

Л.В. Пипа, М.М. Мургіна

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ПАТОГЕНЕЗ І ДІАГНОСТИКУ ГНІЙНО-СЕПТИЧНИХ СТАНІВ У ДІТЕЙ (ЧАСТИНА 1)

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Мета – узагальнити дані сучасних поглядів на етіологію та патогенез сепсису у різних вікових групах, зокрема у дітей.

Проведено аналітичний огляд літератури щодо сучасних поглядів на патогенез, генетичні особливості та діагностичні маркери розвитку гнійно-септичних станів у дітей. Перша частина присвячена сучасним теоріям патогенезу септичних станів у дітей. Описана роль патогенасоційованих молекулекулярних структур Гр+ та Гр- бактерій, механізм їх взаємодії із рецепторами клітин організму, в якому розвивається сепсис. Початок синтезу про- та протизапальних цитокінів запускає патологічний каскад реакцій, які призводять до розвитку синдрому системної запальної відповіді та в подальшому синдрому поліорганної недостатності (СПОН). Описані особливості СПОН при різних етіологічних збудниках септичного процесу та патогенетичні механізми віддалених наслідків перенесеного тяжкого сепсису та септичного шоку.

Висновок. Поглиблене розуміння сучасних механізмів розвитку сепсису дозволить більш ефективно проводити діагностику та лікування септичних станів, що своєю чергою зменшить смертність і негативні наслідки після перенесеного сепсису у дітей.

Ключові слова: сепсис, патогенез, діагностика, діти.

Сепсис – це патологічний процес, в основі якого лежить реакція організму у вигляді генералізованого (системного) запалення, викликаного інфекцією різної етіології. Він є важливою клінічною проблемою з високою летальністю та значними економічними витратами [1, 2].

В теперішній час сепсис розглядається як інфекційно-індукований синдром, який характеризується багатьма клінічними симптомами, включаючи лихоманку або гіпотермію, лейкоцитоз або лейкопенію, тахікардію, тахіпное. Численні спроби пошуку специфічної терапії для зниження захворюваності та летальності при сепсисі не виправдали сподівань, однак ці невдачі прискорили зміну поглядів на патофізіологію сепсису і при-

звели до висновку, що сепсис – більше ніж винятково запальний процес [3].

Патогенез розвитку септичних станів у дітей

Сепсис розглядається як тяжке поліетіологічне інфекційне захворювання. Воно обумовлене постійним або періодичним надходженням у кров мікроорганізмів із вогнища гнійного запалення та характеризується генералізованим характером, ациклічним перебігом в організмі зі зміненою реактивністю, при якій макроорганізм не здатний локалізувати інфекційний процес [4].

Нова парадигма, яка радикально змінює погляди на патофізіологію сепсису, розглядає порушення гомеостазу як неконтрольований каскад змін в системі гемостазу і запалення, які виникають одночасно, як цикл автоматичного накладання взаємообумовлюючих процесів з наступним пошкодженням ендотелію судин, мікросудинною дисфункцією, ішемією, розвитком органної недостатності [5].

Серед сучасних теорій розвитку сепсису можна відзначити ряд ключових:

1. Теорія гіперзапалення, яка пояснює розвиток сепсису за рахунок раннього надмірного виділення прозапальних цитокінів у вогнищі інфекції у відповідь на бактерійну інвазію (Бархатова Н.А.)

2. Теорія імунодепресії – визначає розвиток сепсису за рахунок гіперпродукції протизапальних цитокінів Т-хелперами 2-го типу і макрофагами під дією агресивного фактора, відсутність проліферації Т-хелперів 1- і 2-го типу і будь-якої реакції на інвазію збудника (анергія), апоптоз-індукована втрата клітин імунної системи (Бархатова Н.А.)

3. Теорія двофазної відповіді як синтез двох вищевказаних теорій. Вона полягає в тому, що на ранній стадії сепсису імунна активність різко зростає із виникненням синдрому системної запальної реакції (ССЗР), а потім різко знижується (компенсаторна протизапальна реакція), що призводить до імунодепресії.

4. Теорія «хаосу», яка передбачає не тільки різноспрямованість імунних реакцій, але й абсолютну ви-

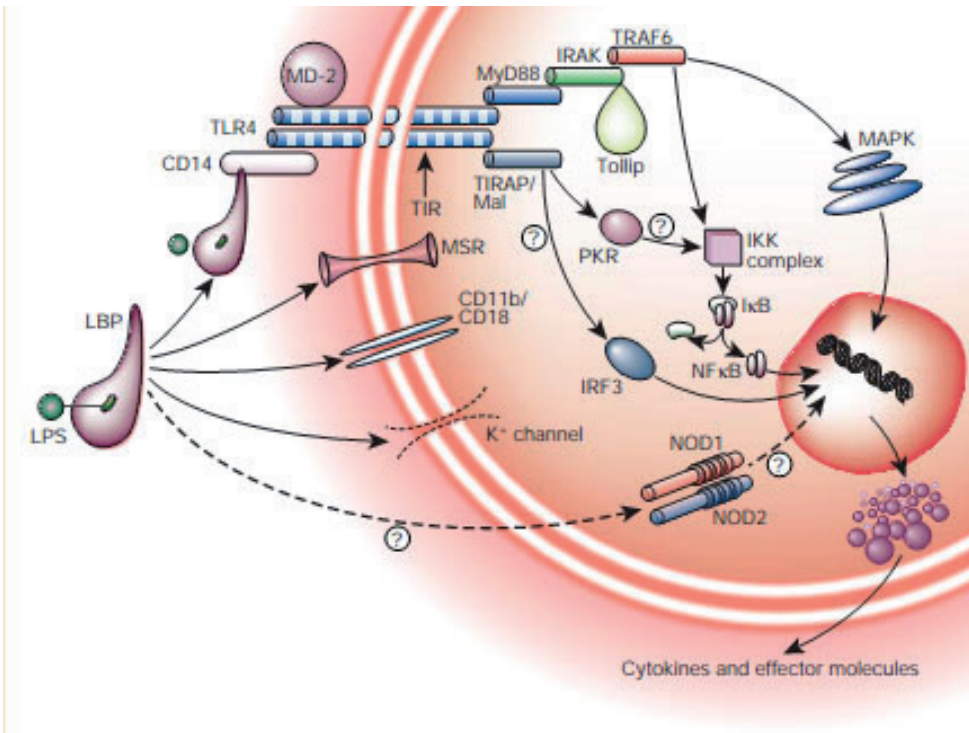
падковість «включення» того чи іншого виду реакції на попадання патогену.

5. Теорія «небактерійного» сепсису відводить роль в розвитку сепсису малим молекулам мікробного походження, які активують імунну систему та синтез прозапальних цитокінів.

6. Теорія імунного дисбалансу пояснює різноманітність зворотної імунозапальної реакції організму на бактерійну інвазію. Згідно з даною теорією, існує два основних шляхи розвитку патогенезу сепсису, які визначають розвиток 4-х клінічних варіантів перебігу генералізованої форми інфекції: компенсованого ССЗР, сепсису, тяжкого сепсису і септичного шоку [6, 7].

Головним ланцюгом у патогенезі сепсису є так звані патогенасоційовані молекулярні структури – *pathogen associated molecular patterns* (PAMPs) та їх

розпізнання рецепторами PAMP. Рецептором розпізнання вважається CD14, який є глікопептидом на поверхні макрофагів, моноцитів і нейтрофілів. До PAMPs належать компоненти клітинної стінки бактерій: Грам(-) бактерій – ліпополісахарид (ЛПС) та Грам (+) бактерій – пептидоглікани, ліпoteйхоєва та глюкуронова кислоти. До PAMPs клітинної стінки грибків належать глікани, зовнішній мембранний білок, флагелін, джгутуки та ін. Найбільш патогенним з вищепереліченого є ЛПС [2, 8-10]. При проникненні у системний кровообіг вони зв'язуються із рецепторами PAMP, які взаємодіють з TLR-2, TLR-4 рецепторами на поверхні моноцитів, нейтрофілів та інших клітин, що призводить до синтезу і секреції в кров прозапальних цитокінів, фізіологічні ефекти яких визначають клінічну картину сепсису (мал. 1) [11-13].



Мал. 1. Впізнання клітиною ЛПС відбувається через зв'язаний ЛПС білок (LBP) – комплекс ЛПС, який в подальшому сигналізує через *Toll-like receptor 4* (TLR4)-MD-2 комплекс. Однак інші молекули поверхні клітини також сприймають сигнал від ЛПС, а саме: макрофагальний нейтралізуючий *macrophage scavenger receptor* (MSR), CD11b/CD18 та іонні канали. Внутрішньоклітинна передача сигналу залежить від закріплення внутрішньоклітинного TLR домену TIR (*Toll/IL-1 receptor homology domain*) до ділянки IRAK (*IL-1 receptor-associated kinase*). Цей процес полегшується двома білками адаптеру MyD88 (*myeloid differentiation protein 88*) та TIRAP/Mal (*Mal TIR domain-containing adapter protein*). Слід відзначити, що MyD88-незалежний шлях, тоді як TIRAP/Mal сигналізує через РНК-залежний білок кінازی (*RNA-dependent protein kinase* (PKR)) і інтерферон регулюючий фактор (*interferon regulatory factor* (IRF)-3). Нещодавно було визначено, що клітини можуть відповісти на дію ЛПС внутрішньоклітинними рецепторами NOD1 (*nucleotide-binding oligomerization domain*). NOD1 був ідентифікований на основі структурної відповідності до регулятора апоптозу Araf-1. Експресія NOD1 і NOD2 відіграє важливу роль в реактивності організму на дію ЛПС [8].

Важливою особливістю Грам (+) бактерій є утворення потужних екзотоксинів, які спричиняють сепсис і септичний шок. Найбільш відомими є: токсин TSST-1, що виділяє *S. aureus*, та пірогенні екзотоксини *Str. pyogenes*. Летальність, викликана ними, при септичному шоці може сягати 50 %. Грампозитивні екзотоксини мають властивість суперантигенів, тобто вони зв'язуються з комплексом гістосумісності та рецепторами Т-лімфоцитів (TCR). При цьому вони викликають масивну Т-лімфоцитарну активацію і вивільнення прозапальних лімфокінів [8].

Викид прозапальних цитокінів відбувається через дію на імунні клітини та ендотелій екзо- і ендотоксинів бактерій. Тому дисемінація мікроорганізмів може бути короткочасною або відсутня. Сумарні ефекти, викликані медіаторами, формують ССЗР, яка проявляється 4 клінічними ознаками: гіпертермією, тахікардією, тахіпноєю та лейкоцитозом [12].

Медіатори, які беруть участь у розвитку ССЗР, класифікуються так: 1) цитокіни; 2) інтерферони; 3) ейкозаноїди; 4) активні форми кисню (АФК); 5) система комплементу; 6) стресові гормони (катехоламіни, кортизол, вазопресин та ін.); 8) фактори агрегації тромбоцитів (Бархатова Н. А.), 9) інші медіатори запалення, які виділяються макрофагами і нейтрофілами: лейкотрієни (D_4 , C_4 , E_4), простагландин E_2 , простациклін, тромбоксан A_2 , серотонін. Цитокінова система включає в себе 5 класів, об'єднаних за їхнім домінуючим впливом на інші клітини:

- 1) інтерлейкіни: прозапальні (IL-1, -6, -8, -12); проти-запальні (IL-4, -10, -11, -13);
- 2) фактор некрозу пухлини TNF- α ;
- 3) фактори росту і диференціювання лімфоцитів;
- 4) колонійстимулюючий фактор макрофагів і гранулоцитів;
- 5) фактори, які синтезують мезентеліальні клітини [6, 12].

Відомо, що цитокіни володіють широким спектром біологічних властивостей – взаємодіють між собою, утворюють універсальну мережу, яка запускає і регулює каскад запальних, імунних, метаболічних процесів – як локальних, так і системних, направлених на нейтралізацію і елімінацію патогенних агентів [14, 15]. Так, ендотоксин Грам (-) бактерій стимулює макрофаги і нейтрофіли до продукції TNF- α , IL-1, -6, -8 і -12, екзотоксини Грам (+) бактерій активують Т клітини і моноцити до продукції IL-1, -2, TNF- α , IF γ . В той же час протизапальні цитокіни відіграють захисну роль, оскільки забезпечують надходження у вогнище інфекції нейтрофілів і макрофагів, стимулюють їх фагоцитарну і бактерицидну активність та елімінують патогени [13].

У дітей зі сепсисом розвивається важкий дисбаланс між прозапальними і протизапальними цитокінами, особливо між TNF- α і IL-4 [16].

Цитокіни, простагландини та лейкотрієни утворюються при активації нуклеарного фактора (*nuclearfactor- κ B* (NF- κ B)) і мають прямий цитотоксичний вплив на клітини. Крім того, цитокіни активують фосфоліпазу A_2 , що призводить до утворення арахідонової кислоти та тромбоцит-активуючого фактора (PAF). По циклооксигеназному шляху з арахідонової кислоти утворюються простагландини і тромбоксан [8, 17-19]. Ці медіатори пошкоджують ендотелій, що призводить до збільшення капілярної ексудації, а активований NO призводить до розширення судин і розвитку септичного шоку [13].

Головними прозапальними медіаторами є TNF- α та IL-1. Роль TNF- α у розвитку сепсису пов'язана з: підвищенням прокоагуляційних властивостей ендотелію, активацією адгезії нейтрофілів, індукції виділення інших прозапальних цитокінів, стимуляції катаболізму, лихоманки, синтезу гострофазних білків [7, 13, 19].

У ряді сучасних досліджень визначено роль у розвитку сепсису прозапального цитокіну IL-17. Він здатний стимулювати прозапальні реакції, сприяти продукуванню цитокінів IL-1 β , IL-6 і TNF- α та забезпечувати перехресний зв'язок між лімфоцитами і фагоцитами. Підвищений рівень IL-17 мав негативні наслідки при сепсисі в експерименті на мишах [19, 20].

Важливу роль у регуляції системної і місцевої запальної реакції відіграє фактор пригнічення міграції (*Migration inhibitory factor – MIF*). Сильними індукторами секреції MIF є бактерійні екзотоксини і ендотоксини, прозапальні цитокіни, зокрема TNF- α , IF γ і C5a. Активуючи макрофаги, Т- і В- лімфоцити, MIF відповідає за вроджений і набутий імунітет. У гострій фазі сепсису надмірна продукція MIF спричиняє важкість його перебігу. Пригнічення MIF знижує запальну відповідь і покращує виживання хворих на сепсис [8, 17].

У патогенезі сепсису бере участь амфотерин (білок із групи ядерних негістонових білків) HMGB1 (*High-mobility Group Box-1 Protein*). Він стабілізує формування нуклеосом і взаємодіє з ДНК, полегшуючи транскрипцію генів. У септичних хворих виявлено високі рівні HMGB1 в крові. Антитіла до HMGB1 значно зменшують летальність від сепсису, викликаного ЛПС, навіть при пізньому їх використанні і при високих концентраціях TNF- α та IL-1 [9].

Мієлоїд-зв'язаний протеїн Mrp8 (*Myeloid-related protein 8*), який ще називають білком S100A9, є членом сімейства білків S100. Mrp8 і Mrp14 можуть формувати гетеродимери, що активують численні запальні реакції. Mrp8/14 – комплекси можуть активувати TLR4 і посилювати викликані ЛПС запальні реакції фагоцитів. У хворих

зі сепсисом та у здорових людей при введенні ЛПС спостерігається збільшення плазмової концентрації Mgp8/14, а у пацієнтів з недостатністю комплексу Mgp8/14 спостерігається більший відсоток виживання при сепсисі, викликаному ЛПС, та септичному шоці [9, 21].

У розвитку та перебігу сепсису важливу роль відіграє система комплементу, яка є комплексом білків, що відповідають за вроджений імунітет. Зниження концентрації в плазмі C3а, C4а і C5а підвищує виживання хворих на сепсис. Так, C5а здатний викликати імунний параліч, поліорганну недостатність, апоптоз клітин тимусу і надниркових залоз, дисбаланс системи коагуляції. Блокада одного з рецепторів C5а може значно зменшити летальність хворих на сепсис [17].

Було встановлено тісний зв'язок між вегетативною нервовою та імунною системами в регуляції запальних реакцій. Імуноцити можуть синтезувати і секретувати нейромедіатори, які розглядаються як сигнали нейроендокринно-імунного ланцюга. Нещодавні дослідження виявили, що вагусне домінування в селезінці обумовлює пригнічення синтезу цитокінів, оскільки вона є важливим джерелом TNF- α [17]. Також вивільнений ацетилхолін, який діє на холінергічні рецептори макрофагів, здатний пригнічувати в них продукцію прозапальних цитокінів. Такий вплив парасимпатичної вегетативної нервової системи визначив наявність холінергічного прозапального шляху. Ваготонія і руйнування цього шляху у тварин робить їх більш чутливими до ЛПС. Електричне збудження відповідного блукаючого нерва запобігає розвитку шоку і зменшує вивільнення TNF- α . Хімічне збудження холінергічних рецепторів агоністами, наприклад нікотинном, пригнічує системне запалення і покращує перебіг сепсису у тварин [9].

Головними нейромедіаторами симпатичної нервової системи є катехоламіни (адреналін і норадреналін). При сепсисі катехоламіни відіграють роль в імунній регуляції через дію на α - і β -адренорецептори. Дані медіатори через ворітну вену поступають у печінку і, діючи на рецептори Купферовських клітин, викликають вивільнення прозапальних цитокінів, спричиняючи дисфункцію органу. Катехоламіни також стимулюють активність лімфоцитів, збільшують судинну перфузію і клітинну проліферацію та стимулюють апоптоз [17].

У генезі гострої судинної недостатності, яка лежить в основі септичного шоку, провідна роль належить NO. Його концентрація збільшується в десятки разів внаслідок стимуляції макрофагів TNF- α , IL-1. У подальшому секреція NO збільшується, і його починають синтезувати і клітини гладкої мускулатури стінки судин. Висока концентрація NO викликає зниження периферичного судинного тонуусу і зменшення відповіді судинної стінки на центральні і гуморальні стимули. Регуляція синтезу

NO здійснюється за допомогою ферменту NO-синтази, яка існує в 2-х конститутивних – ендотеліальній NO-синтази (eNOS), нейрональній NO-синтази (nNOS) та індукцибельній (iNOS) формах. Деякі автори описують четверту форму NO-синтази – мітохондріальну (mtNOS). Ліпополісахариди, TNF- α та IL-1 стимулюють продукцію ендотеліальними клітинами iNOS, з появою якої і пов'язаний неконтрольований синтез NO. Надмірна продукція NO підсилює автодеструктивні дії цитокінів і ендотоксинів, що призводить до посилення шоку [6, 22, 23]. NO активує циклічний гуанозин-монофосфат (cGMP), призводячи до активації cGMP-залежних протеїнкіназ (PKGs). Ефект цього ланцюга подій призводить до скорочення цитозольних рівнів кальцію і чутливості констрикторного апарату до його ендоплазматичного рівня, що в кінці призводить до вазодилатації [22].

У розвитку ССЗР виділяють три основних етапи. Перший етап: локальна продукція цитокінів у відповідь на дію мікроорганізмів. Основними джерелами цитокінів являються Т-клітини і активовані макрофаги, а також ендотеліоцити посткапілярних венул, тромбоцити та інші. Цитокіни на початку діють у вогнищі запалення, виконуючи ряд захисних функцій та беручи участь у загоєнні рани. Другий етап: викид невеликої кількості цитокінів у системний кровообіг. Невелика кількість цитокінів здатна активувати макрофаги, тромбоцити і викид з ендотелію молекул адгезії та прозапальних інтерлейкінів IL-1, IL-6, IL-8, та їх антагоністів IL-4, IL-10, IL-13 та ін., що викликають і контролюють гострофазову реакцію. Третій етап: генералізація запальної реакції. У випадку нездатності регулюючих систем до підтримання гомеостазу деструктивні ефекти цитокінів та інших медіаторів починають домінувати, що призводить до порушення проникності і функції ендотелію капілярів, запуску ДВЗ-синдрому, розвитку поліорганної недостатності (ПОН) [24].

У результаті взаємодії про- і протизапальних медіаторів можливий розвиток двох періодів сепсису. Перший період – гіперзапалення, що характеризується викидом надмірної кількості NO та прозапальних цитокінів (цитокіновий шторм). Цей період супроводжується розвитком шоку і раннім формуванням ПОН. Другий період – компенсаторний протизапальний ефект, який поєднується зі зниженням функціональної активності імункомпетентних клітин – «імунний параліч». Відбувається компенсаторне виділення протизапальних цитокінів, і швидкість їх секреції, концентрація в крові і тканинах поступово збільшується з паралельним зниженням вмісту медіаторів запалення. У деяких хворих одразу відбувається формування стійкої протизапальної реакції [12, 19, 24].

Патологоанатомічні дослідження померлих від сепсису вказують на наявність вираженого апоптозу імунно-

компетентних клітин – В-лімфоцитів, CD4-лімфоцитів. Апоптоз лімфоцитів при сепсисі призводить до зниження ефективності імунної відповіді, кліренсу. При цьому вираженість апоптозу лімфоцитів прямо корелює з важкістю септичного процесу і ступенем імуносупресії [17, 22, 25]. У дослідженнях Л. Ф. Притуло та ін. (2012) було показано, що у дітей з гнійно-септичними захворюваннями в перші дні госпіталізації діагностується вторинний імунодефіцит. Це підтверджується достовірно нижчими рівнями CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD25+ та імуноглобулінів А, М, і G, ніж у дітей контрольної групи ($p < 0,01$), при цьому імунодефіцит корелює з тяжкістю сепсису [26].

Окрім клітин імунної системи апоптоз при сепсисі відбувається в клітинах паренхіматозних органів, ендотелії судин і є важливим механізмом розвитку пошкодження тканин і дисфункції органів у септичних хворих. Було показано, що пригнічення апоптозу при сепсисі знижує ризик розвитку дисфункції органів і летального кінця.

Роботи останніх років свідчать про важливу роль в патогенезі сепсису окислювального стресу, який виникає безпосередньо за участю цитокінів і характеризується неконтрольованою генерацією АФК: супероксидного радикалу (O_2^-), пероксиду водню (H_2O_2), гідроксильного радикалу (ОН), NO, пероксинітриду (ONOO), гіпохлориту (ClO) з порушенням балансу прооксидантних і антиоксидантних систем. Найпотужнішими генераторами АФК в організмі є лейкоцити [26, 27].

Основними причинами окислювального стресу є порушення кровообігу і мікроциркуляції, гіпоксія і ендогенна інтоксикація. Прогресуючі порушення мікроциркуляції супроводжуються тканинною гіпоксією, активацією анаеробного гліколізу, утворенням АФК, які запускають процеси вільнорадикального окислення з наступним пошкодженням клітинних мембран і загибеллю клітин. Це обумовлює утворення продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ). Суттєвий внесок у формування оксидативного стресу вносить мікробний фактор. Масивний викид у кровотік ЛПС супроводжується активацією гранулоцитів і макрофагів, утворенням АФК і активацією ПОЛ [27].

Разом з пошкодженням мембран, внаслідок ПОЛ, можливе окислення ДНК і білків, а також окислювальне пошкодження мітохондріальних мембран. Це призводить до мембранної деполяризації і окислювальної фосфорилляції зі зміною клітинного дихання. Наслідком деструкції мітохондрій є вивільнення цитохрому С, активація каспаз і розвиток апоптозу [27].

При сепсисі відбувається зміна обміну метіоніну і порушення процесів трансметилування. Одним з метаболітів, що утворюються при цьому, є гомоцистеїн. На-

копичення гомоцистеїну в організмі відбувається внаслідок дисбалансу між рівнем його утворення (S-аденозилметіонін (SAM)-залежні реакції) і видалення (реметилування і транссульфування).

Гіпергомоцистеїнемію відносять до факторів ризику, що призводять до дисфункції ендотелію, активації і проліферації гладкої мускулатури стінок судин, а також активації тромбоцитів і лейкоцитів. Оксидативний стрес при гіпергомоцистеїнемії виникає внаслідок декількох причин: по-перше – пригнічення ферментів-антиоксидантів (супероксиддисмутаза, глутатіон пероксидази, тіоредоксину); по-друге – підвищення чутливості клітин до цитотоксичного впливу агентів, здатних генерувати вільні радикали; по-третє – активація експресії прооксидантних ферментів, у тому числі – НАДФ-оксидази [28].

Поряд з розвитком оксидантного стресу у дітей виникає виснаження і недостатність антиоксидантних систем, що посилює його негативний вплив на перебіг сепсису [29].

У розвитку і прогресуванні запалення важливу роль відіграють ендотеліальні клітини. В умовах масивної бактеріємії і токсемії активовані макрофаги, лейкоцити, цитокіни сприяють прогресуванню неконтрольованої дисфункції ендотеліоцитів. Поверхня ендотелію набуває підвищеної тромбогенності й адгезивності та, як наслідок, виникають мікротромбози, порушення мікроциркуляції, вазодилатація, підвищення проникливості судинної стінки і гіпоксія тканин. У результаті цього виникають набряки і гіповолемія, ДВЗ-синдром, порушується кровопостачання життєвоважливих органів з виникненням їх дисфункції, ПОН [6, 22].

Клінічно ДВЗ-синдром може зустрічатися в 30-50 % хворих на Грам (-) і Грам (+) сепсис. Основним медіатором активації коагуляції вважається IL-6 [30].

Вивільнення прозапальних цитокінів (IL-1, IL-6, IL-12 і TNF- α) призводить до експресії тканинного фактора (TF), зменшення рівнів антитромбіну з активацією коагуляції [17]. TF формує комплекс з VII фактором. Після активації комплексу активуються фактори згортання IX і X. У подальшому відбувається перетворення протромбіну в тромбін, що активується X фактором. Тромбін каталізує перетворення фібриногену в фібрин, що призводить до формування тромбу. Під час сепсису відбувається зменшення рівнів антикоагулянтних речовин, таких як протеїн С, S-протеїн, антитромбін та ін. [18, 22]. Ці зміни призводять до системного формування мікротромбів і посилення гіпоксії тканин з розвитком ПОН [2].

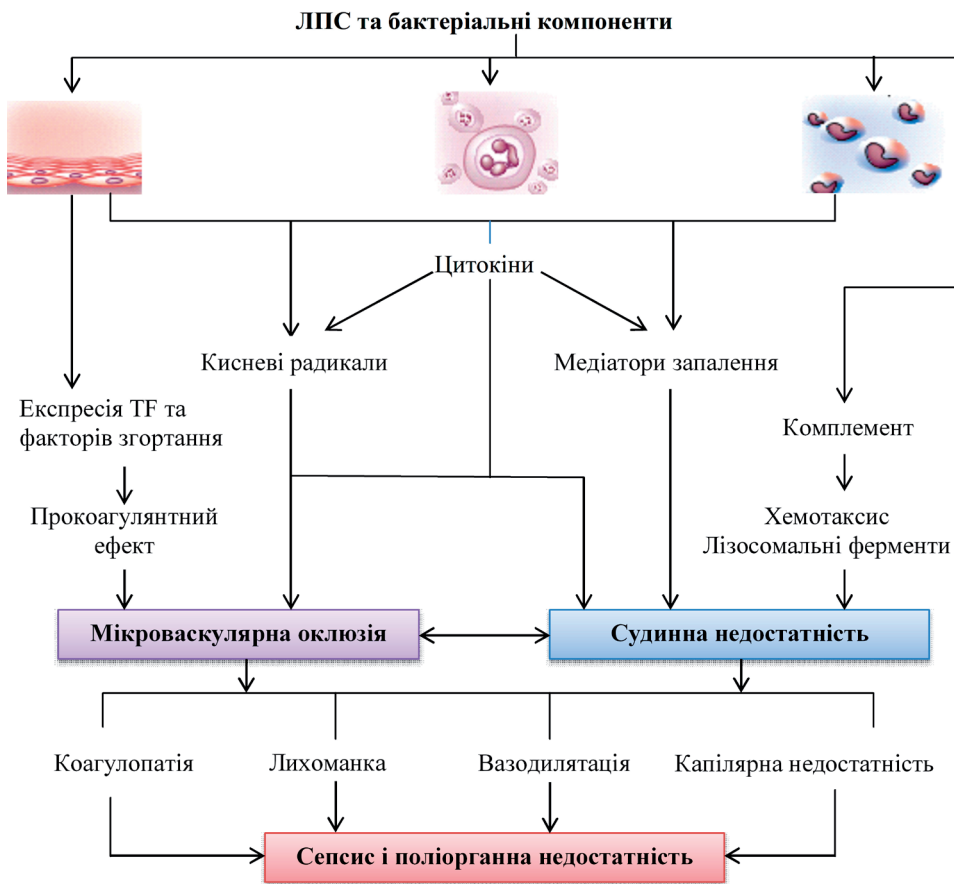
Вперше термін «поліорганна недостатність» (ПОН) ввів у клінічну практику Н.Тилней в 1973 р. [6]. На даний час ПОН розглядається як тяжка неспецифічна стрес-реакція організму, внаслідок якої розвивається недостатність двох або більше функціональних систем. Вона

обумовлена ураженням органів і тканин організму агресивними медіаторами з тимчасовим переважанням симптомів тієї чи іншої органної недостатності – легеневої, серцевої, ниркової та ін. Найчастіше першим шокним органом при сепсисі у дітей є легені (86,4 %). На тлі гострого пошкодження легень розвивається дисфункція інших органів. Особливістю ПОН у дітей є висока частота виникнення дисфункції ЦНС (57,4 %) [8].

Ураження ЦНС при сепсисі називається «сепсис-асоційована енцефалопатія», яка визначається як ба-

гатоогнищеве ураження ЦНС без ознак інфекційного запалення у вигляді менінгіту, енцефаліту чи абсцесу [28].

Патогенез ПОН при сепсисі є багатофакторним і не до кінця вивченим (мал. 2). Недостатня перфузія тканин і гіпоксія є домінуючими факторами. Розповсюджене відкладання фібрину викликає капілярну оклюзію з порушенням капілярного гомеостазу. Клітинні інфільтрати, особливо з нейтрофілів, пошкоджують тканини безпосередньо, екскретуючи лізосомальні ферменти і АФК [8].



Мал. 2. Патогенез розвитку септичного шоку і ПОН [8].

У розвитку ПОН при сепсисі визначають 3 стадії: 1) індукована стадія – обумовлена підвищенням активності гуморальних і клітинних факторів, які активують ССЗР; 2) каскадна стадія – супроводжується надмірним продукуванням і активацією медіаторів запалення при недостатності факторів протизапальної системи; 3) стадія вторинної автоагресії – вплив прозапальних медіаторів на власні тканини з розвитком синдрому клітинного гіперметаболізму, ендотоксикозу і ПОН з втратою здатності організму до самостійної регуляції гомеостазу [6].

Внаслідок дисфункції печінки, нирок, кишківнику з'являються нові фактори пошкоджуючої дії, в ролі яких виступають проміжні і кінцеві продукти нормального обміну у високих концентраціях (лактат, сечовина, креатинін, білірубін), компоненти спотвореного обміну (альдегіди, кетони), речовини кишкового походження типу індолу, скатолу та ін. [5].

Найхарактернішою ознакою хірургічних інфекцій, спричинених умовнопатогенними мікробами, є гнійне вогнище. Воно і є продуцентом субстанцій, що визна-

чають виникнення, перебіг і прогноз інфекційного процесу. Причиною прогресування гнійної інфекції може стати перевищення числа мікробів над числом фагоцитів (або їх антибактерійною активністю). При підвищенні рівня антигенів і токсинів над інактивуючою здатністю фагоцита настає гіперстимуляція останнього. Утворені при цьому токсичні продукти метаболізму фагоцита посилюють мікробне пошкодження тканин первинного вогнища, що сприяє розмноженню збудників. При досягненні критичного рівня концентрацій мікробів у первинному вогнищі (10^4 - 10^5 мікробних тіл на 1 г тканини) місцеві фактори захисту вже не здатні утримати вихід ушкоджуючих продуктів у кровотік, що призводить до генералізації інфекційного процесу. Нейтрофіли, активовані у вогнищі інфекції, набувають здатності до секвестрації в судинах і внутрішніх органах, спричиняючи їх пошкодження. У патогенезі цих реакцій велику роль відіграє каскадна активація у периферичній крові комплекменту, системи згортання, медіаторів запалення та імунної відповіді. Пізніше пошкодження внутрішніх ор-

ганів (через 2-4 тижні) обумовлене гіперактивацією макрофагів. Найчастіше розвивається порушення функції печінки, зумовлене цитотоксичною дією купферовських клітин на гепатоцити. Часто спостерігається ураження нирок і легень [31].

У патогенезі сепсису важливим фактором є втрата захисного бар'єру кишечника та проникнення мікроорганізмів і токсичних речовин у системний кровообіг. Крім того, кишечник є джерелом прозапальних цитокинів [32].

Наукові роботи останніх років виявили основні механізми патогенезу септичних станів та їх ускладнень. Але для глибшого розуміння патогенезу необхідні подальші дослідження, які відкриють нові можливості діагностики, лікування, профілактики розвитку ускладнень та зменшення летальності від сепсису.

Новим напрямком вивчення патогенезу виникнення гнійно-септичних захворювань є виявлення поліморфізмів генів регуляторних молекул, які зумовлюють схильність до розвитку септичних станів і відіграють значну роль у перебігу і наслідках захворювання.

Література

1. Абдоминальная хирургическая инфекция (классификация, диагностика, антимикробная терапия): Российские национальные рекомендации / М. М. Абакумов, С. В. Багненко, В. Б. Белобородов [и др.]. – Москва, 2011. – 99 с.
2. Pathophysiologic mechanisms in septic shock / E. G. King, G. J. Bauza, J. R. Mella [et al.] // *Laboratory Investigation*. – 2014. – Vol. 94. – P. 4-12.
3. Харин Г. М. Диагностика сепсиса в прозекторской практике / Г. М. Харин, А. З. Шакирова // *Казанский медицинский журнал*. – 2006. – Т. 87, № 4. – С. 304-308.
4. Pediatric Sepsis Guidelines: Summary for resource-limited countries / P. Khilnani, S. Singhi, R. Lodha, [et al.] // *Indian J. Crit. Care Med*. – 2010. – Vol. 14, N 1. – P. 41-52.
5. Сепсис: этиология, эпидемиология, патогенез, диагностика, интенсивная терапия / Л. А. Мальцева, Л. В. Усенко, Н. Ф. Мосенцев. – М.: МЕДпрессинформ, 2005. – 176 с.
6. Бархатова Н. А. Сепсис в хирургии: учеб. пособ. [для студентов, обучающихся по специальности – лечебное дело] / Н. А. Бархатова, В. А. Привалов. – Челябинск: ЧелГМА, 2010 – 75 с.
7. ŞekerKoçkara A. Sepsis and the kidney: new developments in pathogenesis and treatment / A. ŞekerKoçkara, M. Kayataş // *Turk. Neph. Dial. Transpl.* – 2013. – Vol. 22. – P. 16-29.
8. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis / J. Cohen // *Nature*. – 2002. – Vol. 420. – P. 885-891.
9. Recent insights into the pathogenesis of bacterial sepsis / A. A. Anas, W. J. Wiersinga, A. F. de Vos [et al.] // *J. Netherlands Med*. – 2010. – Vol. 68, N 4. – P. 147-152.
10. Sriskandan S. The immunology of sepsis / S. Sriskandan, D. M. Altmann // *J. Pathol.* – 2008. – Vol. 214. – P. 211-223.
11. Остров В. Ф. Защитные свойства рекомбинантного человеческого белка теплового шока 70 при моделировании грамположительного сепсиса у крыс / В. Ф. Остров, М. Б. Евгеньев, А. Н. Мурашев // *Биомедицина*. – 2010. – № 5. – С. 110-112.
12. Goldstein B. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics / B. Goldstein, B. Giroir, A. Randolph // *Pediatr. Crit. Care Med*. – 2005. – Vol. 6. – P. 2-8.
13. Mossie A. Pathophysiology of sepsis / A. Mossie // *World J. Med. and Med. Science*. – 2013. – Vol. 1, N. 8. – P. 159-168.
14. Delayed wound repair in sepsis is associated with reduced local pro-inflammatory cytokine expression / K. Sommer, A. L. Sander, M. Albig, [et al.] // *PLOS ONE*. – 2013. – Vol. 8. – P. 8.
15. Fisher J. D. Investigating cytokine binding using a previously reported TNF-specific aptamer / J. D. Fisher, M. V. DiLeo, W. J. Feder-spiel // *Open J. Appl. Sci.* – 2012. – Vol. 2. – P. 135-138.
16. Pulatova R. Etiological characteristics and clinical features of sepsis in early age children in different variants of mediator imbalance of the immune system / R. Pulatova // *Med. Health Sci. J.* – 2011. – Vol. 7. – P. 128-132.
17. Chen X-H. Sepsis and immune response / X-H. Chen, Y-J. Yin, J-X. Zhang // *World J. Emerg. Med.* – 2011. – Vol. 2. – P. 88-92.
18. The pathophysiology of septic shock / R. Saha, S. Das, R. Chatterjee [et al.] // *Intern. J. Pharma and Bio Sciences*. – 2010. – Vol. 1. – P. 1-10.
19. Zou Q. Presepsin as a novel sepsis biomarker / Q. Zou, W. Wen, X-C. Zhang // *World J. Emerg. Med.* – 2014. – Vol 5, N 1. – P. 16-19.
20. Kumar S. Serum tumor necrosis factor α and C-reactive protein in pediatric patients with sepsis and its correlation with microbiologic findings / S. Kumar, M. Rizvi // *Indian J. Pathol. Microbiol.* – 2010. – Vol. 53. – P. 494-497.

21. Genetic variation in the TNF receptor-associated factor 6 gene is associated with susceptibility to sepsis-induced acute lung injury / Z. Song, C. Yao, J. Yin [et al.] // *J. Translat. Med.* – 2012. – Vol. 10:166. – P. 10.
22. Stephen Robert M. Definitions, epidemiology and pathophysiology / Stephen M. Robert, E. Scott // *Open Inflamm. J.* – 2011. – Vol. 4. – P. 16-23.
23. Wheeler D. S. Oxidative Stress in Critically Ill Children with Sepsis / D. S. Wheeler // *Open Inflamm. J.* – 2011. – Vol. 4. – P. 74-81.
24. Soreng K. Procalcitonin: an Emerging Biomarker of Bacterial Sepsis / K. Soreng, H. R. Levy // *Clin. Microbiol. Newsletter.* – 2011. – Vol. 33, N 22. – P. 171-178.
25. Tandon P. Bacterial infections, sepsis, and multiorgan failure in cirrhosis / P. Tandon, G. Garcia-Tsao // *Seminars in liver disease.* – 2008. – Vol. 28. – P. 27-42.
26. Иммунологический статус детей с гнойно-септическими заболеваниями на этапе госпитализации / Л. Ф. Притуло, Ю. А. Бисюк, К. Н. Джансыз, [и др.] // *Клінічна анатомія та оперативна хірургія.* – 2012. – Т. 11, № 2. – С. 17-20.

References

1. Abakumov, M.M., Bagnenko, S.V., Beloborodov, V.B., Belotserkovskiy, B.Z., Belyaev, A.M., Burnevich, S.Z., ... & Ermolov, A.S. (2011). Abdominalnaya khirurgicheskaya infektsiya (klassifikatsiya, diagnostika, antimikrobnaya terapiya) *Rossiyskie natsionalnye rekomendatsii* [Abdominal surgical infection (classification, diagnosis, antimicrobial therapy)]. (*Russian national recommendations*). Moscow [in Russian].
2. King, E.G., Bauza, G.J., Mella, J.R., & Remick, D.G. (2014). Pathophysiologic mechanisms in septic shock. *Laboratory Investigation*, 94, 4-12.
3. Kharin, G.M., & Shakirova, A.Z. (2006). Diagnostika sepsisa v proektorskoj praktike. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal* [Diagnosis of sepsis in pro-sectoral practice]. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal – Kazan Medical Journal*, 87 (4), 304-308 [in Russian].
4. Khilnani, P., Singhi, S., Lodha, R., Santhanam, I., Sachdev, A., Chugh, M. ... & Deopujari, S. (2010) Pediatric sepsis guidelines: summary for resource-limited countries. *Indian J. Crit. Care Med*, 14 (1), 41-52.
5. Maltceva, L.A., Usenko, L.V. & Mosentsev, N.F. (2005). *Sepsis: etiologiya, epidemiologiya, patogenez, diagnostika, intensivnaya terapiya* [Sepsis: etiology, epidemiology, pathogenesis, diagnosis, intensive care]. Moscow: MEDpressinform. [in Russian].
6. Barkhatova, N.A., & Privalov, V.A. (2010). *Sepsis v khirurgii* [Sepsis in surgery]. Chelyabinsk: ChelGMA. [in Russian].
7. ŞekerKoçkara, A., & Kayataş, M. (2013). Sepsis and the kidney: new developments in pathogenesis and treatment. *Turk. Neph. Dial. Transpl.*, 22, 16-29.
8. Cohen, J. (2002). The immunopathogenesis of sepsis. *Nature*, 420, 885-891.
9. Anas, A.A., Wiersinga, W.J., de Vos, A.F. & van der Poll, T. (2010). Recent insights into the pathogenesis of bacterial sepsis. *J. Netherlands Med.*, 68 (4), 147-152.
10. Sriskandan, S. & Altmann, D.M. (2008). The immunology of sepsis. *J. Pathol.*, 214, 211-223.
11. Ostrov, V.F., Evgenev, M.B., & Murashev, A.N. (2010). *Zashchitnye svoystva rekombinantnogo chelovecheskogo belka teplovogo shoka 70 pri modelirovanii grampolozhitelnogo sepsisa u krysa* [Protective properties of the recombinant human heat shock protein 70 in modeling Gram-positive sepsis in rats]. *Biomeditsina – Biomedicine*, 5, 110-112 [in Russian].
12. Goldstein, B., Giroir, B. & Randolph, A. (2005) International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr. Crit. Care Med.*, 6, 2-8.
13. Mossie, A. (2013). Pathophysiology of sepsis. *World Journal of Medicine and Medical Science*, 1 (8), 159-168.
14. Sommer, K., Sander, A.L., Albig, M., Weber, R., Henrich, D., Frank, J. ... & Marzi, I. (2013). Delayed wound repair in sepsis is associated with reduced local pro-inflammatory cytokine expression. *PLOS ONE*, 8, 8.
15. Fisher, J.D., DiLeo, M.V., & Federspiel, W.J. (2012). Investigating cytokine binding using a previously reported TNF-specific aptamer. *Open J. Appl. Sci.*, 2, 135-138.
16. Pulatova, R. (2011). Etiological characteristics and clinical features of sepsis in early age children in different variants of mediator imbalance of the immune system. *Medical and Health Science Journal*, 7, 128-132.
17. Chen, X.-H., Yin, Y.-J., & Zhang, J.-X. (2011). Sepsis and immune response. *World J. Emerg. Med.*, 2, 88-92.
18. Saha, R., Das, S., Chatterjee, R. & Kaur, I. (2010). The pathophysiology of septic shock. *Intern. J. Pharma and Bio Sciences*, 1, 1-10.
19. Zou, Q., Wen, W., & Zhang, X.-C. (2014). Presepsin as a novel sepsis biomarker. *World J. Emerg. Med.*, 5 (1), 16-19.
20. Kumar, S. & Rizvi, M. (2010). Serum tumor necrosis factor α and C-reactive protein in pediatric patients with sepsis and its correlation with microbiologic findings. *Indian J. Pathol. Microbiol.*, 53, 494-497.
21. Song, Z., Yao, C., Yin, J., Tong, C., Zhu, D., Sun, Z., ... & J. Jiang (2012). Genetic variation in the TNF receptor-associated factor 6 gene is associated with susceptibility to sepsis-induced acute lung injury. *J. Translat. Med.*, 10 (166), 10.
27. Oxidative stress as a novel target in pediatric sepsis management / B. von Dessauer, J. Bongain, Víctor Molina, [et al.] // *J. Crit. Care.* – 2011. – Vol. 26. – P. 103.e1 – 103.e7.
28. Methionine metabolism in an animal model of sepsis / A. Semmler, Y. Smulders, E. Struys, [et al.] // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2008. – Vol. 46. – P. 1398-402.
29. Oxidative stress in sepsis in children / S. Cherian, S. Jameison, C. Rajarajeswari, [et al.] // *Indian J. Med. Res.* – 2007. – Vol. 125. – P. 143-148.
30. Dalainas I. Pathogenesis, diagnosis, and management of disseminated intravascular coagulation: a literature review / I. Dalainas // *Eur. Rev. Med. Pharmac. Sciences.* – 2008. – Vol. 12. – P. 19-31.
31. Potential interventions in sepsis-related acute kidney injury / C. Ronco, J. A. Kellum, R. Bellomo [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephro.* – 2008. – Vol. 3. – P. 531-544.
32. Intestinal barrier loss in sepsis / G. Thuijls, J. P. M. Derikx, J. Grootjans [et al.] // *Netherlands J. Crit. Care.* – 2011. – Vol. 15, N 4. – P. 199-203.

22. Stephen Robert, M., Scott Halstead, E., Joseph Carcillo, A., & Rajesh Aneja, K. (2011). Definitions, epidemiology and pathophysiology. *The Open Inflamm. J.*, 4, 16-23.

23. D. S. Wheeler (2011) Oxidative Stress in Critically Ill Children with Sepsis. *The Open Inflammation Journal*, 4, 74-81.

24. Soreng, K., & Levy, H.R. (2011). Procalcitonin: an emerging biomarker of bacterial sepsis. *Clin. Microbiol. Newsletter*, 33 (22), 171-178.

25. Tandon, P. & Garcia-Tsao, G. (2008). Bacterial infections, sepsis, and multiorgan failure in cirrhosis. *Seminars in liver disease*, 28, 27-42.

26. Prytulo, L.F., Bisyuk, Yu.A., Dzhansyz, K.N., Yonycheva, E.V., Shaevskiy, D.V. & Fylonenko, T.G. (2012) Immunologicheskii status detey s gnoyno-septicheskimi zabolevaniyami na etape gositalizatsii [Immunological status of children with purulent-septic diseases at the stage of hospitalization]. *Klinichna anatomiia ta operatyvna khirurhiia – Clinical Anatomy and Operative Surgery*, 11 (2), 17-20 [in Russian].

27. von Dessauer, B., Bongain, J., Molina, V., Quilodrán, J., Castillo, R., & Rodrigo, R. (2011). Oxidative stress as a novel target in pediatric sepsis management. *J. Crit. Care*, 26, 103.e1 – 103.e7.

28. Semmler, A., Smulders, Y., Struys, E., Smith, D., Moskau, S., Blom, H. & Linnebank, M. (2008). Methionine metabolism in an animal model of sepsis. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 46, 1398-402.

29. Cherian, S., Jameson, S., Rajarajeswari, C., Helena, V., Latha, L., Rekha, A., & Nagamma, T. (2007). Oxidative stress in sepsis in children. *Indian J. Med. Res.*, 125, 143-148.

30. Dalainas, I. (2008). Pathogenesis, diagnosis, and management of disseminated intravascular coagulation: a literature review. *Eur. Rev. Med. Pharmac. Sci.*, 12, 19-31.

31. Ronco, C., Kellum, J.A., Bellomo, R., House, A.A. (2008) Potential interventions in sepsis-related acute kidney injury. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 3, 531-544.

32. Thuijls, G., Derikx, J.P.M., Grootjans, J., Buurman, W.A., & van Waardenburg, D.A. (2011). Intestinal barrier loss in sepsis. *Netherlands J. of Crit. Care*, 15 (4), 199-203.

MODERN UNDERSTANDING OF THE PATHOGENESIS AND DIAGNOSIS OF SEPTIC CONDITIONS IN CHILDREN (PART I)

L.V. Pyra, M.M. Murhina

M. Pyrohov Vinnytsia National Medical University

SUMMARY. *The aim of the work – to summarize the data current views on the etiology and pathogenesis of sepsis in different age groups, including children.*

The article adduces the analytical review of the literature on modern views on the pathogenesis, genetic features and diagnostic markers of septic states in children. The first part deals with modern theories of pathogenesis of septic conditions in children. The role of pathogen-associated molecular structures Gr+ and Gr- bacteria; the mechanism of their interaction with the receptor cells of the body in which sepsis developing occurs are described. The onset of synthesis of pro- and anti-inflammatory cytokines triggers the pathological cascade of reactions leading to the development of the systemic inflammatory response syndrome and in the subsequent the syndrome of multiple organ failure (SMOF). The features of SMOF in various etiological pathogens of the septic process and the pathogenetic mechanisms of the separated consequences of the transmitted severe sepsis and septic shock are described.

Conclusion. *The current depth understanding of the pathogenic mechanisms of sepsis will more effectively diagnose and treat septic conditions, which in turn will reduce mortality and adverse consequences after sepsis suffering in children.*

Key words: *sepsis; pathogenesis; diagnostics; children.*

Відомості про авторів:

Пипа Лариса Володимирівна – завідувачка кафедри педіатрії ФПО Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, д.мед.н., професор; pipa_l_v@ukr.net

Мургіна Марина Миколаївна – асистент кафедри педіатрії ФПО Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова; murgina_marina@ukr.net

Information about authors:

Pyra L.V. – Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Pediatrics of M. Pyrohov Vinnytsia National Medical University; pipa_l_v@ukr.net

Murhina M.M. – Assistant of the Department of Pediatrics of M. Pyrohov Vinnytsia National Medical University; murgina_marina@ukr.net

Конфлікт інтересів: немає.

Authors have no conflict of interest to declare.

Отримано 24.10.2016 р.