

Одобрен
Объединенной комиссией
по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «27» декабря 2017 года
Протокол № 36

КЛИНИЧЕСКИ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

АКУШЕРСКИЙ СЕПСИС

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1.1 Код(ы) МКБ-10:

МКБ-10	
Код	Название
A41.9	Септицемия неуточненная
A48.3	Синдром токсического шока
O75.1	Шок матери во время родов или после родов и родоразрешения
O85	Послеродовой сепсис При необходимости идентифицировать инфекционный агент используют дополнительный код (B95-B97). Исключено: – акушерская пиемическая и септическая эмболия (O88.3); – септицемия во время родов (O75.3).
O86	Другие послеродовые инфекции. Исключено: инфекция во время родов (O75.3). O86.0 Инфекция хирургической акушерской раны. O86.1 Другие инфекции половых путей после родов. O86.4 Гипертермия неясного происхождения, возникшая после родов Исключено: – гипертермия во время родов (O75.2); – послеродовая лихорадка (O85).
O88.3	Акушерская пиемическая и септическая эмболия.

1.2 Дата разработки/пересмотра протокола: 2017 год.

1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

GCP	–	good clinical point
MRSA	–	methicillin resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
SOFA	–	quick Sequential Organ Failure Assessment
SOFA	–	Sepsis-related Organ Failure Assessment

SSC	–	Surviving Sepsis Campaign
MRSA	–	метициллино-резистентный <i>Staphylococcus aureus</i>
АД	–	артериальное давление
БЛРС	–	бета-лактамазы расширенного спектра
ДВС	–	диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ИВЛ	–	искусственная вентиляция легких
ИК	–	инвазивный кандидоз
НПВС	–	нестероидные противовоспалительные средства
НФГОБ	–	неферментирующие грамотрицательные бактерии (<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> spp.).
ОПЛ/ОРДС	–	полиорганная недостаточность/острый респираторный дистресс синдром
ОРДС	–	острый респираторный дистресс синдром
ОРИТ	–	отделение реанимации и интенсивной терапии
ПИП/ТАЗО		пиперациллина тазобактам
ПОН	–	полиорганная недостаточность
ПРВ	–	полирезистентные возбудители
САД	–	среднее артериальное давление
СО2	–	углекислый газ
СОПЛ	–	синдром острого повреждения легких
ССВО	–	синдром системного воспалительного ответа
ЦС	–	цефалоспорин
ЧСС	–	частота сердечных сокращений
Эхо-КС	–	эхокардиоскопия

1.4 Пользователи протокола: акушер-гинекологи, реаниматологи, врачи общей практики, врачи скорой медицинской помощи.

1.5 Категория пациентов: беременные, роженицы, родильницы.

1.6 Шкала уровня доказательности:

Классификация силы рекомендаций	
Уровень доказательности	Описание
I	Доказательства, полученные по крайней мере из одного качественного рандомизированного контролируемого испытания.

II-1	Доказательства, полученные, из хорошо спланированного контролируемого исследования без рандомизации.
II-2	Доказательства, полученные, из хорошо спланированного когортного исследования или исследования типа «случай –контроль», одно- или многоцентрового.
II-3	Доказательства, полученные из нескольких серий случаев с наличием вмешательства и без вмешательства.
Степень рекомендаций	
Класс А	требует по крайней мере одного мета-анализа, систематического обзора или РКИ, или доказательства расценены как хорошие и непосредственно применимые для целевой популяции.
Класс В	требует доказательств, полученных из хорошо проведенных клинических испытаний, непосредственно применимых для целевой популяции и демонстрирует полную согласованность результатов; или доказательства экстраполированы из мета-анализа, систематического обзора и РКИ.
Класс С	требует доказательств, полученных из отчетов экспертных комиссий, или мнений и/или клинического опыта авторитетных лиц, указывает на недостаток клинических исследований хорошего качества.
Класс D	экспертное мнение без критической оценки, или основанное на клиническом опыте или лабораторных исследованиях.

1.7 Определение [1]: Сепсис – угрожающая жизни органная дисфункция, причиной которой является дисрегуляторный ответ организма на инфекцию [1].

Органная дисфункция – острые изменения в общем количестве баллов по шкале Sepsis-related Organ Failure Assessment на -2 пункта как следствие инфекции.

NB! Синдром системного воспалительного ответа более не является критерием сепсиса [1], т.к. один из восьми пациентов (12,5%) с тяжелым сепсисом является “ССВО отрицательным”[2,3].

1.8 Классификация:

- **Сепсис.**
- **Септический шок** – это сепсис, в сочетании с необходимостью проведения терапии вазопрессорами для подъема АД ср 65 мм рт ст и с уровнем лактата более 2 ммоль/л на фоне адекватной инфузионной терапии [4].

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ

Диагностические критерии (The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock - Sepsis-3). Обязательным критериями для диагноза сепсиса являются: очаг инфекции и признаки полиорганной недостаточности [1].

Жалобы и анамнез:

Жалобы:

- повышение температуры тела;
- одышка;
- гриппоподобные симптомы;
- диарея, рвота;
- абдоминальная боль;

- сыпь;
- боли в молочных железах.

Анамнез [5,6]:

Факторы риска:

- кесарево сечение;
- остатки плодных оболочек или плодного яйца после аборта;
- амниоцентез или другие инвазивные процедуры;
- цервикальный серкляж;
- длительный спонтанный разрыв околоплодных оболочек;
- травма влагалища, эпизиотомия, разрывы промежности, раневая гематома;
- множественные (более 5) вагинальные осмотры;
- анемия;
- ожирение;
- нарушение толерантности к глюкозе/сахарный диабет;
- снижение иммунитета/прием иммунодепрессантов;
- выделения из влагалища;
- GAS инфекции (стрептококковая инфекция группы А).

Физикальное обследование [4]:

- гипертермия или гипотермия (температура < 36С/более 38С), пик и температуры указывают на абсцесс;

NB! нормальная температура может быть связана с жаропонижающими средствами или НПВС.

- тахикардия (пульс > 100 уд / мин.);
- тахипноэ (> 20 вдохов / мин);
- судороги;
- диарея или рвота (могут указывать на наличие экзотоксина – ранний токсический шок);
- лактостаз/покраснение груди;
- сыпь (генерализованная макуло папулезная сыпь);
- боль при пальпации живота;
- инфекция раны (кесарево сечение, рана на промежности, на стенках влагалища, шейки матки) – распространение целлюлита или выделения;
- обильные выделения из влагалища (зловонные, наводящие на размышления об анаэробах; серозно-геморрагические, наводящие на мысль о стрептококковой инфекции);
- продуктивный кашель;
- задержка инволюции матки, обильные лохии;
- общие неспецифические признаки, такие как летаргия, снижение аппетита;
- признаки декомпенсации органов (гипоксемии; гипотония; холодные конечности (снижается наполнение капилляров)); олигурия и т.д.;
- некоторые случаи сепсиса в послеродовом периоде манифестируют только с сильной абдоминальной болью, при отсутствии лихорадки и тахикардии [2].

ССВО - наличие 2 или более симптомов [3]:

- температура тела выше 38С или ниже 36С;
- тахикардия более 90 уд/мин;
- тахипное более 20 в минут или снижение парциального давления CO₂, 32мм.рт.ст.;

NB! Согласно критериям Сепсис-3 «Сепсис – это жизнеугрожающая органная дисфункция, вызванная нарушением регуляции реакции организма на инфекцию», критерий «Тяжелый сепсис» является излишним (1).

Критерии сепсиса [2]:

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

Шкала qSOFA – упрощенная шкала SOFA для быстрой оценки на догоспитальном этапе и вне палаты интенсивной терапии (таблица 1)

Таблица 1. Шкала qSOFA.

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 Глазко $<$ 15)	1

NB! 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

Таблица 2. Шкала SOFA

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 200 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	АД ср. более 70 мм.рт.ст.	АД ср. 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 Глазко	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 [2]:

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

NB! При наличии этих критериев вероятность внутрибольничной смерти превышает 40%.

Лабораторные исследования при подозрении на сепсис [7]:

- посев крови до назначения антибиотиков (УД-Д);
- определение лактата в сыворотке крови (УД-Д);
- клинический анализ крови (повышенные количества лейкоцитов или низкое количество лейкоцитов - более $12 \cdot 10^9$, менее $4 \cdot 10^9$), тромбоциты;
- коагулограмма;
- электролиты плазмы;
- общий анализ мочи;
- бактериологическое исследование в зависимости от клиники (лохий, мочи, отделяемого из раны, носоглотки);
- биомаркеры (С-реактивный белок – более 7 мг/л, прокальцитонин, пресепсин).

NB! 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 (УД-2С) [2].

Инструментальные методы исследования:

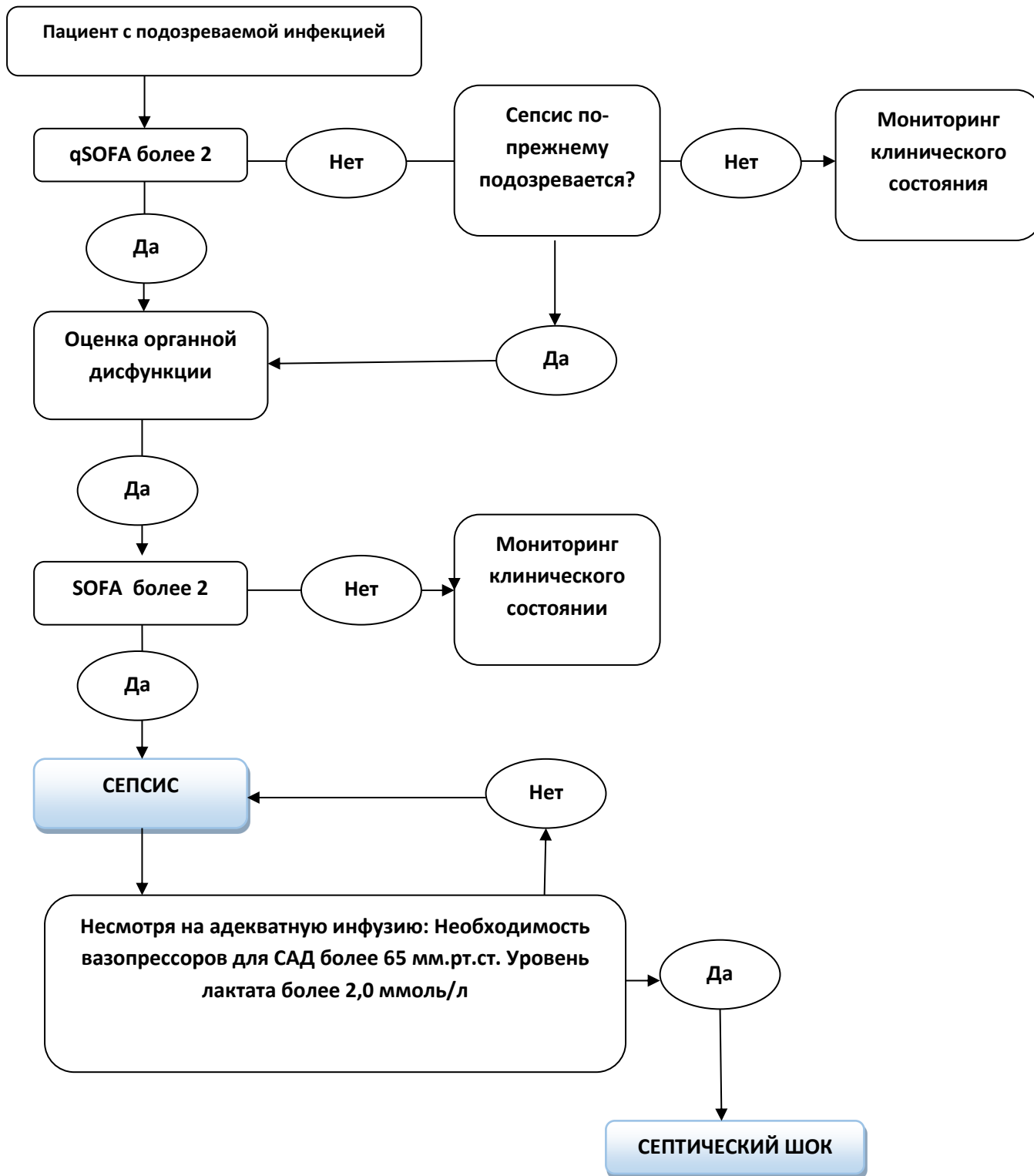
Исследования, направленные на поиск источника инфекции (УД-Д):

- рентгенограмма легких;
- УЗИ органов брюшной полости;
- УЗИ органов малого таза;
- Эхо-КС.

Показание для консультации специалистов:

- консультация реаниматолога – при появлении симптомов требующих реанимационных мероприятий
- клинический микробиолог (при наличии специалиста) – при необходимости верификации результатов бактериологических анализов
- клинический фармаколог – для коррекции дозировки и комбинации лекарственных препаратов.
- консультация хирурга - при подозрении на некротизирующий фасцит.

2.1 Диагностический алгоритм (рисунок 1)



Алгоритм диагностики сепсиса (SSC) [2].

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 дисфункцией.

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 гипотония 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 максимального раннего начала лечения сепсиса врачами всех специальностей.

Диагностика и оценка степени тяжести полиорганной недостаточности при сепсисе и септическом шоке должна проводиться по шкале SOFA (УД-1В) [2,8].

2.2. Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований

Диагноз	Септический шок	ЭОВ	Анафилактический шок
Критерии включения	Падение давления, тахикардия, апноэ	Апноэ, тахикардия, падение давления	-
Критерии исключения диагноза	-	Появление симптомов во время родов, кесарева сечения или в течение 30 минут после родов, гемостаз – изменения характерные для второй фазы ДВС, на фоне внутривенной инфузии раствором можно добиться повышения АД	Связь с введением лекарственного средства, отсутствуют признаки нарушения гемостаза, сознание сохранено

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ: нет.

4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

4.1 Показания для плановой госпитализации: нет.

4.2 Показания для экстренной госпитализации:

- подозрение на сепсис.

NB! Явные признаки сепсиса, при наличии которых требуется госпитализация [9].

Поликлиническая служба и персонал Скорой помощи должны понимать значение раннего направления в больницу и скорейшей доставке пациентки со следующими признаками. Если на догоспитальном уровне подозревается сепсис, показано экстренная госпитализация в больницу.

Жизнеугрожающие признаки и симптомы:

- плохое самочувствие;
- лихорадка более 38.0°C;
- стойкая тахикардия более 90 ударов в минуту;
- одышка более 20 дыханий в минуту, очень серьезный симптом;
- боль в грудной клетке или брюшной полости;
- диарея или рвота;
- боли и напряжение в области матки или почечные боли;
- женщина плохо себя чувствует, беспокойна.

Ранняя манифестация сепсиса (менее 12 часов после рождения) наиболее вероятно связана со стрептококковой инфекцией, особенно Стрептококками группы А, а сильная продолжительная боль предполагает некротизирующий фасциит [1,10]. Если недавно родившая женщина имеет повторные вагинальные кровотечения и боль в брюшной полости, ее необходимо вернуть в стационар, как пациентку с подозрением на инфекцию.

Скорость распространения симптомов ухудшения состояния очень важна. Раннее лечение антибиотиками, пероральными или парентеральными является решающим в определении исхода. Абдоминальная боль, лихорадка более 38.0°C, тахикардия более 90 ударов в минуту являются показаниями для госпитализации и внутривенного назначения антибиотиков

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЕ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ:

5.1 Немедикаментозное лечение:

Режим: лечебно-охранительный

Диета у пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком суточный каллораж в первые 7 дней с момента постановки диагноза не должен превышать 500 ккал/сут (УД 2В). При этом предпочтение отдается комбинации энтерального питания и внутривенного введения глюкозы, нежели только парентеральному (УД 2В) (International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012).

- естественное энтеральное питание - преимущественно;
- зондовое питание (через зонд назогастральный или назоинтестинальный) при невозможности самостоятельного питания;

• парентеральное питание (внутривенное введение питательных средств) – при невозможности или недостаточности перорального или зондового питания.

Противопоказания для энтерального/зондового питания:

- механическая кишечная непроходимость;
- продолжающееся желудочно-кишечное кровотечение;
- острый деструктивный панкреатит (тяжелое течение) – только введение жидкости.

Противопоказания (показание для ограничения) энтерального, зондового/парентерального питания:

- неустранимая гипоксемия на фоне ОРДС.

5.2 Медикаментозное лечение:

ПЕРВОНАЧАЛЬНАЯ РЕАНИМАЦИЯ (начальная терапия сепсиса и септического шока)

Реанимация пациента с сепсисом или/септическим шоком должна начинаться немедленно после постановки диагноза и не должна откладываться до поступления в ОРИТ.

Ранняя целенаправленная терапия, определяющая цели терапии, должна быть достигнута за определенный промежуток времени [9,10].

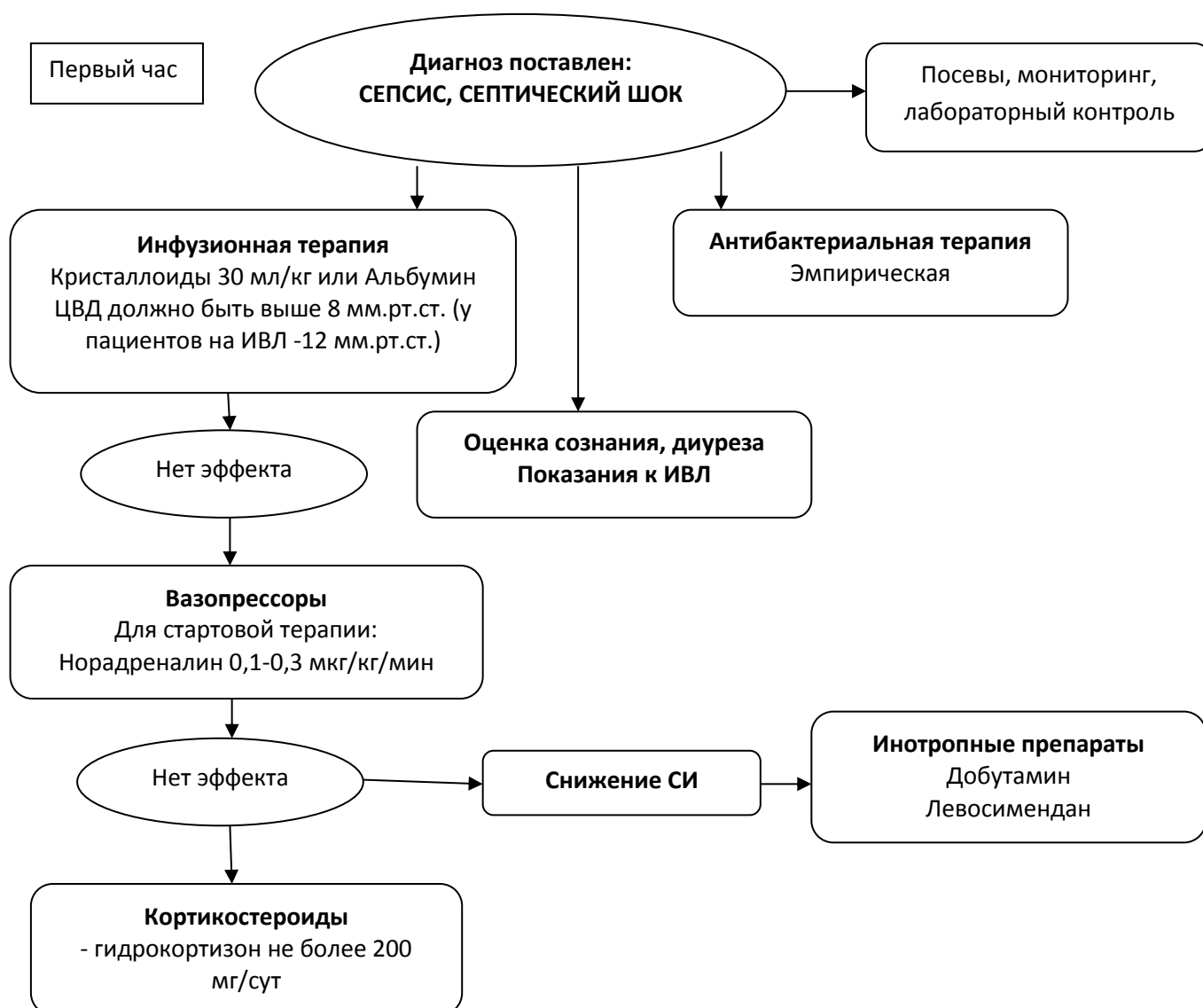


Рисунок 2. Начальная терапия сепсиса, септического шока

Ранняя целенаправленная терапия включает (УД-1С):

- санация очага инфекции;
- инфузия кристаллоидов, при неэффективности подключение вазопрессоров и инотропных препаратов;
- применение антибактериальных препаратов широкого спектра действия;
- адьюватная терапия (ИВЛ, трансфузионная терапия, почечная заместительная терапия, нутритивная поддержка и т.д.).

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

В течение первого часа от постановки диагноза сепсис и септический шок обеспечивается [12], рисунок 2:

- венозный доступ;
- контроль диуреза;
- лабораторный контроль, взятие проб на бактериологическое исследование.

NB! Эффективная, быстрая и высочувствительная диагностика внутрибольничных инфекций, а также программы предоперационного и догоспитального скрининга с применением современных диагностических методов позволяют правильно поставить диагноз пациенту в течение 1-2 часов, провести комплекс необходимых мер по предотвращению распространения заболевания внутри стационара, избежать ненужного эмпирического лечения антибиотиками широкого спектра.

- начало внутривенной инфузии кристаллоидов (УД-1В) в объеме до 30 мл/кг (УД-1С) (таблица 3), при отсутствии эффекта применяются растворы альбумина (УД-2С).

Таблица 3. Характеристика некоторых кристаллоидных растворов для инфузионной терапии.

Раствор	Содержание в 1000 мл, ммоль/л						Осмолярность, (мОсм)
	Na	K	Ca	Mg	Cl	Носители резервной щелеочности	
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	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
Йонотерил	137	4	1,65	1,25	110	Ацетат 3,674	291
Плазма-Лит 148	140	5	-	1,5	98	Малат, ацетат по 27	294

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

NB! Препараты гидроксиэтилированного крахмала при сепсисе и септическом шоке противопоказаны (УД-1В) [11].

NB! Антибактериальная терапия начинается в течение первого часа после постановки диагноза сепсис и септический шок (УД-1В) [12,13].

АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ:

- внутривенная антибактериальная терапия должна быть начата в течение первого часа от постановки диагноза сепсиса;
- первичная эмпирическая антимикробная терапия должна включать один или более препарат, активный против вероятного патогена, способного проникнуть в предполагаемый очаг сепсиса (УД-1В). Выбор препарата зависит от спектра действия и предполагаемого очага инфекции (приложение);
- 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 (УД-2С) [14,15];
- при вирусной этиологии сепсиса и септического шока требуется назначение противовирусных препаратов (УД-2С) [12];

Эмпирический выбор антимикробной терапии у пациентов с абдоминальной инфекцией с учетом стратификации риска полирезистентных возбудителей и инвазивного кандидоза представлены на рисунке 3 и 4.

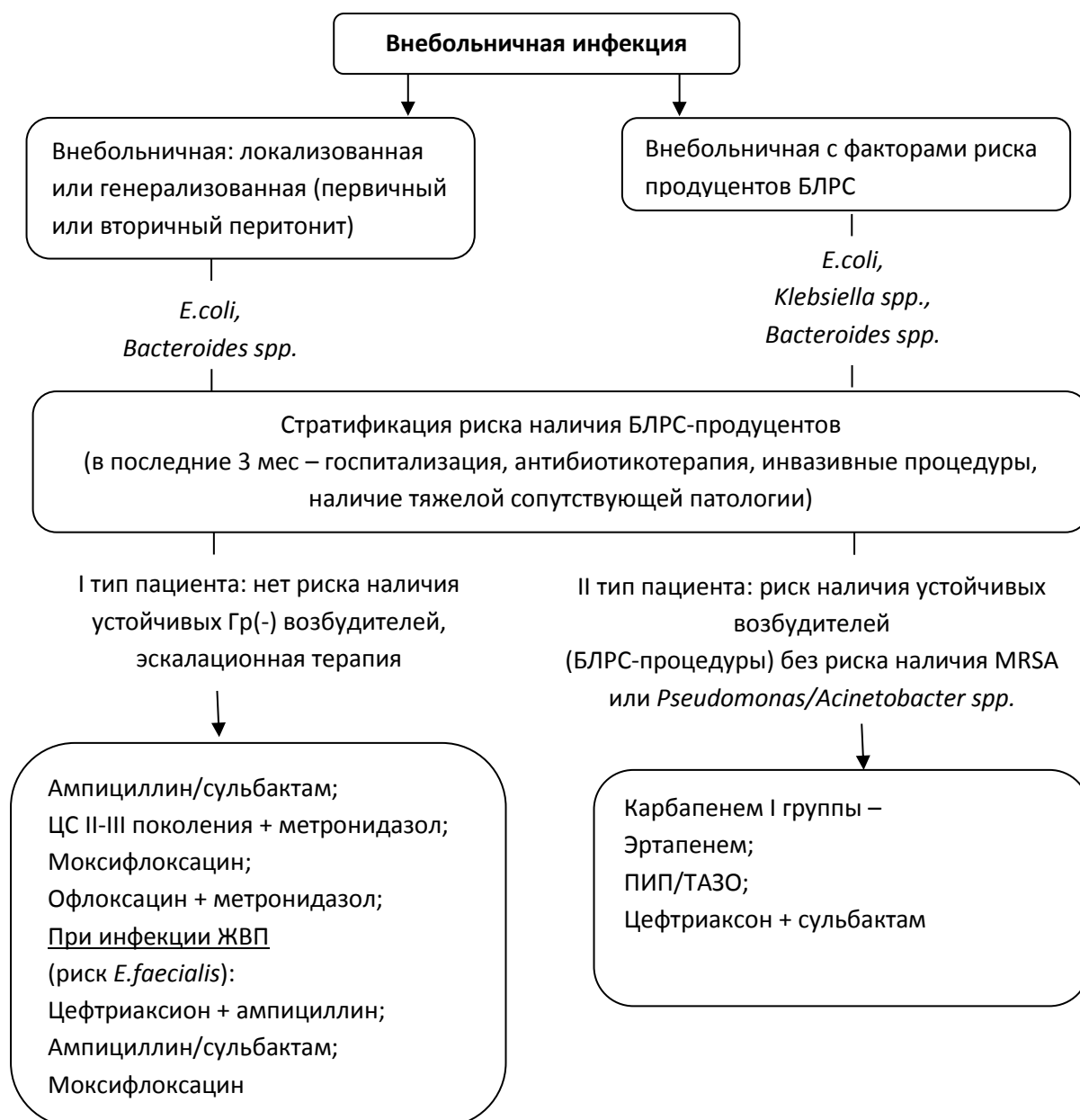


Рисунок-3. Эмпирический выбор антимикробной терапии у пациентов с абдоминальной инфекцией с учетом стратификации риска полирезистентных возбудителей.

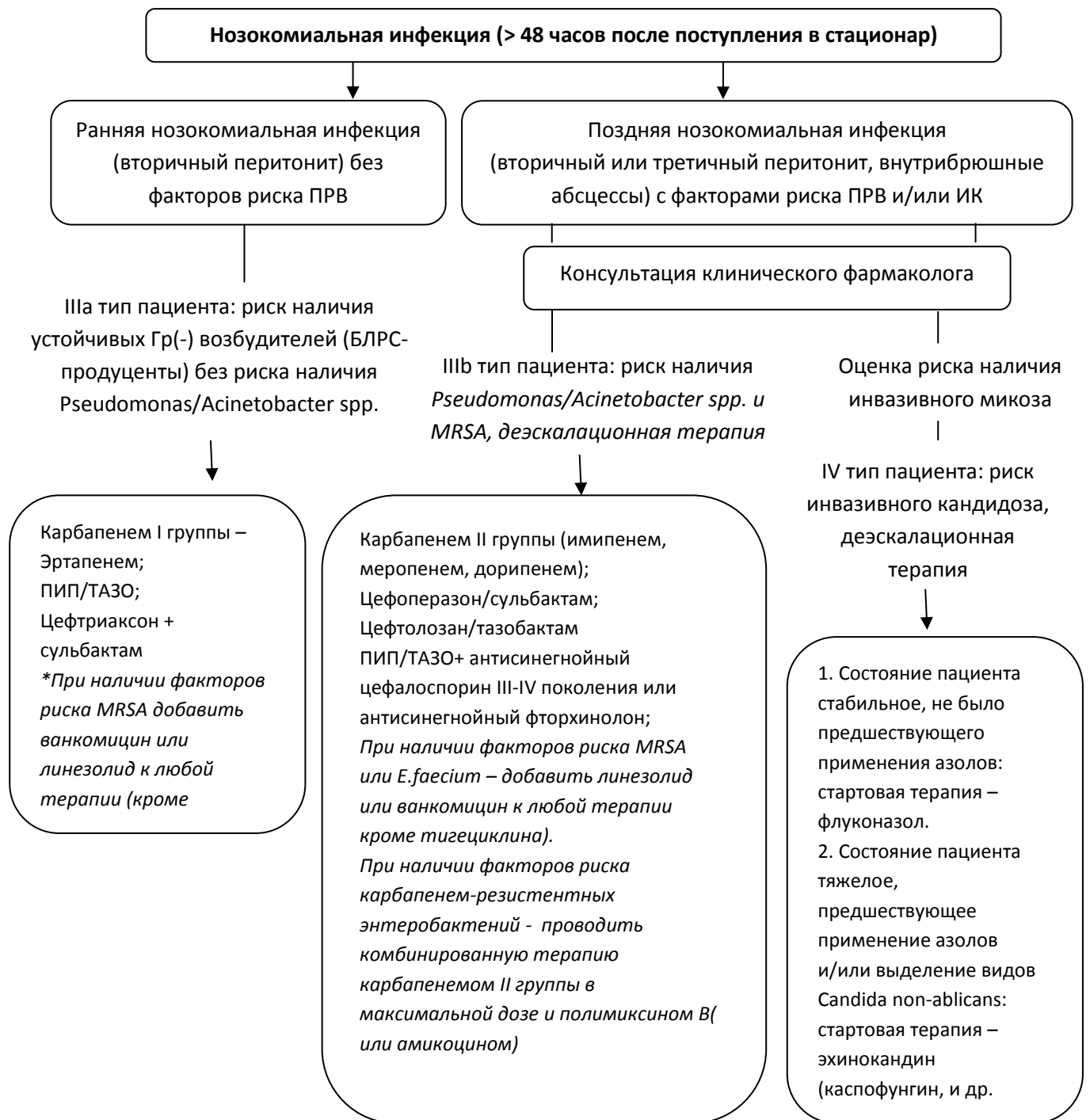


Рисунок 4. Эмпирический выбор антимикробной терапии у пациентов с абдоминальной инфекцией с учетом стратификации риска полирезистентных возбудителей и инвазивного кандидоза.

Антибиотики:

При сепсисе или септическом шоке [3-14]:

- пиперациллин-тазобактам 4,5 г 8-часовую или ципрофлоксацин 600 мг 12-часовой плюс гентамицин 3-5 мг / кг в день в разделенных дозах каждые 8 часов;
- карбапенемы, таких как меропенем 500 мг до 1 г 8-часовой + / гентамицин;
- метронидазол 500 мг 8-часовой может рассматриваться для обеспечения анаэробных возбудителей;

- если есть подозрение на группы стрептококковой инфекции, клиндамицин 600 мг до 1,2 г три или четыре раза в день, 8-часовой более эффективен чем пенициллины;
- если существуют факторы риска для MRSA септицемии, добавить теикопланин 10 мг / кг 12-часовой в течение трех доз, затем 10 мг/кг в 24-часовой или линезолид 600 мг 12-часовой.

Вазопрессоры и инотропные препараты [15-24]:

При отсутствии эффекта от инфузионной терапии 30 мл/кг необходимо подключить вазопрессоры (таблица 4) для целевого значения среднего артериального давления более 65 мм/рт/ст/ (УД-1С):

- препарат первой линии – норэпинефрин (УД-1В), который применяется один или в сочетании с адреналином (УД-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 (УД-2 С).

Задержка с началом введения норадренолина при развитии септического шока в течение 6 часов увеличивает летальность в 3 раза [12-15].

Таблица 4. Дозы вазопрессоров и инотропных препаратов

Препарат	Доза
Норэпинефрин	0,1-0,3 мкг/кг/мин
Допамин	1-4 мкг/кг/мин
	4-20 мкг/кг/мин
Адреналин	1-20 мкг/мин
Фенилэрин	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

**применение препарата после регистрации в РК.*

В случае отсутствия стабилизации гемодинамики после проведения инфузионной терапии 30 мл/кг и введения вазопрессоров и инотропных препаратов, подключаются кортикостероиды – только водорастворимый гидрокортизон в/в в дозе не более 200 мг/сутки (УД-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 (УД-1D) [12,14-16].

При снижении сердечного индекса менее 2,5 л/мин/м² к терапии подключаются инотропные препараты (добутамин, левосимендан) (УД-1С) [17-24].

Не рекомендуется стремиться увеличить сердечный индекс до субнормальных значений (УД-1В) [12,13,16].

Цели, достигаемые оптимально в первые 6 ч [12]:

1. Санация очага инфекции
2. Достижение необходимых параметров гемодинамики, транспорта кислорода и диуреза (УД-2С):
 - ЦВД (CVP) 8-12 мм рт. ст. – за счет инфузионной терапии;
 - САД (MAP) \geq 65 мм рт. ст. – инфузионная терапия + вазопрессоры;
 - диурез \geq 0,5 мл / кг / час.;
 - насыщение кислорода в центральной вене (верхняя полая вена) равно или более 70% или в смешанной венозной крови равно и более 65%.

Дальнейшая поддерживающая терапия [12]:

- ИВЛ;
- почечная заместительная терапия;
- компоненты крови;
- нитритивная 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 рН равно или более [7,15].

Тромбопрофилактика [25]:

Для тромбопрофилактики используются препараты гепарина и низкомолекулярного гепарина (таблица 5).

Таблица 5. 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 (не зарегистрирован в Казахстане)	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 (не зарегистрирован в Казахстане)	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 Критерии начала респираторной поддержки при сепсисе [12,26-31]:

Абсолютные:

- отсутствие самостоятельного дыхания и патологические ритмы дыхания;
- нарушение проходимости дыхательных путей;
- снижение респираторного индекса менее 200 м.рт.ст.;
- септический шок;
- нарушение гемодинамики (жизнеопасные нарушения ритма, стойкая тахикардия более 120 в мин, гипотензия).

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

- снижение респираторного индекса менее 300 мм рт ст при комбинации с другими критериями;
- развитие септической энцефалопатии и отека головного мозга с угнетением сознания и нарушением ФВД;
- гиперкапния или гипокапния (P_aCO_2 менее 25 мм.рт. ст);
- тахипноэ более 40 мин (или 24 при обострение хронического обструктивного заболевания легкого) и прогрессирующее увеличение минутного объема вентиляции;
- снижение ЖЕЛ менее 10 мл/кг массы тела;
- снижение податливости менее 60 мл/см вод.ст.;
- увеличение сопротивления дыхательных путей более 15 см вод.ст./л/с;
- усталость пациента, вовлечение вспомогательных дыхательных мышц.

Терапия выбора:

- применение дыхательного объема менее 10 мл/кг массы тела (рекомендуется 6 мл/кг);
- оптимальное ПДКВ (выше 10 см вод/ст/);
- предпочтительно применение вспомогательных режимов респираторной поддержки;
- применение маневров открытия альвеол;
- при отсутствии эффекта от изложенного п.п 1-4 применение вентиляции лежа на животе.

Терапия резерва:

- при отсутствии эффекта от пп 1-5 применение инверсного соотношения вдоха в выдоху;
- при отсутствии эффекта от изложенного в пп 1-6 ингаляционное введение оксида азота в дозе 5 ppm;

- при снижении респираторного индекса менее 70 мм рт ст и отсутствии эффекта от изложенного в пп 1_6 применение экстракорпоральной мембранной оксигенации. NB! При отсутствии противопоказаний больные на ИВЛ должны находиться в полусидячем положении (до 45 градусов) 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 [12]:

- пиковое давление в дыхательных путях не более 35 смH₂O;
- дыхательный объем не более 6-8 мл/кг массы тела;
- частота дыхания и минутный объем вентиляции минимально необходимые, для поддержания PaCO₂ на уровне 30-40 мм рт ст;
- скорость пикового инспираторного потока в диапазоне от 3–40 до 70-80 л/мин
- профиль инспираторного потока – нисходящий (рампообразный);
- фракция кислорода в дыхательной смеси – минимально необходимая для поддержания достаточного уровня оксигенации артериальной крови и транспорта кислорода к тканям;
- выбор РЕЕР – в соответствии с концепцией “оптимального РЕЕР”, при котором транспорт кислорода к тканям максимальный;
- выбор ауто-РЕЕР – избегать появления высокого ауто-РЕЕР не более 50% от величины общего РЕЕР;
- продолжительность инспираторной паузы не более 30% от продолжительности времени вдоха;
- соотношение вдох/выдох - не инвертировать отношение вдох/выдох более 1,5:1;
- синхронизация больного с респиратором – использование седативной терапии и при необходимости непродолжительной миоплегии, а не гипервентиляции.

Компоненты крови [12]:

- поддерживается уровень гемоглобина 70-90 г/л (EL-1B). 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 (УД-2А);
- поддерживается количество тромбоцитов выше 50 000 в мкл.

Седативная терапия, аналгезия и нервно-мышечная блокада:

- при проведении седации необходимо придерживаться протокола [36]. 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 седативное состояние);

- применение мышечных релаксантов при сепсисе необходимо по возможности избегать. Если необходимость в их применении все же есть, то необходим мониторинг глубины блока (TOF);
- контроль глюкозы в плазме крови – 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») (таб 6), AKIN (показание для почечной заместительной терапии стадия “3”) (таб 7), стадия 3 по критериям острого почечного повреждения (KDIGO) (таб 8). Значение этих критериев особенно важно, т.к. тяжелый сепсис и септический шок в акушерстве в 70-80% случаев протекают с поражением функции почек [32-34].

Таблица 6. 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 12ч
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 7. Стадии острой почечной недостаточности

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 3раза от нормы, 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 8. Стадии острого почечного повреждения (KDIGO, 2012)

Стадии	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	<0,3 мл/кг/час за ≥ 24 часа или анурия в течение ≥ 12 часов

	мл/мин/1,73 м ²	
--	----------------------------	--

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения);

Лекарственная группа	Лекарственные средства	Показания	Уровень доказательности
Пенициллины с ингибиторами бета-лактамаз	Амоксициллин клавулановая кислота - порошок для приготовления раствора для инъекций По 1,2 г Каждые 8-час в/в	Эмпирическая терапия сепсиса, когда возбудитель неизвестен и женщина не в критическом состоянии	1А
Цефалоспорины второго поколения	Цефуросим порошок для приготовления раствора для инъекций 1,5 г Каждые 8-час в/в	Эмпирическая терапия сепсиса, когда возбудитель неизвестен и женщина не в критическом состоянии	1 А
Цефалоспорины третьего поколения	Цефтриаксон порошок для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 1 г Каждые 8-час в/в	Эмпирическая терапия сепсиса, когда возбудитель неизвестен и женщина не в критическом состоянии	1А
Производные имидазола	Метронидазол раствор для инфузий 500 мг/100 мл Каждые 8-час в/в	Эмпирическая терапия сепсиса, когда возбудитель неизвестен, для покрытия анаэробных возбудителей.	1А
Антибактериальные препараты системного действия, макролиды (Рокситромицин)	Кларитромицин порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инфузий 500 мг каждые 12 часов в/в	Эмпирическая терапия сепсиса, когда возбудитель неизвестен и женщина не в критическом состоянии	1 А
Аминогликозиды	Гентамицина сульфат-раствор для инъекций 4% 3-5 мг/кг в день в разделенных дозах каждые 8 часов	Эмпирическая терапия сепсиса, когда возбудитель неизвестен, для покрытия анаэробных возбудителей.	1А
Макролиды	Эритромицин таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 250 мг каждые 6 часов, внутрь	Эмпирическая терапия сепсиса, когда возбудитель неизвестен и женщина не в критическом состоянии	1В

Пенициллины	Ампициллин порошок для приготовления раствора для инъекций 1000 мг каждые 6 часов в/в	Эмпирическая терапия сепсиса, когда возбудитель неизвестен и женщина не в критическом состоянии	1А
Растворы, влияющие на водно-электролитный баланс	Натрия хлорид раствор для инфузий 0,9% 500мл в виде инфузии 500-1000мл кристаллоидов	Сепсис, тяжелый сепсис, септический шок	1А

• **Перечень дополнительных лекарственных средств (менее 100% вероятности применения).**

Лекарственная группа	Лекарственные средства	Показания	Уровень доказательности
Комбинация бета-лактамов с ингибиторами бета-лактомаз	Пиперациллин и Тазобактам порошок для приготовления раствора для инъекций 4,5 г 3-4 раза в сутки	При сепсисе или септического шока	1А
Фторхинолоны без антисинегнойной активностью	Моксифлоксацин 400 мг 1 раз в сутки Офлоксацин 400 мг 2 раза в сутки Пефлоксацин 400 мг 2 раза в сутки в/в	При сепсисе или септического шока	1В
Фторхинолоны с антисинегнойной активностью	Ципрофлоксацин раствор для инфузий 0,2% по 100 мл по 600 мг 2 раза в сутки или 400 мг 3 раза в сутки в/в	При сепсисе или септического шока	1В
Карбапенемы	Меропенем порошок для приготовления раствора для внутривенного введения 0,5 г по 1,0 гр каждые 8-час в/в Эртапенем лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 1 г, по 1,0 гр каждые 8-час в/в Имипенем порошок для приготовления раствора для инфузий 500 мг 4 раза в день или 1 г 3-4 раза в сутки в/в	При сепсисе или септическом шоке	1В
Антибиотики гликопептидной структуры, активные в отношении MRSA	Ванкомицин порошок для приготовления раствора для инфузий 1 г Рифампицин 300-450 мг	При сепсисе или септическом шоке	1В

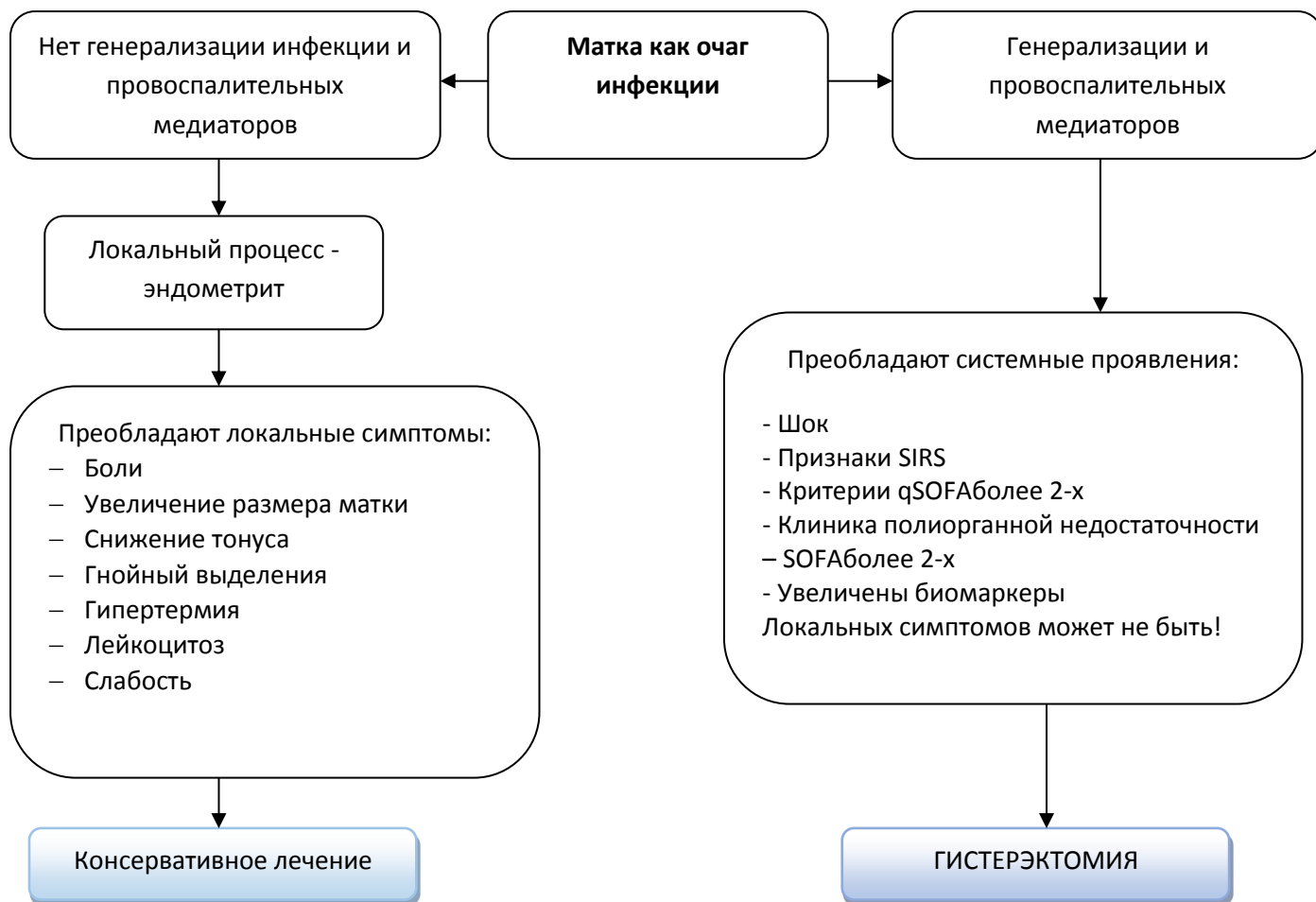
Кардиотонические препараты, исключая сердечные гликозиды	Норадреналин концентрат для приготовления раствора для внутривенного введения 2 мг/мл 4 мл	При низком сердечном выбросе	Е
Кардиотонические препараты, исключая сердечные гликозиды	Допамин концентрат для приготовления раствора для инфузий 5 мг/мл по 5 мл	При низком сердечном выбросе	Е
Кардиотонические препараты, исключая сердечные гликозиды	Добутамин лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 250 мг	При низком сердечном выбросе	Е
Ингибиторы нейраминидазы	Осельтамивир капсулы 75 мг	При вирусной этиологии	С
Кортикостероиды	Гидрокортизона ацетат суспензия для инъекций 2,5% 2мл.200-300мг/сутки, в течение 7 дней, поделенный на 3 или 4 введения, или непрерывной инфузией	При септическом шоке	С
Антикоагулянты	Фраксипарин раствор для инъекций 2850МЕ анти-Ха/0,3мл	Профилактика тромбозов и тромбоэмболических осложнений	А
Блокаторы гистаминных H ₂ -рецепторов	Фамотидин таблетки, покрытые пленочной оболочкой 40 мг	Профилактика стрессовой язвы	А

5.3 Хирургическое вмешательство:

NB! Для удаления источника сепсиса может потребоваться хирургическое вмешательство (вскрытие абсцесса, удаление остатков плодного яйца) после стабилизации состояния и ликвидация гемодинамических нарушений.

NB! 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.

Рисунок 5. Алгоритм определения тактики санации очага (гистерэктомия) [35]



Показания к удалению матки [35]:

- помимо матки не выявлено других очагов инфекции, обуславливающих тяжесть состояния и нарастание симптомов ПОН;
- при несоответствии ухудшения клинической картины и симптомов основной патологии («необъяснимые» симптомы);
- появление и прогрессирование признаков полиорганной недостаточности (снижение АД, олигоурия, 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 решать вопрос о сохранении матки [35]:

- верифицирован и санирован очаг инфекции любой локализации, определяющий тяжесть состояния (менингит, пневмония, отит, флегмона, 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 (наличие септического шока – показание для родоразрешения, а при верифицированном и сканированном очаге инфекции другой локализации – не показание для удаления матки);
- не прогрессирует воспалительная реакция – эффективная консервативная терапия;
- не увеличен прокальцитонин, пресепсин;
- живой плод.

NB! Решение вопроса о гистерэктомии должно проводиться коллегиально

5.4 Дальнейшее ведение: проведение реабилитационных мероприятий с целью восстановления репродуктивного здоровья, грудное вскармливание, послеродовая контрацепция, лечебно-оздоровительная гимнастика, при наличии проявлений полиорганной патологии консультация смежных специалистов.

6. Индикаторы эффективности лечения:

- 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.

7. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

7.1 Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

1) Дощанова Айкерм Мжаверовна – профессор, зав кафедрой акушерства и гинекологии интернатуры АО «Медицинский университет Астана», врач высшей категории, доктор медицинских наук.

2) Искаков Серик Саятович – доцент, заведующий кафедрой постдипломного образования АО «Медицинский университет Астана», кандидат медицинских наук.

3) Ан Зоя Николаевна – врач акушер-гинеколог высшей категории, национальный эксперт по ЭПУ г. Астана.

4) Личковаха Татьяна Борисовна – врач анестезиолог-реаниматолог высшей квалификационной категории отделения анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии ГКП на ПХВ «Перинатальный центр №1» акимата г. Астаны,

5) Малгаздаров Гибрат Тлекенович – врач акушер-гинеколог 1 акушерского отделения АО «Национальный научный центр материнства и детства», национальный координатор по критическим ситуациям.

б) Калиева Шолпан Сабатаевна –доцент, заведующая кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины РГП на ПХВ «Карагандинский государственный медицинский университет», кандидат медицинских наук.

7.2 Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

7.3 Рецензенты:

1) Мереева Алла Эвельевна – профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии РГП на ПХВ «Казахский национальный медицинский университет имени С. Д. Асфендиярова», врач высшей категории, доктор медицинских наук.

2) Рыжкова Светлана Николаевна – профессор, кафедры акушерства и гинекологии РГП нп ПХВ «Западно-Казахстанский Государственный медицинский университет им. М. Оспанова», врач высшей категории доктор, медицинских наук.

7.4 Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 5 лет после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

7.5 Список использованной литературы (необходимы ссылки валидные исследования на перечисленные источники в тексте протокола).

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) Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016 Feb 23;315(8):801-10.

3) SOGC Clinical Practice Guideline. The Prevention of Early-Onset Neonatal Group B Streptococcal Disease No. 298, October 2013. 10 p (Replaces #149, September 2004)

4) 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

5) Bacterial Sepsis in Pregnancy NICE Green-top Guideline No. 64a 1st edition April 2012

6) Canadian Association of Emergency Physicians Sepsis Guidelines: the optimal management of severe sepsis in Canadian emergency departments 2008

7) Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Bacterial Sepsis in Pregnancy / Green-top Guideline No. 64a April 2012.- 14 p.

8) Netto CM, Whitten M, Shetty N. Postpartum sepsis. Br J Hosp Med (Lond). 2015 Aug; 76(8):C118-21

9) Oud L. Pregnancy-associated severe sepsis. Curr Opin Obstet Gynecol. 2016 Apr; 28(2):73-8

10) Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение: Практическое руководство/под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда. 23-е изд. доп. и перер.-М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2011.-352 с.

- 11) Jiang LB, Zhang M, Jiang SY, Ma YF. Early goal-directed resuscitation for patients with severe sepsis and septic shock: insights and comparisons to ProCESS, ProMISe, and ARISE. *Crit Care*. 2016 Jul 1;20(1):160
- 12) 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.
- 13) 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 – 94с.
- 14) Sartelli M, Weber DG, Ruppe 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.
- 15) 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
- 16) 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;10(8):e0129305.
- 17) Annane D. The Role of ACTH and Corticosteroids for Sepsis and Septic Shock: An Update. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2016 Jun 20; 7: 70
- 18) 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
- 19) 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
- 20) 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.
- 21) Gelineas JP, Russell JA. Vasopressors During Sepsis: Selection and Targets. *Clin Chest Med*. 2016 Jun;37(2):251-62. doi: 10.1016/j.ccm.2016.01.008
- 22) 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
- 23) 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

- 24) 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.
- 25) Профилактика венозных тромбозмболических осложнений. Клинические рекомендации (протоколы лечения), утв. МЗ РФ 27 мая 2014.- Москва, 2014. 32 с.
- 26) Zampieri FG, Mazza B. Mechanical Ventilation in Sepsis: A Reappraisal. *Shock.* 2016 Jul 21.
- 27) 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).
- 28) Goligher EC, Doufle G, Fan E. Update in Mechanical Ventilation, Sedation, and Outcomes 2014. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015 Jun 15;191(12):1367-73.
- 29) Kim WY, Hong SB. Sepsis and Acute Respiratory Distress Syndrome: Recent Update. *Tuberc Respir Dis (Seoul).* 2016 Apr;79(2):53-7.
- 30) 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.
- 31) Martensson J, Bellomo R. Sepsis-Induced Acute Kidney Injury. *Crit Care Clin.* 2015 Oct;31(4):649-60.
- 32) Swaminathan S, Rosner MH, Okusa MD. Emerging therapeutic targets of sepsis-associated acute kidney injury. *Semin Nephrol.* 2015 Jan;35(1):38-54.
- 33) Alobaidi R, Basu RK, Goldstein SL, Bagshaw SM. Sepsis-associated acute kidney injury. *Semin Nephrol.* 2015 Jan;35(1):2-11.
- 34) 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.
- 35) Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001 Nov 8;345(19):1368-77.
- 36) Baron R, Binder A, Biniek R, Braunce S, Buerkle H, Dall P et al. Evidence and consensus based guidelines for evidence-based management of sedoanalgesia in critically ill adult patients. *Med Intensiva.* 2013 Nov;37(8):519-74.

Приложение 1

Спектр антибиотиков в акушерстве и гинекологии					
Анаэробные	Устойчивый к метициллину Staphylococcus aureus	Грам-положительный	Стрептококк группы А/ Стрептококк группы В	Грам-отрицательный	
Клостридия/бактериоиды/	-	Staph. Aureus	-	Колиформный	Псевдомонады

пептострептококки					
	Гентамицин	Гентамицин	-	Гентамицин	Гентамицин
Ампициллин	-	Ампициллин	Ампициллин	Ампициллин	-
Ко-амоксиклав	-	Ко-амоксиклав	Ко-амоксиклав	Ко-амоксиклав	-
-	-	Цефуроксим/цефотаксим	Цефуроксим/цефотаксим	Цефуроксим/цефотаксим	-
Клиндамицин	Клиндамицин	Клиндамицин	Клиндамицин	-	-
Имипенем/меропенем/тазоцин	-	Имипенем/меропенем/тазоцин	Имипенем/меропенем/тазоцин	Имипенем/меропенем/тазоцин	Имипенем/меропенем/тазоцин
Ванкомицин/тейкопланин/ линезолид/даптомицин	Ванкомицин/тейкопланин/ линезолид/даптомицин	Ванкомицин/тейкопланин/ линезолид/даптомицин	Ванкомицин/тейкопланин/ линезолид/даптомицин	-	-
Эритромицин	Эритромицин	Эритромицин	Эритромицин	-	-
метронидазол	-	-	-	-	-

**Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Green-top Guideline No. 64a
«Bacterial Sepsis in Pregnancy» 1st edition | April 2012**