

Н.В. Римаренко

# РОЛЬ БАКТЕРІЙНОГО ЕНДОТОКСИНУ ПРИ ІНФЕКЦІЙНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ ДІТЕЙ

Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського

Виділення термостабільного токсину, що має пірогенні властивості, при руйнуванні грамнегативних бактерій виявили *R. Pfeiffer* і *E. Centanni* ще наприкінці XIX століття. На відміну від екзотоксинів, ендотоксин (ЕТ) виділяється у зовнішнє середовище в основному при руйнуванні бактерійних клітин, оскільки ендотоксин – це ліпополісахарид (ЛПС), який є структурним компонентом зовнішньої мембрани грамнегативних бактерій. Крім того, розташовуючись на зовнішній стороні клітинної стінки бактерій, ЛПС легко доступні для взаємодії з компонентами сироватки, які можуть сприяти їх вивільненню з бактерії. Доведено, що сироваткові білки крові звільняють до 30 % молекул ЛПС із зовнішньої мембрани *Escherichia coli* і провідна роль в цьому процесі належить альбуміну [1].

Макромолекулярна структура ендотоксину включає три ділянки – S-, або O-ланцюги, R-кор і ліпід А. Ліпід А ідентичний у більшості грамнегативних бактерій, незалежно від ступеня їх патогенності. Саме з цією ділянкою пов'язана токсичність ЛПС, яка привертала і привертає увагу дослідників своїми численними проявами [2]. Біологічна активність ЛПС надзвичайно висока і до основних біологічних ефектів ендотоксину відносять: активацію лейкоцитів і макрофагів; стимуляцію викиду ендогенного пірогену, антагоніста глюкокортикоїдів, інтерферону, інтерлейкінів, туморнекротичного фактора та інших медіаторів; активацію синтезу білків гострої фази, в тому числі амілоїдного білка; мітогенний ефект; активацію мієлопоєзу; поліклональну активацію В-клітин; індукцію розвитку провірусів; пригнічення тканинного дихання; розвиток гіперліпідемії; активацію системи комплементу; активацію тромбоцитів і факторів зсідання крові; місцевий і генералізований феномен Шварцмана; дисеміноване внутрішньосудинне зсідання крові; ендотоксिनний шок [2, 3].

Необхідно відзначити, що наслідок взаємодії ендотоксину з мембранами клітин залежить від

концентрації ЛПС у крові. Помірна активація клітин і систем при низьких дозах, зі збільшенням концентрації ЛПС (наприклад, при тяжких інфекційних захворюваннях, викликаних грамнегативною флорою), реалізується в гіперактивацію, а саме, запускається каскад біохімічних реакцій з надлишковим викидом біологічно активних речовин, підсиленою активацією системи комплементу і факторів зсідання крові, в результаті чого запалення набуває патогенний характер.

Однак значимість бактерійного ендотоксину не обмежується лише його роллю при захворюваннях, викликаних грамнегативною флорою. У наукових роботах останніх років приділяється увага ЕТ природної грамнегативної флори кишечника, його фізіологічній ролі і патологічним ефектам.

Важко уявити, що в процесі життя не виникнуть умови, що сприятимуть руйнуванню грамнегативної флори кишечника та вивільненню ЕТ. Еволюційним шляхом слизова оболонка кишечника є першим надійним бар'єром на шляху ЕТ. Він включає: глікокалікс ентероцитів і тісні міжепітеліальні зв'язки; IgA, що вивільняється в просвіт травного каналу у складі слини, жовчі та кишкового секрету і запобігає фіксації бактерій на ентероцитах; постійну секрецію слизу; евакуаторну функцію кишечника; локальні захисні фактори – соляну кислоту, кишкові ензими, жовчні кислоти; розвинену лімфоретикулярну тканину і т.п. Наступним бар'єром на шляху проникнення ЕТ з кишечника в зональний кровоплин є фіксовані макрофаги печінки і гепатоцити. У системному кровоплині детоксикаційну функцію виконують поліморфноядерні лейкоцити і гуморальні фактори (ряд гострофазових реактантів, зокрема, деякі арилестерази, С-реактивний білок, амілоїд А, фібронектин, ліпопротеїни високої питомої щільності, антитіла) [3-5].

Однак проникнення невеликих концентрацій ЕТ у системний кровоплин має біологічний зміст. На сьогодні доведено, що незначна кількість ЕТ,

який вивільняється в результаті самооновлення пулу кишкової палички в нормі, проникає крізь слизову оболонку кишечника і, минаючи печінковий бар'єр, потрапляє в системний кровоплин [2].

Описано багато фізіологічних ефектів ендogenous ЕТ, зокрема, він є високо імуногенним агентом. Він здатний викликати неспецифічну проліферацію (мітогенний ефект) і диференціювання (поліклональний ефект) В-клітин *in vivo* та *in vitro*. ЛПС підвищує природну резистентність до інфекцій [6, 7]. Низькі дози ЛПС стимулюють майже всі функції нейтрофіла і макрофага: хемотаксис, респіраторний вибух, фагоцитоз, бактерицидність. *E. coli* в дозі 40-60 нг/мл збільшує фагоцитоз у 2-4 рази через неопсонічні зв'язки і метаболізм фагоцитів. Виділення нейтрофілстимулювальних лімфокінів не залежить від моноцитів, в основному пов'язано з Т-клітинами і є результатом специфічної сенсibiliзації лімфоцитів [6, 8].

При вивченні вмісту антитіл до R-кору ЛПС у крові людей різного віку встановлені відносно високі титри антитіл у пуповинній крові новонароджених і значне зниження титрів до місячного віку з поступовим їх зростанням у старшому віці [2, 9]. Трансплацентарна передача материнських антиендотоксिनних антитіл є одним з важливих факторів природного імунітету, що забезпечують адаптацію новонародженої дитини до умов позаутробного життя, оскільки доведено розвиток фізіологічної системної ендотоксемії (СЕ) у дітей відразу після народження (наслідок колонізації кишечника грамнегативною мікрофлорою) [10].

Як було вже описано, при проникненні ЕТ в системний кровоплин у кількостях, що перевищують допустимі, розвиваються патологічні процеси, деякі з яких можуть призводити до смерті (ендотоксिनний шок, ДВЗ).

Основними причинами підвищеного утворення ЕТ і надходження їх у системний кровоплин є: імунодефіцитні стани; функціональна недостатність кишкового і/або печінкового бар'єрів при масовій загибелі сапрофітної і/або патогенної грамнегативної мікрофлори кишечника (ентероколіти, ентєральна антибіотикотерапія); будь-які інфекційні або неінфекційні захворювання, що супроводжуються шунтуванням портального кровотоку, портальною гіпертензією, трофічними порушеннями слизової оболонки кишечника і т.п. [11-13].

Доведено, що сама СЕЕ сприяє підвищенню проникності кишкового бар'єру. Це було показано в дослідях на мишах при використанні ендотоксинів шигели Зонне і саліцилату натрію в якості

тестованої речовини [14]. Патоморфологічні дослідження, які проведені в динаміці шоку, викликаного внутрішньоочеревинним введенням ендотоксинів, виявили прогресуючий розвиток судинно-дистрофічних змін у стінці кишечника. Схожі зміни були виявлені при дослідженні клінічного матеріалу, отриманого від хворих на септичні захворювання, спричинені грамнегативними бактеріями. Виявлено також і пошкодження печінкових клітин, аж до некрозу, пов'язане з ендотоксемією. Безпосереднє пошкодження гепатоцитів може бути зумовлено фіксацією ендотоксинів на мембрані клітин з наступним зв'язуванням комплементу і цитолізом гепатоцитів [14]. Таким чином, ендogenous ЕТ, що проникає в системний кровоплин у результаті різних патологічних захворювань і станів, сам, у свою чергу, має ушкоджуючу дію на системи захисту, сприяючи розвитку своєрідного хибного кола.

Розвитку системної ендотоксемії у дітей, особливо раннього віку, крім різних патологічних станів, сприяють, очевидно, як анатомио-фізіологічні особливості будови травного каналу, так і незавершене формування імунної системи [15]. Так, при вивченні патогенетичного значення ендотоксинемії у дітей з ГРВІ відзначено високий вміст ЕТ і низькі титри антиендотоксिनних антитіл (АЕА) у перші п'ять днів захворювання, особливо в дітей з ускладненим перебігом ГРВІ [16]. У дослідженнях установлена пряма залежність між концентрацією плазмового ліпополісахариду і температурою тіла у дітей з ГРВІ. Показовою є і зворотна залежність між температурною реакцією та активністю антиендотоксिनного імунітету (АЕІ) [17]. Доведена роль «ендотоксिनної агресії» в ініціації та прогресуванні бронхообструктивного, респіраторного дистрес-синдромів. При бронхообструктивному синдромі, що ускладнює перебіг ГРВІ у дітей, патогенний ефект ендотоксемії здійснюється за допомогою ЛПС-перевантажених (гіперактивованих) гранулоцитів, які набувають автоагресивну спрямованість, ушкоджують паренхіматозні та стромальні структурні елементи бронхолегеневої системи, що розташовані поряд [16, 18]. Показано, що гострий період ГРВІ, який перебігає з бронхообструктивним синдромом, супроводжується 8-10-разовим зростанням концентрації клітинозв'язаної ендотоксемії, а також є пряма кореляція між вмістом плазмового ендотоксину і виразністю фізикальних змін в органах дихання [19]. Залежність наявності токсикозу від глибини ендотоксинемії не досліджувалась.

## ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Ендотоксинемія виявлена при гарячці у дітей з імунодефіцитом, у 50 % дітей з гіпотрофією, у новонароджених, що перенесли асфіксію, а також у новонароджених з грамнегативним сепсисом. Найчастішим клінічним маніфестом «ендотоксिनкової агресії» є гарячка [3, 15]. На думку авторів, які обстежували дітей перших місяців життя з тяжкою бактерійною інфекцією, ураженням ЦНС і кишковим синдромом, бактерійні інфекції тяжкого ступеня розвиваються на тлі пригнічення АЕІ [18]. Виявлено зниження показників АЕІ у доношених новонароджених дітей, інфікованих герпесвірусами, причому значніше зниження АЕІ відзначали при поєднаному інфікуванні [20].

Виявлено розвиток системної ендотоксинемії у дітей з atopічним дерматитом у період загострення. Показана кореляція рівня ендотоксемії з тяжкістю шкірних проявів [21].

Нами проведені дослідження рівня ендотоксину кишкової палички в плазмі крові 65 дітей з гострими кишковими інфекціями (ГКІ) різної етіології (сальмонельоз, шигельоз, стафілококові ентероколіти, ГКІ невстановленої етіології). Отримані результати свідчили про підвищення рівня ендотоксину в 1,9-2 рази, порівняно зі здоровими дітьми. Виявлена також залежність підвищення рівня ендогенного ендотоксину від тяжкості захворювання і ступеня токсикозу [12].

Таким чином, аналіз наукової літератури дозволяє зробити висновок про те, що, потрапляючи в системний кровоплин у фізіологічних концентраціях, ендогенний ЕТ відіграє важливу роль у формуванні природної резистентності організму. При порушенні захисних бар'єрів і систем детоксикації, коли ендогенний ЕТ проникає в системний кровоплин у кількостях, що значно перевищують норму, запалення набуває патогенного характеру з розвитком загрозливих станів для життя. У цьому зв'язку розшифрування патогенетичних механізмів впливу ендотоксину кишкової мікрофлори на організм дитини, в умовах перебігу будь-якого інфекційного захворювання і особливо розвитку інфекційного токсикозу, надзвичайно важливе. І ця важливість, перш за все, полягає у можливості правильних підходів до терапії тяжких інфекційних захворювань дітей.

### Література

1. Прохоренко І.Р., Белков Д.А., Зубова С.В., Дряглева І.Д. Роль различных белков крови в высвобождении эндо-

токсина из клеточной стенки бактерий // Мед. иммунология. – 2003. – Т. 5, № 3-4. – С. 213-214.

2. Лиходед В.Г., Ющук Н.Д., Яковлев М.Ю. Роль эндотоксина грамотрицательных бактерий в инфекционной и неинфекционной патологии // Архив патологии. – 1996. – Т. 58, № 2. – С. 8-13.

3. Olson N. Biochemical, physiological and clinical aspects of endotoxaemia // Mol. Aspects Med. – 1988. – V. 10, N 6. – P. 511-529.

4. Su G.L. Lipopolisaccharides in liver injury: molecular mechanisms of Kupffer cell activation // Am. J. Physiol. Gastroint. Liv. Physiol. – 2002. – V. 283, N 2. – P. G256-265.

5. Богадельников І.В., Римаренко Н.В. Корекція рівня плазмового фібрoneктину у хворих на гострі кишкові захворювання, що протікають з токсикозом // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2002. – № 1. – С. 30-33.

6. Покровский В.И., Гордиенко С.П., Литвинов В.И. Иммунология инфекционного процесса: Руководство для врачей. – М., 1993. – 378 с.

7. Тюрин Ю.А., Анохин В.А. Роль кишечной палочки в норме и при патологии у ребенка // Казанский мед. журн. – 2002. – № 1. – С. 49-52.

8. Азов Н.А. Иммунологическая характеристика пептидогликана кишечной палочки в системе фагоцитоза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Казань, 1986. – 24 с.

9. Юрьева А.В., Гордиенко А.И., Притуло Л.Ф. и др. Уровни естественных антител к липополисахариду кишечной палочки в сыворотке крови здоровых детей // Актуальні питання клінічної медицини та післядипломної освіти: Тез. конф. – Ялта, 2004. – С. 126-127.

10. Таболин В.А., Макацария А.Д., Ильина А.Я., Котлукова Н.П. Антифосфолипидный синдром у новорожденных детей от женщин с пороками сердца // Междунар. журн. иммунологии. – 1999. – № 12. – С. 160-161.

11. Яковлев М.Ю. Роль кишечной микрофлоры и недостаточности барьерной функции печени в развитии эндотоксинемии и воспаления // Казан. мед. журн. – 1988. – Т. 69, № 5. – С. 353-358.

12. Богадельников І.В., Римаренко Н.В. Роль ендотоксину кишечної палички, циркулюючих комплексів ендотоксину і плазмового фібрoneктину крові у хворих на гострі кишкові захворювання // Сучасні інфекції. – 2001. – № 4. – С. 64-67.

13. Белоглазов В.А. Сравнительные исследования пролиферативной способности буккального, бронхиального и кишечного эпителия у больных бронхиальной астмой, протекающей на фоне дисбактериоза кишечника // Укр. пульмонолог. журн. – 2000. – № 2. – С. 50-52.

14. Шенкман Б.З., Грачева Н.В. Бактериальные эндотоксины и заболевания органов пищеварительной системы // Казан. мед. журн. – 1989. – Т. 70, № 4. – С. 303-306.

15. Бельчик Ю.Ф. Коррекция нарушений антиэндотоксинного иммунитета при гнойно-воспалительных заболева-

## КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

ниях у доношенных новорожденных детей: Автореф. дис. ... канд. мед. – М., 1998. – 20 с.

16. Анохин В.А. Патогенетическое значение эндотоксинемии и изменение активности систем антиэндотоксической защиты при ОРВИ у детей: Автореф. дис. д-ра мед. наук. – Казань, 1994. – 40 с.

17. Яковлев М.Ю., Галанкин В.Н., Ипатов А.И. Острый респираторный дистресс-синдром при эндотоксиновом шоке // Архив патологии. – 1988. – № 11. – С. 81-89.

18. Чемлев А.В., Ахмина Н.И., Уразаев Р.А., Яковлев М.Ю. Состояние антиэндотоксинового иммунитета у доношенных новорожденных с инфекционной и неврологической патологией // Сб. трудов 1-ой сессии РМАПО. – М., 1995. – С. 74.

19. Хасанова Г.Р., Анохин В.А., Уразаев Р.А., Яковлев М.Ю. Эндотоксинемия и синдром бронхиальной обструкции при респираторных вирусных инфекциях у детей // Казан. мед. журн. – 1993. – № 1. – С. 24.

20. Таболин В.А., Бельчик Ю.Ф., Чабайдзе Ж.Л., Яковлев М.Ю. Показатели антиэндотоксинового иммунитета у новорожденных детей в норме и при инфекциях // Intern. J. Immunorehabilitation. – 2000. – V. 2, N 1. – С. 44-49.

21. Шамов В.А., Шамова А.Г. Эндотоксин и состояние эндотоксиновой защиты у детей с atopическим дерматитом // Вестн. дерматологии и венерологии. – 2002. – № 1. – С. 48-49.

© Колектив авторів, 2005  
УДК 616.995.132.5(477.72)

### **В.О. Стряпачук, А.А. Коваль, К.І. Сосновська, С.М. Панкратов, Г.В. Котик** **ВИПАДКИДИРОФІЛЯРІОЗУВХЕРСОНСЬКІЙОБЛАСТІ**

Херсонська обласна санітарно-епідеміологічна станція, обласна інфекційна лікарня  
ім. Г.І. Горбачевського

Дирофіляріози – трансмісивні гельмінтози, спричинені нематодою *D. repens*, яка паразитує у підшкірній клітковині собаки. Людина є випадковим хазяїном і зараження її відбувається через укуси комара.

До 1991 р. випадки дирофіляріозу на території Херсонської області не реєструвалися. З 1991 р. по серпень 2004 р. зареєстровано 20 випадків дирофіляріозу.

В останні роки відмічається поступове збільшення випадків дирофіляріозу: у 1991, 1995, 1996, 1998 рр. реєструвалось по 1 випадку, а починаючи з 1999 р. – по 2 і більше. Серед мешканців м. Херсона виявлено 7 випадків, у сільських мешканців – 13.

Дирофіляріоз виявлявся серед осіб різних вікових груп з коливаннями від 15 до 68 років. Максимум пацієнтів припадав на вік 15-20, 40-46, 47-68 років, у тому числі: 15-20 років – 5 випадків; 20-25 років – 2; 25-40 років – 3; 40-46 років – 5; 47-68 років – 5 випадків.

За соціально-професійним складом захворілих: медичні працівники – 3 особи, службовці – 9, пенсіонери – 3, студенти – 3, учні – 2 пацієнти. Інвазія зареєстрована у 12 жінок (60 %) і 8 чоловіків (40 %). Випадки дирофіляріозу виявлялись протягом року, однак у літні місяці частіше (55 %).

Слід відзначити, що усі хворі місцеві, протягом року за межі області не виїжджали, більшість з них утримувала собаку. Усі постраждалі потерпали від укусів комарів. Переносниками дирофіляріозу можуть бути як малярійні, так і немалярійні комари. У Херсонській області висока чисельність ма-

лярійних комарів – 23,8 екземпляру на м<sup>2</sup> (по Україні цей показник – 15,1 екз. на м<sup>2</sup>).

З метою боротьби з комарами та іншими кровосисними комахами з 1985 р. проводяться обробки анофелогенних площ в оздоровчій зоні Генічеського району, використовується біологічний препарат бактокуліцид, підприємства Бердського хімзаводу Новосибірської області РФ. На жаль, в інших районах області ці заходи не проводяться.

В епідемії, а саме з квітня по вересень, щорічно проводяться 6-7 турів авіаобробок. У результаті цих заходів різко знижується чисельність кровосисних комах. Так, якщо до обробки показники чисельності личинок склали 217-416 екз. на м<sup>2</sup>, то після обробок чисельність була 7-10 екз. на м<sup>2</sup>.

За даними літератури, інкубаційний період дирофіляріозу становить від 1-2 міс. до 6-12 років. Від моменту звернення хворих за медичною допомогою до встановлення остаточного діагнозу у постраждалих проходило від 3-5 міс. до 1 року.

У зв'язку з поліморфізмом клінічних проявів, за медичною допомогою хворі зверталися до таких спеціалістів: 7 – до хірургів, 2 – до онкологів, 1 – до терапевта, 1 – до уролога, 9 – до окуліста.

Локалізація *D. repens* була такою: органи зору – 9 хворих; молочна залоза – 2, волосиста частина голови – 3, передпліччя – 1, обличчя (щока) – 1; чоловічі статеві органи – 1, передня поверхня грудної клітки – 1, передня поверхня черевної стінки – 1, внутрішні органи (сальник) – 1 хворий.

Дільничними лікарями ця патологія була розцінена як фіброма у 3 випадках, атерома – у 7, кон'юнктивіт – у 3,