МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Павлюченко М.І.
Слинько О.М.
Міхісор І.П.

**ПІСЛЯПОЛОГОВІ ГНІЙНО-СЕПТИЧНІ УСКЛАДНЕННЯ
Навчальний посібник**для студентів ІV- VI курсів вищих навчальних медичних закладів 3-4 рівня акредитації

Запоріжжя - 2014 .

УДК 618.7 – 022 (072) ББК 57.16. П-34.

Навчальний посібник склали
Павлюченко М.І. , к.мед.н. , асистент кафедри акушерства і гінекології ЗДМУ
Слинько О.М. , к.мед.н. , доцент кафедри акушерства і гінекології ЗДМУ Міхісор І.П. , к.мед.н. , асистент кафедри акушерства і гінекології ЗДМУ

Анотація

Навчальний посібник створений на підставі Наказів МОЗ України та згідно з робочою програмою викладання спеціальності «Акушерство і гінекологія» на медичних факультетах вищих навчальних медичних закладів 3-4 рівня акредитації.

 Для студентів та викладачів Вищих медичних навчальних закладів.

Навчальний посібник затверджений рішенням ЦМР Запорізького державного медичного університету.
( Протокол № \_5\_\_ від 15.05 2014 року )

**ЗМІСТ**

**Список скорочення………………………………………………………. 3**

**Передмова…………………………………………………………………. 4**

**Вступ……………………………………………………………………….. 4**

**Визначення і класифікації………………………………………………. 5**

**Мікробіологія і фактори ризику у матері……………………………... 9**

**Патофізіологія…………………………………………………………….. 10**

**Акушерські причини розвитку сепсису/септичного шоку…………. 15**

**Клінічні ознаки і симптоми післяпологових гнійно-септичних захворювань………………………………………………………………. 17**

**Діагностика……………………………………………………………….. 33**

**Первісні цілі інтенсивної терапії………………………………………. 40**

**Алгоритм виконання первинних цілей інтенсивної терапії………. 73**

**Алгоритм дії при підозрі на ССВО або септичний стан…………… 73**

**Фармакологічні характеристики деяких АБ препаратів…………. 76**

**Список основних рекомендацій з діагностики сепсису……………. 79**

**Бібліографія……………………………………………………………… 87**

**СПИСОК СКОРОЧЕНЬ**

САД- систолічний артеріальний тиск
АДср - середній артеріальний тиск
РаО2 - парціальний тиск кисню в артеріальній крові
FiO2 - концентрація кисню у вдихуваному газі , виражена в десятих частках
МНО - міжнародне нормоване ставлення
АЧТЧ - активований частковий тромбопластиновий час
SvO2 - сатурація змішаної венозної крові

**ПЕРЕДМОВА**

Вивченню питань післяпологових септичних захворювань, згідно з програмою підготовки студентів медичних факультетів за спеціальністю «Акушерство і гінекологія» , виділено 4години практичних занять і 2 години лекційного матеріалу при проходженні Модуля 2 на 5 курсі навчання .
Основною метою створення навчального посібника є підвищення рівня підготовки студентів медичних факультетів за спеціальністю «Акушерство і гінекологія».

Завданням створення посібника стала систематизація сучасних уявлень з діагностики та лікування сепсису і септичного шоку під час вагітності та в післяпологовому періоді , яка б базувалася на принципах доказової медицини і відображала останні досягнення світової медичної науки і практики.

**ВСТУП**

Материнська смертність є одним з найбільш важливих і комплексних критеріїв оцінки соціально-економічних, політичних і екологічних факторів, що впливають на стан здоров'я населення. Це один з найбільш інтегрованих показників репродуктивного здоров'я населення.

За визначенням ВООЗ, під материнською смертністю розуміється смерть жінки, обумовлена ​​вагітністю (незалежно від її тривалості та локалізації), що настала в період вагітності або протягом 42 днів після її закінчення від будь-якої причини, пов'язаної з вагітністю, обтяженої нею або її веденням, але не від нещасного випадку або випадково виниклої причини.

Серед провідних причин в структурі материнської смертності, більшість авторів називають гнійно-септичні ускладнення післяпологового періоду. Так за даними деяких авторів інфекційні ускладнення займають третє місце в структурі материнської летальності і складають приблизно 15 % [ 1 , 2 ].

У Росії материнська смертність, пов'язана з сепсисом становить 3,4 % [3]. У США сепсис є лідируючою причиною смерті серед пацієнтів відділень інтенсивної терапії. Незважаючи на значні фінансові кошти , що вкладаються в заходи щодо боротьби з патологією , щорічно реєструється понад 750 тисяч випадків сепсису.

Зросла актуальність проблеми виникнення резистентності до антибіотиків , що значно підвищує ризик розвитку септичних ускладнень. Важливу роль відіграє підвищення якості надання медичної допомоги, зокрема поява нових можливостей ранньої і точної діагностики сепсису.
Хоча кількість випадків виникнення сепсису у вагітних і жінок у післяпологовому періоді незрівнянно нижче цього показника в загальній популяції , даний вид патології також з упевненістю можна віднести до однієї з п'яти основних причин материнської смертності в усьому світі. Так у групі пацієнтів з високим ризиком розвитку інфекції частота запальних ускладнень доходить до 80,4 %.

Сьогодні в багатьох авторитетних літературних джерелах можна зустріти дані про те , що незважаючи на всі відмінності в системах надання медичної допомоги в розвинених країнах і країнах що розвиваються, методах лікування, і класифікаціях при постановці діагнозу, відношення кількості встановлених випадків сепсису до кількості випадків смертності від цієї патології серед вагітних становить 72 %. Проте очевидно, що у вагітних пацієнток результат захворювання і його прогноз більш оптимістичні, а ризик розвитку летального результату набагато нижче в порівнянні з іншими категоріями хворих, і становить за різними оцінками від 30 до 60 %. Цей факт може бути пояснений відсутністю в багатьох випадках поєднаних і фонових захворювань, більш молодим віком хворих, анатомічними і фізіологічними особливостями функціонування органів малого таза, що є потенційними вогнищами інфекції при розвитку сепсису.

**ВИЗНАЧЕННЯ І КЛАСИФІКАЦІЯ**

**Інфекція -** феномен , що характеризується розвитком запальної відповіді в якості реакції на появу або інвазію мікробних часток у стерильні при звичайних умовах тканини макроорганізму.
**Бактеріємія -** наявність живих мікроорганізмів в крові.
**Синдром системної запальної відповіді** - генералізована запальна відповідь організму на різні пошкодження .
**Післяпологовий сепсис** (визначення ВООЗ) :
Інфекція генітального тракту , зареєстрована в будь-який момент між розривом плодових оболонок або початком пологів і до 42 дня післяпологового періоду , що супроводжується підвищенням температури тіла , а також одним або більше ознаками :
1 . Тазовий біль
2 . Патологічні виділення з піхви
3 . Патологічний запах виділень
4 . Субінволюція матки [ 4 ] .
**Септичний шок** - клінічний синдром, що виникає за умови системної запальної відповіді на інфекцію, яка проявляється порушенням здатності організму підтримувати гемодинаміку і гомеостаз у результаті неадекватної оксигенації тканин і циркуляторних розладів.

Враховуючи те що поняття сепсис, септичний шок і системна запальна відповідь часто ототожнюють, передусім у клінічній практиці, в 1992 році експертами з різних дисциплін було вироблено нове визначення для сепсису і його наслідків .
**Синдром системної запальної відповіді (Systemic Inflammatory Response Syndrom - SIRS , ССВО)** - системна запальна відповідь на різноманітні важкі клінічні пошкодження, які маніфестують двома або більше з наступних проявів:
1 ) температура тіла більше 38 °С або нижче 36 °С;
2 ) ЧСС більше 90 уд / хв;
3 ) частота дихання більше 20 за хвилину або Ра СО2 нижче 32 мм рт.ст. ;
4 ) кількість лейкоцитів більше 12000/мм ³ , менше 400/мм ³ або більше 10 % незрілих форм .
**Сепсис -** системна запальна відповідь на достовірно виявлену інфекцію при відсутності інших можливих причин для подібних змін, які характерні для SIRS . Клінічна маніфестація включає два чи більше з таких проявів:
1 ) температура тіла більше 38 °С або нижче 36 °С;
2 ) ЧСС більше 90 уд / хв;
3 ) частота дихання більше 20 за хвилину або Ра СО2 нижче 32 мм рт.ст.;
4 ) кількість лейкоцитів більше 12000/мм ³ , менше 400/мм ³ або більше 10 % незрілих форм.
**Важкий сепсис / SIRS** - сепсис, який супроводжується дисфункцією органів, гіпоперфузією або гіпотензією.

Гипоперфузія і перфузійні порушення можуть включати (але не обмежуватися тільки ними) ацидоз у результаті накопичення молочної кислоти, олігоурію або гостре порушення психічного статусу. Сепсис - індукована гіпотензія: систолічний тиск крові нижче 90 мм рт.ст. або зниження артеріального тиску на 40 мм рт. ст. від вихідного рівня за умови відсутності інших причин для гіпотензії.

**Септичний шок ( SIRS - шок) -** це ускладнення важкого сепсису і визначається як сепсис - індукована гіпотензія , яка не піддається корекції адекватним поповненням рідини; перфузійні порушення, які можуть включати (але не обмежуватися тільки ними) ацидоз у результаті накопичення молочної кислоти , олігоурію або гостре порушення психічного статусу [ 5 ].

Довгий час активно використовувалася і зараз , на думку деяких авторів , не втратила своєї актуальності і клінічна класифікація С.В. Сазонова і А.В. Бартельса, запропонована в 1973 році [С.В. Сазонова - А.В . Бартельса]. Особливість цієї класифікації полягає в тому (і з нашої точки зору це обґрунтовано) , що різні форми післяпологової інфекції пологових шляхів розглядаються як окремі етапи єдиного інфекційного (септичного) процесу.

**Перший етап** - клінічна картина захворювання визначається місцевими проявами інфекційного процесу в області пологової рани : 1) післяпологовий ендоміометрит; 2) післяпологова виразка (гнойно-запальний процес на промежині, вульві, піхві і шийці матки).

**Другий етап** - клінічна картина захворювання визначається місцевими проявами інфекційного запального процесу , що поширився за межі рани , але залишився локалізованим : 1) метрит ; 2) параметрит ; 3) сальпінгоофорит; 4) пельвіоперитоніт; 5) метротромбофлебіт; 6) тромбофлебіт вен тазу; 7) тромбофлебіт стегнових вен (до другого етапу відносяться тільки обмежені тромбофлебіти).

**Третій етап -** інфекція по своїй тяжкості близько стоїть до генералізованої : 1) розлитой перитоніт, 2) септичний ендотоксиновий шок; 3) анаеробна газова інфекція; 4) прогресуючий тромбофлебіт.

**Четвертий етап** - генералізована інфекція: сепсис без видимих ​​метастазів і сепсис з метастазами.

При використанні даної класифікації необхідно враховувати варіанти генералізованої інфекції, що визначають тяжкість захворювання: 1) ендокардіально-септичні ураження серця (ендокардит, панкардит ), 2) перитоніальний, полісерозний - септичне запалення великих серозних порожнин; 3) тромбофлебітичний; 4 ) лімфангітичний - генералізація інфекція розповсюджується лімфатичним шляхом [6].

Cучасна інтерпретація даної класифікація передбачає поділ післяпологових гнійно-запальних захворювань на умовно обмежені та генералізовані форми.

До **умовно обмежених** відносяться : нагноєння післяпологовий рани , ендометрит , мастит.
**Генералізовані форми** представлені перитонітом, сепсисом, септичним шоком.

**МІКРОБІОЛОГІЯ І ФАКТОРИ РИЗИКУ У МАТЕРІ**

В основі розвитку і формування запальних захворювань лежить безліч взаємопов'язаних процесів , починаючи від гострого запалення і до деструктивних змін тканини. Основним пусковим механізмом розвитку запалення є мікробна інфекція. Але в етіології гнійно-септичних ускладнень в післяпологовому періоді значне місце займають сприятливі фактори , а саме : вагітність і пологи , зміна імунного статусу (стан імунодепресії ), зміна гормонального статусу , патологічна крововтрата . До найбільш значущих чинників, сприяючих розвитку гнойно- септичних ускладнень під час вагітності слід віднести наявність пізнього гестозу , анемії , пієлонефриту , тонзиліту , гаймориту , кольпітів ), у пологах - оперативні втручання , слабкість пологової діяльності , травми пологових шляхів , патологічна крововтрата .

У більшості випадків причиною розвитку сепсису у пацієнтів загальної популяції є грам- негативні бактерії , в останнє десятиліття все більшу роль у розвитку розглянутих станів відводять грам- позитивним мікроорганізмам.
На противагу цьому, в декількох опублікованих сучасних акушерських оглядах в якості першорядних інфекційних етіологічних агентів розвитку сепсису у хворих акушерського профілю були виділені ендотоксин-продукуючі грам- негативні палички , за ними слідували грам- позитивні бактерії , змішана або грибкова флора [7].

Згідно з даними Ledger et al . [ 10 ] , грам- негативна бактеріємія спостерігається в 3.1 з 1000 випадків госпіталізації в акушерський стаціонар. Найбільш частими інфекційними агентами при цьому є: Escherichia coli , ентерококи , бета- гемолітичні стрептококи , анаероби , а серед них - пептострептококки , пептококи і бактероїди [10].

Дані багатьох подібних досліджень узгоджуються з наведеними твердженнями , виділяючи грам- негативні бактерії в якості першорядного інфекційного етіологічного агента при розвитку сепсису у акушерських хворих [7, 8].
**Мікроорганізми , що зазвичай зустрічаються при інфекціях жіночих статевих органів.
Аероби**Стрептококи групи А , B , D. : *Enterococcus*Грам- негативні бактерії : *Escherichia coli , Klebsiella , Proteus species , Staphylococcus aureus , Gardnerella vaginalis*
**Анаероби***Peptococcus species , Peptostreptococcus species , група Bacteroides fragilis , Clostridium species , Fusobacterium species , Mobiluncus species***Інші**
*Mycoplasma species , Chlamydia trachomatis , Neisseria gonorrhoeae*

 **ПАТОФІЗІОЛОГІЯ**

 Ступінь тяжкості сепсису визначається силою запальної відповіді організму , вірулентністю організму , наявністю супутніх клінічних станів (що особливо важливо в період вагітності) , особливостями харчування , віком і поліморфізмом молекул-ефекторів і їх клітинних рецепторів , що грають роль в імунній відповіді [ 11 , 12 , 13 , 14 ].

Відомо , що виникнення запального процесу направлено на локалізацію та запобігання поширенню впровадженої в організм інфекції. У разі , коли сувора регуляція запального процесу загублена , відбувається системна активація імунокомпетентних ефекторних клітин і викид великої кількості медіаторів , у тому числі і прозапальних цитокінів , а потім і розвиток поширеного системного гіперзапальної відповіді [ 15 , 16 ].

Впроваджені інфекційні агенти та їх токсини призводять до індукції вироблення факторів транскрипції. Компоненти клітинної стінки грам- позитивних бактерій (пептидоглікани, ліпотейхоєва кислота, липополисахарид ), або компоненти зовнішньої клітинної мембрани грам- негативних бактерій зв'язуються з білками - переносниками і взаємодіють з рецепторами CD14 на поверхні моноцитів.
 **Порушення коагуляційного гомеостазу та функції органів.**

Прозапальні цитокіни мають безліч прямих ушкоджують ефектів на тканини. Серед них найбільш важливими є стимуляція адгезії лейкоцитів до клітин ендотелію, викид протеаз, порушення каскаду реакцій системи згортання і фібринолізу [ 17 , 18 ]. Наприклад, фактор некрозу пухлин безпосередньо пошкоджує поверхневі клітини ендотелію, стимулюючи викид тканинного фактора, що є першим кроком в активації зовнішнього шляху каскаду згортання. Крім того, спостерігається експресія фактора некрозу пухлин на поверхні клітин ендотелію і моноцитах. До властивостей цього медіатора також можна віднести зниження експресії тромбомодуліну на клітинах ендотелію, що приводить до зниження активності протеїну С.

 Вивільнення тканинного фактора призводить до збільшення продукції тромбіну , який є самостійною протизапальною субстанцією. Тромбін , спільно з тромбомодуліном , є активаторами протеїну С. Активований протеїн С та його кофактор протеїн S інгібують фактори Va і VIIIa , запускаючи механізм негативного зворотного зв'язку в каскаді реакцій згортання крові. Необхідно відзначити , що в поєднанні з інтерлейкіном - 1 фактор некрозу пухлин збільшує продукцію молекули - інгібітора - 1 активатора плазміногену , що є потужним інгібітором фібринолізу [19]. Очевидно , що сумарний ефект описаних процесів зводиться до досягнення стану прокоагуляції та подальшої системної активації системи згортання з утворенням в дрібних судинах множинних фібринових згустків. Вищеописані процеси є причиною повсюдного цитопатического ефекту , який асоціюється з порушенням дифузії і екстракції кисню з тканин , а також порушення функції мітохондрій. Такого роду ефекти , що відбуваються на клітинному і субклітинному рівнях , можуть призвести до незворотних порушень функції органів , смерті вагітної , або переривання вагітності. Останнє пояснюється змінами імунної відповіді при вагітності , для успішного розвитку якої імунна система матері повинна бути толерантна до аллоантигенів плода , розташованим на кордоні взаємодії системи мати- плід.
 При сепсисі має місце як порушення запальними медіаторами структури цього кордону так і розвиток синдрому поліорганної недостатності , що призводить до локального запалення і переривання вагітності. Проте дані , отримані при експериментах на тваринах , вказують на підвищену стійкість плода до ефектів ендотоксину , що можна пояснити недостатнім розвитком імунної системи плоду і його нездатністю розвивати складну запальну відповідь [ 20 ].

Необхідно відзначити , що відсутність ефекту (зміна показників виживаності) від застосування протизапальних засобів піддає сумнівам концепцію розвитку сепсису як лише прозапального явища. Порушення рівноваги між гіпер- і гіпозапальною активністю може спровокувати розвиток антизапальної відповіді як спробу компенсації надмірного системного запалення [ 12 , 21 ]. Цей феномен відомий під назвою синдрому антизапальної системної відповіді , що приводить до значного придушення функції імунної системи і зниження продукції прозапальних цитокінів [ 22 ] .
Пригнічення функції імунної системи , поєднане з компенсаторним синдромом антизапальної відповіді, здатне ускладнити перебіг сепсису , перешкоджаючи відновленню функції органів після первісного удару , і створюючи умови як для прогресування інфекції , так і для збереження сприйнятливості до неї пацієнтки [12,15].
 **Сепсис і порушення фізіологічних процесів під час вагітності.  *Порушення діяльності серцево-судинної системи*** Нормальні зміни в діяльності серцево-судинної системи спочатку проявляються периферичною вазодилатацією, збільшенням частоти серцево- судинної системи , збільшенням серцевого викиду [23, 24]. Однак пригнічення вазодилатації і зниження функції міокарда , що мають місце при сепсисі , можуть привести до серйозних гемодинамічним порушень. Спостережуване в нормі зниження артеріального тиску під час вагітності пояснюється дилятацією периферичних кровоносних судин в результаті дії таких медіаторів як простациклін , оксид азоту і гормони вагітності. На жаль, індуковане медіаторами зниження резистентності в матково-плацентарному кровотоці може посилитися в умовах регіонального порушення регуляції та виникнення депо крові в судинах чревного сплетіння. В основному це пояснюється втратою судинного тонусу внаслідок активації ензимів (синтетаза окису азоту) і медіаторів ( комплемент і брадикінін ) [ 17 ].
 Крім того, серцево-судинна система матері особливо вразлива при сепсисі внаслідок того , що артеріальний тиск під час вагітності в основному підтримується за рахунок підвищеного серцевого викиду. Наступаюча при сепсисі скорочувальна дисфункція міокарда швидко призводить вагітну до гемодинамічного колапсу. Цей комплекс характеризується розширенням шлуночків, бівентрикулярним зниженням фракції викиду, підвищенням кінцевого систолічного і діастолічного об'ємів, зниженням переднавантаження, а також надходженням плазми в позасудинний простір [17].
 Стан може посилити наявне фонове захворювання серцево-судинної системи , як наприклад кардіоміопатія . На ранніх стадіях розвитку сепсису у таких пацієнток можуть спостерігатися порушення або сплутаність свідомості , тахікардія , гіперемія шкірних покривів. Однак у міру прогресування стану у хворих розвиваються ціаноз , брадикардія , шкірні покриви покриваються холодним липким потом.
 При розвитку септичного шоку спостерігаються такі симптоми гіпоперфузії тканин , як периферичний ціаноз , зниження температури шкіри кінцівок , олігурія . Зниження доставки кисню до тканин призводить до переходу їх на анаеробний метаболізм , підвищенню рівня лактату , зниження перфузії матки і доставки кисню до плоду , наростання ацидозу в тканинах плода , розвитку недостатності органів-мішеней [20].
***Гостре порушення функції легень.*** Спостережуване при сепсисі підвищення тиску в системі легеневої мікроциркуляції , збільшення проникності судин , а також викид в кровотік запальних медіаторів сприяють накопиченню води у позасудинному просторі легень [ 25-27 ] .
 Ця обставина небезпечна тим , що знижений при вагітності коллоїдно-осмотичний тиск плазми сприяє розвитку набряку легенів і зниження їх еластичності [28]. Зрештою , підвищення вмісту венозних домішок і гіпоксемія ( ускладнюється надалі легеневою вазоконстрикцією ) призводять до розвитку легеневої недостатності та гострого респіраторного дистрес -синдрому . У випадку розвитку останнього смертність серед вагітних зростає до 30-60 % [ 29-31 ]. Крім сепсису до причин , що викликають гострий респіраторний дистрес синдром при вагітності можна віднести хоріоамніонит, пневмонію і аспірацію [32].
***Ниркова недостатність .***
 Гостра ниркова недостатність розвивається у 20% пацієнтів з важким сепсисом і позитивним бакпосівом крові. Зазвичай такий стан супроводжується високою летальністю. У патогенез розвитку гострого тубулярного некрозу у вагітних залучені механізми індукованого гіпоперфузією ішемічного та реперфузійного пошкодження , вазоконстрикцією внаслідок підвищення активності ангіотензину і симпатичної нервової системи , а також опосередкованого цитокінами пошкодження клітин ниркової паренхіми [34].
***Порушення згортання крові.***
 Тромбоцитопенія і коагулопатія споживання - часті супутники важкого сепсису. Однак під час вагітності відбуваються серйозна перебудова системи згортання крові , результатом чого стає досягнення стану гіперкоагуляції . Спостерігається підвищення вироблення багатьох факторів згортання , включаючи I , II , VII , VIII , IX , і XII .
 У той час як п'ятикратно підвищується рівень інгібітора активатора плазміногену I і II , рівні антитромбіну III і протеїну С не піддаються значним змінам [ 34,35 ] . Такі зміни при вагітності призводять до утворення в судинах фібринових згустків і , можливо , відіграють роль у розвитку синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання і поліорганної недостатності.
***Порушення функції печінки і шлунково -кишкового тракту.*** Індуковані вагітністю зміни складу жовчі призводять до розвитку холелітіазу . При сепсисі неконтрольована продукція прозапальних цитокінів купферовскими клітинами ( вже випробувавшими вплив ішемії та ендотоксину ) може призвести до розвитку холестазу , гіпербілірубінемії і жовтяниці.
 Відомо , що в нормі слизова шлунково -кишкового тракту захищена від пошкодження безліччю механізмів ауторегуляції , однак при розвитку сепсису спостерігається :
- Збільшення проникності слизової ,
- Пошкодження слизової внаслідок гіпоперфузії ,
- Атрофія слизової і інвазія бактерій ,
- Бактеріальні ендотоксини стимулюють викид цитокінів , підтримуючи таким чином порочне коло розвитку сепсису [36].

**АКУШЕРСЬКІ ПРИЧИНИ**

**РОЗВИТКУ СЕПСИСУ / СЕПТИЧНОГО ШОКУ.**

 Поряд з ендометритом ( ендоміометритом або ендоміопараметритом ) раньова інфекція , мастит , інфекція сечовивідних шляхів, а також септичний тромбофлебіт є основними причинними факторами розвитку післяпологових септичних ускладнень.
 Сприятливі фактори , або стани, що призводять до розвитку сепсису досить варіабельні і включають : домашні пологи в умовах поганої гігієни , низький соціально-економічний статус , погане харчування , перші пологи , анемію , тривалий безводний період , тривалий перебіг пологів , множинні вагінальні дослідження під час пологів , кесарів розтин , акушерські маніпуляції.
 При цьому до ускладнень з боку матері можна віднести: септицемію , ендотоксичний шок , перитоніт , розвиток абсцесів з подальшими хірургічними втручаннями , які ставлять під питання можливість настання наступних вагітностей .
 Ускладнення з боку плода включають : низьку оцінку за шкалою Апгар на 5 хвилині , розвиток неонатальної септицемії і пневмонії [39].
 Загальноприйнято , що інфекційні ураження органів малого таза зустрічаються з більшою частотою у жінок низького соціального рівня , хоча точна причина цього залишається неясною [ 38,40 ] .
 До інших, не менш важливим факторів можна віднести оперативні пологи , пологи з травматичним пошкодженням пологових шляхів , затримкою фрагментів плацентарної тканини в порожнині матки , розвиток післяпологової кровотечі. [41]. Протягом кількох останніх років накопичуються серйозні докази на користь того , що найбільш значущим ізольованим фактором ризику розвитку післяпологових інфекційних ускладнень є кесарів розтин [ 42-44 ] . Беручи до уваги тенденцію до зростання числа абдомінального розродження у всьому світі , слід очікувати аналогічного підвищення частоти післяпологових септичних ускладнень у майбутньому . Свій внесок у цей процес мабуть внесуть підвищення частоти розвитку нозокоміальної інфекції і штамів , стійких до антибіотиків [45].
 Повертаючись до сказаного , можна відзначити , що відносний ризик розвитку післяпологового ендометриту у жінок з проведеним кесаревим розтином в 20-30 разів більше в порівнянні з жінками , які народили через природні пологові шляхи [45]. Такі шанси пояснюються наявністю некротичних тканин , накопиченням в післяопераційному періоді серозно- кров'янистої рідини, а також присутністю бактерій в тканинах хірургічної рани , судинах міометрія та черевної порожнини.
 Значними факторами ризику розвитку ендометриту після кесаревого розтину слід вважати велику тривалість пологів і збільшений безводний проміжок . Останній , проте , менш значущий, в порівнянні з тривалістю пологів і типом інфекційного агента. [46]. В одному з систематичних оглядів, опублікованих у бібліотеці Cochrane , проведеному Smaill and Hofmeyer [ 42 ] було знайдено 66 рандомізованих контрольованих досліджень , які порівнюють ефективність профілактичного введення антибіотиків при виконані планового та екстреного кесаревого розтину. Авторами огляду було показано , що середня частота розвитку ендометриту в контрольній групі серед жінок з плановим кесаревим розтином склала 9,2 % ( 0 % -24 %). Ті ж показники в контрольній групі серед жінок з екстрено проведеним кесаревим розтином склали 28.6 % ( 3 % -61 %). Використання антибіотиків з профілактичною метою знижувало частоту розвитку ендометриту приблизно на дві третини - три чверті.
 Було також продемонстровано, що без використання антибіотиків у 2-8 % жінок можливий розвиток інфекційного ураження органів малого тазу навіть після нормальних пологів через природні пологові шляхи. Цей показник зростає до 18-25 % у жінок з оперативними розродженнями . [37].
 Порушення імунного захисту організму , що спостерігається при ВІЛ / СНІД також призводить до розвитку післяпологової інфекції . ВІЛ- інфекція опосередковано впливає на показники материнської смертності внаслідок розвитку асоціювання з цією патологією такими ускладненнями вагітності як анемія , післяпологова кровотеча і післяпологовий сепсис [ 47-49 ] .

**КЛІНІЧНІ ОЗНАКИ І СИМПТОМИ ПІСЛЯПОЛОГОВИХ ГНІЙНО-СЕПТИЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ.**

З метою правильної диференціальної діагностики гнійно-септичних захворювань від інших причин підвищення температури в післяпологовому періоді слід використовувати ретельний збір анамнезу і виявлення наявних факторів ризику.
 Перебіг захворювання різниться у різних хворих , що залежить від локалізації джерела інфекції і включає наступні ознаки і симптоми :
• Лихоманку і підвищення температури
• При хронічних інфекціях сечовивідних шляхів - біль у боці , дізуричні явища
• При розвитку ранової інфекції - почервоніння в області післяопераційної рани , епізіотомії , наявність виділень патологічного характеру
• При розвитку інфекції дихальних шляхів або септичній емболії - кашель , плевральні болі , задишка
• Біль у животі
• Лохії з неприємним запахом
• При розвитку маститу - біль і нагрубання молочних залоз.
 Фокус проведеного фізикального обстеження повинен бути спрямований на визначення джерела інфекції та причини підвищення температури. Вкрай важливо провести повне об'єктивне акушерсько- гінекологічного обстеження, включаючи вагінальний огляд і огляд молочних залоз.
 Знахідки можуть включати:
• Пацієнтки з рановою інфекцією - еритема , набряк , біль і виділення з рани .
• Пацієнтки з маститом - різка болючість , нагрубання і почервоніння молочних залоз ( процес зазвичай односторонній) .
• Пацієнтки з пієлонефритом або іншою інфекційною патологією сечовивідних шляхів - біль в області костовертебральоного кута , над лобком, підвищення температури.
• Пацієнтки з інфекціями дихальних шляхів і пневмонією - хрипи різного характеру , ознаки консолідації (ущільнення) легеневої тканини.
• Пацієнтки з септичним тромбозом вен таза - в рідкісних випадках пальповані вени таза. У цих жінок також може спостерігатися тахікардія , яка не відповідає ступеню підвищення температури тіла.
 Типовий початок післяпологового ендопараметриту супроводжується ознаками інфекційного ураження матки - болем у нижніх і / або бокових відділах живота.
 Підвищення температури тіла , головний біль , нездужання і відсутність апетиту також відносяться до частих проявів . Крім того , спостерігаються блідість шкірних покривів , тахікардія , лейкоцитоз , хворобливість і субінволюція матки. При бімануальному дослідженні можна визначити біль в області придатків матки і параметрії . Характер лохій - мізерні , або навпаки профузні , з неприємним запахом.
 Ураження деякими видами інфекційних агентів , особливо бета- гемолітичним стрептококом групи А , асоціюється з наявністю незначних за обсягом виділень без запаху. При ураженні параметріїв біль і лихоманка набувають інтенсивний характер. Під час дослідження виявляється збільшена, болюча при пальпації матка , ущільнення в області широких зв'язок , яке переходить на стінки малого таза. У рідкісних випадках стан може ускладнюватися розвитком перитоніту і / або тромбофлебіту тазових вен ( з ризиком емболізації легеневих артерій) . Ендотоксемії , ендотоксичний шок , кортикальний і тубулярний некроз паренхіми нирок може піти за розвитком клінічної картини сепсису , викликаного аеробними стрептококами , анаеробної флорою або E. coli часто має фатальні наслідки . При відсутності адекватної антибактеріальної терапії, або у важких випадках, післяпологові інфекційні ураження можуть ускладнюватися хронічними тазовими болями , запальними захворюваннями органів малого таза , вторинним безпліддям. [38].

 **Нагноєння післяпологовий рани ( ранова інфекція)** Ранова інфекція зустрічається у 2-16 % жінок , які перенесли кесарів розтин. Ці показники безпосередньо залежать від тривалості пологів , кількості вагінальних досліджень , а також профілактичного використання антибіотиків [ 50-52 ] . Інші фактори ризику включають хоріоамніонит , тривалість хірургічного втручання , ожиріння , масивну крововтрату [ 53,54 ].
 Ранові інфекції , що ускладнюють післяопераційний період є наслідком прямої контамінації флорою шкіри , або поширенням мікроорганізмів через амніотичну рідину в момент проведення втручання. Спектр залучених мікроорганізмів досить різноманітний , проте слід вказати , що клостридіальна інфекція є причиною розвитку запалення пухкої клітковини , міофасціального некрозу , гемолізу , ниркової недостатності , колапсу [ 50,51] . При огляді рани виявляються еритема , набряк , біль і виділення.
 При розвитку ранової інфекції після кесарева розтину необхідно переконатися в тому , що фасції не залучені в процес. В іншому випадку створюється реальна загроза розвитку евентерації . При залученні в процес фасцій і фасциальних піхв слід думати про діагноз «некротизуючий фасциїт». Це рідкісне , що загрожує життю ускладнення зазвичай викликається бета- гемолітичними стрептококами групи А , Staphylococcus aureus і деякими штамами анаеробних стрептококів .
 Ця патологія зустрічається частіше у жінок з фоновими захворюваннями, що супроводжуються зниженням місцевого та загального імунітету як , наприклад цукровий діабет .
 Смертність серед пацієнток з некротизуючим фасціітом досягає 30-60% [ 55 ].
 Діагноз може бути виставлений за наявності лихоманки , яка не піддається антибактеріальної терапії , ознак системної інтоксикації , а також почуття « здерев'яніння » в ураженій області. При огляді уражених областей можна виявити зони , що втратили больову чутливість. Клостридіальна інфекція повинна бути запідозрений при виявленні крепітації , булл , виділень зі смердючим запахом. У всіх випадках появи виділень з рани необхідно провести мікробіологічне дослідження з фарбуванням по Граму і виявлення чутливості до антибіотиків.
 Терапія полягає в хірургічній ексцизії залучених тканин і фасцій , проведенні адекватної антибіотикотерапії , дренажу та іригації рани.
Після повного очищення рани можливе накладення вторинних швів.
 **Тазовий абсцес**
 Тазовий абсцес слід запідозрити у пацієнтки з тривалими епізодами підвищення температури , які зберігаються , незважаючи на адекватно проведену антибіотикотерапію. Постановку діагнозу значно полегшує проведення ультразвукового дослідження або комп'ютерної томографії [56]. Для ультразвукової картини характерна наявність просвітлення з газом і рідиною в поєднанні з нерівними контурами стінок , а також виявлення рідини в позаду-матковому просторі. Терапією вибору в таких ситуаціях є хірургічний дренаж абсцесу.

 **Післяпологова виразка (інфікування рани промежини)**
 Післяпологова виразка - цей термін застосовується для післяпологових ран, тріщин, розривів, які виникли під час пологів на промежині, піхві, вульві, шийці матки, які інфікувалися.
 Інфікування рани промежини після проведеної епізіотомії зазвичай обмежується шкірою і підлеглими тканинами і не поширюється глибше фасції Camper. Більш глибоке поширення процесу із залученням фасцій Colle і Scarpa може ускладнитися розвитком некротизуючого фасцііта . Про це ускладнення слід думати при наявності у жінки сильних болів в області промежини і стегна, еритеми і набряку тканин в області промежносної рани. Під час вагінального дослідження можна виявити гематому або абсцес.
 Для післяпологової виразки характерно утворення поверхневого некрозу: ранова поверхня покрита сіро-жовтим або брудно-сірим нальотом, набрякла , гіперемована. Захворювання найчастіше проявляється на 3-4 день після пологів і супроводжується підвищенням температури до субфібрильних значень, печінням і больовими відчуттями в області промежини. Загальний стан страждає мало. Гарячкова стадія триває 4-5 днів, потім на тлі місцевої терапії наліт поступово відторгається, рана очищується і епітелізізується до 10-12 дня.
 Захворювання може прийняти важкий характер при особливо вірулентних інфекціях, станах що маніфестують імунодепресією (акушерські операції, патологічна крововтрата в пологах, екстрагенітальна патологія). Інфекція може поширюватися за межі рани , викликаючи вульвіти, кольпіти, паракольпіти, посттравматичні цервіціти і за відсутності адекватної терапії ендоміометрита.
 При виявленні абсцесу проведення комп'ютерної томографії допомагає уточнити, чи поширюється процес на ретроперитонеальні або сідничні простори. У важких випадках уражаються m . levator ani, попереково-крижове нервове сплетіння, стегновий суглоб і простір позаду поперекових м'язів.
 Лікування інфікованої рани промежини включає антибактеріальну терапію, зняття швів, розкриття рани, видалення некротичних тканин, обробку антисептичними розчинами, широке дренування.
 **Післяпологовий ендометрит**
 Однією з найбільш частих клінічних форм післяпологових септичних ускладнень є післяпологовий ендометрит. Розвитку післяпологового ендометриту сприяють тривалі затяжні пологи на тлі аномалій пологової діяльності, тривалий безводний період, великий плід, пізні гестози, екстрагенітальна патологія, кровотеча в 3 періоді пологів, акушерські операції, особливо на тлі хронічних вогнищ інфекції (тонзиліт, пієлонефрит, кольпіт, пневмонія) і перенесені під час вагітності вірусні інфекції.
 Клінічна картина післяпологового ендометриту дуже часто характеризується стертою симптоматикою, що проявляється невідповідністю між загальним самопочуттям хворої і тяжкістю захворювання; відсутністю кореляції між клінічною формою захворювання і морфологічними змінами в органах; невідповідністю між клінікою і даними лабораторних методів дослідження.
 Існує теорія трьох варіантів клінічного перебігу ендометриту у породіль : 1) істинний ендометрит з ураженням тільки слизової матки; 2) ендометрит з некрозом децидуальної тканини; 3) ендометрит із затримкою плацентарної тканини.
 Ця класифікація дозволяє більш диференційовано підходити до вибору методу лікування хворих з ендометритом.
 Післяродовий ендометрит зазвичай розвивається на 3-4 добу після пологів. Породіллі пред'являють скарги на болі внизу живота, підвищення температури до 38-39 °С , іноді з ознобом, відзначається загальна слабкість, головний біль, тахікардія, однак частота пульсу відповідає температурі тіла.
 При об'єктивному дослідженні має місце субінволюція матки, болючість матки при пальпації, наявність кров'янистих, мутних, іноді з домішкою гною і неприємним запахом лохій.
 Неускладнений ендометрит триває 7-8 діб, після чого або на тлі комплексної терапії настає одужання, або інфекція поширюється на всі шари матки (ендоміометрит, панметрит ), або виходить за її межі (параметрит, сепсис).
 Лікування ендометриту полягає в призначенні комплексної антибактеріальної, інфузійної, посиндромної терапії. При діагностуванні істинного ендометриту з даними за некроз децидуальної тканини або затримку елементів плацентарної тканини показано проведення гістероскопії, яке має не тільки діагностичне, але і лікувальне значення (розширення порожнини матки, відмивання згустків і ранового детриту). При наявності в порожнині матки некротизованих елементів децидуальної і плацентарної тканини, на думку більшості вчених доцільно після гістероскопії проведення гістерорезектоскопії або вишкрібання слизової порожнини матки (на тлі обов'язкової антибіотикотерапії).

 **Післяродовий сальпінгоофорит**
 Сальпингоофорит - це запалення маткових труб і яєчників, як прояв післяпологової інфекції зустрічається відносно рідко, і в більшості випадків маніфестує як загострення хронічного запального процесу придатків. Поширення післяпологової інфекції відбувається по лімфатичним шляхам , з боку широкої маткової зв'язки і частково самої матки.
 При сальпингоофориті перші ознаки захворювання з'являються пізно, зазвичай на 8-10 день після пологів. Захворювання нерідко починається з ознобу, підвищення температури до 38-39 °С, супроводжується сильними болями в паховій області, частіше з одного боку. Нерідко відзначаються перитонеальні симптоми, нудота, блювота , здуття живота, позитивні симптоми подразнення очеревини; пульс прискорений і відповідає температурі тіла; при бімануальному дослідженні в області придатків відзначається пастозність, болючість.
 Наявність двостороннього запалення придатків в післяпологовому періоді, як правило, свідчить про специфічну етіології процесу (гонорея, туберкульоз).
 Лікування сальпингоофорита полягає в призначенні комплексної антибактеріальної, інфузійної, посиндромної терапії.
 Найбільш важким ускладненням гнойного сальпінгоофориту є прорив гною в черевну порожнину і виникнення гнійного перитоніту.
 **Параметрит** Параметрит - це запалення навколоматкової клітковини, виникаюче при лімфогенному поширенні інфекції, яка проникає в клітковину, або через неушкоджену стінку матки, або через розриви піхви, шийки та тіла матки.
Клітковина малого таза ділиться на чотири відділи: навколоміхурна, параректальна і два бічних (навколоматкова). Паравезіцит виникає при переході запалення з навколоматкової клітковини або при інфікуванні розривів шийки матки. Особливістю параметриту є погана здатність жирової тканини до обмеження запального процесу.
 Зазвичай захворювання починається на 10-12 день після пологів з ознобу, підйому температури до 39-40 °С. Температурна крива носить постійний характер з ремісіями 0,5-1 °С. Породілля пред'являє скарги на болі внизу живота (різко посилюються при нагноєнні), відзначає порушення функції суміжних органів залежно від локалізації інфільтрату (хворобливе сечовипускання, утруднена дефекація).
 При бімануальному дослідженні пальпується пастозність в області ураженого відділу клітковини. Через 2-3 дні починає пальпуватися інфільтрат тестоватої консистенції, потім щільної. При бічному параметриті, який зустрічається найчастіше, інфільтрат зміщує матку в здорову сторону, склепіння уплощується, слизова склепіння стає нерухомою , внаслідок інфільтрації піхвової стінки. При двосторонньому параметриті матка замурована в два інфільтрати і окремо не пальпується.
 Розсмоктування інфільтрату відбувається повільно. Наявність тривалого гарячкового періоду ( 3 – 5тижнів ) зазвичай свідчить про його нагноєння . Гнійник утворюється найчастіше в бічному параметрії або позаду матки. При нагноєнні температура стає ремітуючою , інфільтрат розм'якшується, з'являється флуктуація. Гнійник, що утворився, може розкритися в сечовий міхур , пряму кишку, в піхву.
 Терапія полягає в застосуванні антибактеріального, посиндромного лікування, місцевої терапії (димексид, офлокаїн, гепаринова мазь), фізіотерапії (магнітотерапія , лікувальний електрофорез і фонофорез). При нагноєнні показано розкриття абсцесу з широким дренуванням.
 **Розлитий перитоніт**
 Розлитий перитоніт - важке гнійне запалення очеревини. Післяпологовий перитоніт, є однією з форм післяпологової інфекції, та є наслідком поширення інфекції за межі матки на очеревину через маткові труби або лімфогенним шляхом.
 Перитоніт після кесаревого розтину є наслідком нагноєння і розходження швів на матці.
 Крім того, післяпологовий перитоніт може бути проявом своєрідного метастазування септичної інфекції.
 Післяпологовий перитоніт зазвичай характеризується трьома фазами розвитку. Перша фаза - ексудативна - характеризується максимальним проявом захисних реакцій. Спочатку відбувається гіперемія очеревини, серозний ексудат, багатий лейкоцитами і фібрином. При наростанні лейкоцитів і фібрину ексудат стає гнійним. До захисних механізмів відноситься і відіграє велику роль фагоцитоз, випадання фібрину, бактерицидні властивості рідкої частини ексудату.

Друга фаза - це інтенсивне розмноження мікробів, резорбція токсинів і придушення захисних механізмів. Розвивається інтоксикація організму, припиняється больовий синдром, зменшується напруга м'язів живота, відбувається різке розширення судин черевної порожнини, парез кишечника. Наростає згущення крові, метеоризм, відсутність перистальтичних рухів кишківника , що призводить до застою крові в портальній системі. В результаті токсичного впливу і порушення кровообігу виникають дистрофічні зміни в паренхіматозних органах. Порушуються всі види обміну речовин, фаза захисту наднирників переходить у фазу виснаження.

Третя фаза - термінальна стадія, коли відбувається утворення абсцесів у черевній порожнині, дистрофія органів і тканин, що швидко призводить до летального результату.
 Клініка характеризується важким загальним станом, тахікардією 120-140 уд/хв, вираженим больовим синдромом, напругою передньої черевної стінки, блювотою, метеоризмом. У післяпологовому періоді цей типовий симптомокомплекс зустрічається вкрай рідко. Післяпологовий перитоніт проявляється через 2-3 доби після пологів. Температурна реакція може бути різною від субфібрильної до високих цифр. Частота пульсу 100 уд/хв, нерідко не відповідає температурі тіла, дихання часте, поверхневе, язик вологий, з'являється нудота, здуття живота. Живіт помірно болючий, здутий, матка збільшена, без чітких контурів, м'яка, болюча при пальпації. Симптоми подразнення очеревини відсутні або слабопозитивні. При перкусії в нижніх відділах живота притуплення, перистальтика млява, живіт роздутий, гази відходять погано. Медикаментозна стимуляція перистальтики, включаючи перидуральну анестезію, дають короткочасний ефект. При вагінальному дослідженні субінвалюція матки, матка м'яка, болюча , виділення кров'янисто-гнойні. У загальному аналізі крові анемія, зсув вліво, прискорена ШОЕ, зростання показників печінкових проб (зростання активності трансаміназ і кислотно -лужної рівноваги, дефіцит калію).

 **Післяпологовий сепсис** Сепсис виникає в більш пізні терміни, ніж ендометрит, а саме на 6-17 добу з продромальним періодом 3-5 діб. Хворі пред'являють скарги на нездужання, головний біль, втрату апетиту, блідість шкірних покровів, субфібрильну температуру, невідповідну частоті пульсу, нерізку гіпотензію, порушення психіки внаслідок інтоксикації .
 Прогресуюча тахікардія, висока температура тіла з ознобом, потовиділення, тахіпное, адинамія, підкріплюються лабораторними та бактеріологічними дослідженнями. Одночасно з'являються або посилюються субінволюція матки, хворобливість і тістоподібний характер збільшеної матки, кров'янисті або кров'янисто-гнойні виділення, іноді з неприємним запахом. У крові нейтрофільний лейкоцитоз із зсувом формули вліво, токсична зернистість нейтрофілів, поява юних форм. Далі з'являється гіпохромна або залізодефіцитна анемія, іноді на перший план виступають симптоми ниркової недостатності з оліго-анурією і протеїнурією. В осаді сечі велика кількість лейкоцитів і бактерій. Можливо приєднання ДВС- синдрому, що клінічно проявляється погіршенням периферичної, органної та центральної гемодинаміки. В аналізах тромбоцитопенія, зниження вмісту фібриногену та інших факторів згортання крові. Клінічно у хворих характерна петехіальна висипка на шкірі обличчя, грудей, кінцівках. Однією з причин розвитку і несприятливого результату сепсису є несвоєчасна і недостатньо інтенсивна терапія, особливо хаотичне і нераціональне застосування антибіотиків. А саме нераціональне поєднання антибіотиків, використання малоефективних препаратів, їх передчасна відміна. В результаті цих помилок сепсис протікає у вигляді септицемії, тобто до стану тривалої некорегованої гіпертермії, ознобу, явищам інтоксикації, можуть приєднатися гострий психоз, ДВС- синдром і ниркова недостатність. Найчастіше уражаються легені (пневмонії, абсцеси), рідше інші гнойні ускладнення (отит, менінгіт, нефрит, артрит, тромбофлебіт). При виникненні гнойних ускладнень стан хворих різко погіршується, що вимагає інтенсивного моніторингу, використання додаткових методів дослідження (рентгеноскопія ОГК , Ехо -КС, ЕКГ, УЗД, огляд суміжних фахівців). Одним з важких ускладнень з боку серцево-судинної системи є септичний ендокардит. Найчастіше вражаються мітральний і трикуспідальний клапани. Стійке підвищення температури, виражена тахікардія, задишка, грубий систолічний шум над верхівкою серця, відзначається також при токсичному ураженні міокарда. Ускладнення септикопіємії: абсцес печінки, перитонеальний сепсис, які на відміну від розлитого перитоніту не мають чітко виражених симптомів, а саме напруги і болючості передньої черевної стінки, здуття живота, більш характерні профузні проноси. ДВС- синдром викликається попаданням в кровотік, бактеріальних ендотоксинів (в першу чергу грам- негативних) , а також гемолізом, викликанним мікробами, що продукують гемолізини. Геморагічний синдром при ДВС значно варіює як за своєю локалізацією, так і інтенсивністю. Дуже часто протікає приховано, проявляючись крововиливами в точках уколів, шкірними петехіями, крововиливами у внутрішні органи, а також субарахноїдальні крововиливи, що супроводжуються головним болем, судорожними кризами, порушеннями свідомості .
 Основною вимогою до лікування післяпологового сепсису є своєчасне вирішення питання про необхідність оперативного лікування.
 **Мастит** Причинним мікробілогічним фактором розвитку маститу в більшості випадків є Staphylococcus aureus , стрептококи груп А або В , Haemophilus influenzae.
 Клінічні ознаки захворювання включають лихоманку, локальний біль і почервоніння в молочній залозі. Мікроскопія та фарбування за Грамом молока дозволяє виявити відповідні мікроорганізми поряд з поліморфноядерними нейтрофілами.
 Мастит слід відрізняти від лактостазу, який також супроводжується явищами запалення молочної залози, проте не асоціюється з високою лихоманкою і тріщинами сосків. Важливо знати , що лактостаз не вимагає проведення антибіотикотерапії.
 Терапія маститу складається з місцевого прикладання ємностей з льодом, використання анальгетиків , фіксації молочної залози а також застосування пеніциліназа-стійких антибіотиків. Грудне вигодовування має бути продовжено, крім випадків розвитку абсцесу молочної залози. Лікування абсцесу включає його розтин і дренаж.
 **Тромбофлебіт** Септичний тромбофлебіт вен таза відноситься до рідкісних причин підвищення температури в післяпологовому періоді. Патологія зустрічається в 1 випадку з 2000 пологів.

Частота виникнення зростає до 1-2% серед жінок, які перенесли ендометрит після абдомінального розродження. Ризик тромбозу збільшується під час вагітності у зв'язку з деяким станом гіперкоагуляції . Зміни з боку системи згортання стають більш вираженими в післяпологовому періоді, особливо після кесаревого розтину. На сьогоднішній день прийнято вважати , що в патогенезі грає роль ураження інтими тазових вен внаслідок поширення мікроорганізмів з ураженої матки, бактеремія і ендотоксинемія, або травми під час проведення оперативного втручання. З цієї точки зору представлена ​​повна тріада Вірхова, так як присутні два інших компоненти: стан гіперкоагуляції, що супроводжує вагітність, та знижений кровотік в розширених венах таза в післяпологовому періоді.
 Переважання частоти розвитку тромбозу вен праворуч пояснюється наявністю переважного кровотоку зліва направо в положенні стоячи, що доведено флебографічними дослідженнями [58].
 Жінки часто пред'являють скарги на постійні, різної інтенсивності болі в боці і внизу живота, з іррадіацією в пахову область або верхні відділи живота.
 Можливий розвиток динамічної кишкової непрохідності. Найчастіше першою ознакою патології є емболія легеневої артерії. У разі раннього виявлення тромбофлебіту, ризик емболії легеневої артерії може бути значно знижений проведенням адекватної терапії антикоагулянтами. При фізикальному огляді в більшості випадків відсутні симптоми інтоксикації, однак є болі і напруженість в нижніх відділах живота. У рідкісних випадках тут же вдається визначити хворобливе подовжене утворення. Діагноз також можна запідозрити у жінок з ендометритом і наявністю утворення в малому тазу, що виявляють при піхвовому дослідженні та які погано піддаються антибіотикотерапії. Для підтвердження діагнозу корисними методами діагностики останнім часом стали комп'ютерна томографія або МРТ [56]. При негативних результатах цих досліджень, але наявності клінічної картини тромбофлебіту, позитивна динаміка від проведеної терапії антикоагулянтами (гепарином) також підтверджує діагноз.
 Томографічні критерії діагнозу включають: 1) розширення уражених вен, 2) низька щільність просвіту судин, 3) посилена візуалізація стінок судин. При використанні МРТ уражені судини виглядають набагато світліше нормальних [58].
 Недоліками методів КТ та МРТ є низька здатність візуалізації дрібних судин - маткових і цервікальних.
 Кольорова доплерографія також відіграє роль у діагностиці тазових тромбофлебітів та моніторингу ефективності терапії [58, 60, 61].
 З лабораторних тестів, які використовуються при постановці діагнозу відіграють роль загальний аналіз крові та мікробіологічні дослідження. Разом з тим культура крові дозволяє виявити мікроорганізми менш ніж в 35% випадків [58].
 Основою терапії даного стану є застосування антикоагулянтів у поєднанні з антибіотиками широкого спектру дії протягом 7-10 днів. В даний час для лікування і профілактики тромботичних ускладнень різної етіології все більша перевага віддається низькомолекулярним гепаринам. Хоча цей клас препаратів має значно більшу ефективність і меншу кількість побічних дій, ніж звичайний гепарин, в даний час недостатньо даних для рекомендації використання низькомолекулярних гепаринів в рутинній практиці лікування тромбофлебіту яєчникових вен.
 Опубліковано кілька спостережень про успішне лікування тромбозу тазових вен НМГ [ 57,60,62-66 ].
 Пропоновані терапевтичні режими включають дози еноксапарину (1 мг/кг двічі на день) протягом 1 тижня в умовах стаціонару, потім введення 1 раз на добу в дозі 1 мг/кг протягом 8 тижнів в амбулаторних умовах [66].
 Альтернативний варіант полягає у введенні еноксапарину 1 мг/кг двічі на день з наступним введенням 60 мг двічі на день протягом тижня [64].
 Загалом можна зробити висновок, що протоколу лікування хворих з тромбозом вен тазу, заснованого на принципах доказової медицини, на сьогоднішній день не існує.
 Ще не проведено також жодного рандомізованого дослідження , що порівнює ефективність низькомолекулярних гепаринів і нефракціонованого гепарину [63].
 Хірургічна перев'язка уражених вен є методом резерву, застосовуваним у випадках стійкої відсутності ефекту від медикаментозної терапії. При поширенні процесу на нижню порожнисту вену , чи розвитку емболії легеневої артерії , незважаючи на проведену терапію антикоагулянтами , показана перев'язка нижньої порожнистої вени. Ускладненнями цього методу є транзиторний набряк нижніх кінцівок і персистуючий постфлебітичний синдром.

 **Інфекція сечовивідних шляхів** Інфекційні ураження сечовивідного тракту , що супроводжуються такими класичними симптомами як прискорене сечовипускання , дизурія і підвищення температури , є частими причинами септичних станів при вагітності та в післяпологовому періоді.
 Діагноз грунтується на клінічних проявах і бактеріологічних дослідженнях зразків сечі з виявленням більше 10 КУО / мл.
 Переважна більшість інфекційних захворювань сечовивідного тракту викликається мікроорганізмами , заселяючих кишечник. Навіть при правильно проведеній терапії може розвинутися реінфекція , джерелом якої послужить ректальний резервуар.
 Організми, що є причиною інфекційних уражень сечовидільної системи не відрізняються за своїм спектром у вагітних , жінок у післяпологовому періоді, або невагітних . Escherichia coli є етіологічним агентом в 80-90 % випадках.
 Іншими мікробними агентами вважаються такі грам-негативні палички як Proteus mirabilis і Klebsiella pneumoniae. Ентерококи , Gardnerella vaginalis і Ureaplasma urealyticum , поряд з грам- позитивними організмами (стрептококи групи В і Staphylococcus saprophyticus ) як етіологічні агенти зустрічаються рідше.
 Бактеріурія в багатьох випадках у вагітних і породіль протікає безсимптомно. Тільки 21 % жінок з позитивним посівом сечі пред'являють характерні скарги [ 67 ] .
 Серед усіх відомих факторів ризику , катетеризація сечового міхура грає найважливішу роль в розвитку нозокоміальної інфекції сечовивідних шляхів.
 Неадекватна терапія інфекцій сечовидільної системи в післяпологовому періоді призводить надалі до розвитку бактеріурії приблизно в 30 % випадків.
 Триденний курс прийому антибіотиків в неускладнених випадках достатній для досягнення успіху [67].
 Гострий пієлонефрит є серйозним системним захворюванням, що зустрічається у вагітних і жінок у післяпологовому періоді , який може стати причиною розвитку сепсису.
 Діагноз правомочний , коли наявність бактеріурії супроводжується такими ознаками системного ураження як лихоманка , нудота , блювота , біль у боці або в області костовертебральних кутів. Симптоми ураження нижніх відділів ( прискорене сечовипускання і дизурія ) присутні не у всіх випадках .
Ранній початок агресивної терапії та використання адекватних режимів введення антибіотиків є основоположними моментами профілактики ускладнень пієлонефриту.
 Парентеральний режим введення повинен бути збережений до повного зникнення лихоманки . При правильно вибраному режимі антибіотикотерапії та гідратації ефект у більшості пацієнток досягається протягом 24-48 годин. Найбільш частою причиною невдач початкової терапії є резистентність мікроорганізму до антибактеріальних препаратів. При тривалій лихоманці , або наявності інших ознак системної інфекції , важливо задуматися про наявність структурної або анатомічної аномалії сечовидільної системи. Персистуюча інфекція у 1 з 1500 вагітних поєднується з уролітіазом , рідше з вродженими аномаліями нирок або перинефральним абсцесом [68].

 **Інші причини** Як і у будь-якого пацієнта з підвищеною температурою тіла , існують й інші причини даного стану , як наприклад вірусна інфекція , захворювання сполучної тканини , злоякісні новоутворення , ВІЛ- інфекція , підгострий бактеріальний ендокардит .
 Всі ці , та інші нозології повинні прийматися до уваги , якщо стан пацієнтки має атиповий клінічний перебіг , або стандартні підходи до терапії не мають успіху.
 **ДІАГНОСТИКА** Для дотримання умови ранньої постановки діагнозу , необхідно проаналізувати дані історії розвитку захворювання , клінічних та лабораторних досліджень та знахідок , здатних підтвердити наявність інфекції , органної дисфункції і генералізованої тканинної гіпоксії. На сьогоднішній день немає жодного дослідження , присвяченого вивченню діагностичної значимості різних лабораторних тестів, які використовуються як окремо , так і в комбінації для підтвердження діагнозу у хворих, що знаходяться в палатах інтенсивної терапії. Рекомендації щодо виявлення симптомів , ознак , проведення клінічних та лабораторних досліджень для постановки діагнозу сепсис / септичний шок випливають в основному з основних критеріїв включення , при дотриманні таких вимог:
- Забір необхідного патологічного матеріалу повинен проводитися до початку антибактеріальної терапії.
- З метою оптимізації виявлення етіологічного агента , забір крові здійснюють щонайменше з двох місць , причому обов'язково використовуючи внутрішньосудинні катетери (якщо вони були встановлені більше 48 годин тому).
 Діагностичні заходи повинні бути чітко орієнтовані на визначення джерела інфекції та основного збудника. З цією метою необхідно використовувати наявні методи візуалізації і проводити мікробіологічні дослідження зон , залучених до процесу з найбільшою ймовірністю. Проте стан деяких пацієнтів може бути настільки нестабільним , що проведення діагностичних процедур і транспортування за межі відділення інтенсивної терапії стає не виправданим . У таких ситуаціях всі необхідні діагностичні процедури слід проводити безпосередньо у відділенні інтенсивної терапії.
 Необхідно сказати , що для постановки діагнозу слід враховувати як загальні епідеміологічні чинники , так і ступінь ризику розвитку інфекційних ускладнень безпосередньо у пацієнта. Так , ризик інфекційного ураження зростає при наявності імунодефіцитного стану , використання систем і катетерів для внутрішньовенних вливань , встановлених сечових катетерів.
 Головною ознакою наявності інфекції є лихоманка. Встановлення параметрів , при яких температура тіла вважається патологічно підвищеною або зниженою , може варіювати як між індивідуумами , так і протягом доби (напр. температура тіла знижена рано вранці ) . У вікових пацієнтів , а також у хворих з порушеною функцією міокарда та шоком зазвичай реєструються більш низькі рівні температури тіла , ніж у молодих [76]. Температура в ротовій порожнині вище 37.2 ° C ( або ректальна вище 37.5 ° C) у вікових пацієнтів повинна класифікуватися як лихоманка. З іншого боку, температура тіла менше 36 ° C асоціюється з важким інфекційним ураженням організму [74]. Слід зазначити , що у деяких пацієнтів з сепсисом лихоманка може виникнути тільки в момент проведення клінічної оцінки, або після проведення реанімаційних заходів. Виявлення інших ознак синдрому системної запальної відповіді (напр. тахікардія або тахіпное ) у поєднанні з наявним осередком інфекції , загальним поганим самопочуттям , гіпотензією повинно наштовхувати на думку про можливий розвиток сепсису / септичного шоку.
 У число критеріїв діагностики сепсису входять і зміни певних лабораторних показників. У зв'язку з цим при підозрі на наявність вогнища інфекції передбачається проведення тестів , включаючи розгорнутий загальний аналіз крові , стандартне біохімічне дослідження , що включає визначення рівнів бікарбонату , креатиніну , печінкових ферментів , лактату , а також вивчення параметрів коагуляції. Лейкоцитоз , нейтрофільний зсув лейкоцитарної формули з появою незрілих форм клітин зазвичай супроводжують бактеріальну інфекцію . Однак ці показники мають низьку чутливість і специфічність , а отже не можуть бути використані як ізольовані тести для підтвердження або спростування наявності бактеріальної інфекції [77].
 Водночас , знаходження тілець Döhle , токсичної грануляції і вакуолей підвищують ймовірність діагнозу. Крім того , надзвичайно важкі форми сепсису / септичного шоку можуть також супроводжуватися лейко- і нейтропенією .
 Визначення рівнів гемоглобіну і гематокриту на початкових етапах розвитку процесу зазвичай вказує на гемоконцентрацію внаслідок наявності значної гіповолемії , однак після початку проведення інфузійної терапії концентрація еритроцитів знижується. Так як показник гематокриту менше 30% є звичайним показанням для початку трансфузії , рекомендовано проведення повторної ретельної оцінки .
 Тромбоцитопенія часто є передвісником розвитку синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання і може бути використана в якості незалежного предиктора поліорганної дисфункції і поганого результату [78]. У дослідженні PROWESS ( Recombinant Human Activated Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis - Глобальна оцінка ефективності застосування Активованого людського рекомбінантного Протеїну С у хворим на сепсис ) , проведеному на 1690 пацієнтах з сепсисом, базове підвищення D- дімера і подовження протромбінового часу спостерігалося відповідно у 99 , 7 % і 93,4 % пацієнтів [ 79 , 80 ]. Показано , що підвищення рівня D- дімеру асоціюється з розвитком важкого сепсису / септичного шоку і летальним результатом , а його зниження - позитивною відповіддю на проведену терапію. Слід зазначити , що ці зміни неспецифічні [ 79-81 ].

При підозрі на важкий сепсис / септичний шок в цілях отримання доказів розвитку дисемінованого внутрішньосудинного згортання рекомендується провести тести на визначення кількості тромбоцитів , протромбінового та активованого часткового тромбопластинового часу , D- дімера , продуктів деградації фібрину і фібриногену.
 Проведення стандартного біохімічного дослідження крові може виявити лактат - ацидоз. Слід зазначити , що гіперлактатемія не завжди асоціюється зі зниженням рівня бікарбонату , або підвищенням аніонного проміжку , і визначення цього показника вкрай необхідно при підозрі на важкий сепсис [82].
 Показано , що підвищення рівнів лактату у пацієнтів , госпіталізованих в палати інтенсивної терапії з приводу інфекційних ускладнень , асоціюється з поганим прогнозом. Цей показник може бути використаний для оцінки ефективності проведеної терапії [ 83,84 ] . Доведено наявність кореляції між рівнями лактату , визначеними в артеріальній , змішаній венозній ( виміряної в легеневій артерії) і центральної венозної крові. З іншого боку , слід з обережністю інтерпретувати результати вимірювання лактату в периферичної крові , так як ці показники можуть істотно відрізнятися від показників артеріальної крові.
 У разі виявлення в периферичній венозній крові нормальних рівнів лактату , ймовірність наявності артеріальної гіперлактатемії невелика, однак вона незначно підвищується при виявленні підвищених показників [85]. У цьому зв'язку необхідно врахувати , що хоча нормальні рівні лактату в периферичної крові знижують вірогідність наявності важкого сепсису / септичного шоку , їх підвищення є показанням для дослідження зразка центральної венозної крові.
 Більше 80 біологічних маркерів сепсису ( в т.ч. С- реактивний протеїн , інтерлейкін - 6 , прокальцитонін , протеїн С) були досліджені в цілях визначення їх діагностичної та прогностичної цінності [86]. В цілому , виявлення маркерів асоціювалося з підвищенням захворюваності та смертності. Проте їх важкодоступність , тривалий час виконання , нестандартизовані методи вимірювання та показники норми обмежують практичне застосування .
 Досить скрутним завданням в екстреній ситуації бачиться встановлення конкретного інфекційного агента , який являється причиною розвитку тяжкого сепсису / септичного шоку. Водночас , його виявлення і визначення чутливості до антибіотиків є найважливішим чинником , що визначає ефективність подальшої терапії.
 Забір необхідного патологічного матеріалу до початку антибактеріальної терапії (якщо це не тягне за собою необгрунтовану затримку) є оптимальним для ідентифікації патогена . Позитивні результати дослідження культури крові виявляються приблизно у 50 % пацієнтів з важким сепсисом / септичним шоком [74].

Загальноприйнятою практикою на сьогоднішній день є забір 20 мл крові з подальшим рівним поділом обсягу для визначення аеробної та анаеробної флори [87]. Імовірність отримання позитивної відповіді культури крові підвищується при дослідженні великих обсягів патологічного матеріалу [88]. Одномоментний забір більшого об'єму крові вважається більш важливим , ніж дослідження через певні проміжки часу , або отримання матеріалу з декількох місць [89]. Слід сказати , що в останньому випадку вірогідність отримання позитивних результатів незначно підвищується , що може стати корисним при диференціації між істинними патогенами і контамінуючою флорою.
 У цьому зв'язку , у пацієнтки з підозрою на сепсис / септичний шок , для мікробіологічного дослідження необхідно проводити забір , щонайменше, подвійного об'єму крові. При наявності у пацієнтки встановленого катетера , підозрі на його контамінацію та залучення в розвиток септичного стану необхідно якнайшвидше видалити катетер і провести мікробіологічне дослідження його поверхні. Вибір інших місць забору крові повинен бути продиктований клінічним «сценарієм».
 Найбільш частими місцями виникнення інфекційних ускладнень і сепсису є легені , сечостатевий тракт , черевна порожнина , шкіра і встановлені катетери.
 Забір для дослідження сечі - достатньо легка процедура і може бути рекомендована всім пацієнтам , крім випадків , коли очевидна наявність альтернативного джерела інфекції.
 Забір для дослідження мокротиння і фарбування її по Граму вважається малоінформативною процедурою , однак її проведення рекомендовано у хворих з пневмонією [ 90 ].
 Будь-який вид гнойного відділяючого , виявленого на шкірі або м'яких тканинах , стерильних в звичайних умовах рідинах ( суглобовий, цереброспінальної , плевральної ) повинен бути відібраний для посіву на середовища та фарбування за Грамом.
 В даний час , мікробіологічні дослідження , не пов'язані з вивченням висіяної культури ( наприклад, вивчення антигенів , ПЛР) , не можуть вважатися корисними для рутинної оцінки стану даної категорії хворих [90,91].

**Діагностичні критерії сепсису.**Інфекція , підтверджена або передбачувана , в поєднанні з деякими з таких критеріїв
**Загальні зміни**• Лихоманка (температура тіла більше 38 ° C)
• Гіпотермія (температура тіла менше 36 ° C)
• Частота серцевих скорочень більше 90 ударів на хвилину , або більше 2 стандартних відхилень (SD ) від вікових нормальних значень
• Тахіпное
• Порушення психічного стану
• Значні набряки , або позитивний водний баланс (більше 20 мл / кг за 24 години)
• Гіперглікемія (рівень глюкози в крові більше 120 мг / дцл або 7,7 ммоль / л ) при відсутності діабету
**Запальні зміни**
• Лейкоцитоз (кількість лейкоцитів > 12000/мм3 )
• Лейкопенія (кількість лейкоцитів < 4000/мм3 )
• Нормальна кількість лейкоцитів і наявність більше 10% незрілих форм
• Рівень С- реактивного білка в плазмі підвищений, порівняно з нормою , більш ніж на 2 стандартних відхилення.
• Рівень прокальцитоніну в плазмі підвищений, порівняно з нормою , більш ніж на 2 стандартних відхилення.
**Гемодинамічні зміни**• Артеріальна гіпотензія (САТ < 90 мм. Рт. Ст. , АДср < 70 мм. Рт. Ст. , Зниження САТ більш , ніж на 40 мм.рт.ст. у дорослих , або на 2 стандартних відхилення нижче вікових нормальних значень)
• Сатурація змішаної венозної крові SvO2 < 70 %
• Серцевий індекс > 3,5 л/мин/м2

**Зміни функції органів**• Артеріальна гіпоксемія ( PaO2/FIO2 < 300 )
• Гостра олігурія ( діурез < 0,5 мл / кг × год , або 45 ммоль / л як мінімум протягом 2 годин)
• Підвищення рівня креатиніну > 0,5 мг / дцл
• Коагуляційні порушення ( МНО > 1,5 або АЧТЧ > 60 сек.)
• Динамічна кишкова непрохідність (відсутність перистальтики кишечника)
• Тромбоцитопенія (кількість тромбоцитів < 100,000 / мм3)
• Гіпербілірубінемія (загальний білірубін плазми > 4 мг/дцл, або 70 ммоль /л)
**Зміни перфузії тканин**• Гіперлактатемія (> 2 ммлоь / л)
• Зниження наповнення капілярів , мозаїчне забарвлення шкіри .

 **ПЕРВІСНІ ЦІЛІ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ** Реанімація хворий з проявами тканинної гіпоперфузії ( гіпотензія , лактат - ацидоз) повинна початися якнайшвидше після встановлення діагнозу, при цьому заходи інтенсивної терапії не повинні відкладатися до моменту переведення жінки в палату інтенсивної терапії. *Підвищений рівень лактату в сироватці вказує на тканинну гіпоперфузію і зростаючий ризик розвитку фатальних ускладнень навіть за відсутності гіпотензії*.

Метою перших 6 годин проведення початкових заходів інтенсивної терапії пацієнтів з індукованою сепсисом гіпоперфузією тканин має стати досягнення наступних параметрів:
- Рівень центрального венозного тиску 109-163 мм.вод.ст. (8-12
мм.рт.ст.)
- Рівень середнього артеріального тиску на рівні 65 мм.рт.ст.
- Обсяг діурезу 0,5 мл × кг / год
- Сатурація центральної венозної крові ( в верхній порожнистій вені ), або сатурація змішаної венозної крові -70 %.
 Якщо після закінчення 6 годин проведення початкових заходів інтенсивної терапії та інфузії рідин показники сатурації центральної венозної крові і центрального венозного тиску не досягнули відповідно 70 % і 109-163 мм.вод.ст. (8-12 мм.рт.ст.) , показано почати трансфузію еритроцитарної маси до досягнення рівня гематокриту ≥ 30 % та / або вводити допамін в максимальній дозі 20 мкг × кг -1 × хв-1.
 Досягнення описаних початкових цілей при проведенні інтенсивної терапії підвищує виживаємість пацієнтів з діагнозом « септичний шок », що знаходяться у відділеннях ( палатах ) інтенсивної терапії. Цей факт доведений в процесі проведення рандомізованого контрольованого одноцентрового дослідження , де наочно продемонстровано зниження показників смертності , що реєструються в 28-и денний період [70].
 Більшістю дослідників прийнято, що еквівалентом показника сатурації змішаної венозної крові можна вважати показник сатурації центральної венозної крові. Прийнятним має вважатися періодичне , або постійне вимірювання показників сатурації .
 Хоча вимір рівнів лактату в крові може бути корисним , цей параметр не може служити точним показником стану тканинного метаболізму.
 У пацієнтів з штучною вентиляцією легенів для врівноваження підвищеного внутрішньогрудного тиску рекомендовано досягнення більш високих цифр центрального венозного тиску (12-15 мм.рт.ст.) . Схожі рекомендації можуть бути дані у випадках підвищення внутрішньочеревного тиску.
 Заходи інтенсивної терапії при розвитку важкого сепсису / септичного шоку грунтуються на системному підході до відновлення кисень - транспортної функції крові шляхом регулювання преднагрузки (збільшення об'єму циркулюючої крові) , післянавантаження (підвищення рівня артеріального тиску) і скорочувальної здатності міокарда (підвищення ударного обсягу). При цьому кінцевою метою заходів є збереження ефективної перфузії тканин при одночасній протекції міокарда від надмірного споживання кисню ( напр. тахікардія) та підтримання стабільного перфузійного тиску в коронарних судинах.
 Стратегії оптимізації гемодинамічних показників були досить широко вивчені, проте результати більшості досліджень виявилися непереконливими. У декількох роботах не було продемонстровано переваг підвищення рівня оксигенації тканин у пацієнтів з важким сепсисом / септичним шоком , що знаходяться на лікуванні в палатах інтенсивної терапії [ 92 ] . Слід зазначити, що в згадані дослідження були включені хворі без урахування часу перебування в палаті інтенсивної терапії і моменту початку захворювання. Таким чином , дослідникам не вдалося уникнути систематичної помилки включення. Крім того , первинною метою даних робіт стало вивчення перевищення нормальних значень гемодинамічних показників , що розвинулися в результаті проведеної терапії.
 Результати недавнього дослідження , присвяченого вивченню ефективності проведення первинних заходів інтенсивної терапії з відновленням нормальних гемодинамічних параметрів , куди були включені пацієнти палат інтенсивної терапії , показали значне зниження смертності [70].
 Відповідно до первісних цілей інтенсивної терапії з досягненням балансу між споживанням і доставкою кисню до тканин [ 69 ] , основні напрямки включають :
1 ) вливання кристалоїдних , або колоїдних розчинів до досягнення рівня центрального тиску в 109-163 мм.вод.ст. (8-12 мм.рт.ст.);
2 ) використання вазоактивних агентів до досягнення рівня середнього артеріального тиску в 65-90 мм.рт.ст.;
3 ) трансуфузія препаратів крові до досягнення показника гематокриту більше 30%;

4 ) застосування інотропних засобів;
5 ) інтубація , проведення седації , міорелаксації при необхідності до досягнення стабільного рівня SvO2 70 % і більше [ 70 ].
 Переваги досягнення початкових цілей інтенсивної терапії продемонстровано в дослідженні Rivers et al [ 70 ] , в якому вчені досліджували ефективність їх проведення на 263 пацієнтах з інфекцією гіпотензією що розвинулася після вливання болюсних об'ємів рідини або реєстрації рівня лактату в сироватці не менше 4 ммоль / л. Пацієнти , шляхом рандомізації , були розподілені або в групу , де проводилися стандартні реанімаційні заходи , або в групу, де реанімаційні заходи були спрямовані на досягнення початкових цілей інтенсивної терапії. Лікарі палат інтенсивної терапії спочатку були « маскуючимися » щодо отримання пацієнтами виду терапії . Протягом 6 перших годин перебування в палаті інтенсивної терапії пацієнти групи досягнення « первинних цілей інтенсивної терапії » у порівнянні з пацієнтами групи контролю отримали значно більший обсяг вливань ( 5,0 і 3,5 літра відповідно) , трансфузій еритроцитарної маси ( 64,1 % і 18,5 % відповідно) і інотропних засобів ( напр. добутаміну ) (13,7 % і 0,8 % відповідно). Первинний результат , внутрішньолікарняна смертність , склала 46,5 % в групі контролю і 30,5 % у групі досягнення « первинних цілей інтенсивної терапії».
 У період від 6 до 72 годин перебування в палаті інтенсивної терапії у пацієнтів групи досягнення « первинних цілей інтенсивної терапії» значно підвищився показник ScvO2 , знизився рівень лактату в сироватці з одночасним зменшенням дефіциту основ . Крім того , пацієнтам групи досягнення « первинних цілей інтенсивної терапії » у порівнянні з групою контролю в зазначений період знадобився значно менший обсяг внутрішньовенних вливань рідин ( 8.6 і 10.6 л відповідно) , еритроцитарної маси ( 11.1 % і 32.8% відповідно) , знизилася частота використання вазопресорів ( 29.1 % і 42.9% відповідно) , механічної вентиляції легень (2.6% і 16.8 % відповідно). Ступінь порушення функції органів , відображена в числовому еквіваленті відповідних шкал оцінок , через 72 години також була значно нижчою у групі пацієнтів досягнення « первинних цілей інтенсивної терапії». Крім того , серед тих пацієнтів, що вижили , досягнення цілей ранньої реанімації асоціювалося зі значним зниженням часу перебування в стаціонарі ( на 3,8 дня ) , вдвічі зменшилася частота таких раптових ускладнень з боку серцево-судинної системи , як зупинка серця , гіпотензія , гостра дихальна недостатність.
 Слід сказати , що при проведенні терапії члени команди дослідників перебували безпосередньо біля ліжка хворих , і очевидно , не можна виключати факт , що були обізнані про заплановані типи втручань. Однак , як група дослідників , так і пацієнти були « масковані » щодо виду лікування , що проводиться протягом наступних днів перебування хворого в стаціонарі. Період часу , коли лікарі можливо були обізнані про типи проведених втручань , склав від 6 до 8 годин з 13 днів , проведених в стаціонарі кожним хворим у середньому.
 Проте , висловлювалися сумніви з приводу правильності проведення втручань і можливості об'єктивної оцінки їх ефективності [93].

Всі компоненти і втручання з досягнення « первинних цілей інтенсивної терапії » рекомендовані для проведення Товариством екстреної медицини ( Society of Critical Care Medicine ) і описані в посібниках з ведення пацієнтів з важким сепсисом / септичним шоком [ 94 , 95 ] . У зв'язку з тим , що дослідження проводилося лише в одній установі , залишається невирішеним питання , чи будуть спостерігатися схожі наслідки у всіх клініках , де працюють фахівці різних рівнів і є різні умови для проведення реанімаційних заходів [96].

 **КОНТРОЛЬ ГЕМОДИНАМІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ** Вливання оптимальної кількості інфузійних розчинів і використання вазоактивних препаратів найкращим чином проводиться при використанні інвазивних методів моніторингу . Установка центрального катетера забезпечує вимірювання центрального венозного тиску і ScvO2 . За допомогою оптиковолоконного катетера ScvO2 може вимірюватися постійно. Водночас , про показники ScvO2 можна судити шляхом періодичного визначення складу газів крові , взятої з центральної вени , причому залежно від частоти вимірювання , стану пацієнта і ступеня оперативності корекції терапії такий метод може стати гарною альтернативою постійному моніторингу. При використанні вазоактивних агентів переважніше проводити моніторинг інтраартеріального тиску.
 **Вливання обсягів рідин** У інфузійну терапію можуть бути включені природні і синтетичні колоїдні і кристалоїдні розчини , так як на сьогоднішній день немає доказів переваги якого-небудь типу розчинів.

Швидкість інфузії розчинів у пацієнтів з підозрою на развинення гіповолемії ( неадекватний ОЦК ) може досягати 500-1000 мл кристалоїдів , або 300-500 мл колоїдів протягом 30 хвилин. Вливання може бути повторено в залежності від розвитку клінічної картини (підвищення артеріального тиску, збільшення діурезу , появі ознак перевантаження судинного русла об'ємом рідини).
 Першочерговою метою стабілізації гемодинамічних параметрів є відновлення об'єму циркулюючої рідини шляхом вливання різних розчинів , при цьому центральний венозний тиск повинен встановитися на рівні 8-12 мм.рт.ст.
 Використання колоїдів і кристалоїдів не виявило переваг застосування будь-якого типу розчинів щодо зміни показників смертності або тривалості перебування в стаціонарі [ 97-99 ] . Проте в одному з досліджень вказується на підвищення показника виживаності при використанні колоїдних розчинів ( альбумін ) у пацієнтів з сепсисом [99].
 При порівнянні обсягів кристалоїдних і колоїдних розчинів , необхідних для відновлення оптимального об'єму циркулюючої рідини , встановлено, що кристалоїдних розчинів може знадобитися в 2-3 рази більше. Вливання одного літра фізіологічного розчину додає 275 мл до обсягу плазми , тоді як вливання 1 літра 5 % розчину альбуміну збільшує об'єм плазми на 500 мл .
 У пацієнтів із зниженим центральним венозним тиском і конкуруючим набряком легенів , щоб уникнути вливання великих об'ємів кристалоїдів , їх можна поєднувати з вливанням колоїдів , що дозволить у якнайшвидший час досягти бажаного рівня ЦВТ [100].
 **Вазоактивні агенти** Якщо при правильно проведеній інфузійній терапії не вдається відновити адекватний рівень артеріального тиску і перфузії органів , необхідно вдатися до призначення вазопресорів . Терапія вазопресорами може знадобитися і при виникненні загрозливої для ​​життя гіпотензії, навіть коли інфузійна терапія продовжується і гіповолемія не усунута .
 Допамін ( вводиться через центральний катетер ) є препаратом першого вибору при корекції гіпотензії , що супроводжує септичний шок.
• Низькі дози допаміну не повинні бути використані з метою збереження функції нирок як частина терапії тяжкого сепсису .
• Якщо дозволяють ресурси установи, всім пацієнтам, що потребують введення вазопрессоров , слід якомога швидше встановити артеріальний катетер.
 У разі , коли після вливання розчинів в дозі 20-40 мл / кг спостерігається персистуюча гіпотензія або рівень артеріального тиску зберігається на позначці нижче 65 мм.рт.ст , необхідно призначення вазопресорів незалежно від рівня ЦВТ.
 При наявності гіпотензії , перфузія органів не може бути відновлена ​​лише шляхом вливань розчинів . Існуючі на сьогоднішній день докази не виділяють абсолютну перевагу якого-небудь з вазоактивних засобів.
 **Рекомендовані вазопресорні лікарські засоби:
Норадреналін** в дозі 2-20 мкг / кг , або **допамін** в дозі 5-20 мкг / кг є препаратами першої лінії , що використовуються у пацієнтів з септичним шоком [95].
 Норадреналін може виявитися більш ефективним при корекції гіпотензії у пацієнтів з септичним шоком , так як при його застосуванні можливо виключити ймовірність розвитку тахікардії , чого не спостерігається при використанні допаміну. Припущено , що при використанні норадреналіну існує потенційно велика ймовірність виживання хворих [ 101 ] .
 Допамін , в дозі до 10 мкг / кг / хв є агоністом α - і β-адренорецепторів. Цей препарат є прийнятною альтернативою для пацієнтів, яким необхідне введення комбінації вазопрессорів та інотропних засобів.
 **Фенілефрін** (Мезатон) відноситься до чистих агоністів α-адренорецепторів і в дозі від 40 до 200 мкг / хв використовується як альтернативний вазопрессор у пацієнтів зі значною тахікардією , оскільки має властивості індукувати рефлекторну брадикардію . Проте його використання може знизити внутрішньоорганний кровотік і зменшити серцевий викид.
 У пацієнтів з рефрактерною гіпотензією необхідно запідозрити наявність дефіциту вазопресину - речовини , що відноситься до ендогенних гормонів [ 102,103 ] . Його дефіцит - часте явище у хворих з сепсисом. Показано , що при призначенні вазопресину у відносно низьких , фізіологічних дозуваннях 0,01-0,04 ОД / хв спостерігається корекція дефіциту , а потім настає гіперчутлива фізіологічна відповідь . Крім того , можливий синергізм з іншими вазопресорами , що підвищують середній артеріальний тиск , що дозволяє відмовитися від використання катехоламінів.
Разом з тим , вазопресин не відноситься до препаратів першої лінії , а його призначення може супроводжуватися зниженням серцевого викиду. Це є причиною того , що вазопресин використовується в комбінації з іншими вазоактивними препаратами. Дозування , що перевищують 0.04 Од / хв , не мають жодних переваг і можуть бути небезпечні.
 **Адреналін** у дозуваннях 1-10 мкг/кг/хв найчастіше відносять до препаратів резерву. Його застосовують у випадках, коли відсутній ефект від введення інших вазопресорів. До властивостей адреналіну відноситься здатність підвищувати середній артеріальний тиск і ударний об'єм. Використання препарату може мати несприятливі наслідки внаслідок зниження внутрішньоорганного кровотоку і підвищення продукції лактату [104].
 Існують спостереження , коли в деяких випадках у пацієнтів з гіпоперфузією тканин , важким сепсисом і відсутністю традиційної картини септичного шоку , реєструється нормальний або підвищений рівень артеріального тиску [105]. При підвищенні середнього артеріального тиску необхідно розглянути питання про зниження післянавантаження . У цих цілях може бути використаний **нітрогліцерин** в дозуваннях 5-60 мкг/хв. Так як препарат належить до первинних вазодилататорів, він може бути особливо корисний при підвищенні центрального венозного тиску.
 Попередні дані проведених досліджень показують , що у пацієнтів з септичним шоком нітрогліцерин здатний поліпшити мікроциркуляцію [106].
 **Відновлення кисень-транспортної функції** Низький показник ScvO2 і підвищений рівень лактата вказують на наявність невідповідності між доставкою кисню до тканин і його споживанням . При реєстрації низьких рівнів ScvO2 рекомендується звернутися до одного чи декількох можливих напрямах терапії з відновлення балансу між споживанням і доставкою кисню до тканин . На сьогоднішній день існує три таких напрямки: відновлення кисень-транспортної здатності крові; збільшення серцевого викиду; підвищення сатурації артеріальної крові.
 Ці факти є обгрунтуванням показань до трансфузії еритроцитарної маси , використанню інотропних агентів , кисневої підтримки і корекції параметрів штучної вентиляції з метою підвищення показників ScvO2.
Після оптимізації середнього артеріального тиску пацієнтам з показниками ScvO2 нижче 70 % , що відображають порушену кисень - транспортну функцію , а також з підвищеним рівнем лактату і гематокритом менше 30% показано переливання еритроцитарної маси. Трансфузія повинна проводитися до досягнення рівня гематокриту 30 % і більше.
 У деяких дослідженнях висловлюються пропозиції про те , що показаннями до трансфузії еритроцитарної маси повинен стати рівень гематокриту нижче 21 % [ 107,108 ] .
 **Використання інотропних засобів** Пацієнтам зі зниженим , незважаючи на проведену інфузійну терапію , хвилинним об'ємом серця показано введення **добутаміну** . При наявності артеріальної гіпотензії , препарат повинен вводиться в комбінації з іншими вазопресорами .
 У разі , коли відновлені оптимальні параметри гематокриту , середнього артеріального тиску , але показники ScvO2 стабільно нижче 70 %, в ​​цілях стимуляції контрактильной функції міокарду показано призначення добутаміну в дозуваннях 2,5-20 мкг / хв . Основна мета призначення препарату - досягнення стабільних показників ScvO2 вище 70 %.
 У хворих з порушеною контрактильною функцією серцевого м'яза можуть спостерігатися підвищені рівні центрального венозного тиску , що може симулювати перевантаження об'ємом , що вимагає корекції діуретиками . Однак найчастіше у пацієнтів з важким сепсисом / септичним шоком за цим ховається виражена гіповолемія . Отже, призначення інотропних засобів має стимулювати скорочення міокарду і виявити замасковану недостатність циркулюючого об'єму рідини [ 109,110 ] .
 У цих випадках саме відновлення циркулюючого об'єму рідини , а не призначення діуретиків , є оберігаючим фактором від подальшого порушення діяльності серцево-судинної системи та необхідності призначення вазопресорів . У зв'язку з тим , що вазодилатуючий ефект добутаміну може посилити гіпотензію , його призначення пацієнтам з персистуючою гіпотензією має поєднуватися з введенням вазопресорів . Крім того , слід звернути увагу на те , що добутамін здатний посилити тахікардію.

 **Зниження споживання кисню** Якщо , незважаючи на стабілізацію рівнів центрального венозного тиску , середнього артеріального тиску , гематокриту , введення добутаміну або допаміну в дозуваннях , що призвели до розвитку тахікардії і гіпотензії , показник ScvO2 залишається нижче 70 % , необхідно вирішити питання про системне зниження споживання кисню. Одним з найбільш значущих джерел споживання кисню в організмі в такій ситуації є дихальна мускулатура. У цьому випадку дієвими заходами можуть стати інтубація , початок штучної вентиляції легенів , проведення седації і міорелаксації .
 Всі ці заходи спрямовані на зниження роботи, що витрачається на забезпечення дихання , і перерозподіл крові від дихальної мускулатури в русло , що забезпечує органний кровотік [ 111 ] .
 **Кінцеві цілі інтенсивної терапії** Стабілізація лише основних показників життєдіяльності не може служити надійним критерієм адекватно проведеної терапії. У своїй роботі Rady et al [ 105 ] показали , що у 31 з 36 хворих , госпіталізованих з приводу розвиненого шоку , на тлі стабілізованих, в результаті проведеної інтенсивної терапії, основних життєвих показників спостерігалася тотальна тканинна гіпоксія , доказом чого з'явився підвищений рівень лактату в сироватці і знижені рівні ScvO2.
 Дослідження , присвячене аналізу результатів проведення заходів , спрямованих на досягнення « первинних цілей » , показало , що в групі пацієнтів із середнім артеріальним тиском більше 100 мм.рт.ст. і довгостроково зберігаючимися патологічними рівнями ScvO2 і лактату , показники смертності значно перевищували такі в групі пацієнтів з повністю досягнутими первісними цілями інтенсивної терапії ( 60,9 % проти 20,0 % відповідно) [ 112 ] .
 В інших роботах також показано , що тривале збереження підвищеного рівня лактату асоціюються з підвищеною смертністю [84]. У цьому зв'язку , можна сказати , що постійний контроль за показниками ScvO2 і періодичне вимірювання рівня лактату в сироватці сприяють виділенню груп хворих , які потребують проведення більш тривалої інтенсивної терапії.
 **Протимікробна терапія** Внутрішньовенне введення антибіотиків повинно бути розпочато протягом години після встановлення діагнозу « Сепсис » і забору необхідної патологічного матеріалу.
 Початкова емпірична протимікробна терапія повинна включати один або декілька препаратів, що мають активність щодо ймовірного патогена (бактерії або гриба) , а також здатних проникати в осередок інфекції. Крім того , вибір препаратів повинен бути продиктований існуючими в даному закладі / популяції варіантами стійкості мікроорганізмів.
 Режим антибактеріальної терапії повинен переоцінюватися кожні 48-72 години , грунтуючись на даних мікробіологічних досліджень і динаміки розвитку клінічної картини. З моменту виявлення основного патогена не існує доказів на користь того , що комбіноване лікування більш ефективно , ніж монотерапія . Тривалість протимікробної терапії залежить від динаміки клінічної картини і зазвичай не перевищує 7-10 днів.
• Рекомендується використовувати комбіновану антибактеріальну терапію у пацієнтів після виявлення Pseudomonas aeruginosa ( синьогнійної палички )
• Рекомендується використовувати комбіновану антибактеріальну терапію у пацієнтів з нейтропенією в поєднанні з важким сепсисом / септичним шоком. У таких випадках використання антибіотиків широкого спектру дії рекомендовано аж до корекції нейтропенії.
• Якщо встановлено, що розвивається клінічна симптоматика не має інфекційної природи , антибактеріальна терапія повинна бути негайно скасована в цілях мінімізації розвитку резистентності мікроорганізмів і суперінфекції іншими патогенними мікроорганізмами.
 **Час призначення антибіотиків і протимікробна активність in vitro** Впровадження в клінічну практику принципів сучасної протимікробної терапії показало значне зниження показників смертності серед пацієнтів з важким сепсисом і септичним шоком. З цих позицій виглядало б неетичним проведення рандомізованих досліджень для з'ясування питання про необхідність введення антибіотиків негайно після встановлення діагнозу , або через певний проміжок часу. Так само , було б неприйнятно проводити дослідження для відповіді на питання про те , чи одержувати пацієнтам антимікробні препарати з передбачуваною In Vitro активністю до збудників , або без неї.
 У декількох ретроспективних кагортних дослідженнях , де брали участь пацієнти з встановленою бактеріємією , вивчалася ефективність емпіричного призначення « відповідних» і « невідповідних » антибіотиків в плані зниження показників смертності. При цьому поняття «відповідний антибіотик» включало в себе доведену активність In Vitro щодо мікроорганізмів , виділених з крові протягом 48 годин з моменту збору патологічного матеріалу [ 113-119 ] . Слід сказати , що в даних дослідженнях брала участь різна кількість хворих як з встановленою позалікарняною інфекцією , так і з шоком. Результати більшості з них показують , що більш значне зниження показників смертності спостерігалося при призначенні «відповідних антибіотиків ».
 Ці дані підтримують рекомендації про те , що при емпіричному призначенні антибіотиків критичними моментами є як можна більш точний прогноз збудника і відповідність спектру дії лікарського засобу чутливості мікроорганізму.
 Хоча в наведених дослідженнях протимікробна терапія починалася протягом 48 годин після забору крові для мікробіологічних досліджень , на сьогоднішній день недостатньо даних про ефективність введення антибіотиків в більш ранні терміни. Так , серед пацієнтів з менінгококцемією, що брали участь в дослідженні Cartwright et al [ 120 ] , зниження показників смертності спостерігалося в разі призначення антибіотиків лікарями загальної практики ще на догоспітальному етапі , хоча дані дослідження не мали статистичної значущості. Схожі результати отримали Meehan et al [ 121 ] , які встановили , що серед 14 069 пацієнтів програми Medicare (старше 65 років) , госпіталізованих з приводу пневмонії , значне зниження показників смертності спостерігалося серед пацієнтів , кому антибактеріальне лікування було призначено протягом перших 8 годин після надходження у відділення інтенсивної терапії.
 Silber et al [ 122 ] доповіли про протилежні результати . Ними не виявлено відмінностей у строках досягнення клінічно стабільного стану серед дорослих пацієнтів , госпіталізованих з приводу позалікарняної інфекції при призначенні їм антибіотиків в перші 4 години після надходження , чи пізніше.
 Пізніше , Houck et al [ 69 ] також продемонстрували , що призначення антибіотиків в перші 4 години після надходження в стаціонар серед 13771 пацієнтів програми Medicare з встановленою позалікарняною пневмонією , асоціювалося зі зниженням показників смертності. Крім того , зазначені терміни введення антибіотиків рекомендуються Проектом по Поліпшенню Якості Програми Medicare і Американською Асоціацією по боротьбі з інфекційними захворюваннями [ 90,123 ] .
 Хоча на сьогоднішній день недостатньо даних для остаточних висновків про те , що відстрочка призначення антибактеріальних препаратів має негативні наслідки , слід виходити з того положення , що раннє введення антибіотиків при підозрах на сепсис або септичний шок збільшує шанси досягнення сприятливих результатів .
 **Чутливість до антибіотиків** У зв'язку з тим , що вибір режиму початкової антимікробної терапії впливає на виживання хворих з сепсисом / септичним шоком , важливо мати уявлення про резистентність мікроорганізмів до наявних антибактеріальних препаратів. З великою часткою впевненості можна сказати , що на сьогоднішній день не опубліковані дослідження, присвячені вивченню питання про варіанти резистентної мікрофлори , виявленій у хворих з сепсисом і септичним шоком , до різних антибактеріальних засобів.
Однак існують дослідження загальної антимікробної чутливості трьох основних патогенів ( E. coli , S. aureus , і S. Pneumoniae ) , а також деяких позалікарняних штамів.
 На жаль , у цих роботах не повною мірою відображені механізми розвитку інфекції поза умов стаціонару , не враховано анамнестичні дані про використання антимікробних засобів. Крім того , важливою обставиною слід назвати факт , що дослідження проводилися окремо взятій популяції, а дані відображають варіанти чутливості мікроорганізмів , що існували на кілька років раніше опублікування матеріалів . Безсумнівно , що найбільш корисною була б інформація про варіанти резистентності , існуючих на місцях , а також у міжнародному та національному масштабі. Багатьма дослідниками визнається , що використання антибіотиків протягом кількох попередніх місяців є фактором ризику колонізації організму штамами , стійкими як до застосовуваних препаратів , так і до інших протимікробних засобів .
 Наприклад , встановлено, що більше 90 % штамів E. coli , ізольованих у США у пацієнтів з позалікарняною інфекцією , проявляють чутливість до аміноглікозидів , фторхінолонів і цефалоспоринів останніх поколінь [124,125] . Однак Garau et al [ 126 ] виявили , що 9-17 % позалікарняних штамів E. coli, ізольованих у Барселоні з 1992 по 1996 роки , проявляли резистентність до ципрофлоксацину (зазвичай спостерігається перехресна резистентність і до інших фторхінолонів ) . З числа цих штамів , резистентність до аміноглікозидів і цефалоспоринів проявляли лише 10 % [126].
 В останнє десятиліття значно зросла поширеність позалікарняних штамів S. Pneumoniae , резистентних до пеніцилінів , макролідів і триметопримсульфаметоксазолу [ 127-131 ] .
 Частота народження штамів , стійких до високих доз пеніцилінів ( > 2 мкг / мл) , становить 8-26 % [ 126-131 ] . Водночас , чутливість мікроорганізмів до цефалоспоринів третього покоління , таких як цефтриаксон і цефотаксим , залишається в межах 3-5% , особливо після того , як дози мінімальної переважної концентрації були збільшені з < 2 мкг / мл до < 4 мкг / мл [ 127-134 ] .
 Стійкість до « респіраторних » фторхінолонів (напр. левофлоксацин ) продовжує залишатися низькою і становить менше 1 % , однак з'являються дані про зростання цих показників у Північній Америці [ 127 ] .
 В одному канадському дослідженні продемонстровано , що серед дорослого населення поширеність штамів , стійких до фторхінолонів , збільшилася з 1,5 % в 1993 році до 2,9 % в 1997-1998 роках [ 131 ] . У Гонконгу 13 % ізольованих штамів S. pneumoniae проявили знижену чутливість до фторхінолонів [ 133 ] .
 З іншого боку, не опубліковано доповідей про появу ванкоміцин - резистентних штамів S. pneumoniae .
 Викликають тривогу дані про швидко зростаючу частоту появи в багатьох районах США позалікарняних штамів метицилін- резистентних штамів S. aureus ( CAMRSA ) [ 134-137 ] . Результати декількох досліджень показують , що спостерігається тенденція до збільшення відносини поза- і внутрішньолікарняних штамів CA- MRSA [ 135 ] .
 Також багатьма дослідниками відзначено , що CA- MRSA є найпоширенішим мікроорганізмом , що виявляється у відділеннях інтенсивної терапії у хворих з позалікарняною інфекцією шкіри і м'яких тканин [ 138 , 139 ] . Важливо відзначити , що у більшості таких пацієнтів немає факторів ризику зараження метицилін- резистентними штамами S. aureus . Відомий факт , що CA- MRSA часто виявляється і в педіатричній практиці у хворих з важким сепсисом і пневмонією [ 134 ] .
 До антибактеріальних препаратів, що володіють високою активністю проти CA- MRSA в даний час можна віднести ванкоміцин , триметоприм- сульфометоксазол , ріфампін , даптоміцин і лінезолід [136].

Більшість штамів CA- MRSA стійкі до макролідів і хінолонів , а також до тетрациклінів , включаючи доксициклін.

Повідомлено про факти індукованої стійкості деяких штамів CA- MRSA до кліндаміцину , причому виявлення таких штамів асоціювалося з клінічними невдачами [ 140 ] .

 **Комбінована протимікробна терапія**
 Комбінована протимікробна терапія часто використовується при лікуванні хворих з сепсисом і септичним шоком. Існує декілька пояснень такому підходу : один препарат може не покрити весь спектр передбачуваних збудників ; використання одного агента при полімікробних інфекціях може бути неефективним ; комбінована терапія запобігає селекції стійких штамів [137 ] ; нарешті , використовувані в комбінованої терапії препарати можуть виявляти синергізм відносно ерадикації збудника .
 Хоча відомо безліч досліджень , присвячених вивченню активності комбінацій різних протимікробних препаратів In Vitro , недостатньо вивчене питання про клінічну значущість такої терапії в умовах клініки [ 141 ] .
 Лише в декількох ситуаціях остаточно доведено факт переваги використання в клінічних умовах комбінованої протимікробної терапії . Так , при тяжких інфекціях , викликаних β - гемолітичним стрептококом групи А , високі дози кліндаміцину показали більш виражений ефект, ніж β - лактамні антибіотики , що впливають на клітинну стінку. В основному , це пояснюється його здатністю пригнічувати продукцію бактеріальних токсинів і знищувати мікроорганізми, що знаходяться в стаціонарній фазі росту . Такі властивості препарату можуть вважатися особливо корисними у поєднанні з β - лактамними антибіотиками [ 142,143 ] .
 Комбінована протимікробна терапія також ефективна при серйозних інфекціях , викликаних Pseudomonas aeruginosa . Жоден з препаратів з встановленою активністю проти Pseudomonas aeruginosa , не є універсальним.
 Більшість досліджень , які вивчали протимікробний синергізм комбінації β - лактамів і аміноглікозидів в клінічних умовах , включало невелике число пацієнтів , а самі дослідження проводилися в умовах , коли захворювання викликалося мікробними асоціаціями [144].

Проспективне дослідження, включаючи 200 пацієнтів з бактеріємією , викликаної P. aeruginosa , продемонструвало зниження показників смертності в групі хворих , де проводилася комбінована антибіотикотерапія , в порівнянні з групою , де використовувався один антибактеріальний препарат ( 27 % і 47 % , відповідно).
 Комбінована терапія має теоретичні переваги при деяких важко піддающихся терапії інфекціях , викликаних Грам- негативною флорою (Klebsiella , Enterobacter , Acinetobacter , і Serratia ) , хоча результати досліджень, що демонструють поліпшення результатів, можна назвати повністю переконливими.
 Зазначені мікроорганізми нечасто зустрічаються і в позалікарняних умовах. В одному з проспективних досліджень терапія β - лактамними антибіотиками бактеріємії , викликаної Грам- негативною флорою , не мала переваг перед застосуванням комбінації препаратів [ 145 ] . Виняток склали хворі з нейтропенією , у зв'язку з тим , що у цього контингенту можливий швидкий розвиток фатальних ускладнень . Цей факт є підставою для проведення в даній групі хворих комбінованої протимікробної терапії з активністю до широкого спектру мікроорганізмів , включаючи P. aeruginosa [146]. Комбінована протимікробна терапія повинна бути проведена хворим з важким сепсисом і септичним шоком з метою зниження ймовірності того , що був використаний препарат , який не має активності in vitro проти наявного збудника.
 **Рекомендації з проведення емпіричної протимікробної терапії** Існуючі рекомендації для пацієнтів з важким сепсисом і септичним шоком базуються на знаннях про поширеність патогена в даних умовах , варіантах чутливості і результатах клінічних досліджень. Рекомендації також враховують той принцип , що смертність у цій групі хворих сягає 20-50% , проведене лікування з урахуванням активності препарату in vitro відносно передбачуваного мікроорганізму значно знижує ці цифри . Отже , вибір препарату для емпірично проведеної терапії повинен мати настільки широку протимікробну активність , щоб ймовірність помилки при виборі препаратів склала менше 5 %. У порівнянні з потенційними перевагами такого підходу, можливе вироблення резистентності до препарату вважається незначним ризиком . Крім того , режим протимікробної терапії повинен бути корегований після отримання результатів мікробіологічних досліджень .
 Наведені специфічні режими протимікробної терапії повинні розцінюватися як зразкові . Включення спеціальних препаратів не означає , що вони відносяться до препаратів вибору. Однак слід зупинитися на деяких раціональних видах терапії. Так , у випадках , коли найбільш ймовірно , що основним патогеном є S. aureus (наприклад , сепсис нез'ясованої етіології , інфекції шкіри і м'яких тканин , позалікарняна пневмонія) , рекомендованим препаратом вибору є ванкоміцин .
 Вибір даного препарату продиктований широкою поширеністю CA- MRSA . При аналізі серій рандомізованих контрольованих досліджень встановлено , що лінезолід виявився ефективнішим ванкоміцину при лікуванні хворих з нозокоміальною і асоційованою з апаратами ШВЛ пневмоніями , викликаними S. aureus [ 147 ] .
 При великій імовірності залучення в процес S. pneumoniae (наприклад , сепсис нез'ясованої етіології , позалікарняна пневмонія) рекомендовано призначення будь-якого з « дихальних » фторхінолонів внаслідок того , що вони володіють хорошою активністю in vitro до збудника , а також завдяки накопиченому великому досвіду лікування хворих з пневмококовою пневмонією , що супроводжується бактеріємією . Особливо відзначена в таких випадках ефективність левофлоксацину [ 138 ] .
 Важливо , що при позалікарняних пневмоніях фторхінолони добре зарекомендували себе при ерадикації таких мікроорганізмів , як Legionella і Mycoplasma . Додаткове введення ванкоміцину рекомендовано виходячи з фактів, що підтверджують виділення стійких до фторхінолонів штамів S. pneumoniae і CA- MRSA .
 На сьогоднішній день , такий вид терапії пневмоній міцно увійшов в багато клінічних рекомендацій [ 90 ] . Він вважається хорошою альтернативою поєднанню β - лактамних антибіотиків та макролідів внаслідок їх більш високої активності розподілу в сироватці (особливо щодо макролідів ) .
 При бактеріальних менінгітах цефтриаксон і цефотаксим краще за інших антибіотиків проникають в цереброспінальну рідину , проявляючи активність щодо Neisseria meningitidis і більшості штамів S pneumoniae ; комбінація з ванкоміцином рекомендована щоб виключити можливість виживання штамів S. pneumoniae , які не чутливі до цефалоспоринів .
 При станах , коли найбільш ймовірно залучення в процес Грам- негативною флори , як наприклад E. coli (інфекції сечостатевих шляхів , інтраабдомінальна інфекція) , рекомендована комбінована терапія будь-яким з цефалоспоринів третього покоління , аміноглікозидом , β-лактамним/інгібітором β -лактамаз препаратом , або фторхінолоном. Такий вид комбінованої терапії пояснюється непостійною активністю In vitro відносно даного збудника будь-якого з перерахованих класів препаратів.
 У пацієнтів з ускладненими інфекціями сечовивідних шляхів виявляється широкий спектр мікроорганізмів , включаючи P. aeruginosa і Enterococcus species . У цьому зв'язку хворим повинні бути призначені антибіотики з активністю щодо P. aeruginosa , зазвичай включають комбінацію β - лактами / інгібітора β -лактамаз (наприклад піперацилін / тазобактам ) і аминогликозида .
 Причиною інтраабдомінальних інфекції найімовірніше можуть стати Грам- негативні бактерії , анаероби або Enterococcus species , тому таким хворим показано введення β - лактами / інгібітора β -лактамаз , або карбапінеми в поєднанні з аміноглікозидом .
 При інфекціях шкіри і м'яких тканин , де основними патогенами є Streptococcus pyogenes або Clostridia species , рекомендовано додаткове призначення кліндаміцину і ванкоміцину до антибіотика широкого спектру дії ( напр. піперацилін / тазобактам ) , так як клінічно і експериментально доведено поліпшення результатів при поєднанні анаеробної флори і CA - MRSA [ 142,143 ] .
 Ванкоміцин або лінезолід повинен бути включений в програму емпіричної антимікробної терапії виходячи з фактів виявлення кліндаміцин - і макролід - стійких штамів CA- MRSA [139].
 При включенні в емпіричну протимікробну терапію добре зарекомендували себе аміноглікозиди , які мають високу активність щодо Грам- негативною палочковидной флори. Однак ця група антибіотиків має досить високу токсичність , з найбільш вираженими ефектами щодо нирок. Хоча призначення аміноглікозидів і рекомендовано виходячи з тривалого досвіду використання та відсутності порівняльних досліджень, що демонструють недоліки і переваги цих препаратів , необхідно розглядати і питання про вибір альтернативної терапії Грам- негативною інфекції (наприклад фторхінолони , цефалоспорини останніх поколінь , карбапінеми).
 У випадках , коли планується зберегти вагітність , особливо в першому триместрі , емпіричний вибір антибіотиків повинен бути безпечним для плода. Вважається , що найбільш безпечними препаратами в цьому відношенні є β - лактамні антибіотики та аміноглікозиди , тоді як антибіотики категорії D ( FDA) (наприклад тетрациклін і хлорамфенікол ) не повинні призначатися .

**Режими антибактеріальних препаратів рекомендованих для використання при розвитку інфекції малого таза після кесаревого розтину.
*Кліндаміцин 900 мг + гентаміцин 1.5 мг / кг , кожні 8годин внутрішньовенно***Найбільш часто використовуваний режим з 90-97 % ефективністю.
**Ампіцилін** може бути доданий при розвитку септичного стану або при підозрі на розвинену ентерококову інфекцію.
Плюс **Азтреонам** повинен бути використаний замість Гентаміцину у разі ниркової недостатності.
Пеніциліни розширеного спектру дії - піперацилін , ампіцилін / сульбактам
Цефалоспорини розширеного спектру дії цефотетан , цефокситин , цефотаксим
Имипенем + циластатин повинен бути зарезервований для спеціальних випадків . *(American College of Obstetricians andGynecologists ) , (1998).* **ДЖЕРЕЛО ІНФЕКЦІЇ**
 Незважаючи на відсутність рандомізованих контрольованих досліджень з даної проблеми , визначення та контроль над джерелом інфекції є основоположним моментом в лікуванні хворих з сепсисом / септичним шоком. Під терміном « контроль над вогнищем інфекції» слід розуміти проведення хірургічних втручань , включаючи дренаж абсцесів , видалення некротизованих тканин , а можливо і органів , безпосередньо залучених в процес.
 В одному з досліджень приблизно у 40% вагітних з сепсисом було необхідне переривання вагітності. Однак цей захід не відображено , якщо вагітна матка не є джерелом інфекції.
 Хірургічному втручанню в екстреному порядку підлягають випадки тубо-оваріальних абсцесів в поєднанні з сепсисом / септичним шоком , а також випадки септичних абортів.
 На сьогоднішній день не існує єдиної думки щодо обсягу проведених втручань. У зв'язку з цим слід прийняти , що у випадках , коли основним джерелом інфекції є матка , операцією вибору в умовах клінік нашої країни повинна стати видалення матки з матковими трубами і дренуванням черевної порожнини.
 Якщо встановлений всередині судини катетер ускладнився розвитком септичного тромбофлебіту , він також підлягає негайному видаленню [ 142 ] .
 Аналогічним чином має здійснюватися невідкладне видалення катетера, встановленого в сечовому міхурі , при залученні його в процес [ 140,141 ] .
 **Кортикостероїди**
 Фізіологічною відповіддю організму на сепсис є підвищення рівня стресорних гормонів, зокрема кортизолу. У деяких пацієнтів може мати місце недостатній резерв цих гормонів , що проявиться при стимуляції кори надниркових залоз АКТГ або кортикотропін - релізинг гормоном [ 143 ] . При цьому відносна недостатність надниркових залоз визначається як підвищення рівня кортизолу в сироватці не більше ніж 9 мкг / дцл через 1 годину після призначення 250 мкг адренокортикотропного гормону. Такий стан спостерігається у 56-77 % пацієнтів з септичним шоком , що не піддаються корекції проведенням інфузійної терапії і знаходяться на штучній вентиляції легень [ 144,145 ] .
 В одному з досліджень 19 % пацієнтів з нестабільною гемодинамікою , які отримували вазопресори , мали одночасно недостатність надниркових залоз.
 Недостатній резерв гормонів наднирників асоціюється з гіршими прогнозами , підвищеними показниками смертності і більш тривалим періодом необхідності введення вазопресорів [ 143 ] .

 Хоча результати багатьох невеликих досліджень , присвячених вивченню септичного шоку , припускали , що тривале призначення малих доз гідрокортизону здатне знизити необхідність введення вазопресорів і поліпшити показники виживання , лише недавно ефективність цього терапевтичного підходу була підтверджена результатами великого , мультицентрового , плацебо- контрольованого дослідження , проведеного у Франції . Annane et al [ 71 ] проводили дослідження за участю пацієнтів у важкому стані. Критеріями цього стану була прийнята непіддатлива інфузійній терапії гіпотензія , що зберігається протягом 1 години і більше , а також необхідність введення допаміну або інших вазопресорів в дозі більше 5 мкг / кг.
 Додаткові критерії включали необхідність у проведенні штучної вентиляції легень і доказ того, що розвилася дисфункція принаймні одного органу (наприклад , діурез менше 0,5 мл / кг на годину , рівень лактату в сироватці більше 2 ммоль / л або гіпоксемія з відношенням PaO2/FiO2 менше 280 ) .
 Після проведення тесту з адренокортикотропним гормоном і включення в дослідження, пацієнти випадковим чином були розподілені в групу плацебо і групу , яка отримувала кортикостероїди протягом 7 днів (гідрокортизон 50 мг внутрішньовенно кожні 5 годин і Мінералкортикоїди 9 - α - флудрокортизон 50 мг один раз на день перорально) . Призначення кортикостероїдів призвело до зниження 28 денних показників смертності до 53% , при цьому ті ж показники в групі плацебо склали 63 % (відносне зниження смертності 16 % , відносний ризик 0,83 , 95 % довірчий інтервал 0,66 - 01,04 %; Р = 0,04 ) .
 З іншого боку , у пацієнтів з нормальною відповіддю на введення адренокортикотропного гормону , показники виживаності не змінилися.
 Важливим фактом стало значне скорочення тривалості введення вазопресорів при призначенні кортикостероїдів хворим з недостатністю надниркових залоз і сепсисом / септичним шоком.
 Призначення кортикостероїдів не асоціювалося із збільшенням частоти інфекційних ускладнень , кровотеч з шлунково -кишкового тракту , або змінами свідомості [71].
 Раціональне призначення кортикостероїдів хворим на сепсис залишається досить рідкісним явищем у зв'язку з тим , що виявлення пацієнтів з недостатністю наднирників в умовах відділення інтенсивної терапії представляється важкоздійснюваним завданням .
 Крім того , оптимальні критерії діагностики недостатності надниркових залоз залишаються не з'ясованими [146]. Пропоновані тести , окрім традиційного тесту з козінтропіном , включають тест з низькими дозами козінтропіна , випадкові вимірювання рівня кортизолу [ 147 ] , а також вимірювання рівня вільного кортизолу сироватки [ 148 ] .
 Дослідження Annane et al [ 71 ] піддавалося критиці з різних причин. Так наприклад , у дослідження було включено недостатнє число хворих у важкому стані [ 149 ] , загалом не поліпшувалися показники виживаності в групі лікування без урахування коваріацій [ 150 ] , були визначено чіткі критерії надниркової недостатності.
 Проведене в даний час мультицентрове дослідження, що вивчає ефективність терапії кортикостероїдами у хворих з сепсисом - CORTICUS , можливо дасть відповідь на поставлені питання [146].
 Пацієнтам з тяжким сепсисом / септичним шоком , встановленою дисфункцією органів, які перебувають на штучній вентиляції легенів мають бути призначені низькі дози кортикостероїдів , а саме гідрокортизон 50 мг внутрішньовенно кожні 6 годин і 9 - α - флудрокортизон 50 мкг перорально протягом 7 днів . Така терапія повинна проводитися , незважаючи на стабілізацію гемодинамічних показників і введення протимікробних препаратів [ 151 ] .
 Таким чином , за відсутності шоку кортикостероїди не повинні бути використані з метою лікування сепсису. Однак немає протипоказань до призначення постійних підтримуючих доз кортикостероїдів , або стресових їх доз , якщо це необхідно для лікування супутніх ендокринних або інших захворювань пацієнта.

При призначенні кортикостероїдів повинні дотримуватися такі рекомендації :
• Внутрішньовенне введення кортикостероїдів ( гідрокортизон 200-300 мг / добу в три- чотири прийоми , або шляхом постійного введення , протягом 7 днів ) рекомендовано пацієнтам з септичним шоком , яким, незважаючи на адекватно проведену інфузійну терапію , необхідне введення вазопресорів для підтримки прийнятного рівня артеріального тиску.
• Рекомендується знизити дозу котікостероїдів після виведення пацієнтки з септичного шоку.
• Рекомендується поступове зниження дози кортикостероїдів до кінця терапії.
• Дози гідрокортизону (або еквівалентні кількості інших препаратів) , що перевищують 300 мг на добу , не повинні бути використані з метою лікування септичного шоку.

 **Штучна вентиляція легенів зниженням дихального об'єму .**
 Вентиляція легенів великими дихальними об'ємами не повинна бути використана у пацієнтів з гострим ураженням легень / дистрес- синдромом. Практичні лікарі повинні протягом 1-2 годин знизити дихальний об'єм до низького рівня , виходячи з розрахунку 6 мл / кг передбачуваної маси тіла пацієнта. При цьому плато тиску в кінці видиху має підтримуватися на рівні < 30 cm H2O .
 Розвиток гіперкапнії (підвищення PaCO2 вище нормальних показників , т.зв роздільна гиперкапния ) прийнятно у пацієнтів з гострим ураженням легень / дистрес- синдромом , якщо це дозволяє мінімізувати плато тиску і дихальні обсяги .
 При проведенні ШВЛ повинен бути встановлений мінімальний рівень позитивного тиску в кінці видиху в цілях запобігання колапсу легень в кінці видиху . Установка рівня позитивного тиску в кінці видиху залежить від ступеня дефіциту оксигенації , показник FIO2 може служити прийнятним орієнтиром .
 Пацієнти з гострим респіраторним дистрес- синдромом , яким для проведеної ШВЛ необхідні потенційно небезпечні рівні FIO2 і плато тиску , можуть бути переведені в положення лежачи на животі , за умови , що таке положення не несе ризику розвитку додаткових ускладнень , а в установі працюють фахівці, що володіють методикою .
 В цілях профілактики асоційованої з механічною вентиляцією пневмонії та при відсутності протипоказань , пацієнти із проведеною ШВЛ повинні знаходитися в положенні напівлежачи з піднятим на 45 ° головним кінцем ліжка .
 При веденні пацієнтів з ШВЛ необхідно дотримуватися протоколу поступового скасування механічної вентиляції. Пацієнтам повинні проводитися періодичні тести на здатність підтримувати самостійне дихання за наявності таких критеріїв : а) хворий може бути пробуджений , б) стабільні гемодинамічні показники (без використання вазопресорів ) ; с) не виявлено нових потенційно небезпечних ускладнень; d ) тиск вентиляції і тиск в кінці видиху підтримується на низькому рівні ; e ) рівні FIO2 можуть бути підтримані за допомогою масочної вентиляції або назальної канюлі .
Якщо тест на здатність підтримувати самостійне дихання виконаний успішно, можливе вирішення питання про екстубацію .
 Значна кількість пацієнтів з сепсисом / септичним шоком потребують проведення штучної вентиляції в цілях підтримки легень при їх пошкодженні. При цьому про залучення в патологічний процес даного органу слід говорити при виявленні таких ознак: білатеральні інфільтрати , що вказують на розвиток набряку легенів і виявляються при рентгенологічному дослідженні ; ставлення PaO2/FiO2 менше 300 ; відсутність клінічних ознак гіпертензії в лівому передсерді (тиск заклинювання легеневих капілярів менш 18 мм.рт.ст.) в даний час прийнято , що вентиляція надмірно великими дихальними об'ємами може привести до шкідливого перерастягуваню легеневої тканини і додатковому викиду в системний кровотік прозапальних цитокінів. Хоча метод штучної вентиляції легень з використанням низьких дихальних обсягів і не вважається специфічним лікуванням сепсису , результати великого мультицентрового дослідження , проведеного в рамках компанії по вивченню гострого респіраторного дистрес синдрому , показали , що використання цього методу знижує показники смертності з 39,8 % у групі хворих , де ШВЛ проводилася з використанням звичайних методик , до 31% в групі з ШВЛ зниженими дихальними об'ємами (відносне зниження смертності 22,1 %) [ 102 ] . У цьому дослідженні пацієнти з ураженням легень були випадковим чином розподілені або в групу з вентиляцією низькими дихальними об'ємами ( 6 мл / кг , виходячи з ідеальної маси тіла ), або в групу з вентиляцією звичайними дихальними об'ємами ( 12 мл / кг , виходячи з ідеальної маси тіла). У групі з вентиляцією низькими дихальними об'ємами плато тиску в дихальних шляхах підтримувалося на рівні не більше 30 см H2O шляхом зниження дихальних обсягів аж до 4 мл / кг , в групі з вентиляцією звичайними обсягами цей показник тиску не повинен був перевищити 50 см H2O [ 102 ] .
При необхідності проведення штучної вентиляції легень у хворих з сепсисом / септичним шоком дихальний обсяг повинен бути обраний з урахуванням того , що плато тиску в дихальних шляхах не перевищувало 30 мм.рт.ст.
 **ВИКОРИСТАННЯ ПРЕПАРАТІВ КРОВІ** Трансфузія еритроцитарної маси може бути проведена пацієнтам з рівнем гемоглобіну нижче 70 г / л після усунення гіпоперфузії тканин і при відсутності таких обставин , як поразка коронарних судин серця , кровотеча , лактат - ацидоз. Мета трансфузії - підвищення рівня гемоглобіну до 7-9 г / дцл .
 Незважаючи на те , що в сучасних дослідженнях не приділялася увага встановленню оптимального рівня гемоглобіну для хворих з сепсисом і септичним шоком , вимоги до проведення гемотрансфузії , вказують на те , що рівень гемоглобіну 7-9 г / дцл ( 70-90 г / л) є адекватним для більшості пацієнтів з важким загальним станом. При цьому початок проведення гемотрансфузії при рівні гемоглобіну нижче 70 г / л не асоціювався з підвищенням показників смертності. Трансфузія еритроцитів пацієнтам з сепсисом / септичним шоком сприяє поліпшенню кисень - транспортної функції крові , але не збільшує кількість споживаного кисню [ 157 ]. Необхідно відзначити , що згідно до цієї рекомендації рівень 70 г / л не узгоджується з показниками гематокриту 30 % , який має бути досягнутий протягом перших 6 годин після початку інтенсивної терапії у пацієнтів з сепсисом / септичним шоком у поєднанні з пониженням центральним венозним тиском.
 Застосування еритропоетину в цілях терапії анемії , асоційованої з сепсисом і септичним шоком , не може бути рекомендовано крім випадків , коли пацієнти даної категорії потребують призначення цього препарату за іншими прийнятними причини , як наприклад , порушення продукції еритроцитів внаслідок ураження нирок.
 Не існує спеціальних досліджень з використання еритропоетину у хворих з сепсисом , проте в деяких роботах вказується , що застосування цього препарату знижувало необхідність трансфузії еритроцитів з одночасною відсутністю впливу на клінічні результати [ 158,159 ] . Слід зазначити , що у хворих з сепсисом і септичним шоком може мати місце поєднана патологія , і може виникнути необхідність у введенні еритропоетину .
 Не рекомендовано рутинне використання свіжозамороженої плазми для корекції порушень згортання крові , встановлених виходячи з результатів лабораторних тестів , крім випадків , коли причиною стану стала крововтрата.
 Багато професійних організацій рекомендують введення свіжозамороженої плазми хворим з коагулопатіями при встановленому дефіциті факторів коагуляції ( збільшений протромбіновий час , частковий тромбопластиновий час) , при триваючій кровотечі або до початку проведення хірургічного втручання.
 Однак необхідно відзначити , що до теперішнього часу не були проведені дослідження , які вивчають вплив свіжозамороженої плазми на результати захворювання у хворих в критичному стані [ 160,161 ] .
 Не рекомендовано призначення антитромбіну з метою лікування важкого сепсису і септичного шоку.
 III фаза дослідження призначення високих доз антитромбіну не продемонструвала будь-якого позитивного впливу на 28- денну виживаність дорослих з септичним шоком / важким сепсисом. Встановлено , що при призначенні високих доз антитромбіну в поєднанні з гепарином підвищувався ризик розвитку кровотеч [ 162 ] .
 Пацієнтам з важким сепсисом введення тромбоцитів повинно проводитися при їх кількості < 5000/мм3 ( 5 × 109 ) , незважаючи на наявність кровотечі.
 Питання про введення тромбоцитів повинен розглядатися , якщо їх кількість становить 5000-30000 / мм3 ( 5-30 × 109 ) , і існує ризик розвитку масивної кровотечі . Більш високі рівні тромбоцитів ≥ 50000/мм3 ( 50 × 109 ) необхідні для проведення хірургічних та інвазивних процедур.
 Рекомендації по трансфузії тромбоцитів засновані на виробленому консенсусі та досвіді призначення тромбоцитів пацієнтам, які отримували хіміотерапію. Рекомендації приймають у розрахунок етіологію тромбоцитопенії , наявність дисфункції тромбоцитів , а також існуючі поєднані стани [ 163,164 ] .

 **Седація, аналгезія і нейром'язова блокада у хворих сепсисом.** При необхідності седації пацієнтів в критичному стані ,які знаходяться на ШВЛ , слід використовувати локальний протокол.
 Рекомендованим методом проведення седації може вважатися або періодичне введення болюсних доз препаратів, або постійна їх інфузія . Однак введення препаратів повинно досягати цілей седації з періодичним пробудженням пацієнта і повторним титруванням дозування використовуваного лікарського засобу .
 Пацієнти ,які постійно отримують седативні препарати і знаходяться на ШВЛ , потребують більш тривалого періоду проведення штучної вентиляції і, як наслідок , довше залишаються у відділеннях інтенсивної терапії. Періодичне припинення введення седативного препарату або зменшення його дози може знизити необхідність у тривалому проведенні ШВЛ [ 165 ] . Зменшенню часу перебування на ШВЛ і необхідності в проведенні трахеостомії також може сприяти використання місцевих протоколів седації [ 166 ] .
 У міру можливості слід уникати введення блокаторів нейром'язової передачі хворим на сепсис і септичним шоком , так як їх призначення може супроводжуватися тривалою нейром'язовою блокадою після відміни препарату. При необхідності призначення цих лікарських засобів довше , ніж у перші кілька годин , слід використовувати або болюсне, або постійне їх введення , але з ретельним моніторингом глибини блокади нейром'язової передачі .
 У деяких дослідженнях було повідомлено про прояви довгого збереження м'язової слабкості внаслідок призначення блокаторів нейром'язової передачі середнього та пролонгованої часу дії [ 167 ] . При цьому не виключається , що такого стану можливо уникнути при проведенні періодичного моніторингу глибини нейром'язової блокади 146,147 ] .
 **КОНТРОЛЬ РІВНЯ ГЛЮКОЗИ** По досягненні , внаслідок успішних заходів інтенсивної терапії , стабільного стану пацієнтки , рівень глюкози в крові слід підтримувати в межах < 150 мг / дцл ( 8,3 ммоль / л).
 У дослідженнях , що підтримують дану рекомендацію , використовувалося постійне введення глюкози та інсуліну . Згідно з таким призначенням контроль за рівнем глюкози повинен проводитися кожні 30-60 хвилин в початковому періоді введення і кожні 4 години після досягнення бажаного рівня і його стабілізації .
 В одному великому одноцентровому дослідженні , що вивчав пацієнтів в післяопераційному періоді , було показано , що виживаність значно збільшується при постійному введенні таким хворим інсуліну і підтримці рівня глюкози в крові 80-110 мг / дцл ( 4,4-6,1 ммоль / л) [ 170 ] . При цьому одночасно з інсуліном починалося введення екзогенної глюкози і проводився ретельний моніторинг її рівня в крові ( щогодини) , враховуючи можливість виникнення гіпоглікемії. Немає підстави для сумнівів , що ці дані не можуть бути узагальнені і дана методика не може використовуватися у всіх пацієнтів з сепсисом.
 Проведений згодом аналіз дослідження показав , що найкращі результати були досягнуті при підтримці рівня глюкози між 80 і 110 мг / дцл , збільшення цього рівня до < 150 мг / дцл ( 8,3 ммоль / л) також супроводжувалося поліпшенням результатів. Крім того , саме такі рівні глюкози асоціювалися зі зниженням ризику розвитку гіпоглікемії. Слід зазначити , що найбільш важливим моментом бачиться ретельний контроль за рівнем глюкози в крові , але не за кількістю введеного інсуліну [ 171,172 ] . Висока частота вимірювань рівня глюкози в крові диктує необхідність встановлення центрального або артеріального катетера.
 Стратегія підтримки необхідного рівня глюкози в крові у хворих з сепсисом повинна включати питання про нутритивну підтримку , переважно шляхом ентерального харчування. На початкових етапах досягнення мети з підтримання необхідного рівня глюкози ризик розвитку гіпоглікемії може бути мінімізований шляхом введення постійного джерела глюкози у вигляді 5-10 % розчину декстрози . Надалі слід почати харчування пацієнта , переважно ентеральним шляхом.
 **ГЕМОДІАЛІЗ** У випадку розвитку гострої ниркової недостатності та при стабільних гемодинамічних параметрах можливе проведення постійної вено- венозної гемофільтрації , або періодичного гемодіалізу. Постійна гемофільтрація сприяє більш ретельному контролю за балансом рідини у хворих з нестабільними гемодинамічними показниками .
 Більшість досліджень підтримують думку , що у хворих в критичному стані постійна гемофільтрація є еквівалентом періодичного гемодіалізу [ 175].
 Слід зазначити , що періодичний гемодіаліз погано переноситься хворими з нестабільними гемодинамічними показниками . На сьогоднішній день не існує доказів необхідності проведення постійної вено- венозної гемофільтрації при лікуванні сепсису , якщо в перспективі не планується трансплантація нирок.
 **ЗАСТОСУВАННЯ БІКАРБОНАТУ**

 Терапія бикарбонатом в цілях поліпшення показників гемодинаміки або зниження дози вазопресорів не рекомендована хворим з виниклим внаслідок гіпоперфузії тканин лактат - ацидозом і рН ≥ 7,15 . Ефекти призначення бікарбонату на показники гемодинаміки і дози вазопресорів при більш низьких показниках рН , так само як і вплив на клінічні результати при будь-яких рівнях рН , до теперішнього часу досліджені не були.
 Немає доказів про користь призначення бікарбонату в цілях корекції індукованої гіпоперфузією ацидемії , асоційованої з сепсисом. У двох дослідженнях , які порівнюють ефективність введення бікарбонату і фізіологічного розчину хворим з рН ≥ 7,13 - 7,15 , не вдалося виявити різниці в гемодинамічних показниках або дозах вазопресорів [ 175,176 ] .
 **ПРОФІЛАКТИКА ТРОМБОЗУ ГЛИБОКИХ ВЕН**

 З метою профілактики тромбозу глибоких вен пацієнти з важким сепсисом / септичним шоком повинні отримувати низькі дози нефракційованого гепарину , або гепарину з низькою молекулярною вагою . Пацієнтам з протипоказаннями до призначення гепарину (тромбоцитопенія , коагулопатія , триваюча кровотеча , недавній внутрішньомозковий крововилив ) рекомендовано носіння компресійних панчох , або інших механічних засобів профілактики . Пацієнтам з високим ризиком розвитку тромбозу глибоких вен ( тромбоз глибоких вен в анамнезі) показано використання обох методів профілактики .
 Незважаючи на те , що дослідження , присвячені профілактиці тромбозу глибоких вен були орієнтовані на пацієнтів з сепсисом , вони включили великий клінічний матеріал , а виявлені переваги проведення профілактичних заходів можуть бути використані при лікуванні хворих з сепсисом і септичним шоком [ 177 ] .

 **ПРОФІЛАКТИКА РОЗВИТКУ СТРЕСОРНИХ ВИРАЗОК ШЛУНКА** Профілактика стресорних виразок шлунка повинна бути проведена всім хворим з важким сепсисом / септичним шоком.
 Інгібітори Н2 рецепторів більш ефективні, ніж сукральфат , і є більш кращими . Інгібітори протонної помпи не досліджувалася в прямому порівнянні з інгібіторами Н2 рецепторів , і, отже , їх відносна ефективність невідома. Відзначено , що ці препарати здатні однаковою мірою підвищувати рН шлунка.
 На сьогоднішній день не існує досліджень , що спеціально вивчали ефективність профілактичних заходів розвитку стресорних виразок шлунка у хворих з сепсисом і септичним шоком. Опубліковані дослідження включали значне число хворих, що знаходяться в палатах інтенсивної терапії з різних причин [ 178 ] .
 Встановлені переваги профілактичних заходів повинні бути використані при лікуванні хворих з сепсисом / септичним шоком. Крім того , додаткові переваги можуть бути отримані у хворих з розвиненої коагулопатією , штучною вентиляцією легенів , гіпотензією .

 **АЛГОРИТМ ВИКОНАННЯ ПЕРВИННИХ ЦІЛЕЙ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ
Час виконання 0-2 год після встановлення діагнозу
1 . Встановлення діагнозу
А. У першу чергу оцінюється загальний стан хворої , включаючи :**• Прохідність дихальних шляхів
• Дихання
• Кровообіг
• Стан свідомості
Кількісно оцінюються всі життєво важливі ознаки:
• Частота дихання
• Частота серцевих скорочень
• Пульс
• Артеріальний тиск
• Температура тіла
Температура тіла повинна бути виміряна в ротовій порожнині , або , краще, в прямій кишці.
**B. Проводиться повне фізикальне обстеження з фокусом на виявлення локалізації вогнища інфекції.**

 **АЛГОРИТМ ДІЙ ПРИ ПІДОЗРІ НА ССВО АБО СЕПТИЧНИЙ СТАН
А. Критерії діагностики:**1 . Ознаки інфекції (на підставі клінічних та анамнестичних даних)
2 . Наявність двох з 4 наступних нижче ознак:
a . Температура > 38 ° C або < 36 ° C
b . ЧСС > 90/хв
c . ЧДД > 32/хв , або РаСО2 < 32 mm
d . Кількість лейкоцитів > 12 × 109 / л , або > 10 % незрілих форм
3 . Гипоперфузия , що виявляється як :
a . гіпотензія (систолічний артеріальний тиск < 90 , або зниження його на ≥ 40 мм рт. ст. від базових показників) після початку проведення інфузійної терапії та введення 20-30мл/кг інфузійних розчинів;
b . рівень лактату в крові > 4 ммоль / л ( в установах третього рівня)
**В. У супроводі медичного працівника організовується перенаправлення пацієнтки в медичний заклад ІІІ рівня надання спеціалізованої допомоги.
С. Транспортування в супроводі медпрацівника , встановлення системи для внутрішньовенних вливань , вливання рідин , контроль за функцією серцево- судинною системою , подача кисню
D. Проведення лабораторних досліджень**Початкові аналізи• Розгорнутий загальний аналіз крові ( включаючи гемоглобін , гематокрит , лейкоцитарну формулу , кількість тромбоцитів)
• Біохімічний аналіз крові ( включаючи основні електроліти , сечовину , креатинін , бікарбонат , глюкозу )
• Рівень лактату в сироватці
• Культура крові
• Коагулограма (включаючи Міжнародне нормалізоване відношення , протромбіновий час , частковий тромбопластиновий час , фібриноген , продукти деградації фібрину )
• Визначення групи крові за системою АВО і резус -фактора
• Загальний аналіз сечі
• Культура сечі
• Тести функції печінки ( включаючи білірубін , лужну фосфатазу )
• Ліпаза
Аналізи , проведені періодично
• Рівень лактату в сироватці кожні 4 години
• Загальний аналіз крові , біохімічний аналіз крові кожні 6 годин
**E. Проведення маніпуляцій**• Постійне вимірювання і контроль : ЧСС , ЧДД , АТ, пульс , обсяг діурезу , SCVO2 , АДср , температури тіла
• Установка двох систем з голками великого діаметра ( 14-16 G)
• Подача кисню ( FiO2 = 1.0)
• Інтубація і проведення штучної вентиляції легенів (за показаннями)
• Установка центрального венозного катетера ( в яремну , або підключичну вену) , артеріального катетера
• Установка сечового катетера ( Фолея )
• Проведення необхідних хірургічних втручань (включаючи дренаж абсцесів, проведення гістеректомії та ін. )
• Введення лікарських засобів, включаючи антибіотики широкого спектру дії, глюкокортикоїди , інотропні засоби , інфузійні розчини та ін.

**F. Забір крові та інших середовищ для мікробіологічного дослідження
H. Початок проведення емпіричної антибактеріальної терапії
Час виконання 2-8 год після встановлення діагнозу
*A. Досягнення первинних цілей інтенсивної терапії****1 . Вимірювання рівня ЦВТ*Менше 8-12 мм рт.ст. - Внутрішньовенне болюсне введення інфузійних розчинів ( 500 мл кристалоїдів - фізіологічний розчин 20 мл / кг , Рінгер - Лактат 20 мл / кг , альбумін 0,24 г / кг , гідроксиетильований крохмаль 0,30 г / кг , 10 % Рефортан 3 мл / кг , 6 % Декстран - 70 0,19 г / кг).
*2 . Вимірювання середнього артеріального тиску*Менше 65 мм рт.ст. - Початок введення вазопресорів і підбір їх дози .
**Увага! Допамін і норадреналін є препаратами вибору***3 . Вимірювання сатурації центральної венозної крові*Менше 70 мм. рт.ст. - Визначення рівня гематокриту якщо гематокрит менше 30 % - проведення трансфузії , якщо гематокрит більше або дорівнює 30 % - корекція дози вазопресорів .
**Більше 70 мм рт.ст. Початкові цілі інтенсивної терапії досягнуті !
*B. Проведення необхідних досліджень для виявлення джерела інфекції***• Рентгенографія грудної клітини
• Рентгенографія черевної порожнини
• Сонографія органів черевної порожнини
• Комп'ютерна томографія , МРТ
***C. Введення глюкокортикоїдів (добова доза) : гідрокортизон 200-300 мг , дексаметазон 8-12 мг , преднізолон 50-75 мг .
D. Контроль за рівнем глюкози в крові
E. Заходи щодо санації джерела інфекції***

**ФАРМАКОЛОГІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ДЕЯКИХ АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Назва препарату** | **Механізм дії та властивості** | **Доза для дорослих** | **Противопоказання** |
| **Міропінем** | Полусинтетичний антибіотик групи карбапінемів.Інгібує синтез клітинної стінки. | 1г кожні 8 годин внутрішньовенно | Встановлена ​​гіперчутливість до карбапінемів або бета-лактамних антибіотиків; перший триместр вагітності |
| **Цефоперазон** | Бета-лактамний антибіотик, що інгібує синтез клітинної стінки. Цефалоспорин третього покоління, активний щодо Pseudomonas aeruginosa і Staphylococcus species, S. aureus (MSSA), аеробних Грам (-) бацил, B fragilis. Єдиний з цефалоспоринів, що має активність щодо ентерококів (E. faecalis). | 2г кожні 12годинвнутрішньовенно | Встановлена гіперчутливість |
| **Левофлоксацин** | Антибіотик хінолонового ряду. Взаємодіє з бактеріальною ДНК-гідразою, чим пояснюється його бактерицидний ефект. Високоактивний щодо Грам (-) та Грам (+) мікроорганізмів. | 500 мг кожні 24години внутрішньовенно | Встановлена гіперчутливість , вагітність, лактація |
| **Сульбактам/****Ампіциллін** | Комбінований препарат, що містить бета-лактамний антибіотик і інгібітор бета-лактамаз. Пригнічує синтез клітинної стінки шляхом зв'язування зі специфічними білками (PBPs). Наявність сульбактаму дозволяє підвищити ефективність щодо мікроорганізмів, які продукують бета-лактамази. Таким чином підвищується активність ампіциліну в відношені S. aureus,Klebsiella, Enterobacter, Serratia species, B. Fragilis | 3г кожні 6 годин внутрішньовенно (ампіцилін 2 г / сульбактам 1г) | Встановлена гіперчутливість .  |
| **Метронідазол** | Зв'язується з рибосомами бактерій. Високоактивний щодо більшості анаеробних мікроорганізмів, включаючи B. fragilis, однак неактивний відносно аеробних Грам (-) і Грам (+) мікроорганізмів. при інтраабдомінальних інфекціях і поразках малого таза завжди повинен призначатися в комбінації з препаратом, активним відносно аеробних Грам (-) мікроорганізмів, супроводжуючих B. fragilis | 1г кожні 24години внутрішньовенно | Встановлена гіперчутливість . |
| **Клиндаміцин** | Механізм бактеріостатичноїдії препарату пояснюєтьсяздатністю порушувати метаболізммікроорганізму на рибосомальномурівні. Високоактивний щодо всіх видів стафілококів , крім MRSA . Деякі штами S. epidermidis проявляють стійкість к препарату . Високоефективний при інфекціях , викликаних B. fragilis, не має активності відносно аеробних Грам- (-) паличок,ентерококів . При інтраабдомінальних інфекціях іураженнях малого таза завжди повиненпризначатися в комбінації з препаратом , активним щодо аеробних Грам (-) мікроорганізмів. | 600 мг кожні 8годинвнутрішньовенно | встановлена гіперчутливість . слід уникати призначення у пацієнтів з недавно перенесеної діареєю, колітом, інфекцією, викликаної C. difficile |
| **Цефотаксим** | Застосовується при септицемії, викликаної чутливими до препарату патогенами. Зупиняє синтез клітинної стінки бактерій, що, в свою чергу, інгібує ріст мікроорганізмів. цефалоспорин третього покоління з активністю в відношенні Грам (-) та багатьох Грам (+) мікроорганізмів. | При інфекціях, загрозливих життя 1-2 г кожні 4 години внутрішньом'язово | Встановлена гіперчутливість . |
| **Цефтріаксон** | Застосовується прісептіцеміі, викликаної чутливими до препарату патогенами. Зупиняє синтез клітинної стінки бактерій, що, в свою чергу, інгібує ріст мікроорганізмів. цефалоспорин третього покоління з активністю в відношенні Грам (-) та багатьох Грам (+) мікроорганізмів. | 1-2 г на добу, або двічі на добу; доза не повинна перевищувати 4 г / добу | Встановлена гіперчутливість . |
| **Ванкоміцин** | Антибіотик з вираженою активністю щодо Грам (+) мікроорганізмів, а також Enterococcus species. Корисний при лікуванні септицемії і інфекціях шкіри. Зазвичай призначається пацієнтам з протипоказаннями до призначення цефалоспоринів, при неефективності цих груп антибіотиків, а також при інфекціях, викликаних резистентними до антибактеріальної терапії стафілококами. При проникаючих пораненнях черевної порожнини призначається в комбінації з препаратами, активними в відносно кишкової флори і / або анаеробів. | Дозу в 500 мг-2 г внутрішньовенно вводять кожні 6 - 8 годин. | Встановлена гіперчутливість . |
| **Моксифлоксацин** | Інгібує синтез субодиниці А ДНК-гідрази, в результаті чого зупиняється реплікації і транскрипції бактеріальної ДНК. | 400 мг / добу перорально або внутрішньовенно | Встановлена гіперчутливість, подовженняінтервалу Q-T. |
| **Лінезолід** | Синтетичний протимікробний засіб групи оксазолідінонів. Активний *in vitro* проти грам позитивних аеробних бактерій, деяких грам негативних бактерій та анаеробних мікроорганізмів. Лінезолід селективно інгібує синтез білка в бактеріях: зв'язується з бактерійними рибосомами і перешкоджає утворенню функціонального ініціюючого комплексу 70S (важливого компоненту процесу трансляції). | 600 мг в/вкожні 12 годин | Підвищена чутливість до лінезоліду або будь-якого іншого компоненту препарату, вік до 5 років. |

**СПИСОК ОСНОВНИХ РЕКОМЕНДАЦІЙ З ДІАГНОСТИКИ СЕПСИСУ** Забір необхідного патологічного матеріалу повинен проводитися до початку антибактеріальної терапії.
 З метою оптимізації виявлення етіологічного агента , забір крові здійснюють що найменше з двох місць , причому в одному випадку шляхом черезшкірної пункції , в іншому - використовуючи внутрішньосудинні катетери (якщо вони були встановлені більше 48 годин тому). Забір матеріалу для мікробіологічних досліджень інших рідин організму як сеча , ліквор , виділення ран також має бути вироблено до початку антибактеріальної терапії , і відповідно до розвитку клінічної картини.
 Діагностичні заходи повинні бути чітко орієнтовані на визначення джерела інфекції та основного збудника.
 У цих цілях необхідно використовувати наявні методи візуалізації і проводити мікробіологічні дослідження зон , залучених до процесу з найбільшою ймовірністю. Проте стан деяких пацієнтів може бути настільки нестабільним , що проведення діагностичних процедур і транспортування за межі відділення інтенсивної терапії стають не виправданими . У таких ситуаціях всі необхідні діагностичні процедури слід проводити безпосередньо у відділенні інтенсивної терапії.
 **ПЕРВІСНІ ЦІЛІ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ** Реанімація хворий з проявами тканинної гіпоперфузії ( гіпотензія , лактат - ацидоз) повинна початися якнайшвидше після встановлення діагнозу, при цьому реанімаційні заходи не повинні відкладатися до моменту переведення жінки в палату інтенсивної терапії.
 Підвищений рівень лактату в сироватці вказує на тканинну гіпоперфузію і зростаючий ризик розвитку фатальних ускладнень навіть за відсутності гіпотензії.
 Метою перших 6 годин проведення реанімаційних заходів пацієнтів з індукованої сепсисом гіпоперфузією тканин має стати досягнення наступних параметрів:
- Рівень центрального венозного тиску 109-163 мм.вод.ст. (8-12 мм.рт.ст.)
- Рівень середнього артеріального тиску на рівні 65 мм.рт.ст.
- Обсяг діурезу 0,5 мл × кг / год
- Сатурація центральної венозної крові ( в верхній порожнистій вені ), або сатурація змішаної венозної крові -70 %
 Якщо після закінчення 6 годин проведення початкових заходів інтенсивної терапії та інфузії рідин показники сатурації центральної венозної крові і центрального венозного тиску не досягнули відповідно 70 % і 109-163 мм.вод.ст. (8-12 мм.рт.ст.) , показано почати трансфузію еритроцитарної маси до досягнення рівня гематокриту ≥ 30 % та / або вводити допамін в максимальній дозі 20 мкг × кг - 1 × хв-1.
 У пацієнтів з тяжким сепсисом / септичним шоком , досягнення цілей ранньої реанімації повинно мати найвищий пріоритет. Одночасно слід почати відповідну емпіричну антибіотикотерапію і усунення джерела інфекції.

 **КОНТРОЛЬ ГЕМОДИНАМІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ** У інфузійну терапію можуть бути включені природні і синтетичні колоїдні і кристалоїдні розчини , так як на сьогоднішній день немає доказів переваги якого-небудь типу розчинів .
 Швидкість інфузії розчинів у пацієнтів з підозрою на розвинення гіповолемії ( неадекватний ОЦК ) може досягати 500-1000 мл кристалоїдів , або 300-500 мл колоїдів протягом 30 хвилин. Вливання може бути повторено в залежності від розвитку клінічної картини (підвищення артеріального тиску, збільшення діурезу , поява ознак перевантаження судинного русла об'ємом рідини).

**Вазоактивні агенти**

 Якщо при правильно проведеній інфузійній терапії не вдається відновити адекватний рівень артеріального тиску і перфузії органів , необхідно вдатися до призначення вазопресорів . Терапія вазопресорами може знадобитися і при виникненні загрозливої для ​​життя гіпотензії , навіть коли інфузійна терапія продовжується і гіповолемію не усунуто .
 ***Допамін*** ( вводиться через центральний катетер ) є препаратом першого вибору при корекції гіпотензії , що супроводжує септичний шок.
Низькі дози допаміну не повинні бути використані з метою збереження функції нирок як частина терапії тяжкого сепсису .
 Якщо дозволяють ресурси установи , всім пацієнтам, що потребують у введенні вазопрессоров , слід якомога швидше встановити артеріальний катетер .
**Використання інотропних засобів**

 Пацієнтам зі зниженим , незважаючи на проведену інфузійну терапію , хвилинним об'ємом серця показано введення ***добутаміну*** . При наявності артеріальної гіпотензії , препарат повинен вводитися в комбінації з іншими вазопресорами .
 Не рекомендується вдаватися до стратегії по невиправданому збільшенню серцевого індексу .
**Противомікробна терапія** Внутрішньовенне введення антибіотиків повинно бути розпочато протягом години після встановлення діагнозу « Сепсис » і забору необхідної патологічного матеріалу.
 Початкова емпірична протимікробна терапія повинна включати один або декілька препаратів, що мають активність щодо ймовірного патогена (бактерії або гриба) , а також здатна проникати в осередок інфекції. Крім того, вибір препаратів повинен бути продиктований існуючими в даному закладі / популяції варіантами стійкості мікроорганізмів.
 Режим антибактеріальної терапії повинен переоцінюватися кожні 48-72 години , грунтуючись на даних мікробіологічних досліджень і динаміки розвитку клінічної картини. З моменту виявлення основного патогена не існує доказів на користь того , що комбіноване лікування більш ефективно , ніж монотерапія . Тривалість протимікробної терапії залежить від динаміки клінічної картини і зазвичай не перевищує 7-10 днів.
 Мета такої переоцінки - використання препаратів більш вузького спектру дії для запобігання розвитку резистентності , зниження токсичності та вартості лікування.
 Рекомендується використовувати комбіновану антибактеріальну терапію у пацієнтів після виявлення Pseudomonas aeruginosa ( синьогнійної палички ).
 Рекомендується використовувати комбіновану антибактеріальну терапію у пацієнтів з нейтропенією в поєднанні з важким сепсисом / септичним шоком. У таких випадках використання антибіотиків широкого спектру дії рекомендовано аж до корекції нейтропенії.
 Якщо встановлено, що розвивається клінічна симптоматика не має інфекційної природи , антибактеріальна терапія повинна бути негайно скасована в цілях мінімізації розвитку резистентності мікроорганізмів і суперінфекції іншими патогенними мікроорганізмами.
**Час призначення антибіотиків та протимікробна активність IN VITRO** Раннє введення антибіотиків при підозрах на сепсис або септичний шок, збільшують шанси досягнення сприятливих результатів .
 Хоча на сьогоднішній день недостатньо даних для остаточних висновків про те , що відстрочка призначення антибактеріальних препаратів має негативні наслідки.

**Кортикостероїди** Внутрішньовенне введення кортикостероїдів ( гідрокортизон 200-300 мг / добу в три- чотири прийоми , або шляхом постійного введення , протягом 7 днів ) рекомендовано пацієнтам з септичним шоком , яким, незважаючи на адекватно проведену інфузійну терапію , необхідне введення вазопресорів для підтримки прийнятного рівня артеріального тиску.
 Рекомендується знизити дозу кортикостероїдів, що вводяться, після виведення пацієнтки з септичного шоку.
 Рекомендується поступове зниження дози кортикостероїдів до кінця терапії.
 Дози гідрокортизону (або еквівалентні кількості інших препаратів) , що перевищують 300 мг на добу , не повинні бути використані з метою лікування септичного шоку.
 При відсутності шоку кортикостероїди не повинні бути використані з метою лікування сепсису. Однак немає протипоказань до призначення постійних підтримуючих доз кортикостероїдів , або стресових їх доз , якщо це необхідно для лікування супутніх ендокринних або інших захворювань пацієнта.
 **Штучна вентиляція легенів зі зниженням дихального об'єму .**
 Вентиляція легенів великими дихальними об'ємами не повинна бути використана у пацієнтів з гострим ураженням легень / дистрес- синдромом. Практичні лікарі повинні протягом 1-2 годин знизити дихальний об'єм до низького рівня , виходячи з розрахунку 6 мл / кг передбачуваної маси тіла пацієнта. При цьому плато тиску в кінці видиху має підтримуватися на рівні < 30 cm H2O . Ці параметри можуть бути досягнуті шляхом збільшення ЧДД та підвищення FiO2 .
 Розвиток гіперкапнії (підвищення PaCO2 вище нормальних показників , т.зв. роздільна гиперкапнія ) прийнятно у пацієнтів з гострим ураженням легень / дистрес- синдромом , якщо це дозволяє мінімізувати плато тиску і дихальні обсяги .
 При проведенні ШВЛ повинен бути встановлений мінімальний рівень позитивного тиску в кінці видиху в цілях запобігання колапсу легень в кінці видиху . Установка рівня позитивного тиску в кінці видиху залежить від ступеня дефіциту оксигенації , показник FIO2 може служити прийнятним орієнтиром .
 Пацієнти з гострим респіраторним дистрес- синдромом , яким для проведеної ШВЛ необхідні потенційно небезпечні рівні FIO2 і плато тиску , можуть бути переведені в положення лежачи на животі , за умови , що таке положення не несе ризику розвитку додаткових ускладнень , а в установі працюють фахівці, що володіють методикою .
 В цілях профілактики асоційованої з механічною вентиляцією пневмонії та при відсутності протипоказань , пацієнти із проведеною ШВЛ повинні знаходитися в положенні напівлежачи з піднятим на 45 ° головним кінцем ліжка .
 **Використання препаратів крові** Трансфузія еритроцитарної маси може бути проведена пацієнтам з рівнем гемоглобіну нижче 70 г / л після усунення гіпоперфузії тканин і при відсутності таких обставин , як пошкодження коронарних судин серця, кровотеча , лактат - ацидоз. Мета трансфузії - підвищення рівня гемоглобіну до 7-9 г/дцл .
 Застосування еритропоетину в цілях терапії анемії , асоційованої з сепсисом і септичним шоком , не може бути рекомендовано крім випадків , коли пацієнти даної категорії потребують призначення цього препарату за іншими прийнятними причинами , як наприклад , порушення продукції еритроцитів внаслідок ураження нирок.
 Не рекомендовано рутинне використання свіжозамороженої плазми для корекції порушень згортання крові , встановлених виходячи з результатів лабораторних тестів, крім випадків , коли причиною стану стала крововтрата.
 Не рекомендовано призначення антитромбіну з метою лікування важкого сепсису і септичного шоку.
 Пацієнтам з тяжким сепсисом введення тромбоцитів повинно проводитися при їх кількості < 5000/мм3 ( 5 × 109 ) , незважаючи на наявність кровотечі. Питання про введення тромбоцитів повинен розглядатися , якщо їх кількість становить 5000-30000 / мм3 ( 5 - 30 × 109 ) , і існує ризик розвитку масивної кровотечі . Більш високі рівні тромбоцитів ≥ 50000/мм3 ( 50 × 109 ) необхідні для проведення хірургічних та інвазивних процедур.
 **Седація, аналгезія і нервово-мязова блокада у хворих на сепсис**

 При необхідності седації пацієнтів в критичному стані , знаходяться на ШВЛ, слід використовувати локальний протокол.
 **Контроль рівня глюкози**

 По досягненні , внаслідок успішних заходів інтенсивної терапії , стабільного стану пацієнтки , рівень глюкози в крові слід підтримувати в межах < 150 мг / дцл ( 8,3 ммоль / л).
 Стратегія підтримки необхідного рівня глюкози в крові у хворих з сепсисом повинна включати питання про нутритивну підтримку , переважно шляхом ентерального харчування.
 **Гемодіаліз**

 У випадку розвитку гострої ниркової недостатності та при стабільних гемодинамічних параметрах можливе проведення постійної вено- венозної гемофільтрації , або періодичного гемодіалізу. Постійна гемофільтрація сприяє більш ретельному контролю за балансом рідини у хворих з нестабільними гемодинамічними показниками .
 **Застосування бікарбонату** Терапія бікарбонатом в цілях поліпшення показників гемодинаміки або зниження дози вазопресорів не рекомендована хворим з виниклим внаслідок гіпоперфузії тканин лактат - ацидозом і рН ≥ 7,15 . Ефекти призначення бікарбонату на показники гемодинаміки і дози вазопресорів при більш низьких показниках рН , так само як і вплив на клінічні результати при будь-яких рівнях рН , до теперішнього часу досліджені не були.
**Профілактика тромбозу глибоких вен**

 З метою профілактики тромбозу глибоких вен пацієнти з важким сепсисом / септичним шоком повинні отримувати низькі дози нефракціойованого гепарину , або гепарину з низькою молекулярною вагою . Пацієнтам з протипоказаннями до призначення гепарину (тромбоцитопенія , коагулопатія , триваюча кровотеча , недавній внутрішньомозковий крововилив ) рекомендовано носіння компресійних панчох , або інших механічних засобів профілактики . Пацієнтам з високим ризиком розвитку тромбозу глибоких вен ( тромбоз глибоких вен в анамнезі) показано використання обох методів профілактики .
 **Профілактика розвитку стресорних виразок шлунка**

 Профілактика стресорних виразок шлунка повинна бути проведена всім хворим з важким сепсисом / септичним шоком.

**БІБЛІОГРАФІЯ**

1. Foley M.R. et al., Obstetric intensive care manul.3-rd ed.New York:McGraw-Hill Comp.:2011
2. Royal College of Obstetricians and Gynacologists. Bacterial Sepsis in Pregnancy: Green-top guideline N64a; 2012
3. Куликов А.В.и др., Особенности септического шока в акушерстве *//Анест. и реаниматология.- 2012.-№6.- С58-62*)
4. World Health Organization. Maternal Health and Safe Motherhood Programme Division of Family Health.Mother–Baby Package: Implementing Safe Motherhood in Countries. WHO/FHE/MSM/94.11. Geneva: WHO,1994.
5. Наказ МОЗ України від 31.12.2004 р.
6. Бартельс А.В. Послеродовые инфекционные заболевания. М.: Медицина, 1973. - 126 С.
7. Maupin RT: Obstetric infectious disease emergencies. *Clin Obstet Gynecol* 2002; 45: 393–404
8. Mabie WC, Barton JR, Sibai B: Septic shock in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 553–561
9. Simpson KR: Sepsis during pregnancy. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 1995; 24: 550–556
10. Ledger WJ, Norman M, Gee C, et al: Bacteremia on an obstetric-gynecologic service. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 121:205–212
11. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2001; 29:1303- 1310
12. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med.*2003;348:138-150.
13. Knaus WA, Sun X, Nystrom PO, et al: Evaluation of definitions for sepsis. *Chest* 1992; 101:1656–1662
14. Girard TD, Opal SM, Ely EW: Insights into severe sepsis in older patients: From epidemiology to evidence-based management. *Clin Infect Dis* 2005; 40:719–727
15. Wheeler AP, Bernard GR: Treating patients with severe sepsis. *N Engl J Med* 1999; 340: 207–214
16. Bone RC: The pathogenesis of sepsis. *Ann Intern Med* 1991; 115:457–469
17. Parrillo JE: Pathogenetic mechanisms of septic shock. *N Engl J Med* 1993; 328: 1471–1477
18. Bone RC: Immunologic dissonance: A continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS). *Ann Intern Med* 1996; 125:680–687
19. Larosa SP: Sepsis: Menu of new approaches replaces one therapy for all. *Cleve Clin J Med* 2002; 69:65–73
20. ACOG technical bulletin: Septic shock. Number 204–April 1995 (replaces no. 75, March 1984). Committee on Technical Bulletins of the American College of Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 1995; 50: 71–79
21. Oberholzer A, Oberholzer C, Moldawer LL: Sepsis syndromes: Understanding the role of innate and acquired immunity. *Shock* 2001; 16:83–96
22. Bone RC. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. *Crit Care Med.* 1996;24:1125-1128.
23. Bridges EJ, Womble S, Wallace M, et al: Hemodynamic monitoring in high-risk obstetrics patients: II. Pregnancy-induced hypertension and preeclampsia. *Crit Care Nurse* 2003; 23:52–57
24. van Oppen AC, Stigter RH, Bruinse HW: Cardiac output in normal pregnancy: A critical review. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 310–318
25. Boussat S, Jacques T, Levy B, et al: Intravascular volume monitoring and extravascular lung water in septic patients with pulmonary edema. *Intensive Care Med* 2002; 28:712–718
26. Martin GS, Bernard GR: Airway and lung in sepsis. *Intensive Care Med* 2001; 27(Suppl 1):S63–S79
27. Ware LB, Matthay MA: The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342:1334–1349
28. Clark SL, Cotton DB, Lee W, et al: Central hemodynamic assessment of normal term pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161(6 Pt 1):1439–1442
29. Catanzarite VA, Willms D: Adult respiratory distress syndrome in pregnancy: Report of three cases and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 1997; 52:381–392
30. Smith JL, Thomas F, Orme JF, et al: Adult respiratory distress syndrome during pregnancy and immediately postpartum. *West J Med* 1990; 153:508–510
31. Pereira A, Krieger BP: Pulmonary complications of pregnancy. *Clin Chest Med* 2004; 25:299– 310
32. Karetzky M, Ramirez M: Acute respiratory failure in pregnancy: An analysis of 19 cases. *Medicine* 1998; 77:41–49
33. Schrier RW, Wang W: Mechanisms of disease: Acute renal failure and sepsis. *N Engl J Med* 2004; 351:159–169
34. Dizon-Townson D: Pregnancy-related venous thromboembolism. *Clin Obstet Gynecol* 2002; 45:363–368
35. Faught W, Garner P, Jones G, et al: Changes in protein C and protein S levels in normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 147–150
36. Pastor CM, Billiar TR, Losser MR, et al: Liver injury during sepsis. *J Crit Care* 1995; 10:183–197
37. Lindeque, BG. Abnormalities of the puerperium. In: Cronje HS, Grobler CJF, eds. Obstetrics in Southern Africa. 2nd ed. Pretoria: Van Schaik Publishers, 2003:380–390.
38. Abouzahr C, Aaahman E, Guidotti R. Puerperal sepsis and other puerperal infections. In: Murray CJL, Lopez AD, eds. Health Dimensions of Sex and Reproduction: The Global Burden of Sexually Transmitted Diseases, Maternal Conditions, Perinatal Disorders, and Congenital Anomalies. Geneva: WHO, 1998.
39. Chisembele MC, Say L. The Global Incidence of Puerperal Sepsis Protocol for a Systematic Review. WHO/GFMER/ IAMANEH. Postgraduate Training Course in Reproductive Health. Geneva: WHO, 2004.
40. Dare FO, Bako AU, Ezechi OC. Puerperal sepsis: a preventable postpartum complication. *Trop Doct* 1998;28:92–95.
41. Berkow R, ed. The Merck Manual of Diagnosis and Therapy. 16th ed. Rathway, NJ: Merck Research Laboratories, 1992.
42. Smaill F, Hofmeyer GJ. Antibiotic prophylaxis for caesarean section. Cochrane Database Syst Rev 2007; Issue 2.
43. WHO. Report on a baseline survey for the reduction of maternal infection and related mortality in Ghana 1992. WHO Report 2002; 1(22). Доступно на www.who.int/healthinfo/statistics/bod\_maternalsepsis.pdf . Последнее обращение к ссылке май 2007.
44. Yokoe DS, Christiansen CL, Johnson R, et al. Epidemiology of and surveillance for postpartum infections. *Emerg Infect Dis* 2001;7:837–841.
45. Dolea C, Stein C. Global burden of maternal sepsis in the year 2000. Evidence and Information for Policy (EIP). Geneva: World Health Organization; July 2003. Доступно на: http://www.who.int/healthinfo/statistics/bod\_maternalsepsis.pdf. Последнее обращение к ссылке май 2007
46. Ledger WJ. Post-partum endomyometritis diagnosis and treatment: a review. *J Obstet Gynaecol Res* 2003;29:364–373.
47. Seminprini AE, Catagla C, Ralizza M, et al. The incidence of complications after caesarean section in HIV-positive women. *AIDS* 1995;9:1913–1917.
48. Fawcus SR, van Coeverden de Groot HA, Isaacs S. A 50-year audit of maternal mortality in the Peninsula Maternal and Neonatal Service, Cape Town (1953–2002). *Br J Obstet Gynaecol* 2005;112:1257–1263.
49. Bicego G, Boerma JT, Ronsmans C. The effect of AIDS on maternal mortality in Malawi and Zimbabwe. *AIDS* 2002;16: 1078–1081.
50. Roberts S, Maccato M, Faro S, et al. The microbiology of post-cesarean wound morbidity. *Obstet Gynecol* 1993;81: 383–386.
51. Olson M, O’Connor M, Schwartz ML. Surgical wound infections: a 5-year prospective study of 20,193 wounds at Minneapolis VA Medical Center. *Ann Surg* 1984;199:253–259.
52. Gibbs RS, Listwa HM, Read JA. The effect of internal fetal monitoring on maternal infection following caesarean section. *Obstet Gynecol* 1976;48:653–658.
53. Cruse PJE, Foord R. A five year prospective study of 23,649 surgical wounds. *Arch Surg* 1973;107:206–210.
54. Moir-Bussy BR, Hutton RM, Thompson JR. Wound infection after caesarean section. *J Hosp Infect* 1984;5:359–370.
55. Thompson CD, Brekken AL, Kutteh. Necrotizing fasciitis: a review of management guidelines in a large obstetrics and gynecology teaching hospital. Infect Dis Ob Gyn 1993;1: 16–22.
56. Lev-Toaff AS, Baka JJ, Toaff ME, et al. Diagnostic imaging in puerperal febrile morbidity. Obstet Gynecol 1991;78:50–55.
57. Garcia J, Aboujaoude R, Apuzzio J, et al. Septic pelvic thrombophlebitis: diagnosis and management. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2006;2006:15614.
58. Dunnihoo DR, Gallaspy JW, Wise RB, et al. Postpartum ovarian vein thrombophlebitis: a review. *Obstet Gynecol Surv* 1991;46:415–427.
59. Brown CE, Stettler RW, Twickler D, et al. Puerperal septic pelvic thrombophlebitis: incidence and response to heparin therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:143–148.
60. Dessole S, Capobianco G, Arru A, et al. Postpartum ovarian vein thrombosis: an unpredictable event: two case reports and review of the literature. *Arch Gynecol Obstet* 2003;267: 242–246.
61. Warde L, McDermott EW, Hill ADK, et al. Post-partum ovarian vein thrombosis. J R Coll Surg Edinb 2001;46:246–248.
62. Wang IK, Lee CH, Yang BY, et al. Low-molecular-weight heparin successfully treating a nephrotic patient complicated by renal and ovarian vein thrombosis and pulmonary embolism. *Int J Clin Pract* 2005;59:72–75.
63. Kominiarek MA, Hibbard JU. Postpartum ovarian vein thrombosis: an update. *Obstet Gynecol Surv* 2006;61:337–342.
64. Beigi RH, Wiensefeld HC. Enoxaparin for postpartum ovarian vein thrombosis. J Reprod Med 2004;49:55–57.
65. Morales-Rosello J, Villa P, Amrani M. Postpartum ovarian vein thrombosis with positive lupus anticoagulant. *Int J Gynaecol Obstet* 2004;87:163–164.
66. Ortin X, Ugarriza A, Espax RM, et al. Postpartum ovarian vein thrombosis. *Thromb Haemost* 2005;93:1004–1005.
67. Stray-Pedersen B, Blakstad M, Bergan T. Bacteriuria in the puerperium. Risk factors, screening procedures, and treatment programs. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:792–797.
68. Loughlin KR. Management of urologic problems during pregnancy. *Urology* 1994;44:159–169.
69. Houck PM, Bratzler DW, Nsa W, et al. Timing of antibiotic administration and outcomes for Medicare patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med*. 2004; 164:637-644.
70. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001;345:1368-1377.
71. Annane D, Sebille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA*. 2002;288:862-871.
72. Burke JP. Infection control: a problem for patient safety. *N Engl J Med.* 2003;348:651-656.
73. Trzeciak S, Rivers EP. Emergency department overcrowding in the United States: an emerging threat to patient safety and public health. *Emerg Med J*. 2003;20:402-405.
74. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, et al. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults: a multicenter prospective study in intensive care units: French ICU Group for Severe Sepsis. *JAMA*. 1995;274:968-974.
75. Reinhart K, Kuhn HJ, Hartog C, et al. Continuous central venous and pulmonary artery oxygen saturation monitoring in the critically ill. *Intensive Care Med.* 2004;30:1572-1578.
76. Chassagne P, Perol MB, Doucet J, et al. Is presentation of bacteremia in the elderly the same as in younger patients? *Am J Med.* 1996;100:65-70.
77. Cornbleet PJ. Clinical utility of the band count. *Clin Lab Med.* 2002;22:101-136.
78. Vanderschueren S, De Weerdt A, Malbrain M, et al. Thrombocytopenia and prognosis in intensive care. *Crit Care Med.* 2000;28:1871-1876.
79. Kinasewitz GT, Yan SB, Basson B, et al. Universal changes in biomarkers of coagulation and inflammation occur in patients with severe sepsis, regardless of causative micro-organism. *Crit Care*. 2004;8:R82-R90.
80. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. N Engl J Med. 2001;344:699-709.
81. Shorr AF, Thomas SJ, Alkins SA, et al. D-dimer correlates with proinflammatory cytokine levels and outcomes in critically ill patients. *Chest.* 2002;121:1262-1268.
82. Levraut J, Bounatirou T, Ichai C, et al. Reliability of anion gap as an indicator of blood lactate in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 1997;23:417-422.
83. Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, et al. Serum lactate as a predictor of mortality in emergency department patients with infection. *Ann Emerg Med.* 2005;45:524-528.
84. Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2004;32:1637-1642.
85. Gallagher EJ, Rodriguez K, Touger M. Agreement between peripheral venous and arterial lactate levels. Ann Emerg Med. 1997;29:479-483.
86. Marshall JC, Vincent JL, Fink MP, et al. Measures, markers, and mediators: toward a staging system for clinical sepsis: a report of the Fifth Toronto Sepsis Roundtable, Toronto, Ontario, Canada, October 25-26, 2000. *Crit Care Med.* 2003;31:1560- 1567.
87. Weinstein MP. Current blood culture methods and systems: clinical concepts, technology, and interpretation of results. *Clin Infect Dis.* 1996;23:40-46.
88. Cockerill FR 3rd, Wilson JW, Vetter EA, et al. Optimal testing parameters for blood cultures. *Clin Infect Dis.* 2004;38:1724- 1730.
89. Lamy B, Roy P, Carret G, et al. What is the relevance of obtaining multiple blood samples for culture? a comprehensive model to optimize the strategy for diagnosing bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2002;35:842-850.
90. Mandell LA, Bartlett JG, Dowell SF, et al. Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. *Clin Infect Dis.* 2003; 37:1405-1433.
91. Boissinot M, Bergeron MG. Toward rapid real-time molecular diagnostic to guide smart use of antimicrobials. *Curr Opin Microbiol.* 2002;5:478-482.
92. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, et al. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients: SvO2 Collaborative Group. N Engl J Med. 1995;333:1025-1032.
93. Marik PE, Varon J. Goal-directed therapy for severe sepsis. *N Engl J Med.* 2002;346:1025-1026.
94. Task Force of the American College of Critical Care Medicine, Society of Critical Care Medicine. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients in sepsis. *Crit Care Med.* 1999;27:639-660.
95. Hollenberg SM, Ahrens TS, Annane D, et al. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update. *Crit Care Med.* 2004;32:1928-1948.
96. Shapiro NI, Howell M, Talmor D. A blueprint for a sepsis protocol. *Acad Emerg Med.* 2005;12:352-359.
97. Schierhout G, Roberts I. Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: a systematic review of randomised trials. *BMJ.* 1998;316:961-964.
98. Choi PT, Yip G, Quinonez LG, et al. Crystalloids vs. colloids in fluid resuscitation: a systematic review. *Crit Care Med.* 1999; 27:200-210.
99. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med.* 2004;350:2247-2256.
100. Groeneveld AB. Albumin and artificial colloids in fluid management: where does the clinical evidence of their utility stand? *Crit Care*. 2000;4:S16-S20.
101. Martin C, Viviand X, Leone M, et al. Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock. *Crit Care Med.* 2000;28:2758- 2765.
102. Holmes CL, Patel BM, Russell JA, et al. Physiology of vasopressin relevant to management of septic shock. *Chest.* 2001;120:989-1002.
103. Holmes CL, Walley KR, Chittock DR, et al. The effects of vasopressin on hemodynamics and renal function in severe septic shock: a case series. *Intensive Care Med.* 2001;27: 1416-1421.
104. De Backer D, Creteur J, Silva E, et al. Effects of dopamine, norepinephrine, and epinephrine on the splanchnic circulation in septic shock: which is best? *Crit Care Med.* 2003;31:1659- 1667.
105. Rady MY, Rivers EP, Nowak RM. Resuscitation of the critically ill in the ED: responses of blood pressure, heart rate, shock index, central venous oxygen saturation, and lactate. *Am J Emerg Med.* 1996;14:218-225.
106. Spronk PE, Ince C, Gardien MJ, et al. Nitroglycerin in septic shock after intravascular volume resuscitation. *Lancet*. 2002; 360:1395-1396.
107. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care: Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med.* 1999;340:409-417.
108. Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, et al. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA.* 2002;288:1499- 1507.
109. Qiu HB, Yang Y, Zhou SX, et al. Prognostic value of dobutamine stress test in patients with septic shock. *Acta Pharmacol Sin*. 2001;22:71-75.
110. Rhodes A, Lamb FJ, Malagon I, et al. A prospective study of the use of a dobutamine stress test to identify outcome in patients with sepsis, severe sepsis, or septic shock. *Crit Care Med.* 1999;27:2361-2366.
111. Manthous CA, Hall JB, Kushner R, et al. The effect of mechanical ventilation on oxygen consumption in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151:210-214.
112. Donnino MW, Nguyen HB, Jacobsen G, et al. Cryptic septic shock: a sub-analysis of early goal-directed therapy [abstract]. *Chest.* 2003;124:90S.
113. Leibovici L, Shraga I, Drucker M, et al. The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection. *J Intern Med*. 1998;244:379-386.
114. Behrendt G, Schneider S, Brodt HR, et al. Influence of antimicrobial treatment on mortality in septicemia. *J Chemother*. 1999;11:179-186.
115. Zaragoza R, Artero A, Camarena JJ, et al. The influence of inadequate empirical antimicrobial treatment on patients with bloodstream infections in an intensive care unit. *Clin Microbiol Infect*. 2003;9:412-418.
116. Kollef MH, Sherman G, Ward S, et al. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest.* 1999;115:462-474.
117. Kang CI, Kim SH, Kim HB, et al. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: risk factors for mortality and influence of delayed receipt of effective antimicrobial therapy on clinical outcome. *Clin Infect Dis.* 2003;37:745-751.
118. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, et al. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest.* 2000;118:146-155.
119. Yu VL, Chiou CC, Feldman C, et al. An international prospective study of pneumococcal bacteremia: correlation with in vitro resistance, antibiotics administered, and clinical outcome. *Clin Infect Dis.* 2003;37:230-237.
120. Cartwright K, Reilly S, White D, et al. Early treatment with parenteral penicillin in meningococcal disease. *BMJ.* 1992;305: 143-147.
121. Meehan TP, Fine MJ, Krumholz HM, et al. Quality of care, process, and outcomes in elderly patients with pneumonia. *JAMA.* 1997;278:2080-2084.
122. Silber SH, Garrett C, Singh R, et al. Early administration of antibiotics does not shorten time to clinical stability in patients with moderate-to-severe community-acquired pneumonia. *Chest.* 2003;124:1798-1804.
123. The Medicare National Pneumonia Quality Improvement Project. Centers for Medicare Quality Improvement Community [Web site]. Available at: http://www.medqic.org. Последнее обращение к ссылке сентябрь 2006 г.
124. Karlowsky JA, Jones ME, Thornsberry C, et al. Prevalence of antimicrobial resistance among urinary tract pathogens isolated from female outpatients across the US in 1999. *Int J Antimicrob Agents*. 2001;18:121-127.
125. Gupta K, Sahm DF, Mayfield D, et al. Antimicrobial resistance among uropathogens that cause community-acquired urinary tract infections in women: a nationwide analysis. *Clin Infect Dis.* 2001;33:89-94.
126. Garau J, Xercavins M, Rodriguez-Carballeira M, et al. Emergence and dissemination of quinolone-resistant *Escherichia coli* in the community. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999;43:2736-2741.
127. Jones ME, Karlowsky JA, Blosser-Middleton R, et al. Longitudinal assessment of antipneumococcal susceptibility in the United States. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46:2651- 2655.
128. Thornsberry C, Sahm DF, Kelly LJ, et al. Regional trends in antimicrobial resistance among clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* in the United States: results from the TRUST Surveillance Program, 1999-2000. *Clin Infect Dis.* 2002; 34:S4-S16.
129. Doern GV, Brown SD. Antimicrobial susceptibility among community-acquired respiratory tract pathogens in the USA: data from PROTEKT US 2000-01. *J Infect*. 2004;48:56-65.
130. Karlowsky JA, Thornsberry C, Jones ME, et al. Factors associated with relative rates of antimicrobial resistance among *Streptococcus pneumoniae* in the United States: results from the TRUST Surveillance Program (1998-2002). *Clin Infect Dis.* 2003;36:963-970.
131. Chen DK, McGeer A, de Azavedo JC, et al. Decreased susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones in Canada: Canadian Bacterial Surveillance Network. *N Engl J Med.* 1999;341:233-239.
132. Centers for Disease Control and Prevention. Effect of new susceptibility breakpoints on reporting of resistance in *Streptococcus pneumoniae*: United States, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2004;53:152-154.
133. Ho PL, Yung RW, Tsang DN, et al. Increasing resistance of *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones: results of a Hong Kong multicentre study in 2000. *J Antimicrob Chemother*. 2001;48:659-665.
134. Centers for Disease Control and Prevention. Methicillin-resistant S*taphylococcus aureus* skin or soft tissue infections in a state prison: Mississippi, 2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2001; 50:919-922.
135. Salgado CD, Farr BM, Calfee DP. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a meta-analysis of prevalence and risk factors. *Clin Infect Dis.* 2003;36:131-139.
136. Centers for Disease Control and Prevention. Outbreaks of community-associated methicillinresistant *Staphylococcus aureus* skin infections-Los Angeles County, California, 2002- 2003. *MMWR Morb Mortal Weekly Rep*. 2002;52:88.
137. Fish DN, Piscitelli SC, Danziger LH. Development of resistance during antimicrobial therapy: a review of antibiotic classes and patient characteristics in 173 studies. *Pharmacotherapy*. 1995; 15:279-291.
138. Frazee BW, Lynn J, Charlebois ED, et al. High prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in emergency department skin and soft tissue infections. *Ann Emerg Med.* 2005;45:311-320.
139. Moran GJ, Talan DA. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: is it in your community and should it change practice? *Ann Emerg Med.* 2005;45:321-322.
140. Lewis JS 2nd, Jorgensen JH. Inducible clindamycin resistance in staphylococci: should clinicians and microbiologists be concerned? *Clin Infect Dis.* 2005;40:280-285.
141. Acar JF. Antibiotic synergy and antagonism. *Med Clin North Am*. 2000;84:1391-1406.
142. Stevens DL. Streptococcal toxic-shock syndrome: spectrum of disease, pathogenesis, and new concepts in treatment. *Emerg Infect Dis*. 1995;1:69-78.
143. Zimbelman J, Palmer A, Todd J. Improved outcome of clindamycin compared with beta-lactam antibiotic treatment for invasive *Streptococcus pyogenes* infection. *Pediatr Infect Dis J*. 1999;18:1096-1100.
144. Bouza E, Munoz P. Monotherapy versus combination therapy for bacterial infections. *Med Clin North Am*. 2000;84:1357-1389.
145. Leibovici L, Paul M, Poznanski O, et al. Monotherapy versus beta-lactam-aminoglycoside combination treatment for gramnegative bacteremia: a prospective, observational study. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997;41:1127-1133.
146. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis.* 2002;34:730-751.
147. Wunderink RG, Rello J, Cammarata SK, et al. Linezolid vs vancomycin: analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia. *Chest.* 2003;124:1789-1797.
148. Kahn JB, Bahal N, Wiesinger BA, et al. Cumulative clinical trial experience with levofloxacin for patients with communityacquired pneumonia-associated pneumococcal bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2004;38:S34-S42.
149. Siberry GK, Tekle T, Carroll K, et al. Failure of clindamycin treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* expressing inducible clindamycin resistance in vitro. *Clin Infect Dis.* 2003;37:1257-1260.
150. Riedl CR, Plas E, Hubner WA, et al. Bacterial colonization of ureteral stents. *Eur Urol*. 1999;36:53-59.
151. Warren JW. Catheter-associated urinary tract infections. *Infect Dis Clin North Am*. 1997;11:609-622.
152. Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ, et al. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis.* 2001;32:1249-1272.
153. Lamberts SW, Bruining HA, de Jong FH. Corticosteroid therapy in severe illness. *N Engl J Med.* 1997;337:1285-1292.
154. Annane D, Sebille V, Troche G, et al. A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. *JAMA.* 2000;283: 1038-1045.
155. Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med.* 2003;348:727-734.
156. Annane D, Briegel J, Keh D, et al. Clinical equipoise remains for issues of adrenocorticotropic hormone administration, cortisol testing, and therapeutic use of hydrocortisone. *Crit Care Med.* 2003;31:2250-2251.
157. Marik PE, Zaloga GP. Adrenal insufficiency during septic shock. *Crit Care Med.* 2003;31:141-145.
158. Hamrahian AH, Oseni TS, Arafah BM. Measurements of serum free cortisol in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2004;350: 1629-1638.
159. Opal SM. Corticosteroids for patients with septic shock. *JAMA.* 2003;289:41-42.
160. Millo J. Corticosteroids for patients with septic shock. *JAMA.* 2003;289:41.
161. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, et al. Corticosteroids for severe sepsis and septic shock: a systematic review and metaanalysis. *BMJ.* 2004;329:480.
162. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2000;342:1301-1308.
163. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2004;32:858-872
164. Osborn TM, Nguyen HB, Rivers EP. Emergency medicine and the surviving sepsis campaign: an international approach to managing severe sepsis and septic shock. *Ann Emerg Med.* 2005;46:228-231.
165. Sepsis bundle. Available at: http://www.ihi.org/IHI/Topics/CriticalCare/Sepsis . Последнее обращение к ссылке сентябрь 2006.
166. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.* 2004;30:536-555.
167. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, et al: A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion in critical care. *N Engl J Med* 1999; 340:409–417
168. Corwin HL, Gettinger A, Rodriguez RM, et al: Efficacy of recombinant human erythropoietin in the critically ill patient: A randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 1999; 27:2346–2350
169. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, et al: Efficacy of recombinant human erythropoietin in critically ill patients. *JAMA* 2002; 288:2827–2835
170. Guidelines for red blood cell and plasma transfusion for adults and children. Report of the Working Group. *CMAJ* 1997; 156(Suppl):S1–S24
171. Practice guidelines for blood component therapy. A report by the American Society of Anaesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy. *Anesthesiology* 1996; 84:732–747
172. Warren BL, Eid A, Singer P, et al: High-dose antithrombin III in severe sepsis. A randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 286: 1869–1878
173. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med.* 2001;344:699-709
174. Bidani A, Tzouanakis AE, Cardenas VJ, et al: Permissive hypercapnia in acute respiratory failure. *JAMA* 272:957–962
175. Kress JP, Pohlman AS, O’Connor MF, et al: Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2000; 342: 1471–1477
176. Brook AD, Ahrens TS, Schaiff R, et al: Effect of a nursing-implemented sedation protocol on the duration of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1999; 27:2609–2615
177. Brandom BW, Yellon FF, Lloyd ME, et al: Recovery from doxacurium infusion administered to produce immobility for more than four days in pediatric patients in the intensive care unit. *Anesth Analg* 1997; 84: 307–314
178. Rudis MI, Sikora CA, Angus E, et al: A prospective, randomized, controlled evaluation of peripheral nerve stimulation versus standard clinical dosing of neuromuscular blocking agents in critically ill patients. *Crit Care Med* 1997; 25:25575–25583
179. Frankel H, Jeng J, Tilly E, et al: The impact of implementation of neuromuscular blockade monitoring standards in a surgical intensive care unit. *Am Surg* 1996; 62: 503–506
180. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al: Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1359–1367
181. Finney SJ, Zekveld C, Elia A, et al: Glucose control and mortality in critically ill patients. *JAMA* 2003; 2041–2047
182. Van den Berghe G, Wouters PJ, Bouillon R, et al: Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: Insulin dose versus glycemic control. *Crit Care Med* 2003; 31:359–366
183. Mehta RL, McDonald B, Gabbai FB, et al: A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. *Kidney Int* 2001; 60:1154–1163
184. Kellum J, Angus DC, Johnson JP, et al: Continuous versus intermittent renal replacement therapy: A meta-analysis. *Intensive Care Med* 2002; 28:29–37
185. Cooper DJ, Walley KR, Wiggs BR, et al: Bicarbonate does not improve hemodynamics in critically ill patients who have lactic acidosis: A prospective, controlled clinical study. *Ann Intern Med* 1990; 112: 492– 498
186. Mathieu D, Neviere R, Billard V, et al: Effects of bicarbonate therapy on hemodynamics and tissue oxygenation in patients with lactic acidosis: A prospective, controlled clinical study. *Crit Care Med* 1991; 19:1352–1356
187. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, et al: A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 793–800
188. Cook D, Guyatt G, Marshall J, et al: A comparison of sucralfate and ranitidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1998; 338:791–797
189. Власов В.В. Введение в доказательную медицину. – М.: Медиа Сфера, 2001.
190. The AGREE Collaboration. Appraisal of Guideline for Research and Evaluation (AGREE) Instrument. http://www.agreecollaboration.org
191. Бащинский С.Е. Разработка клинических практических руководств с позиций доказательной медицины. Учебное пособие для врачей и организаторов здравоохранения. Издательство Медиа Сфера, Москва, 2004
192. Scottish Intercollegiate Guideline Network. SIGN 50: A guideline developers' handbook. SIGN Publication No. 50. Published February 2001. Last updated May 2004. http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/index.html
193. Методическое пособие по разработке клинических практических руководств. ГУ ЦНИИОИЗ МЗ РФ, Межрегиональное общество специалистов доказательной медицины. Москва, Декабрь 2003. www.osdm.org
194. Measuring General Practice. A demonstration project to develop and test a set of primary care clinical quality indicators. National Primary Care Research and Development Centre, University of Manchester, RAND, Santa Monica, CA, USA. Martin N. Marshall, Martin O. Roland, Stephen M. Campbell, Sue Kirk, David Reeves, Robert Brook, Elizabeth A. McGlynn, Paul G. Shekelle. The Nuffield Trust, 2003
195. The Clinical Audit Handbook. Improving the quality of health care. Clare Morrell, Gill Harvey. Royal College of Nursing Institute, Oxford, UK, 1999.