



**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

06 ФЕВ 2017

№ 15-4/10/2-728

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) «Септические осложнения 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 акушерских, гинекологических и хирургических стационаров и амбулаторно-поликлинических подразделений при организации медицинской помощи, а также для использования в учебном процессе.

Письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации от 27 мая 2015 года № 15-4/10/2-2469 о направлении клинических рекомендаций (протокола лечения) «Гнойно-воспалительные заболевания и сепсис в акушерстве» считать недействительным.

Приложение: на 59 л. в 1 экз.

Т.В. Яковлева

Утверждено
Президент Российского общества
акушеров-гинекологов

[Handwritten signature]
В.Н. Серов



2017 г.

Согласовано

Главный внештатный специалист
Министерства здравоохранения
Российской Федерации по аку-
шерству и гинекологии

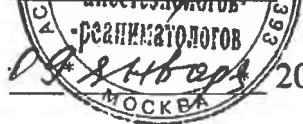
академик РАН

[Handwritten signature]
П.В. Адамян



Утверждено
Президент общества Акушерских
анестезиологов-реаниматологов

[Handwritten signature]
д.м.н., профессор
И.М. Шифман



2017 г.

СЕПТИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ В АКУШЕРСТВЕ

Клинические рекомендации (протокол лечения)

Коллектив авторов:

Адамян Лейла Владимировна – академик РАН, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России; руководитель отделения оперативной гинекологии ФГБУ НЦ АГиП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России; заведующая кафедрой репродуктивной медицины и хирургии ФПДО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России; главный внештатный специалист Минздрава России по акушерству и гинекологии; вице-президент Российского общества акушеров-гинекологов (г. Москва).

Артымук Наталья Владимировна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный специалист Минздрава России по акушерству и гинекологии в Сибирском федеральном округе, член Правления Российского общества акушеров-гинекологов, президент Кемеровской региональной организации «Ассоциация акушеров-гинекологов» (г. Кемерово).

Белокриницкая Татьяна Евгеньевна – д.м.н., профессор, заслуженный врач Российской Федерации, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета, ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Читинская Государственная медицинская академия» Минздрава России, член Правления Российского общества акушеров-гинекологов, президент Краевой общественной организации «Забайкальское общество акушеров-гинекологов» (г. Чита).

Гельфанд Борис Романович – д.м.н., профессор, заслуженный врач Российской Федерации, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФДПО, Директор НИИ клинической хирургии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Президент Российской ассоциация специалистов по хирургическим инфекциям (г. Москва).

Куликов Александр Вениаминович – д.м.н., профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ПП ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Екатеринбург).

Кан Наталья Енкиновна – д.м.н., заведующая акушерским отделением ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. Академика В.И.Кулакова» Минздрава России, профессор кафедры акушерства и гинекологии ИПО ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, член Правления Российского общества акушеров гинекологов (г.Москва).

Проценко Денис Николаевич – к.м.н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный врач ГБУЗ г. Москвы «Городской клинической больницы им. С.С. Юдина ДЗМ», главный специалист по анестезиологии – реаниматологии г. Москвы (Москва).

Пырегов Алексей Викторович – д.м.н., руководитель отделения анестезиологии и реанимации ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России (г. Москва).

Серов Владимир Николаевич – президент Российского общества акушеров гинекологов, академик РАН, профессор (г.Москва).

Тютюнник Виктор Леонидович – д.м.н., заведующий первым акушерским физиологическим отделением ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова», профессор кафедры акушерства и гинекологии ИПО ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Минздрава России, член Правления Российского общества акушеров гинекологов (г. Москва).

Филиппов Олег Семёнович – д.м.н., профессор, заместитель директора Департамента медицинской помощи детям и службы родовспоможения Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры акушерства и гинекологии ИПО ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва).

Шифман Ефим Муневич – д.м.н., профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, президент Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов, заслуженный врач Республики Карелия, эксперт по анестезиологии и реаниматологии Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения (г. Москва).

Рецензенты:

Яковлев С.В. – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России; профессор кафедры госпитальной терапии №2 лечебного факультета, Президент межрегиональной общественной организации «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов».

ОГЛАВЛЕНИЕ

Раздел	Стр.
Ключевые слова	5
Список сокращений	5
Введение	6
Ссылки на соответствующий порядок оказания медицинской помощи	6
Коды по МКБ-10	7
Виды, формы, условия оказания медицинской помощи пациенту с данным заболеванием или состоянием	7
Факторы риска развития сепсиса во время беременности и после родов	8
Профилактика послеродовых гнойно-воспалительных заболеваний	11
Показания для проведения антибиотикопрофилактики	12
Антибактериальная терапия	15
Термины и определения	
Сепсис и септический шок	16
Клиника, классификация и методы диагностики	20
Хориоамнионит	20
Послеродовый эндометрит	21
Акушерский перитонит	24
Алгоритм диагностики сепсиса (SSC – Surviving Sepsis Campaign)	27
Методы лечения	28
Хориоамнионит	28
Общие принципы терапии послеродового эндометрита	28
Лечение перитонита	30
Начальная терапия сепсиса и септического шока	31
Вазопрессоры и инотропные препараты	39
Цели, достигаемые оптимально в первые 6 ч	40
Дальнейшая поддерживающая терапия	40
Критерии (индикаторы) оценки качества медицинской помощи, оказанной пациентке с сепсисом и септическим шоком	46
Приложение 1. Выбор антибактериального препарата в зависимости от возбудителя	47
Приложение 2. Дозы внутривенных антибиотиков для эмпирической терапии сепсиса	49
Приложение 3. Стратификация риска применения антибактериальных и антифунгицидных средств при беременности	51
Приложение 4. Выбор антибиотика и ограничения при беременности	52
Приложение 5. Уровни доказательств и рекомендаций (GRADE-system – система градации и оценки качества рекомендаций)	53
Список литературы	54

Ключевые слова

- хориоамнионит;
- послеродовый эндометрит;
- акушерский перитонит;
- сепсис;
- септический шок.

Список сокращений

- АД – артериальное давление
ГВЗ – гнойно-воспалительные заболевания
ДИОПВ – дородовое излитие околоплодных вод
ЖЕЛ – жизненная емкость легких
КТГ – кардиотокография
КФ – клубочковая фильтрация
МС – материнская смертность
НСПВ – нестероидные противовоспалительные препараты
ПРПО – преждевременный разрыв плодных оболочек
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
GCP – good clinical point
MRSA – methicillin-resistant Staphylococcus aureus
PCT – прокальцитониновый тест
RCOG – Royal College of Obstetricians and Gynecologists
WHO – World Health Organization

Введение

В настоящее время в мире инфекции стоят на четвертом месте в структуре материнской смертности и составляют 11%, а в развивающихся странах септический шок, связанный с септическим абортom и послеродовым эндометритом по-прежнему занимает одно из ведущих мест, несмотря на значительный прогресс в профилактике и лечении гнойно-септических осложнений в акушерстве. Во всех странах отмечается рост случаев сепсиса и его лечение сопровождается серьезными затратами при сохраняющейся высокой летальности [1-13].

В России материнская смертность (МС), связанная с сепсисом во время родов и в послеродовом периоде в общей структуре МС достигает 3,6 % и только данная патология дает максимальное количество неблагоприятных исходов в сроке беременности до 22 недель [14].

По данным зарубежной статистики, частота тяжелого сепсиса с летальными исходами увеличивается на 10% в год, при этом основными факторами риска являются: поздний возраст матери, ожирение, беременность на фоне хронических заболеваний, ВРТ и многоплодная беременность, высокая частота кесаревых сечений (риск выше в 5-20 раз) [15]. Материнская смертность от сепсиса, также имеет тенденцию к росту: в 2003–2005 гг. составила 0,85 случаев на 100 тыс новорожденных; в 2006–2008 гг. – 1,13 случаев на 100 тыс новорожденных [16].

За последние 25 лет уже трижды (1991, 2001 и 2016 гг.) [17-19] поменялось само определение сепсиса и септического шока, каждые четыре года идет обновление международного протокола интенсивной терапии (Surviving Sepsis Campaign Guidelines, 2004, 2008 и 2012 гг.) [20] с участием десятков ведущих организаций и экспертов. Таким образом, актуальность проблемы очевидна и требует от врачей всех специальностей современных знаний по раннему выявлению и своевременной, ранней целенаправленной терапии сепсиса и септического шока в акушерстве.

Ссылки на соответствующий порядок оказания медицинской помощи

- Порядок оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «анестезиология и реаниматология», утвержденный приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. № 919н.

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

Коды по МКБ 10

- A41.9** Септицемия неуточнённая.
- A48.3** Синдром токсического шока.
- 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** Послеродовой 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.

Виды, формы, условия оказания медицинской помощи пациенту с данным заболеванием или состоянием

Вид медицинской помощи: **специализированная медицинская помощь.**

Условия оказания медицинской помощи: **стационарно.**

Форма оказания медицинской помощи, оказывающая наибольшее влияние на тактику ведения больного: **экстренная.**

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ СЕПСИСА ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ И ПОСЛЕ РОДОВ

При оценке риска развития гнойно-септических осложнений, сепсиса и септического шока необходимо учитывать особенности организма беременной женщины.

Несмотря на более благоприятное течение септического шока в акушерстве, необходимо учитывать, что ряд физиологических изменений в организме беременной женщины могут повлиять на диагностику и лечение. Благоприятному исходу способствуют молодой возраст, отсутствие преморбидного фона, локализация очага в полости малого таза, доступность для диагностики и лечения, чувствительность микрофлоры к антибактериальным препаратам широкого спектра действия [3, 21, 22].

С другой стороны, быстрое прогрессирование септического процесса может быть обусловлено снижением активности клеточного звена иммунитета и материнским системным воспалительным ответом (MSIR – maternal systemic inflammatory response), что проявляется изменением соотношения Th1/Th2, большей восприимчивостью к внутриклеточным возбудителям (бактериям, вирусам, паразитам), увеличением количества лейкоцитов, уровня D-димера, дисфункцией эндотелия сосудов, снижением уровня протеина S и активности фибринолиза, ростом уровня провоспалительных цитокинов в родах, наличием воспалительной реакции при осложнениях беременности (преэклампсия, эклампсия, преждевременные роды) [2-11, 22].

Следует помнить о возможности развития кандидозного сепсиса [17].

Основные факторы риска развития сепсиса и септического шока в акушерстве и гинекологии представлены в табл. 1.

Таблица 1

**Основные факторы риска развития сепсиса и септического шока
в акушерстве и гинекологии [3, 4, 10, 23-26].**

Инфекции, связанные с беременностью и / или связанных с беременностью хирургических процедур	Хориоамнионит Послеродовый эндометрит Септический аборт Септический тромбофлебит Послеродовой сепсис Инфекция послеоперационной раны Инфекция после эпизиотомии Некротический фасциит Тазовый абсцесс Инфицирование шва на шейке матки Амниоцентез – септический выкидыш Кордоцентез
Инфекции, не связанные с беременностью, но происходящие чаще во время беременности	Инфекция нижних мочевыводящих путей Пиелонефрит Малярия Листериоз Вирусный гепатит (Е) Пневмония Кокцидиоидомикоз Аспирационная пневмония
Непредвиденные инфекции во время беременности	Внебольничная пневмония Инфекции, связанные с ВИЧ – ВИЧ-ассоциированные инфекции Токсоплазмоз Цитомегалия Желудочно-кишечные инфекции Диссеминированная герпетическая инфекция Внутрибольничная пневмония
Внутрибольничные инфекции	Вентилятор-ассоциированная пневмония Катетер-ассоциированная инфекция мочевыводящих путей Инфекции, связанные с катетеризацией магистральных сосудов Инфекция кожи и мягких тканей, связанные с периферическими внутривенными катетерами; инфицирование операционной раны

Основные возбудители ГВЗ в акушерстве и гинекологии представлены в таблице 2 [6, 9, 12, 27-31].

Таблица 2

Основные возбудители ГВЗ в акушерстве и гинекологии [11, 22, 32-34]

Грам-отрицательные	<p>Escherichia coli Hemophilus influenzae Klebsiella species Enterobacter species Proteus species Pseudomonas species Serratia species</p>
Грам-положительные	<p>Pneumococcus Streptococcus, groups A, B, and D Enterococcus Staphylococcus aureus Listeria monocytogenes</p>
Анаэробы	<p>Bacteroides species Clostridium perfringens Fusobacterium species Peptococcus Peptostreptococcus</p>

Наиболее значимыми факторами риска сепсиса в акушерско-гинекологической практике являются: возраст моложе 20 лет – 2.5 (1.9–3.3), 40 лет и старше 1.8 (1.2–2.6), бесплатная медицинская помощь – 6.5 (4.9–8.5), кесарево сечение – 6.2 (4.9–7.8), большой паритет родов – 4.4 (3.1–6.3), мертворождение – 21.3 (16.3–27.9), задержка продуктов зачатия, преждевременный разрыв плодных оболочек, серкляж, многоплодие, ВИЧ-инфекция, хроническая сердечная и печеночная недостаточности, системная красная волчанка [33, 35]. В последние годы пневмония/инфекции дыхательных путей (особенно грипп H1N1) и инфекции генитального тракта являются наиболее частыми причинами сепсиса – 40% и 24% соответственно [35].

ПРОФИЛАКТИКА ПОСЛЕРОДОВЫХ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

- Диагностика и лечение инфекций мочевыводящих путей; анемии и расстройств питания; сахарного диабета; заболеваний, передаваемых половым путем, и других вагинальных инфекций [36].
- Своевременное лечение при дородовом излитии околоплодных вод [36], ограничение вагинальных исследований при преждевременном разрыве плодных оболочек [36].
- Строгое соблюдение антисептики и стерилизации, обработка рук и передней брюшной стенки. Выбор антисептика для обработки кожи перед кесаревым сечением и способ его применения должен быть основан в первую очередь на клиническом опыте его использования, стоимости и наличии в ЛПУ (условная рекомендация ВОЗ, 2015) [39]. Не найдено убедительных доказательств, чтобы рекомендовать использование одного конкретного антисептического агента для обработки кожи перед кесаревым сечением [40, 41].
- Обработка влагалища раствором антисептика непосредственно перед кесаревым сечением (например, повидон-йодом) [39, 40].
- Применение индивидуальных комплектов и наборов на роды [36].
- Ведение партограммы в родах всем пациенткам и применение активного ведения для предупреждения затяжных родов [36].
- Строгое соблюдение стерильности при вагинальных исследованиях у женщин в родах, при кесаревом сечении и других оперативных вмешательствах; соблюдение стерильности в операционной и родовом зале [36].
- Избегать необоснованной катетеризации мочевого пузыря и проведения необоснованной эпизиотомии [36].
- Профилактическое применение антибиотиков при инвазивных процедурах, длительном безводном периоде [36].
- **В послеродовом периоде:** ранняя выписка – 3-и сутки [37, 38].

Показания для проведения антибиотикопрофилактики

1. Оперативные вмешательства:

- Плановое и экстренное кесарево сечение (сильная рекомендация ВОЗ) [39, 44].

Профилактическое введение антибиотиков должно быть произведено до кожного разреза (оптимально: за 30 минут – 1 час до начала операции), а не интраоперационно после пережатия пуповины (сильная рекомендация ВОЗ) [39, 44]. Это обусловлено тем, что оптимальная концентрация антибиотика в тканях и крови создается при его внутривенном введении между 30 и 60 минутами до разреза кожи [11, 30, 39, 44-53].

Доказано: Одна доза антибиотика широкого спектра действия, назначаемая с целью профилактики, также эффективна, как 3 дозы или назначение препарата 24 часа (уровень 1a). При оперативных вмешательствах длительностью более 3 часов необходимо повторное введение антибиотика (через интервал времени, соответствующий периоду полувыведения лекарственного препарата) [39].

- Для антибиотикопрофилактики при кесаревом сечении должны быть использованы **разовые дозы первого поколения цефалоспоринов или пенициллин** в предпочтение другим классам антибиотиков (условная рекомендация ВОЗ) [39].

или

- Цефалоспорины I-II поколения (цефазолин, цефуроксим) и ингибиторозащищенные аминопенициллины (амоксициллин/клавуланат, амоксициллин/сульбактам, ампициллин/сульбактам) (IA) [44].

или

- пациенткам с аллергией на пенициллины или цефалоспорины в качестве альтернативной схемы допустимо предоперационное введение клиндамицина или эритромицина (IA) [44].

- Ручное отделение плаценты и выделение последа [39, 54] и ручное обследование полости матки [36].

NB! ВОЗ (2015) рекомендует при ручном удалении плаценты введение **одной дозы антибиотиков: ампициллин или цефалоспорины 1-го поколения** [55].

Следует учитывать и другие факторы, которые могут снизить риск инфекции: соблюдение санитарно-гигиенических норм и правил асептики во время выполнения манипуляции; профилактика или лечение анемии у женщины [39].

2. Дородовое излитие околоплодных вод (ДИОПВ) при недоношенной беременности (уровень 1а) (сильная рекомендация) [36, 39, 56].

NB! Антибиотики следует начинать сразу после постановки диагноза ДИОПВ и продолжать до рождения ребенка (в случае задержки родов она может быть ограничена курсом 7–10 дней).

Схемы назначения антибиотиков при ДИОПВ:

– эритромицин или ампициллин *per os* по 0,5 г через 6 ч курс до 10 суток

или

– при выявлении в посевах β -гемолитического стрептококка – пенициллин по 1,5 г в/м каждые 4 часа.

NB! Не использовать амоксициллин + клавулановая кислота из-за повышения риска некротизирующего энтероколита (А-1b) [56].

3. Дородовое излитие околоплодных вод при доношенной беременности при безводном промежутке более 18 часов (уровень 2а) [39].

4. Введение антибиотика в родах пациенткам-носителям стрептококка группы В для предупреждения ранней неонатальной стафилококковой инфекции (уровень 3а) [39, 57].

NB! Рекомендация не касается женщин со стрептококком группы В, обнаруженном в посевах мочи [39].

– При выявлении β -гемолитического стрептококка в микробиологических посевах:

начальная доза 3 г пенициллина в/в, затем по 1,5 г каждые 4 часа до родоразрешения [57]

или

– ампициллин 2 г в/в, а затем по 1 г через 4 часа до окончания родов, или ампициллин 500 мг в/в через 6 часов до родоразрешения [39].

или

– пенициллин G 5 млн. единиц внутривенно каждые 6 часов во время родов [39].

5. Разрывы промежности 3-й и 4-й степени (сильная рекомендация ВОЗ, 2015) [39, 42]. Рекомендуемая продолжительность курса – 5 дней.

НЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ

- Рутинная антибиотикопрофилактика всем женщинам во 2–3 триместрах беременности с целью снижения инфекционной заболеваемости (*кроме пациенток высокого риска инфекционных заболеваний и осложнений в родах*) (сильная рекомендация ВОЗ, 2015) [39].
- Рутинная антибиотикопрофилактика женщинам с преждевременными родами при целых плодных оболочках (сильная рекомендация ВОЗ, 2015) [39].
- Рутинное введение антибиотиков женщинам с преждевременным излитием околоплодных вод при родах в срок или близких к сроку (сильная рекомендация ВОЗ, 2015) [39].
- Рутинное введение антибиотиков женщинам с мекониальными водами (условная рекомендация ВОЗ, 2015) [39].
- Рутинная антибиотикопрофилактика женщинам с эпизиотомией (сильная рекомендация ВОЗ, 2015) [39].
- Рутинная антибиотикопрофилактика женщинам с неосложнёнными влагалищными родами (имеются в виду роды *per vias naturales* при отсутствии каких-либо специфических факторов риска или клинических признаков послеродовой инфекции у матери) (сильная рекомендация ВОЗ, 2015) [39].
- Рутинная антибиотикопрофилактика женщинам с оперативными влагалищными родами (применение вакуум-экстрактора или акушерских щипцов) (условная рекомендация ВОЗ, 2015) [39, 42, 43].

Для антибиотикопрофилактики в акушерстве рекомендуется использовать пенициллины и цефалоспорины I-II поколения *однократно* [39].

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Основанием для применения антибактериальных препаратов в послеродовом (послеоперационном) периоде по лечебным схемам является наличие инфекционного компонента:

- Лихорадка в родах и послеродовом периоде [39, 44, 58].
- Признаки интраамниотического инфекционного процесса [39].
- Соматическая патология с инфекционным компонентом в стадии суб- и декомпенсации.
- Преждевременный разрыв плодного пузыря при недоношенной беременности [39, 56, 58].
- Присутствие облигатных патогенов в отделяемом полового тракта – *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Chlamidia trachomatis* [33, 39, 44, 56, 58].

Термины и определения

Хориоамнионит, или внутриамниальная инфекция – острое воспаление оболочек хориона, как правило, из-за восходящей полимикробной бактериальной инфекции.

Послеродовой эндометрит – это инфекционное воспаление эндометрия (слизистой оболочки матки), возникающее в послеродовом периоде (после рождения ребенка). Чаще всего в воспалительный процесс вовлекается также и миометрий (мышечный слой стенки матки).

Перитонит – в узкой трактовке – (от лат. *peritoneum* – брюшина), воспаление брюшины. В современном понимании – значительно более широкий комплекс патологических процессов, протекающих в просвете брюшной полости, в брюшине, подлежащих тканях (предбрюшинная клетчатка, стенки органов брюшной полости и их просветах), а также на уровне всех жизненно важных органов и систем (системная воспалительная реакция, сепсис, органные и системные дисфункции, шок).

СЕПСИС И СЕПТИЧЕСКИЙ ШОК

Сепсис – ведущая причина смерти от инфекции, особенно при отсутствии своевременной его диагностики и лечения [19].

В 2016 году критерии диагностики сепсиса были пересмотрены Третьим международным консенсусом определений сепсиса и септического шока – Сепсис-3 (The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3), 2016) и в основу положено сочетание инфекционного очага и признаков полиорганной недостаточности вне зависимости от наличия или отсутствия системной воспалительной реакции. Обязательными критериями для диагноза сепсиса являются: очаг инфекции и признаки полиорганной недостаточности [19].

Сепсис – угрожающая жизни органная дисфункция, причиной которой является дисрегуляторный ответ организма на инфекцию [19].

Органная дисфункция – острые изменения в общем количестве баллов по шкале Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA) на ≥ 2 пункта как следствие инфекции. Базовая линия шкалы SOFA (оценки связанной с сепсисом органной недостаточности) может быть приравнена к нулю у пациентов при отсутствии информации о ранее имевшейся у них органной дисфункции. Баллы по шкале SOFA ≥ 2 пунктов связаны с увеличением вероятности внутрибольничной летальности более 10% [19].

NB! Синдром системного воспалительного ответа (ССВО) в настоящее время более не является критерием сепсиса [19], т.к. один из восьми пациентов (12,5%) с тяжелым сепсисом является «ССВО отрицательным» [57].

Подтверждением ССВО является наличие 2 или более симптомов [59]:

1. Температура тела выше 38°C или ниже 36°C.
2. Тахикардия более 90 уд/мин.
3. Тахипноэ более 20 в мин или снижение парциального давления CO₂ <32 мм рт.ст.

Септический шок в настоящее время определяется как разновидность сепсиса, при котором наблюдаемые циркуляторные, клеточные метаболические изменения достаточно выражены для существенного повышения риска смерти [59].

Септический шок – это сепсис, в сочетании с необходимостью проведения терапии вазопрессорами для подъёма АДср ≥ 65 мм рт.ст. и с уровнем лактата > 2 ммоль/л на фоне адекватной инфузионной терапии [59].

Диагностика сепсиса и септического шока должна основываться на четких критериях консенсуса «Сепсис-3» [59].

Критерии сепсиса [59]:

- подозрение на инфекцию или документально подтверждённая инфекция;
- органная дисфункция (оценка два балла и более по шкале SOFA).

Шкала qSOFA (quick Sequential Organ Failure Assessment) – упрощенная шкала SOFA для быстрой оценки на догоспитальном этапе и вне палаты интенсивной терапии (таблица 3).

Таблица 3.

Шкала qSOFA (quick Sequential Organ Failure Assessment)

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

Количество баллов по шкале qSOFA 2 и более – сильный предиктор неблагоприятного исхода и пациентка требует перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии.

NB! В отделении интенсивной терапии должна использоваться шкала SOFA (Sequential Organ Failure Assessment).

Шкала SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)

Шкала SOFA	0	1	2	3	4
Дыхание PaO ₂ /FiO ₂ , мм рт. ст.	Более 400	Менее 400	Менее 300	Менее 200 с респираторной поддержкой	Менее 100 с респираторной поддержкой
Коагуляция Тромбоциты, х 10 ³ /мм ³	Более 150	Менее 150	Менее 100	Менее 50	Менее 20
Печень Билирубин, мкмоль/л	20	20-30	33-101	102-204	>204
Сердечно- сосудистая Гипотензия	АДср более 70 мм рт.ст.	АДср. менее 70 мм рт. ст.	Допамин менее 5, или добутамин (любая доза)	Допамин 5-15, или адреналин <0,1, или норадреналин <0,1	Допамин >15, или адреналин >0,1, или норадреналин >0,1
ЦНС Шкала комы Глазго	15	13-14	10-12	6-9	<6
Почки Креатинин, мг/дл, ммоль/л	Менее 1,2 (110)	1,2-1,9 (110-170)	2,0-3,4 (171-299)	3,5-4,9 (300-440)	Более 4,9 (440)
Диурез				<500 мл/сут	<200 мл/сут

Критерии септического шока [19]:

- персистирующая артериальная гипотензия, требующая применения вазопрессоров для поддержания среднего артериального давления ≥ 65 мм рт. ст.
- уровень лактата > 2 ммоль/л, несмотря на адекватную инфузионную терапию.

При наличии этих критериев вероятность внутрибольничной смерти превышает 40%.

Поскольку согласно критериям СЕПСИС-3 «Сепсис – это жизнеугрожающая органная дисфункция, вызванная нарушением регуляции реакции организма на инфекцию» критерий «тяжелый сепсис» является излишним [19].



Рис. 1. Алгоритм диагностики сепсиса – «Сепсис 3» [19].

Лабораторные и инструментальные исследования при подозрении на сепсис [11]:

1. Посев крови до назначения антибиотиков (АБ) [D].
2. Определение лактата в сыворотке крови [D].
3. Исследования, направленные на поиск источника инфекции [D] (рентгенограмма легких, УЗИ органов брюшной полости, Эхо-КС).
4. Клинический анализ крови, тромбоциты, анализ мочи, коагулограмма, электролиты плазмы.
5. Бактериологическое исследование в зависимости от клиники (лохий, мочи, отделяемого из раны, носоглотки).
6. Биомаркеры (С-реактивный белок, прокальцитонин, пресепсин).

КЛИНИКА, КЛАССИФИКАЦИЯ И МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

ХОРИОАМНИОНИТ

Хориоамнионит наиболее часто встречается при разрыве плодных оболочек. Частота – 1–4% всех родов, при преждевременных родах с преждевременным разрывом плодных оболочек до 40–70%. Хориоамнионит может возникнуть при неповрежденных плодных оболочках, что особенно характерно при наличии в генитальном тракте для *Ureaplasma* и *Mycoplasma hominis* (до 70%). Гематогенный путь заражения реализуется редко (*Listeria monocytogenes*). Среди возбудителей могут встречаться и другие бактерии, грибы и вирусы. Хориоамнионит приводит к 2–3-х кратному увеличению риска кесарева сечения и 2-4-х кратному увеличению риска эндомиометрита, раневой инфекции, тазового абсцесса, карбункула и послеродового кровотечения [25, 60-62]; у 5–10% женщин развивается бактериемия [60].

Осложнения новорожденного при хориоамнионите у матери: неонатальный сепсис и пневмонии [63]. Неонатальная смертность составляет 1-4% у доношенных младенцев и 10% при преждевременных родах [60].

Таблица 5

Факторы риска развития хориоамнионита [61, 62]

Фактор риска	Относительный риск
Длительный безводный период (в том числе преждевременный разрыв плодных оболочек)	
≥ 12 часов	5,8
> 18 часов	6,9
Продолжительность родов	
Второй период > 2 часа	3,7
Активные роды > 12 часов	4,0
≥ 3 влагалищных исследований в родах при разрыве плодных оболочек	от 2 до 5
Колонизация стрептококка группы В	от 1,7 до 7,2
Бактериальный вагиноз	1,7
Употребление алкоголя и курение	7,9
Мекониальная амниотическая жидкость	1,4-2,3
Внутриматочный мониторинг плода	2,0

Клинические признаки и симптомы хориоамнионита [61, 62]:

- Лихорадка у матери (температура в родах $>37,8^{\circ}\text{C}$) – наиболее часто наблюдаемый признак.
- Тахикардия у матери (>120 уд/мин).
- Тахикардия у плода (>160 – 180 уд/мин).
- Гнойные или зловонные околоплодные воды или выделения из влагалища.
- Болезненность матки.
- Лейкоцитоз у матери (в крови >15.000 – 18.000 лейкоцитов/мкл).

Обследование беременных с хориоамнионитом может не выявить никаких признаков или симптомов инфекции, наоборот, у беременной женщины с хориоамнионитом может наблюдаться артериальная гипотония, обильное потоотделение, и/или холодная или липкая кожа, что свидетельствует о развитии полиорганной недостаточности.

Основное лабораторное исследование (помимо прочих) при преждевременных родах или преждевременном разрыве плодных оболочек – бакпосев амниотической жидкости и материнской крови.

ПОСЛЕРОДОВЫЙ ЭНДОМЕТРИТ

Критерии диагноза послеродового эндометрита

Основные симптомы (для постановки диагноза достаточно наличие 2 симптомов [64]):

- Повышение температуры тела (38°C и выше) [25, 64, 65, 66].
- Тазовая боль [64] или болезненная матка при пальпации [25, 65, 66].
- Выделения из половых путей с необычным/неприятным запахом [25, 64, 65, 66].
- Гнойные выделения из влагалища [25, 64, 65, 66].
- Субинволюция матки [43, 65] – задержка в темпах уменьшения размеров матки < 2 см/сутки в течение первых 8 дней [25, 64].

Дополнительные симптомы

- Возможно умеренное кровотечение из половых путей [25, 65].
- Недомогание, снижение аппетита, озноб, головная боль [25, 43, 64, 65].

По клинической картине различают 3 формы послеродового эндометрита [43]:

Классическая форма – на 1–5-е сутки после родов возникают:

- повышение температуры тела более 38°C;
- озноб;
- появление гнойных выделений из влагалища с неприятным запахом;
- болезненность внизу живота, особенно при пальпации (ощупывании) матки врачом;
- слабость, головные боли;
- сухость кожных покровов;
- повышение частоты сердечных сокращений (выше 100 ударов в минуту).

Абортивная форма – проявляется на 2–4-е сутки после родов. Начинают развиваться симптомы, характерные для классической формы послеродового эндометрита, однако при начале лечения они быстро исчезают и состояние женщины улучшается.

Стертая форма – возникает в более позднем периоде, на 5–7-е сутки после родов. Чаще всего имеет волнообразное течение – за периодом «болезни» следует период «улучшения», сменяющийся новым обострением заболевания. Для этой формы характерно:

- незначительное повышение температуры тела (менее 38°C);
- отсутствие озноба;
- нормальное самочувствие женщины (нет слабости, головных болей);
- боли внизу живота незначительные.

Отдельно выделяют **эндометрит после кесарева сечения**, который, как правило, протекает гораздо тяжелее, чем послеродовой эндометрит. К синдромам классической формы заболевания присоединяются:

- вздутие живота;
- отсутствие стула и отхождения газов;
- снижение количества выделяемой мочи за сутки.

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

NB! Температура тела до 38°C 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 [11, 22, 44, 67].

При субфебрильной температуре до 37,5°C в течение более 24 часов со 2-х суток послеродового периода при отсутствии клинических признаков эндометрита показано [11, 22, 58]:

- 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!

АКУШЕРСКИЙ ПЕРИТОНИТ

Принятая в Российской Федерации классификация перитонита [68] приведена в табл. 6.

Таблица 6

Классификация перитонита

Классификация	Комментарии и дополнения
Этиологическая характеристика	
Первичный	Результат первичного инфицирования брюшной полости при общих инфекционных процессах, спонтанный перитонит у детей, туберкулезный перитонит и т.п., характерны моноинфекция или специфическая инфекция
Вторичный	Результат вторичного инфицирования брюшины, травм или операций на органах брюшной полости как осложнения заболеваний, характерна полимикробная эндогенная микрофлора. Стартовая антибактериальная терапия назначается в соответствии с источником (см. приложения). Мониторинг микрофлоры и ее чувствительности – по клиническим показаниям (признаки анаэробной микрофлоры, отсутствие клинического эффекта, трансформация вторичного перитонита в третичный).
Третичный	Нозокомиальная трансформация первичного или вторичного перитонита после устранения первичного очага и смена микрофлоры на нозокомиальную. Характерно появление новых источников инфекции в процессе лечения (бактериальная транслокация из просвета кишечника, инфицирование предбрюшинной клетчатки, несостоятельность швов, острые перфорации и т.п.). Типична хронизация воспалительного процесса, стертость клинических проявлений и упорное вялое течение, ослабленная реактивность пациента и преобладание оппортунистической полирезистентной «госпитальной» микрофлоры. Стартовая антибактериальная терапия назначается в соответствии с принципами лечения третичного перитонита. Мониторинг микрофлоры и ее чувствительности к антибиотикам целесообразен у всех больных.

Распространённость	
Местный – отграниченный – неотграниченный	До 2-х анатомических областей
Распространенный	Свыше 2-х анатомических областей
Характеристика экссудата:	по форме воспаления: – серозный, – серознофибринозный, – фибринозногнойный, – гнойный; по характеру примеси: – желчный, – ферментативный (панкреатогенный), – геморрагический, – каловый, – асцит (асцитперитонит) и др.
Фазы течения:	
Отсутствие сепсиса	Реактивная
Сепсис	Токсическая
Тяжелый сепсис (в настоящее время не выделяется) [19]	Терминальная
Септический (инфекционно-токсический) шок	Не выделялась (ранее – неоперабельное состояние)
Осложнения: внутрибрюшная раневая инфекция инфекция верхних и нижних дыхательных путей (трахеобронхит, нозокомиальная пневмония), ангиогенная инфекция, уроинфекция	

Перитонит после кесарева сечения (3 варианта развития) [43]

1. Ранний (инфицирование брюшной полости во время операции: хориоамнионит, длительный безводный период) на 1–2 сутки, герметичность швов сохранена.
2. Перитонит вследствие нарушения микроциркуляции в сосудах кишечника при эндометрите, стойкий парез кишечника, на 3–4 сутки.
3. Акушерский перитонит вследствие неполноценности рубца на матке при его гнойном расплавлении, на 4–9 сутки.

Клиническая характеристика фаз течения перитонита [68]:

Реактивная фаза:

- Характерны местные признаки, проявляющиеся интенсивным болевым синдромом, защитным напряжением мышц передней брюшной стенки.
- Рвота, возбуждение, тахикардия (до 100–120 в мин), незначительное повышение АД, тахипноэ (24–28 в мин).
- Повышение температуры тела в пределах 38°C.
- Умеренный лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево.

Токсическая фаза:

- Местные проявления перитонита уходят на второй план и начинают превалировать признаки общей тяжелой интоксикации.
- Появляются заостренные черты лица, «блестящие» глаза, бледность кожных покровов, эйфория.
- Возрастает тахикардия (120 и выше в мин), несколько снижается АД, прогрессирует рвота застойным содержимым.
- Температура тела приобретает гектический характер.
- Отмечается высокий лейкоцитоз, токсическая зернистость нейтрофилов, значительный сдвиг формулы влево.
- Боль приобретает разлитой характер без четкой локализации.
- Напряжение мышц передней брюшной стенки ослабевает.

Терминальная фаза (полиорганной недостаточности):

- При перитоните, длительностью свыше 48 часов.
- Прогрессирование перитонеального сепсиса со всеми его патофизиологическими и клиническими проявлениями.

Алгоритм диагностики сепсиса (SSC – Surviving Sepsis Campaign) [69]

1. Диагностика и лечение инфекции. Врачи должны знать признаки и симптомы инфекции, чтобы обеспечить раннюю диагностику инфекционного осложнения.
У пациентов с наличием инфекции, лечение должно начинаться как можно раньше, необходимо исследовать кровь и другие культуры для выявления возбудителя. Применяются антибактериальные препараты и одновременно проводится лабораторная оценка связанной с инфекцией органной дисфункции.
2. Скрининг органной дисфункции и лечение сепсиса (ранее – тяжелый сепсис). Необходимо использовать шкалы qSOFA, SOFA для оценки органной дисфункции. Пациенты с органной дисфункцией требуют исследования гемокультуры и назначения антибиотиков широкого спектра действия.
3. Идентификация и лечение артериальной гипотонии. У пациентов, у которых есть инфекция и артериальная гипотензия или уровень лактата, более чем или равно 2 ммоль/л, необходимо начать инфузию кристаллоидов 30 мл/кг с переоценкой ответа на объем и перфузии ткани. Шестичасовые мероприятия и цели лечения должны быть выполнены. Сепсис 3 вводит qSOFA как инструмент для идентификации пациентов из-за опасности сепсиса с более высоким риском стационарной смерти или продленного нахождения в ОРИТ.

NB! У пациенток с инфекционным очагом необходимо оценивать признаки полиорганной недостаточности, а у пациенток с признаками полиорганной недостаточности необходимо оценивать явную или подозреваемую инфекцию. Это служит основой ранней диагностики и максимально раннего начала лечения сепсиса врачами всех специальностей.

Диагностика и оценка степени тяжести полиорганной недостаточности при сепсисе и септическом шоке должна проводиться по шкале SOFA (уровень 1B) [19, 69].

В качестве дополнительных критериев постановки диагноза могут использоваться **С-реактивный белок, прокальцитонин, пресепсин**. Эти биомаркеры имеют относительную диагностическую ценность в отношении генерализации бактериальной инфекции и указывают на наличие критического состояния. Нормализация уровня прокальцитонина может служить одним из критериев отмены антибактериальной терапии (уровень 2C) [19, 20, 70, 71].

МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

ХОРИОАМНИОНИТ

Антибактериальная терапия хориоамнионита в значительной степени будет зависеть от выявленного возбудителя, но эмпирически рекомендовано применять ампициллин, ампициллин/сульбактам, гентамицин, клиндамицин. [72].

Немедленное интранатальное использование антибиотиков широкого спектра действия значительно снижает осложнения хориоамнионита у матери и плода. Так, при интранатальном лечении антибиотиками частота неонатального сепсиса снижается на 80% [61].

Общие принципы терапии послеродового 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.

Принципы лечения септических заболеваний [20]:

- Санация очага инфекции (удаление под гистероскопическим контролем некротизированных децидуальных тканей, остатков плацентарной ткани, при осложненных формах – гистерэктомия).
- Инфузия кристаллоидов, при неэффективности – подключение вазопрессоров и инотропных препаратов.
- Применение антибактериальных препаратов широкого спектра действия.
- Адьювантная терапия (ИВЛ, трансфузионная терапия, почечная заместительная терапия, нутритивная поддержка и т.д.).

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.

Амоксициллин/клавуланат	1,2 г × 3 р/сут в/в
Ампициллин/сульбактам	1,5 г × 3–4 р/сут в/в
Амоксициллин/сульбактам)	1,5 г × 3 р/сут в/в
Цефоперазон/сульбактам	2–4 г × 2 р/сут в/в

Цефтриаксон	1–2 г × 1 р/сут в/в	} + Метронидазол 500мг×3р/сут в/в
Цефотаксим	1–2 г × 3 р/сут в/в	
Цефепим	1–2 г × 2 р/сут в/в	
Ципрофлоксацин	400 мг 2 р/сут в/в	

Альтернативная терапия:

Имипенем/циластатин	500 мг × 3–4 р/сут в/в
Меропенем	1 г × 3р/сут в/в
Пиперациллина тазобактам	4,5 г × 4 р/сут в/в.

* **Примечание.** Дозы внутривенных антибиотиков для эмпирической терапии сепсиса приведены в Приложении 2.

NB! Антибактериальная терапия считается эффективной, если основные симптомы заболевания исчезают в течение 48–72 часов [22, 36, 47].

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 24–48 часов [22, 47, 73].

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

При осложненных формах послеродовых септических заболеваний показан перевод родильниц на 3 уровень оказания медицинской помощи.

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 3 группы!**), возможно проведение органосберегающих операций с наложением вторичных швов на матку.

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

ЛЕЧЕНИЕ ПЕРИТОНИТА [43, 58, 68]

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 культю влагалища.**

Прогноз благоприятный при своевременной диагностике и комплексной интенсивной терапии.

НАЧАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ СЕПСИСА И СЕПТИЧЕСКОГО ШОКА

При лечении сепсиса и септического шока должен использоваться принцип *«ранней целенаправленной терапии» (early goal-directed therapy (EGDT))*, определяющей цели терапии, которые должны быть достигнуты за определенный промежуток времени [74-78].

Интенсивная терапия должна начинаться до поступления пациентки в палату интенсивной терапии.

Ранняя целенаправленная терапия включает:

- Санация очага инфекции.
- Инфузия кристаллоидов, при неэффективности подключение вазопрессоров и инотропных препаратов.
- Применение антибактериальных препаратов широкого спектра действия.
- Адьювантная терапия (ИВЛ, трансфузионная терапия, почечная заместительная терапия, нутритивная поддержка и т.д.).

Санация очага инфекции должна быть проведена в первые 6-12 ч после диагностики сепсиса и септического шока.

Необходимо как можно раньше (оптимально – в первые 6–12 ч) решить главный вопрос в лечении сепсиса и септического шока: своевременная и адекватная санация очага инфекции [20], независимо от того связан ли он с маткой или нет. При этом вопрос о необходимости удаления матки должен стоять постоянно, поскольку велика вероятность и вторичного инфицирования и существуют объективные трудности: ни бимануальное исследование, ни данные УЗИ матки часто не дают необходимой информации. Именно в данной ситуации *особенно важно как можно раньше оценить системные проявления инфекционного процесса и выявить признаки полиорганной недостаточности.*

Следует помнить, что в 40% случаев очаг инфекции не является очевидным, т.е. его можно только предполагать. При решении вопроса об удалении матки или другого оперативного вмешательства необходимо учитывать, что признаков «классического» эндометрита может и не быть. Очень часто в клинической картине преобладают системные проявления, в виде нарастания симптомов полиорганной недостаточности. Недооценка этого фактора и служит причиной задержки с санацией очага инфекции,

как основного лечебного мероприятия, определяющего выживаемость пациентки.

Раннее выявление признаков системного поражения и манифестации полиорганной недостаточности является ключевым моментом для решения вопроса об оперативном вмешательстве и радикальной санации очага инфекции в акушерстве и гинекологии!



Рис.2. Алгоритм определения тактики санации очага (гистерэктомии) [75].

Когда необходимо решить вопрос об удалении матки [75]:

- Помимо матки не выявлено других очагов инфекции, обуславливающих тяжесть состояния и нарастание симптомов ПОН.
- При несоответствии ухудшения клинической картины и симптомов основной патологии («необъясненные» симптомы).
- Появление и прогрессирование признаков полиорганной недостаточности (снижение АД, олигурия, ОПЛ/ОРДС, желтуха, энцефалопатия, ДВС-синдром, тромбоцитопения) и их

прогрессирование.

- Диагностированный хориоамнионит.
- Нарастание воспалительной реакции на фоне интенсивной терапии – неэффективность консервативной терапии.
- Рост уровня биомаркеров (уровень прокальцитонина может повышаться и при других критических состояниях, что в принципе не уменьшает его диагностической ценности).
- Антенатальная гибель плода на фоне инфекционного процесса любой локализации.

Когда необходимо решить вопрос о сохранении матки [75]:

- Верифицирован и санирован очаг инфекции любой локализации, определяющий тяжесть состояния (менингит, пневмония, отит, флегмоны, абсцессы, синусит, пиелонефрит, панкреонекроз, перитонит и др.) – это может служить показанием для родоразрешения, но не для удаления матки.
- Не прогрессирует полиорганная недостаточность – системные проявления септического процесса.
- 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).
- Не прогрессирует воспалительная реакция - эффективная консервативная терапия.
- Не увеличен прокальцитониновый тест, пресепсин.
- Живой плод.

Решение вопроса о гистерэктомии должно проводиться коллегиально!

В течение первого часа от постановки диагноза сепсис и септический шок обеспечивается [20] (рис.3):

- Венозный доступ.
- Контроль диуреза.
- Лабораторный контроль, взятие проб на бактериологическое исследование. Эффективная, быстрая и высокочувствительная диагностика внутрибольничных инфекций, а также программы предоперационного и догоспитализационного скрининга

с применением современных диагностических методов позволяют правильно поставить диагноз пациенту в течении 1–2 часов, провести комплекс необходимых мер по предотвращению распространения заболевания внутри стационара, избежать ненужного эмпирического лечения антибиотиками широкого спектра, что напрямую отражается на статистике постоперационных осложнений, дней пребывания в стационаре и смертности.

Примечание. Для экспресс-диагностики инфекционных агентов может применяться прибор GeneXpert (производитель Cepheid, США; Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития, регистрационное удостоверение № 2009/0413 от 17.04.2009) который представляет из себя автомат, осуществляющий выделение нуклеиновых кислот, ПЦР в режиме реального времени и детекцию за 1 час по требованию и индивидуально для каждого пациента (картриджная система). Ввиду полной автоматизации и картриджной системы оборудование признано аппаратом «Point of care» и не требует наличия помещений, аккредитованных под ПЦР лабораторию [79-83].

- Начало внутривенной инфузии кристаллоидов (уровень 1В) в объеме до 30 мл/кг (уровень 1С) (табл.7) (при отсутствии эффекта применяются растворы альбумина (уровень 2С).



Рис. 3. Начальная терапия сепсиса, септического шока [20]

Таблица 7

**Характеристика некоторых кристаллоидных растворов
для инфузионной терапии***

Раствор	Содержание в 1000 мл, ммоль/л						Осмолярность, (мОсм)
	Na	K	Ca	Mg	Cl	Носители резервной щелочности	
Плазма крови	136-143	3,5-5	2,38-2,63	0,75-1,1	96-105	–	280-290
Интерстициальная жидкость	145	4	2,5	1	116	–	298
NaCl 0,9%	154	–	–	–	154	–	308
Рингер,	147	4	6	–	155	–	309
Рингер-лактат (Гартмана)	130	4	3	–	109	Лактат 28	273
Рингер-ацетат	131	4	2	1	111	ацетат 30	280
Стерофундин изотонический	140	4	2,5	1	127	малат 5,0, ацетат 24	304
Йноностерил	137	4	1,65	1,25	110	ацетат 3,674	291
Плазма-Лит 148	140	5	–	1,5	98	Малат, ацетат по 27	294

Примечание: * – При наличии могут использоваться и другие кристаллоиды

Ограничение объема инфузии требуется, когда ЦВД увеличивается без гемодинамической стабилизации (АД, ЧСС), а также при поражении легких (пневмония, ОРДС).

NB! Препараты гидроксипропилированного крахмала при сепсисе и септическом шоке противопоказаны (уровень 1B) [20].

Антибактериальная терапия начинается в течение первого часа после постановки диагноза сепсис и септический шок (уровень 1B) [20, 84].

В течение первого часа от постановки диагноза сепсис и септический шок вводятся антибактериальные препараты широкого спектра действия с максимальным охватом потенциального возбудителя (уровень 1B) – эмпирическая терапия (один или комбинация двух препаратов). Оптимально использовать оригинальный препарат. Выбор препарата зависит от спектра действия и предполагаемого очага инфекции (Приложение 2). Каждый час задержки адекватной антибактериальной терапии снижает выживаемость пациенток, а через 36 ч начатая антибактериальная терапия практически не влияет на выживаемость [21, 23, 24].

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

Эмпирическая антибактериальная терапия не должна проводиться более 3–5 суток, далее необходимо ориентироваться на чувствительность микроорганизмов к препаратам. Оценка эффективности антибактериальной терапии проводится ежедневно. Средняя продолжительность антибактериальной терапии составляет 7–10 суток, но может быть продолжена у отдельных пациенток (уровень 2C) [85, 86].

При вирусной этиологии сепсиса и септического шока требуется назначение противовирусных препаратов (уровень 2C) [20].

Эмпирический выбор антимикробной терапии у пациенток с абдоминальной инфекцией с учётом стратификации риска полирезистентных возбудителей и инвазивного кандидоза представлены на рис. 4 и 5.



Рис. 4. Эмпирический выбор антимикробной терапии у пациентов с абдоминальной инфекцией с учётом стратификации риска полирезистентных возбудителей

Обозначения:

БЛРС – бета-лактамазы расширенного спектра; ПРВ – полирезистентные возбудители; ИК – инвазивный кандидоз; MRSA – метициллино-резистентный *Staphylococcus aureus*; ЦС – цефалоспорины; ПИП/ТАЗО – пиперациллин/тазобактам; НФГ ОБ – неферментирующие грамотрицательные бактерии (*Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter spp.*).



Рис. 5. Эмпирический выбор антимикробной терапии у пациентов с абдоминальной инфекцией с учётом стратификации риска полирезистентных возбудителей и инвазивного кандидоза.

Обозначения:

БЛРС – бета-лактамазы расширенного спектра; ПРВ – полирезистентные возбудители; ИК – инвазивный кандидоз; MRSA – метициллинорезистентный *Staphylococcus aureus*; ЦС – цефалоспориин; ПИП/ТАЗО – пиперациллин/тазобактам; НФГОБ – неферментирующие грамотрицательные бактерии (*Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter spp.*).

Примечания:

- ¹ Факторы риска MRSA: высокий уровень MRSA в отделении; назальная колонизация MRSA; лечение фторхинолонами; в/в наркоманы; наличие трофических язв или пролежней; длительное стояние внутрисосудистого катетера.
- ² Ванкомицин клинически неэффективен против MRSA со сниженной чувствительностью к антибиотику – МПК > 1 мкг/мл.
- ³ Цафтазидим, цефепим.
- ⁴ Левофлоксацин, цiproфлоксацин.
- ⁵ Факторы риска *E. faecium*: Предшествующее применение цефалоспоринов; релапаротомии; внутрибрюшные абсцессы.
- ⁶ Распространенность ванкомицинрезистентных энтерококков (VRE) в России не изучена; следует учитывать факторы риска VRE (предшествующее применение ванкомицина; онкогематологический пациент или пациент после трансплантации органа; длительное нахождение в ОРИТ); при наличии любого из факторов риска VRE следует предпочесть линезолид.
- ⁷ Факторы риска карбапенем-устойчивых энтеробактерий: предшествующая терапия карбапенемами; высокий уровень карбапенем-продуцирующих энтеробактерий в отделении; поездка в регион с высоким уровнем карбапенем-продуцирующих энтеробактерий.

Вазопрессоры и инотропные препараты

При отсутствии эффекта от инфузионной терапии 30 мл/кг необходимо подключить вазопрессоры (табл. 8) для целевого значения среднего артериального давления более 65 мм рт.ст. (уровень 1С): препарат первой очереди – норадреналин (уровень 1В), который применяется один или в комбинации с адреналином (уровень 2В) или вазопрессином. Инфузия вазопрессоров начинается с минимальной дозы. Допамин и мезатон не должны использоваться как препараты первой линии для коррекции гемодинамики при септическом шоке (уровень 2С). Задержка с началом введения норадреналина при развитии септического шока в течение 6 часов увеличивает летальность в 3 раза [20, 84, 86].

Таблица 8

Дозы вазопрессоров и инотропных препаратов

Препарат	Доза
Норадреналин	0,1-0,3 мкг/кг/мин
Допамин	1–4 мкг/кг/ мин
	4–20 мкг/кг/мин
Адреналин	1–20 мкг/мин
Фенилэфрин	20–200 мкг/мин
Вазопрессин	0,01–0,03 ЕД/мин
Добутамин	2–20 мкг/кг/мин
Левосимендан	0,05–0,2 мкг/кг/мин

В ситуации, когда после проведения инфузионной терапии 30 мл/кг и введения вазопрессоров и инотропных препаратов не происходит стабилизации гемодинамики, подключают кортикостероиды: только водорастворимый гидрокортизон в/в и только у взрослых в дозе не более 200 мг/сутки (уровень 2С). После болюсного введения 50 мг препарат вводится в виде постоянной внутривенной инфузии для предотвращения колебаний уровня глюкозы. Кортикостероиды должны быть отменены как только прекращается ведение вазопрессоров. Кортикостероиды не должны применяться при отсутствии клиники шока (уровень 1D) [20, 87-90].

При снижении сердечного индекса менее 2,5 л/мин/м² к терапии подключаются инотропные препараты (добутамин, левосимендан) (уровень 1С) [91-97].

Не рекомендуется стремиться увеличить сердечный индекс до супранормальных значений (уровень 1В) [20, 84, 87].

Цели, достигаемые оптимально в первые 6 ч [20]:

- Санация очага инфекции.
- Достижение необходимых параметров гемодинамики, транспорта кислорода и диуреза (уровень 2С):
 - ЦВД: 8–12 мм рт.ст. – за счет инфузионной терапии.
 - САД: ≥ 65 мм рт.ст. – инфузионная терапия + вазопрессоры.
 - Диурез $\geq 0,5$ мл/кг/ч.
 - Насыщение кислорода в центральной вене (S_{CvO_2}) (верхняя полая вена) $\geq 70\%$ или в смешанной венозной крови (S_vO_2) $\geq 65\%$.

Дальнейшая поддерживающая терапия [20]:

- ИВЛ.
- Почечная заместительная терапия.
- Компоненты крови.
- Нутритивная поддержка.
- Седация, аналгезия, миоплегия.
- Профилактика стресс-язв ЖКТ (ингибиторы протонной помпы).
- Тромбопрофилактика.

Не рекомендуется:

- Селективная деконтаминация ЖКТ (нет доказательств эффективности).
- Бикарбонат – введение не рекомендовано при лактат-ацидозе и $pH \geq 7,15$.

Тромбопрофилактика [98]

Для тромбопрофилактики используются препараты гепарина и низкомолекулярного гепарина (табл. 9).

Профилактические дозы препаратов для тромбопрофилактики

Препарат	Профилактические дозы
Нефракционированный гепарин	5000 ЕД подкожно через 8–12 ч
Эноксапарин	20–40 мг 1 раз в сутки
Дальтепарин	2500–5000 МЕ 1–2 раза /сут
Надропарин	0,3–0,6 мл (2850–5700 МЕ) 1 раз /сут
Бемипарин	2500-3500 ЕД п/к
Парнапарин натрия	0,3 (3200 анти -Ха МЕ) – 0,4 мл (4250 анти -Ха МЕ)

Искусственная вентиляция легких

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

Критерии начала респираторной поддержки при тяжелом сепсисе [20, 99-104]**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 (P_aCO_2 менее 25 мм рт.ст.).
4. Тахипноэ более 40 в мин (или 24 при обострении хронического обструктивного заболеваниях легкого) и прогрессирующее увеличение минутного объема вентиляции.
5. Снижение ЖЕЛ менее 10 мл/кг массы тела.

6. Снижение податливости менее 60 мл/см вод.ст.
7. Увеличение сопротивления дыхательных путей более 15 см вод.ст./л/с.
8. Усталость пациента, вовлечение вспомогательных дыхательных мышц.

Терапия выбора

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

Терапия резерва

1. При отсутствии эффекта от изложенного в пп. 1–5 применение инверсного соотношения вдоха к выдоху.
2. При отсутствии эффекта от изложенного в пп. 1–6 ингаляционное введение оксида азота (NO) в дозе 5 ppm.
3. При снижении респираторного индекса менее 70 мм рт.ст. и отсутствии эффекта от изложенного в пп. 1–6 применение экстракорпоральной мембранной оксигенации.

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

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

Принципы безопасной ИВЛ [20]

1. Пиковое давление в дыхательных путях – не более 35 см_{H2O}.
2. Дыхательный объем – не более 6–8 мл/кг массы тела.
3. Частота дыхания и минутный объем вентиляции – минимально необходимые, для поддержания PaCO₂ на уровне 30–40 мм рт. ст.

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

Компоненты крови [20]

- 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.

Седативная терапия, аналгезия, и нервно-мышечная блокада

При проведении седации необходимо придерживаться протокола [105, 106]. В протокол должны быть включены такие критерии, как глубина седации, оцениваемая на основании стандартных шкал.

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

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

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

Почечная заместительная терапия рекомендована при наличии почечной недостаточности, а постоянная гемофильтрация показана для регулирования водного баланса у гемодинамически нестабильных пациентов. В настоящее время оценка степени тяжести почечной дисфункции/недостаточности проводится по шкалам RIFLE (показание для почечной заместительной терапии стадия «F») (табл. 10), AKIN (показание для почечной заместительной терапии стадия «3») (табл. 11), стадия 3 по критериям острого почечного повреждения (KDIGO) (табл. 12). Знание этих критериев особенно важно, т.к. тяжелый сепсис и септический шок в акушерстве в 70–80% случаев протекают с поражением функции почек [107-109].

Таблица 10

Критерии острой почечной недостаточности – RIFLE

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

Таблица 11

**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

Таблица 12

Стадии острого почечного повреждения (KDIGO, 2012)

Стадия	Уровень креатинина в сыворотке крови	Объем выделяемой мочи
1	1,5–1,9 раза выше исходного ИЛИ повышение на $\geq 0,3$ мг/дл ($\geq 26,5$ мкмоль/л)	<0,5 мл/кг/час за 6–12 часов
2	в 2,0–2,9 раза выше исходного	<0,5 мл/кг/час за ≥ 12 часов
3	в 3,0 раза выше исходного или повышение до $\geq 4,0$ мг/дл ($\geq 353,6$ мкмоль/л) или начало заместительной почечной терапии, или у больных < 18 лет, снижение рСКФ до <35 мл/мин/1,73 м ²	<0,3 мл/кг/час за ≥ 24 часа или анурия в течение ≥ 12 часов

КРИТЕРИИ (ИНДИКАТОРЫ) ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ, ОКАЗАННОЙ ПАЦИЕНТКЕ С СЕПСИСОМ И СЕПТИЧЕСКИМ ШОКОМ [110]

Событийные (смысловые, содержательные, процессные) критерии качества:

- Антибиотикопрофилактика при инвазивных процедурах, операциях в акушерстве, осложненных, преждевременных родах.
- Диагностика очага инфекции и/или признаков полиорганной недостаточности.
- Адекватный мониторинг и лабораторный контроль.
- Бактериологическая диагностика.
- Своевременная санация (удаление) очага инфекции.
- Своевременное начало интенсивной терапии (антибактериальной, инфузионной, вазопрессоров и инотропных препаратов).
- Применение методов почечной заместительной терапии при развитии почечной недостаточности.

Временные критерии качества:

- Диагностика и санация очага инфекции в первые 12 часов после развития клинической картины сепсиса, септического шока и полиорганной недостаточности.
- Начало антибактериальной терапии в течение 1 часа при установленном диагнозе сепсис, септический шок.
- Применение вазопрессоров в первый час при диагнозе септический шок.

Результативные критерии качества:

- Санация (удаление) очага инфекции.
- Уменьшение, отсутствие признаков инфекционного процесса.
- Нормализация гемодинамических показателей (АД, ЧСС).
- Нормализация функции почек (отсутствие признаков почечной недостаточности).
- Восстановление сознания.
- Отсутствие признаков ОРДС и/или пневмонии.
- Прекращение ИВЛ.

Выбор антибактериального препарата в зависимости от возбудителя [68]

Семейство			
Enterobacteriaceae	Pseudomonas spp.	Acinetobacter spp.	Stenotrophomonas maltophilia
Ампициллин	Тикарциллин/ клавуланат	Тикарциллин/ клавуланат	Ко-тримоксазол
Ампициллин/ сульбактам	Пиперациллин/ тазобактам	Пиперациллин/ тазобактам	Цефтазидим
Амоксициллин/ клавуланат	Цефтазидим	Цефтазидим	Хлорамфеникол
Тикарциллин/ клавуланат	Цефепим	Цефепим	Левифлоксацин
Пиперациллин/ тазобактам	Цефоперазон	Цефоперазон	Тикарциллин/ клавуланат
Цефазолин	Цефоперазон/ сульбактам	Цефоперазон/ сульбактам	Тигециклин
Цефуросим	Имипенем	Имипенем	
Цефотаксим	Меропенем	Меропенем	
Цефтриаксон	Дорипенем	Дорипенем	
Цефтазидим	Гентамицин	Гентамицин	
Цефепим	Тобрамицин	Тобрамицин	
Цефоперазон	Нетилмицин	Нетилмицин	
Цефоперазон/ сульбактам	Амикацин	Амикацин	
Имипенем	Ципрофлоксацин	Доксициклин	
Меропенем	Левифлоксацин	Тигециклин	
Эртапенем	Полимиксин	Ципрофлоксацин	
Дорипенем		Левифлоксацин	
Тигециклин		Полимиксин	
Гентамицин			
Тобрамицин			
Нетилмицин			
Амикацин			
Ципрофлоксацин			
Левифлоксацин			
Хлорамфеникол			
Полимиксин			
Фосфомицин			
Нитрофурантоин			
Ко-тримоксазол			

Выбор антибактериального препарата в зависимости от возбудителя

Staphylococcus spp.	Enterococcus spp.	S. pneumoniae	Стрептококки групп А, В, С и G
Оксациллин	Ампициллин	Бензилпенициллин	Бензилпенициллин
Эритромицин	Ампициллин/ сульбактам	Ампициллин	Левифлоксацин
Клиндамицин	Амоксициллин/ клавуланат	Цефуроксим	Моксифлоксацин
Левифлоксацин	Имипенем	Цефотаксим	Ванкомицин
Моксифлоксацин	Гентамицин	Цефтриаксон	Эритромицин
Ванкомицин	Стрептомицин	Имипенем	Клиндамицин
Линезолид	Ванкомицин	Меропенем	Тетрациклин
Даптомицин	Тигециклин	Эртапенем	Доксициклин
Тигециклин	Даптомицин	Левифлоксацин	Тигециклин
Ко-тримоксазол	Линезолид	Моксифлоксацин	Хлорамфеникол
Гентамицин	Нитрофурантоин	Эритромицин	Даптомицин
Хлорамфеникол		Клиндамицин	Линезолид
Фузидиевая кислота		Рифампин	Нитрофурантоин
Тетрациклин		Хлорамфеникол	Рифампин
Доксициклин		Тетрациклин	Ко-тримоксазол
Рифампин		Доксициклин	
		Линезолид	
		Ко-тримоксазол	

**Дозы внутривенных антибиотиков
для эмпирической терапии сепсиса [74]**

Цефалоспорины I – III поколения без антисинегнойной активности

Цефазолин	2 г 3–4 раза в сутки
Цефотаксим	2 г 3–4 раза в сутки ¹
Цефтриаксон	2 г 1 раз в сутки ¹

Цефалоспорины III – IV поколения с антисинегнойной активностью

Цефепим	2 г 2–3 раза в сутки ²
Цефтазидим	2 г 3 раза в сутки
Цефоперазон	2–3 г 3 раза в сутки

Карбапенемы

Дорипенем	0,5 г 3 раза в сутки (4-часовая инфузия) ³
Имипенем ⁴	0,5 г 4 раза в сутки или 1 г 3–4 раза в сутки
Меропенем ^{4,5}	0,5 г 3–4 раза в сутки или 1 г 3–4 раза в сутки
Эртапенем	1 г 1 раз в сутки

Комбинации бета-лактамов с ингибиторами бета-лактамаз

Амоксициллин/клавуланат	1,2 г 3–4 раза в сутки
Ампициллин/сульбактам	1,5–3 г 3–4 раза в сутки
Пиперациллин/тазобактам	4,5 г 3–4 раза в сутки
Цефоперазон/сульбактам	2–4 г 2–3 раза в сутки

Аминогликозиды

Амикацин	15–20 мг/кг 1 раз в сутки ⁶
Гентамицин	5–7 мг/кг 1 раз в сутки ⁶
Нетилмицин	6,5 мг/кг 1 раз в сутки

Линкозамиды

Клиндамицин	600 мг 3–4 раза в сутки
Линкомицин	600 мг 3–4 раза в сутки

Фторхинолоны без антисинегнойной активности

Моксифлоксацин	400 мг 1 раз в сутки
Офлоксацин	400 мг 2 раза в сутки
Пефлоксацин	400 мг 2 раза в сутки

Фторхинолоны с антисинегнойной активностью

Левифлоксацин ⁷	500 мг 1 – 2 раза в сутки или 1 г 1 раз в сутки
Ципрофлоксацин	600 мг 2 раза в сутки или 400 мг 3 раза в сутки

Препараты, активные в отношении MRSA

Ванкомицин	1 г 2 раза в сутки ⁸
Даптомицин	4–6 мг/кг 1 раз в сутки ⁹
Линезолид	600 мг 2 раза в сутки
Рифампицин	300–450 мг 2 раза в сутки

Глицилциклины

Тигециклин 100 мг в первое введение, затем 50 мг 2 раза в сутки

Препараты других классов

Ко-тримоксазол 960–1920 мг 2 раза в сутки

Метронидазол 500 мг 3–4 раза в сутки

¹ При стафилококковых инфекциях (MSSA) требуются более высокие дозы.

² На основании фармакодинамического моделирования наиболее надежный эффект прогнозируется при суточной дозе 6 г.

³ Максимально разрешенная доза; может быть недостаточна при выделении слабочувствительных возбудителей (МПК > 2 мкг/мл)

⁴ При инфекциях, вызванных *Enterobacteriaceae*, эффективны в суточной дозе 1,5–2 г, при инфекциях, вызванных *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp., обычно требуются более высокие дозы – 3–4 г в сутки.

⁵ В случае штаммов *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. с низкой чувствительностью суточная доза может быть увеличена до 6 г. Введение препарата в виде продленных (3-часовых) инфузий повышает вероятность достижения эффекта.

⁶ Остаточные концентрации гентамицина и амикацина должны быть соответственно < 1 мкг/мл и < 4 – 5 мкг/мл.

⁷ В случае *P. aeruginosa* суточная доза должна быть 1 г.

⁸ Максимально разрешенная доза; может быть недостаточна в случае MRSA со значения МПК более 1 мкг/мл.

⁹ При инфекциях мягких тканей эффективность документирована в дозе 4 мг/кг, при bacteriemia и/или эндокардите – 6 мг/кг.

**Стратификация риска применения антибактериальных
и антифунгицидных средств при беременности**

Противопоказаны	Применяются с осторожностью	Применение безопасно (возможно)
Доксициклин 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 2-3 триместре) – применение только по жизненным показаниям Кетоконазол – применение только по жизненным показаниям Миконазол – только в 1 триместре Линкомицин Нитрофурантоин Рифампицин – применение только по жизненным показаниям Тейкоплагин Триметоприм Метронидазол (во 2-3 триместре) Имипенем/циластатин – применение только по жизненным показаниям	Меропенем Азитромицин Эритромицин Джозамицин Пенициллины Цефалоспорины

Выбор антибиотика 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 2 и 3 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 табл. 3 в разделе «Противопоказания», в табл. 4 в «Ограничения»)
Пиперациллин-тазобактам (Tazocin), 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.

Уровни доказательств и рекомендаций
Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)
system – система градации и оценки качества рекомендаций

Уровень доказательств по шкале GRADE	Определение	Исследования	Уровень рекомендаций
Высокий	Последующие исследования не изменят нашего доверия к полученным результатам	Рандомизированные исследования и/или их мета-анализ	A
Средний	Последующие исследования, вероятно, изменят наше доверие к результатам	Хорошо проведённые, но имеющие высокий уровень альфа- и бета-ошибки рандомизированные исследования	B
Низкий	Последующие исследования в значительной степени изменят оценку полученных результатов	Обсервационные наблюдения, мнения экспертов	C
Очень низкий	Результаты исследования не носят доверительного характера	Случай-контроль	D

1- **Сильная рекомендация**

2- **Слабая рекомендация**

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Albright CM, Mehta ND, Rouse DJ, Hughes BL. Sepsis in Pregnancy: Identification and Management. *J Perinat Neonatal Nurs.* 2016 Apr-Jun;30(2):95-105.
2. Al-Ostad G, Kezouh A, Spence AR, Abenhaim HA. Incidence and risk factors of sepsis mortality in labor, delivery and after birth: population-based study in the USA. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015 Aug;41(8):1201-6.
3. Buddeberg BS, Aveling W. Puerperal sepsis in the 21st century: progress, new challenges and the situation worldwide. *Postgrad Med J.* 2015 Oct;91(1080):572-8.
4. Chebbo A, Tan S, Kassis C, Tamura L, Carlson RW. Maternal Sepsis and Septic Shock. *Crit Care Clin.* 2016 Jan;32(1):119-35.
5. Eschenbach DA. Treating spontaneous and induced septic abortions. *Obstet Gynecol.* 2015 May;125(5):1042-8.
6. Knowles SJ, O'Sullivan NP, Meenan AM, Hanniffy R, Robson M. Maternal sepsis incidence, aetiology and outcome for mother and fetus: a prospective study. *BJOG.* 2015 Apr;122(5):663-71.
7. Lapinsky SE. Obstetric infections. *Crit Care Clin.* 2013 Jul;29(3):509-20.
8. Mohamed-Ahmed O, Nair M, Acosta C, Kurinczuk JJ, Knight M. Progression from severe sepsis in pregnancy to death: a UK population-based case-control analysis. *BJOG.* 2015 Oct;122(11):1506-15.
9. Netto CM, Whitten M, Shetty N. Postpartum sepsis. *Br J Hosp Med (Lond).* 2015 Aug;76(8):C118-21.
10. Oud L. Pregnancy-associated severe sepsis. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2016 Apr;28(2):73-8
11. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Bacterial Sepsis in Pregnancy/ Green-top Guideline No. 64a April 2012.- 14 p.
12. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller AB, Daniels J, Gülmezoglu AM, Temmerman M, Alkema L. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health.* 2014 Jun;2(6):e323-33.
13. Pacheco LD, Saade GR, Hankins GD. Severe sepsis during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2014 Dec;57(4):827-34.].
14. Материнская смертность в Российской Федерации в 2014 году (методическое письмо)/под ред Е.Н. Байбариной – М.;- 2015- 73 с.
15. Barton JR, Sibai BM Severe sepsis and septic shock in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2012 Sep;120(3):689-706.
16. Cantwell R, Clutton-Brock T, Cooper G, et al; Saving Mothers' Lives: Reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006-2008. The Eighth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. *BJOG.* 2011 Mar;118 Suppl 1:1-203.
17. Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B. et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest.*-1992;101 P.1644–1655
18. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E et al. SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med.* 2003 Apr;31(4):1250-6
19. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016 Feb 23;315(8):801-10.

20. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric Subgroup. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med.* 2013 Feb;39(2):165-228
21. Arulkumaran N, Singer M. Puerperal sepsis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2013 Dec;27(6):893-902.
22. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Bacterial Sepsis following Pregnancy. / Green-top Guideline No. 64b. April 2012.-21 p.
23. Cantwell R, Clutton-Brock T, Cooper G, et al; Saving Mothers' Lives: Reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006-2008. The Eighth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. *BJOG.* 2011 Mar;118 Suppl 1:1-203. doi: 10.1111/j.1471-0528.2010.02847.x.
24. Centre for Maternal and Child Enquiries (CMACE), *BJOG* 2011; 118 (Suppl. 1), 1–203.
25. Bamfo JEAK. Managing the risks of sepsis in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2013 Aug;27(4):583-95.
26. Miller AE, Morgan C, Vyankandondera J. Causes of puerperal and neonatal sepsis in resource-constrained settings and advocacy for an integrated community-based postnatal approach. *Int J Gynaecol Obstet.* 2013 Oct;123(1):10-5.
27. Lucas D.N., Robinson PN, Nel MR. Sepsis in obstetrics and the role of the anaesthetist. *Int J Obstet. Anesth.* 2012 Jan;21(1):56-67.
28. Cordioli RL, Cordioli E, Negrini R, Silva E. Sepsis and pregnancy: do we know how to treat this situation? *Rev Bras Ter Intensiva.* 2013 Oct-Dec;25(4):334-44.
29. 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.
30. National Guideline Centre (UK). Sepsis: Recognition, Assessment and Early Management. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2016 Jul. -50 p.
31. Burke C, Chin EG. Chorioamnionitis at Term: Definition, Diagnosis, and Implications for Practice. *J Perinat Neonatal Nurs.* 2016 Apr-Jun;30(2):106-14.
32. Van Dillen J, Zwart J, Schutte J, van Roosmalen J. Maternal sepsis: epidemiology, etiology and outcome. *Curr Opin Infect Dis.* 2010 Jun;23(3):249-54.
33. Bauer ME, Bateman BT, Bauer ST, Shanks AM, Mhyre JM. Maternal sepsis mortality and morbidity during hospitalization for delivery: temporal trends and independent associations for severe sepsis. *Anesth Analg.* 2013 Oct;117(4):944-50.
34. Mackeen AD, Packard RE, Ota E, Speer L. Antibiotic regimens for postpartum endometritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Feb 2;(2):CD001067. doi: 10.1002/14651858.CD001067.pub3.
35. Acosta CD, Harrison DA, Rowan K, Lucas DN, Kurinczuk JJ, Knight M. Maternal morbidity and mortality from severe sepsis: a national cohort study. *BMJ Open.* 2016 Aug 23;6(8):e012323. doi: 10.1136/bmjopen-2016-012323.
36. Management of Puerperal Sepsis, SLCOG National Guidelines, 2009. P.64-81.
37. 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)».

38. 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.
39. WHO recommendations for prevention and treatment of maternal peripartum infections. 28-th of September 2015; 70 p.
40. Haas DM et al. Vaginal preparation with antiseptic solution before cesarean section for preventing postoperative infections. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014.
41. Hadiati D.R. et al. Skin preparation for preventing infection following caesarean section. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014 Sep 17.]
42. Порядок оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», утвержденный приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 ноября 2012 г. № 572н.
43. Национальное руководство. Акушерство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 1080 с.
44. Кесарево сечение. Показания, методы обезболивания, хирургическая техника, антибиотикопрофилактика, ведение послеоперационного периода. Клинические рекомендации (Протокол) утв. МЗ РФ 27 мая 2014 №15-4\10\2-3185. - Москва, 2014. – 44 с.
45. Clifford V, Daley A. Antibiotic prophylaxis in obstetric and gynaecological procedures: a review. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2012 Oct;52(5):412-9.
46. Gyte GM, Dou L, Vazquez JC. Different classes of antibiotics given to women routinely for preventing infection at caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Nov 17;11:CD008726.
47. Mackeen AD, Packard RE, Ota E, Speer L. Antibiotic regimens for postpartum endometritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Feb 2;2:CD001067.
48. Smaill FM, Grivell RM. Antibiotic prophylaxis versus no prophylaxis for preventing infection after cesarean section. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Oct 28;10:CD007482.
49. SOGC clinical practice guideline. Antibiotic Prophylaxis in Obstetric Procedures. No. 247, September 2010.
50. Thinkhamrop J, Hofmeyr GJ, Adetoro O, Lumbiganon P, Ota E. Antibiotic prophylaxis during the second and third trimester to reduce adverse pregnancy outcomes and morbidity. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Jun 20;6:CD002250.
51. Zhang C, Zhang L, Liu X, Zhang L, Zeng Z, Li L, Liu G, Jiang H. Timing of Antibiotic Prophylaxis in Elective Caesarean Delivery: A Multi-Center Randomized Controlled Trial and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015 Jul 6;10(7):e0129434.
52. Nabhan AF, Allam NE, Hamed Abdel-Aziz Salama M. Routes of administration of antibiotic prophylaxis for preventing infection after caesarean section. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Jun 17; (6):CD011876.
53. Saccone G, Berghella V. Antibiotic prophylaxis for term or near-term premature rupture of membranes: metaanalysis of randomized trials. *Am J Obstet Gynecol.* 2015 May; 212(5):627.e1-9.
54. Chongsomchai C, Lumbiganon P, Laopaiboon M. Prophylactic antibiotics for manual removal of retained placenta in vaginal birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;10:CD004904.
55. WHO recommendations for prevention and treatment of postpartum haemorrhage. Geneva: World Health Organization; 2015 (accessed 14 August 2015).
56. Преждевременные роды. Клинические рекомендации (протокол лечения), утв. МЗ РФ 17.12.2013.- Москва, 2013. - 35 с.

57. SOGC Clinical Practice Guideline. The Prevention of Early-Onset Neonatal Group B Streptococcal Disease No. 298, October 2013. 10 p (Replaces #149, September 2004)
58. Гнойно-воспалительные заболевания и сепсис в акушерстве. Клинические рекомендации (протокол) утв. МЗ РФ 5 июня 2015. - Москва, 2015. – 35 с.
59. Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, et al. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med* 2015;372:1629-38.
60. Fahey JO. Clinical management of intra-amniotic infection and chorioamnionitis: a review of the literature. *J Midwifery Womens Health*. 2008 Jun;53(3):227-35.
61. Tita AT, Andrews WW. Diagnosis and management of clinical chorioamnionitis. *Clin Perinatol*. 2010 Jun;37(2):339-54.
62. Higgins RD, Saade G, Polin RA, Grobman WA, Buhimschi IA, Watterberg K, Silver RM, Raju TN; Chorioamnionitis Workshop Participants.. Evaluation and Management of Women and Newborns With a Maternal Diagnosis of Chorioamnionitis: Summary of a Workshop. *Obstet Gynecol*. 2016 Mar;127(3):426-36.
63. Czikk MJ, McCarthy FP, Murphy KE. Chorioamnionitis: from pathogenesis to treatment. *Clin Microbiol Infect*. 2011 Sep;17(9):1304-11.
64. Global burden of maternal sepsis in the year 2000 Carmen Dolea, Claudia Stein. Evidence and Information for Policy (EIP), World Health Organization, Geneva, July 2003.- 18 p.
65. Karsnitz DB. Puerperal Infections of the Genital Tract: A Clinical Review. *Journal of Midwifery & Women's Health*. 2013 Nov 1;58(6):632-42.
66. Moldenhauer J.S. Puerperal Endometritis. January 2016. www.msdmanuals.com/professional/gynecology-and-obstetrics/postpartum-care-and-associated-disorders/puerperal-endometritis
67. Оказание медицинской помощи при одноплодных родах в затылочном предлежании (без осложнений) и в послеродовом периоде. Клинические рекомендации (протокол), утв Минздравом России от 06.05.2014 г. № 15-4/10/2-3185.
68. Абдоминальная хирургическая инфекция (классификация, диагностика, антимикробная терапия). Российские национальные рекомендации/ под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда, 2011.- Москва – 99 с.
69. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, Angus DC, Rubenfeld GD, Singer M; Sepsis Definitions Task Force. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):775-87
70. Chengfen Y, Tong L, Xinjing G, Zhibo L, Lei X. Accuracy of procalcitonin for diagnosis of sepsis in adults: a Meta-analysis. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2015 Sep;27(9):743-9.
71. Westwood M, Ramaekers B, Whiting P, Tomini F, Joore M, Armstrong N, Ryder S, Stirk L, Severens J, Kleijnen J. Procalcitonin testing to guide antibiotic therapy for the treatment of sepsis in intensive care settings and for suspected bacterial infection in emergency department settings: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess*. 2015 Nov;19(96):v-xxv, 1-236
72. Chapman E, Reveiz L, Illanes E, Bonfill Cosp X. Antibiotic regimens for management of intra-amniotic infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Dec 19;(12):CD010976.
73. Larsen W., David Hager W., Livengood Charles H. and Hoyme Udo. Guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of postoperative infections *John Infect Dis Obstet Gynecol* 2003;11:65–70
74. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение: Практическое руководство/под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда. 2-е изд. Доп. И переп.-М.:ООО»Медицинское информационное агенство», 2011.-352 с.

75. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J et al. Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001 Nov 8;345(19):1368-77
76. Olvera L, Dutra D. Early Recognition and Management of Maternal Sepsis. *Nurs Womens Health.* 2016 Apr-May;20(2):182-96.
77. Nguyen HB, Jaehne AK, Jayaprakash N, Semler MW, Hegab S et al. Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock: insights and comparisons to ProCESS, ProMISe, and ARISE. *Crit Care.* 2016 Jul 1;20(1):160.
78. Jiang LB, Zhang M, Jiang SY, Ma YF. Early goal-directed resuscitation for patients with severe sepsis and septic shock: a meta-analysis and trial sequential analysis. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2016 Mar 5;24:23.
79. Peterson LR, Hacek DM (A.S.C.P.), Robicsek A. Case Study: An MRSA Intervention at Evanston Northwestern Healthcare, printed in *The Joint Commission Journal on Quality and Patient Safety* Volume 33 Number 12, December 2007;
80. Peterson LR. Rapid Diagnosis of Community-Acquired MRSA, printed in *Clinical Updates in Infectious Diseases*, Volume Issue 3, October 2008.
81. Perencevich EN. et al. SHEA Guideline: Raising Standards While Watching the Bottom Line: Making a Business Case for Infection Control, printed in *Infection Control and Hospital Epidemiology*, Volume 28, Number 10, October 2007.
82. Poutanen SM, Simor AE. *CMAJ* 2004;171:51-58; *Tech Coloproctol* (2014) 18:223–232.
83. Antibiotic Resistance Threats in the United States. CDC, 2013. www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/
84. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, Jaeschke R, Mebazaa A, Pinsky MR, Teboul JL, Vincent JL, Rhodes A. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 2014 Dec;40(12):1795-815.
85. Стратегия и тактика применения антимикробных средств в лечебных учреждениях России. Российские национальные рекомендации/под ред. В.С. Савельева, Б.П. Гельфанда, С.В. Яковлева – Москва, 2012 - 94 с.
86. Sartelli M, Weber DG, Ruppé E, Bassetti M, Wright BJ et al. Antimicrobials: a global alliance for optimizing their rational use in intra-abdominal infections (AGORA). *World J Emerg Surg.* 2016 Jul 15;11:33.
87. Avni T, Lador A, Lev S, Leibovici L, Paul M, Grossman A. Vasopressors for the Treatment of Septic Shock: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015 Aug 3;10(8):e0129305.
88. Volbeda M, Wetterslev J, Gluud C, Zijlstra JG et al. Glucocorticosteroids for sepsis: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med.* 2015 Jul;41(7):1220-34.
89. Salluh JI, Póvoa P. Corticosteroids in Severe Sepsis and Septic Shock: A Concise Review. *Shock.* 2016 Jul 21.
90. Annane D. The Role of ACTH and Corticosteroids for Sepsis and Septic Shock: An Update. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2016 Jun 20;7:70.]
91. Pisano A, Monti G, Landoni G. Levosimendan: new indications and evidence for reduction in perioperative mortality? *Curr Opin Anaesthesiol.* 2016 Aug;29(4):454-61.
92. Kakihana Y, Ito T, Nakahara M, Yamaguchi K, Yasuda T. Sepsis-induced myocardial dysfunction: pathophysiology and management. *J Intensive Care.* 2016 Mar 23;4:22.
93. Kanter J, DeBlieux P. Pressors and inotropes. *Emerg Med Clin North Am.* 2014 Nov;32(4):823-34. doi: 10.1016/j.emc.2014.07.006. Epub 2014 Aug 28.

94. Gelinas JP, Russell JA. Vasopressors During Sepsis: Selection and Targets. *Clin Chest Med.* 2016 Jun;37(2):251-62.
95. Jiang LB, Zhang M, Jiang SY, Ma YF. Early goal-directed resuscitation for patients with severe sepsis and septic shock: a meta-analysis and trial sequential analysis. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2016 Mar 5;24:23.
96. Zangrillo A, Putzu A, Monaco F, Oriani A, Frau G et al. Levosimendan reduces mortality in patients with severe sepsis and septic shock: A meta-analysis of randomized trials. *J Crit Care.* 2015 Oct;30(5):908-13.
97. ARISE Investigators; ANZICS Clinical Trials Group, Peake SL, Delaney A, Bailey M, Bellomo R et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med.* 2014 Oct 16;371(16):1496-506.
98. Профилактика венозных тромбозмболических осложнений. Клинические рекомендации (протоколы лечения), утв. МЗ РФ 27 мая 2014. - Москва, 2014. 32с.
99. Zampieri FG, Mazza B. Mechanical Ventilation in Sepsis: A Reappraisal. *Shock.* 2016 Jul 21.
100. Gonzales JN, Lucas R, Verin AD. The Acute Respiratory Distress Syndrome: Mechanisms and Perspective Therapeutic Approaches. *Austin J Vasc Med.* 2015 Jun 4;2(1).
101. Goligher EC, Douflé G, Fan E. Update in Mechanical Ventilation, Sedation, and Outcomes 2014. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015 Jun 15;191(12):1367-73.
102. Kim WY, Hong SB. Sepsis and Acute Respiratory Distress Syndrome: Recent Update. *Tuberc Respir Dis (Seoul).* 2016 Apr;79(2):53-7.
103. Takeuchi M, Tachibana K. Mechanical ventilation for ARDS patients--for a better understanding of the 2012 Surviving Sepsis Campaign Guidelines. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets.* 2015;15(1):41-5.
104. Mårtensson J, Bellomo R. Sepsis-Induced Acute Kidney Injury. *Crit Care Clin.* 2015 Oct;31 (4): 649-60.
105. Baron R, Binder A, Biniek R, Braune S, Buerkle H, Dall P et al. Evidence and consensus based guideline for the management of delirium, analgesia, and sedation in intensive care medicine. Revision 2015 (DAS-Guideline 2015). *Ger Med Sci.* 2015 Nov 12;13:Doc19.
106. Celis-Rodríguez E, Birchenall C, de la Cal MÁ, Castorena Arellano G et al. Clinical practice guidelines for evidence-based management of sedoanalgesia in critically ill adult patients. *Med Intensiva.* 2013 Nov;37(8):519-74.
107. Swaminathan S, Rosner MH, Okusa MD. Emerging therapeutic targets of sepsis-associated acute kidney injury. *Semin Nephrol.* 2015 Jan;35(1):38-54.
108. Alobaidi R, Basu RK, Goldstein SL, Bagshaw SM. Sepsis-associated acute kidney injury. *Semin Nephrol.* 2015 Jan;35(1):2-11.
109. National Clinical Guideline Centre (UK). Acute Kidney Injury: Prevention, Detection and Management Up to the Point of Renal Replacement Therapy [Internet]. London: Royal College of Physicians (UK); 2013 Aug.
110. Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи/ Приказ МЗ РФ № 422 от 07 июля 2015 г.
111. Серов В.Н., Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Долгушина Н.В., Павлович С.В, Коноводова Е.Н., Ломова В.Н., Балущкина А.А. // Послеродовые гнойно-воспалительные заболевания / Учебное пособие. Москва: Центр полиграфических услуг «Радуга», 2014.- 96 с.
112. Серов В.Н., Сухих Г.Т., Баранов И.И., Пырегов А.В., Тютюнник В.Л., Шмаков Р.Г. Неотложные состояния в акушерстве: руководство для врачей (библиотека врача-специалиста). // Москва: «ГОЭТАР-Медиа», 2011.- 783 с.