

Содержание

Список сокращений.....	9
От редакции.....	11
Новое в рекомендациях Surviving Sepsis Campaign 2016 г. в сравнении с 2012 г. (И.Н. Петухова, Е.Г. Громова, Н.В. Дмитриева)	11
Раздел 1. Понятие «сепсис»	35
Глава 1.1. Сепсис: терминология, молекулярно-биологические основы, патогенез (С.Б. Ляпустин)	35
Раздел 2. Диагностика и эпидемиология сепсиса	53
Глава 2.1. Микробиологическая диагностика инфекций кровотока (посев крови, метод гемокультур) (Н.С. Багирова)	53
Глава 2.2. Биомаркеры сепсиса (Д.А. Попов)	71
Глава 2.3. Нозокомиальные инфекции: проблема нарастающей резистентности грамотрицательных микроорганизмов (Н.В. Дмитриева, З.В. Григорьевская, И.Н. Петухова, Е.В. Кулага) ...	93
Глава 2.4. Избранные вопросы эпидемиологии резистентных штаммов грамотрицательных микроорганизмов в европейских странах (Н.В. Дмитриева, И.Н. Петухова, З.В. Григорьевская, С.А. Дьякова, Е.Н. Соколова, В.В. Агинова)	135
Глава 2.5. Инфекционный контроль (С.Б. Ляпустин)	145
Раздел 3. Основные принципы лечебной тактики при сепсисе	161
Глава 3.1. Антимикробная терапия сепсиса: основные подходы к эмпирической и целенаправленной терапии (И.Н. Петухова, З.В. Григорьевская, Н.В. Дмитриева)	161
Глава 3.2. Гемодинамическая поддержка при тяжелом сепсисе и септическом шоке (А.П. Колеватов, Е.М. Кон)	203
Глава 3.3. Оксигенотерапия и респираторная поддержка (И.А. Курмуков, Ш.Р. Кашия)	219
Глава 3.4. Экстракорпоральная детоксикация при тяжелом сепсисе у онкологических больных (Е.Г. Громова, М.В. Киселевский)	237
Глава 3.5. Нутритивная поддержка при сепсисе (О.А. Обухова, Ш.Р. Кашия)	247

Глава 3.6. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Особенности патогенеза, диагностики и лечения при сепсисе (О.В. Сомонова, А.Л. Елизарова, И.И. Матвеева)	263
Раздел 4. Клинические варианты сепсиса	277
Глава 4.1. Уросепсис (О.Б. Лоран, Л.А. Синякова)	277
Глава 4.2. Акушерский сепсис (Е.М. Кон, М.М. Падруль, Г.Д. Селиверстов, А.Г. Трушков, В.П. Черемискин)	303
Глава 4.3. Катетер-ассоциированный сепсис (Н.С. Багирова)	315
Глава 4.4. Инфекционный эндокардит (Д.А. Попов, А.А. Купряшов)	347
Глава 4.5. Микотический сепсис (Н.Н. Климко)	371
Глава 4.6. Анаэробная бактериемия и сепсис (И.И. Шильникова, И.В. Терещенко, И.А. Ключникова)	389
Раздел 5. Прочие вопросы	401
Глава 5.1. Дискуссионные вопросы диагностики и лечения сепсиса (С.Е. Хорошилов, А.В. Никулин)	401

Особенности гемокультивирования

Методы, используемые для инкубирования гемокультур, меняются с развитием микробиологической промышленности и появлением коммерческих систем для получения гемокультур. В течение последних 40 лет накоплен огромный опыт работы в данной области, разработаны новые методы и технологии, позволяющие не только совершенствовать этот метод, но и сократить время исследования. Создание и внедрение в практику автоматических геманализаторов-инкубаторов последнего поколения (автоматизированная система длительного мониторинга процесса гемокультивирования с непрерывным контролем) (например, BACTEC FX, Becton Dickinson, США; Bact/ALERT 3D, BioMerieux, Франция), несомненно, является большим достижением в области диагностики бактериемии. Для каждого из подобных микробиологических геманализаторов-инкубаторов (МГИ) разработаны соответствующие флаконы с питательными средами для оптимального роста возбудителей. Состав и качество питательных сред имеют большое значение для оптимизации диагностики бактериемии. Комплект флаконов для гемокультур должен быть подобран таким образом, чтобы создать условия для роста и самых неприхотливых микроорганизмов, и наиболее привередливых. Следует учитывать вероятность влияния антимикробной терапии на результат посева крови, поэтому весьма целесообразно включать в комплект флаконы со специальными добавками для нивелирования влияния антибиотиков. Сравнительные исследования возможностей тех или иных геманализаторов-инкубаторов (со специальным набором флаконов) доказали безусловно более высокую эффективность автоматических систем непрерывного контроля инкубации по сравнению с прочими методами гемокультивирования.

Выбор оптимального набора флаконов для посева крови в каждом конкретном случае зависит от ситуации. Обычно стандартным набором является комплект из 2 флаконов – для культивирования аэробных и анаэробных микроорганизмов. Если велик риск анаэробной инфекции, целесообразно добавить к комплекту второй флакон для культивирования анаэробов и микроаэрофилов. Если есть факторы риска грибковой инфекции, стандартный набор можно дополнить специальным флаконом для роста грибов. Кроме того, эффективность посева крови возрастает, если лечащий врач не ограничивается одной гемокультурой, но соблюдает рекомендацию: посев крови следует делать при каждом эпизоде лихорадки, используя оптимальный набор флаконов. Выбор набора флаконов должен определять лечащий врач, исходя из клинической ситуации и возможностей конкретного лечебного учреждения, оптимально – при согласовании с микробиологом.

Таким образом, набор флаконов для посева крови формируется главным образом исходя из результатов оценки врачом состояния больного, а также с учетом профиля стационара.

А. Chiarini и соавт. [24] показано, что во флаконах с питательной средой, предназначенной для культивирования аэробных микроорганизмов, в среднем рост можно получить в 84,9 % случаев, во флаконах с питательной средой для культивирования анаэробных микроорганизмов – в 62,4 % случаев, а во флаконах с питательной средой для культивирования грибов – в 25,7 % случаев. В табл. 1 указана частота роста отдельных видов или групп микроорганизмов в зависимости от типа выбранной питательной среды.

Таблица 1. Частота (%) роста отдельных видов или групп микроорганизмов в зависимости от типа выбранной питательной среды [24]

Микробы	Питательная среда		
	Plus Aerobic/F	Plus Anaerobic/F	Mycosis IC/F
<i>Staphylococcus aureus</i>	95,5	89,4	1,5
КНС	90,6	65,3	13,5
<i>Enterococcus</i> spp.	85,2	86,4	30,7
<i>Streptococcus</i> spp.	63,6	90,9	0
<i>Corynebacterium</i> spp.	100	100	0
<i>Escherichia coli</i>	87,1	75,7	12,9
Прочие энтеробактерии	84,3	86,3	7,8
<i>Acinetobacter</i> spp.	83,3	41,7	37,5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	87,0	16,7	63,0
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	81,0	23,8	28,6
Анаэробы	0	100	0
<i>Candida albicans</i>	71,0	8,1	77,4
<i>Candida non-albicans</i>	79,3	10,3	82,8

Рекомендуется извлекать флаконы с наличием роста из прибора сразу же после сигнала, чтобы избежать аутолиза или других изменений среды. Некоторые штаммы *Streptococcus pneumoniae* склонны к аутолизу, если флаконы своевременно не были извлечены из прибора после сигнала, свидетельствующего о наличии роста во флаконе.

Выбор питательной среды для высева гемокультуры можно ограничить только одной питательной средой – 5 % кровяным агаром, если при микроскопии положительной гемокультуры обнаружена монокультура; в случае смешанной культуры высев следует делать дополнительно на несколько селективных

сред для ускорения выделения чистой культуры (например, агаровая среда Сабуро, агаровая среда Сабуру, желточно-солевой агар и проч.).

Время инкубирования гемокультуры определяется предполагаемым возбудителем. Если подозревается фунгемия, микробиологическое исследование всегда необходимо проводить длительное время (несколько недель) с периодическим контрольным высевом и микроскопией. Но чаще всего фунгемия обусловлена дрожжевыми грибами рода *Candida*, рост которых проявляется уже на 1–2-е сутки в обычном аэробном флаконе, но не в анаэробном. Бактериальный рост при истинной бактериемии, но не контаминации, обычно наблюдается в течение 1–2 сут, редко через 3 сут. При отсутствии роста после обязательного контрольного терминального субкультивирования с микроскопией допустимо выдать ответ: «В исследуемом образце крови в течение 5 сут роста микроорганизмов не выявлено».

Сокращение сроков проведения микробиологического исследования при получении роста микроорганизмов, несомненно, очень важно в практической работе, а получение чистой культуры для определения ее чувствительности к антимикробным препаратам задерживает выдачу окончательного ответа минимум на сутки.

Ключевые моменты практической работы медперсонала при заборе крови для посева

При работе с флаконами для посева крови лечащим врачам и медсестрам необходимо выполнять ряд требований:

- 1) максимально исключить вероятность контаминации исследуемого образца крови;
- 2) образцы крови получать до применения антибиотикотерапии. Если это невозможно, забор крови осуществляется непосредственно перед введением следующей дозы антибиотика. В комплект для забора крови следует включать флаконы с сорбентом антимикробных препаратов.

Получать кровь для посева можно различными способами: шприц, объем которого больше необходимого для посева крови; комплекты для забора крови (игла-«бабочка») с защитным механизмом (например, системы BD Vacutainer® Safety-Lok™ Blood Collection в комплекте), применение которых снижает риск контаминации образца и за одну венепункцию позволяет осуществить забор крови одномоментно в несколько флаконов/пробирок. При заборе крови с помощью шприца в первую очередь кровь следует вносить во флакон для культивирования анаэробных микроорганизмов, а затем – во флакон для культивирования аэробных микроорганизмов (исключение попадания воздуха в анаэробный флакон). При внесении крови во флаконы необязательно менять иглу шприца, чтобы снизить риск контаминации. При заборе крови специальной системой (например, система BD Vacutainer® Safety-Lok™ Blood

Collection), напротив, кровь следует вносить сначала во флакон для культивирования аэробных микроорганизмов, а затем – во флакон для культивирования анаэробных микроорганизмов.

Время инкубации гемокультур должно составлять в среднем 5–7 дней. Не рекомендуется инкубация менее 5 дней.

Для обработки кожи пациента и флаконов с питательной средой в настоящее время рекомендуется применение следующих веществ [21, 25]:

- 70 % этиловый спирт (67,5 части 95 % этилового спирта и 32,5 части воды);
- 1–2 % настойка йода;
- 2 % спиртовой раствор хлоргексидина глюконата.

Перед забором крови медицинскому персоналу необходимо тщательно вымыть руки с мылом и обработать их антисептиком, затем надеть стерильные перчатки.

Подготовка флаконов

1. Удалить пластиковую защитную пластинку на крышке флакона с питательной средой (коммерческие флаконы).
2. Протереть пробку, закрывающую флакон со средой, тампоном с 70 % спиртом или раствором йода (не использовать концентрированный йод). Оставить дезинфектант на пробке на 1 мин.

Обработка кожи

1. После того как с помощью пальпации найдено место для венепункции, этот участок кожи протереть движениями вперед-назад 70 % спиртом в течение минимум 30 с.
2. Нанести раствор йода (1–2 % настойка в течение 30 с) в виде круга диаметром 1,5–2 см, используя одноразовые тампоны. Для пациентов с аллергией на йод можно использовать только 70 % спирт, но уже с экспозицией не менее 60 с. Дать время, чтобы обработанное место подсохло, ни в коем случае не промокая его.

Венепункция и внесение крови во флакон

1. Венепункцию следует проводить в стерильных одноразовых медицинских перчатках. При необходимости пальпировать вену до пункции. Если необходима вторая пункция, нужно сменить иглу и перчатки.
2. При пункции нужно получить необходимое количество крови: у взрослых пациентов – 20–30 мл, у детей – в зависимости от массы тела (табл. 2), но не менее 1 мл. Для взятия крови использовать шприц и иглу или коммерческую систему для забора крови. Необходимо соблюдать рекомендации, разработанные к каждой коммерческой системе для получения гемокультуры.

Глава 2.3. Нозокомиальные инфекции: проблема нарастающей резистентности грамотрицательных микроорганизмов

Н.В. Дмитриева, З.В. Григорьевская, И.Н. Петухова, Е.В. Кулага

Проблема профилактики и лечения нозокомиальных (внутрибольничных, госпитальных) инфекций в течение многих столетий волнует прогрессивные умы человечества. В конце 60-х гг. прошлого века создалась иллюзия победы человечества над инфекциями: введение программ вакцинации, успехи АБТ. Вильям Стюарт, выступая на Конгрессе США в 1969 г., заявил, что можно «закрыть книгу инфекционных болезней» [1]. Однако совсем скоро стало очевидно, что эта «книга» не только не закрыта, но даже не прочитана наполовину. На смену «старым» инфекциям приходят «новые», более активные, более «совершенные». Бороться с ними все сложнее и сложнее. Особого внимания заслуживают НКИ, вызванные резистентными микроорганизмами. Риск и частота развития госпитальных инфекций во всем мире постоянно увеличиваются [2–5].

Эта проблема актуальна для клиник всех стран. В 2001 г. Всемирной организацией здравоохранения опубликована «Глобальная стратегия по сдерживанию антибактериальной резистентности» [6]. Странами Евросоюза и США в качестве национальных приоритетов принята стратегия по предотвращению развития резистентных штаммов микроорганизмов и их распространения. В большинстве стран разработаны национальные программы по предотвращению развития резистентности и распространения устойчивых штаммов. Так, в США проблема распространения резистентных микроорганизмов рассматривается как угроза национальной безопасности. В США, по данным официальной статистики, НКИ ежегодно становятся причиной смерти 90 000 человек и приводят к экономическим затратам в 4,5 млрд долларов [7, 8]. Под эгидой Center for Disease Control and Prevention организована система сбора информации и оповещения обо всех случаях инфекций, вызванных резистентными микроорганизмами, – СОСА (Clinical Outreach and Communication Activity).

Примечательно, что проблеме резистентности уделяют внимание не только специализированные источники информации, но и общественная пресса. Например, в 2003 г. один из номеров итальянской газеты «La

Repubblica» вышел с броским заголовком: «Опасная бактерия убивает инфицированных ею». В другой газете: «Во Франции бактерия-«киллер» убила 18 человек. Теперь этот штамм появился в Италии». Такие заголовки были посвящены инфекциям, вызванным устойчивыми штаммами *Acinetobacter baumannii* [9].

Развитию резистентности и распространению устойчивых штаммов в клинике способствует множество факторов. Основными среди них являются нарушение правил асептики и антисептики, несоблюдение мер инфекционного контроля, отсутствие эпидемиологической политики в стационаре. Важным фактором является нерациональное использование антибиотиков. Длительное (7 и более дней) проведение периоперационной профилактики, выбор препаратов для профилактики и лечения, не соответствующий международным стандартам, несоблюдение частоты введения антибиотиков, использование низких доз и коротких курсов терапии, – все это способствует селекции резистентности, формированию и распространению устойчивых штаммов в клинике [10, 11].

В ряде исследований показано, что устойчивость бактерий непосредственно влияет на результаты лечения: в 1,5–1,6 раза увеличиваются длительность госпитализации пациентов и стоимость лечения, достоверно возрастает летальность от инфекций (относительный риск 5,02) [11, 12].

При инфекциях, вызванных резистентными микроорганизмами, подбор адекватной АБТ становится непростой задачей. Неадекватные эмпирические режимы антимикробной терапии, в свою очередь, существенно ухудшают прогноз лечения. Так, неадекватная стартовая терапия при пневмониях увеличивает летальность в 2,5–3,0 раза [13, 14]. F. Alvarez-Lerma обнаружил, что среди 490 случаев пневмонии в ОРИТ в 214 (43,7%) случаях возникла необходимость в смене антибиотика вследствие развития резистентности (62,1%) или отсутствия клинического ответа на лечение (36,0%). Смертность от пневмонии, связанной с ИВЛ, была значительно ниже среди пациентов, изначально получавших адекватную АБТ, чем среди больных, у которых лечение было неадекватно и возникла необходимость смены антибиотика (16,2% против 24,7% соответственно) [15]. L. Leibovici и соавт. доказали, что смертность от сепсиса была значительно выше среди пациентов, получавших неадекватную терапию, по сравнению с больными, получавшими адекватные режимы (20% против 34% соответственно) [16]. D.R. Bowers и Y.X. Liew проанализировали бактериемии, вызванные *Pseudomonas aeruginosa*, у 384 больных в 2002–2011 гг. При этом 30-дневная летальность была достоверно выше у больных, получавших неадекватную терапию, по сравнению с пациентами, леченными адекватно: 43,8 и 21,5%

ответственно ($p = 0,03$) [17]. Авторы отметили, что при инфекциях, вызванных антибиотикорезистентными бактериями, лечение чаще оказывалось неадекватным, поскольку ситуация изначально была непрогнозируема.

Наибольшую проблему в настоящий момент представляют инфекционные осложнения, вызванные резистентными грамотрицательными микроорганизмами. В последние годы отмечен значительный рост числа НКИ, вызванных этими возбудителями. Достаточно длительное время медицинскую общественность волновали инфекции, вызванные устойчивыми штаммами *P. aeruginosa*. Однако несколько лет назад появилась новая, более серьезная проблема – мультирезистентные штаммы *A. baumannii*, а сейчас – мультирезистентные штаммы *Klebsiella pneumoniae*.

При изучении таксономии грамотрицательных микроорганизмов, выделенных из патологических материалов от онкологических больных, получавших противоопухолевое лечение в РОНЦ им. Н.Н. Блохина Минздрава России в 2005–2012 гг., были детально рассмотрены 5003 грамотрицательных микроорганизма. При лечении инфекционных осложнений у онкологических больных именно они были наиболее проблемными в плане АБТ. Среди грамотрицательных микроорганизмов, выделенных из мокроты при инфекциях нижних дыхательных путей (ИНДП), из отделяемого по дренажам при глубоких и органо-пространственных раневых инфекциях и раневого отделяемого при поверхностных раневых инфекциях, самым распространенным был *A. baumannii* – 34,3, 27,0 и 9,4% соответственно (табл. 1).

Таблица 1. Выделение грамотрицательных микроорганизмов из патологических материалов в РОНЦ им. Н.Н. Блохина (2008–2012 гг.)*

Виды патологических материалов	Выделенные грамотрицательные аэробные микроорганизмы (n = 5003)			
	<i>A. baumannii</i> (n = 981; 19,6%)	<i>P. aeruginosa</i> (n = 1048; 20,9%)	<i>K. pneumoniae</i> (n = 770; 15,4%)	<i>E. coli</i> (n = 959; 19,2%)
Отделяемое из нижних дыхательных путей	336 (34,3%)	323 (30,8%)	244 (31,7%)	95 (9,9%)
Отделяемое по дренажам	265 (27,0%)	252 (24,0%)	192 (24,9%)	212 (22,1%)
Раневое отделяемое	92 (9,4%)	91 (8,7%)	66 (8,6%)	65 (6,8%)
Моча	125 (12,7%)	181 (17,3%)	167 (21,7%)	463 (48,3%)

Виды патологических материалов	Выделенные грамотрицательные аэробные микроорганизмы (n = 5003)			
	<i>A. baumannii</i> (n = 981; 19,6 %)	<i>P. aeruginosa</i> (n = 1048; 20,9 %)	<i>K. pneumoniae</i> (n = 770; 15,4 %)	<i>E. coli</i> (n = 959; 19,2 %)
Кровь	49 (4,9 %)	55 (5,2 %)	45 (5,8 %)	40 (4,2 %)
Прочие	114 (11,6 %)	146 (13,9 %)	56 (7,3 %)	84 (8,8 %)

Примечание. Идентификация микроорганизмов проводилась с помощью современных автоматизированных микробиологических систем Vitek-2 System (BioMerieux, Франция), MicroScan WalkAway (Siemens, Германия) и масс-спектрометра Maldi-TOF MS (Bruker, Германия).

*Здесь и далее повторные анализы от больного исключены.

Как видно из табл. 1, при ИНДП в основном выделяли *A. baumannii*, *P. aeruginosa* и *K. pneumoniae* (в 30–34 % случаев каждый). При анализе отделяемого по дренажам кроме вышеперечисленных микроорганизмов в 22,1 % случаев выделяли кишечные палочки. Микроорганизмы из раневого отделяемого были в основном представлены грамположительной микрофлорой, грамотрицательные патогены не превышали 7–9 %. При инфекциях мочевых путей (ИМП) чаще выделяли кишечные палочки, составлявшие 48,3 %.

В табл. 2 представлены микроорганизмы, выделявшиеся из крови (вены + центральные венозные катетеры). Среди них 67 % составили грамотрицательные и 33 % – грамположительные микроорганизмы. Чаще всего выделялись *A. baumannii* и *K. pneumoniae*, которые составили 16 и 35 % соответственно, и они в основном были представлены карбапенем-резистентными вариантами (до 100 %) с неодинаковой чувствительностью к имипенему/ши-ластатину и меропенему.

Таблица 2. Таксономическая структура микроорганизмов, наиболее часто выделявшихся из крови в 2008–2012 гг. (РОНЦ им. Н.Н. Блохина)

Микроорганизмы (n = 507)	Частота выделения, %
<i>E. coli</i>	8
Из них: БЛРС-продуценты	44
<i>P. aeruginosa</i>	8
Из них: резистентные к меропенему	51
резистентные к имипенему	59

Микроорганизмы (n = 507)	Частота выделения, %
<i>K. pneumoniae</i>	35
Из них:	
БЛРС-продуценты	98
резистентные к имипенему	29
резистентные к меропенему	80
<i>A. baumannii</i>	16
Из них:	
резистентные к имипенему	100
резистентные к меропенему	86
<i>S. aureus</i>	12
Из них:	
MRSA	11
<i>E. faecalis</i>	12
Из них:	
резистентные к ампициллину	2
VRE	3
резистентные к линезолиду	3
<i>E. faecium</i>	9
Из них:	
резистентные к ампициллину	98
VRE	10
резистентные к линезолиду	0

Примечание. БЛРС – β-лактамазы расширенного спектра; MRSA – метициллин-резистентные золотистые стафилококки; VRE – ванкомицин-резистентные энтерококки.

Количество штаммов, резистентных к аминогликозидам (по амикацину), составило среди *E. coli* 23 %, *K. pneumoniae* – 18 %, *P. aeruginosa* – 38 %, *A. baumannii* – 63 %. Штаммов, резистентных к фторхинолонам (по ципрофлоксацину), среди *E. coli* было 58 %, *K. pneumoniae* – 88 %, *P. aeruginosa* – 32 %, *A. baumannii* – 95 %.

Среди грамположительных микроорганизмов количество MRSA не превышало 5 %. Почти все штаммы *E. faecium* были резистентны к ампициллину, в то время как почти все штаммы *E. faecalis* были к нему чувствительны.

Количество ванкомицин-резистентных штаммов среди всех грамположительных микроорганизмов было невелико и составило 2–10 %. Количество линезолид-резистентных штаммов не превышало 3 %.

Однако следует иметь в виду, что в каждой клинике формируется своя экосистема, и выделяемые из крови и прочих патологических материалов возбудители могут отличаться как по таксономии, так и по антибиотикочувствительности. Это диктует необходимость создания собственных стандартов

кард и др.), поэтому чрезмерно раннее прекращение лечения в случае стафилококкового сепсиса нецелесообразно.

Антибиотики, наиболее часто используемые для лечения сепсиса доказанной этиологии

Метициллин-чувствительный *Staphylococcus aureus* (MSSA)

Препаратами выбора для лечения инфекций, вызванных MSSA, являются цефалоспорины I–II поколения и ингибитор-защищенные пенициллины. Однако, учитывая узкий спектр действия цефалоспоринов I–II поколения, они практически не применяются в эмпирической терапии сепсиса, несмотря на то, что ранее цефазолин в дозе 2 г 4 раза в сутки использовался для лечения септического эндокардита, вызванного MSSA.

Еще одним препаратом, активным в отношении MSSA-инфекции, является защищенный пенициллин – амоксициллин/клавуланат, который разрешен для применения в случае гестического аборта и послеродового сепсиса (см. главу 4.2). Более широкие зарегистрированные показания к ампициллину/сульбактаму позволяют использовать его согласно инструкции в лечении сепсиса, вызванного чувствительными к препарату микроорганизмами, включая MSSA, при локализации первичного очага в желчевыводящих путях, костной системе и др. (табл. 2).

Кроме того, большинство препаратов, обладающих широким спектром действия, также активны в отношении MSSA, но в силу этого не используются для лечения MSSA-бактериемии, так как предпочтительно введение более узкоспектрального и высокоэффективного антибиотика.

Следует иметь в виду, что при инфекциях, вызванных метициллин-чувствительными стафилококками, активность препаратов, используемых для лечения MRSA, в частности ванкомицина, ниже таковой при использовании ингибитор-защищенных пенициллинов и цефалоспоринов I–II поколения.

Таблица 2. Антибиотики, активные в отношении грамположительных и грамотрицательных возбудителей инфекции, в том числе используемые в лечении сепсиса (подробности см. в тексте главы)

Антибиотик	Стандартная доза	Максимально разрешенная доза	Комментарии
Пенициллины			
Ампициллин/сульбактам	1,5–3,0 г × 4 раза в сутки	3,0 г × 4 раза в сутки	В исследованиях применялся в дозах до 18–27 г/сут. Содержит сульбактам, активный в отношении <i>A. baumannii</i>

Антибиотик	Стандартная доза	Максимально разрешенная доза	Комментарии
Тикарциллин/ клавуланат	3,1 г × 4 раза в сутки	3,1 г × 6 раз в сутки	Активен в отношении не продуцирующих БЛРС энтеробактерий. Также при наличии чувствительности <i>in vitro</i> может применяться в лечении сепсиса, вызванного <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Пиперациллин/ тазобактам	4,5 г × 3 раза в сутки	4,5 г × 3 раза в сутки	Активен в отношении не продуцирующих БЛРС энтеробактерий и некоторых штаммов энтеробактерий, продуцирующих БЛРС, а также <i>P. aeruginosa</i> . В связи с антисинегнойной активностью рекомендуется избегать широкого назначения данного препарата при инфекциях, при которых имеется альтернатива его использованию
Цефалоспорины			
Цефтриаксон	2,0 г × 1 раз в сутки	2,0 г × 2 раза в сутки	Не активен в отношении энтеробактерий, продуцирующих БЛРС, и <i>P. aeruginosa</i>
Цефоперазон/ сульбактам	2,0–4,0 г × 2 раза в сутки	4,0 г × 2 раза в сутки	Активен в отношении энтеробактерий, в том числе некоторых продуцентов БЛРС, слабо активен в отношении <i>P. aeruginosa</i> . Как сульбактамсодержащий препарат, может быть использован в комбинациях для лечения инфекций, вызванных <i>A. baumannii</i> (в дозе 8 г/сут)
Цефтазидим	1,0 г × 3 раза в сутки или 2,0 г × 2 раза в сутки	2,0 г × 3 раза в сутки	В связи с наличием антисинегнойной активности не рекомендуется назначать в ситуациях, когда этот микроорганизм отсутствует или не подозревается
Цефепим	1,0 г × 3 раза в сутки или 2,0 г × 2 раза в сутки	2,0 г × 3 раза в сутки	

Антибиотик	Стандартная доза	Максимально разрешенная доза	Комментарии
Цефтаролин	600 мг × 2 раза в сутки	600 мг × 2 раза в сутки	Активен в отношении MRSA, а также некоторых не продуцирующих БЛРС энтеробактерий. Имеется ограниченный клинический опыт использования у больных с инфекциями кровотока во 2-й линии лечения
Цефтазидим/авибактам	2,5 г × 3 раза в сутки	2,5 г × 3 раза в сутки	Активен в отношении большинства энтеробактерий, включая продуценты БЛРС и карбапенемаз. Активен в отношении синегнойных палочек, в том числе резистентных штаммов
Цефтолозан/тазобактам	1,5 г × 3 раза в сутки	1,5 г × 3 раза в сутки	Активен в отношении энтеробактерий, включая БЛРС-продуценты и некоторые продуценты карбапенемаз. Активен в отношении MDR <i>P. aeruginosa</i> , а также <i>Streptococcus pyogenes</i> и <i>Proteus spp.</i>
Карбапенемы			
Эртапенем	1,0 г × 1 раз в сутки	1,0 г × 1 раз в сутки	Активен в отношении БЛРС-продуцирующих энтеробактерий (необходимо определение чувствительности <i>in vitro</i>). Не активен в отношении карбапенемазопродуцирующих энтеробактерий, <i>P. aeruginosa</i> и <i>A. baumannii</i> . При наличии чувствительности <i>in vitro</i> может применяться в качестве дезэскалации после других карбапенемов

Глава 4.3. Катетер-ассоциированный сепсис

Н.С. Багирова

Катетер-ассоциированный сепсис относится к инфекциям кровотока. Термин «бактериemia» часто используется как взаимозаменяемый с термином «инфекция кровотока». Тем не менее они не являются синонимами. Термин «инфекция кровотока» включает в себя как бактериальную, так и грибковую этиологию бактериемии/сепсиса. Кроме того, под этим термином подразумевается, что положительный посев крови связан с клиническими признаками и симптомами инфекции. [1, 2]. Катетер-ассоциированные инфекции кровотока (КАИК) – группа инфекционных заболеваний, развивающихся у человека в результате использования сосудистого катетера для введения лекарственных средств, забора проб крови или иных процедур при оказании медицинской помощи [3].

Инфекции, обусловленные внутрисосудистыми катетерами (ВСК), в США составляют 11 % всех НКИ [4]. В ОРИТ инфекции кровотока, связанные с ВСК, стоят на 3-м месте после пневмонии и инфекций брюшной полости [5]. До недавних пор в США ежегодно регистрировали более 250 000 инфекций кровотока, связанных с ВСК, в том числе до 80 000 случаев в ОРИТ. Летальность при подобных инфекциях составляла от 12 до 25 % всех случаев смерти при НКИ. В США ежегодно в среднем регистрируют до 15 млн дней пребывания пациентов в ОРИТ с установленными центральными венозными катетерами (ЦВК) [6, 7] и >5 млн случаев установки ЦВК [8]. Образцы крови, полученные из ВСК, контаминированы значительно чаще, чем образцы, полученные непосредственно из вены. В последние годы увеличение расходов на 1 эпизод инфекции, связанной с ВСК, составляет в среднем примерно 33–44 тыс. долларов для взрослых, 54–75 тыс. долларов в хирургических отделениях для взрослых и около 49 тыс. долларов в ОРИТ для детей [9].

Частота инфекций, связанных с катетером, варьирует от 9 до 80 % в зависимости от типа катетера, места его установки и группы факторов риска в той или иной категории больных. В 70–85 % случаев предполагаемый диагноз после проведения микробиологических исследований (посев сегмента удаленного катетера и/или посев крови из периферической вены) не подтверждается [10].

ВСК принято считать первичным источником инфекций кровотока, если пациенту был установлен катетер в течение 48-часового периода до развития инфекции кровотока при условии отсутствия каких-либо иных источников инфекции. Однако ввиду того, что в некоторых случаях при наличии ВСК у пациентов инфекции кровотока на самом деле имеют совсем другие первичные источники (например, панкреатит, мукозит, пневмония), которые довольно сложно сразу определить, нередки случаи ложноположительной диагностики [11].

Типы катетеров

Терминология, используемая для обозначения различных типов катетеров, неоднозначна, так как многие врачи и исследователи употребляют различные термины. Катетер может быть назван по типу сосуда, куда он устанавливается (например, периферический венозный, центральный венозный или артериальный). Катетеры также разделяют по продолжительности установки (например, временный, или краткосрочный; постоянный, или долгосрочный), по длине (длинный или короткий). ВСК обозначают по наличию специальных характеристик (например, наличие или отсутствие манжеты, пропитка гепарином, антибиотиками или антисептиками, количество просветов). Распространено название катетера по локализации (например, подключичный, бедренный, катетер во внутренней яремной вене) и способу установки катетера в сосуд, т. е. его пути от места разреза кожи до сосуда (туннелированный или нетуннелированный катетер) (табл. 1).

Таблица 1. Типы катетеров для венозного или артериального доступа и риск инфекции при их использовании (модифицировано из [11])

Тип катетера	Место установки	Длина	Комментарии
Периферический венозный катетер	Обычно устанавливаются в вены предплечья или кисти	<3 дюймов (7,62 см)	Флебит при использовании; редко связан с инфекцией кровотока. В основном – для краткосрочного использования
Периферический артериальный катетер	Обычно устанавливают в лучевую артерию; может быть установлен в бедренную, подмышечную, плечевую, заднюю большеберцовую артерии	<3 дюймов (7,62 см)	Низкий риск инфекции; редко связан с инфекцией кровотока. Для краткосрочного использования, в основном для мониторинга гемодинамического состояния, определения газов крови у больных в ОРИТ

Тип катетера	Место установки	Длина	Комментарии
Средний катетер	Устанавливают через локтевую ямку в проксимальные внутренние вены предплечья или вены головы; не применяют для центральных вен, периферических катетеров	3–8 дюймов (7,62–20,32 см)	Анафилактические реакции были зарегистрированы при применении катетеров из эластомерного гидрогеля. Более низкие показатели флебитов, чем при использовании периферических катетеров
Нетуннелированный ЦВК	Для чрескожной установки в центральные вены (подключичную, внутреннюю яремную или бедренную)	≥8 см, зависит от роста пациента	Основная доля КАИК. Наиболее часто используемый краткосрочный катетер
Легочный артериальный катетер	Устанавливают по проводнику с тефлоновым покрытием в центральную вену (подключичную, внутреннюю яремную или бедренную), обычно не более чем на 3 дня	≥30 см, зависит от роста пациента	Обычно поверхность катетера покрыта гепарином. Уровень инфекций кровотока сходен с ЦВК. Подключичный доступ предпочтителен для снижения риска инфицирования
Периферически установленный ЦВК	Устанавливают через периферическую вену (внутреннюю вену предплечья, вену головы или плеча) в верхнюю полую вену	≥20 см, зависит от роста пациента	Более низкий уровень инфекций, чем при применении нетуннелированных ЦВК. Риск инфекции сходный с ЦВК у больных в ОРИТ. Представляет альтернативу катетеризации подключичной или яремной вены
Туннелированный ЦВК	Хирургически имплантированный ЦВК, устанавливают в подключичную, внутреннюю яремную или бедренную вены. Туннелированная часть с выходом на поверхность кожи и с манжетой Dacron® на границе внутренней и внешней частей устройства	≥8 см, зависит от роста пациента	Манжета подавляет проникновение микроорганизмов в просвет катетера; уровень инфицирования ниже, чем при применении нетуннелированных ЦВК. Для долгосрочного использования

Таким образом, микробиологическое подтверждение КАИК следует считать достоверным только при определенных условиях [11]. Во-первых, если при посеве крови выделен микроорганизм, который считается признанным патогеном (например, золотистый стафилококк, синегнойная палочка, грибы рода *Candida* и проч.), при этом можно ограничиться только одним посевом крови для доказательства КАИК. Во-вторых, в определенных случаях следует сделать дополнительно посев крови не менее 2 раз в течение 48 ч:

- если получен рост микроорганизмов, которые считаются нормальными обитателями кожи и слизистых оболочек (например, стрептококки группы *viridans*, КНС);
- если получен рост сапрофитов, т.е. нормальных обитателей окружающей среды (вода, почва, воздух) (например, микрококки, аэробные грамположительные споровые палочки рода *Bacillus* (кроме *Bacillus anthracis*), аспергиллы и проч.).

В дополнение к этому КАИК следует считать подтвержденной, если нет иных, кроме ВСК, первичных источников инфекции (например, пневмония, интраабдоминальный абсцесс и т.д.).

После подтверждения диагноза КАИК посев крови должен быть ежедневным до получения отрицательных гемокультур. Посев крови из периферической вены может быть необязательным, если сделать посеvy крови из всех просветов катетера и если пациент клинически стабилен.

Ведение больных с катетер-ассоциированными инфекциями кровотока

Рекомендации по ведению больных с КАИК сводятся к 2 главным клиническим решениям:

- 1) адекватное и своевременное назначение системной антимикробной терапии;
- 2) удаление катетера или попытка терапии без удаления катетера.

Определенный алгоритм действий должен быть выбран на основе подозрения на КАИК или доказанной КАИК. Алгоритм ведения инфекций, связанных с ВСК, с учетом сложности клинической ситуации и наиболее часто регистрируемых возбудителей КАИК представлен в табл. 5.

Таблица 5. Ведение инфекций, связанных с ВСК (адаптировано из [6, 11])

Неосложненные инфекции, связанные с ВСК ¹					
Осложненные инфекции, связанные с ВСК	КНС	<i>S. aureus</i>	<i>Enterococcus spp.</i>	Грамотрицательные палочки	<i>Candida spp.</i>
Эндокардит, септический тромбоз, остеомиелит и проч.					
Краткосрочные ЦВК/АК и долгосрочные ЦВК/порт:	Краткосрочные ЦВК/АК: Удаление, системные антимикробные препараты ² 5–7 дней ИЛИ Сохранение ³ , системные антимикробные препараты ² 10–14 дней Долгосрочные ЦВК/порт: Удаление ³ , системные антимикробные препараты ² Сохранение ³ , системные антимикробные препараты ² + «замок» 10–14 дней	Краткосрочные ЦВК/АК: Удаление, системные антимикробные препараты ² минимум 14 дней Долгосрочные ЦВК/порт: Удаление ³ , системные антимикробные препараты ² 4–6 нед	Краткосрочные ЦВК/АК: Удаление, системные антимикробные препараты ² 7–14 дней Туннелированные ЦВК/порт: Сохранение ³ , системные антимикробные препараты ² + «замок» с антибиотиками 7–14 дней	Краткосрочные ЦВК/АК: Удаление, системные антимикробные препараты ² 7–14 дней Долгосрочные ЦВК/порт: Удаление ³ , системные антимикробные препараты ² 10–14 дней ИЛИ Сохранение ³ , системные антимикробные препараты ² + «замок» с антибиотиками 10–14 дней, удаление при отсутствии эффекта	Краткосрочные ЦВК/АК: Удаление, системные антимикробные препараты ² 14 дней от дня получения первой отрицательной гемокультуры

Примечание. АК – артериальный катетер.

¹У пациентов после удаления катетера инфекция кровотока и лихорадка разрешились в течение 72 ч в отсутствие эндокардита или гнойного тромбоза, если возбудитель был не *S. aureus*, отсутствует активное опухолевое заболевание или иммуносупрессия.

²Выбор наиболее соответствующего антимикробного препарата, основанный на существующих рекомендациях.

³Удалить катетер, если попытка его сохранения сопровождается клиническим ухудшением, рецидивом инфекции или ее персистенцией.

⁴Современные руководства рекомендуют попытаться сохранить катетер, но исход может быть неблагоприятным.

Решение об удалении катетера зависит от его типа и от выделенного возбудителя. Это решение становится более сложным, когда учитываются конкретные особенности пациентов, например, какой тип ВСК требуется (туннелированный или имплантированный), есть ли возможность венозного доступа. В соответствии с рекомендациями IDSA туннелированный катетер следует удалять во всех случаях тяжелых инфекций (например, тромбоз, эндокардит, остеомиелит) и при всех инфекциях, вызванных золотистым стафилококком, грамотрицательными палочками, энтерококками, дрожжевыми грибами рода *Candida*. Катетер может быть сохранен, если КАИК обусловлены КНС, если системные антибиотики назначены в сочетании с «замками» с антибиотиками. Но при установке туннелированных или имплантированных устройств катетеры следует удалять в связи с тяжелыми инфекциями (например, тромбоз, эндокардит, остеомиелит), при инфекции просвета катетера, инфекции кармана, при абсцессах в области порта, если патогенами являются *S. aureus*, *Candida* spp.

Попытка сохранить катетер привлекательна во многих отношениях (экономические причины, нежелательные дополнительные манипуляции по замене ВСК и проч.). Тем не менее удаление катетера значительно снижает риск рецидива инфекции, частоту упорной бактериемии или гематогенной грибковой инфекции, диссеминации инфекции [26]. Риск рецидива зависит от типа ВСК и состояния пациента. При имплантированных порт-системах риск рецидива инфекции высок (>50%) и связан, вероятно, со сложным структурным комплексом устройства и обширной внутренней поверхностью корпуса порт-системы. Катетер не следует сохранять, если отпала необходимость в его использовании. Своевременное удаление ЦВК целесообразно при сепсисе, инфекциях туннеля катетера или кармана порт-системы, при эндокардите или гнойном тромбозе, при рецидиве КАИК, при инфицировании микобактериями, грибами (например, *Candida* spp.), *S. aureus*, *Bacillus cereus* и некоторыми полирезистентными бактериями. Попытки сохранить катетер при кандидозной и микобактериальной КАИК заканчиваются неудачей в лечении в 70% случаев, а частота рецидивов при инфекции, обусловленной *S. aureus* и *Bacillus cereus*, составляет около 50% с потенциально тяжелейшими последствиями. Катетер следует удалять во всех вышеуказанных случаях, за исключением ситуаций, когда замена катетера сопряжена с таким же риском для жизни пациента, как и неудача в терапии. В подобных случаях отказ от замены катетера оправдан [25]. Установка нового катетера является дорогостоящим мероприятием. Существуют риски, связанные с анестезией и с травматичностью процедуры, что не уменьшает риск нового эпизода КАИК сразу после замены. Кроме того, может иметь место венозная окклюзия, исключающая дальнейшее использование катетера. Попытка сохранить катетер невозможна без тщательного наблюдения за пациентом

(своевременное выявление развития острых осложнений, хронической инфекции или сепсиса). Катетер должен быть удален, если развиваются осложнения, если бактериемия или гематогенная грибковая инфекция сохраняются и после 72 ч терапии антимикробными препаратами широкого спектра действия.

В идеальном варианте, чтобы предотвратить немедленное инфицирование вновь установленного катетера длительного использования, его установка должна быть отложена до получения отрицательных результатов микробиологического исследования посевов крови. Эта задержка может оказаться ненужной для пациентов, у которых микробиологическое подтверждение бактериемии/фунгемии было получено перед удалением катетера. Возможную контаминацию нового устройства в любом случае нельзя предугадать, поэтому решение об отсрочке установки нового катетера до получения результатов микробиологического исследования посева крови следует принимать индивидуально в каждом конкретном случае.

Вопрос установки катетера по проводнику является спорным. Преимущество установки катетера по проводнику связано со снижением частоты венозной окклюзии и механических осложнений. В то же время установка по проводнику может быть связана с загрязнением нового катетера и может быть технически сложна у маленьких детей. Катетеры с антимикробной пропиткой потенциально полезны для предотвращения колонизации нового устройства.

Удаление ЦВК не всегда возможно, особенно у новорожденных или иных пациентов, крайне нуждающихся в ЦВК, поэтому профилактика и лечение КАИК в этих группах играют ключевую роль, и разработка конкретных программ наблюдения имеет решающее значение.

Системная антибактериальная терапия

Эмпирическая терапия

В назначении эмпирической антибактериальной терапии при подозрении на КАИК следует учитывать клиническое состояние пациента, микробиологически подтвержденную колонизацию или инфицирование резистентными микроорганизмами, аллергические реакции, а также особенности состояния резистентности возбудителей КАИК конкретного отделения. Устойчивость возбудителей инфекций к противомикробным препаратам в настоящее время принимает тревожные размеры. Микроорганизмы, которые вызывают инфекции, связанные с ВСК, не являются исключением. В последние 2 десятилетия доля сепсиса, обусловленного резистентными к противомикробным препаратам возбудителями, растет с угрожающей скоростью. Метициллин-резистентные стафилококки (*S. aureus*, КНС), грам-