

В. В. Абрамченко, Д. Ф. Костючек,
Э. Д. Хаджиева

ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКАЯ ИНФЕКЦИЯ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ

Санкт-Петербург
СпецЛит

Валерий Абрамченко

**Гнойно-септическая инфекция
в акушерстве и гинекологии**

«СпецЛит»

2005

Абрамченко В. В.

Гнойно-септическая инфекция в акушерстве и гинекологии /
В. В. Абрамченко — «СпецЛит», 2005

ISBN 5-299-00283-1

В руководстве представлен системный подход к снижению материнской смертности у больных с гнойно-септической инфекцией, освещены вопросы акушерского перитонита и сепсиса, профилактики послеоперационных осложнений у беременных и рожениц антибиотиками во время операции кесарева сечения, способы ранней диагностики послеродовых эндометритов, лечения антиоксидантами больных с воспалительными заболеваниями послеродового периода.

ISBN 5-299-00283-1

© Абрамченко В. В., 2005

© СпецЛит, 2005

Содержание

УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ	5
ПРЕДИСЛОВИЕ	8
Глава 1	10
ПРОБЛЕМА МАТЕРИНСКОЙ СМЕРТНОСТИ В МИРЕ И В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ	10
Глава 2	17
НОРМАЛЬНЫЙ БИОЦЕНОЗ ЖЕНСКИХ ГЕНИТАЛИЙ	18
КОЛОНИЗАЦИОННАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ И УЧАСТИЕ УСЛОВНО-ПАТОГЕННОЙ МИКРОФЛОРЫ В ВОЗНИКНОВЕНИИ ИНФЕКЦИЙ ГЕНИТАЛИЙ	20
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ВЛАГАЛИЩА	22
БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ВАГИНОЗ	22
КАНДИДОЗНЫЙ ВУЛЬВОВАГИНИТ	23
УРОГЕНИТАЛЬНЫЙ ТРИХОМОНОЗ	24
ГЕНИТАЛЬНЫЙ ГЕРПЕС	26
УРОГЕНИТАЛЬНЫЙ ХЛАМИДИОЗ	28
УРОГЕНИТАЛЬНЫЕ МИКОПЛАЗМОЗЫ	32
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА	36
Глава 3	39
ТЕРМИНОЛОГИЯ И КЛАССИФИКАЦИЯ	39
ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ	44
ПАТОГЕНЕЗ СЕПСИСА И СЕПТИЧЕСКОГО ШОКА	48
ФАКТОРЫ РИСКА	51
СИМПТОМАТИКА, КЛИНИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА СЕПСИСА	54
СИМПТОМАТИКА	54
КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА СЕПСИСА	56
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА СЕПСИСА	59
ОСЛОЖНЕНИЯ СЕПСИСА	62
ЛЕЧЕНИЕ СЕПСИСА	67
АКТИВНОЕ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПЕРВИЧНОГО ИЛИ ВТОРИЧНЫХ ОЧАГОВ ИНФЕКЦИИ	67
ЛЕЧЕНИЕ СЕПСИСА И СЕПТИЧЕСКОГО ШОКА	69
ЦИТОКИНЫ	78
РАЦИОНАЛЬНАЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ СЕПСИСА	81
ИММУНОТЕРАПИЯ И ИММУНОКОРРЕКЦИЯ ПРИ СЕПСИСЕ	82
СЕПТИЧЕСКИЙ ШОК	84
ЛЕЧЕНИЕ	84
Конец ознакомительного фрагмента.	85

Валерий Абрамченко, Дина Костючек, Эвелина Хаджиева

Гнойно-септическая инфекция в акушерстве и гинекологии

УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

АД – артериальное давление
АЖ – амниотическая жидкость
АК – аскорбиновая кислота
АОС – антиоксидантная система
АПД – аспирационно-промывное дренирование
АТ – антибактериальная терапия
АФ – активность фагоцитоза
АХТ – антибактериальная химиотерапия
в/в – внутривенно
в/м – внутримышечно
ВА – врачебная амбулатория
ВЗОМТ – воспалительные заболевания органов малого таза
ВМК – внутриматочная контрацепция
ВМС – внутриматочные средства
ВНСММ – вещества низкой и средней молекулярной массы
ВПГ – вирус простого герпеса
ВПГ-1 – вирус простого герпеса первого типа
ВПГ-2 – вирус простого герпеса второго типа
ВСДМ – высота стояния дна матки
ГБО – гипербарическая оксигенация
ГВЗПМ – гнойно-воспалительные заболевания матки и придатков
ГД – гемодиализ
ГРЛ – гнойно-резорбтивная лихорадка
ГС – гемосорбция
ГСГ – гнойно-септическая гемосорбция
ГСИ – гнойно-септическая инфекция
ГШ – геморрагический шок
ДА – дискриминантный анализ
ДАД – диастолическое артериальное давление
ДАК – дегидроаскорбиновая кислота
ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДВС-синдром – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания
ДКГК – дикстогулоновая кислота
ДНК – дизооксирибонуклеиновая кислота
ДОВ – диагностический очаг воспаления
Е-РОК – метод розеткообразования с эритроцитами барана
ж/к – женская консультация
ЖКТ – желудочно-кишечная томография

ЗППП – заболевания, передающиеся половым путем
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
ИК – иммунные комплексы
ИРГТ – метод интегральной реографии тела
ИС – интоксикационный синдром
ИСЛ – индекс стимуляции лимфоцитов
ИФ – индекс фагоцитоза
ИФА – иммуноферментный анализ
КДИ – коэффициент дыхательных изменений
КИТ – коэффициент интегральной тоничности
КОД – коллоидное осмотическое давление
КОС – кислотно-основное состояние
КР – коэффициент резерва
КС – кесарево сечение
ЛГ – легочная гипертензия
ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации
ЛКТ – лизосомально-катионный тест
ЛПУ – лечебно-профилактическое учреждение
ЛСН – легочная и сердечная недостаточность
ЛЦР – лигазная цепная реакция
МИФ – микроиммунофлюоресценция
МОД – множественные органные дисфункции
МОК – минутное обращение крови
МПКС – метрозндометрит после кесарева сечения
МРБ – межрайонная больница
МС – материнская смертность
НИФ – непрямая иммунофлюоресценция
НР – неспецифическая резистентность
ОАО – основные акушерские осложнения
ОВЗМП – острые воспалительные заболевания матки и придатков
ОДН – острая дыхательная недостаточность
ОК – оральные контрацептивы
ОПечН – острая печеночная недостаточность
ОПН – острая почечная недостаточность
ОРЭ – осмотическая резистентность эритроцитов
ОФ – обратимоокисляемая форма
ОЦК – объем циркулирующей крови
ОЦП – объем циркулирующей плазмы
ОЦЭ – объем циркулирующих эритроцитов
ПБ – показатель баланса
ПДФ – продукты деградации фибриногена и фибрина
ПЗФ – показатель завершенности фагоцитоза
ПИФ – прямая иммунофлюоресценция
ПМТМ – показатель макрофагальной трансформации мононуклеаров крови
ПОНРП – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты
ППКС – перитонит после кесарева сечения
ПСБ – пенициллинсвязывающие белки
ПСТ – показатель стабильности
ПЦР – полимеразная цепная реакция

РБТЛ – реакция бласт-трансформации лимфоцитов
РДС – респираторный дистресс-синдром
РДСВ – респираторный дистресс-синдром взрослых
РИП – реакция иммунного прилипания
р-р – раствор
рН – водородный показатель
РТ – ретикулярные тельца
РЭС – ретикуло-эндотелиальная система
СР – свободно-радикальное состояние
САД – систолическое артериальное давление
СИ – сердечный индекс
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
СПОН – синдром полиорганной недостаточности
СрАД – среднее артериальное давление
ССВО – синдром системного воспалительного ответа
СТШ – синдром токсического шока
СЦК – средний цитохимический коэффициент
СШ – септический шок
ТДП – тест двигательной активности плода
ТЭЛА – тромбоэмболия легочных артерий
УБ – участковая больница
УИ – ударный индекс
УОК – ударный объем крови
УФО – ультрафиолетовое облучение
УФОК – ультрафиолетовое облучение крови
ФА – фагоцитарная активность
ФАП – фельдшерско-акушерский пункт
ФГА – фитогемагглютинин
ФП – фельдшерский пункт
хр. – хронический
ХТС – химиотерапевтические средства
ЦВД – центральное венозное давление
ЦИК – циркулирующий иммунный комплекс
ЦНС – центральная нервная система
ЦП – церулоплазмин
ЦРБ – центральная районная больница
ЧД – частота дыхания
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭИ – эндогенная интоксикация
ЭКГ – электрокардиограмма
ЭТ – элементарные тельца
ЯМР – ядерно-магнитный резонанс
IL – интерлейкины
max – максимум
min – минимум
PAF – фактор активации тромбоцитов
TNF – тумор некротизирующего фактора

ПРЕДИСЛОВИЕ

Руководство посвящено вопросу наиболее тяжелых гнойно-септических осложнений, возникающих после родов и абортов и являющихся частью проблемы общей генитальной инфекции.

Наметившееся увеличение числа абортов, в 1,5 – 2 раза превышающее число родов, привело к росту гнойно-септических заболеваний, особенно тяжелых генерализованных форм (сепсис, перитонит, септический шок).

Несмотря на то что, согласно существующему закону об отмене запрещения абортов, женщины имеют право сами решать вопрос о материнстве, а также имеют возможность пользоваться современными средствами контрацепции для регуляции семьи, у 18 – 20 % гинекологических больных гнойно-септические заболевания связаны с внебольничными инфицированными абортами, в ряде случаев с уже развившимся септическим процессом. Летальность от септического аборта остается высокой и составляет 2 – 6 %, еще выше – от его осложнений (летальность от септического шока – 60 – 80 %).

Гнойно-септическая инфекция (ГСИ) после аборта неблагоприятно сказывается на здоровье женщины, часто является причиной оперативных вмешательств с удалением органа, причиной тяжелых поражений многих органов и систем, инвалидизации и нарушений специфических функций молодых женщин. Стационарное лечение больных с ГСИ весьма продолжительно, что отражается на ритмичности работы многих предприятий, невозможности активного участия женщин в производственной деятельности, порождает семейные проблемы.

В издании особое внимание уделено оценке клинического течения различных форм инфекционных осложнений после аборта. Это особенно важно потому, что в настоящее время несколько изменилась клиническая картина ГСИ после аборта: отмечается длительное стертое течение заболевания, полиморфизм симптоматики сепсиса с развитием интоксикационных неврологических осложнений, возникновение подострых и острых форм тромбогеморрагического синдрома, частый переход сепсиса в септический шок с одновременным поражением 2 – 4 органов (легкие, почки, печень, миокард), отмечается высокая инвалидизация больных, перенесших сепсис, с формированием хронической соматической и эндокринной патологии.

Вопросы этиологии и патогенеза ГСИ после аборта изложены с учетом современных данных о биологических свойствах возбудителей, особенно анаэробно-аэробных ассоциаций, значимости первичного очага как входных ворот инфекции, его бактериальной обсемененности. В руководстве особое внимание обращено на патогенетическую значимость тиолдисульфидной и аскорбатной окислительно-восстановительной системы, являющейся важным компонентом антиоксидантной защиты от инфекционной агрессии. Уточнены критерии иммунобиологической реактивности у больных с различными клиническими формами на разных этапах заболевания.

Отдельно изложена классификация по этапам распространения инфекции, основным клиническим формам и вариантам течения. Выделена гнойно-резорбтивная лихорадка как вариант течения осложненного инфицированного аборта и группа риска по генерализации инфекции. Разработаны системы скрининга и автоматизированные формулы расчета для диагностики различных клинических форм ГСИ, особенно в сложных для диагностики случаях.

Мы обращаем внимание коллег на необходимость организации специализированного лечебного процесса больным с ГСИ: решение вопросов диагностики на догоспитальном и госпитальном этапах, организация септических центров с реанимационной службой для

осуществления программы многокомпонентной интенсивной терапии с использованием современных методов детоксикации (гемосорбции, гипербарической оксигенации, плазмафереза, гемодиализа, ультрафиолетового облучения крови и др.). Принципы и лечебная тактика представлены отдельно по каждой клинической форме ГСИ. На клинических примерах обсуждены ошибки в диагностике и врачебной тактике. Многие аспекты проблемы лечения недостаточно изучены, рекомендации противоречивы, поэтому представленная программа патогенетического лечения имеет непосредственный выход в практику.

В руководстве обсуждены ближайшие и отдаленные результаты лечения больных, перенесших ГСИ после аборта, показаны пути снижения тяжелых полиорганных осложнений. На основании ретроспективного анализа летальных исходов от ГСИ показаны диагностические и тактические ошибки и пути их преодоления. Особый акцент сделан на медицинскую реабилитацию и диспансеризацию этой группы больных.

Многолетний опыт работы в гинекологическом септическом центре Санкт-Петербургской медицинской академии им. И. И. Мечникова и ИАГ РАМН им. Д. О. Отта показал целесообразность, преимущества и трудности в организации специализированной помощи больным с гинекологическими гнойно-септическими заболеваниями. Мы надеемся, что наша работа будет полезна акушерам-гинекологам, хирургам, анестезиологам-реаниматологам при решении диагностических, клинических и лечебных вопросов у больных с этой патологией.

Глава 1

МАТЕРИНСКАЯ СМЕРТНОСТЬ И МЕДИКО-ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ЕЕ СНИЖЕНИЯ

ПРОБЛЕМА МАТЕРИНСКОЙ СМЕРТНОСТИ В МИРЕ И В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Материнская смертность в разное время и в разных странах определялась неодинаково, но, к счастью, сейчас достигнуто согласие и на практике почти повсеместно дается определение, принятое Международной федерацией акушеров и гинекологов, и учтены рекомендации Десятого пересмотра Международной классификации болезней и причин смерти (МКБ-10).

Федерация определяет материнскую смерть как смерть, наступившую в связи с беременностью, рождением ребенка или в течение 6 нед. послеродового периода, а МКБ-10 несколько детализирует данное определение: «это смерть женщины во время беременности или в течение 42 дней после окончания беременности независимо от ее продолжительности или локализации, по любой причине, связанной с несчастным случаем или случайным эпизодом».

Достигнуто общее согласие и в отношении классификации случаев материнской смерти:

1. *Непосредственно акушерская смерть вследствие акушерских осложнений беременности, родов и послеродового периода.* Это понятие приравнивается к термину «истинная материнская смерть», который ранее использовался, например, в британском «Конфиденциальном опроснике».

2. *Непосредственно акушерская смерть вследствие ранее существовавших болезней или заболевания, развившегося во время беременности, но не явившаяся ее результатом, а усугубившаяся под ее влиянием.*

3. *Случайная смерть* – от причин, не связанных с беременностью, не усугубившаяся вследствие последней; эта категория исключается из международного определения материнской смертности.

4. *Ассоциированная материнская смерть* – это категория, употребляющаяся ранее, включает непосредственно акушерскую и случайную смерть.

Смерть, связанная с беременностью, была включена в МКБ-10 для использования в странах, где причину смерти невозможно уточнить.

В связи с тем что материнская смертность значительно сократилась, ее показатели больше не соотносятся с 1000 беременностей или родов, и чтобы избавиться от неудобных дробных цифр, знаменатель изменили: теперь материнская смертность рассматривается как число случаев материнской смерти на 100 000 живорожденных или всех рожденных (как живых, так и мертвых) или на 100 000 материнских [Уитфилд Ч. Р., 2003].

Согласно современным европейским экспертам, главными причинами материнской смертности являются:

- *Тромбоэмболия.* Легочная эмболия была основной причиной материнской смерти. Количество смертей до родов и после родов было примерно одинаковым, последние в основном случались после выписки женщин из родильного дома в положенное время.

Выявленными факторами риска оказались: ожирение, длительный постельный режим, хирургические роды и указание на тромбоэмболические осложнения в анамнезе. Часто при этом отмечалось нежелание в профилактических целях прибегать к антикоагулянтам при высоком риске данного осложнения или отказ женщин от полной терапии антикоагулянтами, гепарином в частности, когда уже имели место клинические признаки тромбоэмболии в системе легочной артерии (боли в грудной клетке, одышка, гипервентиляция и цианоз). В этих случаях обычно отсутствовали клинические признаки тромбоза глубоких вен, ни рентгенологическая картина, ни ЭКГ не свидетельствовали о данной патологии, не было изменений и при анализе газов крови, однако при аутопсии, как правило, находили тромбоз в венах ног или таза. Диагностические ошибки можно было бы уменьшить, проявляя большую бдительность, более часто используя венографию и вентилиционно-перфузионное сканирование легких. Негативную роль играет и нежелание прибегать к соответствующим антикоагулянтам.

- *Патология, вызванная гипертензией.* Медицинская помощь, не соответствующая стандарту, отмечена в 81 % случаев. Передача важных решений и серьезных хирургических вмешательств недостаточно опытному врачебному персоналу была наиболее частой причиной неудачного ведения беременной. Подобные случаи желательно вести в отделении интенсивной терапии в непосредственной близости от родильного отделения.

- *Кровотечение.* Отмеченное резкое снижение количества материнских смертей от акушерских кровотечений, к сожалению, не распространилось на последние годы. Помощь была сочтена нестандартной, по крайней мере, у 3 из 6 женщин, умерших от отслойки плаценты, и у 4 из 6 – фатальным послеродовым кровотечением.

- *Смерти в начале беременности.*

- *Эктопическая беременность* теперь занимает третье место в перечне причин материнской смертности в Англии и Уэльсе и в Соединенном Королевстве (11,5 %). Нестандартная медицинская помощь имела место в 7 из 16 случаев смерти. Эксперты указывают на необходимость высокой настороженности и большого клинического опыта при выявлении предварительной (еще до разрыва) стадии данной патологии и на важность быстрого определения в крови пациентки хорионического гонадотропина, а также обязательное выполнение лапароскопии и УЗИ опытным специалистом в исследовании полости таза.

- *Аборт.*

- *Наркоз.* Неадекватное анестезиологическое обслуживание имело место при всех случаях, а также имела место не соответствующая стандартным требованиям помощь в послеоперационном периоде, за что теперь главную ответственность несут анестезиологи. При возникновении тех или иных осложнений такие больные должны переводиться в отделения интенсивной терапии. При аспирации желудочного содержимого неадекватность медицинской помощи имела место при всех наблюдениях (все эти женщины получали стандартную антацидную профилактику заблаговременно).

- *Другие непосредственно акушерские материнские смерти.* Из других причин непосредственно акушерских материнских смертей, за исключением 12 внезапных, не получивших объяснения (1 – после аборта, 5 – до родов, 6 – во время родов и в послеродовом периоде), наибольшую группу, почти не уменьшающуюся в последнее время, составляет эмболия амниотической жидкостью. Возможными факторами риска за последние 35 лет являются возраст (более 35 лет), указание на наличие многих родов в анамнезе, перерастяжение матки, необычно сильные маточные сокращения, применение препаратов окситоцина, разрыв матки и диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС). Однако вышеуказанные факторы не всегда присутствуют, в частности препараты окситоцина, которые применялись в 5 из 11 случаев. Вместе с тем у многих женщин при наличии одного или

нескольких факторов риска роды благополучно завершались без признаков эмболии амниотической жидкостью.

- *Заболевания сердца.* Во всех случаях женщины не получали помощи должного уровня.

- *Прочие смерти,* не обусловленные прямыми акушерскими причинами включают заболевания ЦНС (внутричерепные кровоизлияния) и неадекватно леченую противосудорожными средствами эпилепсию и инфекции.

- *Кесарево сечение* приводит к тому, что показатель смертности всегда непропорционально высок за счет гипертензии, легочной эмболии и сепсиса. При этом 28 % всех смертей связано с операцией кесарево сечение. В 39 % при этом был отмечен факт неадекватной медицинской помощи [Уитфилд Ч. Р., 2004].

В. И. Кулаков (2002), О. В. Шарапова (2002) указывают на относительно высокий уровень материнской и младенческой смертности в России.

Б. Н. Новиков указывает, что принципиально важным показателем, характеризующим деятельность службы в целом, а в ранней степени и всей медицины города, является уровень материнской смертности. Так, в 1999 г. имело место 15 случаев материнской смертности, что составило 47,8 % на 100 000 живорожденных. В структуре материнской смертности первое место (33 %) занимает экстрагенитальная патология. Около 1/3 случаев материнской смертности обусловлено кровотечениями, 20 % связано с гнойно-септической инфекцией после родов и 2 женщины (13 %) погибли от наружной внематочной беременности.

Важно отметить, что в последние годы наблюдалась известная стабилизация показателей материнской смертности в Санкт-Петербурге, который оказался ниже, чем в Москве (в 1995 и 1996 гг. соответственно 64,5 % и 52,3 % случаев на 100 000 живорожденных) и ниже, чем республиканский показатель: по РФ уровень материнской смертности за эти годы соответственно составил 58,7 % и 48,9 % случаев и по Санкт-Петербургу 31,9 % и 34,4 % случаев.

На этом фоне благополучно выглядела ситуация с летальностью от сепсиса: если в структуре материнской смертности по РФ сепсис занимал третье место, составляя 11,9 – 14,0 % от общего числа летальных исходов [Фролова О. Г., 1997], то по Санкт-Петербургу за 1991 – 1995 гг. в результате перитонита и сепсиса погибло всего 7 женщин (4 на 100 000 родов). В 1996 г. летальных исходов от сепсиса не было.

Однако в 1997 г. произошел «прорыв» материнской смертности вследствие гнойно-септической инфекции: из 14 материнских смертей 6 связаны с сепсисом. То есть за один год от сепсиса фактически погибло столько же женщин, сколько за предыдущие 6 лет (7 случаев за 1991 – 1996 гг.).

Замедление темпов снижения материнской смертности от сепсиса отмечено во всем мире. Согласно данным I Всемирного конгресса по проблемам материнской смертности (1997), во многом это объясняется сменой в каждый 10-летний период возбудителей заболевания с доминирующим влиянием в 1990-е гг. пневмококков, стрептококка группы А, энтерококков, стафилококков, грамаанаэробов, микобактерий туберкулеза [Радзинский В. Е., 1997].

М. А. Репина (1998) выделила следующие особенности развития сепсиса у родильниц: 1) высокая степень инфекционной отягощенности женщин (пневмония, пиелонефрит, сальпингоофорит, эктопия шейки матки, бартолинит и др.), а также наличие текущей урогенитальной инфекции; 2) снижение защитных ресурсов, развитие состояний разной степени иммунной недостаточности; 3) как проявление инфекционной отягощенности; 4) учитывая «многоликость» сепсиса и то, что он включает в себя разные болезни, синдром системной воспалительной реакции фактически предвещал развитие сепсиса и септического шока у всех больных, у которых заболевание прослежено от его начала; 5) особенностью сепсиса у

родильниц, как правило, является его крайняя тяжесть, частое развитие септического шока, молниеносность формирования полиорганной недостаточности. Эти особенности клинической картины должны диктовать срочность всех лечебных действий, так как их неадекватность или несвоевременность быстро влияют на исход.

Учитывая тяжесть течения сепсиса у беременных и родильниц, очевидно значение адекватного наблюдения, своевременного выявления синдрома системной воспалительной реакции (включает два и более признаков, из них: лихорадка 38 С и более или температура менее 36 С; частота сердечных сокращений более 90 в мин; частота дыхания более 20 в мин; лейкоцитоз более $12 \cdot 10^9/\text{л}$ либо менее $4 \cdot 10^9/\text{л}$, или незрелые формы нейтрофилов – более 10 %; PCO_2 менее 32 мм рт. ст.), тем более – сепсиса, полноценного лечения.

Недооценка ситуации и недостаточность обследования имели место фактически во всех 6 случаях, как на этапах беременности, так и в послеродовом периоде.

Известно, что своевременное оперативное лечение при сепсисе является одним из основных компонентов эффективной интенсивной терапии. Такие методы лечения сепсиса, как плазмообмен, ультрафильтрация, дискретный плазмозабор и др., – это функция специализированных центров. В акушерских стационарах главным являются надежная профилактика, своевременные диагностика и начало лечения сепсиса. Одним из средств защиты от тяжелого сепсиса и септического шока, безусловно, является антибактериальная терапия с применением современных β -лактамовых антибиотиков. Следует отметить, что такая терапия фактически не используется в родильных домах, и базовыми антибиотиками остаются препараты полусинтетических пенициллинов, гентамицин, некоторые цефалоспорины, причем, как правило, в минимальных суточных дозах (ампиокс 4 г/сут., ампициллин 4 – 6 г/сут. и т. д.). Точно так же фактически не используются средства иммунозаместительной и иммуномодулирующей терапии: как известно, беременность – это уже иммунодефицитное состояние, тем более, если она осложнена или развивается на неблагоприятном экстрагенитальном или социально-экономическом фоне.

По мнению М. А. Репиной (1998), гнойно-септические осложнения у беременных и родильниц явились основной причиной материнской смертности в 1997 г., что связано с ростом частоты урогенитальной инфекции, сопутствующих экстрагенитальных заболеваний и осложнений беременности. Обращает на себя внимание стертость, невыраженность симптомов на этапе развития синдрома системной воспалительной реакции и тяжесть, быстрота прогрессирования следующих стадий септического процесса, быстрота развития необратимого шока.

Учитывая современные особенности течения сепсиса у родильниц, необходим пересмотр алгоритмов обследования с включением информативных методов диагностики и рекомендаций их обязательного выполнения у пациенток из группы риска инфекционно-воспалительных осложнений. Также необходим срочный пересмотр подходов к антибактериальному и другим компонентам интенсивного лечения сепсиса и его профилактике в родильных домах.

Снижение материнской смертности возможно добиться за счет снижения смертности женщин от внематочной беременности и осложнений при прерывании беременности во II триместре [Новиков Б. Н., 1998].

В работе М. А. Репиной (1997) представлен аналитический обзор причин и структуры материнской смертности в Санкт-Петербурге за последние 25 лет. Показаны пути оптимизации помощи беременным женщинам на амбулаторном, стационарном уровнях, снижения вероятности врачебных ошибок.

Показатель материнской смертности в странах Западной Европы и в США в настоящее время составляет 2 – 10 на 100 000 живорожденных детей. В Российской Федерации материнская смертность в 1988 – 1992 гг. составила 50,0 – 49,0 – 47,4 – 52,4 на 100 000

живорожденных с колебаниями по регионам от 14,1 до 106,6 в 1992 г. В последующие годы существенной динамики в показателях не произошло.

По мнению М. А. Репиной (1997), несмотря на постоянное внедрение новых, более современных медицинских технологий в диагностический и лечебный процесс акушерских амбулаторных и госпитальных учреждений, в течение 25 лет в Санкт-Петербурге динамики материнской смертности нет. Повлияло ли резкое снижение рождаемости на число материнских смертей? Анализ материалов показывает, что в Санкт-Петербурге сохраняется показатель, который в 6 – 8 раз превышает таковой в развитых странах мира. Каковы же причины способствуют сохранению стабильно высокого показателя материнской смертности в Санкт-Петербурге? При рассмотрении структуры материнской смертности удерживается значение аборта, растет значение экстрагенитальных заболеваний и связанных с ними осложнений. Отражением состояния здоровья женщин в значительной степени являются гнойно-воспалительные осложнения беременности и родов. На основании результатов 20-летней работы городского Центра послеродовых септических заболеваний и анализа материнской смертности по Санкт-Петербургу за этот период можно сделать вывод о необходимости прерывания беременности при ее осложнении тяжелой септической инфекцией любой локализации. В противном случае свойственное беременности снижение иммунной защиты способствует быстрой генерализации заболевания, развитию септицемии.

В целом материнская смертность от гнойно-воспалительных заболеваний имеет тенденцию к снижению: в последние 10 лет она составила 4 на 100 000 родов по сравнению с 6 – 7 случаями на 100 000 в предыдущие 15 лет.

Снижение материнской смертности от сепсиса, перитонита тем более очевидно, что оно происходит на фоне значительного роста частоты операции кесарева сечения, т. е. фактически в 2 раза больше, чем в предыдущие 5 лет и в 3 – 5 раз больше, чем в 1971 – 1985 гг. В то же время, именно операция кесарева сечения является основной причиной тяжелой раневой инфекции послеродового периода – перитонита, эндометрита, сепсиса.

М. А. Репина (1997) полагает, что снижение летальности от сепсиса, перитонита объясняется соответствующей организацией службы родовспоможения, при которой обеспечен своевременный вывоз заболевших в городской специализированный центр.

Имеет значение и общее снижение частоты тяжелых инфекционно-воспалительных осложнений в родильных домах, что связано с уменьшением числа родов в городе и, следовательно, лучшими условиями для выполнения санитарно-противоэпидемического режима в родильных домах с созданием палат совместного пребывания матери и ребенка.

Отказ от кормления детей по часам, переход к совместному пребыванию матери и ребенка в родильных домах привел к резкому (более чем в 2 раза) снижению частоты лактационных маститов. Кроме того, в 1991 – 1995 гг. в специализированное отделение поступило только 73 больных сепсисом, перитонитом, что фактически в 2 раза меньше, чем в 1981 – 1985 гг. (соответственно 38,4 и 71,4 на 10 тыс.) [Репина М. А., 1997].

В Европе удалось резко уменьшить материнскую смертность, например в Великобритании в 100 раз. Едва ли ни третье место среди причин материнской смертности занимают ятрогенные осложнения (по разным данным, от 15 до 24,6 %). В том числе так называемая «наркотическая смерть» составляет по РФ около 5 % [Серов В. Н., Маркин С. А., 2003]. Среди причин материнской смертности, обусловленной анестезией, особенно смерти в результате общей анестезии, в США, например, ведущей причиной является аспирация. Смешанные причины включают в себя аллергические реакции, неадекватное разрушение миорелаксантов, внутривенную перегрузку, эпизод послеоперационной асфиксии и неправильное проведение эпидуральной блокады у пациенток с заболеваниями сердца.

• *Неудавшаяся интубация трахеи.* Анализ материнской смертности в результате анестезии выявил, что проблемы «трудной интубации» относятся к наиболее часто встречаемой категории ее причин.

Смертность в результате регионарной анестезии. Коллапс сердечно-сосудистой системы.

Токсичность местных анестетиков.

Не распознанные события во время регионарной блокады. Таким образом, снижение материнской смертности, обусловленной анестезией, требует внимательного назначения сильнодействующих препаратов квалифицированным персоналом. Поскольку в многопрофильных больницах анестезиологическая служба объединена, круглосуточная анестезия в акушерстве, обеспечиваемая даже общими анестезиологами в составе хорошо оснащенных, полностью укомплектованных родильных бригад должна повысить безопасность матерей и новорожденных [Серов В. Н., Маркин С. А., 2003].

По данным ВОЗ, ЮНИСЕФ, ЮНФПА (2004), приведены данные о материнской смертности в 2000 г., уменьшение материнской смертности явилось одной из главных целей нескольких современных интернациональных конгрессов. При этом количество материнских смертей в 2000 г. в мире составило 529 000.

Количество смертей было почти равным при распределении между Африкой (251 000) и Азией (253 000) и приблизительно около 4 % (22 000) в Латинской Америке и на Карибских островах, и менее чем 1 % (2500) в большинстве развитых регионов мира. При определении соотношения материнской смертности (ММР) в мире составило 400 на 100 000 живорожденных. Наивысшим это соотношение было в Африке (830), затем Азии (330), Океании (240), Латинской Америке и Карибских островах (190) и в развитых странах (20).

Наивысшая материнская смертность отмечена в Индии (136 000), затем Нигерии (37 000), Пакистане (26 000), Демократической республике Конго и Эфиопии (24 000), Объединенной республике Танзания (21 000), Афганистане (20 000), Бангладеше (16 000), Анголе, Китае и Кении (11 000 в каждой стране), Индонезии и Уганде (по 10 000 в каждой). Эти 13 стран составили 67 % всех материнских смертей (табл. 1).

При этом риску материнской смерти при беременности на Сахаре подвергается 1 женщина из 16 в течение ее жизни по сравнению с 1 женщиной из 2 800 в развитых странах. Однако определение частоты материнской смертности в различных регионах мира представляется трудной проблемой по многим причинам, в частности демографическим, экономическим, социальным, системой здоровья (антенатальная помощь и др.).

Таблица 1

Материнская смертность в мире за 2000 г.

(ВОЗ, ЮНИСЕФ, ЮНФПА) [WHO, UNICEF, UNFPA, 2004]

Регион	Соотношение материнской смертности (материнские смерти на 100 000 живорожденных)	Количество материнских смертей	Риск материнской смерти на про- тяжении всей жизни, 1 в:
В мире	400	529 000	74
Развитые регионы *	20	2 500	2 800
Европа	24	1 700	2 400
Развивающиеся регионы	440	527 000	61
Африка	830	251 000	20
Северная Африка **	130	4 600	210
Сахара (Африка)	920	247 000	16
Азия	330	253 000	94
Восточная Азия	55	11 000	840
Южно-Центральная Азия	520	207 000	46
Южно-Восточная Азия	210	25 000	140
Западная Азия	190	9 800	120
Латинская Америка и Карибы	190	22 000	160
Океания	240	530	83

*Включая в дополнение к Европе, Канаду, США, Японию, Австралию и Новую Зеландию, которые были исключены из общих регионов.

**Исключая Судан, который был включен в регион Сахары (Африка).

Глава 2

ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ВАЖНЕЙШИХ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ

Анатомические и физиологические изменения во время беременности объясняют многие особенности протекания местных и общих инфекционных процессов у женщин. Многие инфекционные заболевания у беременных женщин протекают тяжелее, чем у небеременных. Из-за токсического действия возбудителя или из-за передачи его плоду может произойти выкидыш.

Местные воспалительные процессы в репродуктивных органах отражаются на способности к зачатию, вынашиванию плода. Нормальные роды нередко сопровождаются послеродовыми гнойно-септическими осложнениями. Заболевания органов репродуктивной системы настолько часты у женщин 15 – 45 лет, если они живут половой жизнью, что те или иные заболевания встречаются у большинства с локализацией процесса в верхних или нижних отделах полового тракта. Последствия воспалительных заболеваний женских половых органов включают возможность внематочной беременности, бесплодия, не говоря уже о постоянных или рецидивирующих болях внизу живота и в пояснице.

Ранняя диагностика и раннее начало лечения любых воспалительных заболеваний женских гениталий снижают инфекционную заболеваемость и предупреждают возникновение тяжелых последствий в виде бесплодия, заражения новорожденных детей.

Пробелы в терапии этих заболеваний связаны с поздним установлением этиологического анамнеза, поздним назначением лечения и выбором неадекватного лечебного препарата, что приводит к воздействию не только на возбудителя заболевания, но и на естественную микрофлору половых путей, которая служит первым защитным барьером на пути внедрения патогенных микроорганизмов. Поэтому полезно знать количественные и качественные параметры нормальной микрофлоры гениталий.

НОРМАЛЬНЫЙ БИОЦЕНОЗ ЖЕНСКИХ ГЕНИТАЛИЙ

Микробиозом принято называть совокупность микроорганизмов, населяющих влагалище и часть шейки матки. Нормальный микробиоценоз – это состав микрофлоры влагалища. Его основу составляют облигатные *анаэробные бактерии*, изучение которых началось относительно недавно, *факультативные бактерии*, не требующие для своего развития строго анаэробных условий, а также *аэробы* и *микроаэрофилы*, нуждающиеся в кислороде. Влажность, температура, наличие питательных веществ, оптимальная концентрация ионов водорода и значений окислительно-восстановительного потенциала поддерживают рост и размножение микроорганизмов.

Микрофлора влагалища постоянно обогащается за счет попадания микроорганизмов из прилегающих областей – кожи промежности, наружных гениталий, уретры, околоанальной области, однако она всегда более обильна, нежели микрофлора смежных областей. У здоровых женщин в период от менархе до менопаузы во влагалище доминируют *молочнокислые бактерии* нескольких видов. Они способны расщеплять глюкозу с образованием органических кислот, главной из которых является молочная кислота. Водородный показатель (рН) влагалищной среды составляет 4,0 – 4,5, что препятствует размножению большинства микроорганизмов, для которых благоприятна нейтральная или слабощелочная среда.

Характер микробиоты влагалища тесно связан с гормональной функцией яичников. В препубертатном периоде и после наступления менопаузы во влагалище вегетирует микрофлора, свойственная коже наружных гениталий.

У женщин репродуктивного возраста во влагалище доминирует лактобациллярная микрофлора. Несмотря на это, множество других микробных видов – бактерий, дрожжеподобных грибов, микоплазм – присутствуют в этой открытой полости. Среди них часто встречаются *грамположительные кокки* (эпидермальный и золотистый стафилококки, энтерококки, стрептококки разных серологических групп), *коринебактерии*, *грамотрицательные бактерии кишечной группы*, а также многочисленные виды *анаэробных бактерий*. В среднем из одной пробы влагалищного содержимого выделяют от 4 до 10 разных видов микроорганизмов.

В механизме заселения уретры, влагалища, шейки матки играют роль две категории факторов: те, которые обеспечивают микроорганизмам возможность выжить в этих областях, и те, которые позволяют бактериям прикрепиться к поверхности эпителиальных клеток. Специфическое прикрепление (адгезия) обеспечивается специальными приспособлениями бактериальной клетки – выростами в виде пилей и фимбрий, особыми химическими соединениями лектинами – гликопротеинами, которые обладают способностью ковалентно присоединяться к рецепторам клетки эпителия. Существует и межбактериальная адгезия, или опосредованная адгезия, при которой клетки организма-хозяина служат местом прикрепления одних видов бактерий, а на них прикрепляются другие виды. Число рецепторов на одной клетке ограничено. Закрепившись на рецепторах, микроорганизмы продуцируют полисахариды, обволакивающие микробную клетку. В результате образуется гликокаликс, который защищает бактерии от неблагоприятных для них влияний – антител, лизоцима, бактериофагов, простейших. В состоянии биопленки микроорганизмы в десятки и сотни раз более устойчивы по сравнению с нахождением их в свободно плавающем состоянии.

Регулирующее влияние на количество и состав микрофлоры оказывают антимикробные вещества неспецифического действия, образуемые клетками организма-хозяина, – лизоцим, трансферрин, комплемент, интерфероны, а также специфически действующие антитела, содержащиеся в цервикальной слизи.

И все же наиболее заметное влияние на индигенную микрофлору половых путей оказывает гормональное состояние. Повышенная секреция эстрогенов сопровождается утолщением слизистой оболочки, ороговением и слущиванием поверхностного слоя эпителия влагалища, который служит субстратом для обильного размножения лактобацилл. Степень зрелости влагалищного эпителия и количественное содержание лактобацилл тесно связаны между собой. При менструациях микрофлора половых путей меняется количественно и качественно. За 7 дней до менструаций содержание факультативных бактерий снижается в 100 раз, одновременно резко возрастает количество анаэробов. Такое состояние продолжается во время менструального кровотечения и неделю спустя после него.

Среди экзогенных влияний на микрофлору половых путей необходимо отметить внесение бактерий во влагалище при спринцеваниях, при половом акте. Лекарственные препараты общего и местного действия могут подавлять естественную микрофлору, и в условиях конкуренции за субстрат и пространство может быть нарушен баланс между отдельными микробными видами, как это имеет место при бактериальном вагинозе. Ассоциация гарднерелл, анаэробных видов бактерий, генитальных микоплазм вытесняет лактобациллы вначале частично, затем полностью. Продукты метаболизма анаэробных бактерий обуславливают неприятный аминный запах выделений из влагалища, напоминающий запах рыбы.

Большинство микробных заболеваний женских половых органов является болезнями, передаваемыми половым путем. Таковы не только сифилис, гонорея, трихомоноз, генитальный герпес, генитальный хламидиоз, мягкий шанкр, но и ряд так называемых новых венерических болезней, о передаче которых половым путем ранее не было известно. К их возбудителям относятся вирус гепатита В, вирус цитомегалии человека, вирус иммунодефицита человека, вирусы папилломы человека, менингококки, шигеллы. Возможна смешанная инфекция, вызванная несколькими сексуально трансмиссивными агентами, а также участие в инфекционном процессе бактерий из состава нормальной микрофлоры, вторично инвазирующей поврежденные ткани.

КОЛОНИЗАЦИОННАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ И УЧАСТИЕ УСЛОВНО-ПАТОГЕННОЙ МИКРОФЛОРЫ В ВОЗНИКНОВЕНИИ ИНФЕКЦИЙ ГЕНИТАЛИЙ

Термин колонизационная резистентность был введен в научную литературу относительно недавно (1981) и означает совокупность механизмов, придающих стабильность микрофлоре и предотвращающих заселение данной ниши посторонними микроорганизмами.

Наличие индигенной, главным образом анаэробной, микрофлоры является одним из основных механизмов защиты половых путей от патогенных бактерий. Выраженный антагонистический эффект в отношении широкого круга патогенов проявляют лактобациллы, которые помимо образования молочной кислоты продуцируют перекись водорода и бактериоцины, угнетающие развитие посторонних микроорганизмов. Кроме того, лактобациллы и неспорообразующие анаэробы проявляют высокую конкурентоспособность в заселении экологической ниши. Индигенные бактерии формируют достаточно плотную биопленку, а хорошо выраженный гликокаликс препятствует адгезии посторонних бактерий на рецепторы клеток эпителия.

Снижение колонизационной резистентности приводит к дисбалансу резидентной микрофлоры влагалища. При нормальной эстрогенной насыщенности создаются благоприятные условия для размножения лактобацилл и неблагоприятные для грамотрицательных аэробных и факультативно анаэробных бактерий кишечной группы. Многие исследователи указывают на то, что в III триместре беременности во влагалищном биоценозе нередко отмечается присутствие дрожжеподобных грибов, при этом даже в большом количестве. Следует признать, что это физиологическое изменение микробиоценоза нередко ошибочно трактуется как *влагалищный микоз*, который следует медикаментозно регулировать, что вряд ли целесообразно.

Введение в практику контрацептивных средств, как оральных, так и внутриматочных, снова привлекло внимание врачей к составу влагалищной микрофлоры. Уже в 1960-е гг. появились сообщения о том, что применение оральных (гормональных) контрацептивов сопровождается учащением кандидозного вульвовагинита и возникновением воспалительного процесса. Однако специальные исследования состава микробиоты влагалища у женщин, пользующихся длительное время оральными контрацептивами, показали, что грибы рода *Candida* одинаково часто обнаружены как у пользующихся оральными контрацептивными препаратами, так и у непользующихся ими, хотя видовой состав кандид не одинаков. Потенциально более патогенный вид *Candida albicans* чаще встречался у женщин, пользующихся оральными контрацептивами, в то время как у тех, кто ими не пользовался, выделены потенциально менее патогенные виды — *Candida guilliermondi*, *Candida krusei*, *Torulopsis glabrata*.

Внутриматочные контрацептивы могут заселяться микроорганизмами, проникающими в полость матки из влагалища. Среди микробных видов, которые находили на удаленном контрацептивном средстве, доминировали актиномицеты и негемолитические стрептококки, микроорганизмы с низкой потенциальной патогенностью, которые редко вызывают воспалительные заболевания. При осложнениях в виде tuboовариальных абсцессов в удаленных во время операции массах находили, кроме актиномицет, неспорообразующие анаэробы.

Современные гигиенические средства – вагинальные тампоны и прокладки привлекли к себе внимание в первую очередь потому, что они не стерилизуются перед выпуском в продажу. Тампоны тесно прилегают к стенкам влагалища, на них могут находить усло-

вия для своего развития разнообразные обитатели влагалища, изменяя состав микрофлоры. Использование вагинальных тампонов во время менструаций, за счет увеличения питательных веществ для бактерий, впитываемых из крови, казалось бы, должно решительно менять микробный состав и количество бактерий во влагалище. Обширные исследования показали, однако, что существенных изменений во влагалищной микробиоте не происходит. При этом тампоны из разных материалов (хлопок, вискоза, смесовый материал) и прокладки из этих же материалов не увеличивают содержания грамотрицательных факультативных бактерий, как этого можно было ожидать.

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ВЛАГАЛИЩА

Воспалительные заболевания влагалища часто сопровождаются более или менее выраженными воспалительными симптомами заболевания вульвы. В таких случаях принято говорить о вульвовагинитах.

Таблица 2
Типы вульвовагинитов у взрослых

Отличительные признаки	Тип вульвовагинита		
	бактериальный (гарднереллы, анаэробы, микоплазмы)	кандидозный (виды рода кандиды)	трихомонадный (влагалищная трихомонада)
Основные симптомы	Едкие выделения (аминный вагинит)	Сильный зуд вульвы, умеренные рыхлые выделения без запаха	Обильные жидкие или водянистые выделения, часто с плохим запахом
Вульвит	Обычно нет	Часто	Иногда
Состояние слизистой	Легкое воспаление	Эритема и белые рыхлые налеты	Эритема иногда с петехиями (цервикс)
рН влагалища	4,5	4,5	5,0
Аминный запах (с 10% КОН)	Сильный	Отсутствует	Часто бывает
Микроскопия	Скучно гранулоциты, скудно лактобациллы, обильно грамположительные коккобактерии	Умеренное число гранулоцитов и клеток эпителия, в 80% случаев почкующиеся дрожжи и псевдомонеты	Умеренное количество гранулоцитов, подвижные трихомонады

Среди воспалительных заболеваний влагалища следует остановиться на трех основных типах, в диагностике которых обращает на себя внимание стремление практикующих врачей применять сложные современные методы выявления возбудителя заболевания, в то время как вполне достаточны в подавляющем большинстве случаев простые общедоступные приемы. В табл. 2 приведены отличительные признаки различных типов вульвовагинитов.

БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ВАГИНОЗ

Из трех типов воспалительных заболеваний влагалища самым частым является бактериальный вагиноз, он встречается у 30 – 40 % женщин. Как видно из табл. 2, воспалительные проявления минимальны, жалобы больных на обильные выделения с неприятным запахом. Микрофлора влагалища при этом заболевании характеризуется резким уменьшением лактобацилл и наличием огромного количества смешанной микрофлоры: грамположительных коккобактерий, вибрионов (род *Mobiluncus*), грамотрицательных нежных тонких палочек (род *Bacteriodes*). Дискуссия о значении при этой патологии *Gardnerella vaginalis* как единствен-

ного агента – возбудителя заболевания завершилась признанием этиологической роли ассоциации микроорганизмов, состоящей из *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides spp.*, *Mobiluncus spp.* и др. Сейчас принято считать, что бактериальный вагиноз – это дисбактериоз влагалища, однако патогенез этого состояния остается неясным. Применение антибиотиков, активных в отношении анаэробов, дает лечебный эффект, но рецидивы заболевания часты. Достаточных подтверждений сексуального пути передачи заболевания не получено.

Лабораторная диагностика. Основу диагностики составляют следующие признаки:

- слабо выраженное воспаление стенки влагалища;
- отсутствие или незначительное количество лейкоцитов в мазке;
- жидкие обильные выделения с запахом рыбы;
- выделение аммиака при добавлении к капле выделений раствора КОН;
- отсутствие или незначительное количество лактобацилл в мазке;
- обильная смешанная микрофлора, покрывающая клетки эпителия влагалища с образованием так называемых ключевых клеток (*clue cells*).

Для лабораторного подтверждения диагноза нет необходимости проводить посевы влагалищных выделений. Достаточно произвести микроскопию нативного или окрашенного препарата из влагалищных выделений. Совокупность перечисленных выше признаков и характерная картина в микроскопическом препарате не оставляют сомнений в диагнозе.

КАНДИДОЗНЫЙ ВУЛЬВОВАГИНИТ

Кандидозное поражение слизистой влагалища является вторым по распространенности заболеванием женщин репродуктивного возраста. Существует также кандидозное поражение органов мочевой системы. У мужчин кандиды вызывают воспалительный процесс головки полового члена, крайней плоти и мочевых органов.

Дрожжеподобные грибы широко распространены в природе. Заболевания у людей возникают при гормональном дисбалансе, дефектах общего и местного иммунитета, нарушениях нормального микробиоценоза полостей вследствие передозировки антибиотиков широкого спектра действия, при этом в качестве возбудителя заболевания выступают грибы, находящиеся в организме, — *эндогенная инфекция*. Передача кандид при половом контакте не имеет достаточного подтверждения.

Клинически *кандидозный вагинит* проявляется ясно различимыми признаками, хотя существуют атипичные формы заболевания, особенно при рецидивирующем течении.

Дрожжеподобные грибы *Candida* относятся к семейству *Cryptococcaceae* несовершенных грибов *Deuteromycetes*, поскольку не имеют половых форм размножения и половых спор. Морфологически они являются одноклеточными организмами, клетки имеют круглую или овальную форму, а также образуют нитевидные формы при линейном расположении почкующихся элементов – гифы и псевдогифы. Как и все эукариоты, грибы рода *Candida* имеют оформленное ядро, иногда несколько ядер. Клетка окружена клеточной стенкой, содержащей хитин и целлюлозу. Величина дрожжевой клетки 3 – 4 мкм. Кроме псевдогифов кандиды могут образовывать истинные гифы, которые имеют параллельные стенки и септы, в то время как псевдогифы на концах суживаются.

При исследовании вагинальных выделений наиболее часто встречается вид *C. albicans* (около 90 %), а также и другие виды этого рода — *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. guilliermondi*. Встречаются грибы рода *Torulopsis* – *T. glabrata*. В настоящее время *T. glabrata* признаны нормальной составной частью влагалищной микрофлоры.

Кандиды хорошо растут на простых питательных средах, в том числе на кровяном агаре, сусло-агаре, картофельном и рисовом агаре, среде Сабуро с глюкозой или мальтозой. Колонии кандид влажные, кремового цвета, выпуклые, блестящие или матовые. Виды кан-

дид различают по ассимиляции углеводов как единственного источника питания и по ферментации углеводов.

Лабораторная диагностика. Микроскопический метод является предпочтительным, поскольку у 20 % здоровых женщин во влагалище в небольших количествах присутствуют кандиды, которые вырастут при посеве, что даст основание для неправильного диагноза кандидоза влагалища.

Культуральный метод полезен при хроническом рецидивирующем течении заболевания, при атипичных формах, когда исключены другие возможные возбудители.

В лабораторию врач присылает препарат-мазок из отделяемого влагалища и пробирку с ватным тупфером, которым был взят материал из заднего свода влагалища или уретры, а также среднюю порцию свободно выпущенной мочи в стерильной пробирке. Для микроскопии используют неокрашенные препараты, а также обработанные раствором КОН, окрашенные метиленовой синью, по Граму, по Романовскому – Гимзе.

В основе диагноза лежит обнаружение элементов гриба: единичных почкующихся клеток, псевдомицелия, других морфологических структур (бластоконидии, псевдогифы). Решение о значимости обнаруженных дрожжеподобных грибов принимает клиницист.

Культуральный метод. Полученный от больной материал после микроскопии засевают на 2 – 3 среды (сусло-агар, кровяной агар, плотная среда Сабуро, среда Vagicult фирмы «Orion Diagnostica» (Финляндия). Инкубация происходит при 37 °C, так как патогенные для человека грибы вырастают при этой температуре, в то время как для сапрофитов этот режим неблагоприятен.

Оценивают полуколичественно рост на плотных средах и отивают чистые культуры для последующей идентификации. На рисовый агар делают разреженный посев (разведения или посев штрихом для получения изолированных колоний). Поверх посева накладывают покровное стекло, оставляют культуру на 18 – 48 ч при комнатной температуре, после чего микроскопируют в фазово-контрастном микроскопе или при опущенном конденсоре. Оценивают форму псевдогифов, расположение псевдоконидий вдоль псевдогифов.

Для быстрого определения *C. albicans* делают посев в капилляре на среду с лошадиной или телячьей эмбриональной сывороткой. Этот вид кандид (самый частый) через 2 ч инкубации дает росток псевдогифа.

При необходимости дальнейшей точной идентификации используют наборы углеводов для проверки их утилизации и ферментации. Очень удобны наборы фирмы «Abbott», которые благодаря компьютерной программе производят определение вида дрожжеподобного гриба. В настоящее время аналогичные наборы как для компьютерного, так и визуального учета ферментации углеводов имеются на отечественном рынке.

УРОГЕНИТАЛЬНЫЙ ТРИХОМОНОЗ

Это заболевание по распространенности занимает третье место в поражении влагалища.

Трихомонады являются одноклеточными простейшими. Форма их клетки вариабельна, чаще грушевидная, но могут наблюдаться овальные и удлинённые веретенообразные формы. Трихомонады являются жгутиковыми эукариотами и относятся к классу жгутиконосцев — *Flagellata*. В организме человека паразитируют 3 вида трихомонад: *Trichomonas intestinalis* – кишечная трихомонада, *Trichomonas elongata* – ротовая трихомонада и *Trichomonas vaginalis* – влагалищная трихомонада. Только *T. vaginalis* поражает урогенитальный тракт и является патогенной для человека, вызывая различные воспалительные заболевания: уретрит, эндоцервицит, вагинит, бартолинит и др.

Длина тела влагалищной трихомонады находится в пределах от 5 до 30 мкм, ширина – 5 – 8 мкм. Тело состоит из цитоплазмы, ядра, парабазального тела, блефаропласта, ризопласта, аксостилия, ундулирующей мембраны, краевой и парабазальной фибриллы и жгутиков. Цитоплазма состоит из тонкозернистой массы. Ядро продолговатой овальной формы расположено в передней трети тела. Впереди ядра находится блефаропласт, от которого берут начало 4 свободных жгутика, выполняющие роль органоидов движения. Они принимают участие в захватывании пищи. В окрашенных препаратах жгутики трудно различимы, повреждаются в связи с хрупкостью при фиксации и окраске препарата.

Трихомонады – факультативные анаэробы, оптимум роста – при температуре 37 С, культивируются в питательных средах в присутствии и при отсутствии других микроорганизмов.

Встречаются штаммы влагалищных трихомонад, которые не вызывают клинических симптомов, однако при половой передаче у партнера они вызывают развитие воспалительного процесса. Переход бессимптомной формы трихомоноза в манифестную возможен при нарушении равновесия микроб – макроорганизм вследствие изменения реактивности организма при инфекционном заболевании, переохлаждении, изменении гормонального статуса и других влияниях, снижающих местную резистентность или иммунитет.

Диагноз трихомоноза устанавливается только при обнаружении трихомонад в клиническом материале. Им служит отделяемое уретры, цервикального канала, влагалища. Желательно проводить повторные многократные исследования. У женщин материал для исследования следует брать перед менструацией или через 1 – 2 дня после нее, так как в это время количество влагалищных трихомонад увеличено и клинические проявления усилены. Перед обследованием рекомендуется воздержание от половых сношений, спринцеваний, приема медикаментов.

Лабораторная диагностика. Используется микроскопия нативных препаратов, микроскопия окрашенных препаратов и культуральный метод.

Нативный препарат готовят из смыва из влагалища или из суспензии полученного тупфером отделяемого шейки матки, протоков желез в теплом физиологическом растворе. Готовят препарат в виде раздавленной или висячей капли. При микроскопии трихомонады среди клеточных элементов и микроорганизмов обнаруживают по специфической подвижности.

В окрашенных препаратах, в особенности при окраске по Романовскому – Гимзе, хорошо видны все или большинство структурных составляющих тела трихомонад. Положительный ответ дают лишь при обнаружении типичных по морфологии трихомонад. Микроскопия окрашенных препаратов является простым, дешевым и доступным методом диагностики, но менее чувствительным и специфичным по сравнению с культуральным методом.

Влагалищные трихомонады хорошо растут на искусственных питательных средах, содержащих антибиотики для подавления бактериальных влагалищных форм. Оптимум их роста при рН 5,8 – 6,3 и температуре 37 С в солевых растворах с добавлением сыворотки крови (лошадиной, эмбриональной телячьей и др.). Хороший результат нами получен при использовании коммерческой среды Vagicult. В жидких средах трихомонады дают придонный рост в виде беловатого плотного осадка. Пастеровской пипеткой берут часть этого осадка и готовят препарат для микроскопии. Обычно это делают на 3 – 5-й день после посева, при отрицательном результате продолжают инкубацию посевов до 9 – 17 дней. В препарате из придонного роста трихомонады обнаруживаются скоплениями, которые активно двигаются, а в окрашенных препаратах по Романовскому – Гимзе хорошо видны жгутики и другие клеточные структуры простейшего.

Помимо описанных трех наиболее частых микробных поражений влагалища и шейки матки внимание врачей все больше привлекают инфекционные агенты, которые не дают каких-либо клинических

проявлений заболевания в момент обследования или проявления этих заболеваний сходны со многими другими состояниями, не имеют патогномоничных симптомов. Речь идет о вирусных, хламидийных и микоплазменных инфекциях, последствием которых могут стать бесплодие, внематочная беременность, невынашивание беременности и осложненное течение беременности и родов. Диагностика перечисленных инфекций сложна также тем, что присутствие возбудителя в организме иногда продолжается в течение всей жизни, как это имеет место при герпетической инфекции.

ГЕНИТАЛЬНЫЙ ГЕРПЕС

Клинические проявления герпеса известны с давних пор, однако термин генитальный герпес введен в медицинскую практику недавно и связан с изучением разных штаммов вируса и разделением их между двумя типами – вирус простого герпеса первого типа (ВПГ-1) и вирус простого герпеса второго типа (ВПГ-2). Эпидемиология двух типов вируса различна, хотя во многом провести четкие эпидемиологические границы не представляется возможным.

Заражение людей ВПГ-1 начинается в детстве при прямом контакте с зараженными людьми. У взрослых инфицированность достигает 70 – 80 %.

Распространение ВПГ-2 связано с сексуальной активностью, оно повышается начиная с подросткового возраста и доходит до 15 % у взрослого населения, а в отдельных группах населения достигает 50 %.

Для герпетической инфекции, вызванной любым типом ВПГ, характерен переход первичной инфекции в латентную форму с периодическими рецидивами. В межрецидивный период вирус сохраняется в нервных клетках спинных сенсорных ганглиев. Реактивация вируса сопровождается экскрецией вируса из первичных очагов на коже и слизистых оболочках, причем клинические проявления заболевания не всегда могут присутствовать.

Распространение вируса происходит при прямом контакте с инфицированным выделителем вируса, в том числе и бессимптомным. Для ВПГ-2 характерна передача вируса при половом контакте. Перенесенная в детстве инфекция, обусловленная ВПГ-1, не предотвращает заражения ВПГ-2, но тяжесть течения заболевания заметно снижается, чаще заболевание переходит в латентную и бессимптомную форму.

Генитальный герпес клинически проявляется высыпанием пузырьковой сыпи в области гениталий и на коже смежных областей. При выраженной форме заболевания повышается температура тела, увеличиваются и становятся болезненными региональные лимфатические узлы, наблюдается дизурия. В 85 % случаев заболевание вызывает ВПГ-2, в 15 % – ВПГ-1, при этом рецидивирующие формы генитального герпеса в 99 % случаев обусловлены ВПГ-2.

Последствия генитального герпеса особенно драматичны при возникновении первичной инфекции во время беременности, так как высока вероятность (до 50 %) передачи вируса плоду и возникновения герпетического заболевания у ребенка. При рецидивирующей форме заболевания передача вируса плоду оценивается как редкая – 5 %. Но при бессимптомной первичной инфекции у матери вероятность заражения плода при прохождении через родовые пути высока – до 70 %. По счастью, первичная герпетическая инфекция у беременных редка.

Заболевания новорожденных в большинстве случаев легкие: пузырьковая сыпь на коже, герпетический фарингит, конъюнктивит. Однако тяжелейшие формы врожденного герпеса – герпетический энцефалит, диссеминированная инфекция с поражением печени, лег-

ких, оболочек головного мозга и высокой летальностью (до 70 %) побуждает серьезно относиться к любому герпетическому поражению у беременных женщин. Уровень неонатального герпеса низок и составляет 1: 3000 – 1: 20 000 живых новорожденных.

Биологические свойства ВПГ. ВПГ-1 и ВПГ-2 относятся к – герпетическим вирусам. Вирион ВПГ имеет капсид в форме иксаэдра 110 – 120 нм в диаметре. Капсид состоит из 162 капсомеров, окружающих сердцевину вириона, содержащую ДНК в виде двойной цепи. Электронная микроскопия не показала различий в форме вириона по сравнению с другими герпетическими вирусами (цитомегалии, Эпштейн – Барра, варицеллазостер). В строении ДНК ВПГ-1 и ВПГ-2 наблюдается одинаковая последовательность оснований, достигающая 40 %, что определяет сходство основных характеристик, включая антигенные. Различия в строении антигенов двух типов вируса главным образом заключаются в строении гликопротеина g, что трудно использовать для дифференцирования в условиях диагностических лабораторий, но возможно – в научно-исследовательских целях (вестерн-блот, иммуноферментный дот).

Лабораторная диагностика. Материалом для диагностики служит жидкость из пузырьков, если они есть, а также с тех мест кожи и слизистых, где ранее были поражения. Рекомендуется энергично протирать тампоном место поражения так, чтобы в исследуемый материал попали клетки эпителия. Обычно в лабораторию доставляют мазки, взятые из цервикального канала, из уретры. У новорожденных детей с диссеминированной формой заболевания исследуют спинномозговую жидкость, лейкоциты периферической крови, в случаях, угрожающих жизни ребенка (энцефалит), – биоптаты мозга, одновременно с началом терапии.

Наилучшие результаты дает культуральный метод исследования – заражение клеточной культуры. Могут использоваться как первично трипсинизированные фибробласты человека, так и диплоидные перевиваемые линии легочных фибробластов человека. Менее успешно использование клеточных линий Her-2, Vero. Процедура заражения предусматривает 1-часовой контакт исследуемого материала с клеточным пластом для адсорбции вируса, затем удаление оставшегося материала и внесение поддерживающей среды. Заражают несколько пробирок с культурой клеток, в одной или нескольких из них клетки выращены на покровных стеклах.

Цитопатическое действие вируса зависит от количества вируса во внесенном материале. Оно проявляется быстро, в первые 24 ч после заражения клеток. Просмотр клеточного пласта (малое увеличение микроскопа) обнаруживает очаги увеличенных баллонизирующих клеток, образование гигантских многоядерных слившихся в синцитий клеток. Из пробирок достают покровные стекла, фиксируют холодным ацетоном и обрабатывают моноклональными антигерпетическими антителами. Микроскопия в люминесцентном микроскопе позволяет выявить антигены ВПГ в виде внутриядерных светящихся включений. Применение метода дает результат в первые 48 ч. Можно также использовать иммуноферментный анализ для поиска герпетического антигена в лизате клеток зараженной культуры, снятой трипсином со стекла. Чувствительность и специфичность метода – от 70 до 95 %. Его применение не всегда успешно при бессимптомной инфекции.

Для выявления вируса в зараженной клеточной культуре применяют также метод полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Молекулярно-биологические методы могут использоваться и при исследовании первичных материалов, взятых у больных. Гибридизация ДНК позволяет обнаруживать ДНК ВПГ с помощью радиоактивной метки. За последние годы довольно широкое распространение получили методы, использующие амплификацию специфических участков ДНК вируса простого герпеса. Многие зарубежные и отечественные фирмы выпускают наборы реактивов и аппаратуры для проведения ПЦР как диагностического метода. В их числе наборы АО «Биосервис», «ЛИТЕХ», НПО «Вектор», фирмы «Abbott», «Sanof-Pasteur».

УРОГЕНИТАЛЬНЫЙ ХЛАМИДИОЗ

Среди большого числа инфекций, передаваемых половым путем, урогенитальный хламидиоз является одним из самых распространенных. Его роль в развитии воспалительных заболеваний мочеполовых органов у мужчин и женщин, в возникновении бесплодия у женщин, патологии беременности и родов, в возникновении назофарингитов, бронхитов, пневмоний, конъюнктивитов у новорожденных весьма значительна.

Хламидии являются бактериями с характерной для прокариот структурой. Это мелкие грамотрицательные микроорганизмы, которые составляют группу облигатных внутриклеточных паразитов, неспособных размножаться вне клетки организма-хозяина. Наибольший тропизм хламидии проявляют к клеткам цилиндрического эпителия. Цикл развития хламидий уникален и включает две формы существования микроорганизма: *элементарные тельца* (ЭТ) – мелкие неподвижные сферические организмы размером 0,15 – 0,20 мкм – и *ретикулярные тельца* (РТ) – более крупные, около 1 мкм. ЭТ представляют собой инфекционную форму возбудителя, адаптированную к внеклеточному существованию. РТ являются вегетативной неинфекционной формой внутриклеточного развития хламидий.

В настоящее время различают 15 сероваров *C. trachomatis*. Так называемые «глазные» штаммы (А, В, Ва, С) вызывают классическую эндемическую трахому, передаются от человека человеку при прямом контакте. Серовары D...К поражают различные отделы урогенитального тракта и передаются половым путем. Новорожденные дети инфицируются при прохождении через инфицированные родовые пути. Серовары L1, L2, L3 являются возбудителями венерической лимфогранулемы.

Лабораторная диагностика. Диагноз урогенитального хламидиоза основывается на данных анамнеза, клинической картине и подтверждается результатами микробиологических исследований. Качество взятия биоматериала, дальнейшая его обработка и хранение имеют важное значение для получения достоверных результатов. Необходимо соблюдать следующие правила:

- перед взятием материала из уретры рекомендуется задержка мочеиспускания в течение полутора – двух часов;
- гнойные выделения следует удалить ватным тампоном, после чего взять соскоб эпителия;
- соскоб рекомендуется брать специальным разовым зондом, в исключительных случаях ложкой Фолькмана;
- в уретру мужчин зонд вводят на глубину 3 – 4 см, в уретру женщин – на 1 – 1,5 см, у детей материал берут с наружного отверстия уретры;
- из цервикального канала удаляют слизистую пробку, зонд вводят в канал шейки матки на глубину 0,5 – 1,5 см, при извлечении зонда исключить касание стенок влагалища;
- у новорожденных детей берут пробы с конъюнктивы века, задней стенки глотки, из вульвы, у мальчиков – мочу;
- кровь на наличие антител берут при выраженных общих проявлениях инфекции (обострение сальпингита, простатита, болезни Рейтера и т. п.).

Для диагностики урогенитального хламидиоза в настоящее время используют следующие методы:

- культуральный;
- иммунофлюоресцентный;
- иммуноферментный;
- молекулярно-биологический;
- серологический.

Культуральный метод. Этот метод считают «золотым стандартом», с которым сравнивают специфичность и чувствительность других методов. Для выделения хламидий используют клеточные линии, в которых хламидии могут размножаться – m_cCoу, z-929, ВНК-21, HeZa²²⁹. Клетки выращивают в среде 199 с добавлением 10 % сыворотки крови крупного рогатого скота. Суспензия клеток, содержащая 210⁵ клеток в 1 мл среды, разливается в плоскодонные пробирки, пенициллиновые флаконы или в лунки плоскодонного планшета, в которые опускаются покровные стекла размером 7 7 мм. Монослой формируют при вертикальном положении пробирок в течение 24 ч при температуре 37 С. Через сутки среда сливается, а монослой клеток обрабатывается высокомолекулярными декстранами за 30 мин до заражения или циклогексимидом в дозе 1 – 2 мкг/мл. В пробирки с обработанным монослоем клеток вносят исследуемый материал и проводят центрифугирование для осаждения инокулята на монослой. Центрифугируют в центрифуге с горизонтальным ротором при 2500 – 3000 об./мин в течение 1 ч. После центрифугирования пробирки инкубируют 2 ч при температуре 37 С, затем инокулят удаляют, в пробирки вносят поддерживающую среду с антибиотиками и сниженным количеством сыворотки (5 %). Зараженные культуры помещаются в термостат на 48 – 72 ч, далее среда отсасывается, монослой промывается буфером, стекла вынимаются, подсушиваются и окрашиваются, одно по Маю – Грюнвальду – Гимзе, второе – моноклональными антителами. Положительный результат регистрируют по обнаружению в клетках ярко светящихся микроколоний хламидий на красно-коричневом фоне цитоплазмы. Контрастный яркозеленый свет включений хорошо различим при люминесцентном микрокопировании.

Иммунофлюоресцентный метод. Метод высокочувствителен и специфичен (85 – 90 % и 97 – 99 % соответственно). Основан на взаимодействии антигенов хламидий (ЛПС, МOMP, OMP-2, OMP-3, HSP, CRP и др.) со специфическими антителами. Широкий выпуск моноклональных антител налажен в Перми («Биоград») и в Москве («НИИАРМЕДИК»). Диагностические наборы зарубежных фирм «Syva», «Micro Track», «Chlamyset» «Orion diagnostic» дороже отечественных, но дают меньше неспецифической флюоресценции.

Материал от больных наносится на предметные стекла или специальные деколированные стекла в пределах ограниченной площадки диаметром 7 – 10 мм вращением тампона или щеточки по стеклу. Высушенный препарат фиксируют холодным ацетоном, абсолютным спиртом в течение 5 – 10 мин. Фиксированные препараты можно исследовать сразу или хранить при комнатной температуре в течение суток, при температуре 4 С – 5 – 7 дней, при 2 °С – в течение 2 недель.

- При проведении прямой иммунофлюоресценции (ПИФ) на предметное стекло наносят разведение меченых антител в количестве 25 – 30 мкл. Препарат инкубируют в горизонтальном положении во влажной камере в течение 15 мин. Подсыхание реагента недопустимо. Затем идет отмывка дистиллированной водой или фосфатным буфером (предпочтительно) в течение 20 мин на магнитной мешалке со сменой буфера через 10 мин. На высушенные мазки наносят каплю (25 мкл) забуференного глицерина, накрывают покровным стеклом и микрокопируют в люминесцентном микроскопе (объектив 90, окуляры 10, собственное увеличение бинокулярной насадки 1,5). Включения хламидий определяют в цитоплазме эпителиальных клеток по специфической флюоресценции корпускулярных и растворимых антигенов хламидий в виде ярко-зеленого свечения на фоне красной цитоплазмы, так как фон контрастируется синькой Эванса.

- Непрямая иммунофлюоресценция (НИФ) проходит в два этапа. На первом этапе фиксированный мазок обрабатывают антихламидийными антителами (моноклональными гибридными). На втором этапе используют антимышиные меченые антитела к гибридным видовым антигенам. Все остальные действия такие же, как при ПИФ.

Интенсивность, яркость и оттенок специфического свечения зависит от pH монтирующей жидкости или буфера, используемого при микроскопии. Интенсивность свечения увеличивается в щелочной среде, но при этом увеличивается число объектов с неспецифическим свечением, что ведет к ложноположительным результатам. Сопутствующая микрофлора гениталий, зернистость лейкоцитов, включения гликогена в клетках эпителия, слизь могут давать аутолюминесценцию, что также ведет к ошибкам в диагностике.

Для получения достоверного результата рекомендуется просматривать многие поля зрения в препарате. Результат считается положительным в тех случаях, если препарат содержит клетки эпителия (цилиндрического), не содержит десквамированного эпителия и эритроцитов и определяется более 10 элементарных телец в поле зрения. Отрицательный результат выдается в том случае, когда в препарате отсутствуют элементарные тельца, имеется 10 – 20 интактных клеток цилиндрического эпителия в поле зрения, отсутствуют лейкоциты и эритроциты.

Иммуноферментный анализ (ИФА). Применяют варианты твердофазного иммуноферментного анализа с использованием диагностических наборов фирм «Syva», «Daco diagn.», «Abbott». Чувствительность ИФА 70 – 90 %. Главное преимущество заключается в объективном учете реакции антиген – антитело с помощью спектрофотометра. Используются антитела к хламидийным антигенам, конъюгированные с ферментами (пероксидазой хрена, щелочной фосфатазой и др.). При положительной реакции антиген – антитело, т. е. при наличии в биопробе хламидий, высвобождается фермент, который реагирует на субстрат, специально вводимый в реагирующую смесь, при этом образуется цветное соединение. По интенсивности цвета, регистрируемой с помощью спектрофотометра, судят о наличии и количестве хламидий в материале. Современные аппараты типа Quantum, Multiscan снабжены принтером и дают распечатку полученных результатов. Для постановки реакции требуется в среднем 5 ч. Следует учитывать, что ПИФ, НИФ и ИФА могут давать положительный результат при наличии в пробе нежизнеспособных хламидий, а также (редко) других бактерий, имеющих перекрестно реагирующие антигены.

На основе ИФА построены экспресс-методы, которые выдают ответ через 5 – 15 мин. Требуется осторожность при их использовании, так как возможны ложноположительные и ложноотрицательные результаты.

Молекулярно-биологические методы. Они основаны на способности ДНК к гибридизации. В эту группу входят ДНК-гибридизация, полимеразная цепная реакция (ПЦР), лигазная цепная реакция (ЛЦР).

Все они позволяют выявить генетический материал возбудителя (уникальные высоко-специфические участки ДНК/ РНК) в исследуемом материале. В 1983 г. была открыта ПЦР и в настоящее время успешно внедряется в разные области биологии, медицины, в частности, в лабораторную диагностику инфекций.

В основе метода ПЦР лежит комплементарное достраивание ДНК-матрицы, осуществляемое с помощью фермента ДНК-полимеразы. Эта реакция носит название репликации ДНК. Естественная репликация ДНК включает в себя несколько стадий:

1. Денатурация ДНК – расплетение двойной спирали, расхождение нитей ДНК.
2. Образование коротких двухцепочечных участков ДНК (затравок, необходимых для инициации синтеза ДНК).
3. Синтез новой цепи ДНК (комплементарное достраивание нити).

Открытие термостабильной ДНК-полимеразы (Tag-полимеразы) из термофильных бактерий *Thermis aquaticus*, оптимум работы которой находится в зоне 70 – 72 С, позволило сделать процесс репликации ДНК циклическим. При многократном повторении циклов синтеза происходит экспоненциальное увеличение числа копий специфического фрагмента ДНК, что позволяет из небольшого количества анализируемого материала, который

может содержать единичные клетки микроорганизма, получать достаточное количество копий ДНК для идентификации их методом электрофореза в геле или ИФА.

Комплементарное достраивание цепи начинается не в любой точке ДНК, а только в определенных стартовых блоках – коротких двунитевых участках. При присоединении таких блоков к специфическим участкам ДНК можно направить синтез новой цепи только в этом участке, а не по всей длине ДНК-цепи. Для создания стартовых блоков в заданных участках ДНК используют две олигонуклеотидные затравки (20 нуклеотидных пар), называемые *праймерами*. Праймеры комплементарны последовательностям ДНК на левой и правой границах специфического фрагмента и ориентированы таким образом, что достраивание новой цепи ДНК протекает только между ними. Таким образом, метод ПЦР представляет собой многократное увеличение числа копий (амплификация) специфического участка ДНК, катализируемое ДНК-полимеразой.

Образовавшиеся в первом цикле амплификации новые цепи ДНК служат матрицами для второго цикла, в котором происходит образование искомого специфического фрагмента ДНК (ампликона). В последующих циклах ампликоны служат матрицей для синтеза новых цепей. Происходит накопление ампликонов в растворе по формуле 2^n , где n – число циклов амплификации. Даже если в исходном материале первоначально находилась одна двухцепочечная молекула ДНК, то за 30 – 40 циклов амплификации накапливается 10^8 молекул ампликона. Этого количества достаточно для достоверного визуального определения этого фрагмента методом электрофореза в геле или методом ИФА. Высокая специфичность и чувствительность метода позволяет обнаружить единичных возбудителей в исследуемом материале, но требует специального оборудования, специально подготовленного персонала, знающего особенности возбудителя и способного строго контролировать технологические особенности метода. Зарубежные фирмы-производители диагностических наборов для ПЦР и ЛЦР – «Roch-Diagn.», «Abbott», «Murex» и др. Отечественные фирмы – «ЛИТЕХ», «НИАРМЕДИК» и др.

Серологический метод. Основан на выявлении антител к антигенам хламидий, которые циркулируют в крови или присутствуют в отделяемом слизистых оболочек в результате иммунного ответа организма на внедрение возбудителя. Большинство инфекционных процессов, вызванных *C. trachomatis*, локализуется в пределах слизистых оболочек, поэтому антигенная стимуляция невелика, за исключением случаев генерализации восходящей инфекции у женщин, мужчин и новорожденных детей, инфицированных в родах. Поэтому кровь для серологического исследования целесообразно брать в период ярких клинических проявлений, преимущественно системного характера. Используют метод микроиммунофлюоресценции (МИФ) и иммуноферментный анализ. Для МИФ используют реактивы фирмы «Labsystems» (Финляндия) или отечественные наборы фирмы «НИАРМЕДИК».

В качестве антигена для МИФ используется смесь элементарных и ретикулярных частиц, выращенных в желточных мешках развивающихся куриных эмбрионов. В этой реакции определяются IgG, IgA, IgM к антигену хламидий. Постановка реакции осуществляется микрометодом. На предметное стекло наносят антиген и фиксируют холодным ацетоном 5 – 10 мин. Затем каплями наносится исследуемая сыворотка в разведении 1/4 – 1/1024, препарат инкубируется при температуре 37 °C 15 мин, тщательно отмывается на магнитной мешалке фосфатно-солевым буфером 20 мин. После этого наносится антивидовая флюоресцирующая сыворотка против глобулинов человека (анти-IgG, анти-IgA, анти-IgM), инкубируется 15 мин во влажной камере при температуре 37 °C. После тщательного промывания в фосфатно-солевом буфере препарат просушивается, на него наносится капля забуференного глицерина. Препарат накрывается покровным стеклом и микроскопируется в люминесцент-

ном микроскопе. На желто-оранжевом фоне выявляются ярко-зеленые флюоресцирующие комплексы антиген – антитело в виде «звездного неба».

Иммуноферментный анализ для определения специфических IgG, IgA, IgM антител проводится в строгом соответствии с инструкцией к каждому конкретному набору.

Серологические реакции весьма ограниченно применяют для диагностики генитальных инфекций. Диагностический титр в МИФ 1/64 (IgG). При использовании ИФА об активной генитальной инфекции говорит наличие IgA > 1/16, IgG > 1/128, а также наличие IgM. При цервиците об острой или активной инфекции говорит наличие IgM > 1/20, IgG > 1/64, при сальпингите IgG > 1/128, у мужчин с негонококковыми уретритами – IgG > 1/32, при венерической лимфогранулеме IgG > 1/256. Важно определить сероконверсию в парных сыворотках, взятых с интервалом 2 нед. Лишь четырехкратное нарастание титра антител может говорить о текущей инфекции.

Антихламидийные антитела (IgG) длительно сохраняются в крови после перенесенного заболевания (5 – 10 лет), поэтому они не могут быть использованы в качестве контроля излеченности. Контроль излеченности следует проводить не ранее чем через 2 нед., предпочтительно через 2 мес., так как возможны ложноположительные результаты за счет сохранения антигенов погибших хламидий. Контроль целесообразно проводить культуральным методом или двумя взаимно дополняющими методами.

Неправильно поставленный диагноз урогенитального хламидиоза и неадекватное лечение ведет к нарушению микробиоценоза гениталий и появлению дополнительных осложнений.

УРОГЕНИТАЛЬНЫЕ МИКОПЛАЗМОЗЫ

Микоплазмы относятся к семейству *Mycoplasmataceae*, входящему в порядок *Mycoplasmatales* класса *Mollicutes*. Микоплазмы широко распространены в природе, они обнаружены у млекопитающих, птиц, рыб, моллюсков, насекомых, растений.

Человек является естественным хозяином по крайней мере 14 видов микоплазм. Однако их патогенность для человека доказана лишь для 4 видов: *Mycoplasma pneumoniae*, *M. hominis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum*. Последние 3 вида принято называть генитальными микоплазмами.

- *M. genitalium* первоначально была выделена из урогенитального тракта. Однако, подобно *M. pneumoniae*, обладает выраженным пневмотропным действием и весьма близка с этим видом по биологическим, генетическим и антигенным свойствам. Вопрос о патогенной роли *M. genitalium* в поражениях урогенитального тракта окончательно не прояснен.

- *M. hominis* колонизирует урогенитальный тракт взрослых, детей и даже новорожденных, которые, вероятно, инфицируются при прохождении через родовые пути. У новорожденных этот вид колонизирует чаще всего глотку и вульву. У мальчиков колонизация выявляется реже, чем у девочек. В течение первого года жизни число детей, колонизированных этим видом микоплазм, постепенно уменьшается. После достижения половой зрелости и увеличения частоты половых контактов число лиц, колонизированных микоплазмами, резко возрастает. Наибольшая обсемененность половых органов *M. hominis* отмечена среди лиц репродуктивного возраста и коррелирует с частотой половых контактов. У мужчин *M. hominis* колонизирует уретру и крайнюю плоть, у женщин – влагалище, реже шейку матки и уретру, у лиц обоего пола *M. hominis* нередко встречается в прямой кишке.

- *Ureaplasma urealyticum* обладает наибольшим патогенным потенциалом для урогенитального тракта человека по сравнению с другими видами микоплазм. Уреаплазмы чаще, чем *M. hominis*, персистируют на слизистой уретры и цервикального канала. Более часто

уреаплазмы выявляются у лиц с повышенной сексуальной активностью, а также при воспалительных заболеваниях.

Присутствие микоплазм является широко распространенным состоянием и отнюдь не всегда свидетельствует о наличии заболевания, передаваемого половым путем. Развитие патологического процесса зависит от массивности колонизации, гормонального статуса, состояния иммунитета и физиологического состояния человека. Поэтому термины «микоплазмоз» и «уреаплазмоз», применяемые в случае обнаружения соответствующих микроорганизмов, не кажутся нам оправданными, хотя четко зарегистрированы заболевания, сопровождающиеся ответной реакцией организма в виде образования специфических антител, что свидетельствует об инфекционном процессе. Клинически выраженная инфекция в виде воспалительного заболевания может иметь следствием самопроизвольное прерывание беременности, бесплодие, внутриутробное инфицирование плода.

Биологические свойства микоплазм. Микоплазмы являются самыми мелкими свободно живущими прокариотами. Средние размеры клеток составляют 0,72 – 0,34 мкм. По форме это овальные или нитевидные клетки. Отличительными особенностями микоплазм и уреаплазм являются:

- отсутствие клеточной стенки, что обуславливает такие свойства, как пластичность, полиморфизм, высокую осмотическую чувствительность, полную резистентность к химическим агентам, подавляющим синтез компонентов клеточной стенки;
- минимальное количество органелл;
- наименьший размер генома среди прокариот ($5 \cdot 10^8 - 110^9$ дальтон);
- низкое соотношение ГЦ пар в ДНК;
- способность паразитировать на мембране клеток эукариот.

У человека микоплазмы паразитируют на разных клетках, в том числе на сперматозоидах, нарушая их подвижность и способность к пенетрации в ходе взаимодействия сперматозоидов и яйцеклетки.

Механизмы связывания микоплазм и клеток окончательно не изучены, предполагается, что они взаимодействуют с некоторыми рецепторами белковой природы и благодаря своей протеолитической и фосфолипазной активности могут проникать в инфицированную клетку (хотя микоплазмы считают не внутриклеточными паразитами, а скорее мембранными). Эндой экзонуклеазная активность может влиять на нуклеиновый обмен инфицированных ими клеток.

Размножение микоплазм осуществляется равновеликим и неравновеликим делением материнской клетки, почкованием, фрагментацией нитей, а также путем образования в цитоплазме клетки или на ограничивающей мембране так называемых элементарных телец размером 0,10 – 0,25 мкм.

Кроме *M. hominis* и *U. urealyticum* в половом тракте могут быть обнаружены *M. fermentans*, *M. genitalium*, *Acholeplasma laidlawii*. Дифференциация видов микоплазм основана на определении ферментативных свойств и антигенного строения.

Широкое распространение бессимптомного носительства микоплазм часто затрудняет постановку истинного этиологического диагноза. Поэтому предварительно необходимо тщательно собрать анамнез, учесть клинические проявления и исключить иную этиологию поражения урогенитального тракта.

Лабораторная диагностика. В настоящее время используют культуральные и молекулярно-биологические методы. Ряд лабораторий применяет прямой иммунофлюоресцентный метод. По опыту нашей лаборатории, он дает много ложноположительных результатов. Нами используются культуральный метод и в ряде случаев молекулярно-биологический – ПЦР.

Исследуются пробы со слизистой уретры, сводов влагалища, цервикального канала матки, периуретральной области и крайней плоти. Кроме того, исследуют утреннюю первую и вторую порции мочи. При простатитах исследуют секрет простаты. Сперму исследуют при мужском бесплодии неясной этиологии. Возможно также исследовать кровь, ликвор, материалы, полученные при лапароскопии, амниоцентезе, а также ткани абортированных и мертворожденных плодов.

Наиболее приемлемым является культуральный метод диагностики. В отличие от хламидий микоплазмы способны размножаться на бесклеточных средах. Рост микоплазм зависит от состава питательной среды, так как они имеют ограниченные метаболические возможности. Поэтому питательные среды для выделения и выращивания микоплазм заслуживают специального рассмотрения. Они должны содержать холестерин и предшественники синтеза нуклеиновых кислот. Как источник холестерина используют лошадиную сыворотку, как источник предшественников нуклеиновых кислот – дрожжевой экстракт.

Рост микоплазм в жидких питательных средах резко отличается от роста других бактерий, так как не возникает помутнения среды. Для индикации роста в жидкие среды вводят биологические маркеры – вещества, избирательно ферментируемые видами микоплазм: глюкозу для выявления роста *M. pneumoniae*, *M. genitalium*, *M. fermentans*, L-аргинин для *M. hominis*, мочевины для *U. urealyticum*. В среды вносят индикатор pH – феноловый красный или бромтимоловый синий. Изменение реакции среды указывает на метаболическую активность и соответственно на размножение микоплазм.

В состав сред входит основа (PPLO-бульон, настой из сердечной мышцы крупного рогатого скота, плацентарный настой, а в некоторых прописях – просто деионизированная вода). Обычная пропись среды: основа – 1 л; ферментативный пептон – 20 г; хлористый натрий – 5 г; феноловый красный 2 % – 1 мл; pH 7,3, автоклавирование при 121 °C 15 мин. В случае приготовления плотной среды к данному составу добавляют 20 г агар-агара или 10 % агарозы и автоклавируют.

Перед употреблением во все среды вносят стерильно 10 % дрожжевого экстракта, 20 % лошадиной сыворотки, 10 тыс. Ед/мл пенициллина и ацетат таллия в конечной концентрации 1: 2000.

Фирма «Bio Merieux» (Франция) поставляет готовый набор питательных сред для выделения *M. hominis*, *U. urealyticum* (набор «Mycoplasma Lyo»). Эти наборы сред позволяют оценивать количество жизнеспособных клеток в исследуемых образцах при разведении исследуемой пробы с коэффициентом 10.

Большинство микоплазм – факультативные анаэробы, рост облегчается в атмосфере газовой смеси (5 % CO₂ 95 % O₂). Посевы инкубируют при 37 °C в течение 4 – 14 сут. *U. urealyticum* чувствительна к изменению pH среды, поэтому пересев уреаплазм из жидкой среды с мочевиной следует сделать сразу при изменении цвета индикатора в щелочную сторону. Обычно рост *U. urealyticum* появляется через 18 ч – 3 сут., *M. hominis* – через 3 – 20 сут. и *M. genitalium* – через 48 ч – 4 сут. Посевы на плотные среды ежедневно просматривают под малым увеличением микроскопа. *M. hominis*, *M. genitalium* образуют относительно более крупные колонии (0,1 – 0,3 мм), чем *U. urealyticum* (0,01 – 0,03 мм). Выделенные культуры идентифицируют, используя метаболические характеристики и определение антигенов в реакциях ингибции роста, ингибции метаболизма и реакцию иммунофлюоресценции в ее макроварианте – эпииммунофлюоресценции колоний на плотной питательной среде.

Культуральный метод во всем мире считают основным. Он не лишен недостатков, прежде всего связанных с длительностью исследования и дороговизной питательных сред. Достоверность результата, указывающая на присутствие в материале жизнеспособных возбудителей, позволяет использовать метод при контроле излеченности.

Молекулярно-биологические методы. Применяют в основном два метода: гибридизация ДНК на основе ДНК-зондов и реакция полимеразной цепной амплификации. ДНК – ДНК-гибридизация успешно выявляют 10 – 100 тыс. клеток в пробе. Оптимально подобранные зонды не дают перекрестных реакций. ДНК-зонды метят радиоактивным фосфором либо лигандом, для распознавания которого используют специфические антитела, конъюгированные с ферментом (пероксидазой или щелочной фосфатазой).

Метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) основан на избирательной амплификации фрагмента ДНК исследуемого организма с последующей его идентификацией. ПЦР позволяет выявлять единичные клетки возбудителя. Работа осуществляется персоналом, прошедшим подготовку в области молекулярной биологии.

Коммерческие наборы для ПЦР-диагностики микоплазм выпускаются рядом отечественных фирм: «Биомастер», «Нобитех», НИИ физико-химической медицины «ЛИТЕХ», «НИАРМЕДИК» (Москва).

Высокая чувствительность данных методов исследования при широком распространении носительства генитальных микоплазм не позволяет однозначно судить об их диагностической значимости и ценности. Обнаружение возбудителя в биологическом материале требует подтверждения его этиологической роли. Прежде всего это клинические данные, выделение микоплазм в культуре и в некоторых случаях определение динамики титра антител.

Иммунолюминесцентные методы выявления антигенов микоплазм (ПИФ), несмотря на низкую стоимость реактивов и возможность получения результата в короткое время, не могут быть рекомендованы для широкого применения из-за большого процента ложноположительных результатов.

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) относятся к числу самых распространенных гинекологических заболеваний, о которых говорят как о постоянно существующей эпидемии. Разные клинические формы заболеваний зависят не столько от вида микроба-возбудителя, сколько от состояния здоровья женщины, функции яичников, особенностей половой жизни.

Большинство ВЗОМТ обязано своим первичным возникновением внедрению экзогенных микробов, наиболее часто передаваемых при половом контакте. Таких микроорганизмов насчитывают до 20 видов. Чаще других вступают в действие гонококки, хламидии, микоплазмы, которые в силу своих биологических свойств способны проникать через неповрежденные слизистые оболочки. К патологическому процессу, вызванному перечисленными сексуально трансмиссивными видами, может присоединиться любой микроорганизм из числа влагалищных обитателей, кроме, пожалуй, лактобацилл. В этой вторичной инфекции имеет значение численность влагалищных обитателей, так как высокая численность создает условия для преодоления естественных защитных барьеров и продвижения индигенной флоры в полость цервикального канала и матки. Повреждение слизистых оболочек, например, при искусственном аборте или при неудачном введении внутриматочного контрацептива способствует возникновению заболевания. Источником восходящей инфекции могут быть заболевания уретры, скеновы железы, вульвы, влагалища, шейки матки.

Течение заболевания (острое, подострое, хроническое), вовлеченность многих тканей и органов, распространение процесса на окружающие ткани (параметрий, брюшина) в большой мере зависят от реактивности организма женщины, но также от патогенных свойств и вирулентности инфицирующего микроорганизма.

Микроорганизмы – возбудители ВЗОМТ

А. Патогенные негрануломатозные:

Neisseria gonorrhoeae

Chlamydia trachomatis

Streptococcus spp.

Staphylococcus spp.

Mycoplasma hominis

Ureaplasma urealyticum

Escherichia coli

Clostridium perfringens

Enterococcus spp. Proteus mirabilis

Bacteroides spp.

В. Грануломатозные:

Mycobacterium tuberculosis

Actinomyces israelii

Заболевание начинается с поражения эпителия и муцинообразующих желез шейки матки, откуда идет распространение в полость матки с возникновением эндометрита, за которым следует воспалительный процесс в маточных трубах.

Микроорганизмы, вызывающие послеродовой эндометрит, по большей части представлены индигенной микрофлорой, обычно анаэробами или смешанной аэробно-анаэроб-

ной микрофлорой, хотя возможны послеродовые эндометриты хламидийной и микоплазменной этиологии.

Хламидийный эндометрит проявляет себя менее характерными симптомами, нежели аэробно-анаэробный, чаще носит характер хронического заболевания, сопровождается хроническим сальпингитом. По данным микробиологических и гистологических исследований, частота хламидийного послеродового заболевания составляет 0,2 – 5,3 %. Хламидийный эндометрит может существовать годами, несмотря на то, что клетки эндометрия меняются во время менструаций и, казалось бы, вместе с ними происходит очищение от хламидий. По-видимому, имеет место поражение глубоких слоев эндометрия и крипт. Характерным симптомом хронического эндометрита считают нерегулярные метроррагии. У беременных женщин хламидийный эндометрит служит причиной самопроизвольного выкидыша, преждевременных родов, гипотрофии плода.

Эндометрит любой этиологии может осложниться распространением процесса на близлежащие органы – маточные трубы, яичник, параметрий, опорно-связочный аппарат, сосуды таза, брюшину, в тяжелых случаях – вести к генерализованному заболеванию (сепсису).

Некоторые вагинальные микроорганизмы регулярно передаются в родах новорожденным, вызывая у них разнообразные заболевания – от конъюнктивита до молниеносного сепсиса. К числу таких микроорганизмов относятся стрептококки группы В, хламидии, гонококки. По нашим данным, хламидии передаются в родах в 50 % случаев, стрептококки группы В – в 37 – 40 % случаев. Эти данные дают основание считать, что колонизацию влагалища стрептококком группы В и хламидийную инфекцию у беременных важно своевременно выявлять, чтобы можно было провести профилактику инфекции в родах назначением антибиотиков. Впрочем, такие меры целесообразны в отношении и других сексуально трансмиссивных инфекций.

Лабораторная диагностика ВЗОМТ. Главным методом диагностики ВЗОМТ остается культуральный метод. Для его осуществления большое значение имеет правильное взятие материала от больных и быстрая доставка проб в микробиологическую лабораторию. Все пробы для микробиологического исследования берут в стерильную посуду стерильными, специально приспособленными для этого предметами (ватные тупферы, пластиковые щетки, одноразовые зонды). Для анаэробного культивирования материал берут только из закрытых полостей шприцем и доставляют в лабораторию, воткнув иглу в резиновую пробку для защиты от кислорода воздуха. Можно также производить посев сразу в среды для выращивания анаэробов, например в тиогликолятную среду, предварительно прокипяченную для удаления воздуха и залитую жидким вазелином.

Из канала шейки матки материал берут после предварительной очистки шейки от слизи ватным тупфером. Для взятия пробы зонд, щеточку или тупфер вводят на глубину 1 – 1,5 см и несколько раз поворачивают вокруг оси, чтобы захватить клетки по периметру цервикального канала.

Содержимое матки при послеродовом эндометрите берут зондом, защищенным дополнительной оболочкой от возможной и даже неизбежной контаминации влагалищной и цервикальной микрофлорой. Существуют специальные аспираторы, которые вводятся в матку в закрытом состоянии, открываются в полости матки; аспирируется ее содержимое; аспиратор закрывается и выводится наружу через защитную оболочку.

Кровь при подозрении на генерализацию процесса берут из локтевой вены.

Помимо культурального метода диагностики ограниченное применение могут иметь иммунофлюоресцентные методы.

Успехи в использовании достижений молекулярной биологии для диагностики инфекционных заболеваний внушают надежду на быстрый прогресс в диагностике ВЗОМТ, а сле-

довательно, на раннее начало лечения, которое так важно для сохранения репродуктивного здоровья женщины.

Глава 3 СЕПСИС

ТЕРМИНОЛОГИЯ И КЛАССИФИКАЦИЯ

Терминология сепсиса в настоящее время чрезвычайно запутана. Из-за отсутствия единого возбудителя инфекции, а также в связи с распространенным мнением о нечеткости различных форм сепсиса, трудностями распознавания перехода местной гнойной инфекции в сепсис и выделения различных фаз его клинического течения, иными словами, из-за чрезвычайно полиморфной клиники сепсиса для обозначения этого заболевания авторы применяют различные термины и понятия.

По представлениям, которые обосновывает и защищает один из выдающихся представителей отечественной сепсиологии В. Г. Бочоришвили на протяжении ряда лет (1979 – 1986), сепсис – это клиническая форма инфекционного заболевания, при котором в силу неблагоприятного преморбидного фона, или качества возбудителя инфекции (вирулентность, массивность, неестественный путь проникновения во внутреннюю среду пациента), противоинфекционная резистентность организма больного оказывается сорванной и микробные очаги из мест уничтожения, подавления или хотя бы локализации возбудителей превращаются в места их бурного размножения и источники генерализации инфекции, становятся так называемыми септическими очагами. Заболевание теряет цикличность и без ликвидации септических очагов и нормализации иммунореактивности приводит больного сепсисом к гибели.

Сепсис остается сложной медицинской проблемой и на сегодняшний день продолжает быть одной из ведущих причин летальности, несмотря на современные открытия в патогенезе этого заболевания и принципах его лечения. Продолжающиеся научные исследования позволяют надеяться, что патофизиология сепсиса станет более понятной и появятся новые эффективные схемы его лечения. Дальнейшее развитие новых терапевтических технологий позволит в ближайшем будущем снизить уровень летальности при септических состояниях.

Входными воротами при сепсисе называют место внедрения инфекции. Обычно им являются поврежденные ткани.

Первичным очагом считают участок воспаления, возникший на месте внедрения инфекции и служащий в дальнейшем источником возникновения сепсиса.

Первичный очаг обычно полностью совпадает с входными воротами, но иногда он возникает в отдаленных от места внедрения инфекции частях организма. В хирургической практике первичными очагами чаще всего являются различные раны (случайные, операционные и др.) и местные гнойные процессы (фурункулы, абсцессы, флегмоны, мастит и т. д.), реже – хронические гнойные заболевания (тромбофлебит и др.).

При распространении инфекции за пределы первичного очага возникают так называемые *вторичные* (метастатические) пиемические очаги в различных тканях и органах, отдаленных от места внедрения. Большинство клиницистов различают первичный и вторичный сепсис [Бочоришвили В. Г. и др., 1981; Стручков В. И., 1984; и др.].

Сепсис считают *первичным*, если не находят входных ворот, первичного гнойного очага и если происхождение сепсиса остается неясным. Предполагается, что возникновение сепсиса в таких случаях связано с аутоиммунной инфекцией (это может быть дремлющая инфекция, зубной кариес, воспаленные миндалины); его называют также *криптогенным*. Такое мнение разделяют не все хирурги. Например, П. Н. Напалков и другие авторы спра-

ведливо полагают, что в хирургии сепсис без входных ворот маловероятен и это скорее проблема диагностики.

Б. М. Костюченко, А. М. Светухин (1990) считают, что хирургический сепсис практически всегда является вторичным, т. е. развивается обязательно при наличии первичного очага инфекции: гнойной раны, вследствие острого или хронического гнойного хирургического заболевания, оперативного вмешательства и других причин.

Многие зарубежные авторы под терминами «surgical sepsis» и «wound sepsis» подразумевают обычное нагноение послеоперационных ран, а не генерализацию инфекции, а некоторые авторы вообще все гнойные хирургические заболевания обозначают как «гнойно-септические». Такая терминология совершенно не отражает существо заболевания и вносит путаницу в разбираемый вопрос.

В иностранной литературе чрезвычайно широко распространен также термин «септицемия», который в большинстве случаев применяют как синоним сепсиса, а иногда объединяют с понятием «бактериемия». Путать эти понятия нельзя, так как известно, что бактериемия нередко обнаруживается при местных гнойных процессах и в большинстве случаев не сопровождается выраженными общими явлениями (по данным М. И. Лыткина, 1981) не менее чем у 30 % больных.

Б. М. Костюченко, А. М. Светухин (1990) считают неправильным объединять термины «септицемия» и «сепсис», поскольку первая является только фазой течения сепсиса. С этих позиций неправомерно под понятием «септицемия» иметь в виду обе возможные формы сепсиса – собственно септицемию и септикопиемию.

В отечественной литературе иногда используют термин «пресепсис» [Бочоришвили В. Г. и др., 1984] и «септическое состояние» [Напалков П. Н., 1954]. Оба эти названия весьма неопределенны и не вносят ничего нового в понимание такого сложного процесса, как сепсис. На неконкретность и нецелесообразность таких терминов обращали внимание еще Н. Д. Стражеско и соавт. (1944). Применяются эти термины обычно тогда, когда у больного наблюдается повышение температуры неясной этиологии и нет полной уверенности, что не развился сепсис; это уводит врача от поиска правильного диагноза. Видимо, именно поэтому предложивший термин «септическое состояние» П. Н. Напалков в дальнейшем (1985) отказался от него как от «научно не обоснованного и не вносящего ясности в положение дела».

Мы в клинической практике используем современную терминологию.

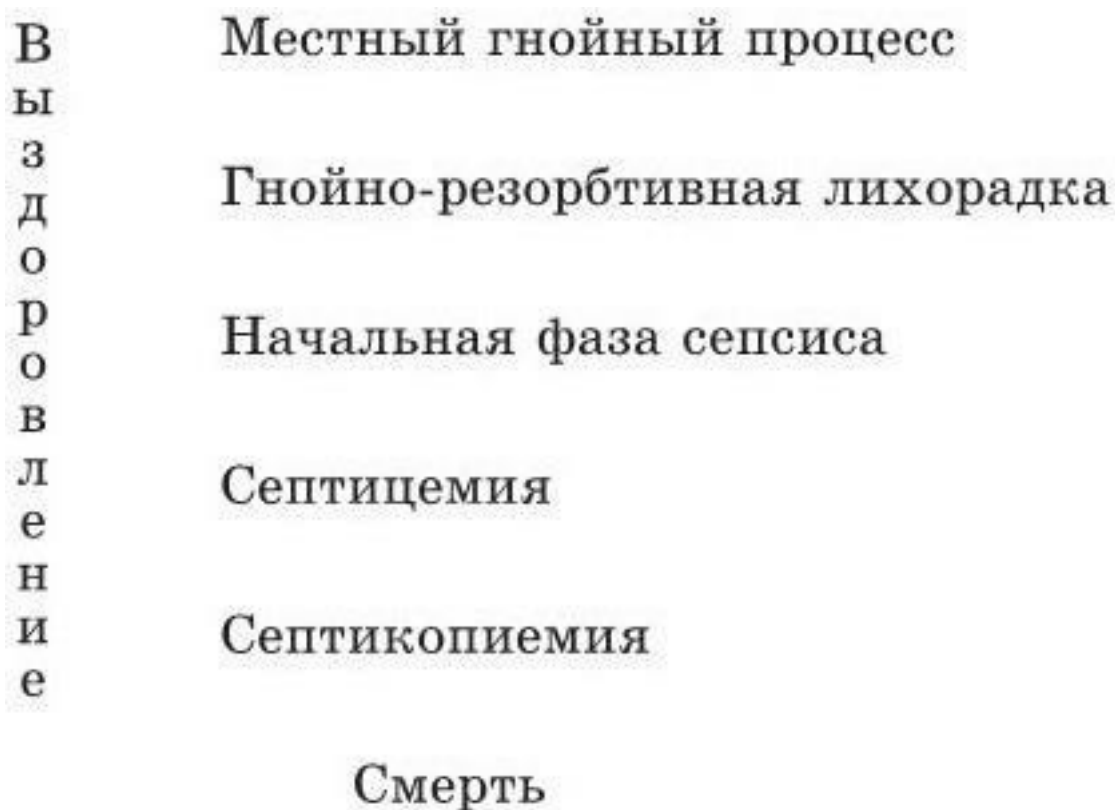
- Бактериемия – это заражение кровеносной системы бактериями.
- Септицемия – бактериемия, осложненная клиническими проявлениями системной инфекции.

Иногда используется термин «септический синдром» в отношении тяжелой системной инфекции, при которой в крови предположительно циркулируют инфекционные агенты либо обусловленные ими токсические продукты. Как временная, так и постоянная бактериемия может привести к развитию метастатической инфекции.

Классификация. В клинической практике сепсис целесообразно рассматривать как последовательное звено в развитии хирургической инфекции, как следствие генерализации инфекции, первоначально локализовавшейся в первичном очаге. Хирургическая инфекция вначале возникает и существует как местный гнойный процесс.

Затем, при определенных условиях (обширный воспалительный процесс, наличие некротических тканей в ране, большая микробная обсемененность и т. д.), возможно развитие общих проявлений в виде синдрома гнойно-резорбтивной лихорадки. В этом случае общие явления объясняются резорбцией микробных токсинов из гнойного очага и продуктов распада тканей в ране. При определенных же обстоятельствах и местный гнойный процесс, и гнойно-резорбтивная лихорадка могут перейти в сепсис. Целесообразно выделять начальную фазу сепсиса.

Каждая из фаз течения гнойной инфекции и сепсиса обратима, и одна может переходить в другую, что можно представить в виде следующей схемы [по: Костюченко Б. М., Светухин А. М., 1990]:



Кроме того, авторы различают следующие фазы течения гнойной инфекции:

- I. Местная гнойная инфекция
 - II. Общая гнойная инфекция:
 - 1. Гнойно-резорбтивная лихорадка
 - 2. Начальная форма сепсиса
 - 3. Септицемия
 - 4. Септикопиемия
- } Острое или подострое течение

Большинство хирургов по типу клинического течения разделяют сепсис на молниеносный, острый, подострый и хронический. Однако, по мере того как изучался патогенез сепсиса, стало очевидно, что повседневно используемые в этой проблеме термины необходимо изменить. Например, постоянно приходится сталкиваться с определением клинических критериев для включения пациентов в группы при изучении течения сепсиса. Употребление новой стандартизованной терминологии весьма важно для ученых и клиницистов, имеющих дело с сепсисом, что, по-видимому, повлияет и на статистические показатели смертности при сепсисе [Боун Р., 1995].

В последнее время были сделаны попытки внести ясность в концепции, по которым мы определяем сепсис [Bone R. C., 1991]. Однако без полного согласия между различными научными центрами, разрабатывающими проблему сепсиса, введение новой терминологии не может быть всеобщим. Американская коллегия врачей и Общество критической медицины

США придерживаются консенсуса, выработанного на совместной конференции по определению общих критериев при различных формах течения сепсиса. Эта терминология, характеризующая течение септического процесса, отражена в табл. 3.

Таблица 3

Определения сепсиса и связанных с ним нарушений [по: Bone R. C., 1992]

Термин	Определение
Септицемия	Различные состояния, при которых в крови обнаруживаются микроорганизмы. Этот термин не ясен и должен быть исключен из всеобщего употребления
Сепсис	Это системный ответ на инфекцию. Манифестация такая же, как при ССВО, но при этом всегда связана с присутствием инфекционного начала
Септический шок	Пациенты с тяжелым течением сепсиса и более высоким риском, чем предыдущая категория, вследствие развития гипотензии, несмотря на адекватную инфузионную терапию. Гипоперфузия сопровождается нарушением функций и систем
Синдром системного воспалительного ответа (ССВО)	Этот термин объединяет системный воспалительный ответ, который может быть результатом различных причин, включая инфекции. Содержит в себе новое понимание патофизиологии этого заболевания и включает большое количество состояний. У пациентов с ССВО много специфических критериев, которые представлены в таблице клинических признаков, связанных с септическими состояниями

Эпидемиология сепсиса. Вероятно, далеко не все случаи сепсиса своевременно и адекватно диагностируются. В тех случаях, когда сепсис является основой заболевания или состояния, подобные диагностические ошибки могут способствовать летальному исходу. При исследовании частоты сепсиса установлено, что каждый год в США регистрируется от 300 до 500 тыс. случаев сепсиса, число фатальных исходов при этом колеблется в пределах от 30 до 90 % [Боун Р., 1995]. Для клиницистов представляют интерес случаи сепсиса, обусловленные интенсивной терапией, и частота его возникновения в больницах.

Госпитальный сепсис. В больнице развитие сепсиса обусловлено различными факторами. Вероятность инфицирования и риск развития сепсиса несут с собой некоторые диагностические и лечебные процедуры. Например, при использовании инвазивных устройств могут повреждаться внутренние мембраны, что служит отправной точкой инфицирования.

Большой процент септических состояний связан с послеоперационными осложнениями. Увеличению случаев хирургического сепсиса способствует применение иммуносупрессоров, таких как кортикостероиды, химиотерапия, радиация и т. д. Еще одним фактором госпитальной инфекции и сепсиса может стать загрязнение внутривенных сред. Некоторые неотложные состояния несут повышенную вероятность развития сепсиса, например, геморрагический шок, ишемия, при повреждении тканей родовых путей. Хронические заболевания, осложненные изменениями в иммунной системе, могут увеличивать риск возникновения генерализованной инфекции.

Смертность при акушерско-гинекологическом сепсисе в настоящее время составляет 20 – 40 %, несмотря на применение современных методов медикаментозного и хирургиче-

ского лечения [Кулаков В. И., Зак И. Р., 1984; Новикова Р. И. и др., 1990; Чиладзе А. З., 1990; Абрамченко В. В., Костючек Д. Ф., Хаджиева Э. Д., 2000].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

По общепринятому взгляду, патогенез сепсиса определяется сложным и тесным взаимодействием трех факторов:

- *возбудитель инфекции* (вид микроба, доза, вирулентность);
- *состояние первичного и вторичного очагов инфекции* (локализация, состояние тканей и кровообращения, лечение);
- *степень интоксикации*.

Взаимодействие перечисленных факторов, особенно воздействие на организм микробов, их токсинов и продуктов распада тканей, всасывающихся в кровь из первичного и метастатических гнойных очагов, приводит к тяжелой интоксикации больной, выраженным нарушениям метаболизма, дистрофии внутренних органов и обуславливает клиническую картину сепсиса.

Сепсис представляет собой острое лихорадочное послеродовое заболевание, вызываемое проникновением через послеродовые раны в кровь сильно вирулентных микроорганизмов и нахождением их там в большом количестве (гематогенная форма) или поражением больших и все увеличивающихся участков тканей с поступлением в кровь огромного количества высокотоксичных продуктов жизнедеятельности микроорганизмов. Благодаря подобной инфекции высоковирулентными микроорганизмами и недостаточной реактивности организма послеродовые и операционные раны при сепсисе иногда обнаруживают слабо выраженные признаки воспаления [Бубличенко Л. И., 1949]. В одних случаях при внедрении бактерий в ткани дело ограничивается местным гнойным процессом, а в других – генерализацией инфекции; это зависит от взаимодействия микро- и макроорганизма и состояния защитных сил последнего.

Таким образом, сепсис можно определить как тяжелый неспецифический инфекционный процесс, протекающий *на фоне измененной реактивности организма*.

Возбудители. Как известно, микроб признается одним из главных этиологических факторов в развитии сепсиса; известной степени он определяет течение процесса. Многие исследователи отмечают, что в последние 40 – 50 лет микробная флора при сепсисе значительно изменилась: так, если раньше основными возбудителями сепсиса являлись стрептококк, стафилококк, реже кишечная палочка, пневмококк, а при криминальных абортах нередко фигурировала анаэробная инфекция [Бубличенко Л. И., 1949], то в последнее время возросла роль грамотрицательной флоры (палочка сине-зеленого гноя, протей, кишечная палочка).

Причинами учащения случаев грамотрицательного сепсиса и возрастания роли условно-патогенной флоры считают снижение сопротивляемости организма, расширение объема и увеличение тяжести оперативных вмешательств, а также широкое, часто бессистемное применение антибиотиков.

Идеальными условиями для проведения точно направленной антибактериальной терапии считаются знание возбудителя и его чувствительности к противомикробным препаратам и создание в очаге инфекции терапевтической концентрации препарата под лабораторным контролем [Колесов А. П. и др., 1989]. Б. М. Костюченко, А. М. Светухин (1990) отмечают высокую чувствительность антибактериальных препаратов во время лечения гентамицином (89,6 %), цефалоридином (цепорином) (76,2 %) и современных антибактериальных препаратов – фурагина калия (74,9 %), диоксидина (66,6 %). Важно учитывать то положение, что микроб «опасен» в первичном и вторичном очагах, именно здесь он гнездится, воздействует на ткань и отсюда происходит всасывание бактериальных токсинов и продуктов распада тканей.

В крови при сепсисе возбудители, как правило, не размножаются, кровь является только путем метастазирования возбудителей инфекции. Это диктует необходимость как можно раньше и как можно радикальнее воздействовать на гнойный очаг.

По мнению А. Л. Костюченко и соавт. (2000), проявления сепсиса определяются тремя основными факторами:

- *локализацией септического очага* – места бурного размножения и источника генерализации возбудителей сепсиса;
- *характером возбудителя или основного ассоцианта*, определяющего микробиологические характеристики сепсиса;
- *путями генерализации инфекции* – гематогенным или лимфогенным.

В большинстве случаев сепсиса сочетаются различные формы бактериальной инфекции. До использования общих антибиотиков чаще встречалась грамположительная бактериальная инфекция, особенно стрептококковая и стафилококковая флора. Однако с появлением современных мощных антибиотиков с широким спектром действия сепсис все чаще становится следствием нозокомиальной грамотрицательной инфекции. На сегодняшний день в большинстве клинических центров частота возникновения грамположительного и грамотрицательного сепсиса приблизительно равна. Остается неясным, как эти тенденции могут влиять на патофизиологию сепсиса, не являются ли они следствием присоединения протейной флоры либо развития других осложнений, так как в процессе болезни ситуация может сильно отличаться от исходной формы начавшегося заболевания.

Иммунная защита организма. По общепринятому мнению, нарушение реактивности организма является тем обязательным предшествующим фоном, на котором местная гнойная инфекция переходит в генерализованную ее форму – сепсис. Возникает дефицит факторов иммунной защиты и развивается цепь гиперергических реакций.

Интоксикация и ее влияние на внутренние органы. Одним из важнейших факторов, существенно влияющих на патогенез сепсиса, является токсинемия из гнойных очагов. Токсинемия клинически проявляется интоксикацией и вызываемыми ею нарушениями функций различных органов и систем. Интоксикация по мере ее нарастания обуславливает ту или иную степень патологических изменений различных (практически почти всех) органов и систем больной сепсисом, затрагивая нервную систему, паренхиматозные органы, сердечно-сосудистую систему и органы дыхания, почки, кроветворение, обмен веществ. Нарушаются белковый, углеводный и водно-солевой обмен, кислотно-основное состояние и др.

Гемореологические и микроциркуляторные нарушения, как правило, возникают раньше, а восстанавливаются значительно позже, чем ведущие клинические проявления сепсиса. Нередко именно они определяют тяжесть состояния больных [Бочорошвили В. Г., 1990; Зубарев П. Н., 1990; Коньчев Д. В., 1990; Вихляева Е. М., 1990].

В первые недели заболевания эти изменения носят характер функциональных, затем наступают тяжелые органические изменения, в большинстве случаев дистрофического характера.

- *Нарушение вегетативных функций организма.*

На ранних стадиях сепсиса, при недлительном и не очень массивном воздействии токсинов, имеют место координированные компенсаторные реакции организма, благодаря которым последний успешно справляется с болезнью. В результате длительной и массивной интоксикации развивается дезинтеграция нервной системы и как следствие этого расстройство регуляции вегетативных функций и отсутствие четких компенсаторных реакций. Нарушается системная гемодинамика.

- *Изменения энергетического обмена.*

В острых стадиях гнойно-резорбтивной лихорадки и сепсиса энергетический обмен значительно или резко повышен. Нарушается водно-электролитный баланс, происходят изменения внутриклеточного содержания кальция.

- *Сердечно-сосудистая система.*

Токсическое поражение сердечно-сосудистой системы за счет микробных и тканевых токсинов проявляется в виде тахикардии, нарушений ритма, миокардита и эндокардита, что влияет на сердечный выброс, минутный объем и другие показатели системной гемодинамики. Периферическое кровоснабжение изменяется уже при локальном процессе.

- *Внешнее дыхание и газообмен.*

Большое значение в патогенезе сепсиса имеет дыхательная недостаточность, та или иная степень которой развивается почти при всех клинических формах сепсиса. Наиболее частой причиной дыхательной недостаточности при сепсисе является пневмония, которая, по данным некоторых авторов, может наблюдаться у 96 % больных сепсисом. Другой причиной дыхательной недостаточности может быть диффузная внутрисосудистая коагуляция с агрегацией тромбоцитов и образованием тромбов в легочных капиллярах. В более редких случаях она обуславливается отеком легких вследствие значительного снижения онкотического давления в кровеносном русле при выраженной гипопротеемии или вследствие недостаточности перфузии легких. Диагноз респираторной недостаточности основывается на общеклиническом обследовании больной (одышка, цианоз, симптомы пневмонии), рентгенографии, исследовании газов крови.

Особую важность приобретают исследования внешнего дыхания и газообмена с генерализованным инфекционным процессом, так как они позволяют оценить степень нарушения функции внешнего дыхания и выбрать лечебные мероприятия, направленные на быстрое восстановление дыхания и газообмена [Киселев А. Г., Абрамченко В. В., 1996].

В результате токсического поражения костного мозга при сепсисе, как правило, развивается анемия, в тяжелых случаях резко выраженная.

- *Серьезные изменения при сепсисе наступают в системе гемокоагуляции.*

Е. И. Новиков (1998) у 60 пациенток с акушерским и гинекологическим сепсисом изучил механизмы гемореологических нарушений. Диагноз сепсиса устанавливался с учетом данных клинико-лабораторных исследований. Основными диагностическими критериями при этом считались: наличие первичного очага, несоответствие местных изменений в очаге инфекции тяжести общего состояния больной при отсутствии других сопутствующих заболеваний (позволяющих при этом объяснить лихорадку с повышением температуры тела выше 38 °С в течение более 7 – 14 дней), возникновение септических метастазов в анатомически не связанных с первичным очагом зонах, выявление гемокультур при повторных посевах крови.

Автором выявлены два типа гемореологических нарушений. При сепсисе без печеночно-почечной недостаточности и септического шока, как правило, констатирован *синдром повышенной вязкости крови*. Клинически он проявляется тяжелым, но стабильным состоянием больных. Он характеризуется повышением вязкости цельной крови и агрегационных способностей эритроцитов, склонностью тромбоцитов к малообратимой агрегации, снижением содержания в кровяных пластинках гликогена, избытком кислой фосфатазы, повышением концентрации в плазме грубодисперсных белков и ее вязкости. Описанные гемореологические нарушения у большинства больных сочетались с анемией и гиперкоагуляционной стадией синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома).

Второй тип гемореологических нарушений — *синдром пониженной вязкости* — развивался при различных тяжелых осложнениях (кровотечениях, септическом шоке, декомпенсированной печеночно-почечной недостаточности) и характеризовался выраженной анемией, понижением вязкости крови, нормальной агрегацией тромбоцитов, выраженной

тромбоцитопенией, близкими к нормальным показателям кислой фосфатазы и гликогена тромбоцитов, снижением вязкости плазмы, уровня альбуминов, частым выявлением фибринмономера и активацией спонтанного фибринолиза. Нарушения в генерирующем звене красного ростка кроветворения приводят к поступлению в кровоток функционально неполноценных эритроцитов. Снижение уровня гликогена в тромбоцитах свидетельствует о том, что клетки крови при сепсисе испытывают недостаток энергетических веществ.

С учетом полученных данных патогенез гемореологических нарушений при акушерско-гинекологическом сепсисе, по мнению Е. И. Новикова (1998), можно представить следующим образом. Эндотоксемия, гипоксия, дефицит питательных субстратов наряду с поражением клеток циркулирующей крови вызывают дисфункцию костного мозга и обуславливают развитие других видов органной и полиорганной недостаточности.

Наиболее тяжелые изменения в системе гемокоагуляции развиваются при септическом шоке. Гиповолемия, повышение вязкости крови, стаз в капиллярах, увеличение агрегационной активности форменных элементов и изменения в системе гемокоагуляции в начале септического шока создают условия для развития ДВС-синдрома.

- *Печень и почки.*

Печень и почки играют активную роль в дезинтоксикации организма за счет способности клеток этих органов к адсорбции, фагоцитозу и связыванию токсических продуктов крови, именно они принимают на себя «главный токсический удар» и наиболее часто поражаются при сепсисе. Клинически поражение печени расценивается как токсический гепатит и проявляется желтухой, повышением количества билирубина и щелочной фосфатазы в плазме и снижением содержания альбуминов в крови, а также как гипопроотеинемия, обусловленная угнетением белково-образовательной функции печени и резким повышением катаболических процессов.

- Одним из основных метаболических нарушений при сепсисе является *дезорганизация углеводного обмена*.

Большое значение в патогенезе сепсиса имеет нарушение функции почек, поскольку именно они вместе с печенью обеспечивают выведение токсинов и играют ведущую роль в поддержании постоянства кислотно-основного состояния и водно-электролитного баланса [Абрамченко В. В., 2000].

Б. М. Костюченко, А. М. Светухин (1990) считают, что под понятием хирургический сепсис следует подразумевать тяжелое общее инфекционное заболевание, возникающее вследствие резкого дисбаланса между возбудителем инфекции и факторами иммунной защиты в первичном гнойном очаге, что приводит к генерализации инфекции, вторичному иммунодефициту и нарушению системы гомеостаза.

Системный воспалительный ответ. В дополнение к бактериемии в основе септических состояний лежит концепция системного воспалительного ответа. Как было показано в табл. 3, системный воспалительный ответ может проявляться при различных этиологических состояниях. Такой подход находится в противоречии с прежней концепцией заболевания, в которой заболеваемость и смертность связывались с сепсисом, основополагающим признаком которого считалось присутствие бактерий в крови. В настоящее время можно утверждать, что инфекция сама по себе не является непосредственной причиной многочисленных патологических сдвигов, характерных для сепсиса. Скорее всего, они возникают как результат ответной реакции организма на инфекцию и некоторые другие факторы. Этот ответ обусловлен усилением действия различных эндогенных молекулярных веществ, которые запускают патогенез сепсиса. Если при нормальном состоянии подобные молекулярные реакции можно расценить как реакции приспособления или адаптации, то во время сепсиса в силу ряда причин их активность носит повреждающий характер.

Например, активация какого-либо из медиаторов (лейкотриенов или фактора активации тромбоцитов) вызывает стимуляцию нейтрофилов, которые агрегируют вокруг источников медиаторов и становятся активными. Это повышает их способность фагоцитировать и убивать бактерии посредством действия мощных оксидантов, протеаз и свободных радикалов, которые освобождаются от клеточных вакуолей. Обычно это важная защитная реакция на присутствие внедрившихся бактерий. Однако в ходе мощной активации, которая возникает при сепсисе, некоторые из этих активных молекул могут освобождаться непосредственно на эндотелиальной мембране. Предполагают, что это является одной из причин поражения эндотелия, типичного для сепсиса, и в конечном итоге может привести к дисфункции органа. Известно, что системный воспалительный ответ может проявляться нарушениями функционального состояния определенных органов и систем. В патогенез сепсиса вовлечено много медиаторов, а их эффекты различны.

ПАТОГЕНЕЗ СЕПСИСА И СЕПТИЧЕСКОГО ШОКА

Прорыв в области молекулярной биологии предоставил возможность понять многие патогенетические механизмы развития сепсиса. Как упоминалось выше, сепсис есть в сущности системный воспалительный ответ. Этот ответ опосредован большим количеством эндогенных молекул, эффекты и взаимодействия которых проявляются в сложном течении заболевания, поэтому оно не может быть одинаковым в каждом случае. Одним словом, процесс содержит в себе эффект обратной связи, что может либо приводить к самосохранению системы, либо ухудшать состояние больного.

Роль структуры и состава патогенного микроорганизма. В настоящее время более глубоко изучен патогенез сепсиса, связанного с присутствием грамотрицательной инфекции. Строение грамотрицательной бактерии отражено на рис. 1, позволяющем объяснить некоторые механизмы, которые носят повреждающий характер. Исследования показали, что специфические участки мембраны грамотрицательной бактерии способны активировать различные типы клеток, вовлекаемые в патогенез сепсиса. Так называемый липид А, эстерифицированный глюкозамин, совместно с пиррофосфатами и жирными кислотами, связанными с эфирными и амидными группами, формирует часть липополисахаридной клеточной мембраны. Введение этого токсина вызывает симптомы сепсиса у лабораторных животных, а в больших дозах – смерть. У добровольцев в результате подобных инъекций симптоматика развивается уже через 30 мин, включая снижение АД, которое сопровождается увеличением сердечного выброса и периферической вазодилатацией. Эндотоксин специфически активирует систему свертывания, в результате чего развивается местная и системная реакция Шварцмана. У животных, которым инъецировали повторную дозу эндотоксина, развивался фокальный некроз как местная реакция и некроз кортикального вещества почек вследствие системного ответа. Возникновение лихорадки – также результат введения токсина, и в большой степени он обусловлен выбросом цитокинов.

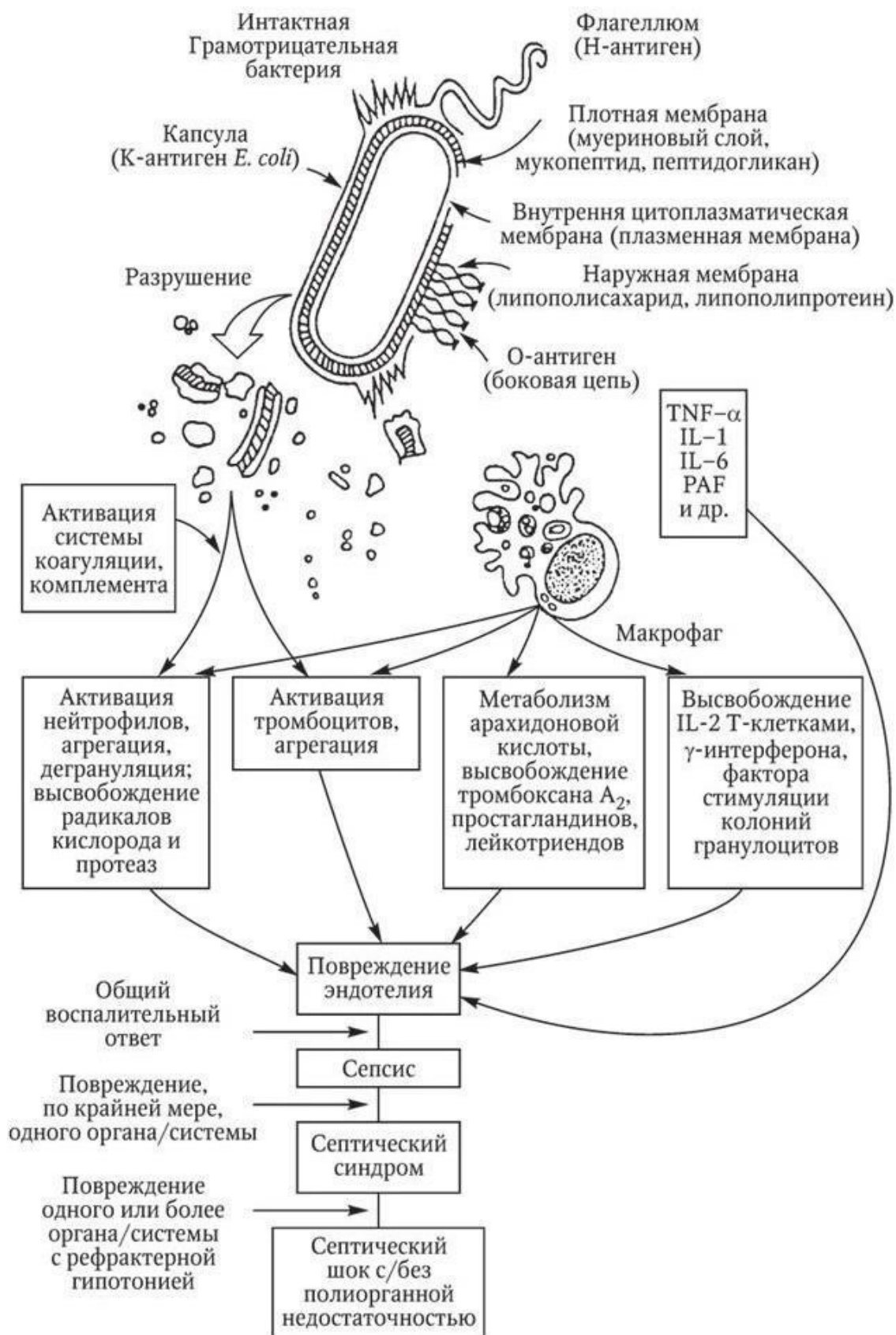


Рис. 1. Схематическое представление роли Гр-флоры в этиологии сепсиса

Роль тумор некротизирующего фактора (TNF). Считается, что TNF является одним из ведущих медиаторов в развитии септического процесса. Введение его эксперименталь-

ным животным приводит к состоянию, имитирующему сепсис, симптомы которого включают в себя гипотензию, нейтропению и увеличение капиллярной проницаемости. Различные типы клеток выбрасывают TNF и другие цитокины. Однако роль TNF не так проста, его уровень может повышаться и при других состояниях, включая ревматоидный артрит или системный люпусный эритематоз, которые протекают без типичных повреждений, встречающихся при сепсисе. Большие изменения в уровне TNF встречаются у здоровых людей, где он составляет $75,3 \pm 15,6 \text{ г}^{-12}/\text{мл}$. Повышение уровня TNF не относится к обязательному условию клинической диагностики сепсиса, так как оно может иметь фазовый характер, поэтому необходимость мониторингирования уровня TNF у пациентов при риске возникновения сепсиса остается неясной. И все же бесспорно, что TNF имеет важную роль в некоторых неотложных состояниях.

Прочие медиаторы. В настоящее время описано много различных медиаторов синдрома системного воспалительного ответа. Увеличение уровня цитокина IL-1, IL-6, IL-8 встречается одновременно с активацией системы комплемента и каскада коагуляции. В результате метаболизма арахидоновой кислоты образуются лейкотриены, простагландины и тромбоксан A₂. По мере развития септического состояния уровень фактора активации тромбоцитов (PAF) также увеличивается, что может стимулировать неблагоприятные эффекты в виде адгезии тромбоцитов на базальной мембране эндотелия и выпадения фибрина. Разрушение подобных адгезивных отложений, которое обычно облегчается активаторами плазминогена, ингибируется медиаторами, чье присутствие вызвано увеличением уровня TNF. Предполагается также, что TNF уменьшает уровень тромбомодулина, белка поверхности эндотелиальных клеток, связанного с мембраной. В обычных условиях тромбомодулин соединяется с тромбином и активирует протеин C, ложный антикоагулянт, и в результате этого происходит увеличение коагуляции. По мере развития сепсиса ситуация осложняется тем, что медиаторы сепсиса могут взаимодействовать между собой, активизируя друг друга. По всей вероятности, исследователям еще не удалось идентифицировать многие из эндогенных медиаторов, вовлеченных в септический процесс. Дальнейшее изучение этих звеньев чрезвычайно важно для понимания патогенеза сепсиса с характерными гемодинамическими нарушениями, повреждением эндотелия и развитием полиорганной недостаточности [Боун Р., 1995].

Перечень некоторых известных медиаторов, которые могут вовлекаться в септические реакции, представлен ниже.

Медиаторы повреждения эндотелия при сепсисе

Туморнекротизирующий фактор (TNF)

Интерлейкины (IL-1, -4, -6, -8)

Фактор активации тромбоцитов (PAF)

Лейкотриены (B₄, C₄, D₄, E₄)

Тромбоксан A₂

Простагландины (E₂, E₁)

Простациклин

—интерферон

Раннее повреждение, вызванное сепсисом. Клинически можно отметить, что при сепсисе раньше всего повреждаются легкие, которые являются главным органом-мишенью. Основная причина дисфункции легких обусловлена повреждением эндотелия. Эндотоксин вместе с TNF, PAF, лейкотриенами, интерлейкином-1, тромбоксаном A₂ составляют факторы повреждения эндотелия, что увеличивает проницаемость кровеносных сосудов. В определенной мере эти повреждения могут быть результатом активации нейтрофилов, которые прилипают к эндотелиальной поверхности, высвобождают медиаторы воспаления и становятся причиной формирования микроэмболов. Кроме этого, они могут напрямую приво-

доть к развитию шока путем капиллярной дилатации и увеличения проницаемости. Вода и электролиты проходят через поврежденный эндотелий в ткани, функция легких нарушается. Краткий обзор этих повреждающих факторов и механизмов их влияния на целостность сосудов представлен на рис. 2.

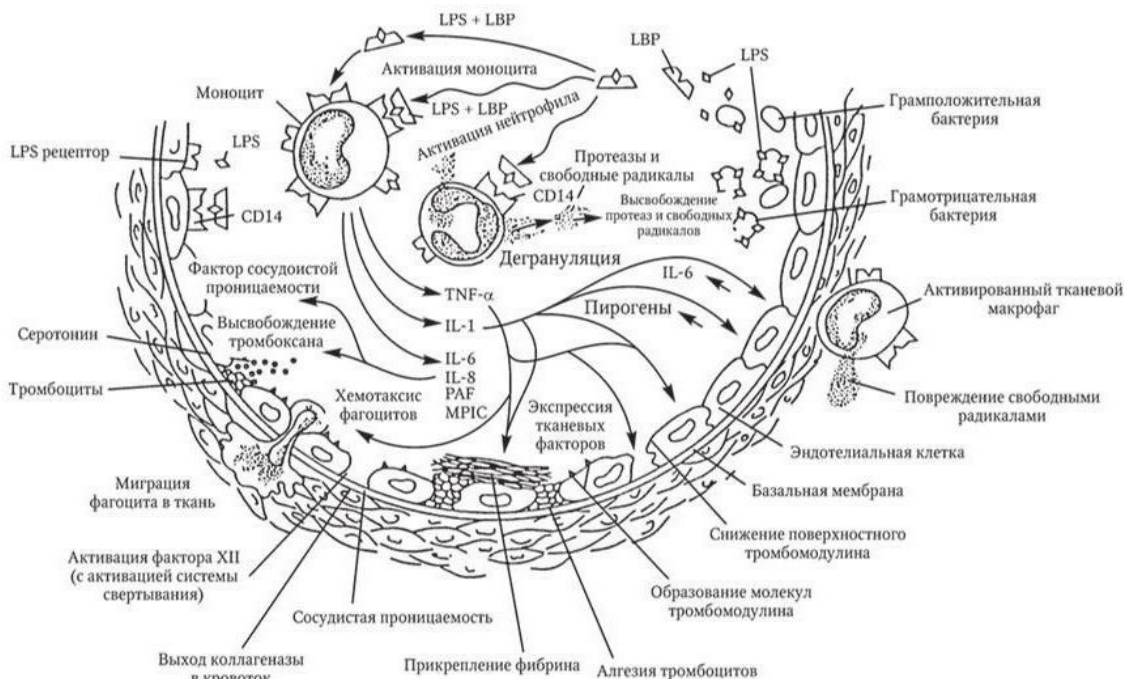


Рис. 2. Поражающие эффекты на сепсиса на стенку кровеносных сосудов

Как только возникает повреждение эндотелия, в органах и тканях, являющихся мишенью, увеличивается вероятность возникновения полиорганной недостаточности. За дисфункцией легких может следовать печеночная, затем почечная недостаточность, что и составляет синдром полиорганной недостаточности (СПОН) [Сегга, 1987]. Вслед за начавшейся дисфункцией легких наступающие нарушения органных функций отчасти могут быть результатом неадекватного соотношения вентиляция/перфузия вследствие интерстициального отека легких. По мере развития СПОН каждый орган оказывается не в состоянии функционировать адекватно, что приводит к появлению новых факторов повреждающего воздействия на другие органы и системы организма. Пациенты с полиорганной недостаточностью имеют плохой прогноз; большинство больных умирают в течение 2 – 3 сут. после формирования полиорганной недостаточности.

ФАКТОРЫ РИСКА

Увеличение случаев сепсиса и связанной с ним летальности в какой-то мере определяется деятельностью медиков. При внедрении новых медицинских и хирургических технологий риск возникновения инфекции возрастает. Постоянно растет диапазон применения различных медицинских приспособлений, таких как интубационное оборудование, сосудистые и мочевые катетеры, которые при длительном нахождении могут травмировать покровные ткани, в результате чего через возникающие дефекты бактерии проникают внутрь организма. Такие повреждения могут быть и местным очагом инфекции. Еще одной причиной опасных случаев бактериемии служит инфицирование внутривенных инфузионных сред. Наконец, возрастающие возможности врачей поддерживать пациентов в критических ситуациях отчасти способствуют увеличению количества случаев появления сепсиса.

И. Б. Манухин и соавт. (2000) указывают, что в последние десятилетия возрастает частота тяжелых гнойно-септических заболеваний, которые остаются одной из основных причин материнской смертности после родов. Предотвратимость смертельных исходов от этих осложнений составляет по России 83,8 % [Бордули Г. М., Фролова О. Г., 1997]. При анализе случаев смерти от послеродовых гнойно-септических осложнений выявлено, что каждая пятая больная была преждевременно выписана из стационара, недооценена тяжесть ее состояния, поздно диагностирован перитонит, что резко снижало эффективность хирургического лечения. Отмечены существенные недостатки при проведении комплексной интенсивной терапии. Все эти факторы делают гнойно-септические осложнения после родов чрезвычайно актуальными.

Многочисленными исследованиями установлено, что рост инфекционных осложнений в акушерстве в значительной мере обусловлен увеличением частоты кесарева сечения. При проведении этой операции нельзя не учитывать возрастающий риск инфекционных осложнений в послеоперационном периоде, в частности в 5 – 10 раз увеличивается риск локализованных гнойно-септических осложнений, а соответственно и генерализованной инфекции.

Среди всех форм гнойно-септических заболеваний после самопроизвольных родов и абортов 0,22 % приходится на сепсис, а его частота после кесарева сечения в несколько десятков раз выше, чем после самопроизвольных родов. И. Б. Манухин и соавт. (2000) изучили клиническое течение сепсиса после родов у 74 больных. Авторами выявлен ряд факторов риска развития гнойно-септических осложнений. Чаще первичным очагом является матка. После родов возможно возникновение нескольких клинических форм генерализованной гнойно-септической инфекции – септицемии, септикопиемии, септического шока. Возможны переходы одной формы в другую, но каждое патологическое состояние может оставаться изолированным. В последние годы стали выделять еще одну форму генерализованной инфекции после родов – хронioseпсис.

По данным И. Б. Манухина и соавт. (2000), типичная картина акушерского сепсиса на фоне интенсивной терапии встречалась довольно редко. Так, септицемия наблюдалась у 51 (70,8 %) больной. У этих пациенток была температура 38,8 0,6 С. Ознобы были у 39 женщин. У всех пациенток отмечалась стойкая тахикардия, несмотря на колебания температуры (118 9 уд./мин), и тахипноэ (число дыханий более 24 в 1 мин). Отмечались гиперемия или бледность кожных покровов с желтушным оттенком, иногда акроцианоз, петехиальные и мелко-точечные высыпания (9 больных). Жалобы предъявляли 15 пациенток на костно-мышечные боли. Быстро нарастала интоксикация. У ряда больных с септицемией отмечалась гипотензия, олигурия, протеинурия, частый жидкий стул.

Однако Американская коллегия врачей и Общество критической медицины США придерживаются консенсуса, выработанного на совместной конференции по определению общих критериев при различных формах течения сепсиса, что термин «септицемия» не ясен и должен быть исключен из общего употребления [Bone R. C. et al., 1992].

Септикопиемия установлена у 6 (8,3 %) больных, она возникла на 6 – 9-е сут. послеродового периода. По данным авторов, клиническая картина септикопиемии возникала позже, сопровождалась тяжелыми проявлениями интоксикации, повторными ухудшениями состояния, сменяющимися короткими ремиссиями. Наряду с интоксикацией у всех больных отмечался синдром полиорганной недостаточности (матка, легкие, печень, почки), причем с явной множественностью поражений. Септический шок наблюдался у 12 (16,7 %) больных, причем у 10 из них он возник на фоне перитонита после кесарева сечения, у 2 – на фоне послеродового эндометрита. Клиника септического шока была типичной. У 3 (4 %) больных был хронioseпсис после самопроизвольных родов. Первичный очаг инфекции во всех случаях – матка. И. Б. Манухин и соавт. (2000) хронioseпсис определяют как длительно текущий

гнойно-воспалительный процесс, при котором после родов или абортов имеется гнойный очаг в половых органах, преимущественно в матке, периодически обуславливающий септическое состояние с нарастанием интоксикации и дистрофии, но без гнойных метастазов.

У 53,3 % больных в гемокультурах выделены полимикробные ассоциации аэробов и анаэробов, у 26,7 % – только аэробные, у 20,0 % – исключительно анаэробные микроорганизмы. Среди аэробов часто высевалась кишечная палочка, идентифицированная в 25,7 % случаев. Нередко (20 %) выделяли золотистый стафилококк, реже – протей (11,4 %), клебсиеллу (8,6 %) и стрептококк (2,9 %). Среди анаэробов чаще всего причиной сепсиса были бактероиды (11,4 %), анаэробные стрептококки и клостридии (5,7 %).

По данным Минздрава России, в 1995 г. в структуре причин материнской смертности *первое место* занимал аборт, произведенный вне лечебного учреждения (20,4 %), *второе* – кровотечение при беременности и в родах (12,5 %), *третье место* – гестоз беременных (9,9 %), затем внематочная беременность – 7,3 %, сепсис во время родов – 4,5 %, искусственное прерывание беременности – 2,9 %. А. С. Акопян и соавт. (1998), О. Р. Баев, А. Н. Стрижаков (1997) также указывают на то обстоятельство, что подавляющее большинство гнойно-воспалительных осложнений в послеродовом периоде приходится на женщин, родоразрешенных абдоминальным путем. Эндометрит, перитонит и сепсис после кесарева сечения встречаются в 6 – 10 раз чаще, чем после самопроизвольных родов [Серов В. Н., 1996].

СИМПТОМАТИКА, КЛИНИКА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА СЕПСИСА

СИМПТОМАТИКА

Клиническая картина сепсиса, по мнению большинства клиницистов, весьма многообразна, а симптоматика его нередко бывает нечеткой и неясной. Кроме того, заболевание часто протекает волнообразно и периодически сопровождается ухудшениями. Трудности диагностики усугубляются также разным пониманием сепсиса и необоснованно расширенным толкованием этого понятия, когда к сепсису относят различные лихорадки неясной этиологии и тяжело протекающие инфекционные заболевания. Несомненно, значительную роль в этом плане играет устаревшее представление о «независимости» сепсиса от первичного очага и допущение возможности возникновения сепсиса без первичного гнойного очага (криптогенный сепсис). В связи с перечисленными обстоятельствами сепсис часто труден для диагностики. По данным В. Г. Бочоришвили (1983), диагноз сепсиса у 27 % умерших в Грузии устанавливался только при вскрытии. В ряде публикаций выделяют как характерные для септицемии совершенно разнородные признаки:

- лихорадочное состояние; тахикардия; гипервентиляция; ощущение слабости; тошнота; рвота, понос; увеличение селезенки; желтуха; нарушение сознания;
- гипохромная анемия; ускоренное оседание эритроцитов; увеличение содержания – глобулинов; лейкоцитоз со сдвигом влево; электролитные сдвиги; гиперлипемия; шок.

Названные симптомы и признаки встречаются при тяжелых инфекционных заболеваниях и не могут помочь четко определить диагноз.

В качестве характерных симптомов сепсиса ряд авторов выдвигают полиорганные поражения (токсический миокардит, нефрит, гепатит и др.), но они характерны не только для сепсиса. Видимо, именно поэтому В. И. Стручков и соавт. (1984) считают, что «специфических, патогномоничных симптомов при сепсисе нет». Однако Б. М. Костюченко, А. М. Светухин (1990) считают, что с мнением о нечеткости и неясности клинической картины сепсиса полностью согласиться нельзя. Авторы приводят типичные и менее типичные симптомы сепсиса, основанные на данных исследования и лечения 288 больных сепсисом и 182 больных с гнойно-резорбтивной лихорадкой (табл. 4).

Таблица 4

Частота выявления симптомов хирургического сепсиса

Симптомы	Частота, %
Типичные	
Первичный гнойный очаг	100
Интоксикация	100
Положительные повторные посевы крови	80,3
Температура тела выше 38 °С	88,3
Тахикардия	82,5
Вторичные гнойные очаги	38,5
Менее типичные	
Изменения гемограммы	83,2
Одышка (более 26 дыханий в 1 мин)	82,6
Токсический миокардит	82,0
Токсический гепатит	81,2
Токсический нефрит	86,6
Озноб	31,2
Периферические отеки	23,0
Изменения кожи	19,4

Общепризнано, что для сепсиса весьма характерна интоксикация. Этот синдром является ведущим в его патогенезе. Клиническими симптомами интоксикации принято считать бледность и сухость кожных покровов, тахикардию более 100 уд./мин, признаки токсического поражения внутренних органов с соответствующими проявлениями (токсический миокардит, гепатит, нефрит, токсическая энцефалопатия), содержание гемоглобина менее 100 г/л, эритроцитов менее $2 \cdot 10^{12}$ /л, лимфопению, гипопроотеинемия (общий белок ниже 60 г/л). Но эти симптомы характеризуют не столько интоксикацию, сколько тяжесть состояния больной, а это не одно и то же.

Другим весьма часто встречающимся симптомом является высокая температура тела, которая может быть трех типов: непрерывно высокой, ремиттирующей или волнообразной, что отражает три типа клинического течения сепсиса [Костюченко Б. М., Светухин А. М., 1990].

Ряд авторов считают характерным для сепсиса симптомом озноб. Озноб скорее является свидетельством несанированного очага, чем сепсиса.

Часто наблюдаемым симптомом является тахикардия как следствие высокой температуры тела, которая уменьшается по мере снижения температуры. Тахикардия носит стойкий, длительный характер и иногда сохраняется даже после нормализации температуры тела. В таких случаях тахикардия чаще всего служит признаком токсического миокардита.

Другой часто встречающийся симптом – одышка как проявление дыхательной недостаточности, вызванной или тяжелой интоксикацией, или легочными осложнениями.

Определенное значение для диагностики сепсиса имеют данные лабораторного исследования крови. Рост микрофлоры в крови является важным диагностическим признаком сепсиса, но только при наличии соответствующей клинической картины заболевания. Положительный посев крови позволяет не только подтвердить диагноз, но и дает возможность правильно выбрать антибактериальные препараты, что чрезвычайно важно для лечения сепсиса.

Частым признаком сепсиса является лейкоцитоз с резким сдвигом лейкоцитарной формулы влево, выраженной гипохромной анемией и резким увеличением СОЭ и лимфопении.

Для сепсиса характерны кожные проявления – петехии, различные высыпания, отслойка эпидермиса (как проявление, очевидно, капилляротоксикоза). Важна сумма симптомов, отражающая клиническую картину заболевания.

КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА СЕПСИСА

Приведенный симптомокомплекс, отражающий патогенез сепсиса, собственно и составляет клиническую картину этого заболевания.

Разделение сепсиса по темпу клинического течения (молниеносный, острый, подострый, рецидивирующий, хронический) возможно только в процессе динамического наблюдения и лечения больного. В момент возникновения сепсиса нельзя предугадать, как заболевание будет протекать в дальнейшем, поскольку вчера это еще могла быть локальная гнойная инфекция, а сегодня уже сепсис. В табл. 5 показано распределение больных в зависимости от клинического течения сепсиса [по: Костюченко Б. М., Светухин А. М., 1990].

Таблица 5

Распределение больных в зависимости от клинического течения сепсиса

Сепсис	Больные, %
Молниеносный	1,3
Острый	69,0
Подострый	29,7
Хронический	0

Клиническая диагностика сепсиса в современных условиях. Ключевым признаком для диагностики сепсиса является лихорадка как результат присутствия определенных медиаторов, прежде всего простагландина E₂ [Dinarello et al., 1984, 1986], хотя и многие другие эндогенные молекулы могут приводить к развитию гипертермии.

При сепсисе и очень редко при ССВО, имеющих исходные нарушения системы терморегуляции, иногда встречается гипотермия. Нарушения дыхания в ранней фазе сепсиса выражены по типу гипервентиляции, которая в конечном счете приводит к дыхательному алкалозу и утомлению дыхательной мускулатуры. Сердечно-сосудистые расстройства могут иметь различный характер. В ранней фазе сепсиса обычно отмечается снижение периферического сосудистого сопротивления на фоне увеличенного сердечного выброса, результатом

чего является гипотензия. Позднее сердечный выброс может уменьшаться, периферическое сосудистое сопротивление оставаться сниженным либо как альтернатива развивается вазоконстрикция, при этом гипотензия сохраняется. В поздней фазе сепсиса развивается почечная недостаточность [Harris et al., 1987] с такими тяжелыми признаками, как азотемия и олигурия; в случае поражения печени [Franson et al., 1985] возрастает уровень билирубина; вследствие активации системы гемостаза возникает диссеминированное внутрисосудистое свертывание. При сепсисе может поражаться и ЦНС, в результате чего возникает дезориентация, летаргия, возбуждение или психоз [Harris et al., 1987].

Для врача важно знать ранние признаки сепсиса в соответствии с критериями, которые определены согласительной конференцией [Bone R. C. et al., 1992] (табл. 6).

Таблица 6

Клинические признаки, связанные с септическими состояниями

Критерий	Клинический признак
Инфекция	Воспалительный ответ, вызванный появлением микроорганизмов путем инвазии в обычно интактные ткани микроорганизма
Бактериемия	Присутствие бактерий в крови
Синдром системного воспалительного ответа	Системный воспалительный ответ отличается тяжелым клиническим течением. Характеризуется следующими признаками: температура 38 С или 36 С; ЧСС 90 в 1 мин; частота дыхания 20 в 1 мин или PaCO ₂ 32 мм рт. ст.; лейкоциты 12 000 кл/мл ³ , 4000 кл/мл ³ или незрелые формы 10%
Сепсис	Системный ответ на инфекцию, который проявляется двумя (или более) признаками: температура 38 С или 36 С; ЧСС 90 в 1 мин; частота дыхания 20 в 1 мин. или PaCO ₂ 32 мм рт. ст.; лейкоциты 12 000 кл/мл ³ , 4000 кл/мл ³ или незрелые формы 10%
Тяжелый сепсис	Сепсис, характеризующийся нарушением функций органов, гипоперфузией и гипотензией. Гипоперфузия может сочетаться (но не ограничиваться) с лактатацидозом, олигурией и острыми нарушениями психического статуса
Септический шок	Сепсис с гипотензией, развивающейся несмотря на адекватную инфузионную терапию, и нарушением тканевой перфузии, которая может сопровождаться (но не ограничивается) лактатацидозом, олигурией и острыми нарушениями психического статуса. У пациентов, находящихся на инотропной поддержке, гипотонии может и не быть, в то время когда регистрируются нарушения перфузии
Гипотензия	Систолическое давление 90 мм рт. ст. или снижение на 40 мм рт. ст. от среднего в отсутствие других причин для гипотензии
Синдром полиорганной недостаточности	Присутствует острое повреждение функций органов и систем, при этом гомеостаз не может быть сохранен без вмешательств

Очень часто септическим очагом становится брюшина при локализованном (внутрибрюшной абсцесс) или разлитом гнойном перитоните, что определяет особенности *перитонеальной формы* сепсиса. Именно эта форма является наиболее частым представителем так называемого абдоминального сепсиса. Перитонеальный сепсис подразделяют на ранний и поздний [Коротаев Г. М., 1991]. *Ранним перитонеальным сепсисом* считают такой, который развивается параллельно с возникновением гнойного осложнения на брюшине. *Поздний перитонеальный сепсис* – это тот, который присоединился к некупированной местной инфекции на фоне имеющегося раневого истощения больного.

Возможно существование и специальной *кишечной формы послеоперационного сепсиса*. Чаще всего она определяется развитием тяжелого кишечного дисбактериоза и антибиотико-ассоциированного псевдомембранозного колита [Ерьюхин И. А., Шляпников С. А., 1997].

В последнее время все чаще встречаются с *ангиогенным послеоперационным сепсисом*, когда септический очаг инфекции локализуется в различных отделах сердечно-сосудистой системы [Костюченко А. Л. и др., 2000]. Кроме того, А. Л. Костюченко и соавт. (2000), рассматривая классификацию сепсиса по R. C. Bone, пришли к выводу, что следует оставить упрощенный подход к диагнозу сепсиса как простой суммы явного синдрома системного воспалительного ответа и очага инфекции. Это, по мнению авторов, неизбежно приводит к гипердиагностике этого явления и объясняет не только высокую частоту сепсиса, отмечаемую в ряде публикаций последних лет, но и удивительные достижения в его лечении. Поэтому то, что R. C. Bone считает сепсисом, правильнее было бы трактовать как угрозу сепсиса.

А. Л. Костюченко и соавт. (2000) полагают, что собственно о сепсисе нужно говорить как о тяжелом сепсисе, а само понятие «сепсис-синдром» следует рассматривать как сепсис с синдромом множественных органных дисфункций (МОД). Наконец, последнюю строчку классификации R. C. Bone, которая в лапидарном переводе звучит как «септический шок», правильнее было бы обозначить как сепсис с исходом в септический шок. Авторы указывают, что клиническая практика знает сколько угодно ситуаций, когда возникновение септического шока не связано ни с каким сепсисом, а определяется только фактором прорыва инфекта из очага, после ликвидации которого и интенсивной терапии септического шока, и далее у больного никакого сепсиса нет и не будет. Именно сепсис с исходом в терминальный септический шок будет тем патологическим явлением, которое сочетается уже с последовательно развивающейся полиорганной несостоятельностью (ПОН), в первую очередь, с несостоятельностью функциональной системы транспорта кислорода и гемодинамической катастрофой, и потому имеет достаточно сомнительный прогноз для лечения.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА СЕПСИСА

Сепсис чаще всего приходится дифференцировать с локальной гнойной инфекцией, сопровождающейся выраженной гнойно-резорбтивной лихорадкой, и с различными острыми инфекционными заболеваниями (тифы, бруцеллез, малярия, туберкулез, грипп и др.).

Наиболее трудным моментом в диагностике является установление периода перехода местной гнойной инфекции в сепсис. Приводим схему дифференциальной диагностики гнойно-резорбтивной лихорадки и сепсиса (табл. 7).

Таблица 7

Дифференциально-диагностические признаки гнойно-резорбтивной лихорадки и сепсиса [Арьев Т. Я., 1962]

Дифференциально-диагностический признак	Гнойно-резорбтивная лихорадка	Сепсис
Первичный болезнетворный агент	Продукты распада	Раневой инфект
Максимум тяжести клинического течения	Момент внедрения инфекции и период, примыкающий к этому моменту (в случае выздоровления)	Наступает спустя некоторый срок после внедрения инфекции, с момента ее выхода из раны (в случае выздоровления)
Течение болезни	Преобладают местные симптомы	Преобладают симптомы общего инфекционного заболевания
Метастазирование гнойников	Не наблюдается. Бактериemia не отмечается или носит эпизодический характер	Характерно. Бактериemia закономерна
Оперативное лечение	Как правило, положительные результаты	Положительные результаты непостоянно

Оценивая больную с предполагаемым послеоперационным сепсисом, следует всегда учитывать, что гнойные очаги должны быть типичными и соответствовать первичному или вторичному септическим очагам. Диагноз любой формы сепсиса (за исключением ангиогенного) без типичного очага должен всегда вызывать сомнения, он реален только при наличии вторичных пиемических очагов. А. Л. Костюченко и соавт. (2000) полагают, что одна лихорадка без четких гнойников и других критериев R. С. Bone не может быть основанием для постановки диагноза сепсиса, а бактериemia должна приниматься во внимание только при наличии очага, которым можно обосновать лихорадку. Углубленное лабораторное и специальное исследование позволяет выявить истинную природу страдания. Оперативные вмешательства, особенно экстренные, могут выполняться у недостаточно обследованных больных с сопутствующими заболеваниями, которые после операции могут формировать симптомокомплексы, напоминающие сепсис. Даже в тех случаях, когда наблюдаются типичные для ССВО очаг гнойной инфекции (нагноение в ране), лихорадка, единичные положительные результаты посева крови на стерильность, не следует спешить с диагнозом сепсиса. Нередко этот диагноз ставят без учета базовых лабораторных критериев (анемия, нарастающая гипопотеинемия) и транзиторного характера бактериемии.

Сепсис чаще всего приходится дифференцировать от острых инфекционных заболеваний, протекающих по типу септицемии (брюшной и сыпной тиф, бруцеллез, малярия), и милиарного туберкулеза. В то же время дифференциальная диагностика сепсиса с перечисленными заболеваниями не описана.

При эндометриозе ошибочная диагностика сепсиса бывает обусловлена наличием послеоперационного распространения эндометриозных клеток в тканях брюшной стенки и брюшной полости с вторичным инфицированием, высокой длительной лихорадкой и транзиторной бактериемией. Уточнение анамнеза и морфологические исследования раневого отделяемого дают возможность диагностировать эндометриоз.

Обследование пациентов с сепсисом или болями в животе, находящихся в крайне тяжелом состоянии. Выявление причины болей в животе у пациентов, находящихся в отделении реанимации или интенсивной терапии, нередко представляет большие сложности. Состояние таких пациентов, как правило, является настолько тяжелым, что не позволяет

напрасно выполнить лапаротомию, хотя у многих из них имеются различные заболевания органов брюшной полости, требующие оперативного лечения. Часто эти пациенты находятся в условиях искусственной вентиляции легких, и у них невозможно выяснить анамнестические данные. У пациентов с сепсисом или болями в животе, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии в крайне тяжелом или даже агональном состоянии, возможно проведение объективного обследования, и информация, которую можно при этом получить, крайне ограничена. Различные системы для внутривенных вливаний, электроды для мониторингования и другие приспособления для жизнеобеспечения пациентов иногда не позволяют транспортировать их для выполнения тех или иных диагностических процедур. Невозможность активной транспортировки пациентов приводит к задержке постановки диагноза, что влечет за собой еще большее ухудшение состояния и нередко смерть. У многих пациентов нарушаются функции сердца и почек, что делает внутривенное введение рентгеноконтрастных веществ очень рискованным. В этих ситуациях диагностическая лапароскопия может оказать большую помощь в диагностике и позволяет избежать напрасного выполнения лапаротомии или подтвердить показания к операции. Для выполнения диагностической лапароскопии, как правило, нет необходимости транспортировать пациентку в операционный зал, поскольку лапароскопия может быть выполнена в отделении реанимации и интенсивной терапии [Ллойд М., Найхус и др., 2000].

Противопоказания. Несмотря на то что теоретически лапароскопия имеет много преимуществ, она ни в коей мере не является панацеей во всех ситуациях. Часто у пациентов, находящихся в крайне тяжелом состоянии, наблюдается стойкий парез кишечника, сопровождающийся значительным вздутием живота. В таких случаях введение первого троакара и наложение пневмоперитонеума значительно затруднены. Перерастянутая тонкая кишка также может быть препятствием для полноценного осмотра всей брюшной полости. Противопоказаниями к выполнению лапароскопии являются:

- некорригируемая коагулопатия;
- перитонит;
- выраженный спаечный процесс в брюшной полости, затрудняющий полноценный осмотр;
- противопоказания к общей анестезии.

Выполнять диагностическую лапароскопию, как правило, следует под общим обезболиванием, поскольку наложение пневмоперитонеума вызывает крайне неприятные ощущения у большинства пациентов. При инсуффляции в брюшную полость небольшого количества газа лапароскопию можно выполнять и в условиях местной анестезии [Vitello J. M., 2000].

Осложнения дивертикулита. Приблизительно у 15 – 30 % пациенток с дивертикулитом возникают различные осложнения, к наиболее распространенным из которых относят перфорацию кишки с развитием разлитого перитонита, образованием абсцессов или кишечных свищей, а также развитие кишечной непроходимости. Все эти осложнения требуют оперативного вмешательства [Palani Colanthur, 2000].

Мезентериальная ишемия (нарушение кровоснабжения кишки вследствие недостаточности кровотока по сосудам брыжейки) почти всегда представляет значительные диагностические сложности для клиницистов.

Начало заболевания, как правило, достаточно неопределенное. У пациенток отсутствуют какие-либо конкретные жалобы, они испытывают неприятные ощущения неопределенного характера или боли в животе без четкой локализации. Лечение мезентериальной ишемии также представляет значительные сложности, и результаты этого лечения неутешительные. По данным различных авторов, у 60 – 80 % пациенток с мезентериальной ишемией заболевание приводит к летальному исходу.

В настоящее время описаны четыре типа мезентериальной ишемии:

- эмболия брыжеечных артерий (чаще всего в клинической практике встречается эмболия верхней брыжеечной артерии);
- атеросклеротические окклюзивные заболевания брыжеечных артерий;
- неокклюзивная ишемия кишки;
- венозный инфаркт [Towne J. B., 2000].

Воспалительные заболевания органов малого таза (острый аднексит) у женщин встречаются очень часто, и каждый год на их лечение тратится очень много средств. Некоторые авторы считают, что воспалительные заболевания органов малого таза являются самыми распространенными заболеваниями воспалительного характера у молодых сексуально активных женщин. Кроме того, хронические заболевания органов малого таза приводят к трем основным последствиям, каждое из которых является достаточно серьезной клинической проблемой, – хроническим болям в области таза, бесплодию и внематочной беременности.

Каких-либо характерных клинических проявлений воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин не существует, однако некоторые симптомы встречаются более часто, к ним относятся боли в животе. Они локализуются в нижних отделах живота и усиливаются при движении или во время полового акта, что является признаками раздражения брюшины. Иногда боли могут распространяться и на верхние отделы живота, и если это происходит, то является достаточно угрожающим симптомом, который указывает на развитие разлитого перитонита или на разрыв tuboовариального абсцесса. Диффузный перитонит и как следствие – сепсис в настоящее время являются наиболее частой причиной смерти у женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза. Боли в правом верхнем квадранте живота, причиной которых чаще всего является правосторонний плеврит, в сочетании с другими признаками, позволяющими поставить диагноз воспалительных заболеваний органов малого таза, представляют собой симптом, который носит название симптома Фитца – Хага – Куртиса (Fitz – Hugh – Curtis). Он возникает в тех случаях, когда инфекция из малого таза распространяется по правому боковому каналу живота и вызывает развитие перигепатита.

В заключение следует подчеркнуть, что смертность среди женщин с воспалительными заболеваниями органов малого таза приблизительно в 3 раза выше, чем при внематочной беременности!

Для дифференциальной диагностики необходимо учитывать перекрут придатков матки, разрыв кист яичника, лейкомиофибромы, эндометрит, эндометриоз, травмы.

ОСЛОЖНЕНИЯ СЕПСИСА

В клинической картине сепсиса важную роль играют различные осложнения, возникающие по ходу заболевания. Развитие осложнений почти всегда значительно ухудшает состояние больных, утяжеляет прогноз сепсиса и нередко заканчивается смертью.

Однако на практике часто трудно решить, с чем мы имеем дело: с естественным течением сепсиса или с его осложнениями. Так, при тяжелом сепсисе почти всегда развивается в той или иной степени поражение сердца, легких, почек, печени или всех этих органов одновременно. При неэффективном лечении в таких случаях нередко развивается дыхательная, сердечнососудистая или почечно-печеночная недостаточность, которую следует рассматривать как прогрессирование сепсиса, а не осложнение.

По-видимому, наиболее специфическими осложнениями являются септический шок, раневое истощение, синдром ДВС, регионарные (по отношению к очагу) тромбофлебиты и кровотечения различного генеза.

Септический шок считают наиболее опасным и тяжелым осложнением сепсиса, при котором летальность составляет 60 – 80 %. Септический шок может возникнуть в любой фазе сепсиса, в том числе и в период относительного благополучия. Септический шок не следует путать с крайне тяжелыми признаками сепсиса. От шока необходимо отличать также молниеносный сепсис, последний протекает тяжело с самого начала.

Для септического шока характерны следующие симптомы:

- внезапное резкое ухудшение общего состояния;
- снижение артериального давления ниже 80 мм рт. ст.;
- появление одышки, гипервентиляции, дыхательного алкалоза и гипоксемии;
- резкое уменьшение диуреза (ниже 500 мл/сут.);
- нервно-психические расстройства – появление апатии, адинамии, возбуждения или нарушения психики;
- появление и нарастание аллергических реакций в виде эритематозной сыпи вплоть до сливной, петехий, шелушения кожных покровов (чаще лица и конечностей);
- резкие нарушения микроциркуляции;
- диспепсические расстройства – тошнота, рвота, диарея.

Бактериемия и септический шок. Транзиторная бактериемия с малым количеством бактерий в крови часто протекает бессимптомно. Постоянная или временная бактериемия с большим количеством бактерий в крови, вызванная грамотрицательными микроорганизмами, обычно дает клиническую картину системной инфекции, включая сотрясающий озноб, резкие подъемы температуры, симптомы со стороны желудочнокишечного тракта (боли в животе, тошноту, рвоту, понос). В некоторых случаях первым проявлением заболевания является септический шок с характерными для него признаками – теплой кожей, нарушениями сознания, гипотензией.

Диагноз. При вышеописанной клинической картине у здорового до того человека следует предполагать быстро прогрессирующую инфекцию грамположительными бактериями или заражение внутривенным путем. При хронических заболеваниях или ослабленной иммунной системе первичным очагом инфекции чаще всего становятся легкие, желудочно-кишечный тракт, мочевые пути или кожа. При абдоминальных и тазовых инфекциях осложнения могут быть вызваны, помимо грамотрицательных микроорганизмов, и аэробными бактериями, особенно *Bacteroides*. Как правило, хотя и не обязательно, число лейкоцитов превышает 15 000/мкл, причем заметно возрастает число юных форм. Следует получить гемокультуру. Отрицательные результаты не исключают бактериемию, особенно если больная получала антибиотики.

При тяжелом состоянии больной образцы для посева крови берут трижды, с интервалами от 30 мин до 1 ч. Для культивирования используют также образцы мокроты и материала из мест введения катетеров и из ран. Эмпирическую антимикробную терапию начинают сразу же после взятия образцов для гемокультуры.

Осложнения. При бактериемии возможно метастатическое распространение инфекции в мозговые оболочки и серозные полости, такие как перикардальные, или полости крупных суставов. Бактериемия, вызванная стафилококками или стрептококками, может привести к эндокардиту; грамотрицательные бактерии редко вызывают это осложнение.

Метастатические абсцессы бывают практически в любом участке организма; если они достаточно крупные, то возникают симптомы, характерные для инфекционного поражения соответствующего органа. Для стафилококковой бактериемии типично образование множественных абсцессов.

Бактериемия может привести к септическому шоку.

Прогноз и лечение.

- Транзиторная бактериемия, связанная с хирургическим вмешательством или введением катетера, часто не диагностируется и лечения не требует, за исключением тех случаев, когда больная относится к группе риска в связи с подавлением иммунной системы, с поражением клапанов сердца и др.

- Персистирующая бактериемия представляет собой потенциально весьма серьезное состояние, исход которого зависит как от ликвидации очага инфекции, так и от лечения основного заболевания. В некоторых случаях (например, при перфорации полового органа, миометрите с абсцессом, гангрене кишечника или желчного пузыря) хирургическое вмешательство обязательно. Большие абсцессы подлежат дренированию, некротические ткани – удалению. При персистирующей бактериемии, связанной с инфекционным поражением легких, желчных или мочевых путей без их обструкции, как правило, эффективна соответствующая антибиотикотерапия. Прогноз неблагоприятный, если постоянно выявляется одновременно множество микроорганизмов (полимикробная бактериемия). Если антимикробное или хирургическое лечение запаздывает, летальность значительно возрастает.

- Септический шок. При бактериемии (особенно вызванной грамотрицательными микроорганизмами), сопровождающейся недостаточным кровоснабжением тканей, возможен септический шок, который характеризуется острой циркуляторной недостаточностью, как правило, с гипотензией. В результате развиваются множественные поражения органов; наиболее часто наблюдаются респираторный дистресс-синдром взрослых и острая почечная недостаточность.

Этиология и патогенез. Септический шок вызывается в большинстве случаев внутрибольничными штаммами грамотрицательных палочек и бывает, как правило, при ослабленной иммунной системе и хронических заболеваниях. Примерно 30 % случаев септического шока обусловлены грамположительными кокками и представителями рода *Candida*.

Разновидность шока, вызываемого стафилококковыми токсинами, называется *токсическим шоком*: это состояние, которое чаще встречается у молодых женщин, связано с инфекциями, развивающимися в замкнутых полостях.

К септическому шоку предрасполагают: сахарный диабет; цирроз; лейкопенические состояния (особенно на фоне новообразований или лечения цитостатическими препаратами); перенесенные инфекционные заболевания желудочно-кишечного тракта, мочевых и желчных путей; использование медицинских инструментов, нарушающих целостность кожи, включая катетеры, дренажные трубки и др.; предшествовавшее лечение антибиотиками или кортикостероидами; искусственная вентиляция легких, интубация и т. п. Инфекционный агент, попав в организм, вызывает сложные иммунологические реакции, инициируемые, по-видимому, высвобождением бактериальных токсинов. Свою роль играют также разнообразные медиаторы, включая фактор некроза опухоли, лейкотриены, липооксигеназу, гистамин, брадикинин, серотонин, интерлейкин-2, а также липидную фракцию липополисахаридов, высвобождающихся из клеточной ткани грамотрицательных энтеробактерий.

Патогенез септического шока точно не установлен. Чаще всего этот синдром встречается у новорожденных и в возрасте после 35 лет, а также при беременности и ослабленной (в результате какого-либо заболевания или ятрогенных осложнений) иммунной системе. На начальных стадиях наблюдается расширение артерий и артериол, снижение периферического артериального сопротивления и увеличение сердечного выброса. Конечности больного теплые. На поздних стадиях сердечный выброс может снизиться, периферическое сосудистое сопротивление – повыситься. Несмотря на возрастание сердечного выброса, нарушается кровоток в обменных капиллярах. В результате ухудшаются доставка жизненно необходимых веществ, особенно кислорода, и удаление продуктов распада и диоксида углерода. Гипотензия отражает первоначальное падение артериального сопротивления. Сокращается кровенаполнение органов, особенно почек и головного мозга, что обуславливает оли-

гурию и нарушения сознания; в дальнейшем развиваются поражения прочих висцеральных органов.

Клиническая картина. Как правило, первыми появляются признаки бактериемии (см. выше). Признаком наступления септического шока часто становится нарушение сознания. Шок, сопровождающийся гипотензией, не диагностируется сразу из-за того, что кожа остается теплой; однако АД значительно снижено. Несмотря на гипотензию, наблюдаются тахикардия, тахипноэ и парадоксально теплые конечности. Холодные бледные конечности с периферическим цианозом и пятнистостью кожи – это признаки поздних стадий шока. Если в разгар инфекционного заболевания, протекающего с лихорадкой, ознобом, возрастающими нарушениями сознания и дезориентировкой, наблюдаются необъяснимая лихорадка, тахипноэ и олигурия, то есть основание подозревать септический шок. По мере развития шока поражаются различные органы, включая почки, легкие и сердце. Кроме того, возможны внутрисосудистое свертывание крови и недостаточность миокарда.

Лабораторные данные. В начальной стадии шока количество лейкоцитов может быть значительно снижено, число нейтрофилов понижается до 20 %. Это сопровождается резким уменьшением количества тромбоцитов (50 000/мкл). Однако в течение 1–4 ч ситуация резко изменяется: быстро увеличивается количество лейкоцитов, включая нейтрофилы (80 % с преобладанием юных форм).

Рекомендуется сделать общий анализ мочи, так как мочевые пути часто становятся очагом инфекции, особенно у больных с постоянными катетерами. Отличить сепсис от гиповолемии можно по удельному весу мочи или, лучше, по ее осмоляльности. В случае гиповолемии удельный вес мочи, как правило, превышает 1,02 (без глюкозурии и протеинурии), а осмоляльность 500 м/см/кг. Концентрация азота мочевины крови и креатинина обычно прогрессивно возрастает из-за почечной недостаточности, сопровождающейся понижением клиренса креатинина.

Уже на ранних стадиях в качестве компенсаторной реакции на лактоацидоз возникает респираторный алкалоз с низким pCO_2 и возрастание pH артериальной крови. Уровень бикарбоната в сыворотке крови, как правило, низкий, в то время как уровень молочной кислоты повышен. По мере прогрессирования шока развивается метаболический ацидоз. Часто наблюдается гипоксемия с pO_2 ниже 70 мм рт. ст. На ЭКГ выявляется депрессия сегмента ST, инверсия зубца T, иногда предсердные и желудочковые аритмии.

Диагноз основывается на клинических проявлениях заболевания и вышеописанных лабораторных данных.

Септический шок необходимо отличать от гиповолемического, кардиогенного и обструктивного шока.

- Для гиповолемического шока характерна быстрая реакция на восстановление объема циркулирующей крови.

- Кардиогенный шок в типичном случае связан с инфарктом миокарда без сепсиса.

- Обструктивный шок развивается внезапно в отсутствие сепсиса; он является осложнением обструкции легочной артерии или других магистральных сосудов и обычно связан с эмболией легочной артерии или/и расслаивающей аневризмой аорты.

При септическом (перераспределительном) шоке в начальной фазе наблюдается *гипердинамическое состояние* с нормальным или увеличенным сердечным выбросом, сниженным периферическим сопротивлением и теплой сухой кожей; на поздних стадиях, как правило, имеет место *гиподинамическое состояние*, когда уменьшен сердечный выброс и увеличено периферическое сопротивление.

Полезно оценивать гемодинамику при помощи катетера, введенного в легочную артерию. В отличие от гиповолемического шока при септическом шоке сердечный выброс чаще бывает нормальным или повышенным, а периферическое сосудистое сопротивление – сни-

женным. Обычно ни центральное венозное давление, ни давление заклинивания в легочной артерии на начальных стадиях не повышены. В отличие от обструктивного шока, вызванного эмболией легочной артерии, не наблюдается изолированного подъема давления наполнения в правых полостях сердца, сердечный выброс остается нормальным или повышается. На ЭКГ можно обнаружить неспецифические изменения сегмента $ST - T$, а также наджелудочковые и желудочковые аритмии, частично связанные с гипотензией.

В результате резкого снижения или полной потери аппетита (анорексия) и понижения усвояемости принимаемой пищи при сепсисе можно возместить не более 50 % дневного расхода энергии, т. е. больные находятся в состоянии хронического недоедания, а нередко полного голодания. Потеря массы тела может достичь 1 кг в сутки.

Клинически это выражается в снижении массы тела, атрофии мышц, дистрофии слизистой желудочно-кишечного тракта, печени, почек, плохом заживлении ран, образовании пролежней.

Другим наиболее частым осложнением сепсиса является *дыхательная недостаточность*. Диагноз респираторной недостаточности основывается на общеклинических признаках (одышка, цианоз, симптомы пневмонии), данных рентгенологического исследования легких и газового состава крови. Выявить причину дыхательной недостаточности чрезвычайно важно, так как именно причина в значительной мере определяет лечение.

Сердечно-сосудистая недостаточность при сепсисе связана, как правило, с токсическим воздействием на миокард микробных токсинов. Клинически это выражается в виде миокардита, эндокардита, нарушений ритма сердца.

Почечно-печеночная недостаточность в разной степени выраженности как следствие токсического нефрита и гепатита наблюдается у значительного числа больных и у каждой пятой больной является причиной смерти.

У большинства больных при сепсисе средней тяжести выделительная функция почек не страдает. При более тяжелом течении развивается полиурия. В случае возникновения почечной недостаточности (25 %) к перечисленным симптомам присоединяется олигурия, значительно повышается уровень остаточного азота и мочевины.

Тяжелая форма недостаточности почек и печени чаще всего наблюдается в виде почечно-печеночной недостаточности в терминальной стадии сепсиса и при септическом шоке. Они послужили причиной смерти почти каждой пятой больной [Костюченко Б. М., Светухин А. М., 1990; Костюченко А. Л. и др., 2000].

ЛЕЧЕНИЕ СЕПСИСА

По общему мнению, лечение сепсиса, несмотря на все достижения современной медицины, остается одной из наиболее трудных и далеких от благополучного разрешения проблем. Лечение больной с послеоперационным бактериальным сепсисом представляет также нелегкую задачу. В принципе оно должно проводиться по той же стратегии, которая определена для хирургического сепсиса В. Г. Бочоришвили:

- хирургическая санация первичного или вторичных очагов инфекции;
- рациональная антибактериальная химиотерапия – системная и (или) региональная;
- медикаментозная гипокоагуляция и гемореокоррекция;
- иммунотерапия и иммунокоррекция;
- купирование множественных органных дисфункций и активная детоксикация;
- преодоление катаболизма, оптимальное энергопластическое обеспечение с включением искусственного питания.

Учитывая сложность и многоплановость патофизиологических нарушений при сепсисе, все клиницисты подчеркивают необходимость комплексного лечения этого заболевания. Комплекс лечебных мероприятий состоит из общего лечения (антибактериальная и иммунотерапия, инфузионно-трансфузионное лечение) и хирургического воздействия на очаги инфекции – местного лечения гнойных очагов.

АКТИВНОЕ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПЕРВИЧНОГО ИЛИ ВТОРИЧНЫХ ОЧАГОВ ИНФЕКЦИИ

Хирургическая тактика должна предусматривать раннюю, быструю и полноценную санацию септических очагов как основного фактора возникновения и дальнейшего прогрессирования этого жизнеопасного осложнения.

Хирургическое лечение пиемических очагов у септических больных обычно ограничивается «вскрытием» гнойников и длительным их лечением под повязками с различными антибактериальными препаратами до заживления раны вторичным натяжением.

Б. М. Костюченков, А. М. Светухин (1990), А. Л. Костюченко и соавт. (2000) недостаточную адекватность хирургической санации первичных или вторичных очагов инфекции объясняют несколькими причинами:

1. Распространенностью и живучестью концепции о малой зависимости тяжести сепсиса от местного гнойного очага.
2. Традиционным устаревшим представлением о том, что для успешного лечения всякого гнойника достаточно его вскрыть и создать отток гноя при помощи марлевого тампона или резинового трубчатого дренажа.
3. Чрезмерной надеждой на «уничтожение» микробов в ране при помощи различных антибактериальных препаратов и на успех проведения многокомпонентной общей терапии.
4. Боязнью обширного хирургического вмешательства в связи с нарушением «грануляционного барьера» и вспышкой инфекции.

Только скорейшая и полная ликвидация септических очагов может способствовать улучшению результатов лечения больных сепсисом.

Метод активного хирургического лечения заключается в следующем:

1. Все гнойные очаги (первичные и метастатические), независимо от сроков их возникновения, количества и размеров, должны быть как можно раньше подвергнуты хирургической обработке по типу иссечения ран. При обработке необходимо стремиться тщательно и возможно полно иссечь все нежизнеспособные ткани краев, стенок и дна раны. Операция

хирургической обработки не должна ограничиваться вскрытием гнойника. Разрез должен быть достаточным для проведения хорошей ревизии и полноценной обработки гнойного очага. Такая хирургическая обработка может быть выполнена в большинстве случаев только под общим обезболиванием. При множественных очагах необходимо стремиться выполнить операцию одномоментно.

2. Важным этапом хирургической обработки гнойника является полноценное проточное дренирование раны.

3. После операции необходимо длительное (по 6 – 12 – 24 ч в течение 7 – 10 дней) в зависимости от состояния раны капельное промывание раны растворами антисептиков.

4. Хирургическую обработку можно закончить двумя путями: если удастся иссечь все нежизнеспособные ткани, то наложением первичных швов; если обработка была нерадикальной, то наложением повязки или тампонов с мазями на водорастворимой основе в сочетании с активным дренированием.

Первый этап хирургического лечения – хирургическая обработка – обязателен при любых гнойных очагах. Если при этом удастся полностью иссечь все нежизнеспособные ткани и надежно дренировать полость раны, в отсутствие выраженных перифокальных воспалительных явлений, то хирургическую обработку целесообразно закончить наложением на рану первичных швов. В тех случаях, когда остаются сомнения в радикальности иссечения, закрытие раны целесообразно отложить на несколько дней (3 – 14).

В течение этого времени на фоне общей интенсивной терапии рану лечат промыванием по дренажам с современными антисептиками или современными мазями на водорастворимой основе.

После стихания воспалительных явлений в гнойном очаге и стабилизации общего состояния накладываются первичные отсроченные (3 – 6-е сутки) или ранние вторичные (7 – 14-е сутки) швы. Таким образом, во всех случаях необходимо стремиться к возможно более раннему закрытию раны и ликвидации очагов инфекции как основных источников неблагоприятия у больных сепсисом. Хирургическое лечение проводят на фоне массивной антибактериальной и иммунной терапии в условиях отделения интенсивной терапии.

И. Б. Манухин и соавт. (2000) при ведении *сепсиса* после осложненных родов указывает, что у 6 больных с сепсисом, возникшим на фоне эндометрита после кесарева сечения, тактическое решение представлялось наиболее простым. В этой клинической ситуации единственно правильным было радикальное вмешательство – экстирпация матки с маточными трубами. Несмотря на исходную тяжесть состояния таких больных, все они успешно перенесли радикальное хирургическое вмешательство после интенсивного лечения в течение 10 – 12 ч, включающего в себя адекватную антибактериальную и инфузионную терапию, сеанс дискретного плазмафереза ит.д.

Наиболее сложной оказалась ликвидация первичного гнойно-септического очага у 8 больных с *септическим шоком*. На первый взгляд, по мнению авторов, тяжесть состояния больных требовала применения наименее травматичного, щадящего метода на фоне интенсивной терапии. При первичном очаге в матке этим условиям отвечает ее проточно-аспирационное дренирование. В то же время, по данным И. Б. Манухина и соавт. (2000), проточно-аспирационное дренирование дает лишь незначительный и кратковременный эффект. Наиболее рациональным необходимо считать применение данной методики только на этапе подготовки к радикальному хирургическому вмешательству в объеме экстирпации матки с маточными трубами.

Небольшой клинический опыт авторов не позволил остановиться на ликвидации первичного очага у больных *хроническим сепсисом*. Определенные сложности возникают при установлении локализации этого очага, что требует множества специальных исследований. Однако ведущим фактором, по мнению авторов, возникновения хронического сепсиса становится

хронизация первичного очага инфекции, чаще в матке, так как всестороннее обследование больных позволяло исключить гнойники в других органах. Неэффективность консервативной терапии поступивших больных можно объяснить только тем, что не было санации очага инфекции, следовательно, антибактериальное, общеукрепляющее лечение и иммунотерапия давали лишь временный эффект. Методом выбора стало оперативное лечение в объеме экстирпации матки с трубами. Больные выздоровели.

При проведении терапии больным *акушерским сепсисом* авторы отмечают, что активная санация первичного очага инфекции (дренирование, промывание полости матки растворами антисептиков, выскабливание ее стенок, удаление матки) сочеталась с антибактериальной, иммуностимулирующей терапией, средствами детоксикации, инфузионно-трансфузионными препаратами, гипербарической оксигенацией и др.

ЛЕЧЕНИЕ СЕПСИСА И СЕПТИЧЕСКОГО ШОКА

Основные направления лечения. В приведенной схеме Р. Боуна (рис. 3) представлены методы лечения, которые могут быть использованы у септических больных. Адекватное лечение должно включать антибактериальную терапию и контроль физиологических изменений, развивающихся при сепсисе. В перечень включены новые методы лечения, которые могут быть с успехом использованы в будущем. Эти методы приведены с целью, чтобы исследователи продолжали тщательно изучать их эффективность в лечении сепсиса и ССВО [Боун Р., 1995].

Предоперационная подготовка и хирургическое лечение. Задачи предоперационной подготовки и ее объем должны коррелировать с тяжестью состояния пациентки.

Большинство больных имеют резкие нарушения системы гомеостаза, поэтому оперативному лечению необходимо предпослать экстренное обследование и соответствующую предоперационную подготовку, которая является началом длительной интенсивной терапии. Энергичная подготовка значительно снижает риск оперативного вмешательства, чаще всего обширного и травматичного. Длительность ее зависит от тяжести состояния пациентки и не должна превышать 1 – 3 дней. В это время проводится тщательное клинико-лабораторное обследование.



Рис. 3. Режимы лечения, используемые в терапии сепсиса или предлагаемые как имеющие эффективность при сепсисе:

Сплошная линия – методы обычного использования; штриховые линии – методы, которые проверены клиническими испытаниями и показали эффективность в популяции определенных групп больных; +++ – вещества, которые улучшают исход при сепсисе. Некоторые были исследованы при применении у человека, другие – in vitro.

В соответствии с результатами срочного обследования проводят интенсивную предоперационную подготовку, которая включает:

- 1) срочные хирургические манипуляции (пункция гнойного очага, дренирование и длительное промывание и др.);
- 2) коррекцию анемии и гипопроотеинемии (внутривенное введение 500 – 1000 мл свежей донорской крови, 250 – 500 мл протеина, 100 – 200 мл альбумина, 250 – 500 мл плазмы);
- 3) поддержание объема циркулирующей жидкости и улучшение периферического кровообращения (инфузия растворов средне- и высокомолекулярных декстранов);
- 4) коррекцию электролитного баланса и КОС-введение растворов электролитов, гидрокарбоната натрия (по показаниям);
- 5) детоксикационную терапию (форсированный диурез, гемосорбция);
- 6) раннюю антибактериальную терапию 2 – 3 препаратами широкого спектра действия в максимальных дозировках с учетом ориентировочного вида микрофлоры (грамположительная, грамотрицательная) и локализации гнойного очага;
- 7) катетеризацию центральной вены (подключичной) для проведения инфузионной терапии, которая обязательна для проведения длительной инфузионной терапии, а также пункции периферических вен.

Антибактериальная терапия. Выбор антибактериальных препаратов. Антибиотики назначаются чаще всего в экстренном порядке, в максимальных дозах и внутривенно.

Сепсис – весьма опасное заболевание, способное возникать у пациентов внезапно. Некоторые формы инфекции, которые становятся причиной сепсиса, детально описаны выше. При использовании антибактериальных средств предполагается, что патогенные бактерии являются причиной данного случая, но и возможность другого инфекционного начала, связанного с грибами и вирусами, не должна быть пропущена. В большинстве стационаров регистрируются случаи сепсиса, связанные с грамотрицательными и грамположительными бактериями, представляющими часть нормальной микрофлоры организма. Раннее лечение антибиотиками начинается до выделения и идентификации культуры, что чрезвычайно важно для его эффективности. Это обстоятельство имеет особое значение у пациенток с нарушенным иммунитетом, где задержка лечения свыше 24 ч может закончиться неблагоприятным исходом. Немедленное эмпирическое применение антибиотиков широкого спектра действия парентерально рекомендуется всякий раз, когда подозреваются инфекция и сепсис. Во многих медицинских учреждениях культуры даже не идентифицируют. В ранней фазе лечения выбор антибиотика основан на известных вариантах бактериальной чувствительности и ситуационном предположении инфекции. Часто штаммы микроорганизмов при сепсисе связаны с госпитальной инфекцией.

При выборе антимикробных средств важно учитывать следующие факторы:

- вероятный возбудитель и его чувствительность к антибиотикам;
- заболевание, лежащее в основе, и иммунный статус пациентки;
- фармакокинетику антибиотиков;
- оценку соотношения стоимость/эффективность.

А. П. Колесов и соавт. (1989) указывают, что быстро миновали времена, когда появление мощных антибактериальных средств, прежде всего антибиотиков, породило почти всеобщую надежду, что с инфекциями если не покончено вовсе, то во всяком случае они перестали быть серьезной угрозой. Сейчас больных с хирургической инфекцией очень много. Еще недавно одной из самых актуальных проблем была борьба со стафилококком. Со временем выявилась роль грамотрицательной условно-патогенной микрофлоры. Эти исследования внесли свой вклад в теорию и клиническую практику. Нагноения, вызываемые анаэробными бактериями или смешанной аэробно-анаэробной микрофлорой, требуют несколько иных подходов. Строгие анаэробы неуловимы обычными бактериологическими исследованиями, врачи мало с ними знакомы, это отражается на повседневной работе.

Анаэробные и смешанные (анаэробно-аэробные) инфекции представляют одну из самых значительных категорий гнойновоспалительных заболеваний у человека [Колесов А. П. и др., 1989; Цвелев Ю. В. и др., 1995].

Моно- и комбинированная терапия. В большинстве стационаров ставится правилом применение комбинаций антибиотиков, что обеспечивает их высокую активность против широкого спектра микроорганизмов до того, как станут известны результаты микробиологического исследования. Гарантированный широкий спектр подавления инфекции – основная причина подобной антибактериальной терапии. Другим доводом в пользу применения комбинации различных типов антибиотиков является снижение вероятности развития антибиотикорезистентности во время лечения и наличие синергизма, что позволяет добиваться быстрого подавления флоры. Одновременное использование нескольких антибиотиков у больных с угрозой сепсиса оправдано лучшими клиническими результатами [Demos, 1982].

Мощные средства, которые имеются сейчас в распоряжении врача, слабо изучены статистически в больших клинических группах, при различных режимах лечения сепсиса и применении различных доз. Часто используются комбинации цефалоспоринов III поколения (*цефтриаксон*) с аминогликозидами (*гентамицин* или *амикацин*). Широко используются и другие цефалоспорины, такие как *цефотаксим* и *цефтазидим*. Все они имеют

хорошую эффективность против многих микроорганизмов при сепсисе в отсутствие нейтропении. Цефтриаксон имеет большой период полураспада, поэтому может применяться 1 раз в сутки. Антибиотики, которые имеют короткий период полураспада, должны использоваться в режиме больших суточных доз. У пациентов с нейтропенией пенициллины (*мезлоциллин*) [Young, 1987] с повышенной активностью против *Pseudomonas aeruginosa* в комбинации с аминогликозидами при введении несколько раз в сутки являются действенным средством против госпитальных инфекций.

Успешно применяются для лечения сепсиса *имипенем* и *карбапенем*. Определение оптимальной схемы антибиотикотерапии у пациентов с сепсисом требует исследований в больших группах пациентов. При подозрении на грамположительную инфекцию часто используется *ванкомицин*. При определении чувствительности к антибиотикам терапия может быть изменена.

Современные работы ориентируют на однократное применение *аминогликозидов* в сутки с целью уменьшения их токсичности. *Цефтриаксон* в комбинации с *нетилмицином* применяли однократно в сутки и в традиционном режиме многократного назначения за сутки у больных с тяжелой бактериальной инфекцией [Ter Braak et al., 1990]. Авторы пришли к выводу, что однократные суточные дозы аминогликозидов в сочетании с длительно действующими цефалоспоридами имеют достаточный эффект и безопасны при лечении тяжелой бактериальной инфекции.

В другом исследовании сравниваются группы с однократным применением за сутки комбинации *амикацина* и *цефтриаксона* и применяемыми 3 раза в сутки *цефтазидимом* и *амикацином* [The EORTC international antimicrobial therapy, 1991]. При обследовании 694 пациентов из 21 хирургического центра, у которых была лихорадка и нейтропения, не получено статистических различий в результативности этих режимов лечения (71 % с цефтриаксоном и 74 % с цефтазидимом) и частоте проявлений токсичности.

В случаях, где удалось идентифицировать микрофлору, выбор антимикробного препарата становится прямым. Возможно использование монотерапии с помощью антибиотиков, имеющих узкий спектр действия.

Монотерапия в сравнении с комбинированной терапией. В повышении эффективности комбинированной терапии в сравнении с монотерапией важную роль играет синергизм [The EORTC international antimicrobial therapy, 1987]. Применение комбинированной терапии обеспечивает лучшие клинические результаты за счет синергизма антибиотиков в лечении грамотрицательной бактериемии [Anderson et al., 1978].

В ряде работ показано, что монотерапия может быть альтернативой комбинированной терапии, она менее токсична и дешевле, чем комбинация аминогликозидов и β -лактамов антибиотиков, которая обычно рекомендуется при лечении таких больных.

Б. Л. Гуртовой и соавт. (1996) рекомендуют одновременно с воздействием на очаг инфекции приступать к общему лечению послеродового сепсиса. При этом антибиотики составляют главный компонент общих лечебных мероприятий. Основными принципами антибиотикотерапии сепсиса является раннее начало лечения, применение препаратов с бактерицидным типом действия в высоких, иногда максимально допустимых дозах. Концентрация антибиотика в крови больной должна превышать в 3 – 5 раз его минимальную подавляющую концентрацию для возбудителей заболевания. При улучшении состояния дозу препарата снижают до среднетерапевтической. Так как возбудителями послеродового сепсиса могут быть различные микроорганизмы, для адекватной антибиотикотерапии этого заболевания особенно важно проведение микробиологического исследования крови и патологического материала из метастатических очагов, а также мочи, экссудата, содержимого полости матки; его следует брать до начала антибактериальной терапии.

Б. Л. Гуртовой и соавт. (1996) на первом этапе рекомендуют применять антибиотики широкого спектра действия с бактерицидным типом действия или комбинации из 2 – 3 препаратов. Можно применять цефалоспорины III поколения – *форту*м, *лонгоцеф*, обладающие супершироким спектром антимикробного действия, *тиенам*; комбинации полусинтетических пенициллинов — *ампициллина*, *уназина*, *аугментина* или цефалоспоринов I и II поколения (*кефзол*, *цефамандол* и др.) с *гентамицином* и другими аминогликозидами и *метронидазолом* для парентерального применения или *клиндамицином*.

На втором этапе лечения – после выделения возбудителя и определения его чувствительности к антибиотикам – в проводимую терапию при необходимости вносят соответствующие коррективы. Применяют препараты в соответствии с чувствительностью к ним возбудителей заболевания, так как целенаправленное лечение значительно эффективнее эмпирического применения антибиотиков.

Если при адекватном воздействии на первичный очаг в течение 72 ч не отмечается хотя бы некоторого улучшения в состоянии больной, может стать вопрос о замене антибактериальных препаратов – полной или частичной. Продолжительность антибиотикотерапии зависит от тяжести заболевания и клинической эффективности проводимого лечения. Отмену антибиотиков производят только после нормализации температуры, а также ряда лабораторных показателей.

Для лечения послеродового сепсиса, возбудителем которого является золотистый или эпидермальный стафилококк, антибиотиками выбора служат полусинтетические пенициллины — *оксациллин*, *уназин*, *аугментин* и др. *Бензилпенициллин* назначают больным только при выделении штаммов, чувствительных к этому антибиотику. Так как в настоящее время до 80 % штаммов стафилококка резистентны к бензилпенициллину, без изучения антибиотикограммы культуры назначение его больным нецелесообразно. Особо следует отметить случаи сепсиса, возбудителем которого является стафилококк, устойчивый к *метициллину*. Наиболее эффективен для лечения этого заболевания *ванкомицин*.

При неэффективности пенициллинов или в случаях аллергии к ним у больных назначают цефалоспорины — *кефзол*, *кетоцеф*, *клафоран* и др. *Аминогликозиды* для лечения послеродового сепсиса, вызванного стафилококками, используют в комбинациях с *пенициллинами* или *цефалоспоридами*, а также с *метронидазолом* для парентерального применения.

Стрептококки были наиболее частыми возбудителями послеродового сепсиса в доантибиотическую эру. В настоящее время они встречаются реже других бактерий. Из них наиболее часто возбудителями послеродового сепсиса являются стрептококк группы А и энтерококки. Стрептококки группы В преимущественно обнаруживаются при инфекциях новорожденных. Стрептококки чувствительны к *бензилпенициллину*, полусинтетическим пенициллинам (*ампициллин*), *цефалоспоридам* (кроме энтерококков), *аминогликозидам*, а также к *тетрациклинам* и *эритромицину*. Основным препаратом для лечения стрептококкового сепсиса является *бензилпенициллин*, который назначают в больших дозах – до 10 – 20 млн ЕД/сут. в/в или в/м. При аллергии к пенициллинам применяют цефалоспорины, другие антибиотики.

Для терапии сепсиса, вызванного эшерихиями, при чувствительности возбудителя назначают *ампициллин*. Хорошее действие оказывают также *уназин* (до 12 г/сут. в/м). В случае устойчивости возбудителя к этим антибиотикам или аллергии к ним можно применять *цефалоспорины* в тех же дозах, что и при лечении стафилококкового сепсиса. Из аминогликозидов используют *гентамицин*, *тобрамицин*, *сизимицин*, *амикацин*, к которым эшерихии обладают высокой чувствительностью. При выделении множественно устойчивых штаммов эшерихий целесообразно назначать комбинации антибиотиков — *ампициллин* с *цефалоспоридами* и *гентамицином* или с другими аминогликозидами; *аминогликозиды* в сочетании с *цефалоспоридами*.

При послеродовом сепсисе, вызванном клебсиеллами, чаще используют комбинации аминогликозидов с цефалоспоридами, например *гентамицин* с *цефалоридином*. Можно применять *тобрамицин*, *сизомицин*, *амикацин* в комбинации с *цефалоспоридами* или *аминогликозидами* с *карбенициллином*.

Если возбудителем септического заболевания является протей, малочувствительный к антибиотикам, для успешного лечения необходимо определение антибиограммы возбудителя. При заболеваниях, вызванных протеом, эффективен *ампициллин*, который, однако, не действует на штаммы *Proteus rettgeri*. При лечении заболевания, обусловленного этим видом протей, применяют *гентамицин*, *тобрамицин*, *сизомицин*, *амикацин*, иногда в сочетании с *ампициллином* или *карбенициллином*.

Наиболее трудно поддается терапии сепсис, обусловленный синегнойной палочкой, отличающейся устойчивостью к большинству антибактериальных препаратов. Она чувствительна к *аминогликозидам*, *карбенициллину*, которые преимущественно и используются для лечения; назначаются максимальные дозы препаратов в/в или в/м. Следует помнить о нефротоксичности аминогликозидов, особенно на фоне недостаточности функции почек, которая может развиваться у септических больных.

Цефалоспорины III поколения (*цефтазидим*, *лонгоцеф*) также активны в отношении синегнойной палочки и могут быть использованы для лечения вызываемого ею септического заболевания.

При подозрении на сепсис, вызванный неспорообразующими анаэробными бактериями, применяют препараты метронидазола для парентерального введения (*метроджил*, *эфлоран*, *клион* и др.) или *клиндамицин*, или *линкомицин*.

Эффективным препаратом при сепсисе, вызванном бактероидами, является *левомицетин*, однако в настоящее время он используется редко из-за высокой токсичности. Если возбудителями являются пептококки, пептострептококки, определенный эффект могут оказывать *бензилпенициллин* и *ампициллин* в больших дозах. Среди цефалоспоринов на неспорообразующие анаэробные бактерии оказывают действие *цефтазидим*, *цефотаксим* и др.

При лечении антибиотиками широкого спектра действия в результате дисбактериоза создаются условия для возникновения суперинфекций. Из них большое значение имеет суперинфекция, вызванная грибами, протеом, синегнойной палочкой, стафилококками; она может проявляться в виде энтероколита, кишечной токсикоинфекции, пневмонии.

Для предупреждения развития грибковой суперинфекции используют антигрибковые препараты — *нистатин* и др.

Основные антибактериальные препараты, применяемые для лечения сепсиса, приведены в табл. 8 [Гуртовой Б. Л., Кулаков В. И., Воропаева С. Д., 1996].

Таблица 8

Основные антибактериальные препараты, применяемые для лечения сепсиса после родов и абортов

Препараты	Доза (г)		Способ введения
	разовая	суточная	
Пенициллины			
Бензилпенициллин	2—5 млн ЕД.	10—20 млн ЕД.	В/в, в/м
Оксациллин	1,0—2,0	4,0—8,0	В/в, в/м
Ампициллин	0,5—0,75	2,0—3,0	В/м
Уназин	1,5—3,0	4,5—12,0	В/в, в/м
Карбенициллин	1,0—3,0	4,5—9,0	В/в
Имипенем	0,5—1,0	2,0—4,0	В/в
Цефалоспорины			
Цефазолин (кефзол)	1,0—2,0	4,0—6,0	В/в, в/м
Цефуроксим (кетоцеф)	1,0—2,0	4,0—6,0	В/в, в/м
Цефокситин	1,0—2,0	4,0—6,0	В/в, в/м
Цефотаксим (клафоран)	1,0—6,0	4,0—12,0	В/в, в/м
Цефотазидим (фортум)	3,0	3,0	В/в, в/м
Цефтриаксон (лонгоцеф)	1,0—2,0	2,0—4,0	В/в, в/м
Аминогликозиды			
Гентамицин	0,4—0,8	1,2—2,4	В/м
Амикацин	0,6	2,0	В/в, в/м
Сизомицин	0,6	1,8	В/в, в/м
Тобрамицин	0,8	2,4	В/в, в/м
Другие препараты			
Клиндамицин (далацин С)	0,6—0,9	1,8—2,7	В/в, в/м
Линкомицин	0,6	1,8	В/в, в/м
Метроджил	0,5	1,5	В/в
Эфлоран	0,5	1,5	В/в
Клион	0,5	1,5	В/в
Метронидазол	0,5	1,5—2,0	В/в
Доксициклин	0,1	0,2	Внутрь
Перфлорсацин (абоктал)	0,4	0,8	В/в

Препараты	Доза (г)		Способ введения
	разовая	суточная	
Ципрофлоксацин (ципробай)	0,25	1,0	В/в
Офлоксацин (заноцин)	0,2	0,4	В/в
Ванкомицин	0,5	2,0	В/в

И. Б. Манухин и соавт. (2000) проводили стандартную антибактериальную терапию одновременно 2 – 3 антибактериальными препаратами. В комбинации антибиотиков включали *оксациллин*, *ампициллин*, *метициллин* по 3 – 6 млн ЕД/сут, *цефазолин*, *кефзол* и *цефамизин* по 1 г 4 – 6 раз/сут., *канамицин* по 0,5 г 4 раза/сут., *гентамицин* по 80 мг 3 раза в сут. На основании данных микробиологических исследований и антибиотикограмм наиболее целесообразными признаны соответствующие дозы *клафорана* и *амикацина*, *цефазолина* и *оксациллина*, *ампициллина* и *гентамицина*, *левомицетина* и *линкомицина*, что практически перекрывало весь спектр обнаруживаемой микрофлоры. При инфильтративных процессах в брюшной полости и малом тазу эффективным оказалось эндолимфатическое введение перечисленных антибиотиков.

Одновременно с антибиотиками назначали *сульфаниламиды* (10 % раствор *этазола* по 10 мл/сут.), инфузии препаратов фторхинолонового ряда (*ципролет*, *ципрофлоксацин*), *аминогликозидов* III поколения, а также *метронидазола*. Для профилактики кандидоза и дисбактериоза в схему лечения включали *нистатин*, *флуконазол*, *споранокс*, эубиотики (*мексаза*, *колибактерин*).

У больных сепсисом комбинированная антибактериальная терапия может усугубить выраженность полиорганного повреждения. В этой ситуации целесообразно назначать антибиотики группы карбапенемов (*меропенем*), цефалоспоринов III и IV поколений. В течение последних лет И. Б. Манухин и соавт. (2000) успешно используют современные цефалоспорины III поколения — *цефметазон*, *сульперазон*, *тамицин*. При определении чувствительности микрофлоры дисковым методом более 90 % микроорганизмов были чувствительны к указанным лекарственным средствам. Перечисленным препаратам свойствен широкий спектр антибактериальной активности, включающий не только аэробную и факультативно-анаэробную микрофлору, но и бактериоиды. Все указанные препараты использовались в виде монотерапии. Схема введения была стандартной: медленное внутривенное введение 1 – 2 г препарата каждые 12 ч в течение 7 – 10 дней.

При выборе антибактериального препарата должны соблюдаться следующие требования:

- препарат должен быть активным в отношении вероятных возбудителей инфекционных осложнений (антимикробный спектр и предполагаемая чувствительность);
- антибиотик не должен вызывать быстрое развитие резистентности патогенных микроорганизмов;
- препарат должен хорошо проникать в ткани – зоны риска инфицирования;
- период полувыведения антибиотика после однократного введения должен быть достаточным для поддержания бактерицидной концентрации в крови и тканях в течение всего периода операции;
- антибиотик должен обладать минимальной токсичностью;
- препарат не должен влиять на фармакокинетические параметры средств анестезии, особенно с миорелаксантами;
- препарат должен быть оптимальным с позиции стоимость/эффективность.

Направленная иммунокоррекция. Иммунотерапия может быть успешной только при адекватном хирургическом лечении гнойных очагов. В ином случае она способна лишь временно препятствовать генерализации гнойной инфекции. Иммунокоррекция должна быть направлена на восполнение недостающих факторов иммунитета.

Иммунокорригирующая терапия у больных сепсисом определяется конкретными изменениями иммунного статуса. Вторичный иммунодефицит проявляется не только снижением показателей гуморального и клеточного иммунитета, но и неспецифическими факторами защиты.

В комплексном лечении больных сепсисом с успехом используют экстракорпоральные методы детоксикации (гемосорбция, лимфосорбция, плазмаферез) и их комбинацию с физическими методами (УФО, лазерное облучение крови), экстракорпоральную обработку иммунокомпетентных клеток иммуномодуляторами с последующим возвращением в кровоток. И. Б. Манухин и соавт. (2000) используют новые методы – биогемосорбцию путем подключения донорской ксеноселезенки и ее модификации – инфузии нативного или лиофилизированного перфузата ксеноселезенки, гемоперфузию через криоконсервированные фрагменты ткани ксеноселезенки. Преимущества данных методов в лечении больных акушерским сепсисом заключаются в сочетании детоксикационного и иммуномодулирующего действия. Иммуномодулирующий эффект обусловлен действием биологически активных веществ, вырабатываемых клетками селезенки и поступающих в кровоток при биогемосорбции использованием донорской ксеноселезенки, что принципиально отличает этот метод от стандартных способов гемосорбции. Продemonстрирован детоксикационный и иммуностимулирующий эффект биогемосорбции, отсутствие осложнений при многократном подключении ксеноселезенки. По мнению И. Б. Манухина и соавт. (2000), биогемосорбция с применением ксеноселезенки и ее модификаций обладает рядом преимуществ перед другими методами иммунокоррекции: быстротой наступления эффекта, коротким иммуномодулирующим действием без опасения активации аутоиммунных процессов (длительная и нарастающая активация иммунной системы после биогемосорбции является противопоказанием к повторным сеансам), отсутствием сенсibilизации при повторных перфузиях, одновременным антитоксическим и иммуномодулирующим действием.

Профилактика воспалительного ответа при сепсисе. Основная цель при лечении синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) – контроль воспалительного ответа. Например, инъекции монофосфорилипида-А, производного грамотрицательного эндотоксина, можно применять в качестве одного из методов профилактики лихорадки. При использовании отмечено снижение гемодинамических эффектов в ответ на введение эндотоксина.

В свое время было высказано предположение, что использование кортикостероидов должно приносить пользу при сепсисе, так как они способны уменьшать воспалительный ответ в случаях ССВО, что может улучшить исход. Однако эти надежды не оправдались [Боун Р., 1995]. При тщательной клинической проверке в двух больших центрах полезных эффектов стероидов при септическом шоке не обнаружили. Очевидно, можно прийти к лучшему пониманию механизмов ССВО, если удастся доказать эффективность некоторых форм противовоспалительного лечения.

Новые методы лечения сепсиса. Рост наших познаний в молекулярной области вместе с применением современных биологических технологий должен привести в будущем к разработке новых терапевтических направлений лечения бактериальных заболеваний. Например, получены и прошли клиническую апробацию специфические моноклональные антитела к участкам липида А молекулы эндотоксина. Антитела, привлеченные к клиническим испытаниям, ведут начало от двух источников: линии клеток гибридомы человека и мурены. Подобные вещества весьма перспективны с целью лечения и предупреждения

нарушений функций органов у пациенток с документированным и грамотрицательным сепсисом [Боун Р., 1995].

Множество медиаторов, вовлеченных в патогенез воспалительного ответа, создают большое количество молекулярных взаимодействий, активность которых можно направленно изменять, тем самым влияя на течение ССВО. TNF и IL-1 являются отправной точкой разработки специальных биотехнологий, которые направлены на получение новых веществ для успешного лечения сепсиса. Антитела к TNF, который предположительно является ведущим медиатором в развитии системного воспалительного ответа, также проходят испытания. Моноклональные антитела (IgA) мурены к TNF в настоящее время проходят испытания на животных [Hinshaw et al., 1990; Bahrami et al., 1991]. Превентивное введение антител к TNF может повернуть вспять развитие симптомов шока.

В отличие от антител к эндотоксину эта форма лечения может применяться при ССВО, в случаях, которые не связаны с грамотрицательными бактериями, что станет превосходным средством, когда идентификация источника инфекции была невозможной. В настоящее время на животных и людях испытывается много новых препаратов, в том числе моноклональные антитела к таким медиаторам и факторам ССВО, как IL-1, фосфолипаза A2, адгезивные молекулы и контактные факторы. Эти данные представлены в табл. 9.

Таблица 9

Краткий перечень потенциальных средств лечения сепсиса

Подход	Точка приложения	Показание
Усиливающий бактериальную проницаемость белка Моноклональные антитела Монофосфорилипид-А	LPS * LPS рецептор LPS	Грамотрицательный сепсис
Растворимый IL-1 рецептор Антагонист рецептора IL-1 Моноклональные антитела Растворимый TNF-рецептор Анти-TNF	IL-1 IL-1 рецептор TNF-а TNF-а TNF-а	Грамотрицательный и грамположительный сепсис

*LPS – липосомы.

ЦИТОКИНЫ

К числу мощных медиаторов, участвующих в развитии ССВО и сепсиса, относится IL-1, его роль в патогенезе сепсиса еще изучается [Dinarello et al., 1988; Shalaby et al., 1989; Cotran, Pober, 1989; Jacobs, Tabor, 1990]. Этот цитокин выделяется макрофагами, активируемыми эндотоксином [Evans et al., 1989], и совместно с TNF вызывает клинику шока [Okusawa et al., 1988]. Рецепторы этих медиаторов могут быть блокированы эндогенными молекулами, что сейчас пытаются использовать для лечения сепсиса. Блокаторы эндогенных рецепторов в большом количестве производятся по технологии рекомбинированной ДНК. Метод апробируется при других иммунно-медиаторных нарушениях, в частности ревматоидном артрите. Продолжают разрабатываться блокаторы рецепторов TNF, фактора активации тромбоцитов, тромбоксана A2 и брадикинина [Bone R. C., 1991].

В терапии сепсиса имеются и другие специфические направления. Воспалительные медиаторы, такие как тромбоксан A2, высвобождаются посредством метаболизма арахидо-

новой кислоты через циклооксигеназный путь. Этот путь можно ингибировать ибупрофеном, эффективность которого сейчас изучается клинически.

Известно, что во время сепсиса изменяется уровень простагландинов, однако не ясно, является ли это неблагоприятным фактором. С помощью экзогенного применения простагландинов при сепсисе получены убедительные доказательства их полезной природы [Ibbotson, Wallace, 1989].

Нейтрофилы являются одними из самых важных реагирующих клеток при ССВО. После активации они подвергаются агрегации в различных тканях и выбрасывают «вредные» вещества в окружение ближайшего эндотелия. Существуют определенные препараты, которые могут блокировать активацию нейтрофилов. Проводится изучение на лабораторных животных возможности этих средств блокировать адгезию нейтрофилов веществами, которые имеются в нашем распоряжении. Повреждение свободными радикалами может быть снижено при использовании препаратов, обладающих способностью их связывания, что может применяться для уменьшения воспалительного ответа.

Предположительно, протеазы также активируются при повреждениях, вызванных ССВО. Известно большое количество ингибиторов протеаз, которые могут способствовать снижению повреждения в воспалительных тканях. Наконец, наряду со стремлением целенаправленно блокировать большое число причин повреждений при ССВО, необходимо учесть развитие коагулопатии. Антитромбин III, который снижает ответ системы свертывания, проверяется в клинических условиях в плане его эффективности при лечении сепсиса [Bone R. C., 1992]. Путем идентификации множества медиаторов, вовлеченных в патогенез системного воспалительного ответа, со временем можно будет создавать «коктейль» из антител, блокирующих рецепторы, что позволит уменьшить реакции, связанные с ССВО, и остановить неконтролируемый каскад активации медиаторов. По мнению Р. Боуна (1995), мы находимся еще в самом начале распутывания сложной проблемы, которая лежит в основе системного воспалительного ответа. Ясно, что ее нужно тщательно изучать. Несмотря на то что эффекты многих медиаторов уже известны, но остаются еще другие медиаторы, которые даже не идентифицированы. Мы не знаем взаимодействия среди этих медиаторов, которые представляют собой очень тонкие неуловимые реакции на уровне сыворотки и тканей и в значительной мере определяют исход при ССВО. Наша неспособность предвидеть течение воспалительного ответа в клинических ситуациях обходится дорого. Недостаточность клинических испытаний обуславливает низкую эффективность лечения, поэтому необходимо активно изучать новые подходы в лечении сепсиса. Не следует недооценивать значение антибиотикотерапии при сепсисе, особенно у больных с грамотрицательной флорой. Антибиотики могут применяться изолированно или в комбинации. Комбинированная терапия клинически эффективнее, так как имеет широкий спектр активности, при этом используется феномен синергизма, снижается вероятность развития резистентности. Применение антимикробных средств будет оставаться важным компонентом лечения сепсиса и системного воспалительного ответа до тех пор, пока не будет найдено идеального лечения ССВО. В недалеком будущем посредством клинических и экспериментальных исследований будут открыты новые многообещающие перспективы в этом направлении.

При инфузионно-трансфузионной терапии у больных акушерским сепсисом И. Б. Манухин и соавт. (2000) используют изоволемическую гемодилюцию (гематокрит 0,32 – 0,35) при одновременном контроле за показателями КОС. В комплексе инфузионной терапии соотношение коллоидов и кристаллоидов составляло в первые 6 дней 2: 1, в последующие 6 дней 1: 1, затем 1: 1,5. Для ликвидации острой гипопроотеинемии и гипоальбуминемии применяют растворы плазмы, протеина и альбумина.

Кроме того, для повышения коллоидного осмотического давления (КОД) используются растворы полиглюкина, реополиглюкина, гемодеза и желатиноля. Из кристаллоидных

растворов применяются 10 % раствор глюкозы с инсулином и калием, лактосол, раствор Рингера, 4 % раствор гидрокарбоната натрия. В зависимости от конкретных нарушений концентрации электролитов в этих растворах для коррекции добавляли рассчитанное количество недостающих катионов и анионов.

Средний объем вводимой жидкости за сутки в первую неделю составляет 3250 мл, в течение второй недели – 2150 мл, в последующем – от 800 до 1600 мл. При развитии у больных септического шока инфузионную терапию проводят под контролем центрального венозного давления и минутного диуреза в режиме управляемой гемодилюции. Соотношение коллоидов и кристаллоидов составляет 2,5: 1 в связи с низким исходным значением КОД.

В комплекс лечения всех больных входят дигитализация, гепаринотерапия, антипиретики, антиагреганты (курантил, копламин), ингибиторы ферментов (гордокс), салуретики, витамины, преднизолон, допамин, налоксон (наркан), парентеральное питание.

По данным И. Б. Манухина и соавт. (2000), комплексная интенсивная терапия больных акушерским сепсисом позволила значительно снизить материнскую смертность от этих осложнений. Из 48 больных сепсисом умерла одна – от прогрессирующей полиорганной недостаточности на фоне сепсиса после кесарева сечения.

Профилактика акушерского сепсиса должна складываться из своевременной госпитализации беременных, входящих в группы риска, устранения патофизиологических нарушений, обусловленных акушерской ситуацией и экстрагенитальной патологией до оперативного вмешательства, правильного выполнения кесарева сечения с минимальной кровопотерей и ушиванием матки двухрядными непрерывными швами синтетическими нитями. В послеоперационном периоде необходима адекватная комплексная интенсивная терапия с учетом индивидуальных клинико-лабораторных показателей [Манухин И. Б. и др., 2000].

Е. И. Новиков (1998) на основании своих исследований считает, что для лечения больных с острыми метроэндометритами, сальпингоофоритами, пельвиоперитонитами высокоэффективным является сочетание антибиотиков – аминогликозидов (*гентамицина, гарамицина, сизомицина, бруломицина, нетромицина* по 120 – 160 мг/сут., или *канамицина* по 1 – 2 г/сут.) с цефалоспоридами (*кефзол, кефлин, цефамизин, цефалексин, клафоран* по 2 – 4 г/сут.). Положительным клиническим эффектом при лечении острых воспалительных заболеваний матки и придатков (ОВЗМП) обладает схема лечения *клиндамицином* по 600 – 1200 мг/сут. с аминогликозидами. Также положительный результат получен при лечении острых аднекситов сочетанием аминогликозидов и синтетических пенициллинов (*азлоциллин* 4 – 8 г/сут., *карбенициллин* 4 – 8 г/сут., *ампициллин* 4 – 8 г/сут.) и *трихопола*.

Лечение больных гинекологическими септическими заболеваниями необходимо проводить под контролем гемореологических параметров, среди которых наиболее важными, по мнению Е. И. Новикова (1998), являются вязкость цельной крови, вязкость плазмы, агрегация эритроцитов и тромбоцитов.

Строго дифференцированного подхода при лечении септических воспалительных заболеваний матки и придатков требует инфузионно-трансфузионная терапия, которая основывается не только на расчете баланса жидкости в организме, но и учитывает характер гемореологических расстройств. При синдроме повышенной вязкости крови в инфузионно-трансфузионном лечении должны преобладать кристаллоидные и низкомолекулярные декстрановые плазмозаменители, при синдроме пониженной вязкости – альбумин, препараты и компоненты крови.

Эффективным способом лечения тяжелых форм ОВЗМП, акушерского и гинекологического сепсиса является комплексное применение метода регионарной интраартериальной инфузии лекарственных препаратов в сочетании с ранней целенаправленной антибактериальной терапией, с дифференцированной инфузионно-трансфузионной терапией, лейко-

трансфузиями, лечебным плазмоферезом антигипоксантами, ГБО. Использование данного комплекса позволило снизить летальность у больных с сепсисом с 21,6 до 6,7 % [Новиков Е. И., 1998].

Рациональными средствами прямого, опосредованного и сочетанного действия для коррекции гемореологических расстройств у пациенток с акушерско-гинекологическим сепсисом являются лейкотрансфузии, дифференцированная инфузионно-трансфузионная терапия, антигипоксическое лечение, региональная и общая антибактериальная терапия.

Метод интраартериальной регионарной перфузии септических очагов противопоказан при стадии ДВС-синдрома, характеризующейся коагулопатией потребления с развитием общего фибринолиза. При перитоните, абсцессе малого таза, пиосальпинксе, пиовариуме, остром параметрите в стадии абсцедирования, перфорации матки, кровотечении при септическом аборте он используется дополнительно после операционного удаления источника нагноения или кровотечения.

Лечебный плазмоферез, применяемый с целью дезинтоксикации при почечно-печеночной недостаточности, противопоказан при сердечно-сосудистой недостаточности и гемореологических расстройствах по типу синдрома пониженной вязкости крови. ГБО и антигипоксанты показаны при гипоксии и дыхательной недостаточности. Лейкотрансфузии показаны при наличии у больных сепсисом иммунодефицита клеточного звена иммунитета [Новиков Е. И., 1998].

РАЦИОНАЛЬНАЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ СЕПСИСА

А. Л. Костюченко и соавт. (2000) полагают, что возможными вариантами программы антибактериальной химиотерапии (АХТ) при послеоперационном сепсисе могут быть, по крайней мере, три основные схемы.

Трехкомпонентная схема включает б-лактамы (лучше защищенный *клавулатом* или *сульбактамом*); *аминогликозид* и химиотерапевтические средства (ХТС) (*метронидазол*, *клиндамицин*), особенно для случаев перитонеального, гестационного сепсисов. При использовании такого сочетания антибактериальных ХТС следует помнить об их полной или частичной инактивации при одновременном введении: обязательно не допускать смешивания, необходимо использовать различные шприцы или инфузоры и обязательно вводить их в разное время. Указанные обстоятельства создают определенные трудности для персонала, выполняющего такое назначение.

Двухкомпонентная схема эмпирической АХТ для лечения больных сепсисом обычно включает цефалоспорины III генерации и аминогликозид. Она может быть использована в тех случаях, когда с самого начала бактериальный компонент инфекции исключается, а микробная ассоциация, входящая в него, скорее всего, определяется сочетанной грамположительной и грамотрицательной микрофлорой. Химиотерапевтические средства (ХТС) первого выбора в таком случае могут быть *цефтриаксон* и *амикацин* или *нетромицин*. В связи с особенностями фармакокинетики аминогликозидов, для антибактериального действия которых существенное значение имеет максимальная концентрация антибиотика в крови, суточная доза препарата может вводиться 1 раз в день. В комбинации с цефтриаксоном либо с цефоперазоном это позволяет выполнить все требования, предъявляемые к антибиотикам.

Предпочтение должно отдаваться оригинальным препаратам, например *роцефину* и *амикину*, при двухкомпонентной схеме.

Комбинация *цефтриаксон* + *амикацин* наиболее эффективна при абдоминальных формах сепсиса (перитонеальном и билиарном).

Альтернативой цефтриаксону может быть *цефоперазон* в разовой дозе 2 – 4 г 2 раза в день. Очевидно, что *цефобид* следует считать препаратом выбора не только при лечении больных с печеночной недостаточностью, которым его можно назначать без риска проявления нефротоксичности. Именно *цефобид* может быть предпочтительным препаратом для АХТ больных сепсисом при отчетливой нефропатии со значительным снижением фильтрационной функции почек. Имеется возможность также перехода от внутривенного введения цефобида к внутримышечному.

Однокомпонентная схема АХТ может быть основана на применении карбапенемов — *меропенема* и *имипенема (целастина)*, которые широко апробированы в клинической практике; цефалоспоринов IV генерации — *цефпиром*а и особенно *цефепим*а. Возможно включение в эту группу фторхинолонов III генерации (*грепафлоксацин*, *левафлоксацин*, *тровафлоксацин*).

По мнению А. Л. Костюченко и соавт. (2000), основное правило в наиболее трудной ситуации для выбора программы АХТ может быть сформулировано следующим образом: если, несмотря на предшествующую традиционную АХТ, клиническая картина послеоперационного сепсиса характеризуется выраженной эндогенной интоксикацией и выраженным системным ответом организма больного на воспаление (что позволяет ее относить к тяжелому сепсису), следует сразу начинать с самых мощных по широте спектра действия и устойчивости к β -лактамазам антибактериальной ХТС – с карбапенемов или цефалоспоринов IV генерации.

Основные показания к применению карбапенемов (*тиенама* и *меронема*) сходны: высокоинвазивная интраабдоминальная инфекция при наличии санации очага перитонита, гестационный сепсис, реже тяжелый гинекологический метроэндометрит, уросепсис, тяжелые раневые инфекции кожи и мягких тканей. Различия между этими препаратами малозначимы в условиях интенсивной терапии. Например, разовую дозу *тиенама* 0,5 – 1 г для взрослого вводят в/в в виде инфузии в течение 20 – 60 мин, тогда как такая же доза *меронема* может быть введена микроболюсно в течение 5 мин. Однако разработка внутримышечной формы тиенама позволяет его применять последовательно или в виде ступенчатой схемы: в катаболической фазе сепсиса – внутривенно, с переходом к анаболической фазе сепсиса – внутримышечное введение 2 – 3 раза/сут. Таким образом, применение карбапенемов у пациентов в критическом состоянии как в виде стартового антибактериального ХТС, так и для продолжительной АХТ обоснованно.

Появление в распоряжении клиницистов цефалоспоринов IV поколения позволило найти еще одно решение в рациональной терапии послеоперационного сепсиса с использованием однокомпонентной схемы АХТ. Доказано, что *цефепим (максипин- и цефпиромакетена)* имеет хорошо сбалансированный антимикробный спектр.

При сравнительном изучении эффективности эмпирического назначения *максипина* (2 г 2 раза в день) и *цефтазидима* (2 г 3 раза в день) при лечении больных с септициемией показана равная эффективность.

В сравнительных исследованиях установлено, что комбинация препаратов *максипин + метронидазол* по эффективности может быть сравнима с *тиенамом* при лечении осложненной интраабдоминальной инфекции.

ИММУНОТЕРАПИЯ И ИММУНОКОРРЕКЦИЯ ПРИ СЕПСИСЕ

Иммунокоррекция позволяет осуществить нейтрализацию бактериального возбудителя, лиминацию бактериальных токсинов, модуляцию воспалительного ответа и предотвращение гемодинамических нарушений.

Использование препаратов иммуноглобулинов при бактериальном сепсисе в нашей стране было начато работами В. Г. Бочоришвили в середине 1980-х гг. В табл. 10 приведены препараты иммуноглобулинов для внутривенного введения по А. Л. Костюченко и соавт. (2000).

В Институте акушерства и гинекологии РАМН им. Д. О. Отта накоплен определенный опыт применения отечественного *ронколейкина* в комплексной терапии эндометритов после кесарева сечения [Зазерская И. Е., Рябцева И. Т., 1997].

Таблица 10

Препараты иммуноглобулинов человека для внутривенного введения

Препарат	Режим введения
Пентаглобин	5 мл/кг 3 дня, скорость инфузии 28 мл/ч
Октагам	0,5 г/10 мл/кг, скорость инфузии 0,75—3,0 мл/мин
Сандоглобулин	0,4—1,0 г/кг 2—4 дня
Биавен В. И.	0,5—1,0 г/кг 2—3 дня
Иммуноглобулин	0,3—0,4 мл/кг 3—5 дней
Иммуноглобулин нормальный человека для внутривенного введения (Нижегородское ЗАО «ИмБио»)	0,1 г/кг = 75—100 мл/сут. 4—5 дней
Ронколейкин/Интерлейкин-2 человека рекомбинантный дрожжевой	0,5—2,0 млн МЕ в/в капельно в течение 4—6 ч 2—3 дня

Нами [Абрамченко В. В., 1999] применялся внутривенно – глобулин (*сандоглобулин*) при профилактике и лечении гнойно-септических осложнений после операции кесарева сечения. Сандоглобулин вводят внутривенно, капельно. Содержимое одного флакона (1 г лиофилизированного сухого вещества для инфузий) растворяют в 0,9 % растворе натрия хлорида или 5 % растворе глюкозы. Необходимо избегать встряхивания флакона, так как это приводит к пенообразованию, пользоваться надо только прозрачным раствором. После приготовления раствора незамедлительно начинают его вливание. Начальная скорость введения препарата составляет приблизительно 10 – 20 кап./мин. При отсутствии побочных эффектов в течение первых 15 мин скорость вливания постепенно увеличивается до 40 – 50 кап./мин. Побочных явлений при введении сандоглобулина не выявлено.

При применении же ронколейкина у двух рожениц были отмечены аллергические реакции в виде озноба, что явилось основанием для прекращения введения препарата. Применение сандоглобулина позволяет снизить частоту гнойно-септических заболеваний в 2,1 раза.

СЕПТИЧЕСКИЙ ШОК

При бактериемии (особенно вызванной грамотрицательными микроорганизмами), сопровождающейся недостаточным кровоснабжением тканей, возможен септический шок, который характеризуется острой циркуляторной недостаточностью, как правило, с гипотензией. В результате развиваются множественные поражения органов; наиболее часто наблюдаются респираторный дистресс-синдром взрослых и острая почечная недостаточность.

ЛЕЧЕНИЕ

Общая летальность септического шока 25 – 90 %. Неблагоприятный исход часто объясняется поздним началом лечения. Если лактоацедемия легкая или средняя, прогноз благоприятный, однако, когда развивается тяжелый лактоацидоз с декомпенсированным метаболическим ацидозом, шок становится нередко необратимым, несмотря на лечение.

Конец ознакомительного фрагмента.

Текст предоставлен ООО «ЛитРес».

Прочитайте эту книгу целиком, [купив полную легальную версию](#) на ЛитРес.

Безопасно оплатить книгу можно банковской картой Visa, MasterCard, Maestro, со счета мобильного телефона, с платежного терминала, в салоне МТС или Связной, через PayPal, WebMoney, Яндекс.Деньги, QIWI Кошелек, бонусными картами или другим удобным Вам способом.