

Маслянюк Р.П., д.б.н., професор, **Гутий Б.В.**, к.вет.н., доцент,
Романович М.С., к.вет.н., доцент, **Сілантьєва Т.З.**, ст. лаборант
*Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій
імені С.З.Гжицького*

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ПАТОГЕНЕЗ ТОКСИКОЗУ У ЛЮДЕЙ І ТВАРИН РАННЬОГО ВІКУ

У статті викладено сучасні уявлення про патогенез токсикозу при інфекційних захворюваннях дітей і молодняку тварин. Доведені основні патогенетичні механізми.

Ключові слова: токсикоз, інфекційні хвороби, діти, молодняк тварин, патогенез.

Токсикоз може супроводжувати будь – яке інфекційне захворювання людини чи тварин. Як відомо, найчастіше токсикоз розвивається та виявляється у дітей раннього віку. Тварини в цьому відношенні менш вивчені. Це зв'язано, перш за все, з особливістю реактивності організму в ранньому віці, зокрема, з підвищеною чутливістю до патогенного впливу та схильності до швидкої генералізації процесу. Добре відомо, що будь – який збудник (мікроб або вірус) не є причиною захворювання , в результаті його патогенетичної дії на тлі специфічної і клінічних проявів може розвинути загальна, неспецифічна реакція організму, що супроводжується патологічними змінами термінального судинного русла, метаболізму та порушеннями функцій центральної нервової системи (ЦНС), що власне визначається як токсикоз [2, 14]. Причому, чим тяжчий стан пацієнта, тим більше в клінічній картині домінує токсикоз. Спільність, неспецифічність токсикозу підтверджується також патоморфологічними дослідженнями. Результати патоморфологічних досліджень при токсикозі на тлі гострого інфекційного процесу у дітей вказує подібність морфологічних змін у різних органах. Універсальний характер носить, перш за все, підтвердження термінального судинного русла, ступінь вираженості якого може бути різним. Це проявляється як внутрішньо судинними, так і периваскулярними змінами [14]. Розуміння цього важливо з точки зору підходу до терапії. Однотипність мікроциркуляторних і метаболічних порушень вимагає й єдиного системного підходу до патогенетичної терапії.

Звичайно, що три основні напрямки патологічних змін в організмі – порушення функції центральної нервової системи, мікроциркуляторного судинного русла і метаболізму – тісно зв'язані між собою. Порушення центральної нервової системи зв'язано з безпосередньою дією вірусів і бактерійних токсинів на нервові клітини, зумовлено хімічним і антигенним спорідненням між ними. Завдяки цьому віруси і токсини діють як метаболіти, порушуючи обмін у клітинах і викликають їх загибель. Масовий рефлекторний

вплив імпульсів, які надходять з місць вхідних воріт інфекції та внутрішніх органів, як піддаються агресії, веде до гіперзбудження нервових клітин і порушення їх функції. У свою чергу, розвиток системного пошкодження судинної стінки мікроциркулярного русла, зв'язане з наявністю в ній «універсальних» рецепторів, чутливих до бактеріальних токсинів і вірусів веде до вивільнення лізосомальних ферментів різних біологічно активних речовин, пірогенів, катехоламінів, кінінів і до активації осаджуючої та фібринолітичної систем. Ці компоненти запальної реакції викликають підвищення судинної проникності зміни реологічних властивостей крові та внутрішньосудинне тромбоутворення.

Згідно сучасних уявлень, до основних індукторів токсикозу, що розвиваються на тлі інфекційних захворювань, відноситься ендотоксин грам негативних бактерій, головним компонентом якого є ліпополісахарид (ЛПС) та суперантигени – токсини, зв'язані з деякими грам позитивними бактеріями, рідше з мікобактеріями [7].

Біологічні ефекти ендотоксинів реалізуються шляхом взаємодії з мембранами клітин, а наслідки цієї взаємодії залежить від концентрації (ЛПС). Каскад ефектів ЛПС при значному перевищенні його концентрації вже добре вивчені при грам негативному сепсисі. Циркулюючи в крові та розвитку системної ендотоксимії ЛПС зв'язуються з специфічним білком і CD14 – рецептором на поверхні макрофагів, приводячи до активації та експресії генів молекул, відповідальних за запалення [20].

В активованих клітинах, які беруть участь у запальних реакціях, запускається серія біохімічних каскадів, здатних викликати активацію фосфоліпази A₂, циклооксигенази, системи комплементу та цитокінів (низькомолекулярних білкових медіаторів). При цьому збільшується рівень простагландинів, лейкотриєнів, фактору активації тромбоцитів і цитокінів [19, 13, 25]. При адекватних мікробних навантаженнях на початкових етапах імунної відповіді нейтрофільні гранулоцити виділяють простагландини, лейкотриєни, оксид азоту, кислотні радикали та прозапальні цитокіни, причому тимчасові параметри циркуляції в крові основних цитокінів суворо визначені [26].

Такі цитокіни, як пухлинно – некрозуєчий фактор (ПНФ) і IL – 1 α , діють як синергісти, з принципом позитивного зворотного зв'язку, запускають реакції, що ведуть до розвитку лихоманки, вазодилатації, порушень серцево – судинної системи та лактатоцидозу [21, 24].

ПНФ α та IL – 1 α стимулюють продукцію багатьох важливих ефекторних молекул, включаючи прозапальні (IL – 6, IL – 8 та ПНФ – γ), а також протизапальні цитокіни (розчинні рецептори ПНФ α – антагоніст рецептора IL – 1, IL – 4, IL – 10), оксид азоту. Збільшення про – і протизапальних цитокінів і оксиду азоту корелює з розвитком полі органної недостатності (ПОН) при сепсисі та септичному шоці у дітей [6, 28]. Цитокіни збільшують експресію ендотеліальними клітинами молекул адгезії, зокрема селективних, які

полегшують міграцію лейкоцитів до ендотелію і в результаті – до діapedезу [27]. Цитокіни також володіють впливом на тромботичні та антифібринолітичні властивості ендотелію [7].

Під дією ЛПС грам негативних бактерій знижується експресія тромбомодульна, збільшується рівень протромботичного тканинного фактору та антифібринолітичного інгібітора активатора плазміногена – 1 (РАІ – 1) [22, 23]. Ендотоксина агресія мобілізує резервні сили кісткового мозку на всіх рівнях диференціації клітин мієлоцитарного ростку, сприяє розвитку лейкоцитозу зі зрушенням лейко формули вліво [15].

На відміну від ЛПС грам позитивних бактерій суперантигени грам позитивних мікробів специфічно змінюють нормальний процес розпізнання антигенпрезентуючих клітин і Т – клітинних рецепторів, активують біля 30 % циркулюючих Т – лімфоцитів різних субпопуляцій. Одним із основних механізмів, за допомогою яких грам позитивні токсини активують лімфоцити, нейтрофіли, моноцити, тромбоцити та інші клітини, є збільшення проникності клітинної мембрани, що веде до трансмембранного проникнення низькомолекулярних речовин і мікроіонів у глибину клітин з наступною активацією цитокінів [1].

Відомо, що токсикоз найчастіше розвивається при інфекціях кишечника та респіраторного тракту. Найбільш вірогідною причиною такої статистики є недостатність захисних бар'єрів слизових оболонок, які розвиваються в результаті інфекційного ураження кишкових і дихальних систем. В наукових роботах останніх років приділяється увага ЕТ грам негативної флори кишечника, його фізіологічним і патологічним аспектам.

Кишечник є мікробіологічно заселеним органом. Концентрація мікроорганізмів у ньому зростає в дистальному напрямку від 10^2 у вмістимому тонкій кишці до 10^{11} у товстій кишці. Маса бактерій складає 20 – 30 % від сухої фекалій [13]. На величезній поверхні слизова оболонка кишечника (площа слизової оболонки тонкої кишки складає $120 - 200 \text{ м}^2$

Контактує з білками, продуктами білкового гідролізу, високомолекулярними залишками загинувших бактерій [5, 7, 10, 17]. Всі ці речовини «небайдужі» в імунному відношенні та токсичні при умові надходження у внутрішнє середовище організму. Ендогенний ендотоксин, який вивільняється внаслідок загибелі « власної » грам негативної флори кишечника (концентраціях, які перевищують норму), може бути однією з причин розвитку та підтримки інфекційного токсикозу. Відомо, що еволюційним шляхом склалися системи імунного захисту проти ендогенного ЛПС. Непошкоджена слизова оболонка кишечника є першим надійним бар'єром на шляху ЕТ. Він включає: глікокалікс ентероцитів і тісні між епітеліальні зв'язки; імуноглобулін класу А (Gg A), який вивільнюється у просвіт травного тракту в складі слюни, кишкового секрету та жовчі, що перешкоджають фіксації бактерій на ентероцитах; постійну секрецію слизу; евакуаторну функцію кишечника; локальні захисні фактори – соляну кислоту, кишкові ензими, жовчні кислоти; розвитку лімфоретикулярну тканину та ін.[11]. Наступним бар'єром на шляху

проникнення ЕТ із кишечника в загальний кровотік є зафіксовані макрофаги печінки та гепатоцити [4]. У системному кровообігу детоксикаційну функцію виконують нейтрофільні гранулоцити та гуморальні фактори імунітету (С – реактивний білок, амілоїд А , фібронектин, ліпопротеїни високої щільності, антитіла).

При проникненні ЕТ у системний кровообіг можливо не лише при безпосередньому ураженні слизової оболонки кишечника (як при гострих інфекціях). В роботі [3] було показано, що рівень ЕТ кишкової палички у крові в дітей з гнійними менінгітами був підвищений на 40,3 % [$P < 0,01$]. В цьому випадку розвиток системної недотоксинемії сприяло порушенню проникності слизової оболонки стінки кишечника внаслідок мікроциркулярних розладів і порушень систем елімінації ЕТ – пригнічення макрофагів печінки, зниження клітинної та гуморальної ланок імунної системи, що є звичайним наслідком тяжкого інфекційного процесу.

Таким чином, ендотоксинемія кишкового походження є важливим механізмом появи та поглиблення токсикозу при інфекційних захворюваннях з кишковими локалізаціями процесу.

Однак не лише проникнення ЕТ в системний кровотік може поглиблювати перебіг різних захворювань. На сучасному етапі доведена можливість проникнення мікроорганізмів через слизову оболонку кишечника у мезентеріальні лімфовузли, кров і в різні органи. Цей процес визначається як «бактеріальна транс локація».

За допомогою електронної мікроскопії доведена можливість траслокацій кишкових паличок між клітинами кишкового епітелію у новонароджених свинків [7]. Так було встановлено, що на тлі поглиблення дисбактеріозу в сироватці крові зростає рівень антитіл до фекальної мікрофлори [11, 16, 18]. Експериментальні дослідження також підтвердили, що транс локація бактерій із кишечника залежить від кількісного рівня мікрофлори [8]. експериментальні дослідження також показали, що надмірна кількість антигенів, токсинів і інших полісубтратних сполук у просвіті тонкої кишки може привести до сповільнення відновлення пошкоджених структур і утворення мікроерозій в окремих клітинах [9].

За даними [7] до основних факторів, які сприяють бактеріальній траслокації відносяться: порушення гемодинаміки, що супроводжується гіпотонією в регіональній системі мезентеріального кровообігу; стресові реакції; недостатність білка та імуноглобулінів в організмі; дисбактеріоз; зниження ендогенної біфідо – та лактофлори в стінці кишок.

Таким чином мати на увазі, що крім кишечника, який безумовно, є головним резервуаром мікрофлори, проникнення бактерій у внутрішнє середовище організму можливе й через слизові оболонки верхніх дихальних шляхів. Як відмічається в роботі [7] у пацієнтів з гострими інфекційними захворюваннями значно частіше відбувається пригнічення мікрофлори зева до монокультури, витіснення ендогенних бактерій і заміщення їх на не властиві в нормі ентерококи, грам негативні ентеробактерії та неферментуючі форми

бактерій. Ці бактерії та їх токсини, підвищуючи загальне мікробне навантаження, також сприяють зриву систем елімінації токсинів і таким чином посиленню токсикозу.

На завершення слід відмітити, що розуміння патогенетичних механізмів токсикозу важливо з точки зору терапевтичної практики застосування антибіотикотерапії з врахуванням можливої бактерицидної транслокації, використання засобів і методів, які сприяють попередженню розвитку та скорішому купированню системної ендотоксемії.

Література

1. Бобровицкая А. И. Сепсис у детей / А. И. Бобровицкая // Пособие, Харьков, ИД «Икноак». – 2003. – 156 с.
2. Богадельников И.В. Противоречия в трактовке термина «Токсикоз» / И.В. Богадельников, В.А. Проценко // Педиатрия. – 1998. - № 6. – С.92 – 94.
3. Богадельников И.В. Клінічна ефективність використання фібрoneктинзамінної терапії / І.В. Богадельников, Н.В. Римаренко // Перинатологія та педіатрія – 2003 - №4. – С. 36 – 38.
4. Богадельников И.В. Рівень видотоксину кишкової палички, циркулюючих комплексів ендотоксину і плазмового фібрoneктину крові у хворих на гострі кишкові захворювання / І.В. Богадельников, Н.В. Римаренко // Сучасні інфекції. – 2001 - №4. – С. 64 – 67.
5. Вальден Ф. Функции желудочно – кишечного тракта. Т.4. Обмен веществ. Пищеварение. Воспаление. Выделение Эндокринная функция./ Ф Вальден // Физиол. Человека. – И. Мир. 1999. – С. 109 – 143.
6. Гальперин Э.И. Билиарный сепсис некоторые особенности патогенеза / Э.И. Гальперин, Г.Г. Ахаладзе // Хирургия. – 1999. - № 10. – С. 24 – 28.
7. Исаков Ю.В. Сепсис у детей / Ю.В. Исаков, Н.В. Белобородова // М. – 2001. – 369 с.
8. Коршунов В.М. Влияние сочетанного применения антибиотикоустойчивых бифидобактерий и соответствующих антибиотиков на выживаемость облученных мышей/ В.В. Коршунов. Б.В. Пинечин, И.П. Иванова // ЖМЭИ. – 2002. - №5. – С. 50 – 53.
9. Кривонос В.А. Значение щеточной каймы эпителиальной базальной мембраны и волокон собственного слоя в иммунобарьерной функции слизистой оболочки кишечника / А.А. Кривонос // Автореф. дис. канд. мед. наук – Краснодар. – 1998. – 19 с.
10. Понинжер А.П. Основы биохимии в 3 т./ А.П. Понинжер // Мир – 1995. – т.3 – с.744 – 745. Мальцева Л.А. Сепсис: эпидемиология, , патогенез, диагностика, интенсивная терапия/ Л.А. Мальцева, П. В. Усенко, Н.Ф. Мезенцов // Днепропетровск. – 2004. – 160 с.
11. Мальцева Л.А. Сепсис: эпидемиология, , патогенез, диагностика, интенсивная терапия/ Л.А. Мальцева, П. В. Усенко, Н.Ф. Мезенцов // Днепропетровск. – 2004. – 160 с.

12. Маслянюк Р.П. Мікробіоз кишечника та імунітет у тварин / Р.П. Маслянюк, Л. Я. Божик, М.С. Романович // Наук. Вісник ЛНУВМ та БТ – 2011. – т. 13 (50), № 4. – 134 – 140.
П Днепропетровск. – 2004. – 160 с.
13. Панчишин М.В. Дисбактериозы кишечника/ М.В. Паичишин, С.Ф., Олейник// Здоровье. – К. 1993 – 117.
14. Папаян А.В. Острые токсикозы в раннем детском возрасте / А.В. Папаян, Л.К. Цибулькин//Л. Медицина – 1994 – 232 с.
15. Салахов И.М. Современные аспекты патогенеза эндотоксического шока / И.М. Салахов, Ю.В. Ипатов, М.Ю. Яковлев // Успехи современной биологии – 1998. - №6 - С. 668 – 684.
16. Толкачев Т.В. Профилактика эндогенного инфицирования больным острыми лейкозами путем коррекции дисбактериоза кишечника / Т.В. Толкачев//Автореф. дис.... канд.мед. наук. – 2001. – 21 с.
17. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание/ Б.А. Шендеров // М. 1998. – 450 с.
18. Яримин Д.А. Определение антител к некоторым условно – патогенным бактериям для прогнозирования развития гнойно – септических осложнений после хирургических операций/ Д.А. Яримин, А.В. Кулаков, Б.В. Пинегин // Иммунология - 1997. № 7 – С. 15 – 18.
19. Brandtzaeg P. The excessive complement activation in tulminant meningococcal septicemia is predominantly caused by alternative pathway activation| P. Brandtzaeg, K. Hedgesen ||J. Inf. Dis. – 1996. – V. 173 – P. 647.
20. Burgmann H. Increased serum concentration of soluble CD14 is a diagnostic marker in gram positive sepsis | H. Burgmann, S. Winkler|| Clin. Immunol/ Immunopathol/ - 226/ - V. 90. P.307 – 310.
21. De Bant E. S. diagnostic value of plasma levels in tumor necrosis factor alpha and IL – 6 in newborns with sepsis| E. De Bant || Acta Paediatr. – 2004/ - V. 93 – P.896
22. Grenn J. Increased PAI – 1, tissue factor and thrombomodulin levels in pediatric sepsis | J. Green || Society Pediatric Research Meetings. – Washington. – 1997/ - 463 p.
23. Haselzel J. A. Relation between cytokines and routine laboratory data in children with septic shock and purpura| J. A. Haselzel || intensive Care Med/ - 2004/ - V. 30. – P.371.
24. Oldermir A. Neonatal tumor necrosis factors, IL -1 and IL – 6 response to infection| A. . Oldermir, N. Oygur || Am. J. Perinatol. – 2004 – V.30 – P. 282.
25. Serenson J. Platelet – activating factor and phospholipase A2 in patient with septic shock and purpura |J. Serenson , B. Kald|| Care Med/ - 1999/ - V. 25 P. 555.
26. Sullivan J. S. Circulation of plasma cytokine elevations with mortality rate in children with sepsis | J. S. Sullivan || J. Paediatr. – 2002/ - V. 130. – P/ 510 – 515.

27. Whalen M. Endothelium derived soluble adhesion molecules in pediatric sepsis and multiple organ failure| M. Whalen || Med. Scientific symposium – San Diego. – 1997 – 387 p.

28. Wong H. R. Nitric oxide production in critically patients| H. r. Wong, J. A. Carcillo // Arch. Dis/ Child. – 1996 – V. 74. - P 482.

Summary

It was studied a modern presentation about pathogenesis of toxicosis at pediatric infections disease in present article. It was passed main pathogenetic mechanisms.

Рецензент – д.б.н., професор Куртяк Б.М.