются растворы ГЭК и/или альбумина 20%). Ограничение объема инфузии требуется, когда ЦВД увеличивается без гемодинамической стабилизации (АД, ЧСС).
4. Оценка проходимости дыхательных путей.
5. Ингаляция кислорода.
6. Перевод на ИВЛ при: нарушении сознания, судорожном синдроме, острой дыхательной или сердечно-сосудистой недостаточности.
7. Лабораторное исследование: лейкоциты и лейкоцитарная формула,

уровень прокальцитонина, количество тромбоцитов, МНО, АЧТВ, содержание D-димеров, кислотно-основной состав и газы крови, уровни билирубина, АСТ, АЛТ, фибриногена, мочевины, креатинина, pH, общий анализ мочи.

8. Рентгенография легких.

9. Взятие посевов из очага поражения, мочи и крови для бактериологического исследования (дважды) и определения чувствительности флоры к антибиотикам до начала антибиотикотерапии, но не должны её задерживать.

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ

1. Перевод в отделение реанимации.
2. Адекватный венозный доступ.
3. Катетеризация мочевого пузыря, почасовой контроль диуреза.
4. Инфузионно-трансфузионная терапия с учетом физиологических потребностей и патологических потерь от 30 мл/кг/сутки. Преимущества одних растворов (кристаллоидов и синтетических коллоидов) перед другими не установлены (уровень 1B).
5. При отсутствии эффекта от инфузионной терапии 30 мл/кг необходимо вводить вазопрессоры: оптимальный препарат для коррекции гемодинамики – норэдреналин, который применяется один или в комбинации с другими препаратами.

Для стартовой терапии используются следующие вазопрессоры:

- норэдреналин 0,1-0,3 мкг/кг/мин
- адреналин 1-10 мкг/мин
- мезатон 40-300 мкг/мин
- вазопрессин 0,03 ед/мин
- допмин 5-20 мкг/кг/мин.

В ситуации, когда после проведения инфузионной терапии 30 мл/кг и введения вазопрессоров и инотропных препаратов не происходит стабилизации гемодинамики, вводятся кортикостероиды: только водорастворимый гидрокортизон (лиофилизат для приготовления раствора для в/в и в/м введения) в/в в дозе не более 300 мг/сутки (уровень 1A). Кортикостероиды должны быть отменены, как только прекращается введение вазопрессоров. Кортикостероиды не должны применяться при отсутствии клиники шока.

6. Внутривенная антибактериальная терапия должна быть начата в течение часа от момента установления диагноза сепсис (уровень 1B). Оптимально использовать оригинальный препарат. Выбор препарата зависит от спектра действия и предполагаемого очага инфекции (Приложение 4). Каждый час задержки адекватной антибактериальной терапии снижает выживаемость пациенток.

Эмпирическая антибактериальная терапия:

Амоксициллин/клавуланат 1,2 г – 3 раза в сутки, в/в (для стартовой терапии раннего внутрибольничного сепсиса предпочтительнее, чем комбинация цефтриаксон+метронидазол);

Ампициллин/сульбактам 1,5 – 4 раза в сутки, в/в (для стартовой терапии раннего внутрибольничного сепсиса предпочтительнее, чем комбинация цефтриаксон+метронидазол);

Цефтриаксон 2г×1р/сут в/в + Метронидазол 500мг ×3р/сут;

Цефтазидим 2г×3р/сут в/в + Метронидазол 500мг× 3р/сут в/в 1раз в сутки;

Цефепим 2г × 2р/сут в/в + Метронидазол 500мг× 3р/сут в/в;

Цефоперазон/сульбактам 2- 4 г× 2р/сут в/в;

Меропенем 1г × 3р/сут в/в;

Имипенем/циластатин 0,5г × 4р/сут в/в.

Начальная эмпирическая антибактериальная терапия включает один или более антибактериальных препаратов, которые имеют активность против всех вероятных инфекционных агентов, проникающих в адекватных концентрациях в предполагаемый источник сепсиса (уровень 1В).

При высоком риске MRSA используется комбинация карбапенемов или цефоперазона/сульбактама с ванкомицином в/в (локальные данные мониторинга резистентности)

В течение 3-х часов необходимо оценить эффективность коррекции нарушений гемодинамики, получить данные об уровне лактата для оценки тяжести шока.

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

К 6 часам после постановки диагноза необходимо:

- санировать очаг инфекции;
- достичь необходимых параметров гемодинамики, транспорта кислорода и диуреза:

ЦВД: 8-12 мм рт.ст. – за счет инфузионной терапии.

САД: ≥65 мм рт.ст. – инфузионная терапия+ вазопрессоры.

Диурез ≥ 0,5 мл/кг/ч

Насыщение кислорода в центральной вене (S_{CV}O₂) (верхняя полая вена) ≥ 70% или в смешанной венозной крови (S_vO₂) ≥ 65%

Если при восстановлении ЦВД SCVO₂ и SvO₂ не увеличивается, то показано переливание эритроцитов или инфузия добутамина – максимум 20 мкг/кг/мин.

Дальнейшее лечение (6 часов и далее)

Компоненты крови

- Поддерживается уровень гемоглобина 70-90 г/л (уровень 1В).
- Свежезамороженная плазма в дозе не менее 15 мл/кг используется при наличии кровотечения и при инвазивных процедурах на фоне коагулопатии.
- Свежезамороженная плазма не должна использоваться только для коррекции лабораторных изменений при отсутствии кровотечения или инвазивных процедур (уровень 2А).
- Поддерживается количество тромбоцитов выше 50 000 в мкл.

Адьювантная терапия

1. Седативная терапия, аналгезия, и нервно-мышечная блокада

При проведении седации необходимо придерживаться протокола. В протокол должны быть включены такие критерии, как глубина седации, оцениваемая на основании стандартных шкал.

Режим проведения седации может быть основан либо на болюсном введении препаратов, или на их постоянной инфузии с ежедневным прерыванием седации в дневное время (или переводом больного в менее седированное состояние).

Применения мышечных релаксантов при сепсисе необходимо по возможности избегать. Если необходимость в их применении все же есть, то необходим мониторинг глубины блока (TOF).

2. Контроль глюкозы (внутривенный инсулин) – менее 8,3 ммоль/л (150 мг/дл).

3. Почечная заместительная терапия рекомендована при наличии почечной недостаточности, а постоянная гемофильтрация показана для регулирования водного баланса у гемодинамически нестабильных пациентов.

Стадии острой почечной недостаточности - RIFLE

R	Risk	Риск
I	Injury	Дисфункция
F	Failure	Недостаточность
L	Loss of Kidney Function	Несостоятельность (потеря почечной функции более 4 нед)
E	End-stage Kidney Disease	Терминальная почечная недостаточность

Критерии острой почечной недостаточности - RIFLE

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

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

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

3	Увеличение креатинина в 3 раза, или > 4,0 мг/дл (354 ммоль/л) либо острое увеличение на 0,5 мг/дл (44 ммоль/л)	Диурез менее 0,3 мл/кг/ч за 24 ч, либо анурия 12 ч
---	--	--

4. Профилактика тромбоза глубоких вен (низкая доза нефракционированного гепарина, профилактические дозы низкомолекулярного гепарина (НМГ):

Надропарин кальция

- 0,3 мл подкожно за 2 часа до операции
- далее – по 0,3 мл подкожно каждые 24 часа

или

Эноксапарин натрия

- 20 мг (0,2 мл) подкожно за 2 часа до операции при высоком риске дозу увеличивают до 40 мг (0,4 мл)
- далее – по 20 мг (0,2мл) или по 40 мг (0,4 мл) подкожно каждые 24 часа.

или

Далтепарин натрия

- 2500 МЕ подкожно за 2 часа до операции
- далее – по 2500 МЕ подкожно каждые 24 часа.

или

Бемипарин натрия

- 2500 МЕ подкожно за 2 часа до операции
- далее – 2500 МЕ подкожно каждые 24 часа.

Для назначения НМГ пациенту перед экстренной операцией необходимо согласование этого вопроса с анестезиологом.

5. Нутритивная поддержка.
6. Профилактика «стресс-язв» ЖКТ (H₂-гистаминовые блокаторы, ингибиторы протонной помпы).
7. Селективная деконтаминация ЖКТ (нет никакой положительной или отрицательной рекомендации).
8. Бикарбонат - введение не рекомендовано при лактат-ацидозе и pH \geq 7,15.
9. **Искусственная вентиляция легких** (инвазивная, неинвазивная) при остром повреждении легких/остром респираторном дистресс-синдроме (ALI/ARDS).

Критерии начала респираторной поддержки при тяжелом сепсисе

Абсолютные:

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

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

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

2. Развитие септической энцефалопатии и отека головного мозга с угнетением сознания и нарушением ФВД

3. Гиперкапния или гипокапния (раСО₂ менее 25 мм.рт.ст.)

4. Тахипноэ более 40 в мин. (или 24 при обострении хронического обструктивного заболевания легкого) и прогрессирующее увеличение минутного объема вентиляции

5. Снижение ЖЕЛ менее 10 мл/кг массы тела

6. Снижение податливости менее 60 мл/см вод.ст.

7. Увеличение сопротивления дыхательных путей более 15 см вод.ст./л/с.

8. Усталость пациента, вовлечение вспомогательных дыхательных мышц.

Прогноз при сепсисе. Тяжелый. Риск летального исхода у пациентов с сепсисом зависит от варианта течения септического процесса и составляет при сепсисе 10-20%, тяжелом сепсисе 20-50%, септическом шоке 40-80% (Martin G.S., 2012). По данным других авторов летальность от септического шока в акушерской клинической практике 20%, что объясняется тем, что эти пациентки более молодого возраста, в анамнезе у них, как правило, отсутствуют хронические заболевания, ворота инфекции - мочеполовые органы, где вирулентность микроорганизмов сравнительно низкая (Надишаускене Р.Й., 2012).

Приложение 1 УРОВНИ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ И РЕКОМЕНДАЦИЙ

Классификация уровней доказательств

1 ++

Высококачественный мета-анализ, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований или рандомизированных контролируемых исследований с очень низким риском

1 +

Успешно проведенные мета-анализы, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований или рандомизированные контролируемые исследования с низким риском

1 -

Мета-анализы, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований или рандомизированные контролируемые исследования с высоким риском систематической ошибки

2 ++

Высококачественные систематические обзоры случай-контроль или когортные исследования или высококачественное исследование случай - контроль или когортные исследования с очень низким риском

2 +

Успешно проведенное исследование случай-контроль или когортные исследования с низким риском ошибки

2 -

Случай-контроль или когортные исследования с высоким риском предвзятости или с шансом того, что эта зависимость не является причинной.

3 Исследование серии случаев

4 Мнение эксперта

Уровни рекомендаций

A Один мета-анализ, систематические обзоры и рандомизированное контролируемое исследование оцениваются как 1 ++ и, непосредственно применимы к общей популяции, либо систематический обзор рандомизированных контролируемых испытаний или совокупность доказательств, состоящая в основном из исследований оценивается как 1 +, непосредственно применима к популяции

B Совокупность доказательств, включая исследования, оценивается как 2 ++, непосредственно применима к общей популяции и демонстрирует общую согласованность результатов, экстраполяция данных исследований оценивается как 1 ++ или 1 +

C Совокупность доказательств, включая исследования, оценивается как 2 + непосредственно применима к общей популяции и демонстрирует общую согласованность результатов, экстраполяция данных исследований оценивается как 2 ++

D Уровень доказательности 3 или 4, или экстраполированные данные исследований оцениваются как 2 +

GCP (Good clinical point) - хорошая клиническая установка, рекомендуемая доброкачественная практика, основанная на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

Приложение 2

Дозы внутривенных антибиотиков для эмпирической терапии сепсиса

Пенициллины	
Бензилпенициллин	1–2 млн ЕД 6 раз в сутки (стрептококковые инфекции)
Бензилпенициллин	4 млн ЕД 6–8 раз в сутки (газовая гангрена, менингит)
Оксациллин	2 г 4–6 раз в сутки
Цефалоспорины I–III поколения без антисинегнойной активности	
Цефазолин	2 г 2–3 раза в сутки
Цефотаксим	2 г 3–4 раза в сутки
Цефтриаксон	2 г 1 раз в сутки
Цефуросим	1,5 г 3 раза в сутки
Цефалоспорины III–IV поколения с антисинегнойной активностью	
Цефепим	2 г 2 раза в сутки
Цефтазидим	2 г 3 раза в сутки
Цефоперазон	2–3 г 3 раза в сутки
Карбапенемы	
Имипенем	0,5 г 4 раза в сутки или 1 г 3 раза в сутки
Меропенем	0,5 г 4 раза в сутки или 1 г 3 раза в сутки
Эртапенем	1 г 1 раз в сутки
Комбинации β-лактамов с ингибиторами β-лактамаз	
Амоксициллин/клавуланат	1,2 г 3–4 раза в сутки
Ампициллин/сульбактам	1,5 г 3–4 раза в сутки
Тикарциллин/клавуланат	3,2 г 3–4 раза в сутки
Цефоперазон/сульбактам	4 г 2 раза в сутки
Аминогликозиды	
Амикацин	15 мг/кг в сутки
Гентамицин	5 мг/кг в сутки
Нетилмицин	4–6 мг/кг в сутки, однократно, продленной инфузией

Фторхинолоны	
Левифлоксацин	500 мг 2 раза в сутки
Моксифлоксацин	400 мг 1 раз в сутки
Офлоксацин	400 мг 2 раза в сутки
Пефлоксацин	400 мг 2 раза в сутки
Ципрофлоксацин	400–600 мг 2 раза в сутки
Препараты с антистафилококковой активностью	
Ванкомицин	1 г 2 раза в сутки
Линезолид	600 мг 2 раза в сутки
Рифампицин	300–450 мг 2 раза в сутки
Фузидиевая кислота	500 мг 4 раза в сутки
Препараты с антианаэробной активностью	
Клиндамицин	600–900 мг 3 раза в сутки
Линкомицин	600 мг 3 раза в сутки
Метронидазол	500 мг 3–4 раза в сутки
Препараты с противогрибковой активностью	
Флуконазол	Дети 6–12 мг/кг/сут, взрослые 0,05–0,8 г/сут – внутривенная инфузия со скоростью не более 10 мл/мин
Амфотерицин В	0,6–1,0 мг/кг/сут – внутривенная инфузия в 400 мл 5% раствора глюкозы со скоростью 0,2–0,4 мг/кг/ч
Амфотерицин В-липосомальный	3 мг/кг 1 раз в сут
Каспофунгин	В первый день – 70 мг 1 раз в сутки, затем – по 50 мг 1 раз в сутки

Приложение 3.

Применение антибактериальных средств во время беременности

Противопоказаны	Применяются с осторожностью	Применение безопасно (возможно, если польза для матери превышает риск для плода)
Доксидиклин Ко-тримоксазол Метронидазол (в 1 триместре) Сульфаниламиды Тетрациклин Фторхинолоны Хлорамфеникол Аминогликозиды (кроме гентамицина) Ванкомицин (в 1 триместре) Линезолид Флуконазол Каспофунгин Вориконазол Миконазол во 2-3 триместре Клиндамицин Кларитромицин	Гентамицин - применение только по жизненным показаниям Амфотерицин Б Ванкомицин (во II-III триместре) - применение только по жизненным показаниям Кетоконазол - применение только по жизненным показаниям Миконазол - только в I триместре Линкомицин Нитрофурантоин Рифампицин – применение только по жизненным показаниям Тейкопланин Триметоприм Метронидазол (во 2-3 триместре) Имипенем/циластатин - применение только по жизненным показаниям	Меропенем Азитромицин Эритромицин Джозамицин Пенициллины Цефалоспорины

Приложение 4.

Выбор антибактериального препарата и ограничения при беременности

Антибиотик	Особенности спектра действия и фармакокинетики	Особенности применения при беременности
Амоксициллин/клавуланат	Не воздействует на MRSA и Pseudomonas	есть опасения по поводу увеличения риска некротизирующего энтероколита у новорожденных, подвергшихся воздействию ко-амоксиклава внутриутробно
Метронидазол	Воздействует только на анаэробы	Во II и III триместре только по жизненным показаниям
Клиндамицин	Воздействует на большинство стрептококков и стафилококков, в том числе на некоторые анаэробы. Не выделяется почками, не является нефротоксичным	противопоказан (см в таблице 3 в разделе «Противопоказания», в табл. 4 в «Ограничения»)
Пиперациллин-тазобактам, карбапенемы	Воздействует на все, кроме MRSA. Не влияет на почки (в отличие от аминогликозидов)	Нет достаточных данных о применении у беременных. Применять только если польза для матери превышает риск для плода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abouzahr C, Aaahman E, Guidotti R. Puerperal sepsis and other puerperal infections. In Health dimensions of sex and reproduction: the global burden of sexually transmitted diseases, maternal conditions, perinatal disorders, and congenital anomalies, eds. CJL Murray and AD Lopez WHO 1998.
2. Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2012/ed. J.L. Vincent.-Springer-2012-845 p.
3. Bacterial Sepsis in Pregnancy. Green-top Guideline No. 64a 1st edition April 2012
4. Bacterial Sepsis following Pregnancy. RCOG. Green-top Guideline No.64b. 1st edition, April 2012
5. Bates Sh.M., Greer I. Pabinger A.I., Sofaer Sh., Hirsh J. Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) and Pregnancy: Venous Thromboembolism, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy/ Chest 2008; 133: 844-886.
6. Caesarean section: Evidence Update March 2013. A summary of selected new evidence relevant to NICE clinical guideline 132 'Caesarean section' (2011).- 28 p. <https://arms.evidence.nhs.uk/resources/hub/953379/attachment>
7. Carlsen S, Perner A; for the East Danish Septic Shock Cohort Investigators. Initial fluid resuscitation of patients with septic shock in the intensive care unit. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2011 Apr;55(4):394-400.
8. Castro E.O., Figueiredo M.R., Bortolotto L., Zugaib M. Sepsis and septic shock during pregnancy: clinical management// *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.*- 2008-Dec;30(12): -P. 631-8.
9. Centre for Maternal and Child Enquiries (CMACE). Saving Mother's Lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006-2008. *BJOG* 2011; 118 (suppl. 1): 1-203.
10. Centre for Maternal and Child Enquiries (CMACE). Saving Mother's Lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006-2008. *BJOG* 2011; 118 (suppl. 1): 1-203.
11. Chamberlain D.J., Willis E.M., Bersten A.B. The severe sepsis bundles as processes of care: A meta-analysis. *Aust Crit Care.* 2011 Feb-14.
12. Dellinger R.P., Levy M.M., Carlet J.M. et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. // *Intensive Care Med.*- 2008 - Jan;34(1) - P. 17-60
13. Emanuel P. Rivers, Lauralyn McIntyre, David C. Morro, and Kandis K. Rivers Early and innovative interventions for severe sepsis and septic shock: taking advantage of a window of opportunity *CMAJ.* 2005 October 25; 173(9): 1054-1065. doi: [10.1503/cmaj.050632](https://doi.org/10.1503/cmaj.050632).
14. French L.M., Smaill F.M. Antibiotic regimens for endometritis after delivery // *The Cochrane Database of Systematic Reviews* - 2007 - Issue 1

15. French LM, Smaill FM. Antibiotic regimens for endometritis after delivery (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 4. Chichester, UK: John Wiley and Sons, Ltd, 2003. www.medscape.com/viewarticle/405871_4

16. Galvagno SM Jr, Camann W. Sepsis and acute renal failure in pregnancy. *Anesth Analg.* 2009 Feb;108(2):572-5.

17. Greenfield N, Balk RA. Evaluating the adequacy of fluid resuscitation in patients with septic shock: controversies and future directions. *Hosp Pract (Minneapolis).* 2012 Apr;40(2):147-57.

18. Gustot T. Multiple organ failure in sepsis: prognosis and role of systemic inflammatory response. *Curr Opin Crit Care.* 2011 Apr;17(2):153-9.

19. High risk pregnancy. Management options/edition D.K. James, P.J. Steer et al. 4th ed.-Mosby Elsevier Inc.- 2011-1475 p.

20. Hollenberg SM. Inotrope and vasopressor therapy of septic shock // *Crit. Care Clin.* - 2009 - Oct;25(4) - P.781-80

21. Hugonnet S, Pittet D. Hand hygiene revisited: lessons from the past and present. *Curr Infect Dis Rep* 2000;2(6):484-489.

22. Is the Current Management of Severe Sepsis and Septic Shock Really Evidence Based? *CMAJ.* 2005 October 25; 173(9): 1054-1065. doi: [10.1503/cmaj.050632](https://doi.org/10.1503/cmaj.050632).

23. J. Husseina, J.A. Fortney International Journal of Gynecology and Obstetrics 85 Suppl. 1 (2004) S52-S61 Puerperal sepsis and maternal mortality: what role can new technologies play?

24. Jean-Louis Vincent and John C Marshall Surviving sepsis: a guide to the guidelines *Crit Care.* 2008; 12(3): 162. Published online 2008 June 30. doi: [10.1186/cc6924](https://doi.org/10.1186/cc6924).

25. Kenyon S, Boulvain M, Neilson J. Antibiotics for preterm rupture of membranes (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 4. Chichester, UK: John Wiley and Sons, Ltd, 2003.

26. Kotsaki A, Giamarellos-Bourboulis EJ. Emerging drugs for the treatment of sepsis. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2012 Jul 11.

27. Kumar A. Optimizing antimicrobial therapy in sepsis and septic shock. *Crit Care Clin.* - 2009 - Oct;25(4) - P. 733-51.

28. Lappin E., Ferguson A.J. Gram-positive toxic shock syndromes. *Lancet Infect Dis* 2009; 9: 281-90.

29. Lewis G. Saving Mothers' Lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer - 2003-2005. The Seventh Report on Confidential enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. London: RCOG Press; 2007.

30. Lingvist P.G., Torsson J., Almgvist A. Postpartum thromboembolism: Severe events might be preventable using a new risk score model/ *Vasc Health risk Manag.* 2008 October; 4(5): 1081-1087.

31. Lodi K.B., Carvalho L.F., Koga-Ito C.Y., Carvalho V.A., Rocha R.F. Rational use of antimicrobials in dentistry during pregnancy. // *Med. Oral. Patol. Oral. Cir. Bucal.* - 2009 - Jan 1;14(1): - P. 15-9.

32. Lucas D.N., Robinson PN, Nel MR. Sepsis in obstetrics and the role of the anaesthetist. *Int J ObstetAnesth.* 2012 Jan;21(1):56-67.
33. Mabie W.C., Barton J.R., Sibai B. Septic shock in pregnancy. // *Obstet. Gynecol.* -1997 - Oct;90(4 Pt 1) – P. 553-61
34. Managing puerperal sepsis. Education material for teachers of midwifery WHO.2008.
35. Managing puerperal sepsis. SLCOG National Guidelines
36. Martin G.S. Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2012 Jun;10(6):701-6.
37. Martin G.S. Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2012 Jun;10(6):701-6.
38. McDonald N.S. The care of the critically ill obstetric patient. *CPD Anaesthesia* 2004; 6: 61-67.
39. Munnur U, Bandi V, Guntupalli KK. Management principles of the critically ill obstetric patient. *Clin Chest Med.* 2011 Mar;32(1):53-60
40. Namendys-Silva SA, Hernández-Garay M. Treatment of severe sepsis and septic shock in critically ill patients. *Heart Lung.* 2012 Jul;41(4):408-9.
41. Neligan PJ, Laffey JG. Clinical review: Special populations--critical illness and pregnancy. *Crit Care.* 2011 Aug 12;15(4):227.
42. *Odstetric Intensive Care Manual*, /ed. M.R. Foley T.H. Strong, T.J. Garite- 3rd ed.-McGraw-Hill Comp.-2011-350 p.
43. Perman SM, Goyal M, Gaieski DF. Initial Emergency Department Diagnosis and Management of Adult Patients with Severe Sepsis and Septic Shock. *Scand J Trauma ResuscEmerg Med.* 2012 Jun 27;20(1):41.
44. Phillip R. et al Surviving Sepsis Campaing: International guidelines for management of sever sepsis and septic shok: 2008. *Crit Care Med* 2008.
45. Puskarich MA. Emergency management of severe sepsis and septic shock. *CurrOpinCrit Care.* 2012 Aug;18(4):295-300.
46. Rivers EP, Katranji M, Jaehne KA, Brown S, AbouDagher G, Cannon C, Coba V. Early interventions in severe sepsis and septic shock: a review of the evidence one decade later. *Minerva Anesthesiol.* 2012 Jun;78(6):712-24.
47. Ronsmans C, Vanneste AM, Chakraborty J, Van Ginneken J. A comparison of three verbal autopsy methods to ascertain levels and causes of maternal deaths in Matlab, Bangladesh. *Int J Epidemiol.* 1998 Aug;27(4):660-6.
48. Ruokonen E., Hovilehto S., Loisa P., Perttilä J, Pettilä V, Puurunen M, Rintala E, Uusaro A. Update on current care guidelines. Treatment of severe sepsis in adults // *Duodecim.* – 2009 -125(21) – P. 2402-3.
49. Sepsis following Pregnancy. Green-top Guideline No. 64b 1st edition April 2012.
50. Smaill F., Hofmeyr G.J. Antibiotic prophylaxis for cesarean section // *The Cochrane Database of Systematic Reviews* - 2007 - Issue 1.
51. SOGC clinical practice guideline Antibiotic Prophylaxis in Obstetric Procedures No. 247, September 2010.
52. Sprung C.L., Goodman S., Weiss Y.G. Steroid therapy of septic shock. *Crit Care NursClin North Am.* 2011 Mar;23(1):171-80.

53. Sriskandan S. Severe peripartum sepsis. *J R Coll Physicians Edinb.* 2011 Dec;41(4):339-46.

54. *Textbook of critical care- 6th-ed./J. L. Vincent [et al.]-Elsevier Saunders.- 2011-1475 p.*

55. Vasu T.S., Cavallazzi R., Hirani A., Kaplan G., Leiby B., Marik P.E. Norepinephrine or Dopamine for Septic Shock: A Systematic Review of Randomized Clinical Trials. *J Intensive Care Med.* 2011 Mar 24.

56. Warren ML, Ruppert SD. Management of a patient with severe sepsis. *Crit CareNurs Q.* 2012 Apr-Jun;35(2):134-43.

57. Избранные вопросы перинатологии/ под ред.проф. Р.И. Надишаускене.- Каунас, 2012.- С.163-170.

58. Интенсивная терапия: национальное руководство: в 2 т./под. ред. Б.Р. Гельфанда, А.И. Салтанова.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.-Т. I - 960 с., Т. II – 784 с.

59. Клинические акушерские протоколы. Проект «Мать и дитя», издание 3-е переработанное и дополненное, Москва, 2009. - С.131-137

60. Начальная терапия сепсиса и септического шока в акушерстве. Клинические рекомендации/ Шифман Е.М., Куликов А.В., Заболотских И.Б., Беломестнов С.Р. – Екатеринбург. – 2013. – 21 с.

61. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 12.11.2012 г. № 572н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)».

62. Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы СанПиН 2.1.3.2630-10 «Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность». Утверждены Постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 8 мая 2010 г. № 58. Зарегистрировано в Минюсте РФ 9 августа 2010 г. № 18094.

63. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение: Практическое руководство/под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда. 2-е изд. доп. и перераб.- М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2011.- 352 с.