



Е.А. Якименко, Л.В. Закатова, В.В. Тбилели, Н.Н. Антипова, Н.С. Тихончук,  
Одесский национальный медицинский университет,  
Многопрофильный медицинский центр ОНМедУ

# Сепсис при ревматических заболеваниях

(обзор литературы)

**В** настоящее время проблема дифференциальной диагностики системного инфекционного процесса и ревматических заболеваний (РЗ), протекающих с высокой активностью, является чрезвычайно актуальной [1]. Инфекционные осложнения занимают одно из ведущих мест в структуре смертности этой категории пациентов, наряду с кардиоваскулярными и онкологическими заболеваниями [1, 2]. Существенно осложняют дифференциальный диагноз как наличие схожих симптомов, связанных с активным процессом при РЗ, так и иммуносупрессивная терапия, которая является ведущим фактором риска присоединения инфекции и маскировки ее клинических симптомов.

Особенно остро этот вопрос встал с внедрением в практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), применение которых ассоциируется с нарастающим риском развития инфекций разнообразной природы и локализации, включая оппортунистические (инвазивные микозы, пневмоцистная пневмония и др.), а также повышенным риском реактивации латентной инфекции, в том числе туберкулеза. Регистрируются также случаи тяжелых инфекций (пневмония, сепсис, бактериальный артрит, поражение кожи и мягких тканей и др.), в том числе с летальным исходом. Коморбидные инфекции оказывает значительное влияние на морбидность и летальность пациентов с РЗ, особенно при диффузных болезнях соединительной ткани [2].

Заболеваемость сепсисом в мире составляет 18-20 млн случаев в год, а около 4-6 миллионов человек от него умирают.

## СЕПСИС И СИНДРОМ СИСТЕМНОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ

В 1991 году Американский колледж торакальных врачей и Общество реаниматологии (ACCP/SCCM) разработали первые рекомендации по определению сепсиса, в которых отображается взгляд на патологию как на результат системного воспалительного ответа организма на инфекцию [31, 33, 34].

С пониманием того, что воспаление может начинаться с причин, не являющихся инфекцией, что прежде оставалось неясным в определении сепсиса и септицемии, был введен термин «синдром системного воспалительного ответа» (ССВО) (systemic inflammatory response syndrome – SIRS). Этот термин использовался для описания воспалительного процесса – как результата сепсиса, так и вследствие неинфекционных причин. Клинические проявления воспалительного синдрома были названы критериями ССВО. Эти критерии включали в себя (но не ограничивались!): 1 – гипертермию  $> 38^{\circ}\text{C}$  или гипотермию  $< 36^{\circ}\text{C}$ ; 2 – частоту сердечных сокращений (ЧСС)  $> 90$  в 1 мин; 3 – тахипноэ  $> 20$  дыханий в 1 мин или  $\text{PaCO}_2 < 32$  мм рт. ст.; 4 – лейкоцитоз  $> 12,0$  Г/л или лейкопению  $< 4,0$  Г/л; количество нейтрофильных метамиелоцитов  $> 10\%$  [45].

Для описания континуума клинической и патофизиологической тяжести воспалительного процесса были введены термины «сепсис», «тяжелый сепсис» и «септический шок» [45].

Термином «тяжелый сепсис» обозначается сепсис, ассоциированный с органной дисфункцией, гипоперфузией или гипотензией. Для клинической картины заболевания характерны гектическая лихорадка, потеря массы тела вплоть до развития кахексии, выраженная анемия с характерной бледностью кожи и интоксикация, проявляющаяся энцефалопатией, выраженной в той или иной степени. В поздних стадиях сепсиса наблюдаются снижение уровня систолического артериального давления и коматозное состояние.

Сепсис возникает обычно при наличии предрасположенности к нему, которая обуславливается либо особенностями организма, например медленным срабатыванием иммунной системы, либо особенностью заболевания, перенесенного пациентом накануне, например гриппа, ослабленного иммунную систему.

Когда человек подвергается инфицированию, развивается ответ на эту инфекцию, который иммунная система должна локализовать. У пациента с предрасположенностью к сепсису такой



локализации не происходит, и развивается системный ответ организма, который переходит в неадекватный (разбалансированный) ответ, приводящий к депрессии иммунной системы и сепсису.

В 1991 году АССР/СССМ был введен термин «синдром полиорганной недостаточности» (СПОН). Полиорганная недостаточность (ПОН) – изменение функций органов у остро заболевшего пациента до такой степени, что поддержание гомеостаза невозможно без постороннего вмешательства. СПОН классифицируется на первичный и вторичный:

- первичный СПОН является результатом травмы того органа, нарушение функции которого возникает в первую очередь и может быть напрямую с ней связано;
- вторичный СПОН – нарушение функции органа не в результате самого повреждения, а как следствие ответа макроорганизма [18].

Сепсис как системная воспалительная реакция в ответ на бактериальную агрессию диагностируется при наличии как минимум двух из четырех клинико-лабораторных критериев ССВО. Ключевыми медиаторами ССВО являются провоспалительные цитокины, которые продуцируются макрофагами, нейтрофилами и Т-клетками в ответ на стимуляцию бактериальными агентами: ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-12, ИЛ-8, ИЛ-6 – на эндотоксин грамотрицательных бактерий, ИЛ-2, ИФН- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 – на экзотоксины, суперантигены грампозитивных бактерий. Провоспалительные цитокины играют защитную роль, поскольку обеспечивают рекрутирование в очаг инфекции дополнительного количества эффекторных клеток (нейтрофилов, макрофагов), стимулируют их фагоцитарную, бактерицидную активность и индуцируют запуск антигенспецифического ответа, что в совокупности способствует элиминации патогена [18].

Защитная роль провоспалительных цитокинов проявляется тогда, когда эти медиаторы работают локально, в очаге воспаления, однако их системная продукция не означает высокую эффективность противоинфекционного иммунитета. Напротив, избыточная и генерализованная продукция провоспалительных цитокинов приводит к развитию бактериально-токсического шока и органических дисфункций, что является причиной летального исхода на ранних этапах септического процесса. Для избежания избыточных проявлений системного воспаления вслед за ССВО в организме включаются механизмы негативного контроля, опосредованные продукцией противовоспалительных цитокинов и растворимых ингибиторов провоспалительных цитокинов – compensatory anti-inflammatory response syndrome (CARS) [33, 34]. CARS определяется по уменьшению относительного количества HLA-DR<sup>+</sup>-моноцитов (меньше 30%) и по снижению их способности продуцировать провоспалительные цитокины

(ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6) в культуре *in vitro*. При сбалансированном течении процесса CARS подавляет системную воспалительную реакцию и приводит к восстановлению гомеостаза. В то же время при чрезмерной выраженности или пролонгированном течении CARS вызывает развитие глубокой иммунодепрессии, что клинически проявляется хронизацией или диссеминацией инфекции, нарушением процесса репарации, утяжелением эндотоксикоза и формированием поздней ПОН, что в совокупности предопределяет летальный исход на поздних этапах септического процесса. Среди синдромов системной воспалительной реакции выделяют еще так называемый синдром смешанного антагонистического ответа – mixed antagonist response syndrome (MARS) [33, 34].

На съезде экспертов Европейского сообщества интенсивной медицины (European Society of Intensive Care Medicine) и Сообщества реанимационной медицины (Society of Critical Care Medicine) в 2014 г. принято решение пересмотреть понятие сепсиса [23, 48]. Сепсис – угрожающая жизни органная дисфункция, причиной которой является дисрегуляторный ответ организма на инфекцию.

По результатам исследований, при сепсисе задействованы механизмы активации как про-, так и противовоспалительного ответа наряду с существенными изменениями не только в иммунной, но и в кардиоваскулярной, нервной, гормональной, метаболической системах и системе коагуляции, причем изменения в каждой из них имеют клиническую значимость. Баланс между двумя оппозиционными группами во многом определяет характер течения и исход гнойно-септических заболеваний. У каждого конкретного больного в зависимости от множества внешних и внутренних факторов выраженность и продолжительность основных синдромов системного воспаления могут существенно отличаться. Начало и динамика развития ССВО, степень выраженности сопряженной с ним иммунодепрессии часто ускользают из поля зрения врача в силу стертости, «размытости» клинических проявлений [18].

В последние десятилетия наблюдается увеличение встречаемости и частоты осложнений сепсиса [27, 32]. В наши дни сепсис является второй ведущей причиной смертности пациентов, госпитализированных в отделения интенсивной терапии (ОИТ) [50]. По данным европейских и американских медицинских центров, уровень смертности в результате сепсиса составляет около 25-30%, от септического шока – 40-70% [29, 37, 40, 42, 50].

Факторы, которые, возможно, лежат в основе увеличения встречаемости сепсиса, были отнесены к следующим группам:

- возросшее использование агрессивной химиотерапии у онкологических пациентов вместе с более частым применением иммуносупрессивных препаратов в трансплантологии, ревматологии (системная красная



- волчанка, ревматоидный артрит, гранулематоз Вегенера, синдром Гудпасчера, полиартрит);
- увеличение продолжительности жизни иммуносупрессивных пациентов, составляющих группу риска по инфекции;
- неадекватная антибиотикотерапия и антибиотикопрофилактика;
- возросшее использование хронических внутрисосудистых устройств и протезов;
- повышение квалификации врачей и их способности диагностировать сепсис.

### РЕВМАТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И СЕПСИС

Актуальность данной проблемы обусловлена сложностью выяснения первопричины заболевания у лиц с ССВО, так как системная реакция организма может быть вызвана как инфекционными, так и неинфекционными процессами; сложностью интерпретации изменений объективных и лабораторных данных (лихорадка, тахикардия, тахипноэ, изменения лейкоформулы) и выбора тактики ведения пациентов с диффузными заболеваниями соединительной ткани (ДЗСТ) и сепсисом [32].

Ревматические заболевания, в том числе системные заболевания соединительной ткани, часто возникают вследствие вторичного иммунодефицита (ВИД). Последующие нарушения иммунитета развиваются вторично по отношению к основному заболеванию, на их фоне лимфоциты блокируются иммунными комплексами и антителами. ВИД может индуцироваться также применением глюкокортикостероидной и цитостатической терапии (Кузнецова Л.В. и др., 2013).

Чаще всего иммунодефицитные состояния приводят к возникновению оппортунистических инфекций, вызванных условно-патогенными микроорганизмами, представителями аутохтонной микрофлоры кожи, слизистых оболочек дыхательных путей или пищевого канала. На фоне преимущественных дефектов гуморального иммунитета (В-звена) преобладают бактериальные (стафилококковые, стрептококковые и др.) инфекции. На фоне преимущественных дефектов клеточного иммунитета (Т-звена) проявляются в основном вирусные инфекции (герпес, цитомегаловирусная инфекция и др.), кандидозы, микобактериозы и др. (Кузнецова Л.В. и др., 2013). Иммунодефицитные состояния могут приводить к возникновению опухолей, что объясняется дефектом иммунологического противоопухолевого надзора, могут проявляться также в виде аллергических заболеваний.

По наблюдениям ряда авторов [10-13], в хирургических стационарах среди пациентов с ВИД растет количество и тяжесть гнойно-септических осложнений (ХГСО) с преобладанием флегмон и абсцессов мягких тканей; патология периферических сосудов с сепсисом регистрировалась в около 16% случаев. Особенностью клинического течения ХГСО при ВИД являются ареактивность,

стертость классических проявлений сепсиса, тяжелое течение, неблагоприятный прогноз.

Применение иммуносупрессивных средств (глюкокортикостероидов (ГКС) и цитостатиков) у пациентов с ДЗСТ, с одной стороны, является необходимым, так как снизить активность аутоиммунного процесса без них невозможно, с другой стороны, углубление существующего у таких больных иммунодефицита повышает вероятность активизации инфекции [19, 32].

### СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА И СЕПСИС

Клинические проявления системной красной волчанки (СКВ) высокой активности могут имитировать таковые при инфекции, и порой бывает трудно различить инфекцию на фоне СКВ и обострение СКВ. В недавних исследованиях показано, что уровень выживания пациентов СКВ за последние пять десятилетий значительно увеличился – с менее 50% на протяжении 5 лет в 1955 г. до 85% на протяжении 10 лет [26]. По данным различных медицинских центров США (2012), несмотря на обнадеживающие показатели, у пациентов с СКВ остается повышенным риск смерти по сравнению с общей популяцией, что является результатом инфекции, сердечно-сосудистых заболеваний и необратимых изменений органов-мишеней [26]. Инфекция способствует повышению заболеваемости и смертности у пациентов с СКВ. Установлено, что, по крайней мере, 50% больных СКВ переносят серьезные эпизоды инфекций во время их болезни [52]. От 30 до 60% смертельных случаев при СКВ происходят из-за инфекций. Как и в общей популяции, среди пациентов с СКВ основными тяжелыми заболеваниями инфекционной природы являются пневмонии, заболевания мочевыводящих путей, целлюлиты и септицемия (Mok S.C. et al., 2011). Кроме того, пациенты с СКВ восприимчивы к инфекциям, ассоциированным с иммуносупрессией, включая оппортунистические инфекции, туберкулез, *herpes zoster*, диссеминирование инфекции. Широкий диапазон демографических, клинических и лабораторных показателей коррелируют с повышенным риском инфицирования при СКВ. Это низкий социальный статус, расовая принадлежность, нефриты, антифосфолипидный синдром, высокая активность заболевания, степень функционального нарушения и многие другие. Наибольшее значение имеет степень иммуносупрессии [46].

По данным наблюдений С.Ю. Волковой и соавторов (2002) [4], у 80% больных СКВ, осложненной сепсисом, течение заболевания было хроническим, у 20% – острым, у 64% пациентов развитие сепсиса предшествовало обострению СКВ. Источник инфекции был выявлен у 91%: панариций, некроз фаланги пальца, кандидоз полости рта, трофические язвы голени, инфицированный подключичный катетер, гнойный плеврит, фурункулез. В 64% случаев из крови высевали



возбудителей – преобладал стафилококк, затем стрептококк и грибы рода кандиды. Клиническая картина СКВ на фоне сепсиса часто проявлялась поражением кожи и слизистых оболочек (линедо, пальмарная эритема, энантема, «бабочка», алопеция), суставов и периартикулярных тканей (полиартрит, миалгии), центральной нервной системы (цереброваскулит), анемией, нефритом, иммунологическими синдромами (LE-клетки, гипергаммаглобулинемия), реже – пульмонитом, кардитом, тромбоцитопенией, поражением пищевого канала и характеризовалась высокой активностью воспалительной реакции. Летальный исход наступил у 2 больных: у одного – на фоне нарастающей активности СКВ, усиления полиорганной патологии (нефрит, пульмонит, цереброваскулит), у второго – на фоне разлитого перитонита (как исход перфоративной язвы двенадцатиперстной кишки).

В результате проведенных исследований выше упомянутыми авторами (Медведева И.В., Фадиенко Г.Р., Волкова С.Ю., 2002) был выработан алгоритм ведения больных СКВ с клиникой септических осложнений:

1. Назначение двух антибиотиков широкого спектра действия до получения результатов микробиологического исследования. Коррекция антибактериальной терапии с учетом выявленного или возможного возбудителя. Применение антибактериальной терапии (2-3 антибиотика) в течение 1 месяца после купирования клиники сепсиса.

2. Наряду с антибактериальной терапией применение интенсивной противовоспалительной терапии для снижения активности СКВ: синхронное проведение сеансов плазмафереза с введением мегадоз ГКС с последующим увеличением дозы пероральных ГКС в 1,5-2 раза. Применяли солу-медрол внутривенно (в/в) капельно 1000 мг от 2 до 8 раз, затем по 500 мг от 7 до 32 раз и в дальнейшем – 250 мг от 3 до 47 раз. Средняя курсовая доза препарата составила 21 г (от 9 до 33 г). В последующем больным назначали перорально преднизолон в суточной дозе 40-60 мг.

3. Применение цитостатиков возможно только при наличии абсолютных показаний (нефрит, пульмонит, цереброваскулит) и только после купирования септических проявлений.

4. Применение иммуноглобулинов человека в комплексном лечении данной категории больных с учетом показателей иммунограммы (IgA, M, G).

### **РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ И СЕПСИС**

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое системное заболевание, характеризующееся пролиферативным синовитом суставов, серозитами, лимфатической инфильтрацией в различных тканях, васкулитом сосудов малого калибра и продукцией аутоантител. Лечение РА заключается в при-

менении нестероидных противовоспалительных препаратов (НСПВП), стероидов, болезнь-модифицирующих антиревматических препаратов, биологических методов. Комбинация данных препаратов ассоциируется со значительной иммуносупрессией. Инфекционные заболевания являются одной из главных причин преждевременной смерти при РА [41]. Как и при СКВ, при РА повышен риск возникновения серьезных бактериальных заболеваний, таких как пневмония, заболевания мочевыделительной системы, септицемия и септический артрит [36]. Терапия с использованием ингибиторов тумор-некротизирующего фактора (TNFi) ассоциируется с повышенным риском активации туберкулеза. По данным исследований, туберкулез при лечении ингибиторами TNFi наблюдался у 117 на 100 тыс. пациенто-лет, развивался в первые несколько месяцев от начала терапии и был результатом реактивации латентного туберкулеза или следствием недавнего первичного инфицирования после контакта с больным с активной формой туберкулеза [39, 49].

В небольшом ретроспективном исследовании были выявлены факторы риска развития заболеваний инфекционной природы у больных РА – использование кортикостероидов, увеличение активности воспалительной реакции (повышение СОЭ, внесуставные проявления), алкоголизм, курение, сахарный диабет, хронические заболевания легких [30, 36]. Данные о том, являются ли малые дозы метотрексата факторами риска грозных инфекционных осложнений при РА, противоречивы, то же относится и к малым дозам биологической терапии [41, 51].

Одним из побочных эффектов НСПВП и болезнь-модифицирующих препаратов – цитостатиков может быть агранулоцитоз. В практике встречаются грубые нарушения назначения и контроля за приемом больными препаратов, что приводит к развитию цитостатической болезни, осложняющейся геморрагическим синдромом, инфекционными осложнениями вплоть до сепсиса, язвенно-некротическим поражением ЖКТ, в тяжелых случаях летальным исходом [22].

### **СЕПТИЧЕСКИЙ АРТРИТ ИЛИ РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ? ПРИСТУП ПОДАГРИЧЕСКОГО АРТРИТА ИЛИ СЕПТИЧЕСКИЙ АРТРИТ?**

Септический артрит (СА) встречается преимущественно у детей и лиц старше 60 лет. Ежегодно его выявляют с частотой 2-10 случаев на 100 тыс. населения, а среди больных РА и реципиентов клапанных протезов – 30-70 на 100 тыс. Несмотря на обширный арсенал разработанных и внедренных в клиническую практику антимикробных средств и интенсивное развитие хирургических технологий, частота летальных исходов существенно не изменилась за последние 25 лет и составляет 5-15%. Как правило, СА характеризуется



острым началом с интенсивной болью, припухлостью, гиперемией кожи и гипертермией пораженного сустава. В большинстве случаев (60-80%) наблюдается лихорадка. Однако температура тела может быть субфебрильной и даже нормальной, что чаще встречается при поражении тазобедренных и крестцово-подвздошных сочленений, на фоне активной противовоспалительной терапии по поводу основного заболевания, а также у больных пожилого возраста.

В 80-90% случаев поражается единственный сустав (чаще – коленный или тазобедренный). Развитие инфекционного процесса в суставах кистей в основном имеет травматический генез (проникающие колотые раны или укусы). Олиго- или полиартикулярный тип поражения чаще наблюдается при развитии СА у больных РА, системными заболеваниями соединительной ткани, а также у наркоманов, вводящих наркотики внутривенно. Помимо этого, у «внутривенных» наркоманов СА характеризуется более медленным началом, длительным течением и частым поражением синдесмозов туловища (крестцово-подвздошные и грудино-ключичные сочленения, лонное сращение).

В отличие от гонококкового артрита, для СА не свойственно поражение околосуставных мягких тканей. Теоретически все известные бактерии могут вызвать СА. Самым распространенным этиологическим агентом является *S. aureus*, на долю которого приходится до 80% случаев инфекций суставов у больных РА и сахарным диабетом. Данный патоген также является основным при инфекционном коксите и полиартикулярных вариантах СА. На втором месте по частоте выделения у больных СА находятся стрептококки (в первую очередь, гемолитический стрептококк группы А), которые, как правило, ассоциируются с фоновыми аутоиммунными заболеваниями, хронической инфекцией кожи и предшествующей травмой. Стрептококки других групп (В, G, С и F – в порядке убывания) выделяются при СА у больных с иммунной недостаточностью, злокачественными новообразованиями, а также инфекционной патологией пищеварительного и урогенитального тракта. Грамотрицательные палочки – причина СА у пожилых больных, наркоманов, вводящих наркотики внутривенно, а также у больных с иммунодефицитом. Анаэробы в качестве возбудителей чаще фигурируют у реципиентов суставных протезов, лиц с глубокими инфекциями мягких тканей и больных сахарным диабетом.

### ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЕ И СЕПТИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

О.Е. Вырва и соавторы (2011) [5] провели анализ историй болезней 50 пациентов с парапротезной инфекцией после эндопротезирования тазобедренных и коленных суставов. Развитие септических осложнений у пациентов возника-

ло в разные сроки – от 3 недель до 4 лет после первичного эндопротезирования и проявлялось в большинстве случаев в виде гиперемии в зоне послеоперационного рубца, боли в пораженном суставе, что резко ограничивало его функцию, наличием свищей в области оперированного сустава, развитием нестабильности компонентов эндопротеза. При ретроспективном анализе факторов риска на этапе первичного эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов наличие хронических системных заболеваний было констатировано у 18 (36%) пациентов. По объему и глубине поражения распределение было следующим:

- локальный поверхностный воспалительный процесс (наличие некротически измененных тканей в пределах кожи и подкожной клетчатки в области хирургического доступа);
- глубокое воспаление с вовлечением в воспалительный процесс мягких тканей сустава (капсула сустава, фасция, мышцы бедра);
- глубокое воспаление с поражением костного ложа эндопротеза (развитие остеомиелита с признаками септической нестабильности компонентов эндопротеза).

По данным бактериологического исследования содержимого свищевого канала и полости сустава, взятого интраоперационно у пациентов с парапротезной инфекцией, определялось абсолютное доминирование *S. aureus* в 32% случаев в монокультуре и 20% – в ассоциациях. Второе место занимали *Pseudomonas aeruginosa* и коагулазо-отрицательные штаммы стафилококков в монокультуре – по 10% и в ассоциациях – 12%.

У 6 (12%) пациентов верифицировать возбудителя парапротезной инфекции не удалось.

Согласно исследованию, проведенному Salvati и коллегами, доминирующими верифицированными возбудителями парапротезной инфекции являются *S. aureus* и коагулазо-отрицательные штаммы *S. epidermidis* и *S. saprophyticus* (суммарно 53%) (Jonson M.T. et al., 2011).

Непосредственной причиной инфекционного воспаления в суставе является попадание возбудителя в операционную рану, которое возможно при:

- непосредственном прямом проникновении агента через рану во время хирургического вмешательства;
- контаминации раны в раннем послеоперационном периоде;
- гематогенном попадании возбудителя из отдаленных очагов хронической инфекции в организме;
- реактивации «дремлющей» инфекции в суставе [16].

### ДИАГНОСТИКА СЕПТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

Диагностические протоколы SSC-Guidelines 2012:

1. Микробиологическое исследование, если это возможно, необходимо выполнить до



начала антибактериальной терапии, при условии, что взятие материала для посева не сопровождается значительной задержкой (до 45 минут) начала введения антибактериальных препаратов. Необходимо выполнить не меньше двух посевов крови в разные флаконы до начала антибактериальной терапии. Один из заборов крови должен осуществляться чрескожно. Каждый забор крови необходимо проводить с отдельного венозного доступа.

2. Исследование содержания 1,3-β-D-глюкана, маннана и антимаанновых антител следует проводить в случаях дифференциальной диагностики с инвазивным кандидозом как причиной инфицирования.
3. Методы визуализации необходимо использовать как можно скорее для подтверждения потенциального очага инфекции.
4. Необходимо приложить все усилия для скорейшего установления или исключения специфичного анатомического диагноза инфекции, который требует соответствующих вмешательств с целью контроля над очагом инфекции в первые 12 часов.
5. При выявлении инфицированного панкреонекроза как потенциального очага инфицирования радикальное хирургическое вмешательство лучше отложить до адекватного отделения/демаркации жизнедеятельных и некротически измененных тканей.
6. Если требуются меры по обеспечению контроля над очагом инфекции, необходимо выбрать эффективный способ с минимальным физиологическим ущербом для пациента (например, отдать предпочтение чрескожному дренированию абсцесса перед открытым).

Продолжаются работы по улучшению качества диагностики и лечения сепсиса при ВИД [13], в том числе оцениванию эндотоксикоза. Кроме клинических проявлений, тяжесть эндотоксикоза оценивали по лейкоцитарному индексу интоксикации, гематологическому показателю интоксикации, уровню молекул средней массы, уровню малонового диальдегида (МДА), общей антиоксидантной активности сыворотки крови.

М.Б. Ярустовский и соавторы (2013) применяли экспресс-диагностику уровня эндотоксемии в послеоперационном периоде у кардиохирургических больных на основании данных изучения ЛАЛ-теста (LAL, Limulus Amebocyte Lisate), определения уровня активности эндотоксина (Endotoxin Activity Assay (EAA) & Spectral diagnostics), с помощью метода активированных частиц – МАЧ-Endotox spp.

ЛАЛ в модификации гель-тромб-тест – визуальный метод, принцип которого заключается в специфическом взаимодействии эндотоксина с лизатом клеток крови мечехвостов *Limulus polyphemus*. Для определения концентрации эндо-

токсина сравнивают реакцию ЛАЛ-реактива с испытуемым раствором, содержащим эндотоксин неизвестной концентрации, и его реакцию с раствором стандартного препарата эндотоксина в известной концентрации.

В основе ЕАА-метода лежит реакция эндотоксина с антителом, которая усиливается нейтрофилами больного, что приводит к увеличенному респираторному импульсу в присутствии зимозана. Респираторный взрыв нейтрофилов продуцирует оксиданты, которые взаимодействуют с люминолом, в результате чего возникает хемилюминисценция. Величина первичного влияния пропорциональна содержанию комплекса антиген-антитело. Хемилюминисценция обнаруживается подсчетом фотонов в хемилюминаторе.

Принцип МАЧ основан на иммобилизации на поверхности полимерных химических микросфер с размером частиц 0,62-0,68 мкм моноклональных антител субклассов IgG3 и IgG2a, специфичных к общему эндотоксину грамотрицательных бактерий, выделенному из *E. coli*.

Применение эндотоксиновых тестов позволяет своевременно определить показания к проведению соответствующей терапии [13, 24 и др.].

Анализ результатов современных исследований указывает, что чрезмерная концентрация лактата в плазме крови у септических больных отображает наличие в их организме процессов гипоперфузии тканей, митохондриальной дисфункции и образование энергодефицита. Часто она является предиктором развития полиорганной дисфункции с неблагоприятным конечным результатом лечения [17].

Как показали исследования, пресепсин (ПСП) – гуморальный белок, образующийся при активации макрофагов и последующем фагоцитозе, – является специфическим маркером сепсиса и фагоцитоза, и его уровень быстро возрастает в ответ на повышение их тяжести [3], что позволяет точно диагностировать локальную инфекцию, сепсис и септический шок и дифференцировать их от синдрома воспалительного ответа, с инфекциями не связанного.

В ревматологии на сегодняшний день остается актуальным вопрос дифференциальной диагностики системной бактериальной инфекции и активного ревматического процесса. В обзоре Д.В. Буханова и соавторов (2016) [2] приведены современные данные о роли биомаркера прокальцитонина (ПКТ) в диагностике и дифференциальной диагностике РЗ и инфекционной патологии. При микрокристаллических артритах данные о дифференциально-диагностической значимости ПКТ противоречивы. Уровень ПКТ не коррелирует с активностью СКВ и повышается только в присутствии бактериальной инфекции пропорционально ее системности. В нескольких работах отмечено повышение уровня ПКТ при АНЦА-ассоциированных васкулитах, протекавших с высокой степенью активности в отсутствие



бактериальной инфекции. Показано, что уровень ПКТ у 80% взрослых пациентов с болезнью Стилла был выше пороговых показателей даже в отсутствие инфекции. Для больных РЗ, находящихся в ОИТ, клиренс ПКТ является более информативным предиктивным показателем, чем его уровень, вне зависимости от причины повышения ПКТ (инфекция, травма, тяжелое органное поражение и т. п.), замедление его снижения является плохим прогностическим фактором и ассоциируется с повышенной летальностью. При этом уровень ПКТ положительно коррелировал с показателями шкалы SOFA в присутствии бактериальной инфекции. Остается спорным вопрос о пороговом значении ПКТ для ряда РЗ, при которых этот тест обладал бы наилучшими показателями чувствительности и специфичности. Тем не менее ПКТ всегда следует оценивать в связи с клинической картиной заболевания и данными дополнительных исследований. Необходимо дальнейшее изучение влияния на уровень ПКТ различных методов терапии, применяемых в ревматологии [2].

Согласно SSC-Guidelines 2012, низкие концентрации ПКТ или подобных маркеров помогают клиницистам принять решение о прекращении эмпирической антибиотикотерапии у пациентов, которых первоначально расценивали как септические, но последующие данные не явились доказательством наличия у них инфекции.

Отсутствие патологических изменений в изученных иммунограммах пациентов с иммунодефицитами, возможно, означает, что существуют неизученные звенья иммунитета, не вошедшие в иммунограмму. А.А. Останиным и соавторами (2002) [18] было предложено использовать оценку биологической активности сыворотки крови больных с сепсисом, показатели которой ориентированы на интегральную оценку биологического эффекта конкретных медиаторов и цитокинов. Изучаются показания для антицитокиновой стратегии при сепсисе или использования цитокинов с противовоспалительной активностью (ИЛ-, ИНФ- $\gamma$ , ИЛ-13, ИЛ-1).

### **Акценты профилактики инфекций и антибиотикотерапии сепсиса**

На основании анализа ретроспективных данных установлено, что частота коморбидных инфекций у стационарных пациентов с РЗ составила 9,7% с преимущественным поражением органов дыхания (44%), мочевыводящих путей (29,2%), кожи и мягких тканей (18,9%). Наиболее часто коморбидные инфекции встречались у больных СКВ (28,4%) и РА (13,2%) [15]. При курации больных с РЗ следует обращать внимание на наличие факторов риска, при которых вероятность развития коморбидных инфекций повышается [15].

Одним из побочных эффектов НСПВП и цитостатиков может быть нейтропения, агранулоцитоз, что сопряжено с высоким риском бактери-

альной инфекции. Вопрос нейтропении широко освещается в работах, посвященных побочным эффектам химиотерапии в онкологии. Так у 20% и более онкологических пациентов на фоне химиотерапии регистрируется бактериемия при снижении количества нейтрофилов в крови менее 1 Г/л [20].

Согласно критериям Американского общества инфекционных заболеваний (IDSA), фебрильную нейтропению определяют как однократное повышение температуры тела, измеренной в ротовой полости пациента,  $> 38,3^{\circ}\text{C}$  при содержании нейтрофилов  $< 1000$  в 1 мкл крови; или как ее двукратное повышение  $> 38,0^{\circ}\text{C}$  с интервалом в 1 час при содержании нейтрофилов  $< 500$  в микролитре, или  $< 1000$  – с тенденцией к дальнейшему снижению. Лихорадка часто является самым ранним, а иногда и единственным проявлением угрожающего жизни инфекционного осложнения у этих больных.

Развитие инфекционных осложнений у пациентов на фоне или после химиотерапии зависит от: состояния больного, его микрофлоры и окружающей среды, предшествующей терапии и ее последствий. Повреждение кожного барьера является наиболее важным фактором инфицирования, в результате появляется возможность поступления микроорганизмов непосредственно в кровеносную систему больного. В последние годы благодаря молекулярным технологиям установлено, что инфицирование, включая коагулазонегативным стафилококком, чаще происходит из пищевого канала, а не через катетер [20, 21].

Микробная колонизация и реактивация латентной инфекции является еще одним источником ее генерализации. При этом использование антибиотиков широкого спектра, антацидов, длительная госпитализация больных являются факторами, предрасполагающими к микробной колонизации. После иммуносупрессивной терапии может реактивироваться латентная инфекция: цитомегаловирусная, Эпштейна – Барр, вирусная, герпетическая, вирусы гепатитов В и С, *Mycobacterium tuberculosis*, *Toxoplasma gondii*. Пища и вода могут быть источником такой инфекции, как *Salmonella* spp., *Brucella melitensis*, *Listeria monocytogenes*, *Campylobacter jejuni*, *Cryptosporidium*. Не последнюю роль в инфицировании больных с нейтропенией может играть «госпитальная» инфекция – результат контакта пациента с окружающей загрязненной средой стационара: воздухом (*Aspergillus*, *Herpes zoster virus* и др.), водой (*Aspergillus*, *Fusarium*, *Legionella* spp., грамотрицательные бактерии), продуктами питания (бактерии, грибы, паразиты) или персоналом (ванкомицинрезистентные энтерококки, метициллинрезистентный *S. aureus*, *Clostridium difficile* и *Candida* spp.).

Основная задача врача – определить локализацию инфекции, характер возбудителя и потенциальный риск осложнений. При опросе пациента



важно виявити можливий джерело інфекції: трансфузії, в тому числі і гемокомпонентів, вакцинація, відвідування стоматолога, перенесення гепатит, токсоплазмоз, туберкульоз. Важливе значення мають: характер передуючої цитостатическої і імуносупресивної терапії; ступінь імуносупресії: наявність специфічних імунних дефектів, таких як нейтропенія, спленектомія, погано контролювана ВІС-інфекція, набуті або вроджені дефекти функції іммуноглобуліна, компонента або лейкоцитів або порушення їх продукування, фебрильна нейтропенія; пневмонія неясного походження, інші підтвержені інфекційні ускладнення; чутливість до антибактеріальної терапії, відповідь на протигрибкову терапію; супутні захворювання, включаючи хронічні (наприклад, діабет), і хронічну дисфункцію органів (наприклад, печінкову або ниркову недостатність). При об'єктивному дослідженні особливу увагу слід звернути на органи і системи, найбільш піддані інфекційному ураженню: верхні і нижні відділи дихальної системи, шкіру параректальної області, слизові оболонки ротової порожнини, геніталій, наявність інвазивних пристроїв (наприклад, центральних венозних ліній або мочевого катетера), які становлять загрозу захисту від інфекції. Проводяться лабораторна і інструментальна діагностика. В останні роки виконуються серологічні дослідження, в тому числі полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) для діагностики аспергиллезу, цитомегаловірусної і інших вірусних інфекцій.

С метою надання допомоги в лікуванні пацієнтів з нейтропеніческою лихомрадкою, які мають злоякісні новоутворення або супутні захворювання, що протікають зі зниженням функції червоного кістяного мозку, були розроблені рекомендації (IDSA 1997, 2002) [9]. Пропонувані заходи спрямовані як на обмеження потрапляння до організму пацієнтів зовнішніх джерел інфекції, так і на боротьбу з патогенами, колонізуючими організм хворого. Останній підхід включає профілактичне призначення антибіотиків і протигрибкових препаратів. Ця стратегія може принести користь в разі високого ризику розвитку швидкопливної і потенційно небезпечної інфекції.

В той же час ефективність лікувальної профілактики не слід перебільшувати. До її недоліків відносять підвищення токсичності лікування і можливість селекції резистентних патогенів. Крім того, профілактика підвищує вартість лікування. Ці зауваження лежать в основі принципу її застосування тільки у пацієнтів з найбільшим ризиком інфекції і в обмежений період часу [21]. До цієї групи можуть бути віднесені хворі з глибоким (менше  $0,1 \times 10^9/\text{л}$ )

і тривалим (більше 10 днів) падінням рівня гранулоцитів.

Для профілактики бактеріальної інфекції у хворих з нейтропенією широко використовуються фторхінолони – ципрофлоксацин і офлоксацин в дозі 500 мг 2 рази в день. Ці препарати найбільш активні в відношенні грамотрицательних ентеробактерій і синьогнійної палички, мають високу біодоступність при пероральному застосуванні і не викликають затримки відновлення кровотворення. В більшості досліджень по профілактичному застосуванню фторхінолонів у хворих з нейтропенією було продемонстровано зниження частоти інфекцій, включаючи бактеріємію. Це було обумовлено в основному запобіганням грамнегативних інфекцій, в той час як частота інфекційних ускладнень, обумовлених грампозитивними бактеріями, значно не змінювалася. В зв'язі з цим фторхінолони слід використовувати в комбінації з антибіотиками, які діють на грампозитивні мікроорганізми, – рифампіцином, пеніцилінами, ванкомицином, рокситромицином.

Враховуючи збільшення захворюваності системними мікозами, особливо у пацієнтів зі зменшеним імунним відкликом, широко досліджуються можливості профілактики цих інфекцій. С цією метою були проведені численні дослідження, в яких застосовувалися ністатин, амфотерицин В, міконазол, клотримазол, кетоконазол, флуконазол і ітраконазол. Більшість з цих режимів показало зниження частоти розвитку інвазивних інфекцій, викликаних грибами роду кандиди. Частота інфекцій, викликаних аспергиллами, значно не змінювалася [20, 21]. Рішення про профілактичне застосування флуконазола або інших протигрибкових препаратів повинно прийматися, виходячи з конкретної ситуації.

Застосування внутрішньовенних іммуноглобулінів при лікуванні бактеріальних і вірусних інфекцій повинно поєднуватися з введенням антибактеріальних і протівірусних препаратів. З останніх, в залежності від джерела інфекції, застосовують ацикловір, фамцикловір, ганцикловір. Дозировка і спосіб введення вказаних препаратів визначаються локалізацією інфекційного процесу.

Повноцінне лікування інфекційних ускладнень і сепсису можливо тільки в умовах стаціонару, де наявний відповідний діагностичний і моніторинговий обладнання [28].

Рекомендації по лікуванню сепсису і септичного шоку чітко викладені в міжнародних протоколах, в яких увага сфокусована на ранньому виявленні хворих з можливим сепсисом, раннім призначенням антибіотиків широкого спектра дії, неотложної інфузійної терапії (ресусцитації) з подальшою цільовою підтримкою тканинної перфузії



у пациентов, у которых сохраняется гипотензия и тяжелое состояние после проведения первичного лечения [7, 28]. Антибиотикотерапию рекомендуется начинать в течение первого часа выявления септического шока, задержка назначения антибиотиков коррелирует с повышением смертности. Выбор антибиотика базируется на оценке потенциального источника инфекции и вероятных показателей. Если первоисточник инфекции неизвестен, антибиотик должен быть широкого спектра: действовать как на грамположительные, так и на грамотрицательные бактерии и анаэробы.

При выборе терапевтической тактики в период фебрильной нейтропении необходимо учитывать потенциально широкий спектр сочетаний инфекций (бактериальной, вирусной, грибковой). Пациенты с нейтропенией подвергаются риску со стороны особо широкого спектра потенциальных патогенов, включая устойчивые грамотрицательные бациллы и грибы рода *Candida*. Больные с нозокомиально приобретенными инфекциями подвержены риску развития сепсиса с устойчивым к метициллину *S. aureus* (MRSA). Особенно это касается пациентов, в анамнезе которых есть указание на постоянные внутривенные введения лекарств, лиц с постоянными внутривенными катетерами/устройствами или тяжелых хронических больных. Ванкомицин, тейкопланин или другой агент против MRSA можно использовать, когда существуют факторы риска для него.

Клиницисты должны осознавать риск наличия резистентности к  $\beta$ -лактамам широкого спектра действия и карбапенемам среди грамотрицательных бактерий в некоторых сообществах и в медицинских учреждениях. Добавление дополнительного агента к эмпирическому режиму рекомендуется для больных сепсисом пациентов, находящихся в критическом состоянии, с высоким риском заражения такими мультирезистентными патогенами (например, *Pseudomonas*, *Acinetobacter* и др.).

Если риск кандидозного сепсиса достаточен для обоснования эмпирической противогрибковой терапии, выбор конкретного агента должен быть адаптирован к тяжести заболевания, локальному образцу наиболее распространенных видов *Candida* и к любому недавнему воздействию противогрибковых препаратов. Эмпирическое использование эхинокандина (анидулафунгина, микафунгина или каспофунгина) является предпочтительным у большинства пациентов с тяжелой болезнью, особенно у пациентов с септическим шоком, которых недавно лечили другими противогрибковыми агентами, или если подозревается заражение *Candida glabrata* или *Candida krusei* из более ранних данных о культуре [35, 44]. Триазолы приемлемы у гемодинамически стабильных, менее тяжелых пациентов, у которых не было предыдущего воздействия триазола и которые не были колонизированы азолаустойчивыми видами. Липосомные препараты амфотерицина В являются разумной альтернативой эхиноканди-

нам у пациентов с непереносимостью или токсичностью эхинокандина.

Иммунокомпрометированным больным, особенно при наличии нейтропении или ожогов, должны назначаться антипсевдомонадные антибиотики (цефтазидим, цефепим, тикарцилин, пиперацилин, имипенем, меропенем) [28]. У пациентов без иммуносупрессии адекватной является монотерапия карбапенемами (имипенем, меропенем), одним из цефалоспоринов третьего или четвертого поколения (цефотаксим, цефоперазон, цефтазидим) или пенициллинами широкого спектра действия (тикарцилин, пиперацилин) без использования нефротоксических амиогликозидов [28].

Таким образом, рациональная фармакотерапия и диспансерное наблюдение ревматологических больных, регулярное проведение контрольных лабораторных и инструментальных исследований, своевременная диагностика и санация очагов инфекции, компенсация коморбидной патологии при ревматических заболеваниях позволит уменьшить риск генерализации инфекции и проводить адекватное патогенетическое лечение основной патологии, уменьшить экономические затраты. Необходимо разрабатывать программы профилактики инфекционных осложнений у данной категории пациентов.

### Список литературы

1. Белов Б.С., Наумцева М.С., Тарасова Г.М., Буханова Д.В. Таргетная терапия и инфекции при ревматических заболеваниях // Современная ревматология, 2016. – № 4. – С. 4-15.
2. Буханова Д.В., Белов Б.С., Тарасова Г.М., Дилбарян А.Г. Прокальцитонинный тест в ревматологии // Клиницист, 2017. – № 2. – С. 16-23.
3. Вельков В.В. Пресеписин – новый высокоэффективный биомаркер сепсиса // Педиатрия. – 2013. – Т. 92, № 4. – С. 128.
4. Волкова С.Ю., Фадиенко Г.Р., Медведева И.В. Системная красная волчанка и сепсис // Клиническая медицина. – 2002. – № 7. – С. 54-59.
5. Вырва О.Е., Бурлака В.В., Малык Р.В., Озеров К.И. Инфекционные осложнения первичного тотального эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2011. – № 3. – С. 60-67.
6. Горидова Л.Д. Гнойно-некротические осложнения послеэндопротезирования крупных суставов / Л.Д. Горидова, Д.Н. Воляк: Міжнар. конф. із акт. питань артрології та вертебрології, присвяч. 100-річчю ІПХС ім. проф. М.І. Ситенка. – Харків, 2007. – С. 139-140.
7. Десятерик В.І., Шаповалюк В.В., Шевченко Є.С. Сучасні підходи до діагностики та лікування сепсису // Харківська хірургічна школа. – № 1 (64). – 2014. – С. 45-51.
8. Імунологія: підручник / Л.В. Кузнецова, В.Д. Бабаджан, Н.В. Харченко та ін.; під ред. Л.В. Кузнецової, В.Д. Бабаджан, Н.В. Харченко. – Вінниця: ТОВ «Меркьюрі Поділля», 2013. – 565 с.
9. Кляксова Г.А. Практические рекомендации по антибактериальной терапии у пациентов с нейтропенией (По материалам рекомендаций Американского общества инфекционных болезней) // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – Т. 5, № 1. – 2003. – С. 47-73.
10. Краснослободський О.І. Хірургічні гнійно-септичні ускладнення у хворих на наркоманію: автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.03 «Хірургія» / О.І. Краснослободський. – Тернопіль, 2002. – 19 с.
11. Краснослободський А.І. Биотрон – светотерапия в комплексном лечении хирургических гнойно-септических осложнений / А.І. Краснослободський // Антология светотерапии. Медицинские биотрон-технологии (теория, клиника, перспективы): сб. науч. трудов. – К., 2009. – С. 516-523.



12. Краснослободский А.И. Тактика лечения острой эмпиемы плевры при вторичном иммунодефиците / А.И. Краснослободский, В.И. Гирля // Актуальні питання хірургії високодоступних анатомічних зон органів грудної та черевної порожнини: міжнар. наук.-практ. конф., 20-21 квітня 2012 р., Урзуф: матер. // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2012. – Т. 13, № 2. – С. 298–300.
13. Краснослободский А.И. Аспекты диагностики и лечения хирургических гнойно-септических осложнений при вторичном иммунодефиците // Шпитальна хірургія. – 2013. – С. 70-71.
14. Мальцева Л.А., Мосенцев Н.Ф., Кутовой А.Б., Ненько И.В., Трискиба А.М. Сепсис: диагноз, антимикробная терапия с позиций новых международных рекомендаций // Шпитальна хірургія. – 2013. – № 2. – С. 105-106.
15. Манукян С.Г. Коморбидные инфекции при ревматических заболеваниях: распространенность, факторы риска, фармакологические аспекты // Автореф. дис. к. мед. н. – 14.00.39. – М., 2008.
16. Масандика Х.С. Гнойно-некротические осложнения после оперативных вмешательств на тазобедренном суставе: дис. ... канд. мед. наук / Х.С. Масандика. – Харьков, 1999. – 172 с.
17. Никонов В.В., Курсов С.В. Клинічне значення концентрації лактату в плазмі крові у хворих з ознаками сепсису (літературний огляд із результатами власних досліджень) // Медицина неотложных состояний. – 2013. – № 4 (51). – С. 43-48.
18. Останин А.А., Леплина О.Ю., Тихонова М.А. и др. Хирургический сепсис. Часть 1. Иммунологические маркеры системной воспалительной реакции // Вестник хирургии. – 2001. – Т. 161. – № 3. – С. 101-107.
19. Петров А.В., Белоглазова К.В. Частота инфекционных осложнений у больных ревматоидным артритом – носителей вирусной инфекции семейства *Herpesviridae* при применении метотрексата и сульфасалазина / Український ревматологічний журнал. – 2008. – № 3 (33). – С. 48-51.
20. Подольцева Э.И. Профилактика и лечение гематологических осложнений химиотерапии у онкологических больных // Практическая онкология. – № 2. – 2000. – С. 31-37.
21. Птушкин В.В. Профилактика осложнений химиотерапии / «РМЖ» № 11 от 03.06.2004 // [https://www.rmj.ru/articles/onkologiya/Profilaktika\\_oslozhneniy\\_himioterapii/](https://www.rmj.ru/articles/onkologiya/Profilaktika_oslozhneniy_himioterapii/)
22. Содномова Л.Б. Клинический случай осложнения терапии ревматоидного артрита метотрексатом // Вестник Бурятского государственного университета. – № 12. – 2013. – С. 98-101.
23. Сорокина Е.Ю., Дубров С.А. 2016 г. – новый шаг в диагностике и методах терапии сепсиса и септического шока // Pain, Anesthesia&Intensive care. – 2016. – № 4. – С. 8-15.
24. Шаповал С.Д., Савон І.Л., Даценко Б.М. Основи формування лікувальної програми у хворих на сепсис // Шпитальна хірургія. – 2013. – № 2. – С. 9-13.
25. Ярустовский М.Б., Самсонова Н.Н., Рогальская Е.А. и др. Экспресс-диагностика уровня эндотоксемии в послеоперационном периоде у кардиохирургических пациентов // Диагностика и интенсивная терапия больных в критических состояниях. – 2013. – № 3. – С. 25-29.
26. Abu-Shakra M., Novack V. Mortality and multiple causes of death in systemic lupus erythematosus – role of the death certificate. *J Rheumatol* 2012; 39: 458-60.
27. Adrie C.I., Alberti C., Chaix-Couturier C. et al. Epidemiology and economic evaluation of severe sepsis: age, severity, infection site and place of acquisition (community, hospital, or ICU) as determinants of workload and cost. *J Crit Care* 2005; 20: 46-58.
28. Andrew Rhodes, Laura E. Evans, Waleed Alhazzani et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016 // *Intensive Care Medicine*, March 2017, Vol. 43, Issue 3, pp. 304-377.
29. Angus D.C., Linde-Zwirble W.T., Lidicker J., Clermont G., Carcillo J., Pinsky M.R. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2001;29(7):1303-1310.
30. Au K., Reed G., Curtis J.R., Kremer J.M. et al., and CORRONA Investigators. High disease activity is associated with an increased risk of infection in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 785-91.
31. Balk R. Severe sepsis and septic shock. Definitions, epidemiology and clinical manifestations // *Crit. Care Clin.* – 2000. – Vol. 16, № 2. – P. 214-226.
32. Barrett O., Abramovich E., Dreihier J., Novack V., Mahmoud Abu-Shakra. Mortality due to sepsis In Patients with Systemic lupus Erythematosus and Rheumatoid Arthritis. *IMAJ/* – Vol. 16. – October 2014, 634-635.
33. Bone R.G., Balk R.A., Cerra F.B. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definition of sepsis and organ failure and guidelines for use of innovative therapy in sepsis // *Critical Care Med.* – 1992. – Vol. 20, № 6. – P. 864-874.
34. Bone R.C., Balk R.A., Fein A.M. et al. A second large controlled clinical study of E5, a monoclonal antibody to endotoxin: results of a prospective, multicenter, randomized, controlled trial. The E5 sepsis study // *Crit. Care Med.* – 1995. – Vol. 23, № 6. – P. 994-1006.
35. Bow E.J., Evans G., Fuller J. et al (2010). Canadian clinical practice guidelines for invasive candidiasis in adults. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 21(4):e122–e150.
36. Doran M.F., Crowson C.S., Pond G.R., O'Fallon W.M., Gabriel S.E. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2287-93.
37. Dreihier J., Almog Y., Sprung C.L. et al., and SEPSIS-ISR Group. Temporal trends in patient characteristics and survival of intensive care admissions with sepsis: a multicenter analysis. *Crit Care Med* 2012; 40: 855-60.
38. Impact of previous antibiotic therapy on outcome of Gram-negative severe sepsis / M.T. Jonson, R. Reichey, J. Hoppe-Bauer et al. // *Crit. Care Med.* – 2011. – Vol. 39, № 8. – P. 1859-1865.
39. Leombruno J.P., Einarson T.R., Keystone E.C. The safety of anti-tumour necrosis factor treatments in rheumatoid arthritis: meta and exposure-adjusted pooled analyses of serious adverse events. *Ann Rheum Dis*, 2009, vol. 68 (pg. 1136-45).
40. Lever A., Mackenzie I. Sepsis: definition, epidemiology, and diagnosis. *BMJ*. 2007;335(7625):879-883.
41. Listing J., Gerhold K., Zink F. The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment, *Rheumatology*, Volume 52, Issue 1, 1 January 2013, Pages 53-61.
42. Martin G.S., Mannino D.M., Moss M. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. *Crit Care Med*. 2006; 34(1): 15-21.
43. Mok C.C., Kwok C.L., Ho L.Y., Chan P.T., Yip S.F. Life expectancy, standardized mortality ratios, and causes of death in six rheumatic diseases in Hong Kong, China. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 1182-9.
44. Pappas P.G., Kauffman C.A., Andes D.R. et al. (2016). Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 62(4): e1-e50.
45. Rangel-Frausto M.S., Pitter D., Costigan M. et al. The natural history of the syndrome inflammatory response (SIRS). A prospective study // *JAMA*. – 1995. – Vol. 273, № 2. – P. 117-123.
46. Ruiz-Irastorza G.I., Olivares N., Ruiz-Arzuza I., Martinez-Berriotxo A., Egurbide M.V., Aguirre C. Predictors of major infections in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2009; 11: R109. doi: 10.1186/ar2764. Epub 2009 Jul 15.
47. Savarino L. Pre-operative diagnosis of infection in total knee arthroplasty: an algorithm / L. Savarino et al. // *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy.* – 2009. – Vol. 17. – P. 667-675.
48. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W. et al. (2016) The Third International Consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*, 23 February (<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=2492881>).
49. Thompson A.E., Rieder S.W., Pope J.E. Tumor necrosis factor therapy and the risk of serious infection and malignancy in patients with early rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Rheum*, 2011, vol. 63 (pg. 1479-85).
50. Vincent J.L., Sakr Y., Sprung C.L. et al. Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients Investigators. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006; 34: 344-53.
51. Whitney L. Jackson. Infections and Biologics in Rheumatoid Arthritis, *Rheumatology Network*, November 11, 2016 // *Curr Rheumatol Rep.* 2016 Oct;18(10):61. doi: 10.1007/s11926-016-0609-5. «Infections With Biologics in Rheumatoid Arthritis and Related Conditions: a Scoping Review of Serious or Hospitalized Infections in Observational Studies». Singh JA. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27613285>
52. Zandman-Goddard G., Shoenfeld Y. SLE and infections. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003; 25: 29-40.