



**МІНІСТЭРСТВА
АХОВЫ ЗДАРОЎЯ
РЭСПУБЛІКІ БЕЛАРУСЬ**

вул. Мяснікова, 39, 220048, г. Мінск
р/р 3604900000010 у ААТ «ААБ Беларусбанк»
Код 795. Тэл. 222-65-47, факс 222-46-27
e-mail: mzrb@belcmt.by,
minzdrav@mailgov.by

**МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

ул. Мясникова, 39, 220048, г. Минск
р/с 3604900000010 в ОАО «АСБ Беларусбанк»
Код 795. Тел. 222-65-47, факс 222-46-27
e-mail: mzrb@belcmt.by,
minzdrav@mailgov.by

14.07.2010 № 02-2/2259

На № _____

Начальникам управлений
здравоохранения облисполкомов

Председателю комитета по
здравоохранению Мингорисполкома

Руководителям республиканских
организаций здравоохранения,
подчиненных Министерству
здравоохранения Республики Беларусь

Министерство здравоохранения Республики Беларусь направляет для руководства и использования в работе Инструкцию по применению, утвержденную Министерством здравоохранения Республики Беларусь №61-0609 от 11.06.2009 г., «Принципы рациональной терапии внутрибольничной инфекции и бактериального сепсиса».

Поручаем довести Инструкцию до сведения всех врачей подведомственных организаций здравоохранения.

Первый заместитель Министра

В.А.Ходжаев

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
БЕЛАРУСЬ**

**ПРИНЦИПЫ РАЦИОНАЛЬНОЙ
ТЕРАПИИ ВНУТРИБОЛЬНИЧНОЙ ИНФЕКЦИИ И
БАКТЕРИАЛЬНОГО СЕПСИСА
инструкция по применению**

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК:

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

АВТОРЫ:

Карпов И.А. профессор, д.м.н., зав. Кафедрой инфекционных болезней
БГМУ

Горбич Ю.Л., кафедра инфекционных болезней БГМУ

Минск 2009г.

Нозокомиальные инфекции (лат. *nosocomium* – больница, греч. *nosos* – больница, *comio* – ухаживать за больным) – это инфекции, развившиеся у пациента не менее чем через 48 часов после госпитализации, при условии если при поступлении пациента в стационар инфекция не существовала и не находилась в инкубационном периоде; инфекции, явившиеся следствием предыдущей госпитализации, а также инфекционные заболевания медицинских работников, связанные с их профессиональной деятельностью.

Наибольшему риску развития нозокомиальных инфекций подвержены пациенты ОРИТ, у которых частота их развития в 5-10 раз выше по сравнению с пациентами других отделений. Несмотря на существующие различия в частоте нозокомиальных инфекций в зависимости от типа ОРИТ, географического положения, популяции пациентов и существующей практики инфекционного контроля в среднем у 20% пациентов ОРИТ возможно развитие нозокомиальной инфекции.

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

Факторы, способствующие возникновению сепсиса:

1. Агрессивная химиотерапия и лучевая терапия онкологических больных.
2. Широкое применение кортикостероидов и иммуносупрессивных препаратов у пациентов с небактериальными воспалительными заболеваниями и трансплантацией органов.
3. Демографические особенности: увеличение периода высокой вероятности возникновения сепсиса — выхаживание новорожденных с высокой степенью недоношенности, увеличение продолжительности жизни и количества пожилых лиц, онкологических больных и пациентов с нарушенной функцией жизненно важных органов, диабетом, гранулоцитопенией.
4. Расширение использования инвазивных медицинских устройств: хирургических протезов, оборудования дыхательной и ингаляционной терапии, внутрисосудистых и мочевых катетеров, парентерального питания.
5. Бессистемное использование антимикробных препаратов, что создает условия для размножения, колонизации и развития инфекции более агрессивным и резистентным к антибиотикам микроорганизмам.

ЭТИОЛОГИЯ

I. Источники инфекции.

Согласно современным концепциям, сепсис, как правило, представляет собой осложнение тяжелой инфекции различной локализации и гораздо реже самостоятельную нозологическую форму.

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

Учитывая то, что инфекции нижних дыхательных путей занимают лидирующее место в структуре нозокомиальных инфекций (45-50%), следует остановиться на них подробнее.

Среди инфекций нижних дыхательных путей ведущее положение в качестве источника внутрибольничного сепсиса занимает нозокомиальная пневмония – пневмония, развивающаяся у пациента не ранее чем через 48 часов с момента госпитализации при условии исключения инфекций, которые на момент поступления в стационар находились в инкубационном периоде. Особым видом нозокомиальной пневмонии является вентилятор-ассоциированная пневмония (ВАП), развивающаяся у пациентов, находящихся на ИВЛ.

С учетом сроков развития, тяжести течения, наличия или отсутствия факторов риска полирезистентных возбудителей нозокомиальная пневмония подразделяется на:

- раннюю – возникает в течение первых 5 дней с момента госпитализации, вызывается возбудителями, чувствительными к традиционно используемым антимикробным препаратам, имеет более благоприятный прогноз;
- позднюю – развивается не ранее 6 дня госпитализации, характеризуется более высоким риском наличия полирезистентных возбудителей и менее благоприятным прогнозом.

Другими факторами риска нозокомиальной пневмонии, вызванной полирезистентными возбудителями, являются:

- наличие хронических сопутствующих заболеваний;
- антибиотикотерапия в предшествующие 90 дней;
- высокая распространенность резистентности к антимикробным препаратам основных возбудителей во внебольничных условиях или в конкретных отделениях стационаров;
- госпитализация в течение ≥ 2 дней в предшествующие 90 дней;
- пребывание в домах длительного ухода (домах престарелых, инвалидов и др.);
- инфузионная терапия на дому;
- лечение ран в домашних условиях;
- наличие члена семьи с заболеванием, вызванным полирезистентными возбудителями;
- наличие иммунодефицитного состояния и/или иммуносупрессивная терапия.

II. Основные возбудители.

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

Таблица 1.

Этиология внутрибольничного сепсиса в зависимости от локализации первичного очага инфекции

Локализация первичного очага	Вероятные патогенные микроорганизмы
Инфекции кровотока	<i>S. aureus</i> , <i>P.aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> spp., <i>K.pneumoniae</i> , <i>Enterobacter</i> spp.
Средостение	<i>Enterobacteriaceae</i> , анаэробы
Инфекции нижних дыхательных путей	<i>P.aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> spp., <i>E.coli</i> , <i>Proteus</i> spp., <i>S.aureus</i> , <i>K.pneumoniae</i> . Реже – анаэробы, <i>L.pneumophila</i> , респираторно-

	синцитиальный вирус, грибы
Ранняя ВАП	<i>S.pneumoniae</i> , <i>H.influenzae</i> , <i>M.catarrhalis</i> , <i>S.aureus</i>
Поздняя ВАП	<i>P.aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter spp.</i> , <i>Enterobacter spp.</i> , <i>E.coli</i> , <i>S.aureus</i>
Интраабдоминальные инфекции	<i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Entereococcus spp.</i> , <i>B.fragilis</i> , <i>Acinetobacter spp.</i> (перитониты на фоне гемодиализа; абсцессы печени)
Инфекции мочевыводящих путей	<i>E.coli</i> , <i>P.aeruginosa</i> , <i>K.pneumoniae</i> , <i>Acinetobacter spp.</i> , <i>Enterobacter spp.</i> , <i>S.marcescens</i> , <i>Proteus spp.</i> , <i>Entereococcus spp.</i>
Инфекции кожи и мягких тканей	<i>S.aureus</i> , <i>P.aeruginosa</i> , <i>E.coli</i> , <i>K.pneumoniae</i> , <i>Acinetobacter spp.</i> , <i>S.pyogenes</i>
Матка	<i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Streptococcus spp.</i> , <i>Staphylococcus spp.</i> , <i>P.aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter spp.</i> , анаэробы
Менингиты и абсцессы мозга после нейрохирургических вмешательств	<i>P.aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter spp.</i> , <i>S. epidermidis</i> , <i>S. aureus</i>
Остеомиелиты, связанные с внедрением имплантантов	<i>P.aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter spp.</i> , анаэробы
Иммунодефицитные состояния	<i>P.aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter spp.</i> , <i>K.pneumoniae</i> , <i>E.coli</i> , <i>Enterobacter spp.</i> , <i>S.aureus</i> , <i>S. maltophilia</i> , <i>Candida albicans</i>
Новорожденные дети	Стрептококки группы В, <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>L.monocytogenes</i>

Наличие *S. maltophilia* как потенциального возбудителя сепсиса можно ожидать у пациентов с лекарственной иммунодепрессией и больных, находящихся на длительной искусственной вентиляции легких или получающих курсы лучевой терапии. Факторами риска также являются: предшествующая терапия цефалоспоридами IV поколения, наличие у пациента трахеостомы и внутрисосудистых катетеров. Именно поэтому лицам, имеющим перечисленные факторы риска, показана эмпирическая терапия препаратами, спектр активности которых перекрывает *S. maltophilia*.

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

Перестал быть исключением сепсис, вызываемый грибковой флорой. В отделениях, где проводятся операции онкологическим больным, и в отделениях трансплантации часты случаи сепсиса, вызываемого грибковой флорой (обычно *Candida spp.*).

Главными факторами риска грибкового сепсиса выступают (Сидоренко С. В., 2004):

- высокий (> 18 баллов по шкале АРАСНЕ-II) индекс тяжести общего состояния пациентов при их поступлении в хирургический стационар;
- развитие тяжелой почечной дисфункции;
- значительная (> 21 суток) продолжительность пребывания пациента в ОРИТ;
- проведение длительной (продолжительностью более 2 недель) терапии антибиотиками широкого спектра действия;
- назначение в составе комплексной терапии курсов кортикостероидов;
- ведение больных на полном парентеральном питании.

ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Развитие органно-системных повреждений при сепсисе связано, прежде всего, с неконтролируемым распространением из первичного очага инфекционного воспаления провоспалительных медиаторов эндогенного происхождения с последующей активацией под их влиянием макрофагов, нейтрофилов, лимфоцитов и иных клеток в других органах и тканях, с вторичным выделением аналогичных эндогенных субстанций, повреждением эндотелия и снижением органной перфузии и доставки кислорода.

Установлено, что диссеминация микроорганизмов может вообще отсутствовать или быть кратковременной, трудноуловимой. Однако и этот «проскок» способен запускать выброс провоспалительных цитокинов на дистанции от очага. Экзо- и эндотоксины бактерий также могут активировать их гиперпродукцию из макрофагов, лимфоцитов, эндотелия.

Суммарные эффекты, оказываемые медиаторами, формируют синдром системного воспалительного ответа (ССВО). В его развитии выделяют три основных этапа.

1-й этап - локальная продукция цитокинов в ответ на инфекцию. Особое место среди медиаторов воспаления занимает цитокиновая сеть, которая контролирует процессы реализации иммунной и воспалительной реактивности. Основными продуцентами цитокинов являются Т-клетки и активированные макрофаги, а также в той или иной степени другие виды лейкоцитов, эндотелиоциты посткапиллярных венул, тромбоциты и различные типы стромальных клеток. Цитокины приоритетно действуют в очаге воспаления и на территории реагирующих лимфоидных органов, выполняя в итоге ряд защитных функций, участвуя в процессах заживления ран и защиты клеток организма от патогенных микроорганизмов.

2-й этап - выброс малого количества цитокинов в системный кровоток. Малые количества медиаторов способны активировать макрофаги, тромбоциты, выброс из эндотелия молекул адгезии, продукцию гормона роста. Развивающаяся острофазовая реакция контролируется провоспалительными медиаторами (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , и др.) и их эндогенными антагонистами, такими, как IL-4, IL-10, IL-13, растворимые рецепторы к TNF- α и др., получившими название противовоспалительных медиаторов. За счет поддержания баланса и контролируемых взаимоотношений между про- и противовоспалительными медиаторами в нормальных условиях создаются предпосылки для заживления ран, уничтожения патогенных микроорганизмов, поддержания гомеостаза. К системным адаптационным изменениям при остром воспалении можно отнести стрессорную реактивность нейроэндокринной системы, лихорадку, выход нейтрофилов в циркуляцию из сосудистого и костномозгового депо, усиление лейкоцитопоза в костном мозге, гиперпродукцию белков острой фазы в печени, развитие генерализованных форм иммунного ответа.

3-й этап - генерализация воспалительной реакции. При выраженном воспалении или его системной несостоятельности некоторые виды цитокинов - TNF- α , IL-1, IL-6, IL-10, TGF- β , INF- γ (при вирусных инфекциях) - могут проникать в системную циркуляцию, накапливаться там в количествах, достаточных для реализации своих длиннодистантных эффектов. В случае неспособности регулирующих систем к поддержанию гомеостаза деструктивные эффекты цитокинов и других медиаторов начинают доминировать, что приводит к нарушению проницаемости и функции эндотелия капилляров, запуску синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома), формированию отдаленных очагов системного воспаления, развитию моно- и полиорганной дисфункции. В качестве факторов системного повреждения, по-видимому, могут выступать и любые нарушения гомеостаза, способные восприниматься иммунной системой как повреждающие или потенциально повреждающие.

На этой стадии ССВО с позиций взаимодействия про- и противовоспалительных медиаторов можно условно выделить два периода.

Начальный, период гипервоспаления характеризуется выбросом сверхвысоких концентраций провоспалительных цитокинов, оксида азота, что сопровождается развитием шока и ранним формированием синдрома ПОН. Однако уже в это время происходит компенсаторное выделение противовоспалительных цитокинов, скорость их секреции, концентрация в крови и тканях постепенно нарастают с параллельным снижением содержания медиаторов воспаления. Развивается компенсаторный противовоспалительный ответ, сочетающийся со снижением функциональной активности иммунокомпетентных клеток, - второй период - «иммунного паралича». У некоторых больных в силу генетической детерминации или измененной под действием факторов внешней среды реактивности сразу формируется устойчивая противовоспалительная реакция.

Грамположительные микроорганизмы не содержат в своей клеточной оболочке эндотоксин и вызывают септические реакции через другие механизмы. Запускающими септический ответ факторами могут быть компоненты клеточной стенки, такие, как пептидогликан и теихоевая кислота, стафилококковый протеин А и стрептококковый протеин М, расположенные на поверхности клеток, гликокаликс, экзотоксины. В этой связи комплекс реакций в ответ на инвазию грамположительными микроорганизмами является более сложным. Одним из основных механизмов, через который токсины активируют моноциты, лимфоциты и полиморфно-ядерные лейкоциты, тромбоциты и другие клетки, является увеличение проницаемости клеточной мембраны.

Ключевым провоспалительным медиатором является TNF. Стержневая роль TNF в развитии сепсиса связана с биологическими эффектами данного медиатора: повышение прокоагулянтных свойств эндотелия, активация адгезии нейтрофилов, индукция других цитокинов, стимуляция катаболизма, лихорадка и синтеза острофазных белков. Генерализация повреждающих эффектов опосредована широкой распространенностью рецепторов к TNF и способностью других цитокинов осуществлять его высвобождение. С практической точки зрения чрезвычайно важно отметить, что скорость реакций септического каскада резко возрастает в условиях гипоксии из-за экспрессии цитокиновых рецепторов на поверхности клеток.

В генезе острой сосудистой недостаточности, лежащей в основе септического шокового синдрома, ведущая роль отводится оксиду азота (NO), концентрация которого увеличивается в десятки раз в результате стимуляции макрофагов TNF, IL-1, интерферона, в дальнейшем секреция осуществляется и клетками гладкой мускулатуры сосудов, а сами моноциты активируются под действием NO. Характерно, что нарушения микроциркуляции при сепсисе неоднородны: зоны дилатации сочетаются с участками вазоконстрикции.

В результате дисфункции печени, почек, кишечника появляются новые, дистальные по отношению к цитокинам факторы повреждающего воздействия: промежуточные и конечные продукты нормального обмена в высокой концентрации (лактат, мочевины, креатинин, билирубин), накопленные в патологических концентрациях компоненты и эффекторы регуляторных систем (калликреин-кининовой, свертывающей, фибринолитической, ПОЛ, нейромедиаторы), продукты извращенного обмена (альдегиды, кетоны, высшие спирты), токсины кишечного происхождения - индол, скатол, путресцин.

В заключение следует сказать, что вопрос о формировании сепсиса при сверхпатогенных инфекциях решает характеристика микроба (количество, вирулентность, путь поступления в организм), при патогенных инфекциях не только характеристика микроба, но состояние иммунной системы, поэтому при обычном уровне иммунной реактивности резервов иммуногенеза развивается не сепсис, а обычное циклическое заболевание (брюшной тиф, сыпной тиф и др.). При генерализации же условно-патогенной инфекции прекращение генерализованного процесса целиком зависит от соотношения saniрующей способности факторов неспецифической защиты организма в момент генерализации микроба. Отсутствие существенных резервов неспецифической защиты и неэффективность системы иммунитета в борьбе с условно-патогенными

микробами обуславливает формирование необратимой генерализованной условно-патогенной инфекции на ранних этапах генерализации инфекции.

КЛАССИФИКАЦИЯ

В 1991 году выработан консенсусный подход к постановке диагноза сепсиса (ACCP/SCCM), претерпевший небольшие изменения в 2001 г. Ключевым понятием классификации стал синдром системного воспалительного ответа (ССВО), включающий в себя ряд простейших клинических признаков и лабораторных показателей:

- **Бактериемия:** наличие жизнеспособных бактерий в крови.
- **Синдром системного воспалительного ответа (Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS))** - системный воспалительный ответ на различные повреждения, характеризующийся более, чем двумя следующими критериями:
 - температура $> 38^{\circ}\text{C}$ или $< 36^{\circ}\text{C}$,
 - частота сердечных сокращений > 90 в 1 мин,
 - частота дыхания > 20 в 1 мин или $p_a\text{CO}_2 < 32$ мм рт.ст.,
 - лейкоцитоз $> 12000/\text{мм}^3$, $< 4000/\text{мм}^3$ или $> 10\%$ незрелых форм.

Эти колебания должны отражать острое повреждение и не являться результатом химиотерапии, которая может привести к лейкопении.

- **Сепсис:** системный ответ на подозреваемую или подтвержденную инфекцию, сопровождаемый минимум двумя критериями ССВО.
- **Тяжёлый сепсис:** сепсис, ассоциированный с функциональными органными дисфункциями, гипоперфузией или гипотензией (гипоперфузия включает лактатацидоз, олигурию, острые нарушения психического статуса).
- **Септический шок:** тяжелый сепсис с признаками тканевой и органной гипоперфузии и артериальной гипотензией, не устраняющейся с помощью инфузионной терапии и требующей назначения катехоламинов (артериальная гипотензия: $\text{АД}_{\text{сист}} < 90$ мм рт.ст., $\text{АД}_{\text{ср}} < 70$ мм рт.ст. или снижение АД как минимум на 2 стандартных отклонения от возрастной нормы).
- **Синдром полиорганной недостаточности:** патогенетически связанные синдромы дисфункции двух и более органов, при которых функции органов не могут поддерживать гомеостаз.

ДИАГНОСТИКА

Постановка (или предположение) диагноза сепсиса входит в функциональные обязанности врача любой специальности вне зависимости от стажа и места работы.

Расширенные диагностические критерии сепсиса (SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS, 2001) представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Расширенные диагностические критерии сепсиса

<i>Инфекция, предполагаемая или подтвержденная, в сочетании с несколькими из следующих критериев</i>
<i>Общие критерии</i>
Лихорадка, температура тела $> 38,3^{\circ}\text{C}$
Гипотермия, температура тела $< 36^{\circ}\text{C}$
ЧСС > 90 уд./мин (> 2 стандартных отклонений от нормального возрастного диапазона)
Тахипноэ
Нарушение сознания
Необходимость инфузионной поддержки (> 20 мл/кг за 24 ч)
Гипергликемия ($> 7,7$ ммоль/л) при отсутствии сахарного диабета

<i>Критерии воспаления</i>
Лейкоцитоз $> 12 \times 10^9/\text{л}$
Лейкопения $< 4 \times 10^9/\text{л}$
Сдвиг в сторону незрелых форм ($> 10\%$) при нормальном содержании лейкоцитов
Содержание С-реактивного белка в крови > 2 стандартных отклонений от нормы
Содержание прокальцитонина в крови > 2 стандартных отклонений от нормы
<i>Гемодинамические критерии</i>
Артериальная гипотензия: АД _{сис} < 90 мм рт. ст., АД _{ср} < 70 мм рт. ст., или снижение АД _{сис} более чем на 40 мм рт. ст. (у взрослых), или снижение АД _{сис} как минимум, на 2 стандартных отклонения ниже возрастной нормы
Сатурация SaO ₂ $> 70\%$
Сердечный индекс $> 3,5$ л/мин/м ²
<i>Критерии органной дисфункции</i>
Артериальная гипоксемия PaO ₂ /FiO ₂ < 300
Острая олигурия $< 0,5$ мл/кг/ч
Повышение креатинина более чем на 44 мкмоль/л (0,5 мг%)
Нарушения коагуляции АПТВ > 60 с или МНО $> 1,5$
Тромбоцитопения $< 100 \times 10^9/\text{л}$
Гипербилирубинемия > 70 ммоль/л
Кишечная непроходимость (отсутствие кишечных шумов)
<i>Индикаторы тканевой гипоперфузии</i>
Гиперлактатемия > 1 ммоль/л
Симптом замедленного заполнения капилляров, мраморность конечностей

Следует подчеркнуть, что указанные критерии не являются высокоспецифичными для сепсиса. Тем не менее, регистрация этих критериев служит основанием для поиска и исключения инфекционного очага.

Важное значение в диагностике сепсиса помимо клинических данных имеет бактериологическое исследование периферической крови.

Клиническая значимость регистрации бактериемии:

- Подтверждение диагноза и определение этиологии инфекционного процесса;
- Доказательства механизма развития (например, катетер-ассоциированный сепсис);
- Для некоторых ситуаций аргументация тяжести течения патологического процесса (например, инфекционный эндокардит);
- Обоснование выбора или смены режима антибиотикотерапии;
- Оценка эффективности терапии.

Отсутствие бактериемии не должно исключать возможность диагноза при наличии критериев!

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

Показания для забора крови на стерильность:

- Стойкая гипертермия
- Озноб
- Гипотермия
- Лейкоцитоз

– Признаки полиорганной дисфункции

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

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

2. Стандартом исследования крови на стерильность является забор материала из двух периферических вен с интервалом до 30 мин, при этом из каждой вены кровь необходимо отбирать в два флакона (со средами для выделения аэробов и анаэробов). Однако в последнее время целесообразность исследования на анаэробы подвергается сомнению из-за неудовлетворительного соотношения стоимости и эффективности. При высокой стоимости расходных материалов частота выделения анаэробов крайне низкая. На практике при ограниченных финансовых возможностях достаточно ограничиться забором крови в один флакон для исследования аэробов. При наличии подозрений на грибковую этиологию необходимо использовать специальные среды. Забор крови на самом пике лихорадки не повышает чувствительности метода.

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

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

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

При наличии установленного инфекционного очага следует проводить микробиологическое исследование вероятного очага инфекции и периферической крови. Если из предполагаемого очага инфекции и периферической крови выделяется один и тот же микроорганизм, его этиологическую роль в развитии сепсиса следует считать доказанной.

ЛЕЧЕНИЕ

1. Санирование очага сепсиса. При наличии установленного инфекционного очага его хирургическое санирование является первостепенным мероприятием в лечении сепсиса. Всегда, если это возможно, абсцессы должны быть вскрыты и дренированы, инфицированные чужеродные материалы, например сосудистые протезы или сердечные клапаны, удалены. Венозные катетеры представляют значительный риск развития инфекции и должны быть удалены, если место инъекции гиперемировано, содержит гнойный секрет, после обеспечения другого сосудистого доступа.

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

2. Антимикробная терапия при сепсисе. Принимая во внимание то, что сепсис является осложнением инфекции, назначение АМП является основной

составляющей его терапии. Важнейшими элементами антибактериальной терапии, влияющими на исход заболевания, являются её *адекватность* и *время назначения с момента установления диагноза*. Установлено, что риск летального исхода у пациентов, получающих неадекватную антибактериальную терапию, на 80 % выше в сравнении с пациентами, у которых антибактериальная терапия была эффективной. Вероятность летального исхода у пациентов с септическим шоком значительно увеличивается в случае, если антибактериальная терапия назначается более чем через 1 ч, и возрастает на 5-10 % каждый час в течение первых 6 ч после установления диагноза.

При выборе препаратов необходимо принимать во внимание следующие факторы:

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

Наиболее часто используется комбинация двух АМП. Объективными аргументами в пользу назначения комбинированной терапии являются:

- невозможность дифференцировать грамположительную или грамотрицательную этиологию инфекции по клинической картине;
- высокая вероятность полимикробной природы сепсиса;
- риск резистентности к одному из АМП.

В связи с тем, что антибактериальную терапию при сепсисе назначают эмпирически, не дожидаясь результатов микробиологического исследования, выбор основывается на предполагаемом источнике инфекции (табл.3).

Таблица 3.

Стартовая антимикробная терапия сепсиса

Предполагаемый источник сепсиса	Препарат
Неизвестный	Цефалоспорины III- IV поколения + метронидазол Карбапенемы Оксациллин или цефазолин + аминогликозиды II- III поколения + метронидазол Цефоперазон/сульбактам Фторхинолоны + метронидазол или клиндамицин Моксифлоксацин
Нозокомиальные инфекции у пациентов без нейтропении	Цефалоспорины III-IV поколения ± метронидазол Ингибиторзащищенные пенициллины + аминогликозиды II-III поколения Цефоперазон/сульбактам Имипенем или меропенем
Нозокомиальные инфекции у пациентов с нейтропенией	Тикарциллин/клавуланат или пиперациллин/тазобактам + аминогликозиды II-III поколения Имипенем или меропенем ± аминогликозиды II-III поколения Цефтазидим + аминогликозиды II-III поколения Цефепим + аминогликозиды II-III поколения
Инфекции у пациентов с термическими поражениями не менее 20% поверхности тела	Цефалоспорины III-IV поколения + аминогликозиды II-III поколения Цефоперазон/сульбактам + аминогликозиды II-III поколения Ванкомицин + антисинегнойные пенициллины + аминогликозиды II-III поколения
Инфекции у пациентов с в/в катетерами и имплантированными протезами	Ванкомицин ± рифампицин Линезолид Все вышеперечисленные АМП ± флуконазол

При эмпирической терапии сепсиса, развившегося в условиях стационара и особенно в ОРИТ, необходимо учитывать локальные эпидемиологические данные о структуре возбудителей и их чувствительности к АМП. Например, в случае преобладания

MRSA, препаратами выбора для проведения эмпирической терапии являются ванкомицин или линезолид. При клинической эффективности антибактериальную терапию продолжают проводить стартовыми препаратами. При отсутствии клинического эффекта в течение 48-72 ч АМП необходимо заменить с учетом результатов микробиологического исследования или, если таковых не имеется, на препараты, перекрывающие пробелы в активности стартовых АМП, принимая во внимание возможную резистентность возбудителей.

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

Таблица 4.

Антимикробная терапия сепсиса установленной этиологии

Микроорганизм	Препараты выбора	Альтернативные препараты
<i>E. coli</i> (БЛРС-) <i>K. pneumoniae</i> (БЛРС-) <i>P. mirabilis</i> (БЛРС-)	Цефалоспорины III-IV поколения + аминогликозиды* Ингибиторзащищенные пенициллины + аминогликозиды* Фторхинолоны + аминогликозиды*	
<i>E. coli</i> (БЛРС+) <i>K. pneumoniae</i> (БЛРС+) <i>P. mirabilis</i> (БЛРС+)	Карбапенемы + аминогликозиды* Фторхинолоны + аминогликозиды* Цефоперазон/сульбактам + аминогликозиды*	
<i>Enterobacter spp.</i> <i>Citrobacter spp.</i> <i>Serratia spp.</i>	Карбапенемы + аминогликозиды* Цефепим + аминогликозиды*	Фторхинолоны ± аминогликозиды*
<i>P. aeruginosa</i>	Цефтазидим + аминогликозиды* Цефепим + аминогликозиды* Ципрофлоксацин + аминогликозиды* Левифлоксацин + аминогликозиды* Имипенем + аминогликозиды* Меропенем + аминогликозиды*	Полимиксин В
<i>Acinetobacter spp.</i>	Имипенем + аминогликозиды* Меропенем + аминогликозиды* Цефоперазон/сульбактам + аминогликозиды*	Колистин (полимиксин Е)** Тайгециклин**
Метициллино-чувствительные <i>S. aureus</i>	Оксациллин + аминогликозиды* Цефалоспорины I-II поколения + аминогликозиды* Ингибиторзащищенные пенициллины + аминогликозиды*	Линкозамиды Фторхинолоны Ко-тримоксазол Фузидиевая кислота**
<i>MRSA</i>	Ванкомицин + аминогликозиды*	Линезолид
<i>Enterococcus spp.</i>	Ампициллин + гентамицин Ампициллин + стрептомицин Ванкомицин + гентамицин Ванкомицин + стрептомицин	Линезолид
Анаэробы	Цефалоспорины III-IV поколения + метронидазол или клиндамицин Карбапенемы Моксифлоксацин	
<i>Candida spp.</i>	Амфотерицин В Флуконазол	Амфотерицин В (липосомальный) Каспофунгин

* - аминогликозиды II-III поколений

** - препарат не зарегистрирован на территории Республики Беларусь

В последние годы клиническое значение линкозамидов как антианаэробных препаратов снижается из-за широкого распространения устойчивых *Bacteroides spp.* Клиндамицин сохраняет значение в схемах терапии инфекций мягких тканей (особенно некротизирующие инфекции), при которых существенна роль клостридиальной флоры, также остеомиелита с учетом хорошего проникновения препарата в костную ткань. В остальных случаях при смешанных инфекциях в качестве антианаэробного препарата

предпочтительно использовать метронидазол.

При сепсисе АМП необходимо вводить только в/в, подбирая максимальные дозы и режимы дозирования по уровню клиренса креатинина. Ограничением к применению препаратов для приема внутрь и в/м введения являются возможное нарушение абсорбции в ЖКТ и нарушение микроциркуляции и лимфооттока в мышцах.

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

Применение антибактериальной терапии не означает необходимости одновременного назначения противогрибковых препаратов с целью профилактики инфекции, вызванной грибами. Применение антимикотиков для первичной профилактики инвазивного кандидоза рекомендуется только для пациентов с высоким риском возникновения этого осложнения, в частности хирургическим пациентам с повторной перфорацией кишечника. Активность азолов равна активности амфотерицина В, при этом необходимо учитывать наличие резистентности к азолам у *C. krusei* и *C. glabrata* (приобретенная).

Длительность антибактериальной терапии определяется индивидуально. Необходимо добиться устойчивого регресса воспалительных изменений в первичном инфекционном очаге, доказать исчезновение бактериемии и отсутствие новых инфекционных очагов, купировать реакцию системного воспаления. Даже при очень быстром улучшении самочувствия и получении необходимой позитивной клинико-лабораторной динамики длительность терапии должна составлять не менее 10-14 дней. Как правило, более длительная антибактериальная терапия требуется при стафилококковом сепсисе с бактериемией (особенно вызванном MRSA) и локализации септического очага в костях, эндокарде и легких.

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

Особенности лечения сепсиса у людей пожилого возраста.

При проведении антибактериальной терапии у людей пожилого возраста необходимо учитывать понижение у них функции почек, что может потребовать изменения дозы или интервала введения β -лактамов, аминогликозидов, ванкомицина.

Особенности лечения сепсиса при беременности.

При проведении антибактериальной терапии сепсиса у беременных женщин необходимо направить все усилия на сохранение жизни матери, поэтому можно использовать те АМП, которые противопоказаны в период беременности при неугрожающих жизни инфекциях.

Основным источником развития сепсиса у беременных женщин являются инфекции МВП. Препаратами выбора являются цефалоспорины III-IV поколения, ингибиторозащищенные пенициллины, возможно, в комбинации с аминогликозидами II-III поколения.

Особенности лечения сепсиса у детей.

Антибактериальная терапия сепсиса должна проводиться с учетом спектра возбудителей и возрастных ограничений для применения отдельных классов АМП. Препаратами выбора являются пенициллины в комбинации с аминогликозидами II-III поколения. Цефалоспорины III поколения также могут быть использованы для терапии сепсиса у новорожденных. Однако, учитывая отсутствие у цефалоспоринов активности в отношении листерий и энтерококков, их следует применять в комбинации с ампициллином.

Таблица 5.

Дозы антибактериальных препаратов и кратность их введения при лечении сепсиса

Препарат	Доза и кратность введения
Оксациллин	в/в по 2,0 г каждые 4 часа
Амоксициллин/клавуланат	в/в по 1,2 г каждые 6-8 часов
Ампициллин/сульбактам	в/в 12 г/сут. в 3-4 введения
Пиперациллин/тазобактам	в/в медленно (в течение 30 мин.) 4,5 г каждые 6-8 часов
Цефоперазон/сульбактам	в/в 8,0 г/сут. в 2 введения
Цефотаксим	в/в по 2,0 г каждые 4-6 часов
Цефтриаксон	в/в по 2,0 г каждые 12 часов
Цефтазидим	в/в по 2,0 г каждые 8 часов
Цефепим	в/в по 2,0 г каждые 8 часов
Имипенем	в/в капельно в течение 30 минут в 100 мл 0,9% раствора хлорида натрия по 1,0 г каждые 6-8 часов
Меропенем	в/в капельно в течение 15-30 минут в 100 мл 0,9% раствора хлорида натрия по 2,0 г каждые 8 часов
Ципрофлоксацин	в/в 0,6 г каждые 12 часов (путём медленной инфузии в за 1 час)
Левифлоксацин	в/в 0,5 г каждые 12 часов (путём медленной инфузии в за 1 час)
Моксифлоксацин	в/в 0,4 г каждые 24 ч
Нетилмицин	в/в 7,5 мг/кг/сут. в 1-2 введения
Амикацин	в/в 20 мг/кг/сут. В 1-2 введения
Клиндамицин	в/в 0,9 г каждые 8 часов
Ванкомицин	в/в капельно в течение 60 минут в 100-200 мл 0,9% раствора хлорида натрия по 0,5 г каждые 6 часов, до 2 г/сут.
Линезолид	в/в 0,6 г/сут. В 2 приема
Рифампицин	в/в 0,5 г/сут. В 2-4 приема
Тайгециклин*	в/в в нагрузочной дозе 0,1 г, с последующим введением 50 мг каждые 12 часов
Метронидазол	в/в 0,5 г каждые 8 часов (путём медленной инфузии в за 30-60 мин.)
Амфотерицин В	в/в капельно 1,5 мг/кг/сут. разводится в 400 мл 5% глюкозы, вводится со скоростью 0,2-0,4 мг/кг/час в течение 4-6 часов Тест-доза: 1 мг в 20 мл 5% раствора глюкозы в течение 1 часа.
Амфотерицин В липосомальный	в/в 5 мг/кг/сут. В 1 введение.
Флуконазол	0,6 г/сут. в 1 введение (путём медленной инфузии со скоростью не более 10 мл/мин.)

*-препарат не зарегистрирован на территории Республики Беларусь.

2. Патогенетическая терапия сепсиса и септического шока.

В течение первых 6 часов терапии сепсиса должны быть достигнуты следующие цели (у взрослых):

- ЦВД ≥ 8 мм вод.ст. (12 мм вод.ст. для пациентов на ИВЛ);
- АД_{ср} ≥ 65 мм рт.ст.;
- диурез $\geq 0,5$ мл/кг в час;
- сатурация крови кислородом взятой из центральной или периферической вены $\geq 70\%$ или $\geq 65\%$ соответственно.

2.1. Инфузионная терапия.

Перед назначением катехоламинов необходимо провести адекватную инфузионную терапию.

Инфузионная терапия при сепсисе проводится кристаллоидными и коллоидными растворами, обычно в отношении 4-5:1. Однако убедительных рандомизированных исследований, указывающих на эффективность именно такого соотношения растворов, в современной научной литературе не встречается.

При септическом шоке рекомендуется введение от 1 до 1,5 л кристаллоидов или 300-500 мл коллоидов внутривенно за 30 мин. Более быстрое введение и большие объемы жидкости могут быть необходимы пациентам с септической гипоперфузией тканей. Следует отметить, что проба «с объемной нагрузкой» и стартовое болюсное введение жидкости проводится под тщательным контролем показателей гемодинамики. Количество вводимой жидкости должно быть уменьшено в значительной степени, если ЦВД или давление заклинивания легочной артерии возрастают без сопутствующего улучшения гемодинамики.

Инфузионная терапия проводится до гемодинамической стабилизации пациента (АД, ЧСС, диурез).

Осложнения инфузионной терапии. Большую часть осложнений инфузии жидкости составляют отек легких и генерализованные отеки. Эти осложнения связаны с двумя главными факторами:

- а) несбалансированностью инфузионной терапии (повышение гидростатического или снижение осмотического давления);
- б) повышением проницаемости капилляров.

3.2. Применение катехоламинов.

3.2.1. Вазопрессоры. При септическом шоке в качестве препаратов первой линии для коррекции гипотензии следует использовать допамин или норадреналин. Целесообразность применения допамина обусловлена учащением сердечных сокращений и увеличением ударного объема. В случаях септического шока нецелесообразным является использование допамина в так называемых «почечных дозах». Норадреналин обладает выраженным сосудосуживающим эффектом, что необходимо использовать для быстрого купирования выраженной гипотензии у больного. Следует придерживаться последовательного использования каждого из перечисленных препаратов.

Адреналин является препаратом выбора при недостаточной коррекции артериальной гипотензии допамином или норадреналином.

Целью вазопрессорной терапии является достижение $AD_{cp} \geq 65$ мм рт.ст.

3.2.2. Инотропная поддержка. Применение добутамина целесообразно с расчетом на его инотропный эффект при появлении признаков сердечной недостаточности - повышении центрального венозного давления (выше 15 мм водн. ст.) и давления заклинивания легочной артерии, снижении сердечного выброса.

Характеристика препаратов:

Допамин – адренергический агонист с доминирующими допаминергическими свойствами в дозе менее 5 мкг/кг/мин и повышением β - и α -активности в дозе выше 5 мкг/кг/мин. Даже в низкой дозе может возникнуть значительный α - и β -агонизм. У пациентов с тяжелым сепсисом и/или септическим шоком допамин повышает сердечный индекс на 20-30%, фракцию выброса левого желудочка – на 20-60% и фракцию выброса правого желудочка – на 5-10%. Это улучшение работы сердца происходит за счет увеличения ЧСС примерно на 15%. Наибольшее повышение этих показателей возникает при использовании доз от 3 до 12 мкг/кг/мин. При введении более высоких доз улучшение сердечной функции уменьшается.

Добутамин – рацемат двух изомеров: D-изомера с β_1 - и β_2 -адренергическими эффектами и L-изомера с β_1 - и α_1 -адренергическими эффектами. Основной эффект добутамина – инотропный, за счет стимуляции β_1 -адренорецепторов. В нескольких

исследованиях изучалось действие добутамина на функцию сердца при сепсисе или септическом шоке в дозе от 2 до 28 мкг/кг/мин. В большинстве работ повышение сердечного индекса варьировало от 20 до 66%. Однако ЧСС часто значительно повышалась (10-25%).

Адреналин стимулирует как α -, так и β -адренорецепторы. При использовании низких доз доминируют β -адренергические эффекты. Гемодинамический эффект адреналина при септическом шоке проявляется в дозах от 0,1 до 0,5 мкг/кг/мин. Повышение сердечного индекса варьирует от 23 до 54%. Высказываются мнения, что при использовании адреналина повышается лактат-ацидоз и изменяется перфузия тонкой кишки.

Норадреналин, как и адреналин стимулирует α - и β -адренорецепторы, однако доминирует α -адренергический ответ. Действие норадреналина на сердечный индекс невелико. Большинство исследователей не отмечают его изменения или регистрируют повышение на 10-12%, тогда как ЧСС не меняется или даже снижается примерно на 10%.

Осложнения, возникающие при применении катехоламинов.

1. Выраженная тахикардия (при неадекватной инфузионной терапии).
2. Ухудшение висцеральной циркуляции.
3. Ишемия и/или некроз органов и тканей (при наличии сопутствующих заболеваний сосудов или передозировке катехоламинов).

3.3. Переливание компонентов крови. При наличии гипопрефузии тканей и отсутствии таких сопутствующих состояний, как ишемия миокарда, выраженная гипоксемия, острое кровотечение, застойная сердечная недостаточность или лактат-ацидоз, следует проводить трансфузию эритроцитарной массы только при уровне гемоглобина ниже 70 г/л. Эритропоэтин не должен применяться для лечения анемии при тяжелом сепсисе.

Если в течение первых 6 часов терапии сепсиса и септического шока не достигнута сатурация венозной крови в периферической вене $\geq 65\%$ ($\geq 70\%$ в центральной вене) рекомендуется трансфузия эритроцитарной массы до достижения уровня гематокрита $\geq 30\%$ и/или назначение добутамина в дозе до 20 мкг/кг в минуту.

Абсолютным показанием для трансфузии тромбоцитов у пациентов с тяжелым сепсисом служит уровень тромбоцитов крови $\leq 5 \times 10^9/\text{л}$. При уровне тромбоцитов в крови от 5 до $10 \times 10^9/\text{л}$ – трансфузия проводится при высоком риске кровотечения. Более высокий уровень тромбоцитов (более $50 \times 10^9/\text{л}$) необходим только при планируемой операции.

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

3.4. Применение глюкокортикостероидов.

Применение глюкокортикостероидов показано только взрослым пациентам при септическом шоке. В качестве препарата выбора следует использовать гидрокортизон, как наиболее физиологичный из глюкокортикостероидов, в дозе 300 мг в/в при стартовой терапии септического шока и в дальнейшем в этой же дозе ежедневно до выведения больного из состояния шока.

При отсутствии гидрокортизона и использовании для терапии глюкокортикостероида без выраженной минералокортикоидной активности рекомендуется добавление флюдрокортизона в дозе 50 мкг/сут. per os.

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

3.5. Купирование гипергликемии.

У пациентов с развившимся сепсисом необходимо поддерживать уровень глюкозы не выше 150 мг/дл. Данный эффект достигается внутривенным введением глюкозы и инсулина. Контроль уровня глюкозы крови необходимо проводить каждые 1-2 часа до стабилизации вводимых количеств глюкозы и инсулина, а затем каждые 4 часа.

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

3.6. Седация, аналгезия и применение миорелаксантов. У пациентов с сепсисом или септическим шоком можно использовать как болюсный так и постоянный (инфузия) режимы седации с обязательным ежедневным «светлым промежутком» для оценки состояния больного.

По возможности следует избегать применения миорелаксантов вследствие риска длительной нейромышечной блокады после их отмены.

3.7. Профилактика тромбозов.

Пациентам с тяжелым сепсисом профилактика тромбозов глубоких вен должна проводиться с использованием:

- а) низких доз нефракционированного гепарина 2-3 раза в сутки;
- б) низкомолекулярных гепаринов (предпочтительны у пациентов с очень высоким риском развития тромбозов).

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

При наличии противопоказаний к применению гепарина профилактику тромбообразования следует проводить с помощью механических мероприятий.

У пациентов с очень высоким риском развития тромбозов (тяжелый сепсис + тромбоз глубоких вен, травма или ортопедическая операция в анамнезе) рекомендуется использовать комбинированный (фармакологический + механический) метод профилактики при отсутствии противопоказаний.

3.8. Профилактика стрессовых язв.

Профилактика должна проводиться с использованием H₂-блокаторов или ингибиторов протонной помпы (омепразол 40 мг 2 раза в сутки внутривенно болюсно в течение 10 минут; для профилактики рецидива кровотечения – непрерывное введение 8 мг/час 72 часа).

Польза от предотвращения осложнений со стороны ЖКТ (стресс-язв, гастроинтестинального кровотечения) должна быть сопоставлена с потенциальной опасностью развития ВАП при повышении рН желудочного сока.

3.9. Заместительная терапия при почечной недостаточности.

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

3.10. Бикарбонатная терапия.

Бикарбонатная терапия не используется для улучшения гемодинамики или снижения потребности в вазопрессорах у пациентов с лактат-ацидозом (рН \leq 7,15), развившимся за счет гипоперфузии.

3.10. Рекомбинантный человеческий активированный протеин С (РЧАПС).

Протеин С относится к эндогенным антикоагулянтам, его активность определяется комплексом, состоящим из тромбина и тромбомодулина. После активации протеин С образует комплекс с протеином S. Антитромботический эффект выражается посредством ингибирования факторов Va и VIIIa. Инактивация ингибитора плазминогена активатора рассматривается как очень действенный механизм. Кроме антикоагулянтных свойств

активированному протеину С приписываются также противовоспалительные и фибринолитические свойства.

РЧАПС (24 мг/кг/ч) показан пациентам с полиорганной недостаточностью, обусловленной сепсисом, ассоциированной с высоким риском смерти (APACHE II > 25). Длительность органной дисфункции не должна превышать 48 ч.

Нецелесообразно проводить терапию с активированным протеином С пациентам с APACHE II <20 или недостаточностью только одного органа.

Увеличение риска кровотечений является основным побочным эффектом применения препарата.

3.11. Современные подходы к искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ).

Наличие сепсиса и шока у взрослых само по себе не требует перевода больного на ИВЛ. Основным показанием является снижение эффективности дыхания, развивающееся при признаках РДСВ (частота дыхания больше 30 в 1 мин, значительная работа мышц при акте дыхания, парциальное напряжение кислорода < 60 мм рт. ст. при максимальной подаче кислорода). Для ведения таких больных следует использовать режимы ИВЛ с постоянным положительным давлением на выдохе с целью предупреждения легочного коллапса. Головной конец кровати должен быть поднят под углом примерно 30-45° для профилактики ВАП.

Неинвазивная ИВЛ (масочная) может проводиться у пациентов со среднетяжелым течением ОРДС и стабильной гемодинамикой, которые доступны контакту, способны самостоятельно очищать дыхательные пути, и у которых ожидается быстрая положительная динамика.

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

- доступны контакту;
- гемодинамически стабильны (без вазопрессоров);
- у них нет новых потенциально опасных состояний;
- находятся на низких параметрах вентиляции;
- требуемое им F_{iO_2} может быть обеспечено с помощью лицевой маски или носовых канюлей.

После восстановления у больного адекватного дыхания от применения ИВЛ следует отказаться.

3.12. Искусственное питание.

Тяжелый сепсис ведет к выраженным метаболическим нарушениям, которые варьируют в зависимости от распространенности инфекционного процесса. Кроме этого, дисфункция органов также влияет на энергетический баланс.

До тех пор пока показатели кардиореспираторной системы сохраняются нестабильными, искусственное питание не должно проводиться. В этот период (1-2 дня) на переднем плане находятся этиологическая терапия сепсиса и лечение органной дисфункции. Искусственное питание в это время ограничивается введением 200-300 г глюкозы в день, электролитов и витаминов. Искусственное питание следует начинать после стабилизации гемодинамики. Потребность, в энергии составляет в эту фазу 25-35 ккал/кг/сут. Количество глюкозы не должно превышать 6 г/кг/сут., количество жиров должно составлять 0,5-1 г/кг/сут., протеины/аминокислоты вводятся в дозе 1,2-2 г/кг/сут. Введение большого количества белка не предотвращает его катаболизма и ведет к повышенной нагрузке мочевиной, продуцированию CO_2 , и увеличению потребности в энергии.

Пациенты с тяжелым сепсисом значительно подвержены повышенному оксидативному стрессу, в то же время концентрация антиоксидантов (цинк, селен, витамины) при сепсисе значительно редуцирована. Однозначных результатов клинических исследований по снижению летальности после применения антиоксидантов

еще не имеется, так что в настоящее время может быть только рекомендовано назначение витаминов и микроэлементов (витамины К, В₁ + В₆, цинк, селен).

При решении вопроса о способе питания (энтеральный или парентеральный) должны быть учтены преимущества и недостатки для каждого больного. У пациентов со стабильной гемодинамикой предпочтительнее использовать энтеральное питание для улучшения кровотока в бассейне мезентериальной артерии и сохранения барьерной функции кишечника.

ПРОФИЛАКТИКА

Существуют профилактические мероприятия, направленные на предупреждение развития сепсиса. Эффективность профилактики внутрибольничного сепсиса определяется в первую очередь эффективностью системы контроля внутрибольничной инфекции в конкретном стационаре, возможностями мониторинга внутрибольничной флоры и ее чувствительностью к антибиотикам, политикой применения антибактериальных препаратов, санитарно-эпидемической ситуацией в стационаре и многими другими факторами. Показана эффективность некоторых сравнительно простых профилактических мер в отношении развития сепсиса:

- предупреждение травмы слизистых оболочек, обычно колонизованных грамотрицательными бактериями;
- соблюдение санитарных требований с целью предупреждения контаминации кожи и слизистых оболочек эндогенной флорой;
- профилактика инфицирования ожоговой поверхности;
- периоперационная антибиотикопрофилактика хирургических больных;
- вакцинация пациентов высокого риска (например, пациентов с аспленией полисахаридной пневмококковой вакциной).

ЛИТЕРАТУРА

1. Выбор антибиотиков при нозокомиальных инфекциях в отделениях интенсивной терапии и реанимации на основе данных многоцентрового исследования резистентности грамотрицательных возбудителей: Автореферат диссертации ... канд. мед. наук 14.00.42, 03.00.07 / Козлов Р.С., Смоленская государственная медицинская академия; Смоленск: 1998. – 23 с.
2. Гудкова Е.И. и др. Проблема внутрибольничных инфекций в Республике Беларусь: основные направления и перспективы борьбы и профилактики // Белорусский медицинский журнал. – 2005. - №2. – С.49-54.
3. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы общей патологии. Часть 1. Основы общей патофизиологии. (Учебное пособие для студентов медВУЗов). – СПб: ЭЛБИ, 1999. – 624 с.
4. Зуева Л.П. Опыт внедрения системы инфекционного контроля в лечебно-профилактических учреждениях. – СПб: ГОУВПО СПбГМА им И.И.Мечникова Минздрава России, 2003. – 264 с.
5. Зуева Л.П., Яфаев Р.Х. Эпидемиология: Учебник. – СПб: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2005. – 752 с.
6. Иванов Д.В. и др. Нозокомиальные инфекции: эпидемиология, патогенез, этиология, антибактериальная терапия и профилактика // Антибиотики и химиотерапия. – 2005. – Т.50. - №12. – С.19-28.
7. Карабак В.И. Микробиологический мониторинг за возбудителями нозокомиальных инфекций (на примере отделений реанимации и интенсивной терапии) // Антибиотики и химиотерапия. – 2000. – Т.45. - №3. – С.20-23.
8. Карпов И.А., Качанко Е.Ф., Юровский Н.Н. Сепсис: современные клинические аспекты проблемы // Здоровоохранение. – 2006. - №9. – С.35-40.
9. Качанко Е.Ф., Козаченко М.Г., Карпов И.А. Антимикробная терапия при сепсисе // Медицинские новости. – 2006. – Т.8. – №2. – С.36-42.
10. Клиника, диагностика и лечение терапевтического сепсиса: Автореферат диссертации... д-ра мед. наук 14.00.05 / Бочоришвили Т.В., НИИ экспериментальной и клинической терапии; Тбилиси: 1992. – 43 с.
11. Козлов В.К. Сепсис: этиология, иммунопатогенез, концепция современной иммунотерапии. – СПб.: Диалект, 2006. – 304 с.
12. Коршунова Г.С. Эпидемиологическая ситуация по внутрибольничным инфекциям в Российской Федерации в 1997-2001 гг. (доклад на 8-м съезде эпидемиологов, микробиологов и паразитологов) // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2002. - №6. – С.22-24.
13. Почепень О.Н., Илюкевич Г.В. Глюкокортикостероиды в интенсивной терапии сепсиса и септического шока. Новый взгляд на проблему // Медицина. – 2007. - №2. – С.53-57.
14. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. – Смоленск: МАКМАХ, 2007. – 464 с.
15. Ребенок Ж.А. Сепсис: современные проблемы. – Минск: Четыре четверти, 2007. – 280 с.
16. Решедько Г.К., Рябкова Е.Л., Кречикова О.И. и др. Резистентность к антибиотикам грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в ОРИТ многопрофильных стационаров России. // Клиническая Микробиология и Антимикробная Химиотерапия. – 2008. – Т.10. - №2. – С.163-179.
17. Руднов В.А., Зубарев А.С. Инфекции в отделениях реанимации и интенсивной терапии, вызванные *P.aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. // Consilium medicum. – 2008. – Т.10. - №1. – С.37-44

18. Сепсис: клинико-патофизиологические аспекты интенсивной терапии: Рук. для врачей / Мороз В.В., Лукач В.Н., Шифман Е.М. и др. – Петрозаводск: ИнтелТек, 2004. – 291 с.
19. Сидоренко С.В. Резистентные стафилококки: проблемы антибиотикотерапии // *Consilium medicum*. – 2008. – Т.10. - №1. – С.32-36.
20. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. Пневмония. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. – 464с.
21. Шавлов Н.М. Сепсис. / Мн.: Белорусская медицинская академия последипломного образования, март 2008. – (Лекционный материал).
22. Abbo A., Navon-Venezia S., Siegman-Igra Y., Carmeli Y. Impact of multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii* (MDR-AB) on patients clinical outcomes. // 45th ICAAC. Abstract - K-1302. - P. 336.
23. Bergogne-Berezin E., Towner K.J. *Acinetobacter* spp. as nosocomial pathogens: microbiological. Clinical and epidemiological features. *Clin Microbiol Rev* 1996; 9: 148-65.
24. Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovate therapies in sepsis: the ACCP/SCCM consensus conference committee. // *Chest*. 1992; 101: 1644-55.
25. Bosso-Ribelles V., Roma-Sanchez E., Carmena J., Caceres C., Bautista D. Tigecycline: a new treatment choice against *Acinetobacter baumannii*. // *Recent Patents anti-infect Drug Disc*. 2008 Jun;3(2):117-22.
26. Corbella X., Pujol M., Ayats J., et al. Relevance of digestive tract colonization in the epidemiology of multiresistant *Acinetobacter baumannii*. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 329-34.
27. Dellinger R.P., Levy M.M. et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. // *Crit Care Med*. 2008; 36 (1): 296-327.
28. Go E.S., Urban C., Burns J., et al. Clinical and molecular epidemiology of *Acinetobacter* infections sensitive only to polymyxin B and sulbactam. // *Lancet* 1994; 344: 1329-32.
29. Karageorgopoulos DE., Falagas ME. Current control and treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. // *Lancet Infect Dis*. 2008 Dec; 8(12):751-62.
30. Petrosillo N., Ioannidou E., Falagas ME. Colistin monotherapy vs. combination therapy: evidence from microbiological, animal and clinical studies. // *Clin Microbiol infect*. 2008 Sep;14(9):816-27.
31. Sritippayawan S. et al. Multidrug-resistant hospital-associated infections in a pediatric intensive care unit^ a cross-sectional survey in a Thai university hospital // *Int J Infect Dis*. 2008, doi: 10.1016/j.ijid.2008.08.022.
32. Urban C., Go E., Mariano N., et al. Effect of sulbactam on infections caused by imipenem-resistant *Acinetobacter calcoaceticus* biotype anitratus. *J Infect Dis* 1993; 167: 448-51.
33. Winter V, Czeslick E., Sablotzki A. Сепсис и полиорганная недостаточность – патофизиология и актуальные концепции лечения // *Анестезиология и реаниматология*. – 2007. - №5. – С.66-72.
34. Wood C.A., Reboli A.C. Infections causes by imipenem-resistant *A. calcoaceticus* biotype anitratus. *J Infect Dis* 1993; 168: 1602-3.