

Клиническая инфектология и паразитология

МЕЖДУНАРОДНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ

2 (09) 2014

Журнал зарегистрирован
Государственной регистрационной службой Украины
(регистрационное свидетельство
КВ № 18717-7517P)

Учредители:
Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомольца (Украина)
УП «Профессиональные издания» (Беларусь)

Журнал зарегистрирован
Министерством информации Республики Беларусь.
Свидетельство № 1619 от 19.04.2013 г.

Учредитель:
УП «Профессиональные издания»

Редакция в Беларуси
Директор Евтушенко Л.А.
Заместитель главного редактора Вериго О.А.
Технический редактор Каулькин С.В.
220023 Минск, ул. Чернышевского, 10а/805, 612
Тел.: (017) 280-01-12, 280-88-09, 385-65-08, 385-65-09
www.recipe.by
E-mail: infecto@recipe.by

Редакция в Украине
ООО «Издательский дом «Профессиональные издания»»
Директор Ильина В.А.
Тел.: (+38 067) 363-65-05
E-mail: profidom@ukr.net

© «Клиническая инфектология и паразитология»
При перепечатке материалов
ссылка на журнал обязательна.
Периодичность выхода – один раз в три месяца.

Тираж – 1500 экземпляров. Заказ
Цена свободная.

Отпечатано в типографии

Подписка в Украине:
индекс 68345 в каталоге ГП «Пресса»
и через офис ООО «Издательский дом
«Профессиональные издания»».

По вопросам приобретения журнала в Беларуси
обращаться в редакцию.

Электронная версия журнала доступна
на сайтах издательства www.recipe.by
и научной электронной библиотеки www.elibrary.ru

Ответственность за точность приведенных фактов,
цитат, собственных имен и прочих сведений,
а также за разглашение закрытой информации несут авторы.
Редакция может публиковать статьи
в порядке обсуждения,
не разделяя точки зрения автора.

Главный редактор Голубовская О.А., д.м.н., Киев
Заместитель главного редактора Шкурба А.В., д.м.н., Киев
Ответственный секретарь Подолюк О.А., к.м.н., Киев
E-mail: suinf@mail.ru

Редакционный совет:
Андрейчин М.А., член-корр. НАМН Украины,
проф., д.м.н., Тернополь;
Бабак О.Я., член-корр. НАМН Украины, проф., д.м.н., Харьков;
Бодня Е.И., проф., д.м.н., Харьков;
Глумчер Ф.С., проф., д.м.н., Киев;
Герасун Б.А., проф., д.м.н., Львов;
Дикий Б.Н., проф., д.м.н., Ивано-Франковск;
Дубинская Г.М., проф., д.м.н., Полтава;
Дуйсенова А.К., проф., д.м.н., Алматы;
Жаворонко С.В., проф., д.м.н., Минск;
Зайцев И.А., проф., д.м.н., Донецк;
Зинчук А. Н., проф., д.м.н., Львов;
Каримов И.З., проф., д.м.н., Симферополь;
Ключарева А.А., проф., д.м.н., Минск;
Козыко В.Н., проф., д.м.н., Харьков;
Котенко О.Г., д.м.н., Киев;
Майданик В.Г., академик НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев;
Малый В.П., проф., д.м.н., Харьков;
Мороз Л.В., проф., д.м.н., Винница;
Москаленко В.Ф., вице-президент НАМН Украины,
академик НАМН Украины, член-корр. НАПН Украины,
профессор, д.м.н., Киев;
Петренко В.И., проф., д.м.н., Киев;
Пришляк А.Я., проф., д.м.н., Ивано-Франковск;
Рябконов Е.В., проф., д.м.н., Запорожье;
Семенов В.М., проф., д.м.н., Витебск;
Сервецкий К.Л., проф., д.м.н., Одесса;
Харченко Н.В., член-корр. НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев;
Широкобов В.П., академик НАН Украины,
академик НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев;
Шостакович-Корецкая Л.Р., проф., д.м.н., Днепропетровск.

Редакционная коллегия:
Антоненко М.Ю., профессор, д.м.н., Киев;
Данилов Д.Е., доцент, к.м.н., Минск;
Дорошенко В.А., проф., д.м.н., Киев;
Карпов И.А., проф., д.м.н., Минск;
Крамарев С.А., проф., д.м.н., Киев;
Красавцев Е.Л., доцент, к.м.н., Гомель;
Колесникова И.П., проф., д.м.н., Киев;
Корчинский Н.С., доцент, к.м.н., Киев;
Митус Н.В., доцент, к.м.н., Киев;
Нетяженко В.З., член-корр. НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев;
Руденко А.А., проф., д.м.н., Киев;
Свиницкий А.С., проф., д.м.н., Киев;
Федорченко С.В., д.м.н., Киев;
Хобзей Н.К., проф., д.м.н., Киев;
Цыркунов В.М., проф., д.м.н., Гродно;
Шестакова И.В., доцент, к.м.н., Киев;
Яворовский А.П., член-корр. НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев.

Рецензируемое издание
Входит в Перечень научных изданий Республики Беларусь для
опубликования результатов диссертационных исследований
(решение коллегии ВАК от 27.06.2013, протокол № 15/3).

Научные статьи, опубликованные в журнале, для
украинских соискателей ученых степеней на основании
приказа МОМмолодьспорта Украины от 17.10.2012 № 1112
приравниваются к зарубежным публикациям.

УДК 616.94-022.7:579.842.16]-036.11

Шкурба А.В.¹, Скицюк А.С.¹, Артемов А.Е.²

¹ Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина;

² Городская клиническая больница № 9, Киев, Украина

Shkurba A.¹, Skitsuk A.¹, Artemov A.²

¹ Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine;

² The 9-th City Clinical Hospital, Kiev, Ukraine

Сепсис как мультидисциплинарная проблема современной медицины и случай молниеносного течения клебсиеллезного сепсиса

Sepsis as the multidisciplinary problem of modern medicine and the case of fulminant *Klebsiella* sepsis

Резюме

В статье обсуждены положения Доклада ВОЗ от 30 апреля 2014 г. «Устойчивость к антибиотикам – серьезная угроза общественному здравоохранению», где медики бьют тревогу, поскольку в мире нарастает устойчивость к антибиотикам 7 разных бактерий, которые вызывают широкораспространенные и серьезные заболевания, такие как сепсис, диарея, пневмония, инфекции мочевыводящих путей и гонорея. В частности, это и *Klebsiella pneumoniae* – одна из важнейших причин больничных инфекций, таких как пневмония, инфекции крови, инфекции у новорожденных и больных, находящихся в отделениях реанимации, на которую антибиотики группы карбапенемов не оказывают никакого воздействия по причине устойчивости у более чем половины людей, которые проходят лечение ими.

Обсуждено нынешнее состояние проблемы сепсиса, приведены современные данные по факторам риска возникновения сепсиса, этиологии, патогенезу, роли синдрома системного воспалительного ответа в развитии сепсиса, его патоморфологии, классификации, клинической и лабораторно-инструментальной диагностике. Особое внимание уделено системным подходам к лечению сепсиса, септического шока, в т.ч. резистентного. Приведены тактические схемы оказания неотложной помощи, критерии ее эффективности, указаны диапазоны применения необходимых лекарственных средств, реанимационной поддержки.

Обсуждены современные варианты течения клебсиеллезной инфекции, особенности клебсиеллезного сепсиса. Приведен клинический случай молниеносного клебсиеллезного сепсиса, охарактеризованы его клинические особенности.

Ключевые слова: устойчивость к антимикробным препаратам, сепсис, патогенез, патофизиологические особенности, клиническое течение, особенности диагностики и лечения, клебсиелла, поражения, вызванные клебсиеллой.

Resume

The article discusses the statements of WHO from April, 30, 2014 Report «Antibiotics resistance – serious danger for public health», in which physicians raise alarm in regard to increasing antibiotic resistance of 7 different bacteria types that cause such widespread and severe diseases as sepsis, diarrhoea, pneumonia, urinary tract infections and gonorrhoea all over the world. In fact, *Klebsiella pneumoniae* – is one of the most important causative factors of hospital infections such as pneumonia, blood infection, new-born infections and infections in patients from intensive care unit's. Using of Carbapenem antibiotics does not have any effect because more than half of humans treated with these drugs are resistant to them.

Current situation with the problem of sepsis is also discussed in the article. We represent data about risk factors of sepsis occurrence, its aetiology, pathogenesis, the role of system inflammatory response syndrome in sepsis development. Sepsis's pathomorphology, classification, clinical, laboratory and instrumental diagnostics are provided. The special attention was paid to systematic approach in treating sepsis, septic shock, including the resistant one. We developed the tactical schemes of emergency aid, criteria of its efficiency and showed the range of necessary drugs application, intensive care support.

The modern variants of *Klebsiella* infection course and *Klebsiella* sepsis peculiarities are discussed. The clinical case of fulminant *Klebsiella* sepsis is adduced and its clinical features are outlined.

Keywords: resistance to antimicrobial drugs, sepsis, pathogenesis, pathophysiological features, clinical course, peculiarities of diagnostics and treatment *Klebsiella*; *Klebsiella* associated lesions.

■ ВВЕДЕНИЕ

В докладе ВОЗ от 30 апреля 2014 г. впервые на глобальном уровне проанализирована проблема устойчивости к противомикробным препаратам, включая антибиотики. Это доказывает, что серьезная опасность уже не представляет собой угрозы для будущего, поскольку она проявилась прямо сейчас в каждом регионе мира и может отрицательно сказаться на каждом человеке независимо от возраста в каждой стране. Обращается особое внимание на устойчивость к антибиотикам 7 разных бактерий, которые вызывают широко распространенные и серьезные заболевания, такие как сепсис, диарея, пневмония, инфекции мочевыводящих путей и гонорея. Полученные результаты мониторинга чувствительности возбудителей к антибиотикам вызывают большую озабоченность, документально подтверждая резко выросшую устойчивость к этим препаратам, особенно к антибиотикам, которые назначают в качестве «крайней меры» во всех регионах мира.

В частности, устойчивость к препаратам, используемым для лечения в качестве «крайней меры» в случае инфекций, угрожающих жизни людей, которые вызываются обычными кишечными бактериями *Klebsiella pneumoniae* (антибиотики группы карбапенемов), получает все большее распространение во всех регионах мира. *K. pneumoniae* – одна из важнейших причин больничных инфекций, таких как пневмония, инфекции крови, инфекции у новорожденных и больных, находящихся в отделениях реанимации. В некоторых странах антибиотики группы карбапенемов не оказывают никакого воздействия ввиду устойчивости у более

чем половины людей, которые проходят лечение ими при инфекциях, вызванных *K. pneumoniae* [1].

Сепсис остается глобальной проблемой человечества, входя в первую десятку ведущих причин смерти в цивилизованном мире. Установлено, что сепсис встречается у 17,4% больных, которые прошли интенсивный этап лечения, при этом в 63,2% случаев он был осложнением внутригоспитальных инфекций. По данным ВОЗ, частота сепсиса в индустриально развитых регионах планеты составляет 50–100 случаев на 100 тыс. населения. Только в США ежегодно регистрируют более 700 тыс. случаев сепсиса, т.е. около 2 тыс. случаев каждый день. Септический шок развивается в 58% случаев тяжелого сепсиса. Даже сегодня, в эру продвинутой технологией органной поддержки, летальность при тяжелом сепсисе достигает 45–50% с колебаниями в разных подгруппах пациентов от 30 до 80%. Сепсис является основной причиной смерти в отделениях терапии и реанимации некоронарогенного профиля и занимает 11-е место среди всех причин смертности населения [2]. Сепсис – истинно мультидисциплинарная проблема современной медицины, поскольку в лечении таких больных принимают участие специалисты различного профиля: хирурги, анестезиологи, инфекционисты, акушеры-гинекологи и др.

Сепсис может быть вызван разными бактериями (стафилококки, стрептококки, пневмококки, синегнойная палочка, клебсиелла и др.), грибами (кандидозный сепсис), простейшими (генерализованная форма токсоплазмоза). Он может быть обусловлен и условно-патогенной флорой, длительное время находящейся на поверхности кожи или слизистых оболочек больного.

Патогенез сепсиса предопределяется сложным и тесным взаимодействием 3 факторов:

- возбудитель;
- состояние первичного очага инфекции;
- реактивность организма.

Возбудители определенного вида, которые являются причиной сепсиса, ничем не отличаются от возбудителей этого же вида, которые выделяются при других несептических клинических формах болезни. К примеру, стрептококк служит причиной скарлатины, ангины, пневмонии, рожи и сепсиса. Возникновение сепсиса обусловлено не столько свойствами самого возбудителя, сколько состоянием первичного очага инфекции и резистентностью организма. Развитию сепсиса способствуют разные факторы, подавляющие резистентность макроорганизма. К ним могут относиться такие фоновые заболевания, как сахарный диабет, онкологические, гематологические, недостаточное питание (низкое содержание белка, витаминов), рентгеновское облучение, стрессы, длительное применение иммунодепрессивных препаратов, кортикостероидов, цитостатиков и др. [3].

Для развития сепсиса необходимо, чтобы первичный очаг был связан с кровеносными или лимфатическими сосудами, что приводит к гематогенной диссеминации инфекции и образованию вторичных септических очагов, из которых возбудитель периодически поступает в кровь. Появление вторичных очагов (метастазов) зависит от вида возбудителя и локализации первичного очага. Так, при стрептококко-

вом сепсисе часто повреждаются клапаны сердца и почки. Метастазы в кожу и слизистые оболочки нередко сопровождаются геморрагиями. Кровоизлияния в надпочечники обуславливают развитие острой надпочечниковой недостаточности – синдром Уотерхауза – Фридериксена.

Однако этого недостаточно для возникновения сепсиса. Основной причиной сепсиса является искаженный каскад-комплекс иммунологически-воспалительных реакций, который в настоящее время обозначается как синдром системного воспалительного ответа (ССВО). Этот синдром (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) – системная реакция организма на влияние различных сильных раздражителей (инфекция, травма, операция и т.п.) – определяется международным медицинским сообществом как совокупность целиком конкретных и довольно легко определяемых признаков (SIRS-критериев), а именно:

- тахикардия >90 уд./мин;
- тахипноэ >20 /мин или $\text{PaCO}_2 <32$ мм рт. ст. на фоне ИВЛ;
- температура тела >38 °C или <36 °C;
- количество лейкоцитов в периферической крови $>12 \times 10^9/\text{л}$ или $<4 \times 10^9/\text{л}$ или количество клеток незрелых форм $>10\%$.

Запуск каскадных реакций грамотрицательными возбудителями происходит при помощи их мощных эндотоксинов. Грамположительные микроорганизмы не содержат в клеточной оболочке эндотоксин и служат причиной септических реакций благодаря другим механизмам:

- компоненты клеточной стенки, такие как пептидогликан и тейхоевая кислота, стафилококковый протеин А и стрептококковый протеин М, которые расположены на поверхности клеток;
- гликокаликс;
- экзотоксины [4].

Развитие органно-системных повреждений при сепсисе связано прежде всего с неконтролируемым выбросом и распространением из первичного очага инфекции провоспалительных медиаторов эндогенного происхождения, дальнейшей активацией под их влиянием макрофагов, нейтрофилов, лимфоцитов и других клеток в различных органах и тканях, повторным выделением аналогичных эндогенных субстанций, повреждением эндотелия и снижением органной перфузии и доставки кислорода. Особое место среди массива медиаторов воспаления занимает цитокиновая сеть, контролирующая процессы реализации иммунной и воспалительной реактивности.

Этот процесс при ССВО проходит несколько этапов.

Этап 1. Локальная продукция цитокинов в ответ на действие микроорганизмов. Сперва цитокины действуют в очаге воспаления и лимфоидных органах, выполняя ряд защитных функций: принимают участие в процессах заживления ран, уменьшения травматического повреждения, защиты клеток организма от патогенных микроорганизмов.

Этап 2. Выброс малого количества цитокинов в системный кровоток. Незначительное количество медиаторов способно активировать тромбоциты, макрофаги, высвобождение из эндотелия сосудов факторов адгезии, продукцию гормона роста. Развитие острофазных реакций контролируется провоспалительными медиаторами и их эндогенными антагонистами (противовоспалительными медиаторами).

В результате поддержания баланса и контролируемого соотношения про- и противовоспалительных медиаторов в нормальных условиях создаются предпосылки для заживления ран, уничтожения патогенных микроорганизмов, поддержания гомеостаза.

Этап 3. Генерализация воспалительной реакции. Однако при сепсисе в случае выраженного воспаления определенные цитокины могут прокрадываться в системную циркуляцию, накапливаясь в количестве, достаточном для осуществления своих эффектов. В случае неспособности регуляторных систем к поддержанию гомеостаза деструктивные эффекты цитокинов и других медиаторов начинают доминировать, что приводит к нарушению проницаемости и функции эндотелия капилляров, развитию ДВС-синдрома, образованию вторичных очагов системного воспаления, развитию моно- и полиорганной дисфункции. Факторами системного повреждения могут служить и любые нарушения гомеостаза, способные восприниматься иммунной системой как повреждающие или потенциально способные повреждать [5].

В результате развития ССВО возникает клинический синдром полиорганной недостаточности (СПОН), который определяется наличием дисфункции двух и более систем или органов. В результате дисфункции печени, почек, кишечника появляются новые повреждающие факторы. Ими могут быть промежуточные и конечные продукты нормального обмена в высоких концентрациях (лактат, мочевины, креатинин, билирубин); накопленные в патологических концентрациях компоненты и эффекторы регуляторных систем (каликреин-кининовой, свертывания крови, фибринолитической, перекисного окисления липидов, нейромедиаторной); продукты искаженного обмена (альдегиды, кетоны, высшие спирты), вещества кишечного происхождения наподобие индола, скатола, путресцина и др. [6].

Патоморфологические изменения при сепсисе разнообразны. Совпадение с анатомическими изменениями органов отмечается не всегда. Иногда при выраженной клинической симптоматике патологоанатомические признаки незначительны. В разных тканях обнаруживают кровоизлияния. В миокарде и печени патоморфологические изменения могут варьировать от мутного набухания (зернистой дистрофии) до резко выраженной жировой дистрофии. В 20% случаев обнаруживают поражение эндокарда – от мелких эрозий до значительных дефектов. Часто регистрируют тромбозы вен. Селезенка значительно увеличена, дряблая; при разрезе – густой соскоб серовато-красной пульпы. В легких обнаруживают выраженный отек, иногда очаг бронхопневмонии. Ткань мозга и мягкая мозговая оболочка отекающие, полнокровные. При сепсисе с метастазами (ранее – септикопиемия) гнойные процессы могут отмечаться в мозге (гнойный менингоэнцефалит), легких, почках и других органах. Возможно развитие гнойных плевритов, перитонитов, перикардитов, гнойных выпотов в суставах, флегмон разной локализации [7].

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра сепсис систематизирован по этиологическому принципу: стафилококковый, сальмонеллезный, клебсиеллезный, диссеминированная герпетическая болезнь, кандидозная септицемия и др.

По клиническому течению в международной медицинской практике выделяют:

- сепсис;
- тяжелый сепсис;
- септический шок;
- септический рефрактерный шок.

Сепсис, в отличие от других инфекционных болезней, имеет ациклическое течение. Тяжелый (молниеносный) сепсис протекает крайне тяжело с высокой летальностью в первые двое суток болезни. Начинается остро: температура тела повышается до 39,5–40 °С, появляется головная боль, артралгии, миалгии, тошнота. Состояние прогрессирующе ухудшается. На коже возникает обильная геморрагическая сыпь, на слизистых оболочках – кровоизлияния, быстро снижается АД, увеличиваются печень и селезенка. Различают также акушерско-гинекологический, хирургический, отоларингологический, ожоговый, кожный, криптогенный сепсис, что обуславливает некоторую разницу в последующих лечебных мероприятиях. Акушерско-гинекологический сепсис чаще всего связан с криминальными абортами, когда первичный септический очаг локализуется в матке. Хирургический сепсис может быть абдоминальным, раневым. Отоларингологический сепсис обусловлен гнойными процессами в придаточных пазухах, гнойными отитами и другими поражениями ЛОР-органов. Очень тяжело, с высокой летальностью протекает ожоговый сепсис.

Входными воротами инфекции при стафилококковом сепсисе чаще всего являются поражения кожи и подкожной жировой клетчатки (фурункул, карбункул и др.). Часто наблюдаются метастазы в почки, эндокард, суставы. При ранах, ожогах III–IV степени нередко развивается синегнойный сепсис. Выделения из ран имеют гнилостной характер, вторичные очаги могут локализоваться в легких, суставах, мочевых и половых органах. После операций на органах брюшной полости, при криминальных абортах может развиваться анаэробный сепсис со вторичными метастазами в мозг, печень, легкие (возникают абсцессы мозга, печени, легких).

Клиническая картина сепсиса разнообразна. Она состоит из симптомов общей интоксикации и проявлений болезни, обусловленных первичным очагом. Важной отличительной чертой лихорадки является ее нестабильность: чаще наблюдается внезапное повышение температуры тела один или несколько раз в течение суток. Температурная кривая может быть ремиттирующей или гектической, с резко выраженным ознобом, который сменяется ощущением жара и потливостью. Лихорадка держится в течение длительного времени. Больные жалуются на общую слабость, головную боль. К концу 1-й недели появляется гепатолиенальный синдром, возможна сыпь на коже. Развивается СПОН [8].

Критериями сердечно-сосудистой недостаточности при сепсисе является снижение систолического АД ≤ 90 мм рт. ст. или среднего АД ≤ 70 мм рт. ст. на протяжении не менее 1 ч, несмотря на адекватную коррекцию гиповолемии. Для ренальной системы такими критериями служат ослабление мочевыделения < 0,5 мл/кг на протяжении 1 ч при адекватном волевическом пополнении или повышение уровня креатинина в 2 раза по сравнению с нормальным показателем. Для респи-

раторной системы – это респираторный индекс ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) ≤ 250 или наличие билатеральных инфильтратов на рентгенограмме, или необходимость проведения ИВЛ. Для гепатобилиарной системы такими критериями являются увеличение содержания билирубина >20 мкмоль/л на протяжении 2 дней или повышение активности аминотрансфераз в 2 раза и более от нормы. Для системы свертывания крови – это количество тромбоцитов $<100\ 000$ мм³ или снижение на 50% от наибольшего значения на протяжении 3 дней. Для ЦНС – это балл по шкале оценки комы Глазго <15 . О дисфункции метаболической системы свидетельствует $\text{pH} < 7,3$, дефицит оснований $\geq 5,0$ мЭк/л [9].

Для характеристики сепсиса по тяжести патологических проявлений крайне важна оценка наличия признаков органно-системной дисфункции. Появление этих признаков означает факт распространения инфекционно-воспалительной реакции за пределы первичного инфекционного очага с вовлечением в патологический процесс органов-мишеней, что определяет прогноз состояния пациента и диктует выбор тактики лечения. В случае развития СПОН сепсис имеет тяжелое течение и прогноз для жизни пациента резко ухудшается.

Септический шок развивается в результате неадекватной перфузии внутренних органов, что является следствием острой циркуляторной недостаточности. Резкое нарушение кровоснабжения тканей сопровождается развитием тканевой гипоксии. В этом состоянии даже интенсивная инфузионная терапия не способна поддерживать АД выше критического уровня, требуется постоянное введение пациентам вазопрессорных лекарственных препаратов.

Рефрактерным септическим шоком считается такой, при котором сохраняется артериальная гипотензия, несмотря на адекватную инфузию, применение инотропной и вазопрессорной поддержки [10].

Достоверный диагноз сепсиса основывается на следующих признаках:

1. Клинические проявления инфекции или выделение возбудителя из крови.
2. Наличие ССВО с возникновением СПОН.
3. Признак нарушения тканевой перфузии: гиперлактатемия >1 ммоль/л, симптом замедленного заполнения капилляров, марморность конечностей.
4. Лабораторные маркеры системного воспаления (специфическим является повышение в крови уровня прокальцитонина, С-реактивного белка, а также ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и фактора некроза опухоли).

Основной задачей диагностики является идентификация возбудителя. Кровь для исследования лучше брать при ознобе, так как именно тогда микробы лавинообразно поступают из септического очага. Не менее 10 мл крови высеивают на сахарный бульон, среду Тароцци, МПБ и другие питательные среды в зависимости от «предпочтения» предполагаемого возбудителя. Бактериологическое исследование нужно проводить 5 раз в сутки (через каждые 2 ч) на протяжении первых двух суток после госпитализации больного. Для подтверждения диагноза необходимо получить рост одного и того же возбудителя не менее чем в двух образцах крови на протяжении суток. К сожалению, при обсле-

довании больных в 60% случаев отсутствует рост бактерий в крови. Этот факт принято объяснять несовершенством микробиологической техники и питательных сред, низким уровнем бактериемии и другими причинами. При применении стандартных методов лабораторной диагностики высеивают лишь аэробные возбудители. Анаэробная флора нуждается для роста в специальных средах и условиях.

Лечение должно быть комплексным. Эффективная интенсивная терапия сепсиса возможна лишь при условии полноценной санации очага инфекции (часто – хирургическими методами) и адекватной антимикробной терапии. Однако никакие, даже самые мощные, антибиотики и другие методы терапии не будут действенны при отсутствии или недостаточной санации инфекционного очага. Дренажирование и промывание (лаваж) септического очага должны быть адекватными, что предполагает полное выведение из него гноя. Механическое промывание является даже более важным, чем местное применение антибиотиков и антисептиков. При необходимости должно своевременно проводиться хирургическое вмешательство. При этом тяжесть состояния не должна быть противопоказанием к выполнению даже полостных операций, поскольку альтернативы активной хирургической тактике нет, несмотря на то что агрессивно проводимая санация может привести к развитию септического шока. Санация септического очага не ограничивается только хирургическими методами, но и, например, предполагает санацию трахеобронхиального дерева при септической пневмонии с помощью фибробронхоскопии и других методов. Гноя в очаге быть не должно. Только следуя этому принципу можно прервать прогрессирование системного воспаления и улучшить прогноз лечения пациента с тяжелым сепсисом [9–10].

Неадекватная стартовая антимикробная терапия – независимый фактор риска летального исхода у пациентов с сепсисом. Вместе с тем поддержание жизни больного, предотвращение и устранение органной дисфункции невозможны без целенаправленной интенсивной терапии. Проводить лечение таких больных следует исключительно в высокотехнологических отделениях реанимационного профиля.

Этиотропное лечение необходимо назначить как можно раньше. Применяют длительные курсы и высокие дозы антибиотиков для создания достаточной концентрации препарата как в крови, так и в очагах инфекции. Важно определить чувствительность возбудителя к антибиотикам. Правильный выбор антибиотика является одним из важнейших аспектов лечения больных с сепсисом. Вначале, т.е. до получения результатов бактериологического исследования патологического материала из септического очага, используется так называемый эмпирический принцип выбора антибиотиков. Следует четко помнить, что несмотря на риск неадекватного выбора антибиотика запаздывание с началом рациональной антибиотикотерапии существенно ухудшает прогноз.

При лечении сепсиса с неустановленным первичным очагом инфекции нужно учитывать условия возникновения инфекции: внебольничная или нозокомиальная. При внебольничном характере инфекции препаратами выбора могут быть цефалоспорины 3-го и 4-го поколения, фторхинолоны. Препаратами выбора при лечении нозокомиальных инфекций являются карбапенемы как препараты, имеющие широчайший

спектр действия и к которым внутрибольничные штаммы грамотрицательных бактерий имеют низкую резистентность. При лечении больных с анаэробным сепсисом наилучшие результаты дают метронидазол, линкомицин, клиндамицин. Противогрибковое действие свойственно амфотерицину В, флуконазолу. При генерализованной герпетической болезни назначают ацикловир, ганцикловир, фамцикловир. При наличии мультирезистентного возбудителя вступают в действие особые указания. Так, при клебсиеллезном сепсисе, вызванном резистентным к карбапенемам возбудителем, следует применить колистин. Этиотропная терапия проводится до достижения стойкой положительной динамики состояния пациента и исчезновения основных симптомов инфекции. При отсутствии стойкого клинико-лабораторного ответа на протяжении 5–7 дней необходимо выполнить дополнительное обследование для выявления осложнений или очага инфекции другой локализации.

Одновременно с этиотропными средствами можно применять препараты пассивной иммунотерапии, например, иммуноглобулин нормальный для внутривенного введения. При стафилококковом сепсисе назначают противостафилококковый иммуноглобулин, более эффективно внутривенное введение противостафилококковой плазмы. Для лечения сепсиса, вызванного грамотрицательными бактериями, применяется препарат, который содержит моноклональные антитела против эндотоксина грамотрицательных бактерий.

Инфузионная терапия относится к первичным мероприятиям поддержания гемодинамики и прежде всего – сердечного выброса. Основными задачами инфузионной терапии у больных с сепсисом являются: восстановление адекватной тканевой перфузии, нормализация клеточного метаболизма, коррекция расстройств гомеостаза, снижение концентрации медиаторов септического каскада и токсических метаболитов. При тяжелом сепсисе и септическом шоке необходимо стремиться к быстрому достижению (в первые 6 ч после госпитализации) целевых значений следующих параметров: ЦВД – 8–12 мм рт. ст., средний уровень АД >65 мм рт. ст., диурез – 0,5 мл/кг/ч, гематокрит >30%, сатурация крови – не менее 70%. Использование этого алгоритма повышает выживаемость при септическом шоке и тяжелом сепсисе. Объем инфузионной терапии нужно поддерживать на таком уровне, чтобы давление заклинивания в легочных капиллярах не превышало коллоидно-онкотического давления плазмы с целью избежать отека легких и повышения сердечного выброса.

В пределах целенаправленной интенсивной терапии сепсиса практически с одинаковым результатом применяются кристаллоидные и коллоидные инфузионные растворы. Следует отметить, что для адекватной коррекции венозного возврата и уровня преднагрузки нужно вводить значительно большее количество кристаллоидов (в 2–4 раза), чем коллоидов, что обусловлено особенностями распределения растворов между разными секторами. Кроме того, инфузия кристаллоидов больше связана с риском отека тканей, а их гемодинамический эффект менее продолжительный, чем коллоидов. Вместе с тем кристаллоиды не влияют на коагуляционный потенциал и не вызывают анафилактических реакций. В связи с этим качественный состав инфузионной терапии нужно определять согласно следующим особенностям течения

сепсиса: степени гиповолемии, фазы ДВС-синдрома, наличия периферических отеков, уровня альбумина в крови, тяжести острого легочного повреждения.

К кристаллоидным растворам относятся изотонический раствор натрия хлорида, раствор Рингера лактатный, 5%-й раствор глюкозы. При выраженном дефиците объема циркулирующей крови показаны плазмозаменители (гидроксиэтилкрахмал, декстраны, желатиноль). Гидроксиэтилкрахмал имеет потенциальное преимущество над декстранами вследствие более низкого риска просачивания через мембрану и отсутствия клинически значимого влияния на гемостаз.

В ранние сроки в связи с наличием тромбгеморрагического синдрома чаще всего назначают гепарин в дозе от 20 до 80 тыс. ЕД/сут. В настоящее время используют и другие низкомолекулярные гепарины. Гепаринизация проводится под контролем клинических проявлений и коагулограммы. Применение криоплазмы показано при коагулопатии потребления и снижении коагуляционного потенциала крови. Минимальная концентрация гемоглобина для больных с тяжелым сепсисом должна составлять 90–100 г/л.

Низкое перфузионное давление требует немедленного введения препаратов, повышающих сосудистый тонус и/или инотропную функцию сердца. Допамин и/или норадреналин являются препаратами первоочередного выбора для коррекции гипотензии у больных с септическим шоком. Добутамин нужно рассматривать как препарат выбора для увеличения сердечного выброса, доставки и потребления кислорода при нормальном или повышенном уровне преднагрузки. Благодаря преобладающему действию на β_1 -рецепторы добутамин в большей степени, чем допамин, способствует повышению этих показателей. Применение адреналина нужно ограничить случаями полной рефрактерности к другим катехоламинам.

Очень важным направлением лечения сепсиса является респираторная поддержка. Показания к проведению ИВЛ при тяжелом сепсисе определяются по развитию паренхиматозной дыхательной недостаточности: при снижении респираторного индекса <200 показана интубация трахеи и начало респираторной поддержки. Одним из эффективных методов оптимизации газообмена является проведение ИВЛ в положении на животе. При респираторном индексе >200 показания определяются в индивидуальном порядке.

Проведение искусственной питательной поддержки является крайне важным компонентом лечения и входит в комплекс обязательных лечебных мероприятий. Нутритивная поддержка рассматривается как метод, который предотвращает развитие тяжелой белково-энергетической недостаточности на фоне выраженных гиперкатаболизма и гиперметаболизма. Включение в комплекс интенсивной терапии энтерального питания предотвращает транслокацию микрофлоры из кишечника и развитие дисбактериоза, повышает функциональную активность энтероцитов и защитные свойства слизистой оболочки, снижая степень эндотоксикоза и риск возникновения вторичных инфекционных осложнений. Для профилактики всасывания токсических метаболитов из кишечника в кровоток применяют энтеросорбенты. Важным аспектом комплексной интенсивной терапии тяжелого сепсиса является по-

стоянный контроль уровня гликемии; при необходимости проводится инсулинотерапия.

В последние годы установлено, что добавление к комплексной терапии септического шока гидрокортизона в дозе 240–300 мг/сут. на протяжении 5–7 дней дает возможность ускорить момент стабилизации гемодинамики и отмену сосудистой поддержки, а также снизить летальность в популяции больных с сопутствующей относительной надпочечной недостаточностью. Вместе с тем доказана необходимость отказа от необоснованного эмпирического назначения преднизолона и дексаметазона больным с сепсисом при отсутствии септического шока и/или признаков адреналиновой недостаточности.

В последнее время хороший эффект с высокой степенью доказательности продемонстрировал препарат α -дротрекोगин (активированный протеин С), обладающий антикоагулянтными, профибринолитическими и противовоспалительными свойствами. Его вводят в дозе 0,024 г/кг/ч.

Применяются также методы экстракорпоральной детоксикации – гемосорбция, плазмаферез. В случае развития тяжелой степени почечной недостаточности показан гемодиализ.

Для профилактики стрессовых язв в пищеварительном канале обязательно применяются ингибиторы протонной помпы или блокаторы гистаминовых рецепторов. Назначаются также препараты, ингибирующие протеолиз [2, 3, 8–10].

Клебсиеллезная инфекция – инфекционное заболевание, вызываемое микробами рода *Klebsiella*, характеризуется преимущественным поражением пищеварительной, дыхательной и мочевыделительной систем. Возбудитель относится к семейству *Enterobacteriaceae*, роду *Klebsiella*, который включает 4 вида: *K. pneumoniae* (подвиды *K. pneumoniae*, *K. ozaenae*, *K. rhinoscleromatis*), *K. oxytoca*, *K. terrigena*, *K. planticola*. Клебсиеллы – условно-патогенные микроорганизмы, широко распространены в природе (почве, морской и пресной воде, овощах и др.) [11].

Клебсиеллезный сепсис, как правило, обусловлен госпитальными штаммами возбудителя, чаще наблюдается у детей раннего возраста, особенно недоношенных, с врожденным иммунодефицитом, у лиц, ослабленных тяжелыми соматическими заболеваниями. Входными воротами чаще являются места катетеризации сосудов, реже – пупочная ранка, кишечник [12]. Процесс характеризуется острым или молниеносным течением, но без выраженной лихорадки [13]. Специфично угнетение ЦНС, образование гнойных очагов в легких, кишечнике и брюшной полости, особенно абсцессы селезенки [14]. При возникновении клебсиеллезного сепсиса в процесс часто вовлекается костная и суставная ткань. Обычно патологический процесс локализуется в области бедренной, плечевой и большеберцовой кости. Вторичные септические очаги протекают в виде менингоэнцефалита, пневмонии, абсцессов головного мозга, легких, печени, почек.

Громадной проблемой является нечувствительность *K. pneumoniae* ко многим антибактериальным препаратам [15, 16]. На данный момент практически единственным антибиотиком, к которому этот возбудитель сохраняет чувствительность, является колистин [17].

Приводим клинический случай.

Больная К., 59 лет, медработник, поступила в инфекционный стационар 23.12.2013 в 7:55 на 2-й день болезни в тяжелом состоянии. Была доставлена в порядке скорой помощи после осмотра врачом пункта неотложной помощи поликлиники по месту проживания. Диагноз: «Лихорадка неизвестной этиологии. Выраженная интоксикация. Острый гастроэнтероколит (?)». На момент поступления заторможена, в связи с чем анамнез собирался со слов сопровождавших ее лиц. Заболела остро накануне, когда внезапно было отмечено повышение температуры тела до 39 °С; других жалоб не было. Вечером состояние не улучшилось, несмотря на прием жаропонижающих препаратов сохранялась гипертермия, отмечено послабление стула до 4 раз в течение суток. На следующий день родственники отметили выраженную заторможенность пациентки, в связи с чем и обратились за медицинской помощью. Во время транспортировки больной в инфекционный стационар было зафиксировано снижение температуры тела до 37,6 °С, АД – до 105/70 мм рт. ст., в связи с чем врач бригады скорой помощи ввел однократно 8 мг дексаметазона внутримышечно. Данных анамнеза жизни в связи с тяжелым состоянием больной достоверно установить не удалось. Со слов родственников пациентка длительное время страдала гипертонической болезнью, мерцательной аритмией, стенокардией, хроническим панкреатитом, лечилась бессистемно.

При поступлении: температура тела 36,7 °С, АД 105/75 мм рт. ст., ЧСС – 114 уд./мин, пульс – 98 слабого наполнения, аритмичен, дефицит – 16. ЧД 24–26/мин. Пульсоксиметрия – сатурация крови кислородом (SpO₂) 82%, пульс (HR) – 110–118. Больная заторможена, на вопросы не отвечает, отмечается незначительное двигательное возбуждение, по шкале ком Глазго оценена в 7 баллов (умеренная кома). Неврологический статус: умеренно выражена ригидность затылочных мышц, позитивный симптом Кернига с обеих сторон. Парезов, параличей, расстройств рефлекторной сферы, в т.ч. появления патологических рефлексов, не выявлено. Отмечена выраженная гиперестезия. Наблюдается бледность, «мраморность» кожных покровов, сыпи не выявлено, тургор кожи умеренно снижен. При аускультации легких – жесткое дыхание, единичные влажные мелкопузырчатые хрипы над нижними отделами справа. Тоны сердца значительно приглушены, ритмичны, мягкий систолический шум на верхушке, акцент шума выявить не удалось. При объективном осмотре патологических изменений со стороны органов брюшной полости не выявлено. Определялся сниженный темп диуреза, 2-кратный жидкий стул зеленоватого цвета. Функцию тазовых органов пациентка не контролировала. Был заподозрен острый менингоэнцефалит с отеком-набуханием головного мозга, не исключалась возможность острого сепсиса с развитием шока. Больная в экстренном порядке была осмотрена невропатологом – явления отека мозга на фоне вторичного менингоэнцефалита, связанного с правосторонней н/долевой пневмонией; офтальмологом – исследовать глазное дно из-за тяжести состояния больной не удалось; отоларингологом – выявлен острый ринит, фарингит.

Из пропускника инфекционного стационара больная сразу была направлена в отделение инфекционной анестезиологии и интенсив-

ной терапии, где под местной анестезией была проведена люмбальная пункция. Получен мутный ликвор, вытекавший под высоким давлением. В ликворограмме: ликвор мутный, бесцветный, цитоз – 4074 кл./мкл (99% – нейтрофилы), белок – 1,15 г/л, глюкоза – 0,4 ммоль/л, эр. – 11–14 в поле зрения (неизмененные); при микроскопии выявлены в большом количестве грамположительные палочковидные и кокковидные микроорганизмы, расположенные внеклеточно. В общем анализе крови: Hb – 125 г/л, эр. – $4,14 \times 10^{12}$ /л, гематокрит – 0,37, тромб. – 58×10^9 /л, лейкоц. – $6,5 \times 10^9$ /л, п. – 36, с. – 39, л. – 15, м. – 10, СОЭ – 20 мм/ч. В биохимическом анализе крови: билирубин общий – 32,0 мкмоль/л, прямой – 14,5 мкмоль/л, непрямой – 17,5 мкмоль/л, АЛТ – 4,0 ммоль/лхч, АСТ – 3,8 ммоль/лхч, общий белок – 56,2 г/л, мочевины – 11,2 ммоль/л, креатинин – 398 мкмоль/л, тимоловая проба – 0,8 ед., ЩФ – 1853 ммоль/л, глюкоза – 7,6 ммоль/л, K^+ – 3,65 ммоль/л, Na^+ – 139,1 ммоль/л, Cl^- – 107,4 ммоль/л. Коагулограмма: фибриноген – 4,58 г/л, фибриноген В (+++), ПТИ – 74,8%.

Рентгенография органов грудной клетки: очаговых или инфильтративных теней в легких не выявлено, гипертрофия левого желудочка сердца. ЭКГ: ритм неправильный, ЧСС – 108/мин, трепетание предсердий, отклонение электрической оси сердца влево, диффузные изменения миокарда.

Сразу после выполнения люмбальной пункции больной проведена катетеризация центральной вены (ЦВД старта терапии – 10 мм вод. ст.) и начато лечение по правилам терапии острого сепсиса, осложнившегося шоком, включавшее антибактериальную терапию (левофлоксацин внутривенно 0,5 г 2 раза в сутки), инфузионную терапию (раствор Рингера лактатный, реосорбилакт, 5%-й раствор глюкозы под контролем ЦВД), адреномиметики (норадреналин, дофамин), антикоагулянты (фраксипарин 0,6 мл подкожно), новокаиномид (5,0 мл внутривенно капельно), кислородотерапия. Однако несмотря на это состояние больной прогрессирующе ухудшалось, глубина нарушений сознания упала до 3 баллов, нарастали явления острой дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности, гипоксии. Больная была срочно переведена на ИВЛ, однако данные мероприятия к улучшению не привели. Состояние больной стабилизировать не удалось и 23.12.2013 в 18:15, через 10 ч 20 мин от момента госпитализации, была зафиксирована остановка сердца. Комплекс проведенных реанимационных мероприятий эффективен не дал, констатирована биологическая смерть.

Окончательный клинический диагноз: «Острый сепсис, молниеносное течение. Септический рефрактерный шок. Синдром полиорганной недостаточности. Вторичный гнойный менингоэнцефалит. ДВС-синдром, отек-набухание головного мозга. Вторичный дислокационный синдром. Тромбоэмболия легочной артерии (?). Гипостатическая пневмония (?)».

Сопутствующий диагноз: «ИБС: аортокоронарокардиосклероз. Мерцательная аритмия, постоянная форма. Сердечная недостаточность IIA. Эссенциальная артериальная гипертензия II ст. Дисциркуляторная энцефалопатия. Хронический гепатит (?). Хронический панкреатит». При патологоанатомическом исследовании выявлено совпадение патологоанатомического диагноза с клиническим.

26.12.2013 из бактериологической лаборатории получен окончательный результат бактериологического исследования спинномозговой жидкости и смыва из носоглотки: выявлен обильный рост *K. pneumoniae*, устойчивой к пенициллину, цефалексу, цефтриаксону, эритромицину, гентамицину.

Таким образом, у больной была подтверждена клебсиеллезная этиология молниеносного сепсиса.

Проблема молниеносного сепсиса в современной практической медицине остается актуальной. В связи с наличием в клинической картине диареи, лихорадки такие больные зачастую попадают в стационары инфекционного профиля. В результате быстро наступающего угнетения высшей нервной деятельности выяснить анамнез у таких пациентов часто не представляется возможным. Молниеносное течение внебольничного клебсиеллезного сепсиса в данном клиническом случае было спровоцировано грузом тяжелых фоновых заболеваний и осложнилось развитием рефрактерного септического шока. Начатое интенсивное лечение в некоторых компонентах было ограничено именно фоновыми болезнями. Так, усугубление течения мерцательной тахикардией требовало применения бета-блокаторов или ингибиторов кальция, однако их назначение было невозможно из-за выраженной гипотензии.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Устойчивость к антибиотикам – серьезная угроза общественному здравоохранению. Доклад ВОЗ. 30 апреля 2014 г. –<http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/amr-report/ru>.
2. Глумчер, Ф.С. Септический шок: новые концепции патогенеза и лечения / Ф.С. Глумчер // Мистецтво лікування – 2004. – № 8. – С. 4–8.
3. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение: практ. рук. / под ред. В.С. Савельева, Б.П. Гельфанда. – 2-е изд. – М.: МИА, 2010. – 352 с.
4. Cavaillon, J.M. Christophe Adrie. Sepsis and Non-infectious Systemic Inflammation / J.M. Cavaillon, C. Adrie // From Biology to Critical Care. – Wiley, 2008 – 425 p.
5. Deborah, J. The Pathogenesis of Sepsis / J. Deborah [et al.] // Annu. Rev. Pathol. – 2011. – Vol. 6. – P. 19–48.
6. Deitch, E.A. Sepsis and multiple organ dysfunction / E.A. Deitch. – London, 2002. – 435 p.
7. Tsokos, M. Pathology of Sepsis / M. Tsokos // Essentials of Autopsy Practice. – 2006. – P. 39–85.
8. Joseph, R. Brown Sepsis: Symptoms, Diagnosis and Treatment. Nova Science Publishers / R. Joseph. – Incorporated, 2010. – 160 p.
9. Глумчер, Ф.С. Современные подходы к лечению сепсиса / Ф.С. Глумчер // Рациональная фармакотерапия. – 2008. – № 3/2. – С. 12–20.
10. Глумчер, Ф.С. Победим ли мы сепсис? Международные рекомендации по лечению тяжелого сепсиса и септического шока в украинских реалиях / Ф.С. Глумчер, Л.А. Харченко // Здоровье Украины. – 2010. – С. 25–27.
11. Podschun, R. Nosocomial Pathogens: Epidemiology, Taxonomy, Typing Methods and Pathogenicity Factors / R. Podschun / Clin. Microbiol. Rev. – 1998. – Vol. 11, No. 4. – P. 589–603.

12. Jeeva, M. Sepsis in the newborn / M. Jeeva [et al.] // The Indian J. of Pediatrics. – 2008. – Vol. 75. – P. 261–266.
13. Ren-Wen Tsay, L. Characteristics of Bacteremia Between Community-Acquired and Nosocomial *Klebsiella pneumoniae* Infection: Risk Factor for Mortality and the Impact of Capsular Serotypes as a Herald for Community-Acquired Infection / L. Ren-Wen Tsay // Arch. Intern. Med. – 2002. – Vol. 162 (9). – P. 1021–1027.
14. Krisztina, A. Tribble Invasive *Klebsiella pneumoniae* Syndrome in North America / A. Krisztina // Clin. Infect. Dis. – 2007. – Vol. 45 (3). – P. 25–28.
15. Cuzon, Gaële. Worldwide Diversity of *Klebsiella pneumoniae* That Produces β -Lactamase blaKPC-2 Gene / Gaële Cuzon [et al.] // Emerging Infectious Diseases. – 2010. – Vol. 16. – P. 1349–1356.
16. Munoz-Price, L.S. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases / L.S. Munoz-Price [et al.] // Lancet Infect Dis. – 2013. – Sep. – 13 (9). – 785–96.
17. Karabinis, A. Colistin for *Klebsiella pneumoniae* – Associated Sepsis / A. Karabinis [et al.] // Clin. Infect. Dis. – Vol. 38 (1). – P. 7–9.

Поступила в редакцию: 22.05.2014
Контакты: suinf@mail.ru