



ХИРУРГИЧЕСКИЙ СЕПСИС





СЕПСИС

Инфекция – феномен, характеризующийся местным воспалительным ответом на присутствие микроорганизмов

Сепсис – осложнение инфекционного процесса, характеризующееся системным воспалением

Аристотель в IV веке н.э.

Сепсис (от греч. Σήψις: состояние гниения или распада)

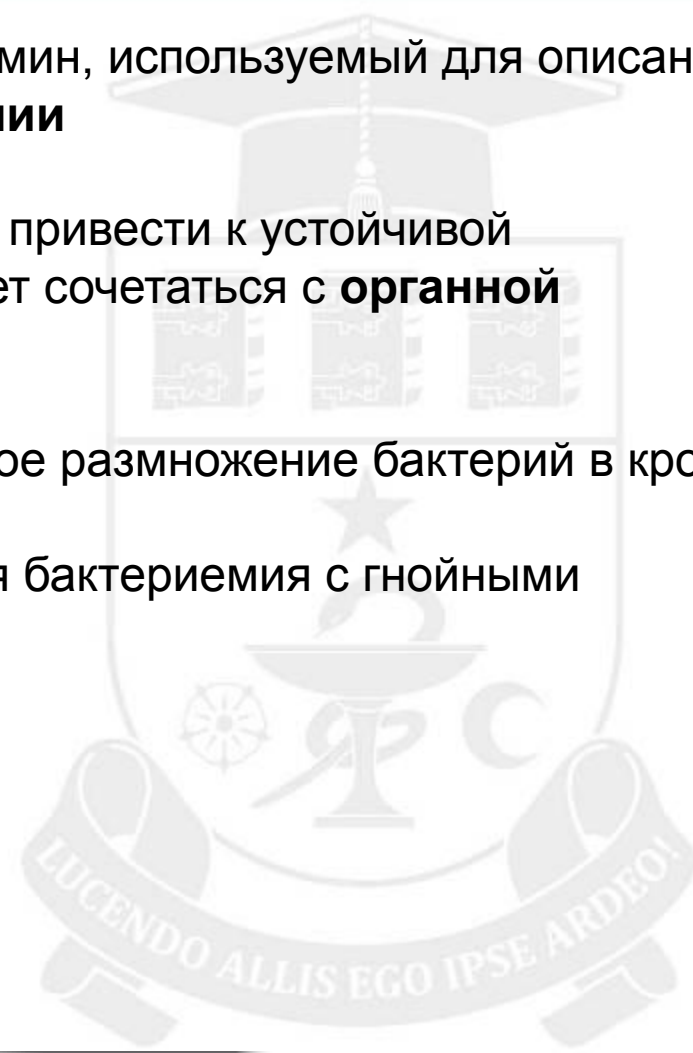
Сепсис – инфекция, сопровождающаяся острой воспалительной реакцией системного характера, обусловленной выделением в кровотоки большого числа эндогенных медиаторов воспаления

Клинически сепсис проявляется всегда одинаково, хотя вызывающие его микроорганизмы различны



ТЕРМИНОЛОГИЯ

- Сепсис – это клинической термин, используемый для описания симптоматической **бактериемии**
- **Стойкая бактериемия** может привести к устойчивой лихорадочной реакции и может сочетаться с **органной дисфункцией**
- **Септицемия** означает активное размножение бактерий в крови
- **Септикопиемия** – постоянная бактериемия с гнойными метастазами в ткани и органы





ТЕРМИНОЛОГИЯ

- Слово «сепсис» является источником недоразумений, поскольку оно используется в различных клинических ситуациях
- Термин сепсис **не является** синонимом для любой инфекции, а должен быть использован лишь для обозначения системного процесса





КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ И КЛАССИФИКАЦИЯ

Подгруппа сепсиса

Определение

Синдром системного воспалительного ответа	Наличие двух или более критериев: - Температура $> 38^{\circ}\text{C}$ или $< 36^{\circ}\text{C}$ - ЧСС > 90 уд/мин <i>Systemic inflammatory response syndrome (SIRS)</i> - ЧДД > 20 дых/мин - Число лейкоцитов крови > 12.000 или $< 4.000/ \text{мм}^3$
--	--

Сепсис Синдром системного воспалительного ответа (SIRS) при наличии подтвержденного очага инфекции

Тяжелый сепсис Сепсис, сочетающийся с органной дисфункцией

Септический шок Сепсис с гипотонией, не поддающейся коррекции адекватной инфузионной терапией, с признаками гипоперфузии тканей и органной дисфункции

American Society Of Critical Care Medicine, 1992



ТЕРМИНОЛОГИЯ

Синдром полиорганной недостаточности (дисфункции) *Multiple Organ Dysfunction Syndrome (MODS)*

Имеется, когда SIRS сочетается с органной дисфункцией





ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ / ЛЕТАЛЬНОСТЬ

- Сепсис представляет серьезную проблему для современной медицины
- Ежегодно развиваются более 300 случаев на 100.000 населения со смертностью, превышающей 30%
- Наибольшая летальность (50-80%) – у больных с септическим шоком
- Дисфункция лишь одного органа сопровождается летальностью в 20%, с ростом летальности на 20% на каждый следующий не функционирующий орган
- Ежегодно в мире регистрируются 18 млн случаев тяжелого сепсиса
- Ежедневно 1.400 больных умирают от сепсиса



СЕПСИС В США

Более 750.000 случаев тяжелого сепсиса отмечаются ежегодно в США, что делает заболеваемость им выше, чем раком молочной железы, СПИДом, или инфарктом миокарда

Категория	Число случаев	Летальность (%)	Число смертей ежегодно
Сепсис	400.000	15	60.000
Тяжелый сепсис	300.000	20	60.000
Септический шок	200.000	45	90.000

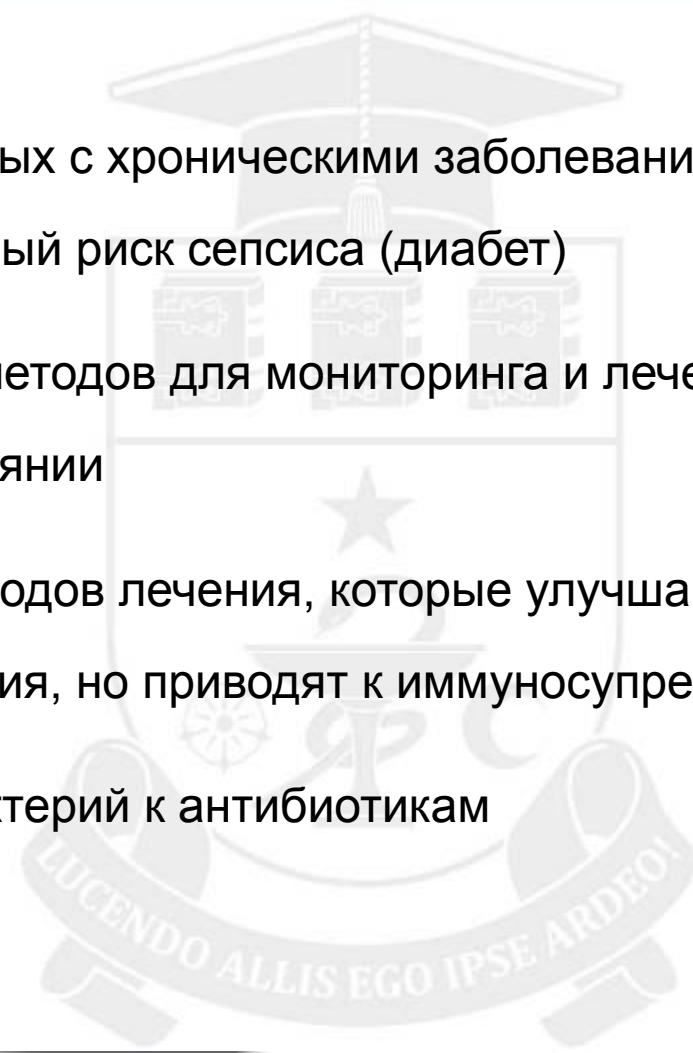
В США почти \$ 17 млрд расходуется каждый год на лечение пациентов с сепсисом

Wenzel RP. Treating sepsis. N Engl J Med, 2002; 347(13): 966-967.



УВЕЛИЧЕНИЕ ЧАСТОТЫ СЕПСИСА

- Старение населения
- Лучшая выживаемость больных с хроническими заболеваниями, представляющими повышенный риск сепсиса (диабет)
- Использование инвазивных методов для мониторинга и лечения больных в критическом состоянии
- Растущее использование методов лечения, которые улучшают прогноз основного заболевания, но приводят к иммуносупрессии
- Увеличение устойчивости бактерий к антибиотикам

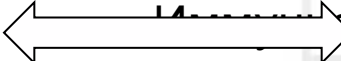




ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Сложный патогенез сепсиса

Результат взаимодействия между микроорганизмами и/или их продуктами и факторами ответа больного (цитокинов и других медиаторов)

Бактерии / Токсины  Иммунная система

Высвобождаемые цитокины включают:

- **Фактор некроза опухоли** (*tumour necrosis factor-alpha, TNF-alpha*)
- **Интерлейкины** (в особенности *IL1*, но также и *IL2, IL6*)
- **Фактор активирующий тромбоциты** (*platelet activating factor, PAF*)



НОРМАЛЬНАЯ РЕАКЦИЯ – СЕПСИС

Начальное повреждение тканей



Местный воспалительный ответ – высвобождение цитокинов (мобилизация макрофагов и нейтрофилов, активация эндотелия, системы комплемента и свертывающей системы крови)

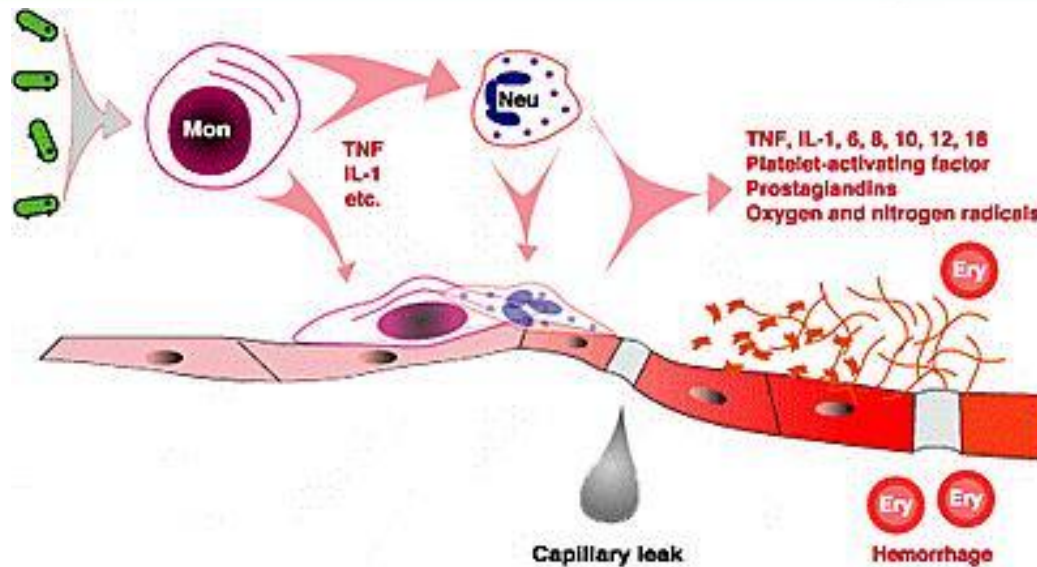


Если инфекция **тяжелая или персистирующая**, локализованная реакция может распространиться чрезмерно в системный кровоток, приводя к **сепсису**





СЕПТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ



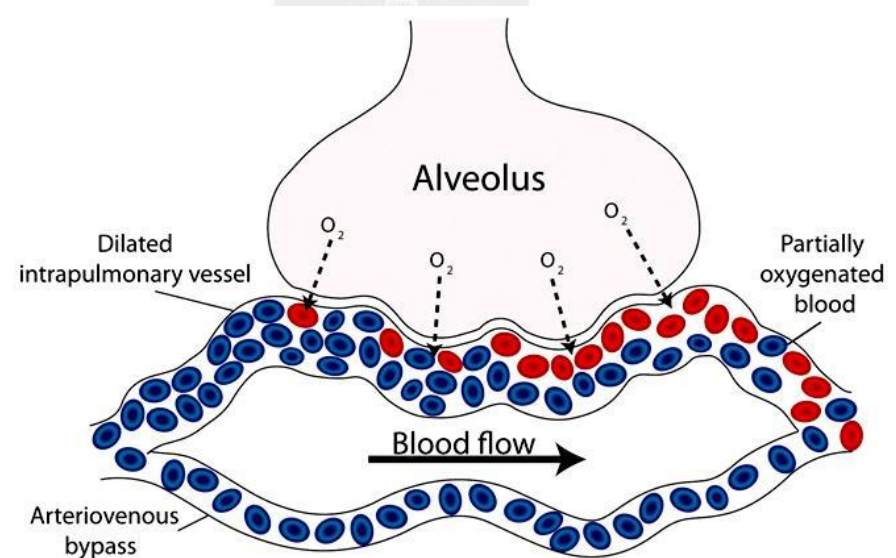
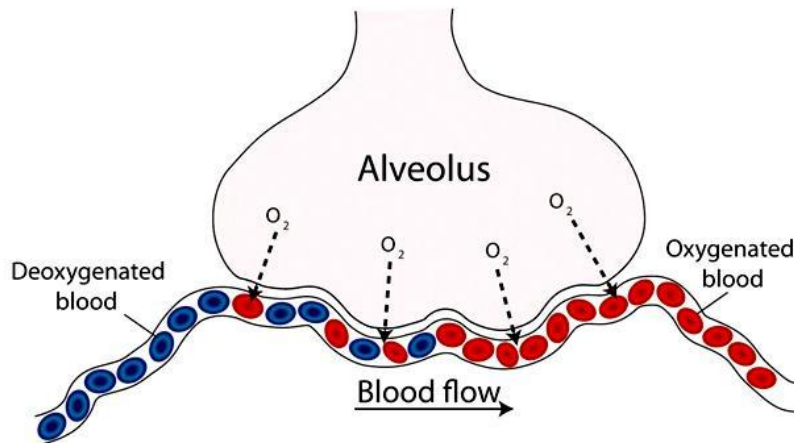
Цитокины вызывают каскад **системных эффектов**:

- Адгезию нейтрофил-эндотелий и повреждение эндотелия
- Повышенную проницаемость капилляров
- Коагулопатию с капиллярными кровотечениями и микротромбами
- Гипоксию и ишемию тканей
- Гемодинамические нарушения и шок



ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ (MODS)

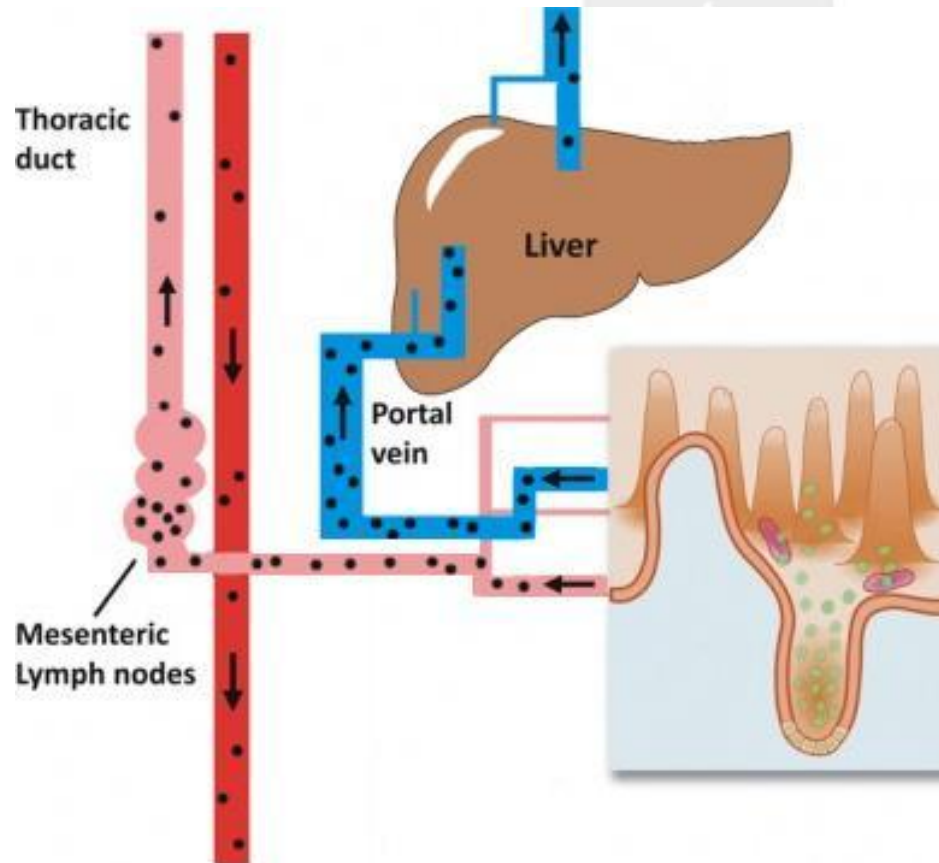
- Прекращение доставки кислорода к тканям – **шунтирование** капиллярного кровотока (дистрибутивный дефект)





ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ (MODS)

- Нарушение барьерной функции кишечника – **транслокация** кишечных бактерий и эндотоксинов в портальную и системную циркуляцию





КАСКАД РАЗВИТИЯ СЕПСИСА





КЛАССИФИКАЦИЯ

В зависимости от вида бактериального агента:

Большинство случаев сепсиса вызваны *нозокомиальными* грамотрицательными палочками или грамположительными кокками

- Грамположительный
 - Грамотрицательный
-
- Сепсис, вызванный *Staphylococcus*
 - Сепсис, вызванный *Streptococcus*
 - Сепсис, вызванный *E. Coli*
 - Сепсис, вызванный *Klebsiella*
 - Анаэробный сепсис (*Bacteroides fragilis*)
 - *Candida* или другие грибковые инфекции
 - Вирусы

} Редко



КЛАССИФИКАЦИЯ

Источник инфекции может быть **приобретенным** или **эндогенным** (собственная кишечная флора)

В зависимости от локализации первичного очага:

- Абдоминальный сепсис (9-14%)
 - Сепсис мягких тканей
 - Легочной сепсис (40-44%)
 - Урологический сепсис (уросепсис) (9-18%)
 - Гинекологический сепсис
 - Сепсис крови (эндокардит, центральный венозный катетер)
 - Неонатальный сепсис
- «Хирургический» сепсис



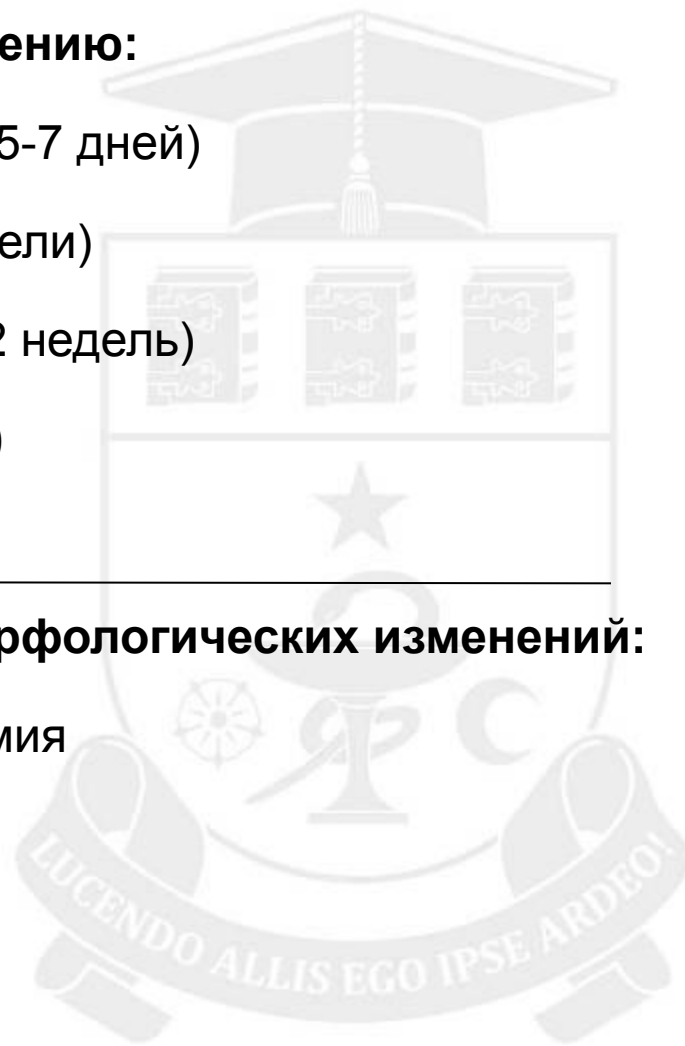
КЛАССИФИКАЦИЯ

По клиническому течению:

- Молниеносная форма (5-7 дней)
- Острый сепсис (2-4 недели)
- Подострый сепсис (6-12 недель)
- Хронический сепсис (?)

В зависимости от морфологических изменений:

- Бактериемия / септицемия
- Септикопиемия





КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

- (1) Классические симптомы хирургической инфекции
- (2) Критерии *SIRS*
- (3) Признаки полиорганной недостаточности

служат основой клинической диагностики сепсиса

Полиорганная недостаточность (*MODS*):

- Низкий сердечный выброс и гипотония
- Необходимость в искусственной вентиляции легких, *ARDS*
- Вдвое повышенный уровень *AST* и *ALT*
- Олигурия < 30 мл/час, уровень креатинина $> 0,18$ ммоль/л
- Тромбоцитопения $< 100.000/ \text{мм}^3$
- Динамическая кишечная непроходимость и кровотечения из стрессовых язв
- Нарушения сознания



КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ



Петехиальная сыпь на коже может являться клиническим проявлением васкулита (то есть бактеремии)



ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА

- Сахарный диабет
- Системная красная волчанка
- Алкоголизм
- Принимающие стероиды

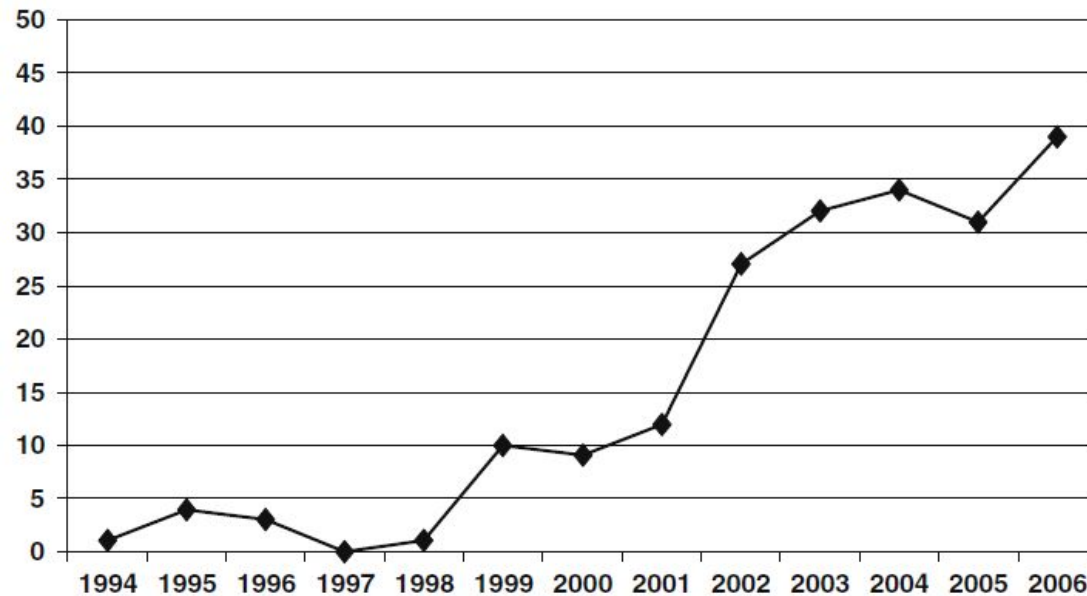


Fig. 3.1 Publications on the genetics of sepsis by year

Генетические факторы



ДИАГНОЗ – ВЫЯВЛЕНИЕ ОЧАГА ИНФЕКЦИИ

- Хирургически – первичный гнойный очаг
 - Местные клинические симптомы
-
- **Если отсутствуют:**
 - Рентгенография легких
 - УЗИ, КТ или ЯМР
 - ЭКГ и ферменты сердца (при наличии необъяснимой лихорадки, лейкоцитоза и гипотонии)
 - Торакоцентез
 - Лапароцентез





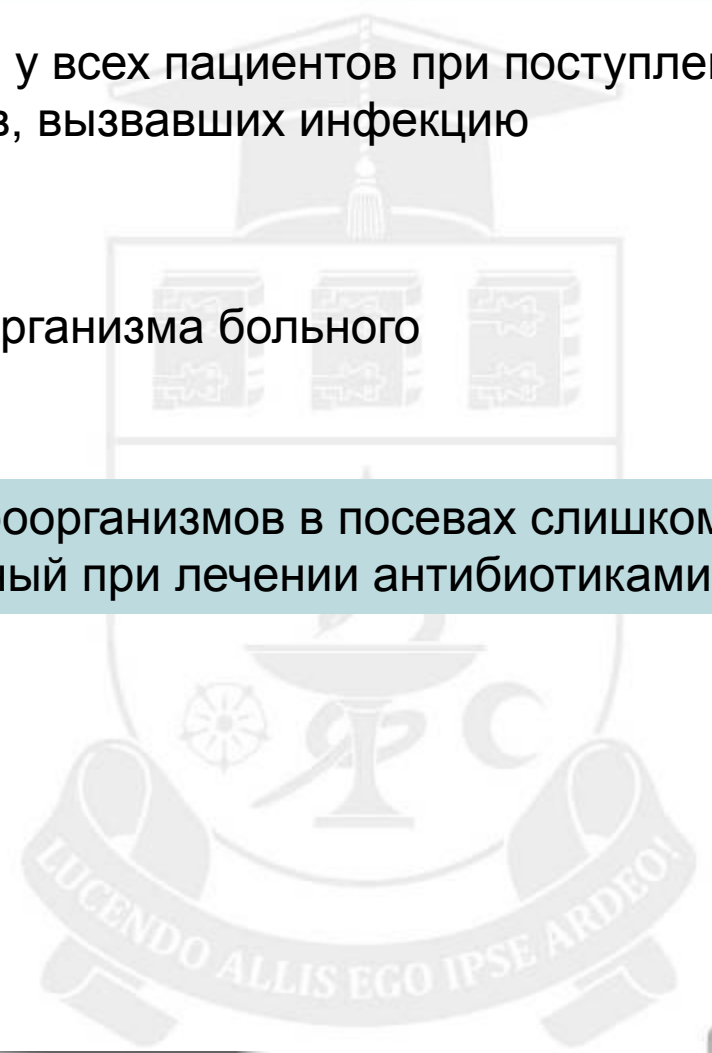
ДИАГНОЗ – ПОСЕВ КРОВИ

Следует произвести посев крови у всех пациентов при поступлении для выявления микроорганизмов, вызвавших инфекцию

Посев мочи

Посев других жидкостей (сред) организма больного

Часто рост патогенных микроорганизмов в посевах слишком медленный или не возможный при лечении антибиотиками





ДИАГНОЗ – БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ

Лейкоцитоз со сдвигом формулы влево – не специфично

- Цитокины (IL-1, IL-6, TNF)
- С-реактивный белок
- Прокальцитонин

Не специфичны

Диагностика сепсиса основывается на клинических данных



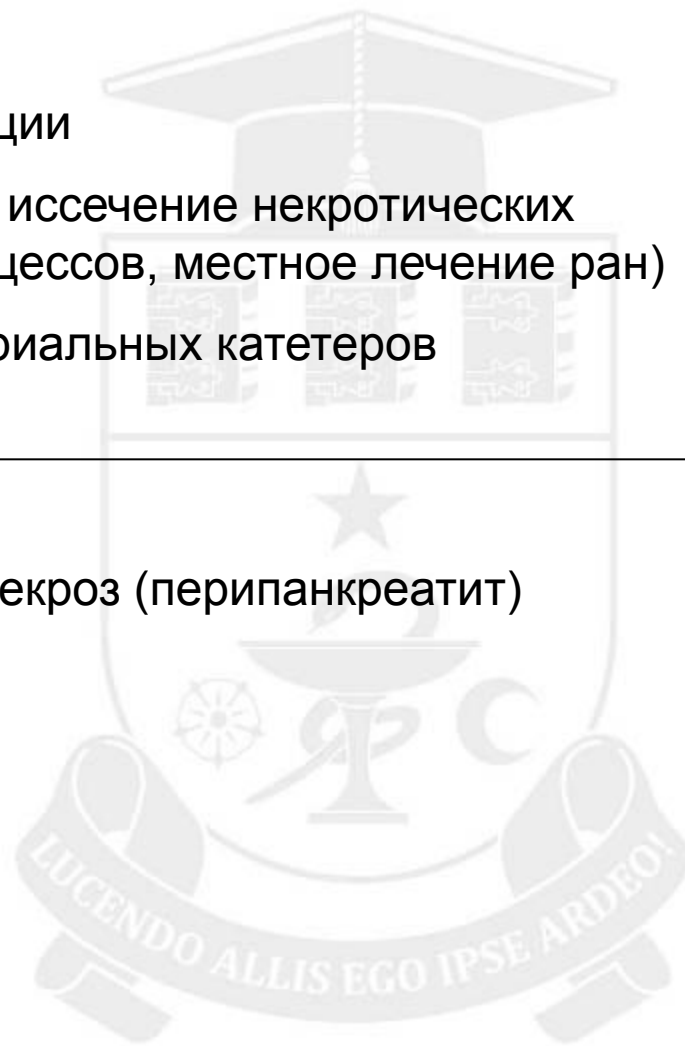
ЛЕЧЕНИЕ

Местное – очаг инфекции:

- Санация источника инфекции
(хирургическая обработка и иссечение некротических тканей, дренирование абсцессов, местное лечение ран)
- Удаление венозных / артериальных катетеров

Исключение:

- Инфицированный панкреонекроз (перипанкреатит)



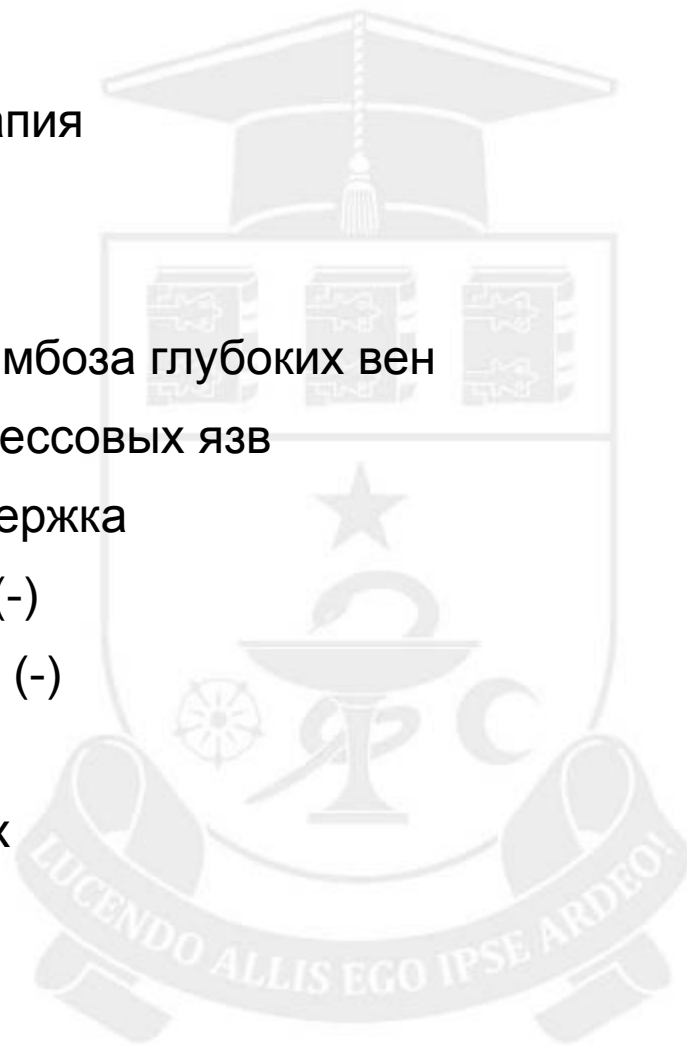


ЛЕЧЕНИЕ

Общее:

- Инфузионная терапия
- Вазопрессоры
- Гемотрансфузия
- Профилактика тромбоза глубоких вен
- Профилактика стрессовых язв
- Питательная поддержка
- Кортикостероиды (-)
- Иммуноглобулины (-)

- Вентиляция легких
- Диализ





АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Антибиотики широкого спектра действия (изменения по результатам посева)

Исследования показали, что каждый час задержки в назначении необходимой антибиотикотерапии увеличивает летальность на 7%

КОНЦЕПЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ СЕПСИСА ВРЕМЯ ИМЕЕТ РЕШАЮЩЕЕ ЗНАЧЕНИЕ – ТАКЖЕ КАК...

Травма – «золотой час»

Инфаркт миокарда – «время это ткань»

Неврология – «время это мозг»

Сепсис – ...



СЕПСИС – ВРЕМЯ ЭТО ФУНКЦИЯ ОРГАНОВ!





АНАЭРОБНАЯ ИНФЕКЦИЯ





АНАЭРОБНАЯ ИНФЕКЦИЯ

Анаэробная инфекция – это острая токсическая раневая инфекция, вызванная анаэробными микроорганизмами с преимущественным поражением мышечной, жировой и соединительной ткани

- Клостридиальная инфекция
- Неклостридиальная инфекция
- Столбняк (tetanus)



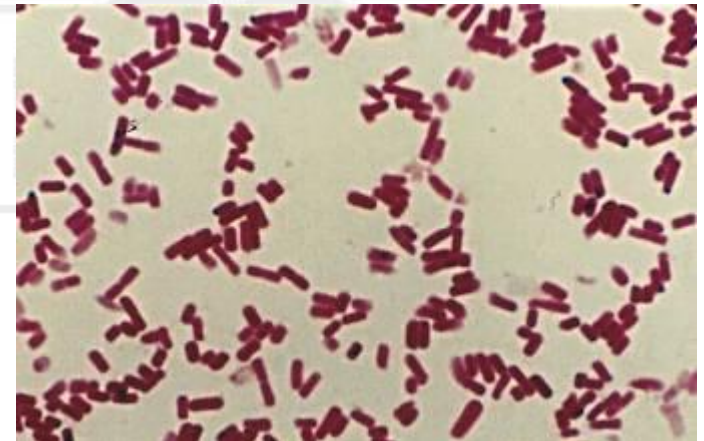


АНАЭРОБНАЯ КЛОСТРИДИАЛЬНАЯ ИНФЕКЦИЯ

Газовая гангрена и анаэробный мионекроз (миозит)

Анаэробные, грам-положительные, спорообразующие бациллы

- *Clostridium perfringens* (50-85%)
- *Clostridium septicum* (10-30%)
- *Clostridium oedematiens* (5-10%)
- *Clostridium sporogenes*
- *Clostridium hystoliticum*



- Находятся в почве и пыли, а также в ЖКТ человека
- Устойчивы к тепловым и химическим воздействиям
- Являются обязательными анаэробами



АНАЭРОБНАЯ КЛОСТРИДИАЛЬНАЯ ИНФЕКЦИЯ

Cl. perfringens производит около 20 экзотоксинов

Альфа токсин – летальный, некротизирующий, гемолитический, кардиотоксический

Бета токсин – летальный, некротизирующий

- Некроз ткани
- Гемолиз или тромбоз
- Супрессия миокарда и шок

- Образование газа (ферментация глюкозы)

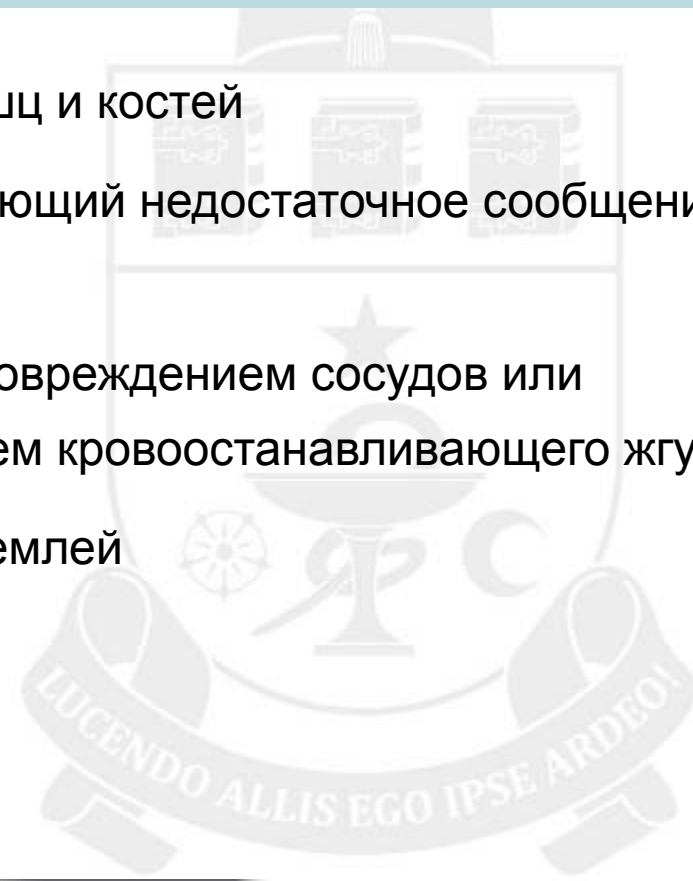




УСЛОВИЯ РАЗВИТИЯ ИНФЕКЦИИ

Для развития газовой гангрены более важны местные характеристики раны, чем степень инфицирования клостридиями

- Массивное повреждение мышц и костей
- Глубокий раневой канал, имеющий недостаточное сообщение с внешней средой
- Ишемия тканей, вызванная повреждением сосудов или продолжительным наложением кровоостанавливающего жгута
- Сильное загрязнение раны землей





ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Инкубационный период <24 часов

Местно:

Быстрое размножение микроорганизмов
Выработка большого количества экзотоксина



Массивное разрушение тканей
Отек ведет к ишемии
Тромбоз сосудов

Создание анаэробных условий

Газ распространяется вдоль фасциальных пространств
Быстрое распространение инфекции

Системно:

Тяжелый гемолиз
Шок
Почечная недостаточность





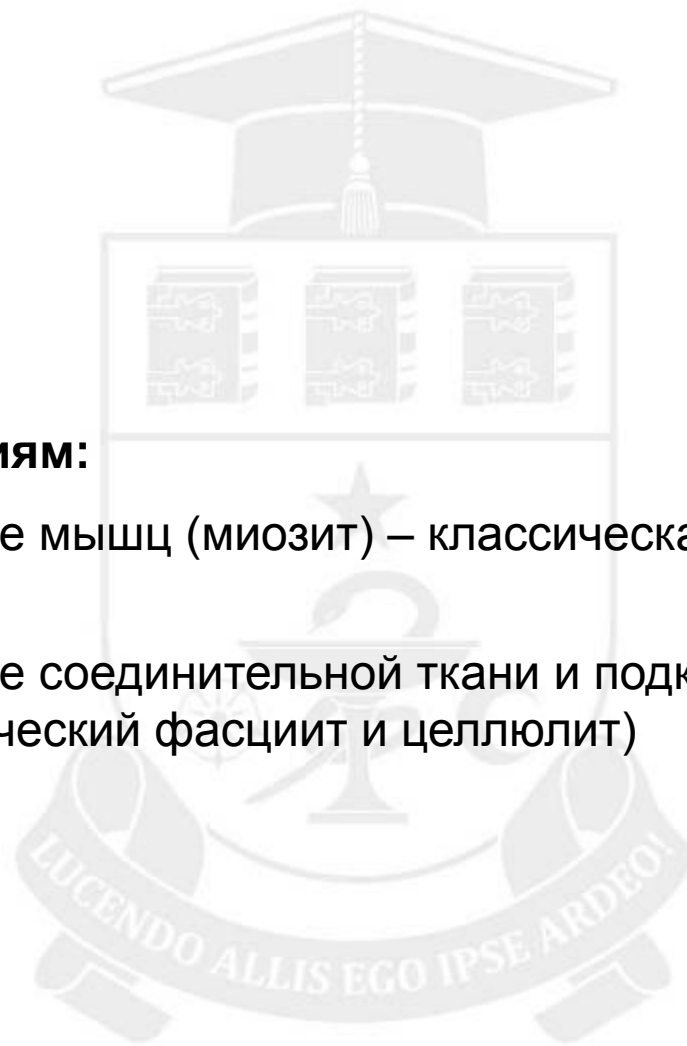
КЛАССИФИКАЦИЯ

По происхождению:

- Посттравматическая (60%)
- Послеоперационная
- Спонтанная

По клиническим проявлениям:

- Преимущественное поражение мышц (миозит) – классическая форма
- Преимущественное поражение соединительной ткани и подкожной жировой клетчатки – (некротический фасциит и целлюлит)
- Смешанная форма





МЕСТНЫЕ И ОБЩИЕ СИМПТОМЫ

- Внезапная сильная боль
- Ощущение сдавления конечности
- Цианотичная кожа
- Геморрагические буллы на коже
- Выраженный отек всей области
- Симптом Мельникова
- Крепитация
- Тимпанит с «металлическим» акцентом
- Мышцы – вид «вареного мяса»
- Симптом «пробки шампанского»
- Тахикардия
- Гипотония, почечная недостаточность и энцефалопатия





МЫШЦЫ ВЫГЛЯДЯТ КАК «ВАРЕНОЕ МЯСО»





МЕСТНЫЕ СИМПТОМЫ



Copyright by Engelbert Schröpfer, Stephan Rauthe and Thomas Meyer



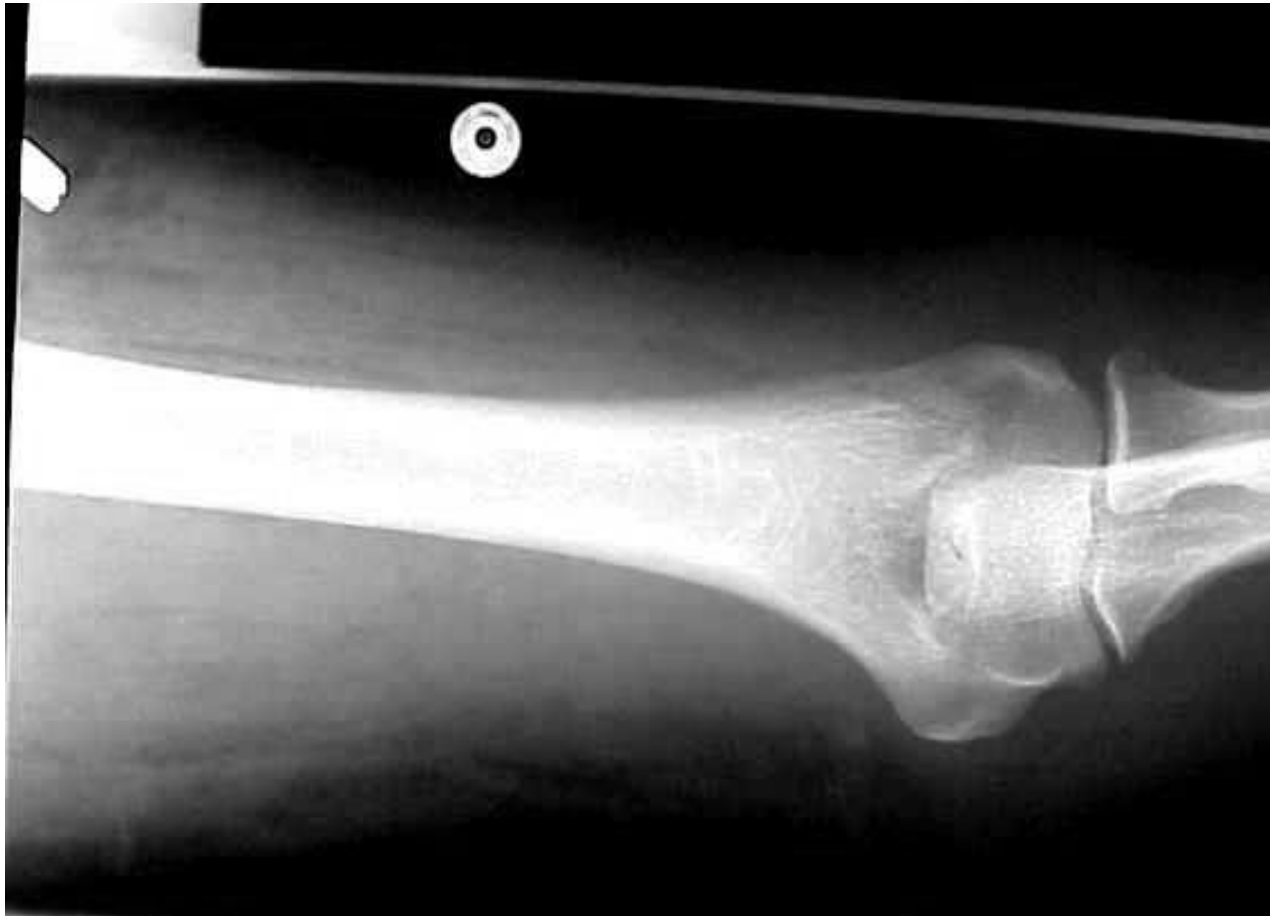
МЕСТНЫЕ СИМПТОМЫ



Газовая гангрена плеча



РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

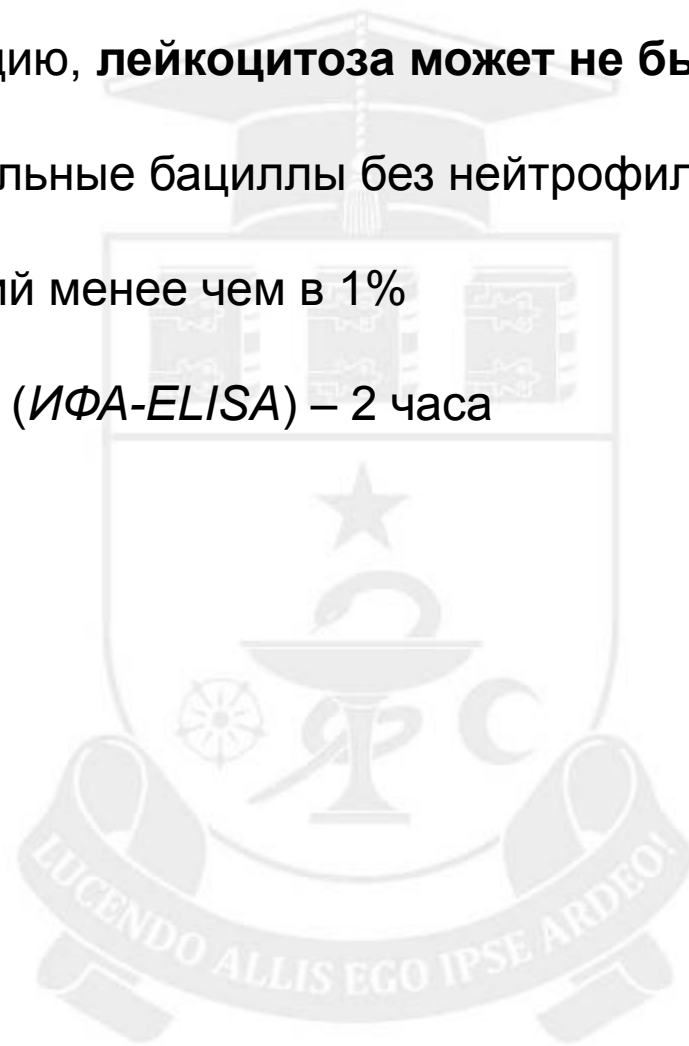


Прослойки газа в мягких тканях – симптом Краузе



ДИАГНОЗ

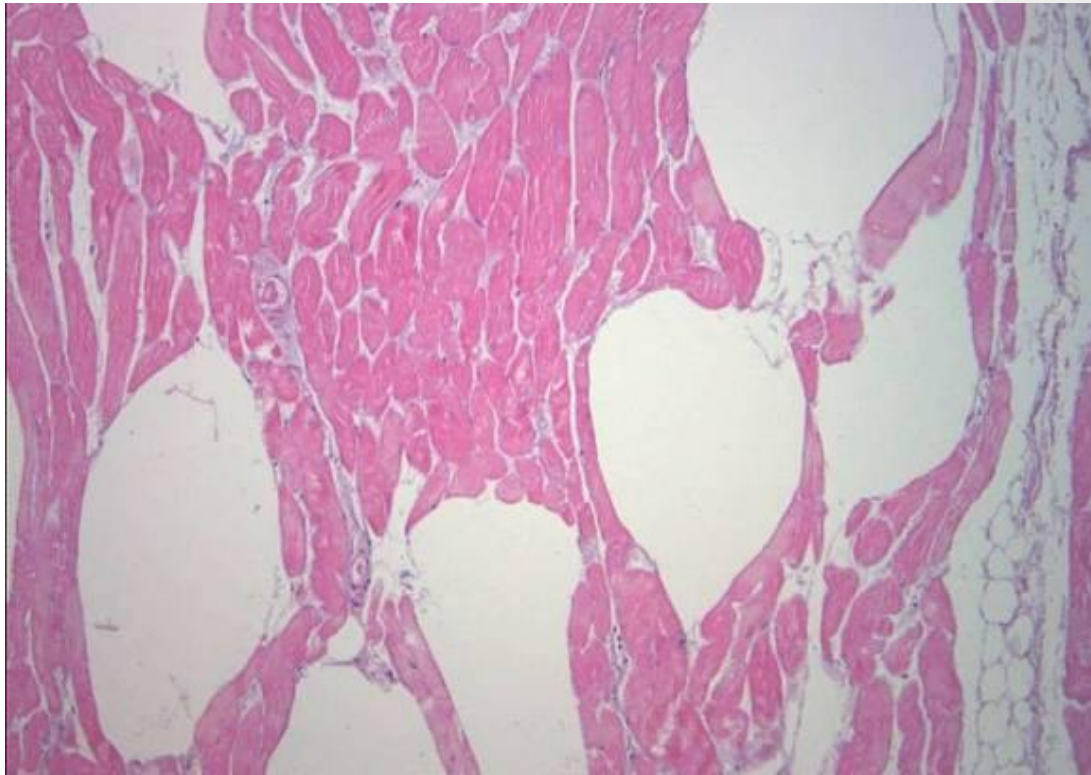
- Несмотря на тяжелую инфекцию, **лейкоцитоза может не быть**
- Микроскопия – грамположительные бациллы без нейтрофилов
- Посев крови – рост клостридий менее чем в 1%
- Иммуноферментный анализа (*ИФА-ELISA*) – 2 часа



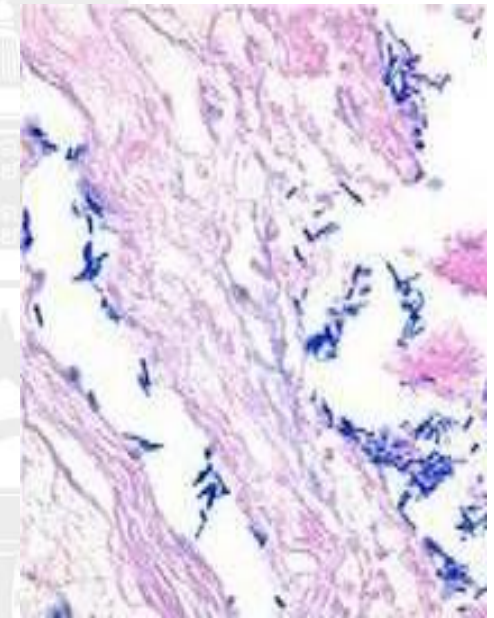


МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ НАХОДКИ

Распространенный мионекроз, разрушение соединительных тканей, отсутствие нейтрофилов



ГЭ, 100 ×



Мионекроз, большие грам-положительные бактерии без нейтрофилов



ЛЕЧЕНИЕ

Сочетание агрессивного хирургического лечения и эффективной антибактериальной терапии является определяющим фактором для успешного лечения газовой гангрены

- Высоко эффективные антибиотики (сочетание клиндамицина и метронидазола)
- Антигангренозная сыворотка
- Интенсивная терапия
- Гипербарическая оксигенация





ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Лечение:

- Продольные «лампасные» разрезы на конечности (фасциотомия)
- Ежедневная хирургическая обработка раны (иссечение некротизированных и визуально нежизнеспособных тканей)
- Ампутация конечности может быть необходима для спасения жизни
- Вовлечение передней брюшной стенки требует удаления мышц живота

Предотвращение:

- Ранняя хирургическая обработка раны
- Следует избегать ушивания раздавленных ран, содержащих нежизнеспособные мышцы, загрязненных землей и полученных при открытых переломах



АНАЭРОБНАЯ НЕКЛОСТРИДИАЛЬНАЯ ИНФЕКЦИЯ



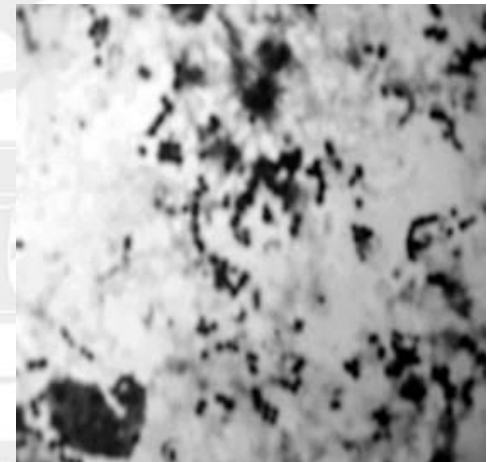
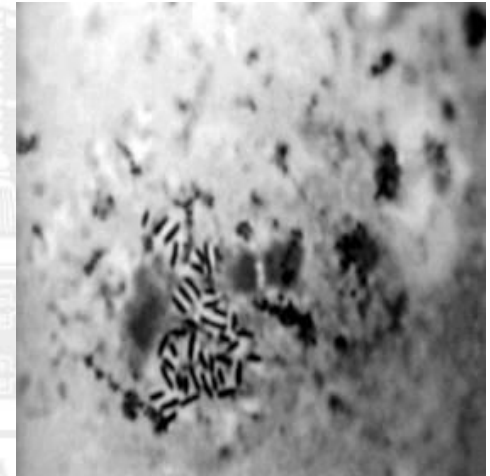


АНАЭРОБНАЯ НЕКЛОСТРИДИАЛЬНАЯ ИНФЕКЦИЯ

Лечение осложняется 2 факторами:

- Повышенная устойчивость бактерий к антимикробным препаратам
- Полимикробный синергетический характер инфекции

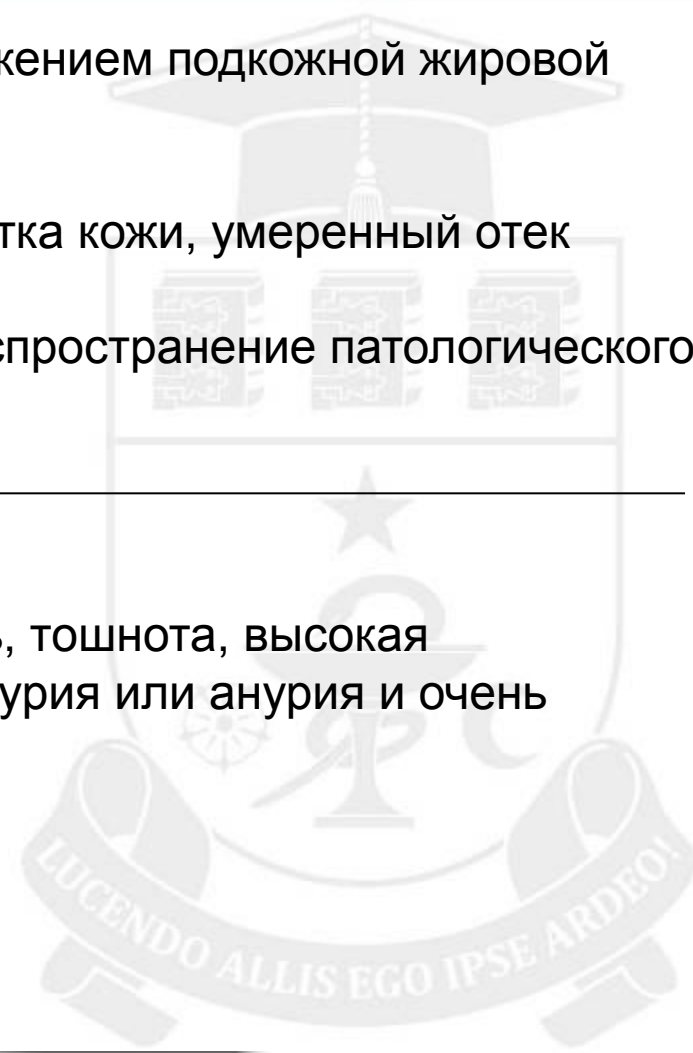
-
- *Peptococcus*
 - *Peptostreptococcus*
 - *Eubacterium*
 - *Fusobacterium*
 - *Bacteroides*
 - *Bacteroides fragiles*
 - *Micrococcus*





КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

- Флегмона с массивным поражением подкожной жировой клетчатки
 - Гиперемия пораженного участка кожи, умеренный отек
 - Быстрое и прогрессивное распространение патологического процесса
-
- Общие проявления: слабость, тошнота, высокая температура, гипотония, олигурия или анурия и очень высокий лейкоцитоз





МЕСТНЫЕ СИМПТОМЫ (ФЛЕГМОНА ФУРЬЕ)

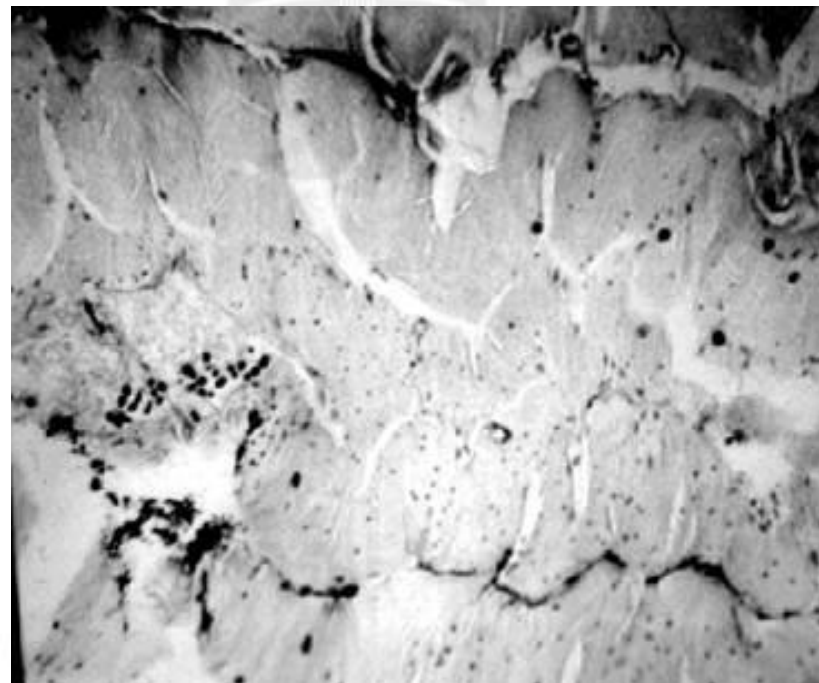
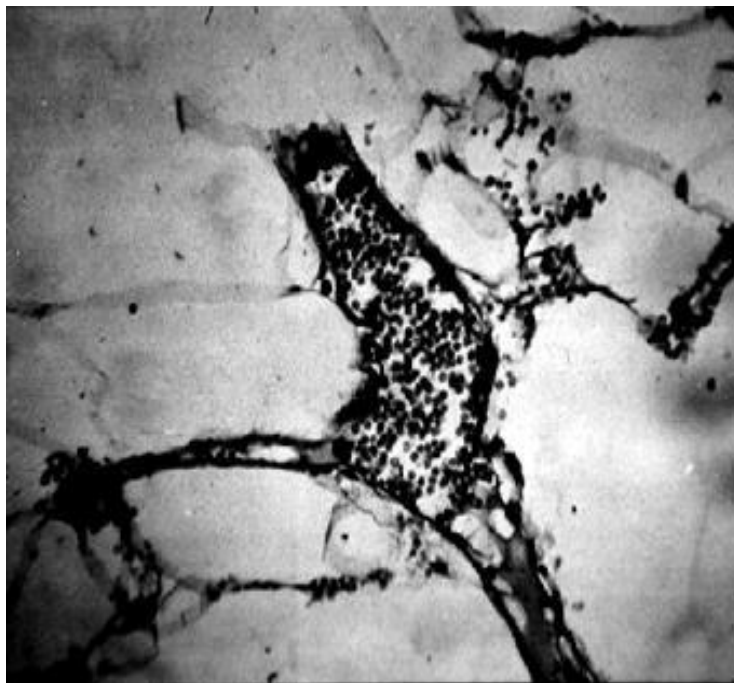


LUCENDO ALLIS EGO IPSE ARDEO!



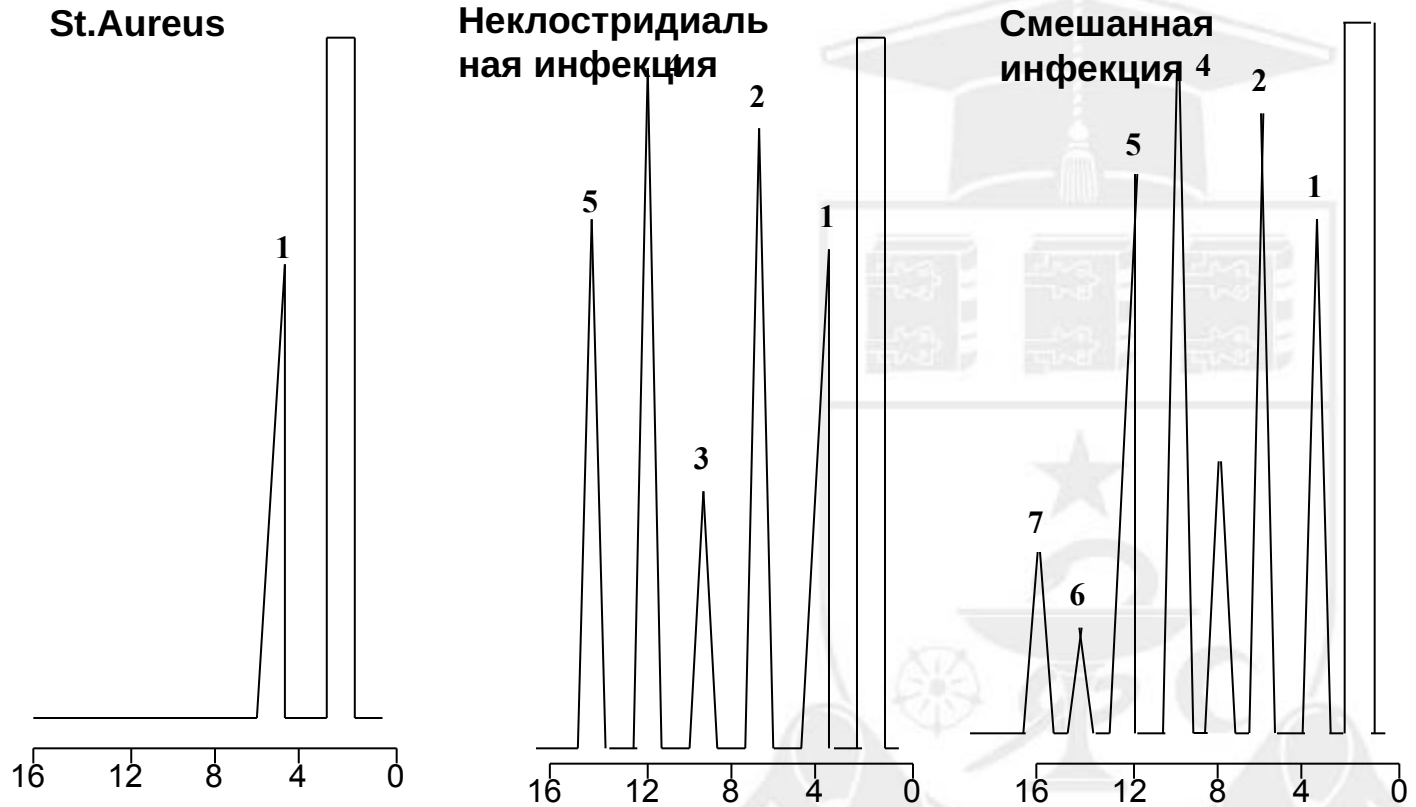
ДИАГНОЗ

- Микроскопия – тип микроорганизмов
- Посевы – анаэробные условия для инкубации в течение 48 часов





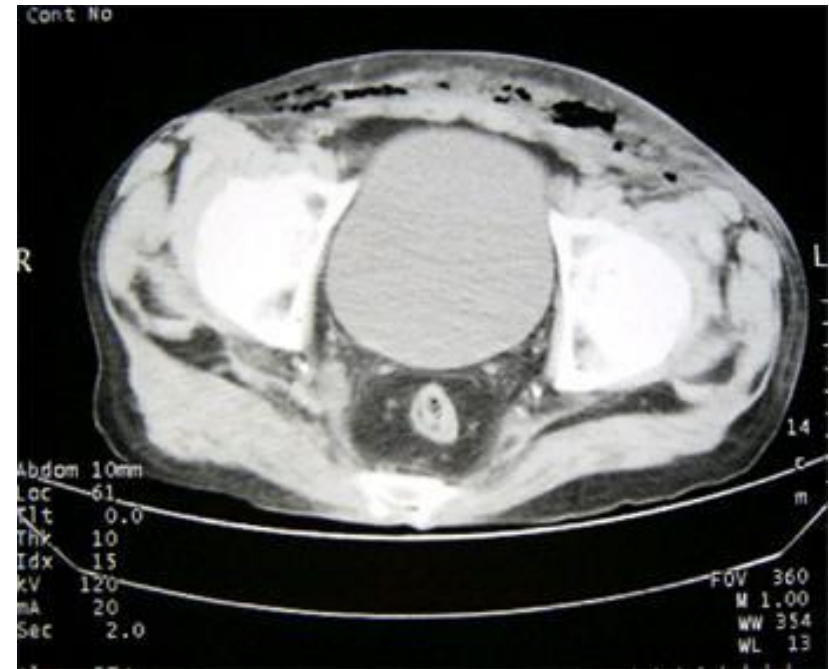
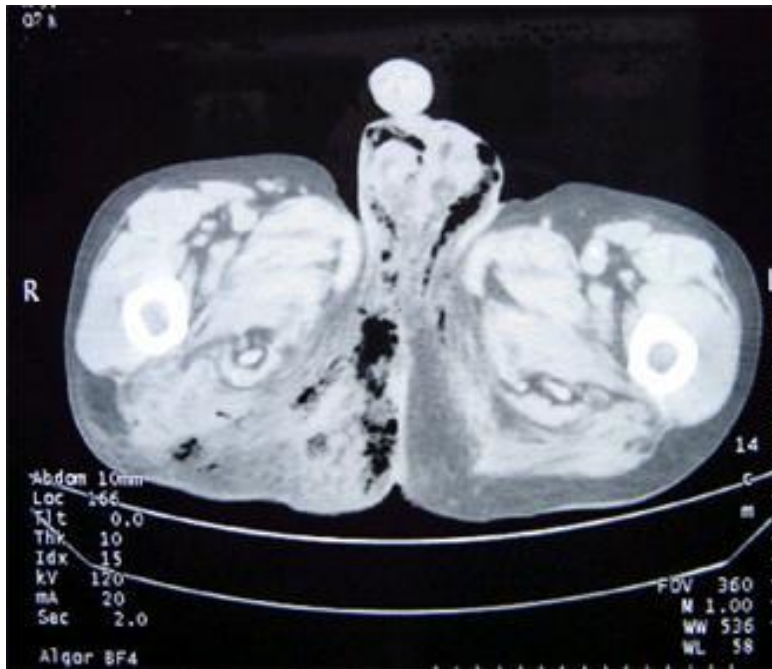
ГАЗО-ЖИДКОСТНАЯ ХРОМАТОГРАФИЯ



1 – acetic; 2 – propionic; 3 – izobutiric; 4 – butiric; 5 – izovalerianic; 6 – valerianic; 7 – izocapronic



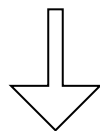
КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ





ЛЕЧЕНИЕ

Среда раны должна быть изменена с анаэробной на аэробную, чтобы предотвратить рост и ограничить распространение бактерий



- Иссечение некротических тканей, широкое дренирование гнойных скоплений, улучшение кровообращения и усиление оксигенации тканей
- Гипербарическая оксигенация
- Антимикробная терапия (метронидазол, карбапенемы, хлорамфеникол)



НЕПОЛНАЯ ХИРУРГИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА





ХИРУРГИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА



Неправильно



Правильно





ДАЛЬНЕЙШЕЕ МЕСТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ





ЗАКРЫТИЕ РАНЫ





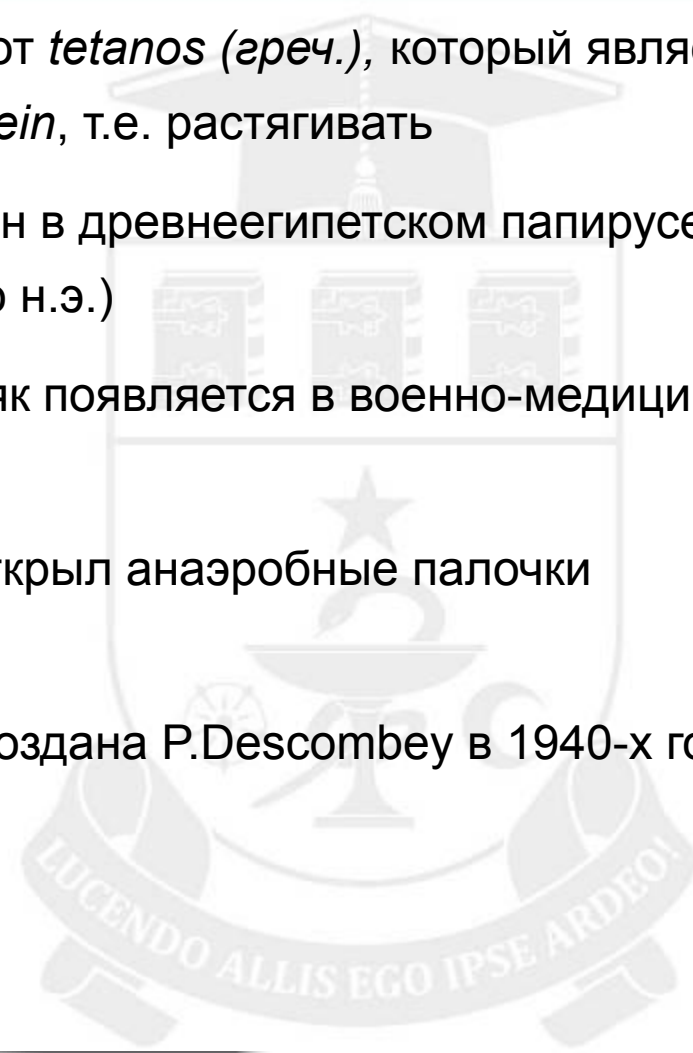
СТОЛЬНЯК





СТОЛБНЯК (*TETANUS*)

- Слово «*tetanus*» происходит от *tetanos* (греч.), который является производным от термина *teinein*, т.е. растягивать
- Столбняк впервые был описан в древнеегипетском папирусе Эдвина Смита (около 3000 до н.э.)
- На протяжении веков столбняк появляется в военно-медицинских источниках
- В 1884 году Arthur Nicolaier открыл анаэробные палочки *Clostridium tetani*
- Столбнячная вакцина была создана P.Descombeu в 1940-х годах

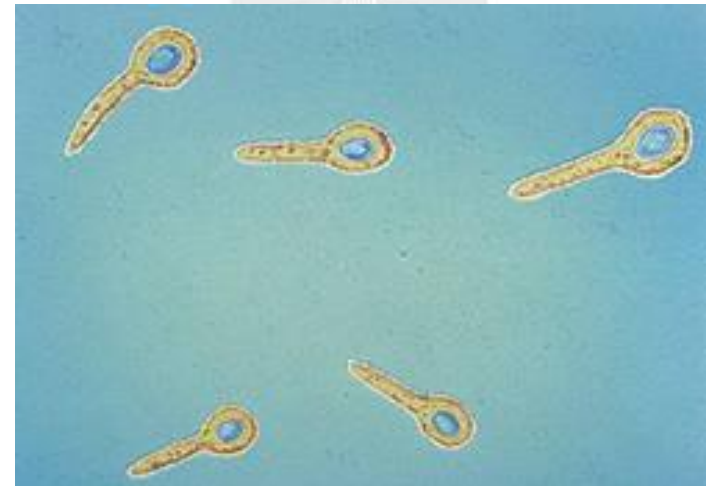




ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

C. tetani, спорообразующими, анаэробными, грам+ бациллами
В почве, пыли, одежде, коже и ЖКТ человека
Споры очень устойчивы

Электронная
микрофотография
спор *Clostridium tetani*



2 токсина:

Тетанолизин (не патогенный)

Тетаноспазмин (обуславливает клинические проявления)



ПРИЧИНЫ

Источником инфекции обычно является рана, которая часто незначительна (металлические осколки, шипы)



- Инфицированные рваные или колотые раны (69%)
- Инфицированные трофические язвы (20%)
- Заражение при внутривенном введении наркотиков (3%)
- Новорожденные (1%)
- Не установленные причины (7%)

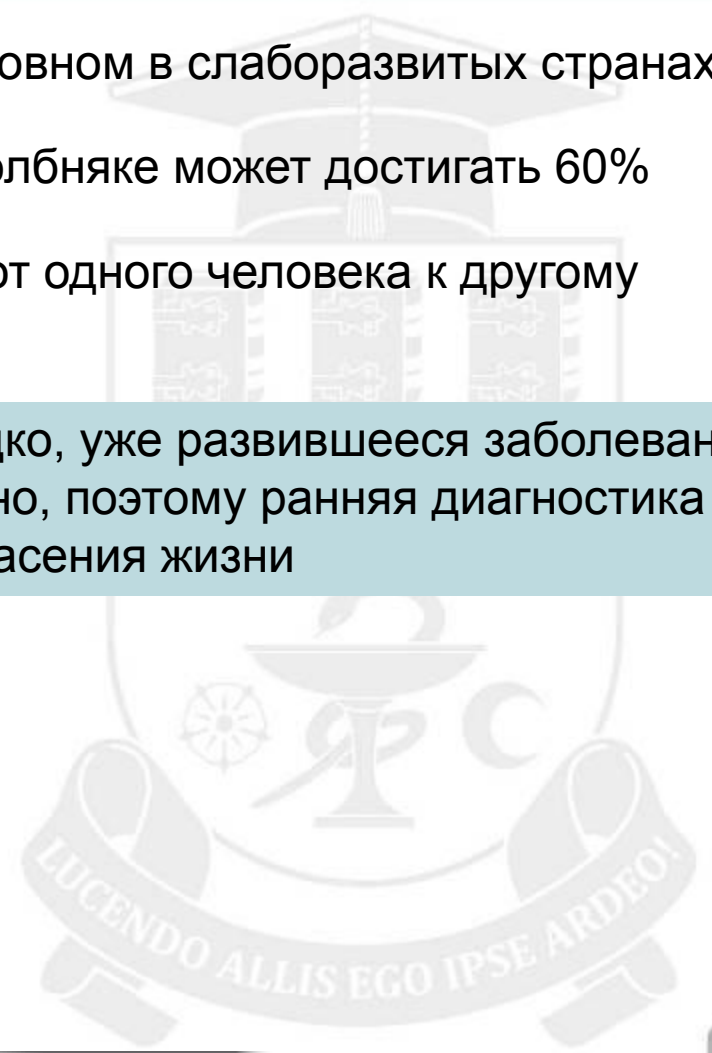
Статистика США



ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И ЛЕТАЛЬНОСТЬ

- До 1 млн случаев в год, в основном в слаборазвитых странах
- Летальность при тяжелом столбняке может достигать 60%
- Заболевание не передается от одного человека к другому

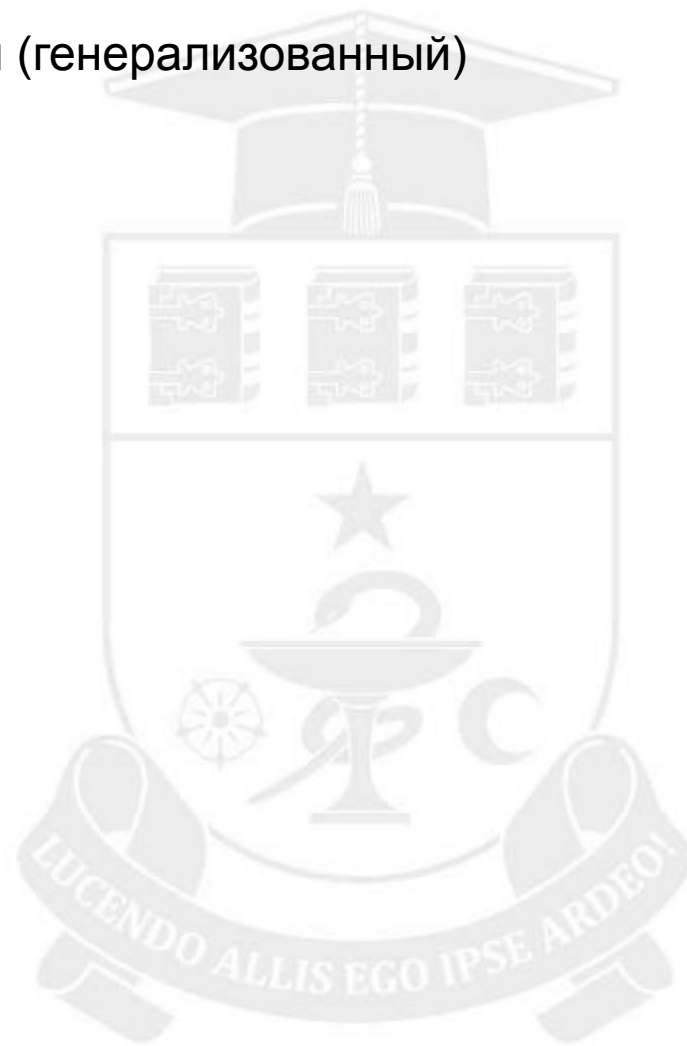
Хотя столбняк возникает редко, уже развившееся заболевание не может быть ликвидировано, поэтому ранняя диагностика и лечение необходимы для спасения жизни





КЛАССИФИКАЦИЯ

1. Распространенный (генерализованный)
2. Местный
3. Мозговой
4. Неонатальный





НЕОНАТАЛЬНЫЙ СТОЛБНЯК

- Основная причина смерти новорожденных в слаборазвитых странах
- Инфекция развивается при инфицировании пуповины при антисанитарных родах
- Отсутствие иммунизации матери
- Летальность превышает 90%





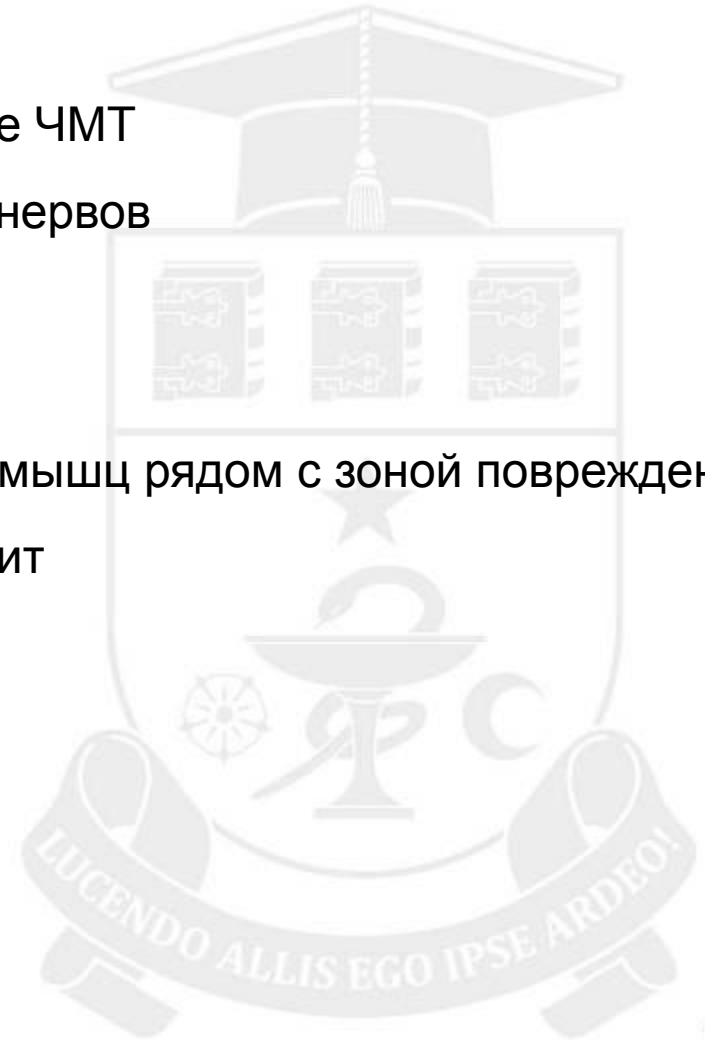
МОЗГОВОЙ И МЕСТНЫЙ СТОЛБНЯК

Мозговой столбняк:

- Редко, происходит вследствие ЧМТ
- Параличи черепно-мозговых нервов

Местный столбняк:

- Стойкая ригидность в группе мышц рядом с зоной повреждения
- Поражения ЦНС не происходит
- Очень низкая летальность





РАСПРОСТРАНЕННЫЙ (ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫЙ) СТОЛБНЯК

- **Тризм** – невозможность открыть рот вследствие спазма жевательной (*masseter*) мышцы
- **Дисфагия**
- **Risus sardonicus** – т.наз. презрительная улыбка столбняка





РАСПРОСТРАНЕННЫЙ СТОЛБНЯК

- Тонические судороги приводят к **опистотонусу**
- Во время этих приступов пациенты чувствуют сильную боль
- Спазмы могут вызвать переломы, разрывы сухожилий и острую дыхательную недостаточность





РАСПРОСТРАНЕННЫЙ СТОЛБНЯК



Солдат умирает от столбняка
Картина Charles Bell в Royal College of Surgeons, Эдинбурга



КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ДИАГНОЗ

- У больных с лишь частичной иммунизацией
- Симптомы – через 8 дней после заражения (от 3 дней до 3 недель)
- Первые признаки – головная боль и тризм
- Боль в горле и дисфагия (ранний признак)
- Температура тела – нормальная
- Тяжелый столбняк проявляется опистотонусом, периодами апноэ в результате спазма межреберных мышц и диафрагмы

Данные лабораторных и инструментальных методов исследования не имеют диагностической значимости



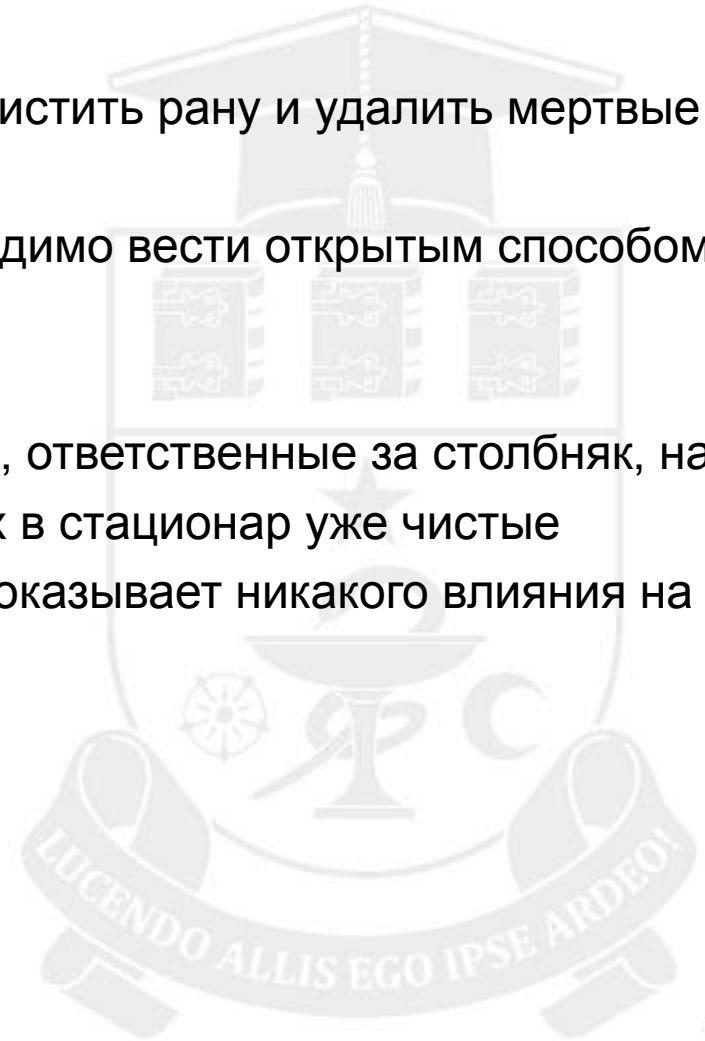
ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Предотвращение:

- Всегда следует тщательно очистить рану и удалить мертвые или нежизнеспособные ткани
- Подозрительную рану необходимо вести открытым способом

Лечение:

- В большинстве случаев раны, ответственные за столбняк, на момент поступления больных в стационар уже чистые
- Хирургическая обработка не оказывает никакого влияния на эволюцию столбняка





КОНСЕРВАТИВНАЯ ТЕРАПИЯ

- Пассивная иммунизация человеческим столбнячным иммуноглобулин сокращает длительность столбняка и может уменьшить его тяжесть
- Интенсивная терапия может включать и искусственную вентиляцию легких
- Фармакологические агенты, которые уменьшают мышечные спазмы (диазепам, сульфат магния, седативные средства, наркотические препараты и миорелаксанты)
- Хорошей антимикробной активностью обладает метронидазол



ПРОФИЛАКТИКА

Профилактика – основная стратегия *лечения* столбняка

- Плановая профилактика заключается в активной иммунизации
 - Эффективная вакцина называется столбнячный анатоксин
 - Столбнячный анатоксин вводят детям в сочетании с вакциной против дифтерии и коклюша (АКДС)
 - Ревакцинация проводится каждые 10 лет
-
- Больные не могут инфицироваться от вакцины против столбняка
 - Столбнячный анатоксин является очень эффективным иммуногеном и стимулирует защитные реакции практически у всех иммунокомпетентных лиц