

А. В. Куликов, А. В. Спиринов, А. Л. Левит, О. Г. Малкова

## ОСОБЕННОСТИ СЕПТИЧЕСКОГО ШОКА В АКУШЕРСТВЕ

*Кафедра анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ПП ГБОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития РФ, Екатеринбург*

*Рассматриваются особенности септического шока в акушерстве. Обсуждаются особенности организма беременной в отношении инфекционного процесса, этиология и факторы риска, современные критерии постановки диагноза тяжелого сепсиса и септического шока. Обращается внимание на то, что системные проявления септического процесса значительно опережают местные локальные проявления гнойного процесса в матке и необходимо ориентироваться на современные маркеры и критерии при принятии решения о санации первичного очага инфекции. Приведен современный протокол начальной интенсивной терапии септического шока, в котором определены не только современные методы лечения, но и время их проведения, а также основные принципы снижения материнской смертности от гнойно-септических заболеваний.*

**Ключевые слова:** *сепсис и септический шок в акушерстве, интенсивная терапия тяжелого сепсиса, антибактериальная терапия, инфузионная терапия, полиорганная недостаточность, материнская смертность*

### SEPTIC SHOCK PECULIARITIES IN OBSTETRICS

*Kulikov A. V., Spirin A. V., Levit A. L., Malkova O. G.*

*Peculiarities of septic shock in obstetrics are considered in this article. Traits of pregnant woman organism concerning infectious process, etiology and risk factors, modern criteria of heavy sepsis diagnosis and septic shock are discussed. It is pointed out that septic process system manifestations considerably outstrips local manifestations of purulent process in a uterus and it is necessary to take into account modern markers and criteria when making decision on initial infection center sanitization. The modern protocol of septic shock initial intensive therapy where are defined not only modern methods of treatment, but also time of their implementation, and the basic principles of pyosepsis caused maternity mortality decrease.*

**Key words:** *sepsis and septic shock in obstetrics, intensive therapy of heavy sepsis, antibacterial therapy, infusion therapy, multiple organ failure, maternity mortality*

**Введение.** В настоящее время в мире инфекции стоят на 3-м месте в структуре материнской смертности (МС) и составляют 15%, а в развивающихся странах септический шок, связанный с септическим абортom и послеродовым эндометритом по-прежнему занимает одно из ведущих мест, несмотря на значительный прогресс в отношении профилактики и лечения гнойно-септических осложнений в акушерстве [1—3, 5—15].

В России МС, связанная с сепсисом во время родов и в послеродовом периоде в общей структуре МС, составляет 3,4%, но если учесть все случаи, связанные с абортами (больничными и внебольничными), а это 10%, то проблема становится весьма актуальной. В структуре пациенток акушерского профиля, поступающих в критическом состоянии ОАР ОКБ № 1 Екатеринбургa из ЛПУ Свердловской области, 43,2% гнойно-септические осложнения.

В данной статье мы остановимся на конкретных особенностях сепсиса и септического шока в акушерстве и протоколе начальной целенаправленной (первые 6—24 ч) интенсивной терапии септического шока, поскольку адекватность лечебных мероприятий именно в этот промежуток времени и будет определять исход заболевания.

**Особенность 1. Изменения в организме женщины во время беременности могут существенно влиять на развитие сепсиса и септического шока**

#### **Информация для контакта.**

Куликов Александр Вениаминович — д-р мед. наук, проф. каф. анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ПП УГМА.

E-mail: kulikov1905@yandex.ru

Течение сепсиса и септического шока в акушерстве сопровождается меньшей летальностью, чем у других категорий пациенток (в акушерстве 0—28%, у небеременных — 20—50%) [16,17].

Несмотря на благоприятное течение септического шока в акушерстве, необходимо учитывать, что физиологические изменения в организме беременной [1, 7—10, 12, 17—21] могут повлиять на диагностику и лечение. Благоприятному исходу способствуют молодой возраст, отсутствие преморбидного фона, локализация очага в полости малого таза, доступность для диагностики и лечения, чувствительность микрофлоры к антибактериальным препаратам широкого спектра действия [1—3, 6, 7, 14, 22].

Однако быстрое прогрессирование септического процесса может быть обусловлено материнской толерантностью [4] — снижением активности клеточного звена иммунитета (изменение соотношения Th1/Th2) — большая восприимчивость к внутриклеточным возбудителям (бактерии, вирусы, паразиты), увеличением количества лейкоцитов, уровня D-димера, дисфункцией эндотелия сосудов, снижением уровня антитромбина III, протеина С, протеина S и активности фибринолиза, ростом уровня провоспалительных цитокинов в родах, наличием воспалительной реакции при осложнениях беременности (преэклампсия, эклампсия, преждевременные роды) — материнский воспалительный ответ (MSIR — maternal systemic inflammatory response) [10, 18].

**Особенность 2. Высокая вероятность быстрого прогрессирования полиорганной недостаточности требует использования современных диагностических критериев сепсиса и септического шока**

При рассмотрении вопроса о тяжелом сепсисе и септическом шоке в акушерстве особое внимание следует уде-

## Определения сепсиса и его осложнений

Термин	Определение
Системная воспалительная реакция —СВР (системный воспалительный ответ ССВО, SIRS)	Характеризуется двумя или более из следующих признаков: температура тела > 38° или < 36°С, ЧСС более 90 в 1 мин ЧД более 20 в 1 мин p <sub>a</sub> CO <sub>2</sub> менее 32 мм рт. ст. лейкоциты крови > 12—10 <sup>9</sup> или < 4—10 <sup>9</sup> , или незрелых форм более 10%
Сепсис	Системный воспалительный ответ на инвазию микроорганизмов. Наличие очага инфекции и 2 или более признаков синдрома СВО
Тяжелый сепсис	Сепсис, ассоциирующийся с органной дисфункцией, нарушением тканевой перфузии, олигурией, увеличением уровня лактата, энцефалопатией
Септический шок	Тяжелый сепсис с тканевой и органной гипоперфузией, артериальной гипотонией: снижение САД < 90 мм рт. ст. или более чем на 40 мм рт. ст. от базового отсутствие эффекта от адекватной инфузии (20 мл/кг) признаки снижения периферического кровообращения
Рефрактерный септический шок	Сохраняющаяся артериальная гипотония, несмотря на адекватную инфузию и применение инотропной и сосудистой поддержки

лать современным критериям постановки диагноза [5, 9, 13, 15, 17, 20, 21, 23—29, 31—33], которые должны быть известны и акушерам-гинекологам. Системные проявления, вплоть до развития полиорганной недостаточности и шока могут значительно опережать локальные симптомы гнойного очага, и без учета современных критериев постановки диагноза (см. таблицу) невозможно адекватное оказание помощи данной категории пациенток.

Развитие и прогрессирование полиорганной недостаточности характеризуют следующие маркеры сепсиса [10, 11, 21, 23—26, 29, 35,]:

### Общие параметры:

- температура более 38,3°С или менее 36°С,
- ЧСС более 90 в 1 мин,
- тахипноэ (частота дыхания > 20 дыханий в 1 мин),
- измененный психический статус.

### Воспалительные показатели:

- лейкоциты — более 12 000 в 1 мкл, менее 4000 в 1 мкл или более 10% незрелых форм,
- С-реактивный белок в плазме более чем в 2 раза выше нормы,
- прокальцитонин в плазме более чем в 2 раза выше нормы.

### Гемодинамические параметры:

- систолическое АД менее 90 мм рт. ст. или среднее АД менее 70 мм рт. ст.,
- насыщение кислородом смешанной венозной крови более 70%,
- сердечный индекс более 3,5 л/мин/м<sup>2</sup>.

### Переменные дисфункции органа:

- p<sub>a</sub>O<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> менее 300,
- диурез менее 0,5 мл/кг/мин или креатинин более 0,5 мг/дл,
- международное нормализованное отношение (МНО) более 1,5 или АПТВ более 60 с,
- количество тромбоцитов менее 100 000 в 1 мкл,
- гипербилирубинемия.

### Показатели тканевой перфузии:

- гиперлактатемия более 1 ммоль/л,
- мраморность кожного покрова, снижение наполнения капилляров.

Балльную оценку степени тяжести полиорганной недостаточности можно определять с помощью шкалы SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) [23—25, 29].

**Особенность 3. Развитие сепсиса и септического шока при первичном очаге инфекции в матке далеко не всегда сопровождается симптомами "классическо-**

**го" метроэндометрита, что затрудняет диагностику и задерживает радикальную санацию очага инфекции, способствуя прогрессированию полиорганной недостаточности**

Необходимо как можно раньше (оптимально в течение первых 6 ч) [17, 21, 29] решить главный вопрос лечения сепсиса и септического шока — о своевременной и адекватной санации очага инфекции. Следует помнить, что при развитии тяжелого сепсиса и септического шока речь идет не просто о клинике, например послеродового эндометрита — локальном гнойном очаге, а о системном поражении и очень часто традиционные симптомы (увеличение матки в размерах, гнойные выделения) могут просто отсутствовать. Положительные бактериологические пробы выявляются всего в 58% случаев и на них в первые часы оказания помощи просто нельзя рассчитывать. Проводимая терапия основного заболевания также может сглаживать остроту проявления некоторых симптомов.

Именно на этапе постановки диагноза и решении вопроса о санации очага инфекции и происходит большинство ошибок, часто имеющих фатальные последствия. Вопрос о необходимости удаления матки должен стоять постоянно, поскольку ни бимануальное исследование, ни данные УЗИ матки часто не дают необходимой информации, также велика вероятность вторичного инфицирования. Ниже приведены не абсолютные показания к удалению матки или наоборот, а те клинические ситуации, когда этот вопрос должен быть поставлен и решен как можно раньше.

Вопрос об удалении матки должен быть поставлен при следующих условиях:

- помимо матки не выявлено других очагов инфекции, обуславливающих тяжесть состояния,
- при несоответствии ухудшения клинической картины и симптомов основной патологии (например, нарастание желтухи и/или олигурии, одышки и др. после внебольничного инфицированного выкидыша),
- нарастание системной воспалительной реакции (СВР) на фоне проводимой терапии — неэффективность консервативной терапии,
- рост прокальцитонинового теста и увеличение С-реактивного белка,
- антенатальная гибель плода на фоне инфекционного процесса любой локализации,
- признаки начинающейся и/или прогрессирующей полиорганной недостаточности (шок, олигурия, ОПЛ/ОРДС, желтуха, энцефалопатия, ДВС-синдром, тромбоцитопения и др.), эти факторы должны играть ос-

новную роль при решении вопроса о выборе консервативной или радикальной тактики.

Органосохраняющая тактика может использоваться при следующих ситуациях:

- верифицирован и санирован очаг инфекции любой локализации, определяющий тяжесть состояния (менингит, пневмония, отит, флегмоны, абсцессы, синусит, пиелонефрит, панкреонекроз, перитонит и др.), что может служить показанием для родоразрешения, но не для удаления матки;
- не прогрессирует СВР — эффективная консервативная терапия;
- не прогрессирует полиорганная недостаточность;
- не увеличен прокальцитониновый тест;
- живой плод;
- нет клиники септического шока (но и наличие септического шока — показание для родоразрешения, а при верифицированном и санированном очаге инфекции другой локализации — не показание для удаления матки).

Вопрос об удалении или сохранении матки чрезвычайно сложен, а малейшее промедление может привести к прогрессированию полиорганной недостаточности, когда удаление первичного очага может уже не иметь никакого значения для исхода.

Оптимизация диагностики, профилактики и лечения гнойно-септических осложнений, по данным ОАР ОКБ № 1, привела к тому, что в структуре гистерэктомий гнойный метроэндомиоцит за 2001—2007 гг. составлял 63,2%, а за 2008—2011 гг. — 15,7%. При этом позднее удаление очага инфекции (матки) отмечено в 4—9% случаев. К сожалению, недооценка тяжести состояния и задержка с радикальной санацией очага инфекции (матки) по-прежнему остается главной проблемой, определяющей материнскую смертность, связанную с сепсисом и септическим шоком.

#### **Патологическая анатомия септического шока в акушерстве**

Патологическая анатомия септического шока характеризуется наличием первичного септического очага в сочетании с морфологическими проявлениями синдрома СВР, ДВС-синдрома крови и полиорганной недостаточности/несостоятельности.

Первичным септическим очагом при акушерском сепсисе является беременная, послеабортная или послеродовая матка. Классическая "септическая матка", с которой чаще всего приходится иметь дело патоморфологу при исследовании операционного материала или проведении аутопсии, характеризуется наличием гнойного или гнойно-некротического воспаления децидуальной оболочки (рис. 1, см. вклейку) и миометрия (рис. 2, см. вклейку) в сочетании с тромбофлебитом вен матки и малого таза.

Морфологическими эквивалентами СВР являются васкулиты, интерстициальное воспаление, гиперплазия лимфоидной ткани и кровяных органов. Обязательным компонентом септического шока является ДВС-синдром, характеризующийся сменой фаз гиперкоагуляции и коагулопатии потребления. В зависимости от преобладающего процесса (коагуляция или фибринолиз) клинико-морфологические проявления ДВС-синдрома различаются от образования фибриновых тромбов в сосудах микроциркуляторного русла различных органов до тяжелых коагулопатических кровотечений. ДВС-синдром представляет собой патофизиологическую основу полиорганной недостаточности и несостоятельности, формирующихся вследствие массивной блокады тромбами микроциркуляторного русла жизненно важных органов.

СПОН характеризуется типовыми морфологическими проявлениями органной и системной недостаточности/не-

состоятельности в виде ОПЛ/ОРДС и некротических изменений в различных органах: в желудке — острые язвы, некротическая гастропатия, кишечнике — некротическая энтеро- и/или колонопатия, печени — центрлобулярные некрозы, поджелудочной железе — очаговый жировой панкреонекроз, почках — кортикальные некрозы и пр. В структуре ПОН ведущее место занимает острая паренхиматозная дыхательная недостаточность, представленная двумя клинико-морфологическими формами — ОПЛ и ОРДС.

**Особенность 4. Лечение тяжелого сепсиса и септического шока должно проводиться в соответствии с современными принципами: ранняя целенаправленная терапия (early goal-directed therapy — EGDT) в отделениях, имеющих возможность проведения комплексной интенсивной терапии полиорганной недостаточности (СОПЛ/ОРДС, ОПН, ОПечН, ДВС-синдром, церебральная недостаточность и др.)**

Своевременное начало и адекватность начальной терапии септического шока в акушерстве определяют исход заболевания в целом. Именно поэтому в современных протоколах интенсивной терапии особое внимание уделяется не только современным лечебным технологиям и препаратам, но и тому времени, когда они должны быть применены. Использование принципа "ранняя целенаправленная терапия (early goal-directed therapy — EGDT)" позволяет снизить летальность на 16% по сравнению с обычной тактикой [33].

#### **Общие мероприятия при тяжелом сепсисе и септическом шоке [20, 23—25, 29, 35]**

Первые 30—60 мин:

1. Венозный доступ (периферическая и центральная вена).
2. Оценка АД, ЧСС, насыщения артериальной крови кислородом и диуреза. Рентгенография легких. Лабораторное исследование (обязательно проведение прокальцитонинового теста).
3. Взятие посевов крови и других сред. Бактериологические посевы (дважды) должны быть взяты до начала антибактериальной терапии, но не должны ее задерживать [29].

Независимо от других условий, в первые 30—60 мин после постановки диагноза тяжелого сепсиса и септического шока необходимо внутривенно ввести антибактериальные препараты [21, 23—25, 35] — на каждый час задержки начала антибактериальной терапии выживаемость снижается на 7,7% [36, 37].

Начальная эмпирическая антибактериальная терапия включает один или более препаратов, которые имеют активность против всех вероятных инфекционных агентов (бактериальный и/или грибковый), проникающих в адекватных концентрациях в предполагаемый источник сепсиса. Продолжительность терапии 7—10 сут [3, 6, 13, 18, 23—25, 29, 35, 36].

Эмпирическая терапия может включать в себя следующие препараты карбапенемы, цефалоспорины III—IV и др.: цефепим +/- метронидазол, цефоперазон/сульбактам, имипенем, меропенем. В дальнейшем могут применяться ванкомицин или линезолид.

Инфузионная терапия проводится кристаллоидами и/или синтетическими коллоидами. Преимущества одних растворов перед другими до конца не установлены, и эта дискуссия продолжается и в настоящее время [10, 13, 17, 21, 29, 32, 34, 35, 41, 43, 44, 46]. В первые 30 мин вводятся 1000 мл кристаллоидов (раствор Рингера, Стерофундин) или 500 мл синтетических коллоидов (ГЭК, желатин). ЦВД должно быть выше 8 мм рт. ст. (у пациентов на ИВЛ более 12 мм рт. ст.). Ограничение объема инфузии требу-

ется, когда ЦВД или ДЗЛА увеличиваются без гемодинамической стабилизации (АД, ЧСС) [29].

После выполнения указанных выше мероприятий необходимо оценить:

1. Ответ АД на введение 20 мл/кг инфузионных растворов в течение 30 мин: при подъеме среднего АД более 65 мм рт. ст. продолжить инфузионную терапию для достижения ЦВД более 8 мм рт. ст. (у пациентов на ИВЛ более 12 мм рт. ст.). При отсутствии эффекта от инфузионной терапии необходимо подключить вазопрессоры: для стартовой терапии применяются норадреналин (2—20 мкг/мин) или допамин (5—20 мкг/кг/мин), а для дополнительной терапии — адреналин (1—10 мкг/мин), мезатон (40—300 мкг/мин) или вазопрессин (0,03 ед/мин) [21, 23—25, 29, 35, 38, 39].

2. Добутамин должен использоваться при миокардиальной дисфункции и повышении ДЗЛА — максимум 20 мкг/кг<sup>-1</sup>/мин<sup>-1</sup> [10, 29, 35, 38]. Имеется положительный опыт применения левосимендана.

3. Темп диуреза должен быть более 0,5 мл/кг/ч. Допмин не должен использоваться для защиты почек в любой дозе [29].

#### *Дальнейшие задачи интенсивной терапии*

В течение первых 6 ч интенсивной терапии должны быть достигнуты следующие параметры [17, 21, 23—25, 33]:

ЦВД: 8—12 мм рт. ст. за счет инфузионной терапии,

САД: более 65 мм рт. ст. инфузионная терапия+ вазопрессоры,

диурез более 0,5 мл/кг/ч,

насыщение кислородом крови в центральной вене ( $S_{cv}O_2$ ) (верхняя полая вена) более 70% или в смешанной венозной крови ( $S_vO_2$ ) более 65%,

если при восстановлении ЦВД  $S_{cv}O_2$  и  $S_vO_2$  не увеличивается, то показано переливание эритроцитов или инфузия добутамина.

Кортикостероиды используются только при неэффективности всех указанных выше мероприятий по стабилизации гемодинамики и должны быть отменены, как только прекращается введение вазопрессоров, но не должны применяться при отсутствии клиники шока [23—26, 29, 40].

#### *Дальнейшее лечение (6 ч и далее) [17, 21, 29]*

В формате данной работы мы можем только обозначить основные разделы комплексной интенсивной терапии тяжелого сепсиса и септического шока (она подробно рассмотрена в рекомендациях РАСХИ и SSC, 2004, 2008) [21, 23—25, 29], что убедительно показывает необходимость перегоспитализации пациенток в ОАР многопрофильных ЛПУ.

Поддерживается уровень гемоглобина 70—90 г/л. Свежезамороженная плазма в дозе не менее 15 мл/кг используется при наличии кровотечения и инвазивных процедурах на фоне коагулопатии. Свежезамороженная плазма не должна использоваться только для коррекции лабораторных изменений при отсутствии кровотечения или инвазивных процедур. Поддерживается количество тромбоцитов выше 50 000 в 1 мкл [23—25, 29].

Наряду с использованием рекомбинантного активированного протеина С (rhAPC) [23—26, 35, 42] активно исследуется эффективность антитромбина III и рекомбинантного тромбомодулина [43].

*Поддерживающая терапия [17, 19, 21, 23—26, 28, 29, 35, 44]:*

- искусственная вентиляция легких (инвазивная, неинвазивная),
- седативная терапия, анальгезия и нервно-мышечная блокада,
- контроль уровня глюкозы в крови (внутривенный инсулин) — он должен поддерживаться на уровне менее 8,3 ммоль/л (150 мг/дл),

- почечная заместительная терапия рекомендована при наличии почечной недостаточности, а постоянная гемофильтрация показана для регулирования водного баланса у гемодинамически нестабильных пациентов [29, 45],
- профилактика тромбоза глубоких вен: профилактические дозы нефракционированного или низкомолекулярного (эноксапарин 40 мг/сут) гепарина, нефармакологические методы тромбопрофилактики,
- нутритивная поддержка,
- профилактика "стресс-язв" желудочно-кишечного тракта ( $H_2$ -блокаторы, ингибиторы протонной помпы).

## Заключение

В статье мы лишь коснулись одного из фрагментов сложнейшей проблемы тяжелого сепсиса и септического шока в акушерстве — особенностей диагностики и начальной терапии, своевременность и адекватность которой, тем не менее, имеет определяющее значение для исхода заболевания. Безусловно, решение такой глобальной задачи, как снижение материнской смертности от гнойно-септических заболеваний более многогранно и можно только выделить некоторые принципиальные моменты:

- профилактика гнойно-септических заболеваний в акушерстве (профилактическое применение антибактериальных препаратов при родоразрешении, безопасный аборт и т. д.);
- внедрение современных понятий о сепсисе и септическом шоке в практическую деятельность врачей различных специальностей;
- своевременная диагностика и оценка степени тяжести сепсиса и септического шока, полиорганной недостаточности;
- своевременная и радикальная санация очага инфекции;
- организационные факторы: пациенткам с тяжелым сепсисом и септическим шоком медицинская помощь должна оказываться на основе принципа "ранней целенаправленной терапии", и только в ОАР многопрофильного стационара, располагающего современными технологиями диагностики, мониторинга и интенсивной терапии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Chhabra S., Kaipa A., Kakani A. Reduction in maternal mortality due to sepsis. J. Obstetr. Gynaecol. 2005; 25 (2): 140—142.
2. Dare F. O., Bako A. U., Ezechi O. C. Puerperal sepsis: a preventable post-partum complication. Trop. Docty. 1998; 28 (2): 92—95.
3. French L. M., Smaill F. M. Antibiotic regimens for endometritis after delivery. Cochrane Database Syst. Res. 2007; Issue 1.
4. Jamieson D. J., Theiler R. N., Rasmussen S. A. Emerging infections and pregnancy. Emerg. Infect. Dis. 2006; 12 (11): 1638—1643.
5. Kankuri E., Kurki T., Carlson P., Hiilesmaa V. Incidence, treatment and outcome of peripartum sepsis. Acta Obstetr. Gynecol. Scand. 2003; 82 (8): 730—735.
6. Lodi K. B., Carvalho L. F., Koga-Ito C. Y. et al. Rational use of antimicrobials in dentistry during pregnancy. Med. Oral Pathol. Oral Cir. Bucl. 2009; 14 (1): 15—19.
7. Mabie W. C., Barton J. R., Sibai B. Septic shock in pregnancy. Obstetr. and Gynecol. 1997; 90 (4, Pt 1): 553—561.
8. Munnur U., Bandi V., Guntupalli K. K. Management principles of the critically ill obstetric patients. Clin. Chest Med. 2011; 32 (1): 53—60.
9. Neligan P. J., Laffey J. G. Clinical review: Special populations—critical illness and pregnancy. Crit. Care 2011; 15 (4): 227.
10. Foley M. R., Strong T. H., Garite T. J., eds. Obstetric intensive care manual. 3-rd ed. New York: McGraw-Hill Comp.; 2011.
11. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Bacterial Sepsis in Pregnancy: Green-top guideline N 64a; 2012.

12. *Sheffield J. S.* Sepsis and septic shock in pregnancy. *Crit. Care Clin.* 2004; 20: 651—660.
13. *Smaill F., Hofmeyr G. J.* Antibiotic prophylaxis for cesarean section. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007; Issue 1.
14. SOGC clinical practice guideline: Antibiotic prophylaxis in obstetric procedures N 247; 2010.
15. *Sriskandan S.* Severe peripartum sepsis. *J. Roy. Coll. Physicians Edinb.* 2011; 41 (4): 339—346.
16. *Ruokonen E., Hovilehto S., Loisa P.* et al. Update on current care guidelines. Treatment of severe sepsis in adults *Duodecim* 2009; 125 (21): 2402—2403.
17. *Warren M. L., Ruppert S. D.* Management of a patient with severe sepsis. *Crit. Care Nurs. Quart.* 2012; 35 (2): 134—143.
18. Chestnut's obstetric anesthesia: principles and practice / Chestnut D. H. et al. 4-th ed. New York: Elsevier Science; 2009.
19. *James D. K., Steer P. J.* et al., eds. High risk pregnancy. Management options. 4-th ed. St Louis: Mosby Elsevier Inc.; 2011.
20. *Lucas D. N., Robinson P. N., Nel M. R.* Sepsis in obstetrics and the role of the anaesthetist. *Int. J. Obstetr. Anesth.* 2012; 21 (1): 56—67.
21. Textbook of critical care. 6-th ed. / Vincent J. L. et al. Elsevier Saunders; 2011.
22. *Finkelman J. D., De Feo F. D., Heller P. G., Afessa B.* The clinical course of patients with septic abortion admitted to an intensive care unit. *Intens. Care Med.* 2004; 30 (6): 1097—1102.
23. *Гельфанд Б. П., Салтанов А. И.* (ред.). Интенсивная терапия: Нац. руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009; т. 1—2.
24. Сепсис в начале XXI века. Классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Патолого-анатомическая диагностика: Практ. руководство. М.: Изд-во НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН; 2004.
25. *Савельев В. С., Гельфанд Б. П.* (ред.). Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение: Практ. руководство. М.: ООО "Медицинское информ. агентство"; 2011.
26. *Bone R. C., Balk R. A., Cerra F. B.* et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992; 101: 1644—1655.
27. *Castro E. O., Figueiredo M. R., Bortolotto L., Zugaib M.* Sepsis and septic shock during pregnancy: clinical management. *Rev. Bras. Ginecol. Obstetr.* 2008; 30 (12): 631—638.
28. *Chamberlain D. J., Willis E. M., Bersten A. B.* The severe sepsis bundles as processes of care: A meta-analysis. *Aust. Crit. Care* 2011; 14.
29. *Dellinger R. P., Levy M. M., Carlet J. M.* et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intens. Care Med.* 2008; 34 (1): 17—60.
30. *Gustot T.* Multiple organ failure in sepsis: prognosis and role of systemic inflammatory response. *Curr. Opin. Crit. Care* 2011; 17 (2): 153—159.
31. *Namendys-Silva S. A., Hernández-Garay M.* Treatment of severe sepsis and septic shock in critically ill patients. *Heart Lung* 2012; 41 (4): 408—409.
32. *Puskarič M. A.* Emergency management of severe sepsis and septic shock. *Curr. Opin. Crit. Care* 2012; 18 (4): 295—300.
33. *Rivers E. P., Katranji M., Jaehne K. A.* et al. Early interventions in severe sepsis and septic shock: a review of the evidence one decade later. *Minerva Anestesiologica* 2012; 78 (6): 712—724.
34. *Perman S. M., Goyal M., Gaieski D. F.* Initial emergency department diagnosis and management of adult patients with severe sepsis and septic shock. *Scand. J. Trauma Resusc. Emerg. Med.* 2012; 20 (1): 41.
35. *Vincent J. L.*, ed. Annual update in intensive care and emergency medicine 2012. Springer; 2012.
36. *Kumar A.* Optimizing antimicrobial therapy in septic shock. *Crit. Care Clin.* 2009; 25 (4): 733—751.
37. *Kumar A., Roberts D., Wood K. E.* et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit. Care Med.* 2006; 34: 1589—1596.
38. *Hollenberg S. M.* Inotrope and vasopressor therapy of septic shock. *Crit. Care Clin.* 2009; 25 (4): 781—780.
39. *Vasu T. S., Cavallazzi R., Hirani A.* et al. Norepinephrine or dopamine for septic shock: A systematic review of randomized clinical trials. *J. Intens. Care Med.* 2011; 24.
40. *Sprung C. L., Goodman S., Weiss Y. G.* Steroid therapy of septic shock. *Crit. Care Nurs. Clin. N. Am.* 2011; 23 (1): 171—180.
41. *Carlsen S., Perner A.* for the East Danish Septic Shock Cohort Investigators. Initial fluid resuscitation of patients with septic shock in the intensive care unit. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2011; 55 (4): 394—400.
42. *Tousaint S., Gerlach H.* Activated protein C for sepsis. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361 (27): 2646—2652.
43. *Kotsaki A., Giamarellos-Bourboulis E. J.* Emerging drugs for the treatment of sepsis. *Expert. Opin. Emerg. Drugs* 2012; 11.
44. *Martin G. S.* Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes. *Expert. Rev. Anti Infect. Ther.* 2012; 10 (6): 701—706.
45. *Galvagno S. M. Jr., Camann W.* Sepsis and acute renal failure in pregnancy. *Anesth. Analg.* 2009; 108 (2): 572—575.
46. *Greenfield N., Balk R. A.* Evaluating the adequacy of fluid resuscitation in patients with septic shock: controversies and future directions. *Hosp. Pract. (Minneap.)* 2012; 40 (2): 147—157.

Поступила 15.06.12