

Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Ивановская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

*Кафедра инфекционных болезней, эпидемиологии,
военной эпидемиологии и дерматовенерологии*

СЕПСИС
В КЛИНИКЕ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ
Тактика ведения больных с лихорадкой

Учебное пособие для студентов,
обучающихся по специальности «Лечебное дело»

Иваново 2015

УДК 616.91/94-08
ББК 55.14
С 28

Сепсис в клинике инфекционных болезней. Тактика ведения больных с лихорадкой : учебное пособие / С. Н. Орлова, Е. П. Калистратова, Т. И. Довгалюк, О. В. Дудник : ГБОУ ВПО ИвГМА Минздрава России. – Иваново, 2015. – 88 с.

Рецензенты:

зав. кафедрой детских инфекционных болезней и эпидемиологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, профессор, д-р мед. наук **Владимир Федорович Баликин**;

зав. кафедрой инфекционных болезней ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России, профессор, д-р мед. наук, **Владимир Александрович Мартынов**.

Рассмотрены эпидемиология, иммунопатогенез, клиническая картина, основные принципы лабораторного обследования, комплексной терапии и профилактики сепсиса, а также дифференциальная диагностика при длительных лихорадках. Особое внимание уделено развитию сверхострого менингококкового сепсиса как основной причины летальных исходов у пациентов инфекционного профиля. Приводятся особенности клиники и лечения сепсиса, вызванного различными типами возбудителей.

Предназначено для студентов 6 курсов высших медицинских учебных заведений Российской Федерации, обучающихся по специальности «Лечебное дело».

Печатается по решению методической комиссии лечебного факультета ГБОУ ВПО ИвГМА Минздрава России от 28.05.2015 г.

© ГБОУ ВПО ИвГМА
Минздрава России, 2015

Содержание

Список сокращений.....	4
Введение.....	5
Тема: СЕПСИС: ЭТИОЛОГИЯ, КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ. СВЕРХОСТРЫЙ МЕНИНГОКОККОВЫЙ СЕПСИС.....	6
Цель занятия.....	6
Вопросы для повторения.....	6
Тесты для самоконтроля знаний	7
Этиология.....	10
Эпидемиология.....	14
Патогенез.....	16
Патологическая анатомия.....	22
Классификация	23
Симптомы и течение	27
Особенности течения сепсиса у ВИЧ-инфицированных больных ...	34
Инфекционно-токсический шок.....	38
Диагностика сепсиса и критерии тяжести	43
Микробиологическая диагностика сепсиса	45
Диагностика менингококковой инфекции	49
Показания к консультации других специалистов.....	50
Примеры формулировки диагноза.....	51
Тактика ведения больных с лихорадкой	52
Лечение сепсиса.....	64
Антибактериальная терапия.....	65
Инфузионная терапия.....	71
Инотропная и вазоактивная поддержка.....	73
Глюкокортикоиды.....	74
Терапия коагуляционных нарушений	75
Респираторная поддержка.....	76
Нутритивная поддержка.....	76
Коррекция иммунных нарушений.....	77
Дополнительные методы интенсивной терапии	78
Диспансеризация реконвалесцентов.....	80
Ситуационные задачи	81
Список литературы.....	85

Список сокращений

SD	стандартное отклонение
F_iO_2	инспираторная фракция кислорода
АБТ	антибактериальная терапия
АД	артериальное давление
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ДВС	диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ИТШ	инфекционно-токсический шок
ОЦК	объем циркулирующей крови
ПОН	полиорганная недостаточность
ПЦР	полимеразная цепная реакция
УЗИ	ультразвуковое исследование
ЧД	частота дыхания
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЭКГ	электрокардиография
ЭхоКГ	эхокардиография

ВВЕДЕНИЕ

В начале нового тысячелетия сепсис остаётся одной из самых актуальных проблем современной медицины в силу неуклонной тенденции к росту числа больных и стабильно высокой летальности. Только в странах Западной Европы ежегодно число больных превышает 500 000, частота тяжёлого сепсиса среди пациентов колеблется от 2 до 18%, а септического шока – от 3 до 4%. При этом средняя продолжительность пребывания пациентов в реанимационном отделении составляет $7,5 \pm 1,5$ дня, в стационаре – 35 ± 9 дней. В этой связи весьма существенны затраты, которые несёт общество, оказывая помощь пациентам с сепсисом.

Сепсис (греч. *sepsis* – гниение, устар. – заражение крови) – инфекционная болезнь, вызываемая различными возбудителями, которая развивается у лиц с резко сниженными защитными силами организма. Характеризуется наличием первичного очага (входных ворот), из которого происходит повторная гематогенная диссеминация возбудителя с поражением различных органов и систем организма (полиорганность), в связи с этим процесс теряет цикличность, характеризуется тяжёлым прогрессирующим течением и отсутствием тенденции к спонтанному выздоровлению.

Рост распространённости сепсиса связывают

- 1) с постарением населения;
- 2) с увеличением продолжительности жизни лиц с тяжёлыми заболеваниями (сахарный диабет, лейкозы, почечная недостаточность и др.),
- 3) с широким включением в схемы терапии глюкокортикостероидов и цитостатиков,
- 4) с повышением инвазивности лечения, длительной катетеризацией вен и артерий, экстракорпоральной детоксикацией.

На сегодняшний момент имеются все основания утверждать, что в основе сепсиса лежит формирование реакции генерализованного воспаления, инициированной инфекционным агентом. Именно неконтролируемый выброс эндогенных медиаторов воспаления и недостаточность механизмов, ограничивающих их эффективность, являются причинами органно-системных повреждений вне первичного очага.

**Тема. СЕПСИС:
ЭТИОЛОГИЯ, КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ.
СВЕРХОСТРЫЙ МЕНИНГОКОККОВЫЙ СЕПСИС**

Цель, стоящая перед студентом на занятии, – на основании данных анамнеза, клинических симптомов болезни и необходимых дополнительных исследований диагностировать сепсис, выработать план основных лечебных мероприятий и применить их на практике.

Вопросы для повторения

1. Какие возбудители могут вызывать сепсис?
2. Виды лихорадок по характеру температурной кривой.
3. Что такое патогенность микроорганизма?
4. Специфические свойства микроорганизмов, способных вызывать сепсис.
5. Основные факторы патогенности грамотрицательных бактерий.
6. Основные факторы патогенности грамположительных бактерий.
7. Что такое резистентность организма?
8. Факторы, способствующие снижению резистентности макроорганизма.
9. Определение бактериемии, септицемии, септикопиемии.
10. Типичные изменения в крови, характеризующие бактериальное воспаление.
11. Механизм действия антибактериальных препаратов.
12. Классификация антибактериальных препаратов.
13. Взаимодействие различных групп антибактериальных препаратов при совместном их применении.
14. Основные побочные действия антибактериальных средств.

Тесты для самоконтроля знаний

Выберите из представленных вариантов ответов **один или несколько** правильных.

1. САМЫМ ЧАСТЫМ ВОЗБУДИТЕЛЕМ СЕПСИСА ИЗ ПЕРЕЧИСЛЕННЫХ ЯВЛЯЕТСЯ
 - А. Шигелла
 - Б. Кишечная палочка
 - В. Коронавирус
 - Г. Менингококк
 - Д. Токсоплазма

2. ОСОБЕННОСТИ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ СЕПСИСА
 - А. Наибольшую опасность представляют госпитальные штаммы условно-патогенных микроорганизмов
 - Б. Возбудители чаще всего являются экзогенной инфекцией
 - В. Наиболее частыми возбудителями являются грибы
 - Г. Основными возбудителями являются вирусы

3. ИНКУБАЦИОННЫЙ ПЕРИОД СЕПСИСА ОПРЕДЕЛЯЕТСЯ
 - А. Видом возбудителя
 - Б. Локализацией первичного очага
 - В. Предшествующим приемом пациентом антибиотиков
 - Г. Резистентностью организма
 - Д. Длительность инкубационного периода сепсиса определить нельзя

4. ОТ ДРУГИХ ИНФЕКЦИЙ СЕПСИС ОТЛИЧАЕТ
 - А. Цикличность течения
 - Б. Короткий инкубационный период
 - В. Высокая контагиозность
 - Г. Полиэтиологичность
 - Д. Длительный постинфекционный иммунитет

5. ПРИНЦИПЫ КЛАССИФИКАЦИИ СЕПСИСА
 - А. По этиологии
 - Б. По характеру входных ворот и локализации септического очага
 - В. По клинико-морфологическим особенностям
 - Г. Все вышеперечисленное

6. НАИБОЛЕЕ ЧАСТАЯ ГЕНЕРАЛИЗОВАННАЯ ФОРМА МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ
 - А. Менингит
 - Б. Менингоэнцефалит
 - В. Менингококкемия острая
 - Г. Менингококкемия хроническая
7. ВЕДУЩЕЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗВЕНО РАЗВИТИЯ СИНДРОМА УОТЕРХАУСА – ФРИДЕРИКСЕНА
 - А. Поражение почек
 - Б. Острая печеночная недостаточность
 - В. Снижение ОЦК
 - Г. Кровоизлияние в надпочечники
 - Д. Отек/набухание головного мозга
8. КАРТИНА КРОВИ ПРИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ ХАРАКТЕРИЗУЕТСЯ:
 - А. Нейтрофильным лейкоцитозом
 - Б. Тромбоцитозом
 - В. Лейкопенией
 - Г. Палочкоядерным сдвигом влево
 - Д. Увеличением СОЭ
9. НАИБОЛЕЕ ЧАСТЫЙ ВОЗБУДИТЕЛЬ БАКТЕРИАЛЬНОГО (СЕПТИЧЕСКОГО) ЭНДОКАРДИТА
 - А. Патогенные палочки (эшерихии, синегнойная палочка, клебсиелла)
 - Б. Стафилококк
 - В. Условно-патогенные бактерии
 - Г. Патогенные грибы
 - Д. Зеленящий стрептококк
10. ПРИ СЕПТИЧЕСКОМ ЭНДОКАРДИТЕ НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ПОРАЖАЮТСЯ КЛАПАНЫ СЕРДЦА
 - А. Митральный
 - Б. Аортальный
 - В. Трикуспидальный
 - Г. Легочный

11. ХАРАКТЕРНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ СЕПСИСА:
А. Лихорадка неправильного типа
Б. Ознобы, поты
В. Гепатолиенальный синдром
Г. Выраженная интоксикация
Д. Полиаденопатия
12. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА СЕПСИСА СОПРОВОЖДАЕТСЯ ПОЯВЛЕНИЕМ:
А. Высыпаний на коже
Б. ДВС-синдром
В. Поражением органов пищеварения
Г. Деструктивной пневмонией
Д. Прогрессирующей анемией
- Ответы:** 1Г; 2А; 3Д; 4Г; 5Г; 6В; 7Г; 8А, В, Г, Д; 9Д; 10Б; 11А, Б, В, Г; 12А, Б, Г, Д.

Основные положения темы

1. Классификация сепсиса.
2. Факторы, способствующие развитию сепсиса.
3. Основные патогенетические механизмы формирования сепсиса.
4. Основные клинические проявления сепсиса в зависимости от этиологии патологического процесса и от входных ворот инфекции.
5. Основные клинические проявления сверхострого менингококкового сепсиса.
6. Диагностика сепсиса: клиническая, бактериологическая.
7. Неотложная помощь на догоспитальном этапе пациентам с менингококковой инфекцией.
8. Курация больных с лихорадкой.
9. Лечение больных с сепсисом.
10. Схемы антибактериальной терапии.
11. Сроки временной нетрудоспособности при сепсисе.

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудителями сепсиса могут являться бактерии, грибы, простейшие и вирусы. В 95% случаев это бактерии. Этиологическая структура возбудителей в конкретном лечебном учреждении во многом определяется составом пациентов, их возрастом, наличием сопутствующих заболеваний, особенно влияющих на систему иммунитета, частотой и характером используемых антибактериальных и дезинфицирующих средств (табл. 1).

Таблица 1

Классификация сепсиса в соответствии с Международной классификацией болезней, травм и причин смерти X пересмотра

Рубрика	Нозологическая форма
A 41.9	Септицемия неуточнённая
A 41.5	Септицемия, вызванная другими грамотрицательными микроорганизмами
A 41.8	Другая уточнённая септицемия
A 40	Стрептококковая септицемия
A 41.0	Септицемия, вызванная <i>S. aureus</i>
A 41.1	Септицемия другой стафилококковой этиологии
B 00.7	Диссеминированная герпетическая болезнь. Септицемия, вызванная вирусом простого герпеса
B 37.7	Кандидозная септицемия

На сегодняшний день грамположительный и грамотрицательный сепсис встречается с одинаковой частотой. Это обуславливается увеличением роли таких бактерий, как *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.* и *Enterococcus spp.* Инвазивность лечения и рост числа лиц со сниженной антиинфекционной защитой увеличили частоту инфекций, вызванных условно-патогенными микроорганизмами, в особенности *S. epidermidis*. Среди стафилококков, вызывающих сепсис, наблюдается неуклонное увеличение метициллинорезистентных штаммов.

Возросла частота сепсиса, вызываемого неферментирующими грамотрицательными бактериями (*Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter spp.*), а также *Klebsiella pneumoniae* и *Enterobacter*

cloacae. Как правило, эти микроорганизмы выступают в роли возбудителей госпитального сепсиса у пациентов отделений интенсивной терапии. Повышение их значимости в развитии тяжелых инфекций связано с увеличением числа больных, находящихся на длительной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и с излишне широким использованием в клинической практике цефалоспоринов III поколения и гентамицина. Большое значение приобретают и факторы патогенности самого возбудителя (табл. 2).

Таблица 2

Основные факторы патогенности микроорганизмов

Возбудители	Факторы патогенности
Грамположительные бактерии	Экзотоксины, суперантигены (токсин синдрома токсического шока, стрептококковый пирогенный экзотоксин), энтерокины, гемолизины, пептидогликаны, липотейхоевая кислота
Грамотрицательные бактерии	Липополисахарид-эндотоксин (липоид А), формилпептид, экзотоксины, протеазы, нейраминидазы
Грибы	Элементы клеточной стенки грибов

Увеличение продолжительности жизни лиц, перенесших критические состояния, популярность схем комбинированной антибиотикотерапии и новые препараты ультраширокого спектра действия обусловили появление прежде крайне редко встречавшихся микробов, таких как *Enterococcus faecium*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Flavobacterium spp.* Перестал быть исключением сепсис, вызываемый грибами (обычно рода *Candida*). Риск его возникновения существенно повышен у больных, находящихся на парентеральном питании, получающих стероиды, с тяжелой почечной дисфункцией, потребовавшей проведения экстракорпоральной детоксикации.

В инфекционной практике возбудителем сверхострого сепсиса является **менингококк** (*Neisseria meningitidis*) – вид грамотрицательных диплококков рода *Neisseria*. Основной фактор патогенности – капсула, защищающая менингококки от различных воздействий, в первую очередь от фагоцитоза. Антитела, образующиеся к полисахаридам капсулы, проявляют бактерицидные свойства.

Токсические проявления менингококковой инфекции обусловлены высокотоксичным эндотоксином.

Липополисахариды менингококков проявляют выраженное пирогенное действие, а также вызывают образование антител. Тяжесть заболевания определяется количеством эндотоксина в крови пациента. Эндотоксину принадлежит ведущая роль в патогенезе поражений сосудов и кровоизлияний во внутренние органы.

К другим факторам патогенности относится наличие пилей, белков наружной мембраны, гиалуронидазы и нейраминидазы. Пили являются фактором адгезии к слизистой оболочке носоглотки и, предположительно, к тканям мозговой оболочки. Менингококки выделяют IgA-протеазы, расщепляющие молекулы IgA в шарнирной области, что защищает бактерии от действия иммуноглобулинов.

Род *Staphylococcus* состоит из 3-х видов: *St. aureus*, *St. epidermidis* и *St. saprophyticus*. Представители двух последних видов относятся к коагулазоотрицательным стафилококкам, т. е. у них отсутствует один из факторов патогенности стафилококков. Патогенность стафилококков обуславливает присутствие одного или нескольких из 4 токсических компонентов клетки – экзотоксина, лейкоцидина, энтеротоксина и коагулазы. Действие их на клетки тканей и организм в целом весьма разрушительно: гемолиз эритроцитов, гибель лейкоцитов, некроз тканей, явления острого гастроэнтерита. Вид *St. aureus* в своём арсенале имеет все 4 фактора патогенности.

Род *Streptococcus* классифицируют по наличию специфических углеводов в клеточной стенке. Используют классификацию К. Брауна (1919), основанную на особенностях роста в агаре с кровью барана. Выделяют стрептококки: альфа (α) – образующие частичный гемолиз и позеленение среды; бета (β) – полностью гемолизирующие среду; гамма (γ) – вызывающие визуально невидимый гемолиз среды.

Streptococcus group A колонизируют кожу, слизистые оболочки. Основным адгезином является липотейхоевая кислота, покрывающая поверхностные фимбрии бактерий. Фимбриальный белок (белок М) – основной фактор вирулентности, типоспецифический антиген, препятствующий реализации фагоцитарных реакций. Он связывает фибриноген, фибрин, продукты его деградации. Белок М обладает свойствами суперантигена, вызывая поликлональную активацию лимфоцитов, образование антител с низким аффинитетом.

Фактором вирулентности является капсула, защищающая стрептококки от антимикробного потенциала фагоцитов, облегчающая адгезию к эпителию. Бактерии способны самостоятельно разрушать капсулу за счёт синтеза гиалуроновой кислоты. Гиалуронидаза участвует в разрушении соединительно-тканной стромы и, возможно, участвует в запуске аутоиммунных реакций. Третьим фактором, подавляющим активность фагоцитов, является пептидаза. Фермент расщепляет и инактивирует С5а-компонент комплемента, являющийся мощным хемоаттрактантом.

Несмотря на подавление активности фагоцитов, стрептококки инициируют выраженную воспалительную реакцию, во многом обусловленную секретией более 20 растворимых продуктов. Часть из них составляют ферменты: стрептолизины S, O, гиалуронидаза, ДНК-аза, НАД-аза, стрептокиназа, другую часть – эритрогенные токсины. Стрептолизин O чувствителен к кислороду, проявляет иммуногенные свойства, вызывает гемолиз эритроцитов в глубине кровяного агара. Стрептолизин S резистентен к O₂, не несёт антигенной нагрузки, вызывает поверхностный гемолиз на кровяных средах. Оба фермента разрушают не только эритроциты, но и фагоциты, поглотившие их.

Streptococcus group B. Значительная часть изолятов идентифицирована как *S. agalactiae*. Стрептококки этой группы разделяют на серовары Ia, Ib, Ic, II, III. Определённую роль играет полисахаридная капсула, снижающая эффективность фагоцитарных реакций. Как патогенетический фактор следует рассматривать нейраминидазу, модифицирующую мембрану клеток и облегчающую адгезию микроорганизмов.

Негемолитические (зеленящие) стрептококки, *S. pneumoniae* – не содержат группового антигена, серологически неоднородны. По антигенам капсульных полисахаридов выделяют 84 серовара. Основным фактором вирулентности является капсула, защищающая бактерии от фагоцитов, действия опсоинов. Некапсулированные штаммы практически авирулентны. Большую часть противопневмококковых антител составляют антитела к антигенам капсулы. Важное значение имеет тейхоевая кислота клеточной стенки, специфически взаимодействующая с С-реактивным белком. Следствием подобного реагирования являются активация комплементов, высвобождение медиаторов острой фазы воспаления. Их аккумуляция в ткани стимулирует миграцию полиморфноядерных фагоцитов.

Streptococcus group C, G встречаются часто. У человека наиболее распространены *S. equisimilis*, *S. dysgalactiae*, *S. zooepidermicus*, *S. equi* и недифференцированные виды, образующие крупные колонии. К этой группе относят изоляты *S. anginosus*, не проявляющие микроаэрофильных или анаэробных свойств. Основные факторы патогенности: гиалуронидаза, фибринолизины, стрептокиназа, стрептолизин О, эритрогенные токсины.

Streptococcus viridans (негемолитические стрептококки) составляют гетерогенную группу бактерий, дающих неполный гемолиз. Поскольку они вызывают позеленение кровяных сред, их также обозначают как зеленающие стрептококки.

Из рода *Enterococcus*, который относится к порядку лактобактерий, наибольшую важность для человека представляют два вида: *Enterococcus faecalis* и *Enterococcus faecium*. Энтерококки имеют несколько важных факторов вирулентности, в частности, фактор адгезии и антимикробную устойчивость. Склонность *E. faecalis* вызывать эндокардит может быть обусловлена наличием углеводов на поверхности бактерий, которые способствуют адгезии к сердечным клапанам.

Возбудители, вызывающие сепсис, ничем не отличаются от возбудителей, выделенных при других клинических формах болезни. Например, один и тот же штамм пневмококка может вызвать и легко протекающую пневмонию, и тяжелый сепсис. Один и тот же стафилококк у отдельных лиц может находиться на слизистых оболочках без развития какой-либо патологии (носительство), а у других вызвать сепсис с летальным исходом.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

На основании весьма демонстративных эпидемиологических исследований, законченных в 2003 г. в Европе (EPISEPSIS) и Австралии (ANZICS), эксперты пришли к заключению, что частота сепсиса по крайней мере в индустриальных странах составляет 50–100 случаев на 100 тыс. населения.

Летальность, связанная с сепсисом, за последние 50 лет снизилась лишь на 20% и к началу XXI в. составила около 40%.

Ворота инфекции при сепсисе весьма разнообразны. Место проникновения микроба и локализация первичного очага являются существенными критериями в клинической классификации сепсиса, позволяющими предположить этиологию патологического процесса (табл. 3).

**Предположительная этиология сепсиса
в зависимости от локализации первичного очага**

Локализация первичного очага	Наиболее вероятные возбудители
Кожа, подкожная клетчатка, мышцы	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus</i> spp., <i>Enterobacteriaceae</i>
Носо- и ротоглотка, придаточные пазухи	<i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Streptococcus</i> spp., <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Staphylococcus</i> spp.
Легкие (нозокомиальная пневмония, развившаяся вне ОРИТ)	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> (<i>Klebsiella</i> spp., <i>E. coli</i>), <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>
Легкие (нозокомиальная пневмония, развившаяся в ОРИТ)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Acinetobacter</i> spp.
Брюшная полость	<i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Bacteroides</i> spp., <i>Enterococcus</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp.
Почки	<i>Enterobacteriaceae</i> (<i>E.coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>Enterobacter</i> spp., <i>Proteus</i> spp.), <i>Enterococcus</i> spp.
После спленэктомии	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>
Внутривенный катетер	<i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Enterococcus</i> spp., <i>Candida</i> spp.

Возникновение сепсиса обусловлено не столько свойствами возбудителя, сколько состоянием макроорганизма, в частности его неспособностью к локализации возбудителя и недостаточностью различных факторов иммунитета. Нередко сепсис вызывают возбудители, которые длительное время находились на поверхности кожи и слизистых оболочек больного. Эпидемиологические особенности и пути передачи инфекции зависят от вида возбудителя. Например, во время эпидемической вспышки сальмонеллёза у небольшой части заболевших (менее 1%) заболевание может проявляться в виде сальмонеллёзного сепсиса.

Возбудители внутрибольничной инфекции могут передаваться через инфицированные руки медперсонала, перевязочный материал, инструменты, а также через воздух.

ПАТОГЕНЕЗ

Развитие органно-системных повреждений при сепсисе прежде всего связано с неконтролируемым распространением из первичного очага инфекционного воспаления провоспалительных медиаторов эндогенного происхождения с последующей активацией под их влиянием макрофагов, нейтрофилов, лимфоцитов в других органах и тканях с вторичным выделением аналогичных эндогенных субстанций, повреждением эндотелия и снижением органной перфузии и доставки кислорода.

Диссеминация микроорганизмов может вообще отсутствовать или быть кратковременной, трудноуловимой. Однако даже кратковременная бактериемия способна запускать выброс провоспалительных цитокинов на дистанции от очага. Экзо- и эндотоксины бактерий также могут активировать их гиперпродукцию из макрофагов, лимфоцитов, эндотелия.

Суммарные эффекты медиаторов формируют синдром системной воспалительной реакции. В его развитии можно выделить три основных этапа (рис. 1).

Этап 1. Локальная продукция цитокинов в ответ на действие микроорганизмов и других повреждающих агентов

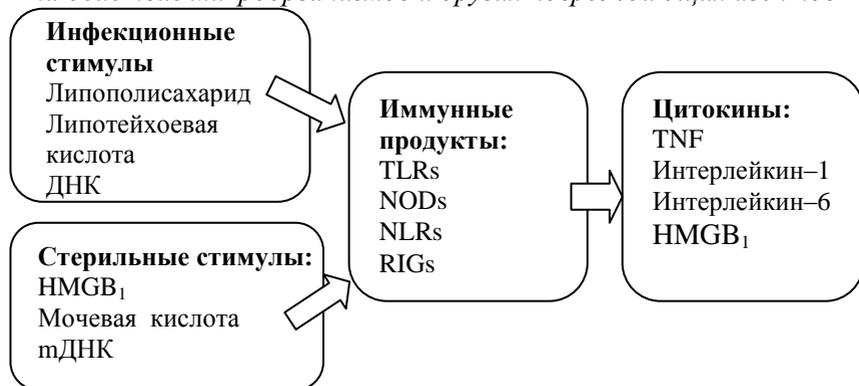


Рис. 1. Агенты, способные активировать иммунную систему и синтез цитокинов

Примечание: TLRs – толл-подобный рецептор; NODs – цитоплазматические клеточные «образ-распознающие» рецепторы; NLRs – NOD-подобные рецепторы; RIGs – внутриклеточные рецепторы опознавания паттерна, участвующие в распознавании вирусов; TNF – фактор некроза опухоли; HMGB₁ – негистоновый высококонсервативный хроматин-ассоциированный BOX₁-белок группы протеинов высокой мобильности; mДНК – матричная ДНК.

Особое место среди медиаторов воспаления занимает цитокиновая сеть, которая контролирует процессы реализации иммунной и воспалительной реактивности. Основными продуцентами цитокинов являются Т-клетки и активированные макрофаги, а также в той или иной степени другие виды лейкоцитов, эндотелиоциты посткапиллярных венул, тромбоциты и различные типы стромальных клеток. Цитокины вначале действуют в очаге воспаления и на территории реагирующих лимфоидных органов, выполняя в итоге ряд защитных функций, участвуя в процессах заживления ран и защиты клеток организма от патогенных микроорганизмов.

Этап 2. Выброс малого количества цитокинов в системный кровоток

Медиаторы в малом количестве способны активировать макрофаги, тромбоциты, выброс из эндотелия молекул адгезии, продукцию гормона роста. Развивающаяся острофазовая реакция контролируется провоспалительными медиаторами интерлейкинами (IL) (IL-1, IL-6, IL-8, TNF и др.) и их эндогенными антагонистами, такими как IL-4, IL-10, IL-13, растворимые рецепторы к TNF и др., получившими название противовоспалительных медиаторов. За счет поддержания баланса и контролируемых взаимоотношений между про- и противовоспалительными медиаторами в нормальных условиях создаются предпосылки для заживления ран, уничтожения патогенных микроорганизмов, поддержания гомеостаза.

К системным адаптационным изменениям при остром воспалении можно отнести стрессорную реактивность нейроэндокринной системы; лихорадку; выход нейтрофилов в циркуляцию из сосудистого и костномозгового депо; усиление лейкоцитопоза в костном мозге; гиперпродукцию белков острой фазы в печени; развитие генерализованных форм иммунного ответа.

Этап 3. Генерализация воспалительной реакции

При выраженном воспалении некоторые цитокины: TNF- α , IL-1, IL-6, IL-10, TGF- β , INF- γ (при вирусных инфекциях) – могут проникать в системную циркуляцию, накапливаться там в количествах, достаточных для реализации своих эффектов. В случае неспособности регулирующих систем к поддержанию гомеостаза деструктивные эффекты цитокинов и других медиаторов начинают доминировать, что приводит к нарушению проницаемости и функции эндотелия капилляров, запуску синдрома ДВС, формированию

отдаленных очагов системного воспаления, развитию моно- и полиорганной дисфункции. В качестве факторов системного повреждения могут выступать и любые нарушения гомеостаза, способные восприниматься иммунной системой как повреждающие или потенциально повреждающие. На этой стадии синдрома системной воспалительной реакции возможно условное выделение двух периодов.

Первый, начальный, – период гипервоспаления, характеризующийся выбросом сверхвысоких концентраций провоспалительных цитокинов, окиси азота (NO), что сопровождается развитием шока и ранним формированием синдрома полиорганной недостаточности (ПОН). Однако уже на данном этапе происходит компенсаторное выделение противовоспалительных цитокинов, скорость их секреции, концентрация в крови и тканях постепенно нарастает с параллельным снижением содержания медиаторов воспаления. Развивается компенсаторный противовоспалительный ответ, сочетающийся со снижением функциональной активности иммунокомпетентных клеток – период «иммунного паралича». У некоторых больных в силу генетической детерминации или измененной под действием факторов внешней среды реактивности сразу происходит формирование устойчивой противовоспалительной реакции.

Грамположительные микроорганизмы не содержат в своей клеточной оболочке эндотоксин и вызывают септические реакции через другие механизмы. Запускающими септический ответ факторами могут являться компоненты клеточной стенки, такие как пептидогликан и тейхоевая кислота, стафилококковый протеин А и стрептококковый протеин М, расположенные на поверхности клеток, гликокаликс, экзотоксины. В этой связи комплекс реакций в ответ на инвазию грамположительными микроорганизмами является более сложным.

Ключевым провоспалительным медиатором является TNF. Стержневая роль TNF в развитии сепсиса связана с биологическими эффектами данного медиатора: повышение прокоагулянтных свойств эндотелия, активация адгезии нейтрофилов, индукция других цитокинов, стимуляция катаболизма, лихорадки и синтеза «острофазных» белков. Генерализация повреждающих эффектов опосредована широкой распространенностью рецепторов к TNF и способностью других цитокинов осуществлять его либерацию. С практической точки зрения, чрезвычайно важно, что скорость реак-

ций септического каскада резко возрастает в условиях гипоксии из-за экспрессии цитокиновых рецепторов на поверхности клеток.

В генезе острой сосудистой недостаточности, лежащей в основе септического шокового синдрома, ведущая роль отводится NO, концентрация которой увеличивается в десятки раз в результате стимуляции макрофагов TNF, IL-1, IFN. В дальнейшем секреция осуществляется и клетками гладкой мускулатуры сосудов, а сами моноциты активируются под действием NO. В нормальных условиях NO выполняет роль нейротрансмиттера, участвует в вазорегуляции, фагоцитозе. Характерно, что нарушения микроциркуляции при сепсисе носят неоднородный характер: зоны дилатации сочетаются с участками вазоконстрикции.

В результате дисфункции печени, почек, кишечника появляются новые факторы повреждающего воздействия. В роли таковых выступают промежуточные и конечные продукты нормального обмена в высоких концентрациях (лактат, мочевины, креатинин, билирубин); накопленные в патологических концентрациях компоненты и эффекторы регуляторных систем (калликреин-кининовой, свертывающей, фибринолитической, перекисного окисления липидов, нейромедиаторов); продукты извращенного обмена (альдегиды, кетоны, высшие спирты), вещества кишечного происхождения типа индола, скатола, пурресцина.

Ворота инфекции при сепсисе весьма разнообразны. Место проникновения микроба и локализация первичного очага является одним из существенных критериев в клинической классификации сепсиса. В зависимости от ворот инфекции различают сепсис:

- чрескожный;
- акушерско-гинекологический;
тонзиллярный и одонтогенный;
- отогенный;
- вследствие хирургических вмешательств и диагностических манипуляций;
- криптогенный.

Для развития сепсиса необходимы следующие условия:

- наличие первичного септического очага, который связан (постоянно или периодически) с кровеносным или лимфатическим сосудом;
- постоянное или периодическое (многократное) проникновение возбудителя из первичного очага в кровь;

- гематогенная диссеминация инфекции и формирование вторичных септических очагов (метастазов), из которых возбудитель также периодически поступает в кровь;
- ациклическое течение, обусловленное неспособностью организма к локализации инфекции в очагах воспаления и к эффективным иммунным реакциям.

Только при наличии всех этих проявлений можно говорить о сепсисе. Развитию сепсиса способствуют различные факторы, угнетающие иммуногенез. Это, прежде всего, наличие каких-либо заболеваний (гематологических, онкологических, диабета, рахита, травм, ВИЧ-инфекции, врожденных дефектов иммунной системы и др.). К ним могут относиться и некоторые терапевтические мероприятия, например, длительное применение иммунодепрессивных препаратов, цитостатиков, кортикостероидных препаратов, рентгенотерапия и др.

Вторичные очаги (метастазы) могут проявляться в виде крупных абсцессов, гнойников, гнойного менингита, эмпиемы, артрита и т. д. (септикопиемия). В других же случаях крупные, доступные клиническому выявлению гнойники отсутствуют и метастазы представлены в виде мелких гематогенно обусловленных очажков во многих органах (септицемия). Патогенетических различий между этими формами нет, но дифференцировка их важна для диагностики (вторичный очаг иногда принимают за основное заболевание) и организации терапии (необходимость хирургической санации гнойных очагов).

Появление метастазов зависит от локализации первичного очага. Например, при инфекции с первичным очагом на клапанах левого сердца нередко метастазы в мозг и почки; при локализации очагов в других местах инфицированные тромбы чаще всего образуют мелкие инфаркты и метастазы в легких. При отсутствии тромбоэмболического процесса возбудитель может заноситься в любые органы и ткани (кости, суставы, серозные полости и др.). Метастазы в кожу и слизистые оболочки нередко сопровождаются геморрагиями.

Кровоизлияния в надпочечники обуславливают развитие острой надпочечниковой недостаточности (синдром Уотерхауса – Фридериксена). Тяжесть заболевания нередко обусловлена развитием септического шока (инфекционно-, эндотоксического) при инфицировании грамотрицательными бактериями и стафилококками.

В начальной (гиперкинетической) фазе шока снижается периферическое сопротивление при нормальном или даже несколько увеличенном сердечном выбросе. Артериальное и венозное давление резко падают. Во второй (гипокинетической) фазе уменьшается периферическое сопротивление, сердечный выброс, а также содержание кининов в крови при высоком уровне катехоламинов. В терминальной фазе нарастает сердечная недостаточность, связанная с гипоксией, ацидозом и нарушением водно-электролитного баланса.

Септический шок сопровождается нарушением функции легких, печени и почек, изменением свертывающей системы крови, которые приводят к развитию тромбогеморрагического синдрома (синдром Мачабели), развивающегося во всех случаях сепсиса. Он обусловлен универсальным и неспецифическим свойством крови, лимфы, тканевой жидкости, клеточных и межклеточных структур обратимо и необратимо сгущаться вследствие активации их способности к коагуляции и в результате ретракции расслаиваться на компоненты различного агрегатного состояния (Мачабели М. С., Бочоришвили В. Г., 1989).

В своем развитии тромбогеморрагический синдром проходит 4 стадии:

- **I стадия** – гиперкоагуляции – начинается в клетках тканей пораженного органа, из них высвобождаются коагуляционно активные вещества, активация коагуляции распространяется на кровь. Эта стадия кратковременная.
- **II стадия** нарастающей коагулопатии потребления и постоянной фибринолитической активности характеризуется снижением числа тромбоцитов, уровня фибриногена. Это стадия начинающегося и нарастающего ДВС (диссеминированное внутрисосудистое свертывание) (неполный синдром ДВС).
- **III стадия** – дефибриногенации и тотального, но не постоянного фибринолиза (дефибриногенационно-фибринолитическая) соответствует полному синдрому ДВС.
- **IV стадия** – восстановительная, или стадия остаточных тромбозов и окклюзии.

Этот синдром развивается не только при сепсисе, но и при других инфекционных болезнях (геморрагические лихорадки, лептоспироз и др.). На течение сепсиса определенное влияние оказывает вид возбудителя, особенно при современных методах лечения.

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ

При вскрытии умерших от септицемии септический очаг, как правило, отсутствует или выражен слабо. Кожа и склеры нередко желтушны, отчётливо представлены признаки геморрагического синдрома в виде петехиальной сыпи на коже, кровоизлияний в серозных и слизистых оболочках, во внутренних органах.

Характерна гиперплазия лимфатической и кроветворной тканей. В связи с этим резко увеличивается селезёнка, которая даёт обильный соскоб пульпы (септическая селезёнка), и лимфатические узлы. В ткани селезёнки и лимфатических узлов находят не только пролиферацию ретикулярных клеток, но и скопление зрелых и незрелых форм гемопоэза. В костном мозге плоских и диафизах трубчатых костей отмечается усиленное кроветворение с образованием большого числа юных форм, появляются также очаги внекостно-мозгового кроветворения.

В паренхиматозных органах развивается интерстициальное воспаление. Строма этих органов отёчна и инфильтрирована лейкоцитами, лимфоцитами и гистиоцитами. Для септицемии весьма характерны повышение сосудисто-тканевой проницаемости, развитие фибриноидных изменений стенок сосудов, с чем в значительной мере связаны проявления геморрагического синдрома.

При септикопиемии ведущими являются гнойные процессы в воротах инфекции и метастазирование гноя с образованием гнойников во многих органах и тканях.

При вскрытии умерших от септикопиемии, как правило, находят септический очаг, обычно расположенный в воротах инфекции, с гнойным лимфаденитом и лимфангитом, причём ткань лимфатического узла нередко подвергается гнойному расплавлению. В области септического очага обнаруживается также гнойный тромбоз флебит, который является источником тромбобактериальной эмболии. В связи с тем, что источники тромбобактериальной эмболии чаще возникают в венах большого круга кровообращения, первые метастатические гнойники появляются в лёгких, затем в печени, почках, костном мозге, синовиальных оболочках, клапанах сердца. Гнойники могут распространяться на соседние ткани.

Патологическая анатомия септического эндокардита представлена преимущественными изменениями в сердце, сосудах, селезёнке и почках, причём эти изменения сочетаются с тромбозами, инфарктами и множественными геморрагиями. Основные измене-

ния касаются клапанов сердца. В 50% случаев сочетанно поражаются митральный и аортальный, в 25–30% – аортальный, в 10–15% – митральный, в 5% – прочие клапаны сердца. Как на склерозированных, так и на несклерозированных клапанах развивается полипозно-язвенный эндокардит. Разрастающаяся грануляционная ткань при созревании деформирует створки клапанов, что ведёт к формированию порока сердца. В миокарде отмечается гипертрофия мышечных волокон, выраженная больше в стенках той или иной полости сердца в зависимости от характера порока.

КЛАССИФИКАЦИЯ

В настоящее время наиболее распространенной в мировой практике, а также широко обсуждаемой среди Российских врачей является классификация, принятая в 1991 году в США на Согласительной конференции обществ пульмонологов и реаниматологов (табл. 4). В соответствии с решениями этой конференции предлагается использовать следующие, явно определенные в клинической практике понятия:

1. **Инфекция** – клиничко-микробиологический феномен, характеризующийся местной воспалительной реакцией в ответ на присутствие микроорганизмов или на повреждение микроорганизмами до того здоровых тканей.
2. **Бактериемия** – присутствие живых микроорганизмов в крови.
3. **Системная воспалительная реакция** – универсальная реакция, проявляющаяся (развивающаяся) в ответ на различные экстремальные воздействия: травма, особенно поли-травма, тяжелые заболевания, панкреатит, перитонит и т. д.

Синдром системного воспалительного ответа (минимум два из указанных состояний)

(Crit. Care Med. – 1992. – June; 20 (6). – P. 864–874)

1. ЧСС – более 90 ударов в минуту.
2. Тахипноэ – более 20 дыханий в минуту или PaCO_2 менее 32 mm Hg.
3. Лейкоцитоз крови более $12,0 \times 10^9/\text{л}$, или лейкопения менее $4,0 \times 10^9/\text{л}$, или более 10% палочкоядерных нейтрофилов
4. Температура тела выше 38°C или ниже 36°C.

Синдром системного воспалительного ответа у детей

(Pediatr. Crit. Care Med. – 2005. – Jan; 6 (1). P. 2–8)

1. ЧСС более 2 SD возрастной нормы или у детей раннего возраста брадикардия менее десятого перцентиля от возрастной нормы.
2. Температура тела, измеренная орально, ректально, через катетер Foley или центральный венозный катетер, выше 38,5°C или ниже 36°C.
3. Тахипноэ более 2 SD выше возрастной нормы, или необходимость механической вентиляции, не связанная с нейромышечными заболеваниями или с использованием анестезии
4. Лейкоцитоз или лейкопения, не связанные с химиотерапией, или более 10% палочкоядерных нейтрофилов

При отсутствии явного инфекционного процесса, наличия двух или более критериев ССВО рекомендовано диагностировать синдром системного воспалительного ответа, а при сочетании ССВО с органичными дисфункциями – **тяжелый синдром системного воспалительного ответа**. Оценка производится по наличию или отсутствию кардиоваскулярных, респираторных, неврологических, почечных, печеночных и гематологических дисфункций.

Кардиоваскулярные дисфункции

(после инфузии как минимум 40 мл/кг)

(Pediatr. Crit. Care Med. – 2005. – Jan; 6 (1). – P. 2–8)

Артериальная гипотензия – снижение систолического давления менее 2SD, необходимость использования или вазопрессоров, или 2 критерия:

- необъяснимый метаболический ацидоз с дефицитом оснований более 5 mEq/L;
- лактат-ацидоз: уровень сывороточного лактата выше двух норм;
- олигоурия (менее 0,5 мл/кг/ч);
- симптом «белого пятна» (пятно, появляющееся при надавливании пальцем на кожу над III–IV плюсневыми костями лежащего на спине пациента) – более 5 секунд;
- разница между центральной и периферической температурой более 3°C

Респираторные дисфункции

(при отсутствии заболеваний сердца с цианозом или диагностированных хронических заболеваний легких)
(Pediatr. Crit. Care Med. – 2005. – Jan; 6 (1). – P. 2–8)

- острое повреждение легких ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$), или
- гиперкапническая дыхательная недостаточность ($\text{PaCO}_2 > 20$ мм рт. ст.), или
- потребность в кислороде более чем $\text{FiO}_2 0,5$ для поддержания $\text{SatO}_2 \geq 92\%$

Неврологические дисфункции

(Pediatr. Crit. Care Med. – 2005. – Jan; 6 (1). – P. 2–8)

Шкала комы Глазко ≤ 11 или изменения сознания со снижением на 3 и более пунктов по данной шкале у пациентов с развивающимся торможением

Почечные дисфункции

(Pediatr. Crit. Care Med. – 2005. – Jan; 6 (1). – P. 2–8)

Повышение уровня сывороточного креатинина ≥ 2 раза от возрастной нормы или двухкратное его повышение от базовых значений у пациентов с хронической почечной недостаточностью

Печеночные дисфункции (для детей старше 1 месяца)

- уровень общего сывороточного билирубина ≥ 4 mg/dl, или
- содержание аланинаминотрансферазы ≥ 2 норм

Гематологические дисфункции

(Pediatr. Crit. Care Med. – 2005. – Jan; 6 (1). – P. 2–8)

- число тромбоцитов $< 80 \times 10^9/\text{л}$, или падение числа тромбоцитов на 50% и более от максимальных значений у пациентов с хронической тромбоцитопенией, или
- международное нормализованное отношение > 2 ;
- ДВС-синдром

1. ***Sepsis*** – системный ответ на инфекцию, характеризующийся симптомами системной воспалительной реакции, на фоне явного местного инфекционного процесса.

Определение

(Pediatr. Crit. Care Med. – 2005. – Jan; 6 (1). – P. 2–8)

Sepsis – это системный воспалительный ответ на предполагаемую либо подтвержденную инфекцию (культуральными, микроскопическими или ПЦР-методиками) или клинический синдром, патогномичный для инфекции

2. ***Тяжелый sepsis*** (сепсис-синдром) – развитие признаков несостоятельности (недостаточности) на фоне клинических признаков системной воспалительной реакции и инфекционного процесса.

Определение

(Pediatr. Crit. Care Med. – 2005. – Jan; 6 (1). – P. 2–8)

Тяжелый sepsis определяется как сепсис с органными дисфункциями, вызванными гипоперфузией, и/или с повышением уровня сывороточного лактата более 4 ммоль/л, другие проявления включают олигоурию (менее 0,5 мл/кг/ч) и нарушение сознания

3. ***Септический шок*** – крайняя форма проявления генерализации воспалительной реакции, проявляющаяся в нестабильности гемодинамики, несмотря на проводимую интенсивную терапию.

Определение

(Pediatr. Crit. Care Med. – 2005. – Jan; 6 (1). – P. 2–8)

Септический шок – сепсис в сочетании с гипотензией после агрессивного восполнения жидкости (40 мл/кг кристаллоидов)

Последние рекомендации по диагностике сепсиса, тяжелого сепсиса и септического шока были опубликованы в 2013 году Международной организацией «Движение за выживание при сепсисе» (2012).

Согласно представленным рекомендациям, сепсис определяется как присутствие (вероятное или документированное) инфекционного процесса с системными проявлениями инфекции; тяжелый сепсис – как сепсис в сочетании с органными дисфункциями или тканевой гипоперфузией, септический шок – как тяжелый сепсис в сочетании в артериальной гипотензией, рефрактерной к массивной инфузионной терапии.

СИМПТОМЫ И ТЕЧЕНИЕ

Инкубационный период сепсиса продолжается от нескольких часов до нескольких дней. При эндогенной инфекции длительность инкубационного периода определить трудно.

По клиническому течению различают:

1. Острейший (молниеносный) сепсис, протекающий бурно с развитием септического шока и приводящий к летальному исходу в течение 1–2 дней.
2. Острый сепсис, который продолжается до 4 недель.
3. Подострый сепсис, длящийся до 3–4 месяцев.
4. Рецидивирующий сепсис, протекающий в виде обострений и ремиссий, который длится до 6 месяцев.
5. Хронический сепсис может продолжаться до года и более.

Диагностические критерии сепсиса для взрослых пациентов (общие симптомы)

(Crit. Care Med. – 2013. – Vol. 41. – P. 580–637)

Подтвержденная или предполагаемая инфекция в сочетании с общими симптомами:

- гипертермия (выше 38,3°C);
- гипотермия (ниже 36,6°C);
- тахикардия (более 2 SD);
- тахипноэ;
- нарушение сознания;
- ретенция жидкости (более 20 мл/кг)
- гипергликемия (более 7,7 ммоль/л)

Клинические признаки сепсиса общеизвестны, часть их использована в определении синдрома системной воспалительной реакции. **Лихорадка** является главным диагностическим признаком сепсиса. Ее возникновение связывают с повышенным уровнем IL-1 и простагландина E₂.

Лихорадка чаще бывает интермиттирующего типа с резко выраженным ознобом (в момент прорыва возбудителя в кровь), сменяющимся чувством жара и резкой потливостью.

Реже встречается лихорадка постоянного типа, которая держится на высоких цифрах. Состояние больного быстро становится тяжелым. Гипотермия, иногда наблюдающаяся у больных сепсисом в острой фазе заболевания, является неблагоприятным признаком, свидетельствующим либо о нарушении терморегуляции у пожилых пациентов, либо о грубых микроциркуляторных нарушениях.

Пульс частый, лабильный, наблюдается одышка, не связанная с поражением органов дыхания.

Диагностические критерии сепсиса у взрослых
(симптомы воспаления, гемодинамические нарушения,
органные дисфункции)

(Crit. Care Med. – 2013. – Vol. 41. – P. 580–637)

Симптомы воспаления:

- лейкоцитоз или лейкопения ($<4,0 \times 10^9/\text{л}$);
- левый сдвиг ($>10\%$ незрелых форм);
- повышение уровня С-реактивного белка и прокальцитонина (>2 SD).

Гемодинамические показатели:

- артериальная гипотензия (<2 SD).

Органные дисфункции:

- артериальная гипоксемия ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$);
- олигоурия;
- повышение уровня креатинина ($>44,2$ мкмоль/л);
- гемокоагуляционные расстройства (международное нормализованное отношение $>1,5$, активированное частичное тромбопластиновое время > 60 с);
- парез кишечника;
- тромбоцитопения ($<100,0 \times 10^9/\text{л}$);
- гипербилирубинемия (>70 мкмоль/л)

Одним из важных клинических признаков сепсиса является **полиорганный характер поражений**, которые в литературе обозначаются термином «синдром полиорганных поражений» или «синдром полиорганной недостаточности». В него включаются кардиоваскулярные, респираторные, неврологические, почечные, печеночные и гематологические дисфункции.

У больных сепсисом поражение **дыхательной системы** является практически обязательным и может широко варьировать от одышки, приводящей к респираторному алкалозу и усталости дыхательных мышц, до тяжелых нарушений газо- и негазообменных функций легких в виде респираторного дистресс-синдрома.

Диагностические критерии сепсиса у детей

(Crit. Care Med. – 2013. – Vol. 41. – P. 580–637)

Наличие инфекционного процесса с системными проявлениями воспаления в сочетании с:

- гипер- или гипотермией,
 - тахикардией
- + не менее одного из проявлений органных дисфункций:
- нарушение сознания,
 - гипоксемия,
 - повышение уровня сывороточного лактата,
 - переменный пульс

Гемодинамические нарушения у больных сепсисом переменны. Общеизвестная концепция о фазности гемодинамических изменений с переходом гипердинамической фазы, характерной для начала заболевания, в гиподинамическую, свойственную более поздней стадии, претерпела значительные изменения. Пульс учащается до 120–150 уд./мин. Артериальное давление (АД) снижается, границы сердца расширены, тоны приглушены. При поражении клапанов сердца выслушиваются органические шумы.

Другими признаками органных нарушений могут быть **снижение темпа диуреза** или появление азотемии при присоединении почечной недостаточности, повышение уровня билирубина и гипертрансфераземия при печеночной недостаточности.

Снижение количества тромбоцитов в периферической крови – ранний и неблагоприятный прогностический признак поражения эндотелия и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, указывающего на развитие сепсиса и нуждающегося в коррекции только в стадии декомпенсации. Свертываемость крови и протромбиновый индекс понижены (до 50–70%), как и содержание кальция и хлоридов в крови.

Нарушения **функции центральной нервной системы** могут проявляться расстройствами поведения и сознания, которые в этой ситуации необходимо дифференцировать от бактериальных нейроинфекций. Кратковременное возбуждение в начале болезни быстро сменяется заторможенностью.

Необходимо отметить важность обследования **кожных покровов** и слизистых оболочек. Кожа имеет бледновато-субиктеричный цвет. Вследствие развития тромбгеморрагического синдрома и септических заносов на коже появляется экзантема в виде пустул, пузырьков, мелких и более крупных кровоизлияний. Геморрагии могут иметь место также в конъюнктиве склер и слизистой оболочке полости рта. Так, для сепсиса, вызванного стафилококком, характерна геморрагическая сыпь с некрозами на дистальных отделах конечностей; пневмококком – мелкоточечная сыпь на поверхности грудной клетки. Менингококковая инфекция, протекающая в форме менингококкемии, манифестирует полиморфной геморрагической сыпью на туловище, лице, конечностях.

Меняются и данные лабораторных исследований. Так, прогрессирует анемия (за счет гемолиза и угнетения кроветворения). Число лейкоцитов часто повышается до $12-20 \times 10^9/\text{л}$, однако в тяжелых случаях вследствие резкого угнетения кроветворных органов может наблюдаться и лейкопения. Характерен нейтрофилез со сдвигом ядерной формулы влево (до юных и миелоцитов); СОЭ значительно повышена (до 30–60 мм/ч и более).

Отмечается повышенное содержание билирубина (до 35–85 мкмоль/л) и остаточного азота в крови. Концентрация общего белка снижена, особенно за счет альбуминов, уровень глобулинов (альфа- и гаммаглобулины) повышен.

В моче выявляется белок, лейкоциты, эритроциты, цилиндры, содержание хлоридов понижено, мочевины и мочевой кислоты – повышено.

Этиология сепсиса отражается на клинической симптоматике.

Менингококковый сверхострый сепсис отличается бурным началом с очень выраженным токсикозом, который в течение нескольких часов может привести к развитию шока. Характерны прогрессирующая загруженность, быстро наступающая потеря сознания. Наблюдается потрясающий озноб, повышение температуры тела до 40–41°C через несколько часов (в пределах 6–12 часов) сменяется появлением обильной геморрагической сыпи с некротическими элементами и одновременным падением температуры тела до нормы; снижается АД, появляются тахикардия, одышка, на коже – большие синеватые пятна, напоминающие трупные. Двигательное возбуждение, судороги сменяются комой.

Геморрагические высыпания свидетельствуют о тяжелом ДВС-синдроме; они захватывают не только кожу, но и подкожную клетчатку, поэтому развивающийся на их месте некроз может оказаться достаточно глубоким. Тяжелый микротромботический процесс способствует быстрому образованию глубоких пролежней; он же лежит в основе клинической картины гломерулонефрита (вплоть до развития анурии) и гепатита (умеренный подъем уровня билирубина, гипертрансаминаземия на фоне увеличения печени).

Тяжелое осложнение менингококкового сепсиса – кровоизлияние в оба надпочечника (вследствие ДВС-синдрома), обуславливающее клиническую картину шока. На фоне улучшения состояния больного и нормализации температуры тела менингококковый сепсис может осложняться симметричной гангреной (сухой или влажной) пальцев ног, а при недостаточно активной терапии ДВС-синдрома – и более обширной гангреной, требующей ампутации конечностей. В гемограмме часто определяется гиперлейкоцитоз при палочкоядерном сдвиге до 20–40%.

Наблюдаются снижение сократимости миокарда и сердечного индекса, повышение активности креатининфосфокиназы в сыворотке крови. Часто развиваются метаболический ацидоз, электролитные нарушения, олигурия и лейкопения, в крови снижается содержание факторов свертывания.

Клиническое улучшение и динамика картины крови могут не совпадать: лейкоцитоз и палочкоядерный сдвиг порой сохраняются на фоне нормальной температуры тела, которая под влиянием мощной антибактериальной терапии снижается в течение нескольких дней, а множественная органная патология и глубокие некрозы остаются на несколько недель. Наряду с высоким лейкоцитозом

встречается и тромбоцитоз (иногда до 1 млн и более тромбоцитов в 1 мкл крови), в частности за счет активации колониестимулирующих факторов гемопоэза под влиянием интерлейкина–I, продуцируемого макрофагами, перерабатывающими антигенвозбудителя.

С повышением уровня интерлейкина–I (как эндогенного пирогена) связаны лихорадка, нейтрофилез, пролиферация Т-хелперов, выработка антител.

Несмотря на интенсивную терапию, 50–60% больных умирают от сердечной и дыхательной недостаточности. У выживших остаются обширные дефекты кожи, для закрытия которых нужны пластические операции. При гангрене может потребоваться ампутация конечности.

Пневмококковый сепсис характеризуется обычным для сепсиса началом: потрясающим ознобом, подъемом температуры тела до 39–40°C. Однако в этих случаях возникает выраженная интоксикация с адинамией, но без потери сознания и шока. Больные односложно отвечают на вопросы, быстро истощаются. Высыпания на коже, миалгии, флегмоны и другие проявления септикопиемии пневмококковому сепсису не свойственны. Показательно отсутствие выраженной органной патологии на фоне крайне тяжелого общего состояния.

Отличительной особенностью заболевания нередко является сохранение небольшого процента эозинофилов в крови, тогда как другим видам бактериального сепсиса свойственна анэозинофилия. Лейкоцитоз при пневмококковом сепсисе умеренный, но палочкоядерный сдвиг может быть выраженным. Геморрагический синдром обычно отсутствует. Течение пневмококкового сепсиса не столь бурное, как менингококкового (могут иметь место исключения!), но улучшение состояния под влиянием антибактериальной терапии также наступает не столь быстро, как при менингококковом сепсисе.

Первыми признаками адекватности лечения оказываются уменьшение слабости, исчезновение ознобов, появление аппетита, хотя температура тела еще на протяжении нескольких дней может оставаться повышенной, лишь обнаруживая тенденцию к снижению. Недооценка субъективного показателя улучшения весьма опасна, так как отсутствие лабораторных признаков улучшения на фоне сохраняющейся фебрильной температуры тела может создать

ошибочное представление о неэффективности антибактериальной терапии, в то время как именно пенициллин (а не антибиотики широкого спектра действия) показан при пневмококковом сепсисе на протяжении всего заболевания, продолжающегося много недель, а иногда и месяцев (например, при инфицированном тромбе в крупном сосуде).

Особенностью пневмококкового сепсиса является малая выраженность или полное отсутствие ярких органных проявлений болезни, хотя этот вид сепсиса, как и другие, может осложниться иммунокомплексным синдромом того или иного характера.

Острейший (молниеносный) стафилококковый сепсис наблюдается редко, но протекает исключительно тяжело, с потрясающим ознобом, высокой лихорадкой, тяжелой интоксикацией, цианозом, быстрым падением АД и может привести к смерти больного в течение 1–2 дней. Метастазов при этой форме не обнаруживается. Чаще стафилококковый сепсис протекает в острой форме. Воротами инфекции служат поражения кожи и подкожной клетчатки (фурункул, карбункул, пустула, импетиго, панариций) или слизистых оболочек ротоглотки, респираторного тракта и мочевых путей. Температурная кривая – гектического, неправильного, реже постоянного типа. На коже отмечаются гемorragии, ломкость сосудов повышена, может наблюдаться гнойничковая сыпь. Появляются кровоизлияния в слизистые оболочки. Рано увеличиваются печень и селезенка. Часто выявляются многочисленные гнойные метастазы (в почках, эндокарде, в мышцах), остеомиелиты, панариции, артриты. Стафилококковый гной густой, гомогенный, желтоватого цвета. В крови лейкоцитоз ($15\text{--}20 \times 10^9/\text{л}$) со сдвигом формулы влево, СОЭ повышена. Стафилококковый сепсис может принимать рецидивирующее течение, когда лихорадка и обострения (что связано с формированием новых очагов) сменяются ремиссиями. Эта картина наблюдается до полугода и больше. Хронический стафилококковый сепсис может длиться несколько лет, сопровождается множественными метастазами и приводит к амилоидозу внутренних органов.

При сепсисе, обусловленном *Pseudomonas aeruginosa* (синегнойная палочка), на первый план выступают признаки общей интоксикации, хотя развивается он как осложнение локализованной инфекции (раны, ожоги и др.). При этом часто отделяемое из ран окрашивает повязки в сине-зеленый цвет, такого же цвета могут

быть фибринозные налеты на раневой поверхности. Обильное жидкое отделяемое имеет гнилостный запах. Сепсис чаще развивается при ожогах III и IV степени, после флегмон, перитонитов и др. Лихорадка и другие проявления общей интоксикации резко выражены и быстро нарастают. Вторичные очаги (метастазы) могут локализоваться в легких, суставах, мочеполовых органах.

Анаэробный сепсис чаще начинается с локальных поражений в области головы и шеи (язвенно-некротический гингивит, поражение миндалин, глотки, синуситы, отиты, остеомиелиты), а также после операций на органах брюшной полости. Сепсис начинается бурно, протекает тяжело. Температура тела достигает 40°C и выше, температурная кривая чаще гектической. Может развиваться септический шок. Для вторичных очагов характерно быстрое абсцедирование. Развиваются абсцессы мозга (85% всех абсцессов связано с анаэробной инфекцией), абсцесс печени, легких. Чаще это связано с инфекцией *B. fragilis*. Этот микроорганизм обладает уникальной среди анаэробов способностью вызывать абсцедирование без участия других микробов. Это связано с наличием особого капсульного полисахарида.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ СЕПСИСА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ

При ВИЧ-инфекции возможно возникновение сепсиса на разных стадиях. Острая стадия (2Б, 2В) дебютирует клиникой бактериального сепсиса у 3% пациентов, относящихся к инъекционным наркопотребителям. Диагноз подтверждается выделением *Staphylococcus aureus* из крови. Болезнь протекает от 1,5 до 2 месяцев.

В 4 стадии ВИЧ-инфекции септический процесс развивается достаточно часто – от 25 до 70% случаев. В качестве возбудителя в основном фигурируют условно-патогенные микроорганизмы, обычно не являющиеся причиной патологических процессов. Возбудителями сепсиса у ВИЧ-инфицированных также могут быть микроорганизмы, характеризующиеся длительной персистенцией в организме (табл. 4).

Бактериemia нередко встречается у больных ВИЧ-инфекцией, возбудителями ее являются как аэробы, так и анаэробы. Анаэробы вызывают бактериemia в случае повреждения слизистых оболочек, при инфекционных или хирургических заболеваниях желудочно-

кишечного тракта, полости рта, женских половых путей, при зубо-врачебных процедурах, опухолях, при инфицировании пролежней.

Таблица 4

Микроорганизмы, возбудители оппортунистических инфекций, вызывающие сепсис у ВИЧ-инфицированных

Простейшие, гельминты	Вирусы	Грибы	Бактерии
Криптоспоридия <i>Cryptosporidium</i>	Цитомегаловирус <i>Cytomegalovirus</i>	Криптококк <i>Cryptococcus neoformans</i>	<i>Haemophilus</i>
Пневмоциста <i>Pneumocistis carinii</i>	Корь <i>Measles</i>	Аспергилла <i>Aspergillus fumigatus</i>	Листерии <i>Listeria</i>
Токсоплазма <i>Toxoplasma gondii</i>	Синцитиальный вирус <i>Syncytial virus</i>	Нокардия <i>Nocardia</i>	Микобактерии <i>Micobacterium avim intracellulare</i>
Изоспоридия <i>Isospora</i>	Паповавирус <i>Papovavirus</i>	Гистоплазма <i>Histoplasma capsulatum</i>	Микобактерия туберкулеза <i>Micobacterium tuberculosis</i>
Стронгилоидоз <i>C. Fuelleborni</i>	Вирус Эпштейна – Барр <i>Virus Epstein – Barr</i>	Кокцидии <i>Coccidioides immitis</i>	Сальмонелла <i>Salmonella</i>
		Дрожжевые грибы <i>Candida albicans</i>	Стафилококки

Анаэробная бактериемия имеет широкий диапазон клинических проявлений от доброкачественной, легко протекающей формы до тяжелого сепсиса с возможными осложнениями в виде метастатических абсцессов, гнойных тромбофлебитов, септического шока с ДВС-синдромом, гемолизом эритроцитов и неблагоприятным исходом. К анаэробному сепсису предрасполагают катетеризация сосудов, плохой гигиенический уход за больным, загрязнение пораженных участков кожи и слизистых *E. faecalis*.

Оппортунистические инфекции в развернутой клинике ВИЧ-инфекции характеризуются злокачественным течением, склонностью к диссеминации, длительностью, высокой летальностью. Часто оппортунистические инфекции рецидивируют, в ряде случаев

одна инфекция приходит на смену другой, нередко сочетание нескольких оппортунистических инфекций одновременно.

Кандидоз является грибковым заболеванием, вызываемым дрожжеподобным грибом *Candida*. У ВИЧ-инфицированных пациентов кандидозная инфекция может проявляться как бессимптомно, так и в виде септицемии. Кандидозный эзофагит, трахеит, бронхит и поражение легких относятся к индикаторным болезням для фазы СПИДа (IV стадии ВИЧ-инфекции). Орофарингеальный и вагинальный кандидоз постоянно встречается у женщин с ВИЧ-инфекцией с количеством CD4+ клеток более 200 в 1 мкл, кандидозный эзофагит развивается в случаях, когда CD4+ клеток менее 100 в 1 мкл.

Известно более 150 разновидностей *Candida* и по крайней мере 10 вызывают кандидоз у человека. Наиболее патогенные *C. albicans var. albicans*, *C. albicans var. stellatridea* и *C. tropicalis*. Менее патогенные, но тем не менее способные вызывать заболевание (*C. parapsilosis*, *C. quillarmondi*, *C. krusei*, *C. pseudotropicalis*, *C. viswanathii*, *C. zeylanoides*, *C. paratropicalis*), существуют в организме в дрожжевой форме.

Спектр кандидозной инфекции включает поражения кожи, слизистой полости рта, желудочно-кишечного тракта, вагины, систематическое вовлечение в инфекционный процесс внутренних органов. У больного кандидозным пиелонефритом появляются лихорадка, боль в боковых отделах живота, тошнота, а иногда расстройство мочеиспускания.

Кандидозный эндофтальмит характеризуется симптомами глазной и окологлазной боли, расплывчатого зрения. Во время офтальмоскопического обследования выявляются участки воспаления в виде круглых маленьких и белых участков, окаймленных гиперемией. Впоследствии участки гиперемии могут увеличиваться в размерах.

Симптомы поражения ЦНС включают головную боль, затылочную оцепенелость, отек, воспаление соска зрительного нерва и фокальные неврологические аномалии.

Гематогенное распространение *Candida* может проявляться симптомами тяжелой бактериальной инфекции: ознобом, лихорадкой, пониженным АД, протрацией.

Криптококкоз включен в группу ВИЧ-ассоциированных заболеваний. Криптококки постоянно обнаруживаются во внешней

среде, молоке коров, сливочном масле, на различных овощах, в атмосферном воздухе. Ими загрязнена почва. Поэтому человек имеет постоянный контакт с грибом. Однако содержащиеся в сыворотке крови здорового человека факторы противогрибковой защиты, нормальное функционирование иммунной системы обеспечивают невосприимчивость к криптококку.

C. neoformans имеет две разновидности: *C. neoformans var. neoformans* и *C. neoformans var. gatti*, причем у больных ВИЧ-инфекцией встречается преимущественно первый вариант.

Хотя *C. neoformans* может поражать все ткани организма человека, но патогенные штаммы обладают выраженным нейротропизмом. Объясняется это рядом факторов:

а) криптококки в спинномозговой жидкости находят хорошую питательную среду,

б) в спинномозговой жидкости человека отсутствуют антикриптококковый и фунгицидные факторы, имеющиеся в сыворотке крови,

в) мозговая ткань богата тимином, глютаминовой кислотой, углеводами, обеспечивающими размножение гриба.

Поэтому при ВИЧ-инфекции различные клинические формы криптококкоза часто завершаются поражением вещества и оболочек головного мозга. Криптококковый воспалительный процесс у больных ВИЧ-инфекцией чаще локализуется в оболочках головного мозга и ведет к формированию менингита. Больных беспокоит упорная и выраженная головная боль, чаще локализуемая в лобной или височных областях, головокружение, тошнота и рвота, раздражительность, ослабление памяти. При прогрессировании изменяются поведенческие реакции вплоть до выраженных психических расстройств.

Объективно выявляются снижение остроты зрения, диплопия, нистагм, анизокория, птоз, атрофия зрительного и парез лицевого нерва. Характерны менингеальные симптомы: ригидность затылочных мышц, симптомы Кернига, Брудзинского.

Заболевание протекает не так остро, как менингококковый менингит, имеет более торпидное, но прогрессирующее течение с выраженной лихорадкой или субфебрильной температурой. При спинномозговой пункции выявляется повышенное спинномозговое давление, спинномозговая жидкость прозрачна или ксантохромна, при ее анализе выявляется повышенное содержание белка и сниже-

ние уровня глюкозы, плеоцитоз у 1/3 больных выраженный, у 2/3 – умеренный. И клинически, и по состоянию ликвора криптококковый менингит напоминает картину туберкулезного менингита. Но при дополнительном исследовании в ликворе у 90–100% больных выявляется криптококковый антиген и часто удается выделить при микроскопии или в культуре при посеве клетки гриба. Через несколько месяцев без лечения криптококковый менингит заканчивается смертью. В этих случаях на вскрытии при осмотре головного мозга обнаруживаются незначительные изменения: на основании мозга и мозжечка, в субарахноидальных пространствах имеется экссудат слабо-мутного или кремово-белого цвета.

Клинически криптококковое поражение легких протекает с маловыраженной симптоматикой. На фоне нормальной или субфебрильной температуры появляются боль в грудной клетке, ночной пот, выделение скудной слизистой мокроты, в которой возможна примесь крови. Лишь изредка заболевание приобретает черты типичной бронхопневмонии. Рентгенологически выявляются очаги инфильтрации в нижних долях легкого, иногда рентгенологическая картина напоминает проявления милиарного туберкулеза.

Особенностью **туберкулеза** у больных ВИЧ-инфекцией является тяжелое течение с поражением бронхов и образованием свищей, плевры, перикарда, лимфатических узлов. Обычно у 75–100% больных ВИЧ-инфекцией туберкулез начинается как легочная форма, но по мере нарастания иммуносупрессии и присоединения оппортунистических инфекций у 25–70% идет диссеминация с развитием внелегочных форм.

ИНФЕКЦИОННО-ТОКСИЧЕСКИЙ ШОК

Инфекционно-токсический шок (ИТШ) (син. *бактериальный, бактериотоксический шок*) возникает в результате действия микроорганизмов и их токсинов, является сравнительно распространенным видом шока, уступая по частоте кардиогенному и гиповолемическому.

ИТШ – одно из тяжелых проявлений сепсиса. Это состояние неадекватной перфузии внутренних органов, при котором даже после адекватной перфузионной терапии сохраняется артериальная гипотония или потребность в вазопрессорах для поддержания АД.

Синдром полиорганной недостаточности – один из неблагоприятных исходов интенсивной терапии. Определение тяжести син-

дрома ПОН основано на оценке количества поражённых органов и степени их функциональных поражений. Обычно выделяют сердечно-сосудистую, почечную, печёночную, надпочечниковую недостаточность, ДВС-синдром. Считается, что развитие недостаточности, включающей поражение более трёх органов, является фатальным.

ИТШ развивается при бактериальных (обычно менингококковой инфекции, дизентерии, сальмонеллезе), вирусных (гриппе, геморрагической лихорадке), риккетсиозных и грибковых болезнях. При инфекционных заболеваниях шок чаще всего развивается на высоте клинических проявлений заболевания в 1–2-е сутки.

При ИТШ прежде всего нарушается микроциркуляция в тканях (мышцах, соединительной ткани, внутренних органах), открываются артериовенозные шунты, кровь сбрасывается из артериальной системы в венозную, не доходя до капилляров. При этом ткани организма начинают страдать от недостатка кислорода. В них накапливаются продукты жизнедеятельности клеток и их распада, которые в свою очередь усугубляют токсическое воздействие на организм. Включаются компенсаторные механизмы, призванные поддерживать АД на нужном уровне, в кровотоке выделяются адреналин и норадреналин, что в свою очередь приводит к дополнительному спазму мелких сосудов и усугублению недостаточного снабжения тканей кислородом. Сердце пытается компенсировать недостаток кровоснабжения, увеличивая выброс крови в сосуды и частоту сокращений, но долго в таком режиме сердце работать не может, так как испытывает влияние продуктов распада тканей, бактерий и недостаток кислорода.

В конечном итоге при ИТШ АД падает критически и уже не восстанавливается. Кроме того большую роль играет нарушение системы свёртывания крови, повсеместно возникают тромбы сосудов, что в свою очередь затрудняет прохождение крови к тканям. Затем развивается ДВС-синдром, и кровь теряет способность к свёртыванию. Возникают кровоизлияния и возможны кровотечения.

ИТШ протекает на фоне генерализованной инфекции, поэтому на первое место в клинической картине выходят симптомы основного (инфекционного) заболевания.

Выделяют две формы шока: грамположительный (возбудители – стрептококки, стафилококки), грамотрицательный (менингококк, гемофильная палочка и др.).

При первой форме шок возникает под влиянием экзотоксинов, что приводит к инфекционному коллапсу. Вторая форма шока протекает тяжелее и развивается под влиянием эндотоксинов (липолисахаридов).

Особенностью грамположительного шока является то, что он возникает в условиях падения периферического сопротивления, вызванного снижением тонуса артериол, т. к. экзотоксины вызывают расширение сосудов и пропотевание жидкости в ткани, гибель клеток с образованием плазмокининов, приводящих к гипотонии и местным отёкам.

Грамотрицательная флора, содержащая эндотоксин, вызывает спазм артериол за счёт выброса в кровь и адренергические синапсы огромного количества катехоламинов (адреналин, норадреналин и глюкокортикостероиды) в массивных дозах даже при кровоизлиянии в надпочечники. Возникает спазм пре- и посткапиллярных сфинктеров, что приводит к выключению капилляров из кровообращения, открываются артериовенозные шунты.

Пусковым механизмом в развитии эндотоксического шока является уменьшение венозного возврата, что обуславливается паралитической дилатацией венозного бассейна под влиянием эндотоксинов. Задержка крови в венозном русле приводит к уменьшению сердечного выброса. Включается первый компенсационный механизм – тахикардия.

Второй компенсаторный механизм для поддержания ОЦК – увеличение резорбции воды в извитых канальцах почки, что клинически проявляется снижением диуреза. При уменьшении венозного возврата на 25–30% падает АД с нарушением функций головного мозга и сердца. Сосудистый тонус находится под контролем различных антагонистических факторов: катехоламины оказывают сосудосуживающий эффект. Сосудорасширяющее действие имеют продукты метаболизма клеток: гистамин, серотонин, простагландины. Поддержание АД на минимальном уровне осуществляется за счёт системного спазма артериол, пре- и посткапилляров.

На какое-то время АД стабилизируется, наступает «централизация» кровообращения. Однако выключение капилляров ведёт к развитию ряда патологических процессов, в зоне нарушения мик-

роциркуляции возникает дефицит кислорода и избыток углекислоты. Появляется большое количество недоокисленных продуктов, низкий уровень рН, метаболический ацидоз (лактат, пируват). По мере прогрессирования шока буферные системы крови не могут нейтрализовать возникающий избыток кислоты, что приводит к дефициту оснований. Молочная кислота (лактат) является основным компонентом метаболического ацидоза. Повышение ее содержания вызывает выброс катехоламинов, которые нарушают метаболизм миокарда, повышая его потребность в кислороде. В условиях шока это неотвратимо влечёт за собой падение сократительной способности миокарда.

Возникает порочный круг, вызывающий застой крови в капиллярах, повреждение эндотелия в зоне микроциркуляции. Лактат тормозит действие ферментов, катализирующих гликолиз. Уровень лактата в крови является критерием тяжести. В результате происходит разрыв лизосом, в кровь выходят протеолитические ферменты, активируются тромбоциновая, кининовая и плазминовая системы.

Третий компенсаторный механизм – одышка (следствие метаболического ацидоза) для выведения углекислоты через лёгкие. Вымывается почти вся углекислота, развивается дыхательный алкалоз в малом круге кровообращения, что затрудняет диссоциацию оксигемоглобина. Нарушение диссоциации оксигемоглобина усугубляет гипоксию на периферии. Кроме того, алкалоз способствует интенсификации образования молочной кислоты, что увеличивает ацидоз в большом круге.

Возникает ещё один порочный круг, который организм не может разорвать. При частоте дыхания 40–60 в минуту воздух начинает совершать лишь маятникообразные движения в пределах трахеи и крупных бронхов. С этого момента алкалоз в малом круге сменяется ацидозом, развивается гипоксическая гипоксия, наступает летальный исход.

На начальном этапе развития ИТШ отмечается мобилизация системы гомеостаза, повышается содержание фибриногена, подавляется фибринолиз, активизируются тромбоциты, однако в микроциркуляторном русле усиливаются процессы тромбообразования, увеличивается вязкость крови, повышается проницаемость сосудистой стенки. Повреждённые эндотелиальные клетки выделяют в просвет тромбопластиновые вещества. Имеется резкое замедление

кровотока в зоне микроциркуляции. Изменяются реологические свойства крови.

В результате действия вышеперечисленных факторов начинается тромбообразование, одновременно активируется и противосвёртывающая система, снижаются коагуляционные свойства крови. Развивается коагулопатия потребления. Внутрисосудистое активирование плазмينا и других протеаз приводит к лизису не только образовавшегося тромбина, но и к разрушению других факторов свёртывания крови.

Клинически это проявляется кровоизлияниями и кровотечениями из кишечника, матки, мочевого пузыря. На фоне блокады сосудистого русла агрегатами форменных элементов крови, микротромбами и гемодинамических расстройств в 3–4 стадии ДВС-синдрома формируется разнообразная органная патология («шоковое лёгкое», альвеолярный отёк с кровоизлияниями, микротромбоз капилляров клубочков с некротическим нефрозом вплоть до образования симметричных кортикальных некрозов почек, кровоизлияния и некроз коры надпочечников – синдром Уотерхауса – Фридериксена, дистрофические изменения с рассеянными мелкоочаговыми некрозами, кровоизлияниями головного мозга, миокарда, печени, желудочно-кишечного тракта).

Не бывает шока без острой почечной недостаточности. На ранних стадиях шока, когда нарушения микроциркуляции минимальны, почка справляется с ацидозом путём выведения кислот и задержки щелочных продуктов. Однако по мере снижения АД развивается «шоковая почка», в патогенезе которой имеет значение нарушение структуры канальцев (тубулонекроз – это конечная стадия). При шоке происходит отложение фибрина в капиллярах, а затем и в канальцах почек, блокируются ферментные системы канальцев, имеет место механическая закупорка канальцев клеточным детритом. Таким образом, прекращение образования первичной мочи при снижении АД ниже 80 мм рт. ст. имеет более сложный механизм, чем просто прекращение фильтрации.

Клиническая картина шока существенно зависит от многих факторов: этиологического агента, возраста больного, преморбидного фона. Так, *при менингококковой инфекции* резко выражен тромбогеморрагический синдром с развитием коагулопатии потребления. Существенный вклад в развитие гипотензии вносит некроз надпочечников.

При дифтерии отмечается выраженная плазморрея в результате повышенной проницаемости сосудов, уменьшение ОЦК, сгущение крови, раннее нарушение сократительной функции миокарда, что затрудняет проведение адекватной инфузионной терапии.

При диарейных инфекциях ИТШ развивается на фоне снижения ОЦК и сгущения крови, вследствие обезвоживания.

При вирусных геморрагических лихорадках, лептоспирозе геморрагический синдром сочетается с нарушением функции почек, что способствует усилению интоксикации.

У детей первого года жизни доминирует картина шокового лёгкого, дыхательная недостаточность, гипоксия мозга.

Формирование полиорганной недостаточности у больных с септическим шоком происходит на фоне уже возникших дыхательных расстройств. Это связано с особой чувствительностью лёгких к ведущим патогенетическим факторам сепсиса.

ДИАГНОСТИКА И КРИТЕРИИ ТЯЖЕСТИ СЕПСИСА

Обследование пациента с подозрением на сепсис соответствует принятым стандартам и включает:

1. Сбор анамнеза.

2. Общее физикальное обследование с обязательным определением АД, среднего АД (по SOFA), ЧСС (частота сердечных сокращений), частота дыхания (ЧД), термометрии, пульсоксиметрии (SaO₂ – мониторный контроль), центральное венозное давление (после катетеризации центральной вены).

3. Лабораторное обследование: определение группы крови, ре-зус-фактора, общий анализ крови (полный), определение уровня лактата плазмы крови, содержания С-реактивного белка, прокальцитонина, коагулограмма, активированное частичное тромбопластиновое время, уровень общего белка, белковых фракций, билирубина, мочевины, креатинина, глюкозы в крови, электролитов и осмолярность плазмы, общий анализ мочи, анализ мочи по Нечипоренко, бактериологическое исследование отделяемого из предполагаемого источника сепсиса (на стерильность, чувствительность микрофлоры к антибиотикам) до начала антибактериальной терапии.

4. Дополнительные методы исследования для верификации источника инфекции и оценки состояния пациента: ЭКГ, УЗИ, эхоКГ, рентгенография, дополнительные диагностические мероприятия, зависящие от особенностей клинической ситуации.

5. Для верификации диагноза: консультация профильных специалистов, консилиум.

Диагностические мероприятия должны быть проведены как можно быстрее. В случае нестабильного состояния пациента исследования необходимо проводить на месте (в палате интенсивной терапии).

Для определения тяжести сепсиса существуют различные методики и шкалы. Методика Sepsis Severe Score SSS (1983) предполагает расчет баллов при оценке дисфункции семи основных органов. По шкале Sepsis – related Organ Failure Assesment (SOFA) (1984) в баллах оценивается состояние дыхательной, свертывающей, сердечно-сосудистой систем, по шкале Глазго – центральной нервной системы.

Большое распространение получила оценка полиорганной недостаточности у больных сепсисом по шкале APACHE-II (рис. 2). Система включает балльную оценку физиологических показателей (шкала А), возраста (шкала В) и сопутствующих заболеваний (шкала С).

Шкала APACHE-2 (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation)

Программа Форма Другие формы Помощь

Больной(ая): Фамилия: И.: О.: И.б. №:

Иванов И И 123456

Дата создания записи: Сегодня 10.01.2011

Исходные данные:

Ректальная температура, оС:	36,0-38,4	0	Среднее АД, мм рт. ст.:	70-109	0
ЧСС, в 1 мин:	70-109	0	ЧД в 1 мин:	12-24	0
FiO2:	<input type="radio"/> >=0,5 <input checked="" type="radio"/> <0,5		PO2, мм рт. ст./kPa:	>=70,1/>=9,4	0
pH (артерия):	7,33 - 7,49	0	Натрий, ммоль/л	130 - 150	0
Калий, ммоль/л	3,5 - 5,4	0	Креатинин (без ОПН), мкмоль/л:	54-129	0
Острая почечная недостаточность:	<input type="radio"/> есть <input checked="" type="radio"/> нет		Лейкоциты, тыс./мм3:	3,0 - 14,9	0
Гемоглобин, г/л:	100-153	0	Шкала ком Глазго, баллы:	15	0
Возраст, лет:	<=44	0			
Хронические заболевания:	<input checked="" type="radio"/> нет <input type="radio"/> без операции... <input type="radio"/> после экстренной операции... <input type="radio"/> после плановой операции...				

Сумма баллов по шкале APACHE-2: 0

Расчетный риск смерти: 2,9%

Иванов И.И., И.б. № 123456 10.01.2011 01:16:56

Рис. 2. Оценка полиорганной недостаточности у больных сепсисом по шкале APACHE II

Шкала АРАСНЕ-II (компьютерная программа «Шкала АРАСНЕ-II» версия 2.11.109.1930) предназначена для расчёта риска смерти у больных с тяжелыми соматическими заболеваниями и травмами при поступлении в стационар. Расчёт производится по данным, полученным в течение 24 часов, при этом учитываются худшие показатели. Для повторной оценки тяжести полиорганной недостаточности применяются другие расчётные шкалы (например, MODS-2, а в случае развития сепсиса – SOFA) (табл. 5).

Таблица 5

Шкала SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)

Оценка	Показатель	1 балл	2 балла	3 балла	4 балла
Оксигенация	PaO ₂ /FiO ₂ , мм рт. ст.	400	<300	<200	100
Сердечно-сосудистая система	Среднее АД, мм рт. ст. или вазопрессоры, мкг/кг/мин	70	дофамин < 5 или добутамин	дофамин 5–15 или норадреналин 0.1	дофамин >15 или норадреналин 0.1
Коагуляция	Тромбоциты, тыс/мкл	<150	<100	<50	<20
Печень	Билирубин, ммоль/л	20–32	33–101	102–204	>204
Почки	Креатинин, мкмоль/л	100–171	171–299	300–440	>440
ЦНС	Шкала Глазго, баллы	13–14	10–12	6–9	<6

Микробиологическая диагностика сепсиса

Бактериemia – выделение микроорганизмов из крови – является одним из возможных, но не обязательных проявлений сепсиса. Отсутствие бактериемии не должно исключать возможности подтверждения диагноза сепсиса при наличии указанных выше критериев. Даже при самом скрупулезном соблюдении техники забора крови и использовании современных микробиологических технологий у самых тяжелых больных частота выявления бактериемии, как правило, не превышает 45%.

Обнаружение микроорганизмов в кровотоке у лиц без клинико-лабораторных подтверждений синдрома системного воспаления может расцениваться как транзиторная бактериemia и не быть обусловлена септическим процессом. Однако микробиологические исследования, в том числе крови, при строгом соблюдении техники ее забора

и транспортировки являются обязательным компонентом диагностического поиска даже при подозрении на наличие сепсиса.

Стойкая гипертермия (5 и более дней), озноб, гипотермия, лейкоцитоз крови, признаки полиорганной дисфункции являются категорическими показаниями к микробиологическому исследованию крови.

Клиническая значимость регистрации бактериемии может заключаться в следующем:

- подтверждении диагноза и определении этиологии инфекционного процесса;
- доказательстве механизма развития сепсиса (например, катетерсвязанная инфекция);
- аргументации тяжести течения патологического процесса (септический эндокардит, синегнойная и клебсиеллезная инфекция) для некоторых ситуаций;
- обосновании выбора или смены режима антибиотикотерапии;
- оценке эффективности терапии.

Микробиологическая диагностика сепсиса является определяющей в выборе адекватных режимов антибактериальной терапии. Этиотропное лечение сепсиса значительно эффективнее, нежели эмпирическое. При соблюдении строгих требований к правильному забору материала и использовании современных методик частота выделения микроорганизмов из биосубстрата заметно повышается.

Выделение микроорганизма из крови (в норме стерильной жидкости) весьма важно для этиологического диагноза. При выделении типичных патогенов, таких как *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, грибы, диагностическую значимость имеет даже одна положительная гемокультура.

Однако при выделении микроорганизмов, которые являются кожными сапрофитами и могут контаминировать пробу (*Staphylococcus epidermidis*, другие коагулазонегативные стафилококки, дифтероиды), для подтверждения истинной бактериемии требуются две положительные гемокультуры.

Гемокультура определяется как забор определенного объема крови при разовой венопункции для посева в один или несколько флаконов из одного шприца. Получение роста – положительная гемокультура, отсутствие роста в течение 5–7 суток инкубирования – отрицательная гемокультура.

Для адекватной микробиологической диагностики сепсиса следует строго соблюдать следующие правила.

1. Кровь для исследования необходимо забирать до назначения антибиотиков. В условиях невозможности отмены антибиотиков при сепсисе взятие крови следует выполнять непосредственно перед очередным введением препарата.

2. Необходимым минимумом забора являются две пробы, взятые из вен разных верхних конечностей с интервалом 30 минут. Оптимальным является забор трех проб крови, что существенно повышает возможность выявления возбудителя. Большее количество проб не имеет преимуществ перед трехкратным забором в плане частоты выявления бактериемии. Забор крови на высоте лихорадки не повышает чувствительности метода (*категория доказательности C*).

3. Кровь для исследования необходимо забирать только из периферической вены. Не показано преимуществ забора крови из артерии (*категория доказательности C*).

4. Объем засеваемой крови – один из наиболее важных моментов при микробиологической диагностике бактериемии. Концентрация микроорганизмов в крови взрослых обычно меньше 10 КОЕ/мл, а чаще всего даже меньше 1 КОЕ/мл, поэтому каждый дополнительный миллилитр крови увеличивает вероятность получения роста. Одномоментный посев 10–20 мл крови следует считать наиболее оптимальным объемом у взрослых пациентов.

5. Оптимальным является использование стандартных коммерческих флаконов с готовыми питательными средами, а не флаконов с питательными средами, закрытых ватно-марлевыми шариками, приготовленными в лаборатории.

6. Соотношение крови и питательной среды во флаконе – немаловажный фактор. Оптимальное соотношение кровь/среда должно составлять от 1 : 5 до 1 : 10. При разведении крови средой менее чем в 5 раз снижается возможный рост микробов, что, вероятно, можно объяснить бактерицидными свойствами крови.

7. Флаконы с засеянной в них кровью (гемокультура) следует доставлять в лабораторию немедленно, а до этого они могут находиться при комнатной температуре очень короткий период времени без влияния на микробную выживаемость. Хранение гемокультур в холодильнике не допускается. Несоблюдение правил транспортировки может быть причиной неудач с выявлением роста.

8. Забор крови из периферической вены следует проводить с тщательным соблюдением асептики. Кожу в месте венепункции обрабатывают раствором йода или повидон-йода концентрическими движениями от центра к периферии в течение минимум 1 минуты. Непосредственно перед забором кожу обрабатывают 70%-ным спиртом. При проведении венепункции используют стерильные перчатки. Крышку флакона со средой обрабатывают спиртом.

Инструкции для процедурной медсестры по забору крови для микробиологического исследования

- Для обработки кожи пациента и флаконов с питательной средой допускается применение следующих веществ: 70%-ный этиловый спирт, 1–2%-ная настойка йода, 10%-ный раствор повидон-йода.
- Вымыть руки перед забором крови.
- Подготовить флаконы: удалить пластиковую защитную пластинку с крышки флакона; поверхность резиновой пробки флакона протереть тампоном, смоченным 70%-ным этиловым спиртом или раствором йода, и оставить тампон на пробке на 60 с.
- Обработать кожу пациента в месте предполагаемой венепункции тампоном с 70%-ным этиловым спиртом (экспозиция – 30 с), затем тампоном нанести 1–2%-ную настойку йода или 10%-ный раствор повидон-йода в виде круга диаметром 1,5–2 см (экспозиция – 30 с). При использовании только 70%-ного этилового спирта экспозиция должна составлять 60 с.
- Надеть на руки стерильные водонепроницаемые перчатки.
- Убрать тампон с дезинфектантом с кожи пациента и при венепункции набрать в шприц не менее 10 мл крови для взрослых пациентов и не менее 1–5 мл – для детей.
- Убрать тампон с дезинфектантом с поверхности пробки флакона и внести равный объем крови в каждый флакон (обычно посев крови производится в 2 флакона).
- Внимание! Объем питательной среды во флаконах может быть разным. Оптимальное соотношение кровь/среда – 1 : 5–1 : 10. Пример: объем питательной среды (указан на этикетке флакона) 25 мл. При внесении во флакон 5 мл крови соотношение кровь/среда = 5 : 25, то есть 1 : 5.
- При необходимости одновременного посева крови и из вены, и из внутрисосудистого катетера кровь следует брать сначала из вены, а потом из катетера с интервалом не более 5 мин.

- Флаконы с кровью следует доставлять в лабораторию с сопроводительным направлением стандартного образца, которое заполняется лечащим врачом. Процедура медсестра дополнительно вносит следующие данные: а) время забора крови, б) температура тела пациента непосредственно перед забором крови, в) объем крови, внесенный в каждый из пронумерованных флаконов.

Диагностика менингококковой инфекции

Врач общей практики должен в кратчайший срок диагностировать менингококкемию только на основании опорных клинических признаков: острого начала, лихорадки, геморрагической сыпи.

Следует помнить, что для прогноза течения заболевания важнее гипердиагностика, чем несвоевременно поставленный диагноз. Также ответственно необходимо относиться к диагнозу «менингит», который устанавливается клинически при наличии даже умеренно выраженных общемозгового и менингеального синдромов, возникающих на фоне лихорадки и интоксикации.

Диагностика всех форм менингококковой инфекции базируется на комплексе данных, полученных эпидемиологическим, анамнестическим и клиническими методами. Окончательно устанавливается с помощью лабораторных исследований.

Менингококков обычно обнаруживают при посеве слизи из носоглотки, крови и спинномозговой жидкости и иногда – при посеве биоптата кожи, синовиальной жидкости, плеврального и перикардального выпота.

Как экспресс-метод используется бактериоскопия ликвора и крови («толстая капля»), при которой можно обнаружить преимущественно внутри нейтрофилов парно расположенные диплококки, окрашенные отрицательно по Граму. Однако этот метод является ориентировочным.

Носоглоточную слизь собирают ватным тампоном, укрепленным на изогнутой проволоке. Тампон направляют вверх и подводят под мягкое небо, при этом другой рукой удерживают шпателем корень языка. Материал берут натошак или через 3–4 ч после приема пищи. Взятую слизь немедленно засевают на плотные питательные среды.

Кровь для выделения гемокультуры берут стерильным шприцем из вены в количестве 5–10 мл и непосредственно у постели

больного переносят во флакон с питательной средой. При молниеносных формах менингококцемии иногда удается обнаружить возбудителя бактериоскопически, в мазках крови и толстой капле.

Спинальную жидкость получают при люмбальном проколе в условиях строгой асептики. Первые капли (до 1–1,5 мл) собирают в отдельную пробирку для последующего ликворологического анализа. Еще 3–5 мл спинномозговой жидкости берут для бактериологического исследования и доставляют в лабораторию в теплом виде. Если немедленная доставка материала невозможна, следует хранить его в термостате при температуре 37°C, но не более суток.

В случаях менингококкового (гнойного) менингита спинномозговая жидкость мутная, цитоз достигает нескольких тысяч в 1 мкл со значительным преобладанием клеток нейтрофильного ряда, определяются высокое содержание белка, положительные осадочные пробы, сниженное количество глюкозы. В ряде случаев в пробирке с жидкостью образуется грубая пленка на поверхности или на дне.

Из иммунологических методов диагностики менингококковой инфекции наиболее чувствительной и информативной считается РНГА. Метод основан на обнаружении антител в парных сыворотках. Реакция считается положительной при нарастании титра в 4 раза и более.

Подтвердить диагноз помогает и ПЦР: ее специфичность и чувствительность составляют как минимум 90% (для спинномозговой жидкости). На стадии выздоровления диагноз подтверждает сероконверсия.

Показания к консультации других специалистов

При появлении признаков органной дисфункции, необходимости катетеризации центральной вены показана консультация анестезиолога-реаниматолога. При наличии явного гнойного первичного очага – консультация по профилю выявленной патологии. При отсутствии очага инфекции – консультация профильных специалистов (терапевт, невролог, оториноларинголог, уролог, гинеколог и т. д.).

В случае подозрения или подтверждения диагноза менингококковой инфекции требуется срочная консультация инфекциониста (больной эпидемиологически опасен!). Для уточнения характера поражения ЦНС, при подозрении на внутричерепные ослож-

нения больной направляется к неврологу. При необходимости дифференциальной диагностики с объемными процессами головного мозга (абсцесс, эпидурит, опухоль, субарахноидальное кровоизлияние и др.) – к нейрохирургу. При подозрении на поражение органа зрения или объемные образования в ЦНС требуется осмотр глазного дна офтальмологом. Консультация отоневролога, сурдолога показана при поражениях слухового анализатора (неврит VIII пары черепных нервов, лабиринтит); кардиолога – при наличии клинических и электрокардиографических признаков тяжелого поражения сердца (эндокардит, миокардит, перикардит).

Пример формулировки диагноза

1. **Основной диагноз:** «Сепсис, вызванный *Staphylococcus aureus*. Гнойный гайморит справа. Вторичный гнойный менингоэнцефалит». *Осложнения:* центральный тетрапарез умеренной степени, гиперкинетический синдром. *Сопутствующее заболевание:* сахарный диабет 2 типа, субкомпенсированный.
2. **Основной диагноз:** «Сепсис, вызванный *Candida albicans*. Кандидозный эзофагит, эндобронхит, вторичный пиелонефрит, цистит, вульвовагинит». *Сопутствующие заболевания:* ВИЧ-инфекция, стадия IV В, прогрессирование при отсутствии антиретровирусной терапии (вирусная ВИЧ-нагрузка 165000 копий/мл, CD4+ лимфоциты = 18/мкл). Кахексия. Полинейропатия.
3. **Основной диагноз:** «Менингококковая инфекция, генерализованная форма, менингококкемия острая, осложненная, сверхострый менингококковый сепсис». *Осложнения:* синдром Уотерхауса – Фридериксена, инфекционно-токсический шок III степени.
4. **Основной диагноз:** «Менингококковая инфекция, генерализованная форма, менингококковый менингит (менингококк серогруппы А из спинномозговой жидкости) тяжелой формы». *Сопутствующее заболевание:* ишемическая болезнь сердца. *Осложнения:* острые нарушения мозгового кровообращения геморрагического типа, субарахноидальное кровоизлияние.

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ЛИХОРАДКОЙ

На современном этапе заболевания с синдромом лихорадки неясной этиологии по-прежнему имеют повсеместное широкое распространение, различную этиологию (инфекционную и неинфекционную), могут носить воспалительный и невоспалительный характер. Большие экономические потери, возможность тяжелого течения с развитием неотложных состояний и угрозой летального исхода, нередкая хронизация процесса диктуют необходимость их ранней диагностики и лечения.

Повышение температуры тела чаще всего обусловлено воздействием эндогенного пирогена на центр терморегуляции, расположенный в переднем гипоталамусе. Эндогенный пироген продуцируется макрофагами, нейтрофилами, моноцитами и в меньшей степени эозинофилами в процессе иммунного ответа на появление различных микроорганизмов (бактерии, вирусы, грибы), немикробных антигенов, избытка иммунных комплексов, сенсibilизированных Т-лимфоцитов, эндотоксинов различного происхождения, продуктов клеточного распада. Способностью продуцировать эндогенный пироген обладают также клетки некоторых злокачественных опухолей (рак почки, гепатома, лимфопролиферативные опухоли, лейкоз, особенно макрофагально-моноцитарной природы и др.).

Классификация лихорадок

По остроте развития лихорадочной реакции:

- 1–2 суток – острое,
- 3–5 суток – подострое,
- более 5 суток – постепенное.

По высоте подъёма температуры тела:

- до 38°C – субфебрильная (до 37,5°C – низкий субфебрилитет, 37,6–38,0°C – высокий субфебрилитет);
- в пределах от 38,1 до 41,0°C – фебрильная (до 39,0°C – умеренная, от 39,1–41,0°C – высокая),
- свыше 41,0°C – гиперпиретическая.

По длительности:

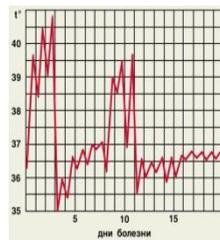
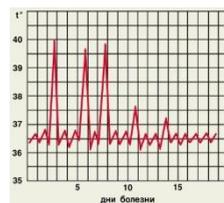
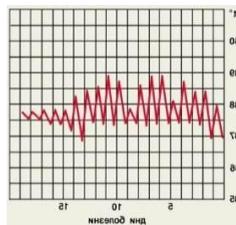
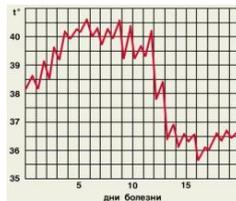
- до 5 суток – кратковременная,
- 6–15 суток – длительная,
- свыше 15 суток – затяжная.

По скорости снижения температуры тела:

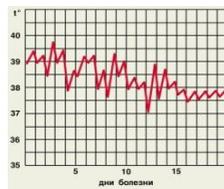
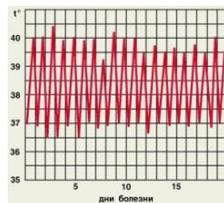
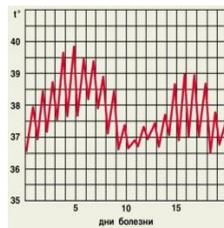
- критическое – в пределах 24 ч,
- ускоренный лизис – в течение 48–72 ч,
- лизис – более постепенное.

По типу температурной кривой:

1. **Постоянная лихорадка (febris continua)** – температура тела превышает 39°C , между утренней и вечерней температурой тела различия незначительные, в течение дня остается равномерно высокой. Такой тип лихорадки встречается при нелеченной пневмококковой пневмонии, брюшном тифе, паратифе и роже.
2. **Послабляющая (ремитирующая) лихорадка (febris remittens)** – суточные колебания температуры тела превышают $0,1^{\circ}\text{C}$, она может опускаться ниже 38°C , но не достигает нормальных цифр; наблюдается при пневмонии, вирусных заболеваниях, ювенильном ревматоидном артрите, эндокардите, туберкулезе, абсцессах.
3. **Перемежающаяся (интермиттирующая) лихорадка (febris intermittens)** – суточные колебания максимальной и минимальной температуры тела не менее 1°C , нередко чередуются периоды нормальной и повышенной температуры; подобный тип лихорадки присущ малярии, пиелонефриту, плевриту, сепсису.
4. **Возвратная лихорадка (febris recurrens)** – высокая лихорадка в течение 2–7 дней, чередующаяся с периодами нормальной температуры тела, длящейся несколько дней. Лихорадочный период начинается внезапно и также внезапно заканчивается. Наблюдается при возвратном тифе, малярии.



5. **Волнообразная лихорадка** (*febris undulans*) – проявляется постепенным нарастанием температуры тела изо дня в день до высоких цифр с последующим снижением ее и повторным формированием отдельных волн; подобный тип лихорадки встречается при лимфогранулематозе и бруцеллезе.
6. **Истощая, или гектическая, лихорадка** (*febris hectica*) – температурная кривая напоминает таковую при послабляющей лихорадке, но суточные ее колебания составляют более 2–3⁰С; подобный тип лихорадки может встречаться при туберкулезе и сепсисе.
7. **Неправильная, или атипичная, лихорадка** (*irregularis* или *febris atypical*) – лихорадка, при которой отсутствуют какие-либо закономерности подъема и снижения температуры тела.



В большинстве случаев в основе лихорадки неясного генеза лежат хорошо известные врачам заболевания, проявляющиеся атипичным течением в виде преобладания лихорадочного синдрома (табл. 6), а не редкие или необычные патологические процессы.

Таблица 6

Классификация лихорадочно-интоксикационного синдрома

Основные симптомы	Степень выраженности			
	лёгкая	средней степени	тяжёлая	очень тяжёлая
Лихорадка	До 38,0°C	38,1–39,0°C	39,1–40°C	выше 40,0°C
Слабость (миастения)	Утомляемость	Ограничение подвижности	Лежачее положение	Лежачее положение, затруднение при активных движениях

Основные симптомы	Степень выраженности			
	лёгкая	средней степени	тяжёлая	очень тяжёлая
Алгии (боли в мышцах, суставах, костях)	Слабые, отсутствуют	Умеренные	Сильные	Сильные, могут отсутствовать
Озноб	–	Зябкость, познабливание	Выражен	Потрясающий
Головная боль	Слабая	Умеренная	Сильная	Сильная, может отсутствовать
Тошнота	–	Возможна	Часто	Возможна
Рвота	–	–	Возможна	Часто
Менингеальный синдром	–	–	Возможен	Часто
Нарушения сознания	–	–	Ступор, сопор	Сопор, кома
Судороги	–	–	Возможны	Возможны
Бред, делирий	–	–	Возможны	Часто
ЧСС в мин	До 80	81–90	91–110	Свыше 110 (возможна брадикардия)
АД, мм рт. ст.	Норма	Нижняя граница нормы	80/50–90/60	Менее 80/50
Снижение аппетита	Возможно	Постоянно	Анорексия	Анорексия
Нарушение сна	Возможно	Часто	Бессонница, сонливость	Бессонница, сонливость

В большинстве случаев лихорадочно-интоксикационный синдром сопровождают специфические симптомы определённой нозоформы (сыпь, полиаденит, артрит, катарально-респираторный, гепатолиенальный, менингеальный, диспепсический синдромы и др.).

При отсутствии этих симптомокомплексов больные подлежат госпитализации и **обследованию по следующему алгоритму:**

1. Анализ крови на гемокультуру (10 мл крови из вены на 100 мл желчного бульона или среды Раппорта).
2. Анализ крови на стерильность (10 мл крови из вены на 100 мл сахарного бульона).
3. Микроскопия мазка и толстой капли крови на наличие малярии.
4. Анализ крови для серологического исследования (РА и РСК) с риккетсиями Пращака в динамике через 10–14 дней.
5. Анализ крови для серологического исследования (реакция Видаля) с брюшнотифозными диагностикумами в динамике через 10–14 дней.
6. Серологический анализ крови (ИФА) на ВИЧ-инфекцию;
7. По показаниям – обследование на наличие природно-очаговых заболеваний.

Основные критерии лихорадки неясного генеза:

- наличие у больного температуры тела выше 38°C;
- длительность лихорадочного периода более 3-х недель или периодические подъемы температуры в течение этого срока;
- исключение острых или обострения хронических инфекционных заболеваний;
- неясность диагноза после проведения общепринятых (рутинных) исследований.

Заболевания, проявляющиеся лихорадкой неясного генеза, можно условно разделить на 4 группы:

- 1) генерализованные или локальные инфекционные процессы (сепсис, легочный или внелегочный туберкулез, абсцессы, инфекционный эндокардит и др.) – 30–50% всех неясных случаев;
- 2) злокачественные опухоли и различные гемобластозы – 20–40% диагностически сложных лихорадок;
- 3) системные поражения соединительной ткани и иммунокомплексные васкулиты – 10–20% случаев;
- 4) редко встречающиеся разнообразные заболевания – 5–15%.

Алгоритм диагностического поиска при «лихорадке неясной этиологии»

I этап – выявить у больного с лихорадкой дополнительные клинико-лабораторные признаки на основании первичного осмотра и проведения общепринятых (рутинных) исследований;

II этап – на основании выявленной клинико-лабораторной картины предположить соответствующее заболевание или сходную группу заболеваний, т. е. сформулировать диагностическую гипотезу;

III этап – обосновать назначение и провести дополнительные наиболее информативные в данном случае исследования для подтверждения диагностической гипотезы;

IV этап – сформулировать развернутый клинический диагноз, включающий основное заболевание, наличие осложнений на основании результатов проведенного обследования.

I этап диагностического поиска

На данном этапе врач на основании первичного осмотра и лабораторных исследований (общие анализы крови и мочи, рентгенологическое исследование грудной клетки, ЭКГ, биохимические анализы крови: уровень билирубина, трансаминаз, белков острой фазы, креатинина и др.) должен уметь выявить дополнительные клинико-лабораторные признаки, которые могут иметь место у больного наряду с лихорадкой. С этой целью необходимо провести тщательное целенаправленное клиническое обследование пациента, включающее осмотр кожи и слизистых оболочек, суставов, пальпацию лимфатических узлов, селезенки, печени, аускультацию сердца, легких, крупных сосудов. При осмотре следует помнить об особенностях некоторых симптомов, присущих определенной патологии и учитывать это при попытках их выявления.

Лихорадка может быть изолированной или сочетаться

- с симптомами поражения органов дыхания;
- с патологией сердца;
- с болями в животе;
- с увеличением печени;
- с увеличением селезенки;
- с мочевым синдромом;
- с лимфоаденопатией;

- с суставным и мышечным синдромом;
- с анемией;
- с лейкопенией;
- с кожными поражениями.

Нередко лихорадка может сочетаться с несколькими синдромами и клинико-лабораторными признаками, например с анемией и спленомегалией. В то же время могут иметь место признаки, обусловленные самой лихорадкой, и не имеющие непосредственного отношения к заболеванию. Врач должен уметь выделить эти симптомы. К ним могут быть отнесены тахикардия, судороги, головная и мышечная боли, слабость, нарушение сна и сознания (особенно у детей) протеинурия, повышение АД. Одновременно такие «спутники» лихорадки, как потрясающие ознобы, выраженная потливость чаще всего свидетельствуют о бактериальной инфекции, но могут встречаться и при лимфогрануломатозе. Выявленные дополнительные симптомы и синдромы позволяют сузить круг предполагаемых заболеваний, проявляющихся лихорадкой, и вести дальнейший диагностический поиск в соответствующем направлении. При отсутствии у больного других клинических симптомов и изменений лабораторных показателей лихорадка может быть квалифицирована как «изолированная» и диагностика должна проводиться по соответствующему алгоритму.

II этап диагностического поиска

С учетом выявленных при первичном обследовании клинико-лабораторных симптомов врач должен уметь предположить наличие у пациента заболевания или группы заболеваний (сформулировать предварительную диагностическую гипотезу, которая базируется на соответствии имеющейся симптоматики и основных клинико-лабораторных проявлений патологии).

При этом заболевание можно диагностировать только на основании клинической картины. Так, например, в одних случаях системная красная волчанка может быть выявлена при сочетании лихорадки с кожно-суставным синдромом, плевритом и изменениями в моче. В другой ситуации при наличии лихорадки и системности поражения требуется проведение дифференциальной диагностики между системной красной волчанкой, ревматоидным артритом, сепсисом и назначение соответствующих дополнительных исследований.

В некоторых случаях на данном этапе может быть установлен окончательный диагноз и тогда поиск заканчивается. К примеру, наличие в периферической крови бластных клеток указывает на острый лейкоз, резкое снижение числа гранулоцитов в крови (менее 750 клеток) при сохранности других ростков костного мозга – на агранулоцитоз и т. д.

III этап диагностического поиска

Цель данного этапа заключается в умении построить и реализовать программу обследования больного, т. е. обосновать назначение наиболее информативных дополнительных исследований, подтверждающих предварительную диагностическую гипотезу. Для этого необходимо знать диагностическую ценность и разрешающую способность различных методов, используемых при обследовании больного с лихорадкой.

Программы исследования включают консультации смежных специалистов (невропатолог, фтизиатр, терапевт, инфекционист и др.), применение дополнительных рентгенологических, эндоскопических, бактериологических, а также ряда инвазивных методов – пункционной и тканевой биопсии, ангио- и лимфографии, диагностической лапароскопии, лапаро- и торакотомии. Последовательность их выполнения определяется характером предполагаемой патологии, диагностической информативностью, степенью опасности и инвазивности метода и, наконец, их экономичностью. Так, при сочетании лихорадки с болями в животе при отсутствии диагностической информации после рентгеновского обследования желудка, кишечника, мочевыводящей системы следует провести гастро- и колоноскопию, при отрицательных данных показано выполнение контрастной и изотопной лимфографии (для исключения лимфогранулематоза забрюшинных лимфоузлов), компьютерной томографии, далее – лапароскопии с прицельной биопсией печени. При отсутствии эффективности применения вышеописанных методов следует ставить вопрос о диагностической лапаротомии.

IV этап диагностического поиска

На основании данных первичного осмотра, результатов рутинных и дополнительных исследований следует сформулировать развернутый клинический диагноз, включающий основное заболевание, проявляющееся лихорадкой, его осложнения, сопутствующую

патологию и т. д. Для этого необходимо правильно интерпретировать полученные на предыдущем этапе данные дополнительного обследования. Это чрезвычайно важно, поскольку ошибка может привести к неправильной диагностике, усложнению и запоздалому распознаванию основного заболевания, требующего быстрого начала соответствующей терапии.

Наиболее часто встречающиеся ошибки при трактовке данных дополнительного обследования больных с наличием лихорадки:

1. Данные бактериологического исследования могут дать отрицательные результаты при использовании неадекватных методов микробиологического исследования (отсутствие современной микробиологической техники), при проведении его после начала антибактериальной терапии. Полезно знать, что посев крови может быть отрицательным у 10–20% больных с сепсисом.
2. Применение антибиотиков широкого спектра действия до установления диагноза стирает клиническую картину заболевания, негативирует результаты бактериологического исследования (при инфекционном эндокардите, сепсисе). При гиперчувствительности больных к антибиотикам (например, при системной красной волчанке) лихорадка может быть одним из проявлений медикаментозных аллергических реакций.
3. Назначение глюкокортикостероидов в связи с лихорадкой неясного генеза до установления диагноза стирает клиническую картину заболевания (практически всегда температура тела снижается или нормализуется), приводит к обострению или генерализации нераспознанного основного процесса (туберкулез, гнойник брюшной полости). Глюкокортикостероиды могут подавить лихорадку любого генеза в силу угнетающего действия на иммунный ответ и выделение IL-1, что мешает диагностике основного заболевания.
4. Данные гистологического исследования лимфатических узлов: частое наличие неспецифического процесса (воспалительная реакция), исследование лимфоузлов после проведения лечения (глюкокортикостероиды, химиотерапия) могут маскировать опухолевое поражение. При некоторых гранулематозных процессах (туберкулез, саркоидоз и др.) может наблюдаться сходная с опухолями гистологическая картина. Биопсию для гистологического исследования следует проводить после стихания воспалительных явлений. Для взятия материала желательно

выбирать наиболее плотные лимфоузлы, а не руководствоваться их размерами. Показания к биопсии должен определять врач, курирующий больного и подозревающий у него конкретное заболевание. Недопустима замена резекции лимфоузла его пункцией (при всех лимфомах и гранулематозе).

5. Решающую роль в трактовке имеющихся данных играет общеклиническая подготовка врача, а не его узкая специализация. Нередко при наличии необычной реакции организма в виде лихорадки на патологический процесс врачи-специалисты (фтизиатр, уролог и т. д.) отвергают «свое» заболевание, основываясь на отсутствии органного поражения.
6. Выраженность и стойкость лихорадки не всегда соответствует степени органного поражения, например при туберкулезе, абсцессе. Высота лихорадки зависит не столько от массивности самой инфекции, сколько от реакции на нее лимфоцитов и продукции ими лимфокинов, индуцирующих выработку эндогенного пирогена. При тяжелых инфекциях врач сталкивается с подавлением иммунного ответа, зачастую со снижением лихорадочного синдрома при ухудшении состояния больного и генерализации инфекции.

Диагностический поиск у больного с «изолированной» лихорадкой

Диагностический поиск в этих случаях проводится по алгоритму и определяется одной из двух ситуаций:

– у больного имеются увеличение СОЭ и «воспалительный» сдвиг белковых фракций крови (повышение уровня фибриногена, глобулинов, серомукоида, С-реактивного протеина и других «белков острой фазы»);

– у пациента отсутствуют увеличение СОЭ и «воспалительный» сдвиг белковых фракций крови.

Лихорадка в сочетании с увеличением СОЭ

Наиболее часто в основе заболевания лежат различные клинические формы **туберкулеза**, что связано с произошедшими за последние годы изменениями в патоморфизме заболевания, в частности с увеличением частоты лихорадочных и других «масок» инфекции: случаев внелегочной локализации, наличием параспецифических проявлений (узловая эритема, кератоконъюнктивиты и др.).

При подозрении на туберкулез следует настойчиво искать местные изменения не только в легких, но и в лимфатических узлах и других органах (почках, позвоночнике, брюшине и т. д.). Правильной диагностике способствуют анамнестические данные (наличие инфекции в семье, окружении больного и т. п.), обнаружение петрификатов в легких, выраженность или «вираж» туберкулиновых проб. Поскольку единственным методом верификации инфекции является обнаружение микобактерий, необходимо проводить их настойчивый поиск в различных биологических материалах (мокрота, бронхиальные смывы, различные экссудаты, моча, пунктаты органов). В отдельных случаях для уточнения диагноза приходится прибегать к пробной терапии туберкулостатическими препаратами. При этом следует воздержаться от назначения антибиотиков, влияющих на неспецифическую флору. При подозрении на туберкулез не рекомендуется применять глюкокортикостероиды из-за опасности обострения и генерализации специфического процесса.

Следующей по частоте группой заболеваний с неясной лихорадкой и признаками воспаления являются **абсцессы брюшной полости** различной локализации (паранефральный, поддиафрагмальный, абсцесс печени). Болевой синдром, особенно у пожилых, может отсутствовать. Изменения в моче при околопочечном абсцессе не обнаруживаются до прорыва его в мочевыводящие пути.

Подозрение на гнойный процесс должно возникать у больных, недавно перенесших операции на брюшной полости и органах таза, страдающих заболеваниями кишечника (энтериты, дивертикулез), на фоне тяжелых заболеваний (сахарный диабет, опухоли). Для уточнения диагноза необходимо своевременное проведение УЗИ, компьютерной томографии, лапароскопии или лапаротомии.

При изолированной лихорадке необходимо исключить сепсис, инфекционный эндокардит, ВИЧ-инфекцию.

Следует также помнить о таких атипично протекающих заболеваниях, как тиреоидит (без болей и нарушения функции щитовидной железы), холангит (эпизодическая лихорадка без боли и желтухи), рецидивирующие тромбозы легочной артерии, лимфопролиферативные заболевания (лимфогрануломатоз, лимфосаркома) с локализацией в забрюшинных лимфоузлах, гипернефрома, хронический мононуклеозоподобный синдром (персистирующая инфекция вирусом Эпштейна – Барр), злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта, легких, почек (табл. 7).

Дифференциальная диагностика лихорадок

Диагностический признак	Заболевания, требующие проведения дифференциальной диагностики
Лихорадка без увеличения СОЭ	Нарушения терморегуляции, связанные с различными патологическими процессами (поражения кожи – тяжелая экзема, диссеминированный ихтиоз, врожденная эктодермальная дисплазия; патология ЦНС – опухоли, воспалительные заболевания; фебрильная шизофрения); последствия приема лекарственных средств; искусственная лихорадка (истерия, агравация); метаболические лихорадки при гиперпродукции этиохоланолона и метаболитов прогестерона
Лихорадка в сочетании с симптомами поражения органов дыхания	Пневмония, экссудативный плеврит, туберкулез, бронхогенный рак, саркоидоз, периодическая болезнь, лимфогрануломатоз, лимфосаркома, тромбоз эмболия легочной артерии
Лихорадка в сочетании с поражением сердца	Инфекционный эндокардит, ревмокардит, миокардит, синдром Дрейслера
Лихорадка в сочетании с увеличением печени	Хронический активный гепатит, холангит, первичный или метастатический рак печени, сепсис
Лихорадка в сочетании с болями в животе	Опухоли ЖКТ, болезни печени, неспецифический язвенный колит, периодическая болезнь, поддиафрагмальный абсцесс, болезнь Крона
Лихорадка в сочетании с увеличением селезенки	Абсцесс селезенки, сепсис, туберкулез селезенки, сублейкемический миелоз, острый лейкоз, хронический лимфолейкоз, лимфогрануломатоз, лимфосаркому, малярию, СКВ
Лихорадка в сочетании с мочевым синдромом	Пиелонефрит, туберкулез почек, сепсис, инфекционный эндокардит, СКВ, узелковый периартериит, гипернефрома
Лихорадка в сочетании с лимфоаденопатией	Острый лейкоз, хронический лимфолейкоз, лимфогрануломатоз, лимфосаркома, инфекционный мононуклеоз, реактивный лимфаденит, саркоидоз, туберкулез

Диагностический признак	Заболевания, требующие проведения дифференциальной диагностики
Лихорадка в сочетании с суставным и мышечным синдромом	Ревматоидный артрит, острая ревматическая лихорадка, реактивный артрит, бруцеллез
Лихорадка в сочетании с анемией	Апластическая анемия, аутоиммунная гемолитическая анемия, В ₁₂ -дефицитная анемия, нагноительные заболевания (апостематозный нефрит), сепсис, острый лейкоз, рак желудка, гипернефрома
Лихорадка в сочетании с лейкопенией	Иммунный и миелотоксический агранулоцитоз, периодическая нейтропения, апластическая анемия, острый лейкоз, системная красная волчанка, сепсис, В ₁₂ -дефицитная анемия
Лихорадка в сочетании с кожными поражениями	Лекарственная аллергия, рожа, узловая эритема, стрепто- и стафилодермия, синдром Стивенса – Джонсона, синдром Лайелла, боррелиоз (болезнь Лайма)

ЛЕЧЕНИЕ СЕПСИСА

Тактика лечения сепсиса включает в себя первичную и базисную интенсивную терапию. Первичная интенсивная терапия включает мероприятия по стабилизации состояния пациента, диагностических мероприятий, манипуляции, необходимые для интенсивной терапии. Базисная интенсивная терапия включает в себя ряд задач, решаемых параллельно.

Мероприятия по организации лечения сепсиса:

1. При подозрении на сепсис пациент переводится в реанимационное отделение (палату интенсивной терапии).
2. Ставится в известность руководство отделением и больницей.
3. Собирается консилиум, в котором участвуют заведующие отделениями, заместитель главного врача по лечебной работе, в клинической больнице – сотрудники профильной кафедры.
4. Вызываются специалисты: реаниматолог, хирург, акушер-гинеколог, терапевт, окулист, невролог, отоларинголог, клинический фармаколог.

5. Обязательные манипуляции: катетеризация центральной и периферической вен, мочевого пузыря (при септическом шоке), при явлениях кишечной непроходимости – постановка назогастрального зонда.

Большая часть больных с сепсисом нуждается в оперативной санации гнойно-воспалительного очага, что закладывает фундамент для получения эффекта от интенсивной терапии.

Антибиотикотерапия

Несмотря на появление новых фундаментальных представлений о сущности органных и системных повреждений при сепсисе, антибиотики продолжают играть важнейшую роль в его лечении.

Оценку эффективности проводимой антибактериальной терапии (АБТ) осуществляют не ранее, чем через 48–72 часа.

Общие принципы антибиотикотерапии при сепсисе:

1. Для эмпирической АБТ выбирают антибиотик широкого спектра с бактерицидным типом действия или комбинацию препаратов, обладающих активностью в отношении потенциально возможных в данной клинической ситуации возбудителей. За последнее время выросло количество наблюдений, доказывающих высокую эффективность монотерапии тяжелого сепсиса карбапенемами (имипенем, меропенем). При тяжелом ангиогенном сепсисе, связанном с катетеризацией центральных вен, когда имеется высокий риск присутствия метициллинорезистентных стафилококков, необходимо начинать терапию с ванкомицина.
2. Внутривенный путь введения антимикробных средств является обязательным у пациентов с сепсисом.
3. Выбор дозы и кратности введения препарата зависят от типа бактерицидности и наличия постантибиотического эффекта, а также чувствительности микроорганизмов.

К антибиотикам, бактерицидность которых зависит от концентрации, относятся аминогликозиды и фторхинолоны. Поэтому их следует вводить в максимально допустимых для конкретного пациента дозировках. Для аминогликозидов характерен длительный постантибиотический эффект. В этой связи рационально болюсное введение аминогликозидов, создающее в короткий срок высокие концентрации препарата в крови и тканях. В большинстве ситуаций, за исключением инфекционного эндокардита, не следует дли-

тельно (более 7 дней) применять аминогликозиды. Использование гентамицина в качестве компонента эмпирической комбинированной АБТ возможно лишь при сепсисе внебольничного происхождения. При госпитальных инфекциях предпочтение отдается амикацину или нетилмицину.

Бактерицидность β -лактамов зависит от времени действия препарата. Увеличение их концентрации не сопровождается ускорением гибели микробов. Считается, что следует стремиться к поддержанию постоянных концентраций, превышающих минимальную пороговую концентрацию в 2–5 раз. Для этого используют дозирующие инфузионные устройства.

Перестали использовать и мегадозы пенициллина: большинство современных протоколов ориентируют на суточные дозировки, не превышающие 20 млн ЕД. Исключение должно быть сделано при терапии антисинегнойными пенициллинами из-за более высоких минимальных пороговых концентраций для *P. aeruginosa* и менингита, вызванного грамотрицательными микроорганизмами – менингококками.

4. После уточнения характера микрофлоры и ее чувствительности при необходимости вносят коррекцию в лечение: возможен переход на монотерапию, препарат более узкого спектра или менее дорогой (табл. 8).

Таблица 8

Рекомендации по этиотропной терапии сепсиса
(Яковлев С. В., Сидоренко С. В., Белобородов В. Б., 2004)

Микроорганизмы	Средства первого ряда	Альтернативные средства
Грамположительные микроорганизмы		
<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i>	Оксациллин Цефазолин Ванкомицин Линезолид	Амоксициллин/клавуланат Цефуросим Левифлоксацин Моксифлоксацин Рифампицин + ко-тримоксазол (ципрофлоксацин)
<i>Streptococcus viridans</i>	Ампициллин Бензилпенициллин	Ванкомицин Цефотаксим Цефтриаксон
<i>Enterococcus faecalis</i>	Ампициллин + гентамицин	Ванкомицин +/- гентамицин Линезолид

Микроорганизмы	Средства первого ряда	Альтернативные средства
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Цефотаксим Цефтриаксон Цефепим	Ампициллин Бензилпенициллин Ванкомицин Имипенем Левифлоксацин Меропенем
<i>Enterococcus faecium</i>	Линезолид	Ванкомицин + гентамицин
Грамотрицательные микроорганизмы		
<i>E. coli</i> <i>P. mirabilis</i>	Амоксициллин/клавуланат Цефотаксим	Имипенем Меропенем Фторхинолон Цефепим
<i>K. pneumoniae</i> <i>P. vulgaris</i>	Имипенем Меропенем	Амикацин, Цефепим Цефоперазон/сульбактам Цефотаксим, Цефтриаксон Ципрофлоксацин
<i>Enterobacter spp.</i> <i>Citrobacter spp.</i> <i>Serratia spp.</i>	Имипенем Меропенем Цефепим	Амикацин Цефотаксим Ципрофлоксацин
<i>Acinetobacter spp.</i>	Имипенем Меропенем Цефоперазон	Ампициллин/сульбактам Цефтазидим + амикацин Ципрофлоксацин + амикацин
<i>P. aeruginosa</i>	Меропенем Цефтазидим +/- амикацин Цефепим +/- амикацин	Имипенем Цефоперазон/сульбактам +/- амикацин Ципрофлоксацин +/- амикацин
<i>Burkholderia cepacia</i>	Меропенем Ципрофлоксацин	Цефтазидим Цефоперазон Ко-тримоксазол
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Ко-тримоксазол	Тикарциллин/клавуланат Доксициклин
<i>Candida spp.</i>	Флуконазол Амфотерицин В	Каспофунгин

Длительность АБТ определяется индивидуально. Необходимо добиться устойчивого регресса воспалительных изменений в первичном инфекционном очаге, доказать исчезновение бактериемии и отсутствие новых инфекционных очагов, купировать реакцию системного воспаления.

Но даже при очень быстром улучшении самочувствия и получении необходимой позитивной клинико-лабораторной динамики продолжительность терапии должна составлять не менее 10–14 дней. Как правило, более длительная АБТ требуется при стафилококковом сепсисе с бактериемией (особенно вызванном MRSA) и локализации септического очага в костях, эндокарде и лёгких.

Пациентам с иммунодефицитом антимикробные препараты всегда применяют дольше, чем больным с нормальным иммунным статусом. Отменять препараты можно через 4–7 дней после нормализации температуры тела и устранения очага инфекции как источника bacteriemia.

Особенности лечения сепсиса у лиц пожилого возраста

При проведении АБТ у пациентов пожилого возраста необходимо учитывать понижение у них функции почек, что может потребовать изменения дозы или интервала введения β -лактамов, аминогликозидов, ванкомицина.

Особенности лечения сепсиса при беременности

При проведении АБТ сепсиса у беременных необходимо направить все усилия на сохранение жизни женщины. Поэтому можно использовать антимикробные препараты, которые противопоказаны в период беременности при не угрожающих жизни инфекциях.

Основным источником развития сепсиса у беременных являются инфекции мочевыводящих путей и пневмонии, особенно на поздних сроках беременности, что связано с ограничением экскурсии лёгких, нарушением их вентиляции.

Препаратами выбора являются цефалоспорины III поколения, ингибиторзащищенные пенициллины, азитромицин и аминогликозиды II–III поколения.

Антибиотикотерапия при менингококковой инфекции

Больные генерализованными формами менингококковой инфекции подлежат экстренной госпитализации на машинах службы скорой помощи, а при наличии признаков шока и дыхательных расстройств – реанимационной службой.

Оказание неотложной помощи на до- и госпитальных этапах осуществляется в соответствии с приказом Министерства здраво-

охранения Российской Федерации от 23 декабря 1998 года № 375 «О мерах по усилению эпидемиологического надзора и профилактики менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов».

На дому больному следует ввести разовую дозу левомецетина-сукцината. В тяжелых случаях целесообразно ввести преднизолон (0,5–1,0 мг/кг), а при наличии признаков менингита – лазикс (детям – 1 мг/кг, взрослым – 20–40 мг). По показаниям назначают противосудорожные средства.

При лечении больных в стационаре основным антибиотиком является бензилпенициллин, применяемый в массивных дозах в связи с низким пассажем в субарахноидальное пространство. Антибиотик обладает бактерицидным действием, что обуславливает быструю гибель микробов, которая может усилить интоксикацию. Поэтому при молниеносных формах болезни, осложненных инфекционно-токсическим шоком и отеком-набуханием мозга, предпочтительнее использовать левомецетин-сукцинат. Левомецетин лучше других антибиотиков проникает в субарахноидальное пространство и медленней выводится. В связи с бактериостатическим действием препарата клинический эффект выявляется в среднем на сутки позже, чем при лечении пенициллином. При позднем поступлении, наличии энцефалита и вентрикулита целесообразней назначение пенициллина.

При первичных гнойных менингитах, этиология которых не установлена, этиотропную терапию следует проводить ампиоксом в дозе 200–300 мг/кг в сутки, цефтриаксоном в дозе 100 мг/кг в сутки или цефотаксимом в дозе 150–200 мг/кг в сутки. Цефтриаксон высоко эффективен и при менингококковой инфекции.

АБТ у больных менингококкцемией (без менингита) проводится в течение 4–5 дней, при менингите – от 5 до 10 дней. Показанием для отмены АБТ являются данные исследования ликвора (цитоз менее 0,1 г/л при содержании лимфоцитов не менее 80%). Контрольная пункция проводится на 6–8-й день лечения. При менингоэнцефалите, вентрикулите, позднем поступлении следует учитывать выраженность неврологической симптоматики и по показаниям продлевать курс лечения до 10–14 дней.

При отсутствии заметного клинического эффекта в течение трех суток лечения необходимо исследование ликвора для решения вопроса о смене антибактериального препарата. Исследование с

этой целью ликвора в более ранние сроки нецелесообразно, так как возможно ухудшение его состава по сравнению с исходным. При позднем поступлении больного, энцефалите, вентрикулите дозу пенициллина следует повышать до 0,4–1 млн ед./кг массы тела в сутки, при вентрикулитах рекомендуется сочетать внутримышечное и внутривенное введение препарата.

Больным с аллергией на пенициллины и цефалоспорины назначают левомецетин-сукцинат. В случае менингококковой инфекции антибиотики отменяют сразу, без предварительного снижения дозы.

Продолжительность антибактериальной терапии

АБТ сепсиса проводится до достижения стойкой положительной динамики состояния пациента и исчезновения основных симптомов инфекции. В связи с отсутствием патогномичных признаков бактериальной инфекции абсолютные критерии прекращения АБТ установить сложно. Обычно вопрос решается индивидуально на основании комплексной оценки динамики состояния пациента. В общем виде критерии достаточности АБТ сепсиса могут быть представлены следующим образом:

- стойкая нормализация температуры тела;
- положительная динамика основных симптомов инфекции;
- отсутствие признаков системной воспалительной реакции;
- нормализация функции желудочно-кишечного тракта;
- нормализация количества лейкоцитов в крови и лейкоцитарной формулы;
- отрицательная гемокультура;
- исчезновение прокальцитонина в сыворотке крови.

Сохранение только одного признака бактериальной инфекции (лихорадка или лейкоцитоз) не является абсолютным показанием для продолжения АБТ. Изолированная субфебрильная лихорадка (максимальная дневная температура тела – в пределах 37,9°С) без ознобов и изменений в периферической крови может быть проявлением постинфекционной астении или небактериального воспаления после оперативного вмешательства и не требует продолжения введения антибиотиков, так же как и сохранение умеренного лейкоцитоза ($9\text{--}12 \times 10^9/\text{л}$) при отсутствии сдвига влево и других признаков бактериальной инфекции.

При отсутствии стойкого клинико-лабораторного ответа на адекватную АБТ в течение 5–7 дней необходимо проведение дополни-

тельного обследования (УЗИ, компьютерная томография и др.) для выявления осложнений или очага инфекции другой локализации.

В определенных клинических ситуациях требуются более длительные режимы АБТ. Обычно они рекомендуются при инфекциях, локализующихся в органах и тканях, в которых антибиотик накапливается плохо, следовательно, имеется более высокий риск персистенции возбудителей и рецидивов инфекции. Это относится, прежде всего, к остеомиелиту, инфекционному эндокардиту, вторичному гнойному менингиту. Кроме того, при инфекциях, вызванных *S. aureus*, обычно также рекомендуют более длительные курсы АБТ – 2–3 недели.

Разработанные рекомендации по АБТ сепсиса касаются наиболее характерных и часто встречающихся в хирургической практике внебольничных и нозокомиальных бактериальных инфекций. Вместе с тем некоторые сложные клинические ситуации не рассматриваются в настоящих рекомендациях, так как с трудом поддаются стандартизации. В этом случае вопрос о тактике лечения следует решать совместно со специалистом по антимикробной химиотерапии.

Инфузионная терапия

Инфузионная терапия принадлежит к первоначальным мероприятиям поддержания гемодинамики, и прежде всего сердечного выброса. Основными задачами инфузионной терапии у больных с сепсисом являются: восстановление адекватной тканевой перфузии, нормализация клеточного метаболизма, коррекции расстройств гомеостаза, снижение концентрации медиаторов септического каскада и токсических метаболитов.

При сепсисе с ПОН и ИТШ необходимо стремиться к быстрому достижению (в первые 6 ч после поступления) целевых значений следующих параметров: центральное венозное давление – 8–12 мм рт. ст., АД ср. – выше 65 мм рт. ст., диурез – 0,5 мл/кг/ч, гематокрит – более 30%, сатурация крови в верхней полой вене или правом предсердии – не менее 70%. Использование данного алгоритма повышает выживаемость при ИТШ и тяжелом сепсисе.

Выбор инфузионных растворов

В лечении тяжелого сепсиса и септического шока (практически с одинаковыми результатами влияния на летальность и другие

показатели эффективности лечения) применяют кристаллоидные и коллоидные инфузионные растворы. Но выбор их соотношения при проведении инфузионной терапии у больных с сепсисом зависит от оценки конкретной клинической ситуации и четкого понимания цели и задач лечения.

Задачи инфузионной терапии при сепсисе:

1. Поддержание и восстановление циркулирующего объема и стабильности гемодинамики.
2. Восстановление нормального распределения жидкости между секторами организма: внутриклеточным, интерстициальным и сосудистым.
3. Поддержание адекватного уровня коллоидно-осмотического давления плазмы.
4. Поддержание адекватного мочеотделения.
5. Улучшение микроциркуляции и доставки кислорода к тканям.
6. Предотвращение активации каскадных систем, в том числе коагуляции.
7. Профилактика реперфузионных повреждений.
8. Адекватное питание.

При реализации этих задач и выборе инфузионных сред при сепсисе необходимо учитывать многофакторный характер нарушений, вызванных септической системной воспалительной реакцией. Кроме снижения венозного возврата и преднагрузки, обусловленных вазодилатацией и секвестрацией крови, повышенная капиллярная проницаемость («синдром капиллярной утечки») приводит к экстравазации не только жидкости, но также и коллоидных компонентов плазмы, в частности альбумина. Следует учитывать, что инфузия гидроксипроксиэтилкрахмалов может влиять на механизмы свертывания крови, но в основном в силу гемодилюции. Кроме того, при введении этих растворов снижается содержание в плазме фактора свертываемости VIII, вследствие этого при инфузии большого объема препаратов может удлиняться протромбиновое время.

Особенности инфузионной терапии при сепсисе:

- качественный и количественный состав определяется степенью волемии, фазой ДВС, наличием отеков, содержанием белков, тяжестью легочного повреждения;
- старт-терапия – кристаллоиды 7–10 мл/кг;

- гидроксипроксиэтилкрахмалы вводят в дозе не более 20 мл/кг в сутки 10%-ного раствора, при развитии шока скорость инфузии не должна превышать 20 мл/кг/ч (у детей до 10 лет – 15 мл/кг/ч) под контролем уровня гематокрита (не менее 30%);
- переливание альбумина выполняется только при снижении его уровня менее 30 г/л;
- применение криоплазмы – при коагулопатии потребления и дефиците факторов коагуляции;
- переливание эритроцитарной массы – при анемии (уровень гемоглобина – менее 90–80 г/л).

Инотропная и вазоактивная поддержка

Низкое перфузионное давление требует немедленного включения препаратов, повышающих сосудистый тонус и/или инотропную функцию сердца. Допамин и/или норадреналин являются препаратами первоочередного выбора коррекции гипотензии у больных с ИТШ.

Допамин повышает АД прежде всего за счет увеличения сердечного выброса с минимальным действием на системное сосудистое сопротивление (в дозах до 10 мкг/кг/мин). В дозе выше 10 мкг/кг/мин преобладает α -адренергический эффект допамина, что приводит к артериальной вазоконстрикции, а в дозе менее 5 мкг/кг/мин допамин стимулирует дофаминергические рецепторы в почечном, мезентериальном и коронарном сосудистом русле, что приводит к вазодилатации, увеличению гломерулярной фильтрации и экскреции натрия (табл. 9).

Таблица 9

Зависимость действия допамина от используемой дозы

Доза допамина		
5 мкг/кг/мин	5-10 мкг/кг/мин	более 10 мкг/кг/мин
Повышение: клубочковой фильтрации Коронарного кровотока	Повышение: Числа сердечных сокращений Сократимости миокарда	Повышение: Сужения сосудов Артериального давления Легочного кровотока
Угнетение пролиферации Т-лимфоцитов		

Норадреналин повышает АД ср. и увеличивает гломерулярную фильтрацию. Препарат применяют при низком АД на фоне удовле-

творительного сердечного выброса и сатурации (стартовая доза – 0,1–0,3 мг/кг/мин).

Адреналин – адренергический препарат с наиболее выраженными побочными гемодинамическими эффектами. Он обладает дозозависимым действием на ЧСС, АД ср., сердечный выброс, работу левого желудочка, доставку и потребление кислорода. Однако это действие адреналина сопровождается тахикардиями, гиперлактатемией. Препарат применяется только при рефрактерном шоке при резистентности к другим аминам (0,05–0,1 мг/кг/мин).

Добутамин должен рассматриваться как препарат выбора для увеличения сердечного выброса и доставки и потребления кислорода при нормальном или повышенном уровне преднагрузки. Благодаря преимущественному действию на β_1 -рецепторы добутамин в большей степени, чем допамин, способствует повышению данных показателей.

Разгрузка малого круга кровообращения

Высокое системное сосудистое сопротивление, плохая периферическая перфузия, сниженный сердечный выброс могут быть компенсированы путем уменьшения преднагрузки.

Глюкокортикоиды

Основное показание для ведения глюкокортикоидов – развитие надпочечниковой недостаточности, септического шока (особенно рефрактерного). Гормоны назначаются детям в разовой дозе 1–2 мг/кг (по преднизолону), взрослым – 90–120 мг.

В случае развития менингококковой инфекции гормонотерапия является основной, особенно при ИТШ (табл. 11), сопровождающемся синдромом Уотерхауса – Фридериксена, отека-набухания головного мозга (табл. 10).

Таблица 10

**Расчет дозы глюкокортикостероидов при отеке-набухании
головного мозга при менингококковой инфекции**

Степень отека-набухания	Дозы препаратов
I	Дексазон из расчета 0,2–0,3 мг/кг в сутки или преднизолон 1–2 мг/кг в сутки
II	Дексазон из расчета 0,5 мг/кг в сутки или преднизолон 3–4 мг/кг в сутки
III	Дексазон из расчета 0,5 мг/кг в сутки или преднизолон 3–4 мг/кг в сутки

**Расчет дозы глюкокортикостероидов
при инфекционно-токсическом шоке менингококковой инфекции**
(Приказ МЗ РФ от 23 декабря 1998 года № 375)

Степень шока	Дозы препаратов
I	Преднизолон из расчета 4–5 мг/кг при поступлении струйно или гидрокортизон в дозе 10–15 мг/кг. При положительной динамике через 4–6 часов вводится ½ начальной дозы, при отрицательной динамике (нарастание тахикардии, цианоза, одышки, падении АД) – в той же или повышенной дозе
II	Преднизолон из расчета 4–5 мг/кг при поступлении струйно или гидрокортизон в дозе 10–15 мг/кг. При положительной динамике через 4–6 часов вводится ½ начальной дозы, при отрицательной динамике (нарастание тахикардии, цианоза, одышки, падении АД) – в той же или повышенной дозе
III	Преднизолон из расчета 10 мг/кг при поступлении струйно или гидрокортизон в дозе 25–40 мг/кг. При положительной динамике через 3–4 часа вводится ½ начальной дозы, при отрицательной динамике – в той же или повышенной дозе. дезоксикортикостерона ацетат внутримышечно: детям – 0,1–0,5 мл 3 раза в день; взрослым – 1,0–2,0 мл 3 раза в день

Терапия коагуляционных нарушений

При развитии сепсиса у больных применяются низкомолекулярные гепарины под контролем времени свертывания:

- эноксапарин натрий 40 мг/сут (0,5–1 мг/кг детям);
- надропарин кальция 0,4–0,6 мл/сут (100 МЕ/кг детям);
- или гепарин натрий 15000 ЕД./сут (50–100 ЕД./кг детям).

При развитии ДВС-синдрома доза гепарина может быть увеличена до 200 ЕД./кг. ДВС-синдром является показанием к назначению свежезамороженной плазмы. Объем трансфузий варьирует в зависимости от выраженности гематологических нарушений и наличия кровотечений и составляет от 300 мл до 1,5–2 л в сутки.

Сепсис сопровождается повышенной протеолитической активностью крови, кинин-калликреиновой системы, простагланди-

нов. Это усиливает интоксикацию, увеличивает вероятность возникновения гнойных метастазов. Показаны ингибиторы протеаз: гордокс, трасилол, контрикал (суточная доза контрикала – 50–200 тыс. ед., до 700 тыс.). При постановке подключичного катетера доза распределяется в течение суток и препарат вводится каждые 2 часа. Аминокапроновая кислота при сепсисе не имеет антипротеолитического эффекта.

Респираторная поддержка

Легкие очень рано становятся одними из первых органов-мишеней, вовлекаемых в патологический процесс при сепсисе. Острая дыхательная недостаточность – один из ведущих компонентов полиорганной дисфункции. Клинико-лабораторные проявления дыхательной недостаточности при сепсисе соответствуют таковым при остром респираторном дистресс-синдроме.

Показания к проведению ИВЛ при тяжелом сепсисе определяются развитием паренхиматозной дыхательной недостаточности. Наличие адекватного сознания, отсутствие высоких затрат на работу дыхания, выраженной тахикардии (ЧСС до 120 уд./мин), нормализация венозного возврата крови и $SpO_2 > 90\%$ на фоне кислородной поддержки спонтанного дыхания вполне позволяют воздержаться от перевода на ИВЛ, но не от строгого контроля за динамикой состояния больного. Оптимальный уровень насыщения крови кислородом (~90%) можно поддерживать с помощью различных методов кислородотерапии (лицевые маски, носовые катетеры) при использовании нетоксичной концентрации кислорода ($FiO_2 < 0,6$).

Прогрессирующее снижение сатурации на фоне кислородотерапии является показанием к ранней интубации пациента и переводу на ИВЛ.

Нутритивная поддержка

Развитие синдрома ПОН при сепсисе, как правило, сопровождается проявлениями гиперметаболизма. В этой ситуации покрытие энергетических потребностей происходит за счет деструкции собственных клеточных структур (аутоканнибализм), что усугубляет имеющуюся органную дисфункцию и усиливает эндотоксикоз. Поэтому проведение искусственной питательной поддержки является крайне важным компонентом лечения и входит в комплекс обязательных лечебных мероприятий.

Включение энтерального питания в комплекс интенсивной терапии предупреждает транслокацию микрофлоры из кишечника, развитие дисбактериоза, повышает функциональную активность энтероцита и защитные свойства слизистой оболочки, снижая степень эндотоксикоза и риск возникновения вторичных инфекционных осложнений.

При проведении нутритивной поддержки целесообразно ориентироваться на следующие рекомендации (категория доказательности С):

- энергетическая ценность – 25–35 ккал/кг/24 ч – острая фаза;
- 35–50 ккал/кг/24 ч – фаза стабильного гиперметаболизма;
- уровень глюкозы – менее 6 г/кг/24 ч;
- содержание липидов – 0,5–1 г/кг/24 ч;
- содержание белков – 1,2–2,0 г/кг/24 ч (0,20–0,35 г азота/кг/24 ч), тщательный контроль азотистого баланса;
- витамины: стандартный суточный набор + К (10 мг/24 ч) + В₁ и В₆ (100 мг/24 ч) + А, С, Е;
- микроэлементы: стандартный суточный набор + Zn (15–20 мг/24 ч + 10 мг/л при наличии жидкого стула);
- электролиты: Na⁺, K⁺, Ca²⁺ соответственно балансным расчетам и концентрации в плазме + P²⁺ (более 16 ммоль/24 ч) + Mg²⁺ (более 200 мг/24 ч)

Раннее начало нутритивной поддержки в сроки 24–36 ч более эффективно, чем с 3–4-х суток интенсивной терапии.

Выбор метода нутритивной поддержки зависит от степени выраженности питательной недостаточности и состояния функций желудочно-кишечного тракта – пероральный прием энтеральных диет, энтеральное зондовое, парентеральное, парентеральное + энтеральное зондовое питание.

Коррекция иммунных нарушений

При тяжелом течении сепсиса наблюдается развитие вторичного иммунодефицита. Его появление наиболее типично для хирургической инфекции. Обширные гнойные раны с высоким уровнем бактериальной инвазии приводят к интенсивному потреблению факторов клеточного и гуморального иммунитета. Основной принцип иммунокоррекции при сепсисе – восполнение недостающего звена иммунной защиты. Однако ее адекватность при хирургическом сепсисе прежде всего зависит от радикальности санации

гнозных очагов. Использование иммуноглобулинов в рамках иммунозаместительной терапии тяжелого сепсиса и ИТШ в настоящее время является единственным реально доказанным методом иммунокоррекции, повышающим выживаемость. В острый период патологического процесса показана пассивная (заместительная) терапия иммуноглобулинами, предназначенными для внутривенного введения: интраглобин (IgG) 2–5 мл/кг в течение 2–3 дней; пентаглобин (IgG и IgM) по 5 мл/кг/сут трижды.

Габриоглобин (Россия) используется у детей в суточной дозе – 0,05–0,2 г/кг массы тела, при тяжелом сепсисе – до 1 г/кг; у взрослых – 2,5–10 г в сутки. Курс лечения – 3–10 суток.

Иммунотерапия целесообразна также у тех больных, у которых нет эффекта от АБТ с учётом антибиотикограммы в первые 5–6 дней лечения. Используют стафилококковый анатоксин, антистафилококковый иммуноглобулин, антистафилококковую плазму и др.

Дополнительные методы интенсивной терапии

Экстракорпоральная детоксикация

Различные биологически активные вещества и продукты метаболизма, участвующие в развитии генерализованного воспаления, являются мишенью для применения методов детоксикации, что становится особенно актуальным при отсутствии естественного печеночно-почечного клиренса в условиях полиорганной недостаточности.

Гемодиализ, основанный на диффузии веществ преимущественно малой молекулярной массы через полупроницаемую мембрану и на удалении избыточного количества жидкости из организма по градиенту давления, широко применяется для лечения больных как с хронической, так и с острой почечной недостаточностью.

Плазмаобмен (плазмаферез, плазмафильтрация) также используется для коррекции генерализованного воспаления у больных с сепсисом и септическим шоком. Оптимальным считается применение плазмаобмена в постоянном режиме с титрованным удалением в среднем 3–5 объемов плазмы с одновременным замещением ее свежезамороженной плазмой, альбумином, коллоидными и кристаллоидными растворами.

После выполнения радикальной санации очагов инфекции, устранения гиповолемии, восстановления периферической микроциркуляции, ликвидации гипоксии, обеспечения оптимальной АБТ,

калорической поддержки, иммунокоррекции и при отсутствии грубых расстройств в системе гемостаза в лечении сепсиса с ПОН могут быть использованы методы экстракорпоральной детоксикации.

Контроль уровня гликемии

Важным аспектом комплексной интенсивной терапии тяжёлого сепсиса служит постоянный контроль уровня гликемии и инсулинотерапия. Высокий уровень гликемии и необходимость в инсулинотерапии – факторы неблагоприятного исхода у больных с диагностированным сепсисом.

В этой связи необходимо стремиться к поддержанию уровня гликемии в пределах 4,5–6,1 ммоль/л. При уровне более 6,1 ммоль/л нужно проводить инфузию инсулина (в дозе 0,5–1 Ед./ч) для поддержания нормогликемии (4,4–6,1 ммоль/л). Контроль концентрации глюкозы – каждые 1–4 ч в зависимости от клинической ситуации. При выполнении данного алгоритма регистрируют статистически значимое повышение выживаемости.

Профилактика тромбоза глубоких вен

Имеющиеся в настоящее время данные подтверждают, что профилактика тромбоза глубоких вен существенно влияет на результаты лечения больных сепсисом. С этой целью можно использовать как нефракционированный гепарин, так и препараты низкомолекулярного гепарина. Главные их преимущества – в меньшей частоте геморрагических осложнений, менее выраженном влиянии на функцию тромбоцитов, пролонгированном действии (возможность однократного введения в сутки).

Профилактика образования стресс-язв желудочно-кишечного тракта

Профилактика образования стресс-язв желудочно-кишечного тракта необходима для благоприятного исхода при тяжёлом сепсисе и септическом шоке, так как летальность у больных с кровотечениями из стресс-язв желудочно-кишечного тракта колеблется от 64 до 87%. Частота возникновения стресс-язв без их профилактики у больных в критическом состоянии может достигать 52,8%. Профилактическое применение блокаторов H_2 -рецепторов и ингибиторов протонного насоса снижают риск осложнений в 2 раза и более. Основное направление профилактики и лечения – поддержание рН выше 3,5 (до 6,0). При этом эффективность ингибиторов протонного насоса выше, чем применение H_2 -блокаторов.

Следует подчеркнуть, что, помимо вышеуказанных препаратов, важную роль в профилактике образования стресс-язв играет энтеральное питание.

Диспансеризация реконвалесцентов

После перенесенного острого сепсиса реконвалесценты наблюдаются в течение года (первые 3 месяца осмотр проводится ежемесячно, затем – через 3 месяца).

Больные с затяжным и хроническим сепсисом наблюдаются пожизненно (первые 3 месяца ежемесячно, затем до 1 года – через 3 месяца, следующий год – через 6 месяцев, далее – ежегодно).

После перенесённого септического эндокардита реконвалесценты состоят на учёте пожизненно (в течение первого года осматриваются ежемесячно с двухразовой госпитализацией – через 3 месяца и в конце года – для наблюдения в динамике и лечения по показаниям, затем осматриваются и обследуются каждые 6 месяцев). Проводится лабораторное обследование: общий анализ крови, определение титра антистафилококковых, других антибактериальных и антитоксических антител, определение иммунного статуса.

При каждом обследовании пациенты сдают кровь на стерильность, при положительном результате осуществляется повторная госпитализация. Реконвалесценты септического эндокардита наблюдаются кардиологом, им выполняется эхокардиография.

Ситуационные задачи

1. Больная К., 57 лет, обратилась к участковому терапевту с жалобами на повышение температуры тела до 39,6°C, ознобы, потливость.

Из анамнеза болезни: 9 дней тому назад появился фурункул на наружной поверхности левого плеча, по поводу чего хирургом назначено местное лечение. Через 3 дня пациентка отметила повышение температуры тела до субфебрильных цифр, вскоре лихорадка достигла 39°C, сопровождалась потливостью и ознобами, в последние 3 дня появился частый надсадный кашель и затруднения при дыхании.

Из анамнеза жизни: со слов пациентки, хронических заболеваний она не имеет, но в последний год отмечала сухость слизистых оболочек полости рта, слабость, снижение работоспособности. За медицинской помощью не обращалась.

Участковым терапевтом осмотрена на 9-й день от начала заболевания и на 6-й день лихорадки, дано направление на госпитализацию в хирургическое отделение с диагнозами «Фурункул левого плеча, бронхит».

При осмотре: состояние крайне тяжёлое. Температура тела – 37,5°C, ЧД – 30 в мин, ЧСС – 116 в мин, АД – 100/65 мм рт. ст. Кожа бледная, геморрагии в местах инъекций, катаральных симптомов нет. На левом плече имеется повязка на месте вскрытого фурункула. Пальпируется левый подмышечный лимфатический узел размером 6 см, плотный, болезненный, кожа над ним не изменена. Одышка смешанная, с участием вспомогательной мускулатуры. В лёгких выслушиваются разнокалиберные влажные хрипы, имеется ослабление дыхания в нижних отделах, больше справа. Тоны сердца приглушены. Живот мягкий, вздут, безболезненный. Печень выступает из-под края реберной дуги на 4 см, селезенка – на 2 см, эластичная, безболезненная. Мочится свободно, стул оформленный. Менингеальных знаков нет.

На рентгенограмме органов грудной клетки определяются инфильтративные тени в нижних долях обоих легких, правый синус затемнён. При пункции правого синуса получена гнойно-кровянистая жидкость.

Результаты общего анализа крови: лейкоцитоз ($25,4 \times 10^9/\text{л}$), нейтрофилез – 88%, с палочкоядерным сдвигом – 14%, СОЭ –

50 мм/ч) Уровень сахар в крови – 8,8 ммоль/л. Анализ крови на стерильность: имеется рост колоний золотистого стафилококка.

1. ДИАГНОЗ И ЕГО ОБОСНОВАНИЕ
2. ФАКТОРЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ ГЕНЕРАЛИЗАЦИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА
3. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ
4. ДИАГНОСТИКА
5. ЛЕЧЕНИЕ

Эталон решения

1. **Основной диагноз:** Сепсис, вызванный *Staphylococcus aureus*, тяжелое течение. Фурункул левого плеча, подмышечный лимфаденит слева. Септикопиемия: внебольничная двухсторонняя нижнедолевая пневмония, пиогемоторакс справа.
Сопутствующее заболевание: сахарный диабет 2 типа, субкомпенсированный.
2. Диагноз поставлен на основании острого начала заболевания, наличия первичного очага инфекции – фурункула левого плеча, подмышечного лимфаденита, синдромов: интоксикационно-воспалительного, поражения кожи и подкожной клетчатки, лимфатического узла, инфильтратов в лёгочной ткани, поражения плевры, дыхательной недостаточности.
3. Факторами, способствующими генерализации воспалительного процесса, стало развитие иммунодефицитного состояния в результате длительно не диагностированного и не леченного сахарного диабета и отсутствие системного использования антибиотиков при лечении фурункулеза.
4. Дифференциальный диагноз проводится с сепсисом другой этиологии, ВИЧ-инфекцией, менингококкемией, тифами (брюшной, сыпной), генерализованным сальмонеллезом, малярией, лептоспирозом, геморрагической лихорадкой с почечным синдромом, бруцеллезом и др.
5. Специфическая диагностика: анализ крови на гемокультуру, стерильность; на серологическое исследование (РА и РСК) с риккетсиями Правачека в динамике через 10–14 дней; на серологическое исследование (реакция Видаля) с брюшнотифозными диагностикумами в динамике через 10–14 дней; серологический анализ крови (ИФА) на наличие ВИЧ-инфекции; микроскопия мазка и толстой капли крови на наличие малярии;

бактериологическое исследование отделяемого фурункула; анализ плевральной жидкости на клеточный состав, наличие бацилл Коха, стерильность, чувствительность к антибиотикам. Дополнительные методы диагностики: рентгенография лёгких в прямой и правой боковой проекциях в динамике. УЗИ органов брюшной полости. Биохимический анализ крови: содержание общего белка, белковых фракций, билирубина, трансаминаз, креатинина, мочевины, глюкозы, коагулограмма, водно-электролитный баланс, кислотно-основное равновесие, газовый состав артериальной крови, ЭКГ, эхоКГ.

6. Лечение: госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии. Постельный режим. Санация первичного очага. Дезинтоксикационная терапия, АБТ: ванкомицин 30 мг/кг/сут + амикацин 1,2 мг/сут. Антистафилококковая плазма 600 мл/с. Оксигенотерапия.

2. Военнослужащий П., 19 лет, доставлен в медсанчасть в 11:30 с диагнозом: «Грипп, геморрагическая форма». Ночью проснулся от сильного озноба, головной боли. В 7:00 температура тела достигла 40°C. При поступлении предъявляет жалобы на головную боль, боли в мышцах и суставах, резкую слабость, ощущение холода.

При осмотре: состояние тяжелое. Температура тела – 36,5°C, пульс – 128 уд./мин; АД – 80/30 мм рт. ст., ЧД – 24 в минуту. Кожа бледная, наблюдается цианоз губ и ногтей. Катаральных симптомов нет. Имеются множественные кровоизлияния в конъюнктиву глаз. На туловище, лице и конечностях обнаружено небольшое количество геморрагических элементов, количество и размеры которых в процессе осмотра увеличивались. В легких дыхание везикулярное. Тоны сердца приглушены. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации, безболезненный. Мочился в 8:00 утра. Менингеальных симптомов нет. В части регистрировались случаи гриппа.

1. КЛИНИЧЕСКИЙ ДИАГНОЗ
2. ОСЛОЖНЕНИЯ, ИМЕЮЩИЕСЯ У ПАЦИЕНТА
3. НЕОТЛОЖНАЯ ПОМОЩЬ НА ДОГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ
4. СИМПТОМЫ, ПОДТВЕРЖДАЮЩИЕ ДИАГНОЗ
5. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ
6. ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
7. ЛЕЧЕНИЕ

3. У больного Н., 35 лет, в течение 3-х недель отмечаются повышение температуры тела до 38°C, слабость, потливость, надсадный кашель, одышка.

Из анамнеза: 3 месяца тому назад вернулся из заключения, все это время злоупотреблял алкоголем, не работал. Курит с 12 лет.

При осмотре участковым терапевтом выявлено: состояние средней тяжести. Температура тела – 38,5°C, пульс – 98 уд./мин; АД – 100/60 мм рт. ст., ЧД – 24 в минуту. Пациент пониженного питания. Запах алкоголя изо рта отсутствует. Кожа чистая, имеются множественные татуировки, катаральных симптомов нет. Тоны сердца приглушены. В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, выслушиваются единичные сухие хрипы. Живот мягкий, безболезненный. Печень выступает из-под края реберной дуги на 2 см, край плотный, безболезненный, селезенка не пальпируется. Мочится свободно, стул оформленный. Менингеальных знаков нет. Направлен на госпитализацию в терапевтическое отделение с диагнозом: «Лихорадка неясного генеза».

При обследовании в отделении: результаты общего анализа крови: уровень гемоглобина – 120 г/л; тромбоцитов – 150×10^9 г/л, лейкоцитов – $4,2 \times 10^9$ г/л, нейтрофилов сегментоядерных – 38%, палочкоядерных – 3%, лимфоцитов – 50%, моноцитов – 9%, СОЭ – 40 мм/ч. Результаты общего анализа мочи: реакция нейтральная, удельный вес – 1016, содержание белка – 0,099 г/л, сахара нет, эпителия плоского – немного, лейкоцитов – 4–6 в поле зрения, эритроцитов – 0–1 в поле зрения, слизь +, бактерии ++. Рентгенограмма органов грудной клетки: признаки хронической обструктивной болезни легких. Мокрота на наличие бацилл Коха трехкратно – результат отрицательный. Маркеры вирусных гепатитов: HBsAg – отрицательный, anti HCV – положительный. Результат анализа мочи на наличие микобактерий туберкулеза положительный.

1. ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ И ЕГО ОБОСНОВАНИЕ
2. ФАКТОРЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ РАЗВИТИЮ БОЛЕЗНИ
3. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ
4. ДОПОЛНИТЕЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ, КОТОРОЕ НЕОБХОДИМО ПРОВЕСТИ БОЛЬНОМУ
5. ДИАГНОСТИКА
6. ЛЕЧЕНИЕ, ЕГО ДЛИТЕЛЬНОСТЬ

Рекомендуемая литература

Основная

1. Бочоришвили, В. Г. Сепсисология с основами инфекционной патологии / В. Г. Бочоришвили. – Тбилиси : Мецниереба, 1988.
2. Краснов, М. В. Современные данные о патогенезе, критериях диагноза и принципах терапии сепсиса у детей раннего возраста / М. В. Краснов, В. М. Краснов // Здоровоохранение Чувашии. – 2010. – № 2. – С. 17–23.

Дополнительная

1. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 23 декабря 1998 года № 375 «О мерах по усилению эпидемиологического надзора и профилактики менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов».
2. Сепсис в начале XXI века: классификация, клинко-диагностическая концепция и лечение : метод. рекомендации Российской ассоциации специалистов по хирургической инфекции / В. С. Савельев [и др.]. – М., 2004. – 192 с.
3. Тепаев, Р. Ф. Клинические рекомендации по диагностике сепсиса у детей / Р. Ф. Тепаев // Педиатрическая фармакология. – 2015. – Т. 12, № 2. – С. 205–208.
4. Bone, R. C. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis: the ACCP/SCCM consensus conference committee / R. C. Bone, R. A. Balk, F. B. Cerra // Chest. – 1992. – Vol. 101. – P. 1644–1655.
5. Goldstein, B. Members of the International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics / B. Goldstein, B. Giroir, A. Randolph // Pediatr. Crit. Care Med. – 2005. – Vol. 6. – P. 2–8.
6. Dellinger, R. P. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Severe Sepsis and Septic Shock: 2012 / R. P. Dellinger, M. M. Levy, A. Rhodes // Crit. Care Med. – 2013. – Vol. 41. – P. 580–637.
7. An evaluation of systemic inflammatory response syndrome signs in the Sepsis Occurrence in Acutely ill Patients (SOAP) study / C. L. Sprung [et al.] / Intensive Care Med. – 2006. – Vol. 32. – P. 421–427.

Учебное пособие

Орлова Светлана Николаевна
Калистратова Елена Петровна
Довгалюк Татьяна Ивановна
Дудник Оксана Валентиновна

**Сепсис в клинике инфекционных болезней.
Тактика ведения больных с лихорадкой**

Редактор *С. Г. Мальтина*

Формат 60×84 1/16.

Подписано в печать 30.10.2015

Печ. л. 5,5. Усл. печ. л. 5,1. Тираж 200 экз.

ГБОУ ВПО ИвГМА Минздрава России
153012, г. Иваново, просп. Шереметевский, д. 8
Тел.: (4932) 32-95-74

E-mail: rioivgma@mail.ru

Издательско-полиграфический комплекс «ПресСто»
153025, г. Иваново, ул. Дзержинского, 39, оф. 307
Тел.: 30-42-91, 30-43-07, 22-95-10