

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

CONDITION OF IMMUNE SYSTEM AND MICROBIOTIC ECOSYSTEMS OF THICK INTESTINES AT OFTEN ILL CHILDREN WITH CURVE OF TUBERCULINE TEST

A.I. Bobrovytska, N.V. Yurinok, N.P. Kucherenko, S.P. Zayats

SUMMARY. Condition of immunity, the general reactive potential of an organism and microbiocenosis of thick intestines at 66 often ill children are studied: with a tuberculine tests curve – 27, without curve – 39.

It is established: at often ill children with curve of tuberculine test are observed helper and suppressor, and at children without curve – hyposuppressor variant of T-cellular insufficiency of immunity. Disorders of microbiocenosis of the thick intestines at often ill children are demanded the inclusion in a complex of rehabilitation programs the methods, that normalize its microecology.

Key words: often ill children, immunity, a curve of tuberculine test.

© Мощич О.П., 2008
УДК 616.5-002.3

О.П. Мощич

КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ РЕКОМБІНАНТНОГО ІНТЕРФЕРОНУ ПРИ ГОСТРИХ КИШКОВИХ ІНФЕКЦІЯХ У ДІТЕЙ

Київська національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

Досліджено динаміку вмісту інтерферону (ІФН) в крові дітей, хворих на гострі кишкові інфекції (ГКІ) різної етіології та різної тяжкості. Встановлено модулюючий вплив рекомбінантного ІФН- α на інтерферогенез при ГКІ, а також швидше зникнення при його застосуванні клінічних проявів хвороби.

Ключові слова: гострі кишкові інфекції, терапія, рекомбінантний інтерферон- α .

В Україні ГКІ займають одне з основних місць у структурі інфекційної захворюваності та дитячої смертності, поступаючи лише грипу і гострим респіраторним захворюванням [1, 2]. Згідно з офіційними даними, щорічно в Україні реєструється 45-50 тис. випадків ГКІ у дітей, що складає 60-70 % від загальної кількості захворювань; на кожну дитину віком до 5 років припадає 1,3-2,3 випадку діареї в рік [3, 4]. У дітей раннього віку ГКІ перебігають тяжко й супроводжуються розвитком серйозних ускладнень [5, 6]. Вони завдають суттєвої шкоди здоров'ю дитини не лише під час гострого перебігу хвороби, але й часто після її закінчення. Тому необхідно удоско-

налювати лікування хворих на ГКІ різної етіології. Мало вивченими залишаються деякі особливості лікування вірусних діарей, сальмонельозу. Є поодинокі несистематизовані дані про застосування в лікуванні таких хворих препаратів рекомбінантного ІФН. Отримані результати не відбивають достатньо повно лікувальну дію цих засобів, не з'ясовано вплив такої терапії на динаміку вмісту цитокінів у крові.

Метою роботи було з'ясувати динаміку рівня інтерферону в крові дітей, хворих на ГКІ різної етіології, а також швидкість зникнення симптомів недуги під впливом комплексної терапії з використанням рекомбінантного ІФН- α .

Матеріали і методи

Під спостереженням перебувало 122 дитини віком від 3 міс. до 3 років, хворих на ГКІ, у тому числі 24 – на ротавірусний гастроентерит, 37 – на ГКІ змішаної етіології: ротавіруси разом зі сальмонелами, ешерихіями, шигелами, умовно-патогенними бактеріями (УПБ), 61 – бактерійної етіології (шигеліоз, сальмонельоз, ешерихіоз, спричинені УПБ).

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Залежно від методу лікування дітей розділили на дві групи. В основну групу ввійшли 69 хворих, зокрема, 14 дітей з ротавірусним гастроентеритом, 21 – з ГКІ ротавірусно-бактерійної етіології і 34 – з ГКІ бактерійної етіології. Середньотяжкий перебіг хвороби був у 23 дітей, тяжкий – у 46. Хворі отримували традиційне етіотропне і патогенетичне лікування (антибіотики, хіміотерапевтичні препарати, регідратаційну терапію, яку проводили залежно від ступеня ексикозу, об'єму втрат рідини, що продовжувались у процесі лікування, та віку дитини, дезінтоксикаційні середники), а також лаферон. Препарат вводили внутрішньом'язово дозою 10 тис. МО на 1 кг маси тіла. Курс лікування становив 3-5 ін'єкцій з інтервалом 48 год.

Контрольна група, в яку ввійшли 53 дитини, хворі на ГКІ, суттєво не відрізнялась від основної за статтю, віком, етіологією захворювань і тяжкістю перебігу. Хворі отримували лише традиційне лікування.

Діагноз сальмонельозу, шигельозу, ешерихіозу, ротавірусного гастроентериту чи ГКІ, спричиненої УПБ, встановлювали на підставі характерних епідеміологічних даних, клінічних ознак і позитивних результатів загальноприйнятих бактеріологічних і вірусологічних досліджень блювотиння, промивних вод шлунка, випорожнень, сечі, крові, мазків слизу з ротоглотки, а також серологічних методів досліджень.

Рівень інтерферону в сироватці крові визначали за відповідною методикою [7] у відділі вірусології ІЕІХ (зав. відділом – докт. мед. наук, проф. Рибалко С.Л.). Активність сироваткового інтерферону оцінювали за пригніченням цитопатичної дії тест-вірусу (вірусу везикульозного стоматиту) у культурі клітин фібробластів людини М-41. За титр ІФН приймали величину, обернену до розведення проби, при якій спостерігався захист 50 % клітин від цитопатичної дії тест-вірусу. Рівень ІФН у здорових дітей становив (10,6±6,7) МО/мл [8].

Результати досліджень та їх обговорення

Динаміка рівня сироваткового інтерферону в дітей, хворих на ГКІ, які отримували різне лікування, представлена в таблиці 1.

З результатів, наведених у таблиці 1, видно, що вплив рекомбінантного інтерферону на динаміку вмісту сироваткового інтерферону залежав як від етіології, так і ступеня тяжкості ГКІ. При ротавірусному гастроентериті він був найбільшим. Так, у хворих, які отримували лаферон, при середньому ступеню ротавірусного гастроентериту відзначено суттєве зниження рівня сироваткового інтерферону, а при тяжкому – його підвищення. У дітей, які отримували традиційне лікування, вміст інтерферону в сироватці крові протягом хвороби не змінювався.

Таблиця 1

Динаміка вмісту сироваткового інтерферону у хворих на ГКІ різної етіології та тяжкості при різних методах терапії (МО/мл, M±m)

Етіологія ГКІ	Період хвороби					
	гострий		рання реконвалесценція			
	середній ступінь тяжкості (n=41)	тяжкий ступінь (n=81)	контрольна група		основна група	
			середній ступінь тяжкості (n=18)	тяжкий ступінь (n=35)	середній ступінь тяжкості (n=23)	тяжкий ступінь (n=46)
Ротавірусна	29,0±1,2*	9,1±0,7	29,1±0,9*	9,3±0,9	16,4±0,7 [#] &	12,1±0,4 [#] &
Бактерійна	11,3±1,4	3,3±0,3	12,7±1,5	3,9±0,4	8,4±0,7 [#] &	5,8±0,5 [#] &

Примітки: * – достовірність різниці порівняно зі здоровими дітьми (10,6±6,7) МО/мл,

[#] – достовірність різниці порівняно з групою контролю,

& – достовірність різниці порівняно з часом госпіталізації.

При бактерійних ГКІ вплив лаферону на вміст сироваткового інтерферону був таким: при середньотяжкому перебігу хвороби відзначалось суттєве зниження його рівня, а при тяжкому – підвищення.

Отже, введення лаферону дітям з ГКІ зумовлювало, так би мовити, модулювальний вплив на інтерферогенез.

Застосування інтерферону в дітей, хворих на ГКІ різної етіології, позитивно впливало на динаміку симптомів захворювання (табл. 2).

Як видно з таблиці 2, включення лаферону до комплексної терапії ГКІ різної етіології сприяло швидшому зникненню патологічних симптомів захворювання. Такі основні симптоми ГКІ, як гарячка, інтоксикація, діарея, блювання, здуття живота на фоні лаферонотерапії зникали на 2-3 дні раніше порівняно з контрольною групою. Крім того, у хворих на ГКІ, які отримували лаферон, приєднання внутрішньолікарняних інфекцій (ГРВІ, пневмонія) відзначалось у 2 рази рідше. Якщо вони й виникали, то тяжкість їх була меншою, в

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 2

Тривалість клінічних проявів ГКІ різної етіології в дітей при різних методах лікування (у добах, M±m)

Група хворих	Гарячка	Інтоксикація	Діарея	Блювання	Здуття живота
ГКІ ротавірусної етіології (n=24)					
Контрольна (n=10) середньої тяжкості	3,2±0,4	4,1±0,5	4,8±0,3	1,6±0,3	2,3±0,5
тяжкого ступеня	4,6±0,6	6,1±0,8	7,4±0,5	2,2±0,4	3,6±0,5
Основна (n=14) середньої тяжкості	1,8±0,3*	2,4±0,6*	3,7±0,3*	1,1±0,4	1,7±0,4
тяжкого ступеня	2,2±0,4*	2,6±0,6*	6,3±0,4*	1,5±0,3	2,6±0,4
ГКІ ротавірусно-бактерійної етіології (n=37)					
Контрольна (n=16) середньої тяжкості	6,8±0,6	6,9±0,4	8,4±0,6	2,0±0,4	3,2±0,6
тяжкого ступеня	10,4±0,6	11,3±0,7	12,1±0,4	2,9±0,5	4,4±0,7
Основна (n=21) середньої тяжкості	5,1±0,4*	5,4±0,6*	6,6±0,3*	1,6±0,5	2,3±0,6
тяжкого ступеня	8,2±0,6*	9,6±0,4*	8,4±0,6*	1,9±0,6	4,1±0,6
ГКІ бактерійної етіології (n=61)					
Контрольна (n=27) середньої тяжкості	6,7±0,8	7,0±0,7	8,2±0,8	2,2±0,6	3,3±0,9
тяжкого ступеня	11,0±0,6	11,6±0,7	11,8±0,6	3,0±0,6	4,3±0,8
Основна (n=34) середньої тяжкості	5,0±0,4*	5,4±0,5*	6,8±0,9	1,8±0,4	3,0±0,7
тяжкого ступеня	8,0±0,9*	8,2±0,4*	8,6±0,8*	2,0±0,8	4,3±0,9

Примітка: * – достовірність різниці між основною та контрольною групою (P<0,05)

основній групі не було такого ускладнення, як пневмонія.

Таким чином, у дітей, хворих на ГКІ як вірусної, так і бактерійної природи, застосування лаферону прискорювало клінічне одужання.

Противірусна дія рекомбінантного інтерферону зумовлена його здатністю пригнічувати транскрипцію вірусних РНК в інфікованих клітинах [9, 10]. Захисна дія ІФН при бактерійних інфекціях реалізується через корекцію функції фагоцитуючих клітин [11, 12]. Активуються також фактори і механізми, що підвищують стійкість організму до впливу бактерій та їх токсинів: підвищення фагоцитарної активності, утворення імуноглобулінів, посилення цитотоксичності клітин-кілерів [13, 14]. Встановлено, що ІФН послаблює дію токсинів на клітинні й тканинні структури як за рахунок підвищення функціональної активності фагоцитів, сприяючи тим самим елімінації ендотоксину з організму, так і внаслідок підвищення стійкості клітин до безпосереднього впливу токсинів бактерій, що визначає його протитоксичний ефект [11].

Висновки

1. Рекомбінантний інтерферон-α у комплексному лікуванні дітей з ГКІ різної етіології здійснює

вибірковий позитивний вплив на вміст сироваткового ІФН: сприяє його нормалізації – зменшенню при середньому ступені тяжкості хвороби і підвищенню – при тяжкому.

2. Призначення препарату пришвидшує зникнення гарячки, інтоксикації, діареї, блювання, здуття живота, запобігає приєднанню внутрішньолікарняних інфекцій.

Література

- Крамарев С.О., Палатна Л.О. Лікування гострих кишкових інфекцій у дітей за допомогою препарату смекта // Современная педиатрия. – 2005. – № 4. – С. 64-66.
- Крамарев С.О., Дмитрієва О.А. Досвід застосування орального цефалоспорину III покоління цефіксу в терапії гострих кишкових інфекцій у дітей // Здоров'я України. – 2007. – № 11-12. – С. 70-71.
- Ершова И.Б. Этиопатогенетическая терапия инфекционной диареи в практике врача-педиатра // Там само. – 2007. – № 21 (154). – С. 72-73.
- Дзюблик І.В., Шунько Є.Є., Катоніна С.П., Крамарев С.О. Ротавірусна інфекція: Навчально-методичний посібник. – К., 2004. – 116 с.
- Особливості лікування секреторних та інвазивних діарей у дітей / Чернишова Л.І., Костюк О.П., Самарін Д.В. та ін. // ПАГ. – 2000. – № 1. – С. 19-22.
- Незгода І.І. Сальмонельозна інфекція у дітей – клініко-генетична та морфологічна характеристика, сучасні підходи до лікування: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Київ, 2002. – 38 с.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

7. Соловьев В.Д., Бектемиров Т.А. Интерфероны в теории и практике медицины. – М.: Медицина, 1981. – 400 с.
8. Таринская О.Л. Сравнительная эффективность препаратов интерферона и его индукторов при острых пневмониях у детей: Дисс. ... канд. мед. наук. – Киев, 1991. – 18 с.
9. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и патологии. – М.: Медицина, 1996. – 239 с.
10. Спивак Н.Я. Антибактериальная активность препаратов интерферона и его индукторов в различных биологических системах: Автореф. дисс. ... докт. биол. наук. – Киев, 1988. – 45 с.
11. Братусь Е.В. Протективное действие индукторов интерферона при бактериальных инфекциях: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Киев, 1991. – 16 с.
12. Ганова Л.А. Некоторые механизмы антибактериальной эффективности интерферона 1 типа: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Киев, 1991. – 16 с.
13. Nicola N.A. (Ed.) Guidebook to Cytokines and their Receptors. – Oxford: University Press, 1994. – 284 p.
14. Малеева Л.И., Сергеев В.В., Печеркина С.И. и др. Влияние препаратов интерферона на повышение чувствительности бактерий к антибиотикам // Антибиот. и химиотерап. – 1988. – № 11. – С. 820-823.

CLINICAL EFFECTIVENESS OF RECOMBINED INTERFERON AT ACUTE CHILDREN'S INTESTINAL INFECTIONS

Moshchych O.P.

SUMMARY. *The dynamics of maintenance of interferon (IFN) in blood of children, acute intestinal infections patients of different etiology and different severity is investigated. Modulating influence of recombinant IFN- α on interferogenesis at acute intestinal infections is set, and also more quick disappearance during its application of clinical signs of the disease.*

Key words: *acute intestinal infections, therapy, recombinant interferon- α .*

ESCMID

Preliminary Programme

European Congress of
Clinical Microbiology
and Infectious Diseases

Helsinki, Finland
15–19 May 2009

15th

Scientific Secretariat
15th ECCMID
c/o ESCMID Executive Office
Association House, P.O. Box, 4002 Basel, Switzerland
Phone: +41 61 686 77 99, Fax: +41 61 686 77 98
Email: eccmid@escmid.org

Ж.О. Ребенок

СЕПСИС: РОЗПІЗНАВАННЯ І ЛІКУВАННЯ

Мінськ (Білорусь)

З позицій доказовості обґрунтовано абсолютну неспроможність поширеної синдромальної гіпотези сепсису (С) як синдрому системної запальної відповіді (ССЗВ). Абсолютна більшість хворих на С, лікування яких здійснювалося з позицій синдромальної гіпотези, помирала. Натомість інфектологічна теорія розглядає С як нозологічно самостійне бактерійне або грибкове імуносупресивне інфекційне захворювання з характерними сепсисними патоморфологічними тканинними процесами. Лікування таких хворих з позицій інфектологічної теорії супроводжується летальністю, що наближається до 1 %.

Наведено науково обґрунтоване бачення етіології, патогенезу, клініки та діагностики С. З інфектологічних позицій розглянута класифікація цієї хвороби, а також найбільш ефективне лікування, спрямоване на усунення безпосередньої причини недуги – збудника/збудників і подолання імунної недостатності.

Ключові слова: сепсис, діагностика, лікування.

Сепсис – надзвичайно небезпечне інфекційне захворювання, що перебігає без спонтанного одужання у вигляді хронічної пандемії, що триває безперервно. Жодна людина не застрахована від захворювання на сепсис.

Нині С на Заході монополює зайнята «критична медицина», а у нас служба анестезіології/реаніматології, проте С, як і раніше, є загально-медичною проблемою і відомості про С повинні бути загально-медичним надбанням, тому що С буває в практиці всіх лікарів. Лікарі клінічного профілю всі без винятку повинні бути обізнані з природою С, щоб мати достатнє уявлення про його діагностику і лікування.

Сепсис відомий медицині з часів Гіппократа. Термін «сепсис» – «гниття живцем» – запропонований Гіппократом, проте, незважаючи на багатотисячову популярність, С продовжує залишатися найскладнішим для сприйняття і багато в чому все ще дуже загадковим захворюванням.

Сепсис – єдине інфекційне захворювання, стосовно якого немає загальноприйнятої науко-

вої точки зору, через що С розглядається дwoяко – або як:

а) системний запальний синдром різної етіології, або як

б) класичний сепсис – нозологічно самостійне бактерійне або грибкове імуносупресивне інфекційне захворювання з характерними сепсисними патоморфологічними тканинними процесами.

Уявлення про С як системний запальний синдром базуються на синдромальній системно-запальній гіпотезі С [1, 2].

Уявлення про класичний сепсис засноване на інфектологічній теорії С [3, 4].

Хоча системно-запальна гіпотеза С найбільш популярна, вона не має доказової бази, тому що прийнята не в процесі наукової дискусії, а на довірчій погоджувальній конференції товариства критичної медицини і чомусь торакальних хірургів у 1991 р. в Чикаго [1, 2].

Зусиллями авторитетів західної синдромальної критичної медицини С розглядається на основі синдромальної гіпотези як синдром системної запальної відповіді (SIRS/CARS) вірусної, бактерійної і паразитарної етіології [1, 2, 5, 6]. Синдромальна гіпотеза С активно пропагується як передова і новаторська, тоді як інфектологічна ретельно замовчується. Але про якість теоретичної концепції необхідно судити не за визначеннями й оцінками її авторів, а за її практичною результативністю.

При лікуванні С як інфекційної хвороби (тобто на базі інфектологічної теорії), летальність хворих на С в три рази нижча, ніж при лікуванні С як системного запального синдрому. Отже, передовою і новаторською повинна називатися не синдромальна, а інфектологічна точка зору на С, оскільки в клінічній медицині моментом істини є, як відомо, результат лікування [3, 4, 7]. Усякі теорії і практичні дії, якими б перспективними вони не представлялися, повинні бути негайно залишені, якщо вони погіршують результат лікування. На жаль, об'єктивні думки обтяжуються кон'юнктурними міркуваннями. Тому лікування С як запально-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

го синдрому не тільки не залишене, але й, незважаючи на «невиправдану летальність» 50 % і більшу, активно протиставляється професійній протисепсисній етіотропній терапії [7-9].

Сепсис є генералізованою інфекцією бактерійної і/або грибової етіології в імуннедостатньому організмі [3, 4].

Всі особливості сепсисного процесу: септицемія (інтенсивна бактеріємія з дисемінацією збудника і формуванням вторинних сепсисних вогнищ), відсутність легких і стертих форм хвороби, особлива тяжкість і неможливість спонтанного одужання, тобто ациклічність і злоякісність, що довго були предметом подивів і суперечок, однозначно пояснюються імунною недостатністю відносно збудника/збудників сепсису. Доказом імунозалежності сепсисного процесу є наявність у хворих на С:

1) ознак функціональної імунної недостатності [3, 4, 10, 11];

2) морфологічних ознак імунної недостатності [11-14];

3) позитивного результату імункоригувальної терапії [3, 4, 8, 10, 11, 14-17].

Причиною сепсисної імунної недостатності слід вважати супресивну дію антигенів і суперантигенів збудника/збудників С на протективні та репаративні функції імунітету хворих на С. Сепсисна імуносупресія транзиторна, вона ліквідується з пригніченням збудника в процесі лікування С [4].

Початок захворювання відбувається шляхом формування первинного сепсисного вогнища, яке відрізняється від інфекційного вогнища тим, що розмноження збудника/збудників в інфекційному вогнищі (первинна бактеріємія), хоча і з напруженням, але контролюється імунітетом. Тому несепсисні інфекційні захворювання перебігають циклічно, тобто доброякісно, і закінчуються одужанням, якщо не стається небезпечних ускладнень, що порушують їх доброякісну циклічність.

При розвитку первинного сепсисного вогнища формується імунна недостатність у зв'язку з імуносупресивною дією антигенів і суперантигенів збудників С на функції імунітету хворих, через що репродукція збудника у вогнищі контролюється неналежним чином або зовсім не контролюється імунітетом. Сепсисне вогнище не тільки залишається місцем репродукції збудника, але й стає джерелом його дисемінації і формування нових (вторинних) сепсисних вогнищ, звідки стається «заплення» організму збудником/збудниками і їх токсинами. Ослаблення імунного нагляду «вклю-

чає зелене світло збуднику» і захворювання розвивається ациклічно, по наростаючій, тобто злоякісно. Без спеціального терапевтичного втручання одужання стає недосяжним [3, 4, 12].

Розрізняють С первинний, коли на нього захворюють практично здорові особи, і вторинний С, що виникає у хворих на діабет, злоякісні новоутворення, цироз печінки та інші тяжкі захворювання, тобто в імуноскомпрометованих осіб. Хоча вторинний С трапляється приблизно в 10 разів частіше за первинний, більшість імуноскомпрометованих людей помирає від своїх основних захворювань, але не від С. Отже, визначальною причиною сепсисної імунної недостатності і при вторинному С необхідно вважати збудника/збудників С, незважаючи на підготовлену імунну неповноцінність. Початкова імунна недостатність при вторинному С полегшує, але не зумовлює розвиток С.

Збудниками С можуть бути грампозитивні, грамнегативні, анаеробні, патогенні та умовно-патогенні аеробні бактерії і гриби, здатні спричинити бактеріємію і фунгемію. Небактеріємічні збудники, наприклад, збудники дифтерії, холери, правця, ботулізму, кашлюку і подібні до них, не викликають С. Мало- й умовно-патогенні збудники частіше стають причиною С порівняно з патогенними, ймовірно, тому, що контакт з патогенними збудниками значно обмеженіший, ніж з умовно-патогенними. Чому співіснування з умовно-патогенними мікроорганізмами, найчастіше нешкідливими і, можливо, небезкорисними для «тренування імунітету», в окремих ситуаціях несподівано виливається в С, залишається невідомим.

Віруси і найпростіші (*Protozoa*) не знайдені як збудники С ні за допомогою клінічних, ні патоморфологічних (клініко-анатомічних) досліджень [3, 4, 8, 13, 18]. Автори синдромальної гіпотези С, які заявили про можливість будь-якої етіології С, у тому числі вірусної і протозойної [1, 2], досі не представили жодного доведеного випадку С вірусної або протозойної етіології.

Кількість збудників С не встановлено. Сепсис належить до поліетіологічних інфекцій, визначити кількість збудників яких неможливо. На відміну від інфекцій моноетіологічних, патогенез і симптоматику яких визначають видові (чума, холера, кір, краснуха і багато інших) і родові (сальмонельоз, шигельоз, ерсиніоз, Лайм-бореліоз, грип і т.п.) властивості конкретних збудників, патогенез і симптоматику поліетіологічних інфекцій (сепсис, інфекційний ендокардит, стенозуючий ларингіт

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

(вірусний круп), пневмонія, харчова токсикоінфекція) формують не стільки своєрідність збудників, скільки додаткові визначаючі обставини. Для пневмонії, інфекційного ендокардиту, вірусного крупу визначальною обставиною є локалізація запального процесу, для харчової токсикоінфекції – розмноження збудника в харчовому продукті до рівня хвороботворної біомаси, для С – імуносупресія у зв'язку з репродукцією збудника/збудників і формування сепсисного вогнища.

Отже, сепсис є генералізованою (септицемічною) бактерійно-грибковою інфекцією, особлива тяжкість і небезпека якої визначається вторинною імунною недостатністю, спричиненою імуносупресивною дією збудника.

Безпосередній механізм розвитку сепсисної імуносупресії і конкретний сепсисний дефект імунітету (імунологічна формула С) залишаються поки остаточно нез'ясованими.

Синдромальна системно-запальна гіпотеза С [1, 2, 5, 6] не має відношення до його патогенезу. Вона не в змозі достовірно пояснити жодного з клінічних проявів С. При практичному використанні синдромальної гіпотези відбувається деградація діагностики і лікування С.

В Барселонській декларації із С 2002 р. автори синдромальної гіпотези вимушені визнати свою безпорадність перед надзвичайно високою летальністю хворих на С, лікування яких здійснювалося з позицій синдромальної гіпотези С [9, 19]. Тоді як лікування таких хворих з позицій інфектологічної теорії супроводжується летальністю, що наближається (!) до 1 % [3, 4, 20].

Механізм формування сепсисної імуносупресії – найскладніша загадка С. Однак вражаючий успіх імунорієнтованої терапії С за допомогою ІЛ-2 – препарат ронколейкін (Росія, Україна), пролейкін (США), – вселяє обґрунтовану надію на швидке розшифрування імунологічної формули С і остаточно затвердження інфектологічної концепції С [3, 4, 12].

Клінічна симптоматика С відображає основні закономірності сепсисного процесу. Так, тривалість і тяжкість хвороби визначаються інтенсивністю проліферації збудника в сепсисному вогнищі, яка залежить від глибини імуносупресії.

При нелімітованому розмноженні збудника в первинному сепсисному вогнищі формується найгостріший С із катастрофічним наростанням тяжкості, розвитком поліорганних дисфункцій та інфекційно-токсичного (сепсисного) шоку. Симптоматика найгострішого С елементарна: гарячка,

геморагічне висипання, наростаюча тяжкість і шок. Хвороба триває 1-3 доби. Якщо інтенсивна терапія запізнюється, летальний вислід настає протягом доби з розвитком шоку. Шок – обов'язковий клінічний компонент найгострішого С. Хоча генералізована форма менінгококової інфекції з інфекційно-токсичним шоком – класичний приклад найгострішого С, гострий С ніколи не спричиняється менінгококом. Безумовно, можливі й інші етіологічні варіанти найгострішого С, наприклад, чумний, стафілококовий.

При менш значній імуносупресії розмноження збудника в первинному сепсисному вогнищі менш інтенсивне, у зв'язку з чим формується менш злоякісний і триваліший варіант хвороби – гострий С, який розвивається в дві стадії. Перша, початкова стадія гострого С є септицемічною. Не викликає сумніву, що початкові прояви гострого С у стадії септицемії залежать від інтенсивності розмноження збудника в первинному сепсисному вогнищі. Якщо проліферація збудника виявляється інтенсивною, захворювання в найближчі доби стає тяжким з наростаючою гарячкою і небезпечною інтоксикацією. При менш інтенсивному розмноженні збудника симптоматика 1-ї септицемічної стадії хвороби може виглядати мало вражаючою: гарячка невисока і необов'язково постійна, інтоксикація помірна. В подібній ситуації гострий С не справляє враження тяжкої хвороби. Ані хворий, ані лікар (якщо він не з'ясував, що йдеться про початкову стадію гострого С) можуть не підозрювати, з яким небезпечним захворюванням мають справу. Якщо антибіотикотерапія, яка проводиться на цій стадії, виявиться успішною, збудник ліквідується і настає одужання. Уявна легкість хвороби з швидким і нескладним лікуванням не справляє враження С, який в подібних ситуаціях, як правило, не діагностується.

Але якщо терапія виявиться недостатньо ефективною, то процес, відповідно до природи С, розвивається по наростаючій: збудник дисемінує з формуванням вторинних сепсисних вогнищ і захворювання переходить в другу, заключну септикопемічну стадію гострого С. Стан хворого значно погіршується. Триваюча гарячка стає вищою і постійною з можливими гектичними «сплесками» через «звільнення» у кров множинних сепсисних вогнищ – «бактерійні зливи». Інтоксикація досягає максимуму. З'являються ознаки органних уражень, можливий сепсисний менінгіт або інфекційно-токсичний (сепсисний) шок – фатальні ускладнення гострого С. Хворого може врятувати

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

тільки високопрофесійна етіотропна протисепсисна терапія. Якщо вона запізнюється або підміняється інтенсивною синдромальною терапією, летальний вислід неминучий через поліорганну недостатність і/або торпідний інфекційно-токсичний шок. Стадія септицемії триває від 2-3 до 14 діб.

Визначальною клінічною особливістю гострого С є локалізація первинного сепсисного вогнища, у зв'язку з чим розрізняють: синус-тромбоз С, отогенний С, генітальний жіночий С, абдомінальний хірургічний С, рановий С, сепсис з іншою локалізацією первинного сепсисного вогнища, С

із неуточненою локалізацією первинного сепсисного вогнища – криптогенний С.

При тривалій персистенції збудника в первинному сепсисному вогнищі (наприклад, на клапанах серця і/або іншої локалізації) формується хронічний С. Симптоматика хронічного С розвивається за загальною сепсисною закономірністю та складається з локальних проявів і характерних ознак сепсисного процесу. Тривалість хвороби – місяці й роки. Без протисепсисного лікування летальний вислід неминучий, чим підтверджується розтягнута в часі сепсисна ациклічність.

Загальну кількість клінічних форм і варіантів С представляє таблиця 1.

Таблиця 1

Клінічні форми і варіанти сепсису

Найгостріший С	Грампозитивний і грамнегативний бактерійний С
Гострий С – бактерійний і грибовий С	Синус-тромбоз С, отогенний С, гінекологічний С, абдомінальний хірургічний С, рановий С, сепсис з іншою локалізацією первинного сепсисного вогнища, сепсис з неуточненою локалізацією первинного сепсисного вогнища – криптогенний С
Хронічний С	Тривала персистенція первинного сепсисного вогнища, сповільнений розвиток хвороби

Кожна клінічна форма С володіє оригінальною і досить складною симптоматикою, на чому ґрунтується клінічне розпізнавання С. Багатоманітність симптоматики – найважливіша клінічна закономірність С. Уявлення про С як запальний синдром (ССЗВ/SIRS), який має всього декілька (від 2 до 6) елементарних ознак неспецифічного запального процесу [1, 2], є проявом непоінформованості і некомпетентності про клінічну суть сепсисного процесу.

Найгостріший С реєструється в межах 1 % загальної сепсисної захворюваності.

Хронічний С, зокрема, хронічний інфекційний ендокардит, статистично може не зараховуватися до С. Інші форми хронічного С діагностуються дуже рідко. Отже, основну кількість сепсисних захворювань складає гострий С.

Видові особливості збудника відносно мало відображаються на клінічній симптоматиці С. Мова може йти тільки про те, що грамнегативний С в цілому перебігає тяжче, і тому вже на початковій стадії становить більше труднощів для лікування порівняно з грампозитивним С. Сепсис, спричинений *S. aureus*, тяжчий, ніж спричинений *S. epidermidis*. Грибовий С буває або вторинним, або асоційованим. Найгостріший грибовий С не описаний.

Етіологічною особливістю С є можлива наявність декількох збудників одночасно – асоційо-

ваний С – щоправда без того, щоб це явище істотно проявлялося клінічно. В процесі хвороби можлива зміна збудників і/або поява нового (додаткового) збудника, що не обов'язково вносить клінічно значущі зміни у симптоматику. Про появу нового збудника доводиться підозрювати в процесі лікування, коли здавалося б цілком достатня етіотропна терапія несподівано «спотикається» і втрачає ефективність. Необхідні термінові поєми крові. Причина може полягати в появі нового збудника, резистентного до антибіотикотерапії, що проводиться (без чого не могло б статися його проникнення). Допускається можливість виселення умовно-патогенних бактерій з кишечника – «транслокація» збудника – із створенням нового сепсисного вогнища/вогнищ. Поява нового збудника/збудників у процесі лікування, в тому числі й «транслокація» (якщо така можлива), є показником недостатньо активної антибіотикотерапії. При належній етіотропній терапії стається гарантоване пригнічення збудника з ліквідацією сепсисних вогнищ і відновленням протективних і репаративних функцій імунітету, тобто повне одужання, особливо із застосуванням адекватної імуноактивної терапії.

Діагностика С клінічна: симптоматика конкретного випадку використовується як привід для обґрунтованої підозри на С, ознаки ациклічності – як клінічна підстава для діагнозу, оскільки

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

ациклічність – універсальний клінічний прояв сепсисного процесу.

Ациклічність виявляється неухильним посиленням хвороби у вигляді наростаючої тяжкості з появою нових симптомів і синдромів, тобто розвитком хвороби тільки по наростаючій. При найгострішому С, синус-тромбоз С, генітальному післяабортному С ациклічність виглядає демонстративно. Такі клінічні форми С легко розпізнаються при первинному контакті з хворим. Однак септицемічна стадія гострого С з іншою локалізацією первинного сепсисного вогнища може розвиватися без демонстративних проявів ациклічності. Але триваюча нібито без причини гарячка, відомості про початкові (з анамнезу) і подальші прояви хвороби, а також динаміка лабораторних показників дозволяють знайти ациклічність, що намічається.

Діагностичне значення лейкограми стає істотним, якщо виявляються її наростаючі зміни в динаміці хвороби.

Виявлення первинного сепсисного вогнища – дуже значуща клінічна діагностична ознака. При отогенному С, синус-тромбоз С, генітальному післяабортному/післяродовому С, хірургічному абдомінальному С, наприклад, після перфоративного апендициту чи деструктивного холециститу, локалізація первинного сепсисного вогнища сумнівів не викликає. Але може знадобитись тотальне обстеження, щоб знайти первинне сепсисне вогнище. Можливі ситуації – криптогенний С, – коли первинне сепсисне вогнище за життя не виявляється, а іноді його не вдається знайти й по смертю.

Ізоляція збудника уточнює етіологію випадку і антибіотикорезистентність збудника, але не служить гарантованим доказом наявності С, оскільки з крові збудник може виділятися при різній, але не обов'язково сепсисній, бактеріемії. Посіви венозної, а при інфекційному ендокардиті переважно артеріальної крові, повинні бути численними з використанням середовищ для грампозитивних, грамнегативних, аеробних, анаеробних бактерій і грибів. Посіви поза антибіотикотерапією (якщо дозволяє ситуація) більш результативні. Для надійності визначення антибіотикорезистентності доцільне отримання 2 і більше ізолятів збудника.

Терапія С дуже успішна, якщо вона заснована на розумінні С як нозологічно самостійного інфекційного захворювання, а не системно-запального синдрому (SIRS/CARS). Лікування С відповідає принципу етіотропності, тобто спрямо-

ване на усунення безпосередньої причини хвороби – збудника/збудників і подолання імунної недостатності.

Для пригнічення і ліквідації збудника застосовуються цілеспрямовані бактерицидні антибіотики. Цілеспрямований підбір антибіотиків, якщо збудник не отриманий у чистій культурі, здійснюється клінічно, використовуючи групові відмінності симптоматики грампозитивного і грамнегативного С.

Емпіричне використання антибіотиків максимально широкого спектру дії найчастіше є наслідком нестачі обізнаності та клінічного досвіду. Антибіотики надширокого спектру дії володіють надмірним дисбіотичним побічним впливом, але поступаються в терапевтичній ефективності спеціально підібраним антибіотикам вузького спектру дії і є найдорожчими [4, 21].

Дози антибіотиків при лікуванні С повинні бути максимально високими. Золотим стандартом антибіотикотерапії С є використання антибіотиків у найвищих фармакопейних дозах, а бета-лактамних антибіотиків – у мегадозах, які в 5-10 разів перевищують найвищі фармакопейні дози. Необхідний максимально суворий нагляд за можливими проявами побічних дій при такій інтенсивній антибіотикотерапії [4, 21].

Для відновлення протективної і репаративної функцій імунітету при С найефективнішим виявився генноінженерний ІЛ-2 – препарат ронколейкін (виробництво «Биотех» – Санкт-Петербург (Росія) і «Біофарма» – Київ). Заповнюючи дефіцит ендогенного ІЛ-2, ронколейкін забезпечує корекцію імунної недостатності хворих на С, оптимізацію захисної і відновної функцій імунітету та підвищення репродукції ендогенного ІЛ-2 [1, 4, 7, 17, 18, 20].

При С ронколейкін вводять внутрішньовенно у дозі 0,5 мг (500 000 МО) в 400 мл фізіологічного розчину хлориду натрію протягом 4 год тричі, з інтервалом у 3 доби. Інші способи введення ронколейкіну при гострому С не апробовані. Додавання 4-8 мл 10 % альбуміну до розчину ронколейкіну бажане, але не суворо обов'язкове [4, 7, 8, 18, 20].

За необхідності (сепсисний шок, дистрес-синдром та ін.) етіотропне протисепсисне лікування доповнюється синдромальною терапевтичною підтримкою. При використанні синдромального лікування необхідне дотримання терапевтичної «субординації»: етіотропна терапія в лікуванні С має обов'язкову перевагу.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Анестезіологи/реаніматологи через свою синдромальну професійну орієнтацію, а звідси і схильність до синдромального розуміння С, при лікуванні С віддають перевагу синдромальній терапії, через що етіотропне лікування опиняється на другому плані і стає неповним. Прикладом є огляди лікування С, представлені анестезіологами/реаніматологами в літературі [7, 9], де перевага віддається саме синдромальному лікуванню. Значення імунівідновної терапії і ронколейкіну (зарубіжний пролейкін) у них не підкреслюється. В Російському виданні рекомендована емпірична антибіотикотерапія препаратами максимального широкого спектру дії, тобто без спеціального підбору, а також деескалаційна антибіотикотерапія, хоча остання відповідає лікуванню пневмонії, але не С. Такого роду лікування С не достатньо професійне, через що летальність хворих на С у відділеннях реаніматології складає від 30 до 50 % і більше [7-9].

У протисепсисних центрах інфекційних лікарень у 80-ті роки летальність хворих на С складала в середньому 13 %, хоча тоді не було ані сучасних антибіотиків, ані ронколейкіну [3]. При професійному використанні сучасної протисепсисної етіотропної терапії виникає реальна можливість добиватися одужання у всіх терапевтично незадаваних випадках С [4, 15, 20].

Хворі на С могли б видужувати так же успішно й у відділеннях реаніматології/анестезіології, якби отримували там належну протисепсисну терапію. Але для цього лікарям вказаних відділень було б потрібно «перебудуватися»: облишити штучно вивчену синдромальну гіпотезу С і почати вивчати С в його природному вигляді, тобто як нозологічно самостійну інфекційну хворобу. І освоювати терапію С з інфектологічних, а не синдромальних позицій. Але тоді б виявилось, що з 1991 р. вони перебували під гіпнозом помилкової теорії (яку звикли приймати за абсолютну істину), прирікаючи хворих на С на «непростимо високу» летальність. Синдромальна гіпотеза С приречена. Але реаніматологи все ще не в змозі проявити готовність до такого роду «перебудови» через свою професійну ідеологію.

Література

1. Bone R.C, Balk R.A., Cerra F.V. et al. ACCP/SCCM consensus conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for innovative therapies in sepsis // Chest. – 1992. – V. 101. – P. 1644-1655.
2. Bone R.C, Balk R.A., Cerra F.V. et al. ACCP/SCCM consensus conference. Definitions for sepsis and organ failure and

guidelines for innovative therapies in sepsis // Crit. Care Med. – 1992. – V. 20, № 6. – P. 864-874.

3. Бочоришвили В.Г. Сепсисология с основами инфекционной патологии. – Тбилиси: «Мециереба», 1988. – 807 с.

4. Ребенок Ж.А. Сепсис: современные проблемы. – Минск: Четыре четверти, 2007. – 278 с.

5. Bone R.C. Sepsis, SIRS and CARS // Crit. Care Med. – 1996. – V. 24. – P. 1125-1129.

6. Bone R.C., Godzin C.I., Balk R.A. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process // Chest. – 1997. – V. 112. – P. 235-243.

7. Гучев И.А., Клочков О.И. Оптимизация терапии сепсиса // Воен.-мед. журн. – 2003. – № 9. – С. 23-30.

8. Козлов В.К. Сепсис: этиология, иммунопатогенез, концепция современной иммунотерапии. – СПб: Диалект, 2006. – 295 с.

9. Коэн Д. Современные подходы к лечению сепсиса: есть ли новые надежды? // Клиническая микробиология и анти-микробная терапия. – 2002. – Т. 4, № 4. – С. 300-312.

10. Гринев М.В., Громов М.И., Цибин Ю.Н. и др. ИЛ-2 в комплексной детоксикационной терапии хирургического сепсиса // Анестезиол. и реаниматол. – 1994. – № 6. – С. 25-28.

11. Ребенок Ж.А., Дорофеев В.М., Лукьянов Н.В. и др. Ронколейкин (ИЛ-2) – новейшее средство иммунотерапии инфекционных болезней // Эпидемиология, диагностика, патогенез, лечение и профилактика инфекционных болезней: Матер. Респ. науч.-практ. конф. (Гомель, 13-14 декабря 2001 г.). – С. 259-263.

12. Белецкий С.М., Карлов В.А., Кристин О.Л. и др. Об-щая иммунология сепсиса // Вестн. АМН СССР. – 1983. – № 8. – С. 34-39.

13. Цинзерлинг А.В. Современные инфекции. Патологи-ческая анатомия и вопросы патогенеза. – СПб: Сотис, 1993. – 363 с.

14. Юдина С.М., Снимщикова И.А., Аргунова Е.А. и др. Коррекция тяжелого иммунодефицита при сепсисе // Человек и лекарство: Тез. докл 4-й Росс. нац. конгр. (Москва, 8-12 апреля 1997 г.). – М., 1997. – С. 305.

15. Степанов А.В., Хлопунова О.В., Лебедев В.Ф., Козлов В.К. Применение дрожжевого рекомбинантного ИЛ-2 человека для профилактики и лечения гнойно-септического патологического процесса // Цитокины и воспаление. – 2002. – Т. 1, № 2. – С. 51.

16. Hustinx W., Benaissa-Traw B., Van Kessel K. et al. Granulocyte colony – stimulating factor enhances protection by anti-K1 capsular IgM antibody in murine Escherichia coli sepsis // European. J. Clin. Invest. – 1997. – V. 27, N 2. – P. 1044-1048.

17. Nitsche D. Vermendung von interleukin-2 bei ausgebehten bakteriellen infection. – Patent N 3910011.1. – Germany, 1989.

18. Струков А.И., Серов В.В. Патологическая анатомия. – М.: Медицина, 1995. – С. 517-525.

19. The Barselona Declaration «Surviving Sepsis»: Health care professionals set sepsis in their sighs infectious Diseases in Children. – 2002. – V. 12, N 15.

20. Ребенок Ж.А., Белега С.П. Современная терапия сеп-тических заболеваний – сепсиса // Медицинский вестник Украины. – 2002. – № 5. – С. 6-7.

21. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Практическое руководство по антиинфекционной терапии. – Смоленск: МАКМАХ, 2007. – 464 с.

SEPSIS: RECOGNITION AND TREATMENT

Zh.O. Rebenok

SUMMARY. From the evidency position it has been substantiated the absolute disability of spread syndromes hypotesis of sepsis (S) as a syndrome of system inflammatory response (SSIR). The absolute majority of patients with S, who were treated from the position of syndrome hypotesis, died. Instead of it, infectiological theory considers S as a nosological independent bacterial or fungal immune-suppressive infectious disease with specific sepsis

pathomorphological tissual processes. Treatment of such patients from the positions of infectiological theory is accompanied with lethality which approximates to 1 %.

It is adduced the scientifically substantiated vision of etiology, pathogenesis, clinics and diagnostics of S. From the infectiological positions has been considered classification of this disease as well as the most effective treatment directed onto elimination of the immediate cause of the disease – a pathogen/pathogens and overcoming of immune insufficiency.

Key words: sepsis, diagnostics, treatment.

© Телегін Д.Є., 2008
УДК 616.36-002-022.6-092-07-08

Д.Є. Телегін

ПОЛІЕТИОЛОГІЧНІ ФОРМИ ХРОНІЧНИХ ВІРУСНИХ ГЕПАТИТІВ – ВІД ПАТОГЕНЕЗУ ДО ТЕРАПІЇ

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

На основі огляду літератури проаналізовано патогенез поліетіологічних форм хронічних вірусних гепатитів. Показано інтерференцію вірусів гепатитів В, С і D, особливості імунної відповіді, зокрема інтерферогенезу макроорганізму. На основі цього узагальнено терапевтичні підходи й предиктори вилікування.

Ключові слова: гепатити В, С, D, поліетіологічні форми хронічних вірусних гепатитів.

Спільність шляхів передачі гепатитів В, С, D та їх патогенетична схильність до хронізації зумовлюють високу частоту ураження печінки одночасно кількома вірусами. Наслідком такого явища далеко не завжди є звичайне потенціювання патологічних впливів на гепатоцити. Адже гравцями у такій ситуації стають не лише патоген і макроорганізм, але й фактори міжвірусної взаємодії, зовнішнього середовища та вторинні, індуковані збудниками, імунopatологічні реакції. Все це вимагає переглянути дещо спрощений погляд на патогенез і лікування мікст-гепатитів. Сучасний стан проблеми поліетіологічних вірусних гепатитів можна охарак-

теризувати як період накопичення даних. Більшість повідомлень стосується частоти вірусних гепатитів змішаної етіології, спостережень за їх клінічним перебігом та ефективністю традиційних схем протівірусної терапії [1-4]. Значний внесок у дослідження клініко-імунологічних та епідеміологічних особливостей мікст-гепатитів зробили наукові колективи провідних клінік, лабораторій та дослідницьких центрів різних країн світу: Італія (Rizetto M., Bonino F., Farci P., 2004), Велика Британія (Lau J.Y., Portman B.C., Williams P., 2000), Німеччина (Korner T., Moller B., 1998), США (Ackerman Z., Govindaradjan A., 1999), Іспанія (Jardi R., Morante A., Castro A., Buti M., Esteban B., 2002), Індія (Guptan R.C., Thakur V., Raina V., 2002), Китай (Chen C.R., Lai Mai, Sung J., 1997), Польща (Muszytovski M., Manitius J., Ruzkiewicz-Folda M., 1996), Росія (Сюткин В.Е., 1998, Гусев Д.А., 2001), Японія (Akuta N., Suzuki F., Kobayashi M., 2004) [5-10].

В Україні проблема гепатитів змішаної етіології активно вивчається на базі Київського НДІ епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Грошавського та Національного медуніверситету