

**სეფსისისა და ინფექციურ გართულებათა პრევენცია
კრიტიკულ მდგომარეობათა დროს ინტერლეიკინ-2 მეშვეობით.**

ნ. ქაჯაია, ს. მახარაშვილი, თ. ქაჯაია

(კრიტიკული მედიცინის ინსტიტუტი, თბილისი, საქართველო)

**Problems of Prevention Sepsis and other Infection Complication with
Interleikin-2 in the Critical Patients**

N. Kajaia, S. Makharashvili, T. Kajaia

(Critical Care Medicine Institute, Tbilisi, Georgia)

აქტუალობა: სეფსისი კრიტიკული მედიცინის უმთავრესი პრობლემაა. მსოფლიოში სეფსისით 1,5 მილიონზე მეტი ადამიანი ავადდება, რომელთაგან 1/3 იღუპება. აშშ-ში ყოველწლიურად სეფსისით დაავადებული 500 000-მდე პაციენტი აღირიცხება, ლეტალური გამოსავალი კი 30%- დან 90% - მდე მერყეობს. ევროკავშირის ქვეყნებში სეფსისის სიხშირე შეადგენს 50-100 შემთხვევას ყოველ 100 000 მოსახლეზე და ინტენსიური თერაპიის კლინიკებში სიკვდილის გამომწვევ მიზეზთა შორის მე-11 ადგილი უჭირავს. სეფსისით დაავადებულები კრიტიკული მედიცინის კლინიკებში მკურნალობის სამკვირიან კურსს საჭიროებენ და თითოეულ მათგანზე დახარჯული თანხა 70 000 - 90 000\$ შეადგენს. ამგვარი ავადმყოფის რეაბილიტაციის ღირებულება კი უახლოესი ერთი წლის განმავლობაში 100 000 - 250 000\$ აღწევს. სეფსისის გარდა კრიტიკულ ავადმყოფთა ბედის განსაზღვრაში სხვა ინფექციური გართულებანიც (ბრონქიტები, პნევმონიები, მათ შორის ვენტილატორთან ასოცირებული პნევმონიები, მენინგიტები, ენცეფალიტები, ურეთრიტები, ცისტიტები და სხვა) ასრულებენ დიდ როლს. ისინი შემთხვევათა 30%-90% აღმოცენდებიან კრიტიკულ მდგომარეობათა დროს და ხშირად ავადმყოფთა სიკვდილის მიზეზი ხდებიან. ამის უმთავრესი პირობა კი იმუნური პასუხის ის დათრგუნვაა, რომელიც როგორც წესი ასოცირდება კრიტიკულ მდგომარეობასთან (1). მნიშვნელოვანია ისიც, რომ კრიტიკულ მედიცინაში გამოყენებულ სადიაგნოზო საშუალებათა (რენტგენოლოგიური, რადიოლოგიური და სხვა სახის გამოკვლევები) და მედიკამენტთა (გლუკოკორტიკოიდული ჰორმონები, ანესთეტიკები, ანტიბიოტიკები და სხვა) უმრავლესობა იმუნური პასუხის სუპრესიის ეფექტითაა აღჭურვილი. ამ თვალსაზრისით მნიშვნელოვანია ინვაზიურ სამედიცინო ტექნოლოგიათა გამოყენების გახშირება, ასეპტიკისა და ანტისეპტიკის წესების სკრუპულოზური დაცვის იგნორირება, არაეფექტური ანტიბაქტერიული თერაპია და სხვა (2). ასე რომ, მნიშვნელოვან გაუმჯობესებას კრიტიკულ ავადმყოფთა გადარჩენის საქმეში სეფსისისა და სხვა ინფექციურ გართულებათა პრობლემის გადაჭრის შედეგად უნდა ველოდეთ. ამ თვალსაზრისით კი დღეისათვის უფრო ეფექტურ საშუალებად მათი პრევენცია ჩანს ვიდრე მკურნალობა. თავისთავად ცხადია ამგვარი პროფილაქტიკა ვერ უგულვებელყოფს ასეპტიკის და ანტისეპტიკის მომცველ ტრადიციულ ღონისძიებებს, მაგრამ ახალი გზების მოძებნა ეტყობა ამ მიმართულებითაცაა საჭირო, რადგან სეფსისი და სხვა ინფექციური გართულებანი ასეპტიკისა და ანტისეპტიკის წესებისა სკრუპულოზური დაცვის

მიუხედავად, მაინც აღმოცენდებიან. თუ გავითვალისწინებთ რომ სეფსისის და სხვა ინფექციურ გართულებათა ჩამოყალიბებაში უმთავრეს როლს მიკროორგანიზმებთან ერთად მაკროორგანიზმი, სახელობრ მისი ციტოკინები ასრულებენ, მაშინ სავარაუდოა რომ ციტოკინების ცვლის მიზანმიმართულმა მართვამ შესაძლოა თავიდან აგვარიდოს “ციტოკინური ქარიშხლის” ის პათოლოგიური გამოვლინებანი რომლებიც ხატავენ სეფსისისა და სხვა ამგვარ გართულებათა სურათს. ამ თვალსაზრისით გარკვეული ეფექტი შეიძლება “ინტერლეიკინ-2”-ის გამოყენებას ჰქონდეს. ორგანიზმში მისმა პერმანენტულმა ინფუზიამ შეიძლება გამოიწვიოს პროანთებითი ციტოკინების (ინტერლეიკინ 1, 6, 8 და სხვა) დათრგუნვა და შესაბამისად “ციტოკინური ქარიშხლის” პათოლოგიური გამოვლინებების (სეფსისი, სეპტიური შოკი, პოლიორგანული უკმარისობა და სხვა) ჩაქრობა. ასე რომ ორგანიზმში ინტერლეიკინ-2 მაღალი კონცენტრაციის შექმნა შესაძლოა იყოს ის მექანიზმი, რომელიც პროანთებითი ციტოკინების ჩართვას აფერხებდეს პათოლოგიური პროცესის მიმდინარეობაში.

მასალა და მეთოდები: შესწავლილია 60 ზრდასრული ასაკის ავადმყოფი. კრიტიკული მდგომარეობა წარმოდგენილი იყო პოლიტრავმით (15 შემთხვევა), ქალა-ტვინის მძიმე ტრავმით (14 შემთხვევა), პეროტონიტით (10 შემთხვევა), ცეცხლნასროლი იარაღით მიყენებული ჭრილობით (8 შემთხვევა), ფილტვების მწვავე დაზიანების სინდრომით (3 შემთხვევა), დიაბეტური ენცეფალოპათიით (3 შემთხვევა), გასტრო-დუოდენური სისხლდენით (2 შემთხვევა), თავის ტვინში სისხლის მიმოქცევის მწვავე მოშლით (2 შემთხვევა), ენცეფალო-მიელიტით (2 შემთხვევა) და ღვიძლის ციროზით (1 შემთხვევა). საკონტროლო ჯგუფს შეადგენდა ზრდასრული ასაკის 20 ავადმყოფი, რომელთა კრიტიკული მდგომარეობა ძირითადი ჯგუფის იდენტური მიზეზებით იყო გამოწვეული. საგულისხმოა, რომ ინფექციური გართულებები (სეფსისი, ტრაქეობრონქიტი, პნევმონია, ცისტეტი და სხვა) აღენიშნებოდათ ორივე ჯგუფის ყველა პაციენტს, ორივე ჯგუფის ავადმყოფთა მკურნალობა იდენტური იყო, ის გამოიხატებოდა ფილტვების ხელოვნურ ვენტილაციაში, წყლისა და ელექტროლიტების ცვლის კორექციაში, პარენტერალურ და ენტერალურ კვებაში და ინტენსიური თერაპიის სხვა ტრადიციული ღონისძიებების ჩატარებაში. ანტიბაქტერიული თერაპია ორივე ჯგუფის ავადმყოფებში წარმოდგენილი იყო კარბა- და მეროპენემების, აგრეთვე მესამე და მეოთხე თაობის ცეფალოსპორინების, ამინოგლიკოზიდების და სხვა ანტიბაქტერიული პრეპარატების კომბინაციის სახით. მათი შერჩევა ხდებოდა ემპირიულად ინფექციის სავარაუდო გამომწვევ მიკრობთა ფლორის სპექტრის სრული “გადაფარვის” მცდელობით, შემდგომ კი მიზანმიმართულად – ბაქტერიოლოგიური კვლევის მონაცემების გათვალისწინებით. ძირითადი ჯგუფის ავადმყოფებს დამატებით ეძლეოდათ ადამიანის რეკომბინანტული “ინტერლეიკინ-2”, რომლის გამოყენების შესახებ ინფორმაციას არ ფლობდნენ არც ავადმყოფები და არც იმუნოლოგიურ და ბაქტერიოლოგიურ კვლევებში მონაწილე სამედიცინო პერსონალის წარმომადგენლები. “ინტერლეიკინ-2” (Ронколейкин, Биотех, Россия) 300 МЕ კვ/სთ სისწრაფით ესხმებოდა პაციენტს ინტრავენურად კლინიკაში შემოსვლის პირველივე საათიდან, პერმანენტულად სამი დღის განმავლობაში. იმუნური სტატუსის გამოკვლევა ხდებოდა სტანდარტული მეთოდების გამოყენებით (M. Roitt. 1999) შედეგები დამუშავებული იყო ვარიაციული სტატისტიკის მეთოდით.

შედეგები: №1 ცხრილში მოტანილია იმუნური სტატუსის ცვლილებათა თავისებურებანი კრიტიკულ მდგომარეობათა ადრეულ და მოგვიანებით ეტაპებზე ჩანს, რომ ტრადიციული მეთოდებით მკურნალობის პროცესში, მოგვიანებით ეტაპზე ადგილი აქვს იმუნოდეფიციტის გაღრმავებას, რაც არ აღინიშნება “ინტერლეიკინ-2”-ით მკურნალობის დროს. ასევე განსხვავებულია ინფექციის გამომწვევი მიკროფლორის სისშირეც ავადმყოფთა ტრადიციული მეთოდებით და “ინტერლეიკინ-2” მკურნალობის დროს, რაც მოცემულია №2 ცხრილში. ჩანს, რომ საკონტროლო ჯგუფში გაერთიანებულ ავადმყოფთა სისხლიდან *Staphylococcus aureus*-ის ამოთესვის სისშირეა 20%, *S. epider* - 12%, *Pseudomonas auruginoza* - 35%, *Candida* - 20%, *Streptococcus spp*- 8%, *Enterobacter spp* -9%, *Klebsiella spp* -10%, *Escherichia coli* - 5%, ხოლო *Clostridium perfringes* - 4%.

ცხრილი №1.

იმუნური სტატუსის მაჩვენებლები

№	გამოსაკვლევი პირები		ლიმფოციტების რაოდენობა %	CD3 %	CD4 %	CD8 %	CD4/CD8	CD16 %	CD72	IgA გ/ლ	IgM გ/ლ	IgG გ/ლ
									%			
1	პრაქტიკულად ჯანმრთელი პირები	x±m	27,4±0,5	63,5±0,7	33,1±0,6	16,0±0,2	2,1±0,03	14,6±0,7	23,9±0,7	2,8±0,2	2,7±0,2	18,7±0,7
2	ტრადიციული მკურნალობის დაწყებამდე	x±m P 2/1	14,1±0,3 <0,001	60,3±0,7 <0,01	30,9±0,9 <0,05	24,4±0,8 <0,001	1,4±0,09 <0,001	14,2±0,6 >0,5	19,7±0,6 <0,001	1,9±0,3 <0,05	1,6±0,1 <0,05	16,4±0,1 <0,01
3	ტრადიციული მკურნალობის მე-7 დღე	x±m P 3/1 P 3/2	12,5±0,5 <0,001 <0,01	56,5±0,6 <0,001 <0,01	28,2±0,7 <0,05 <0,01	19,7±0,6 <0,001 <0,001	1,2±0,07 >0,5 <0,001	11,6±0,7 <0,02 >0,5	16,9±0,4 <0,00 <0,001	1,5±0,3 >0,5 <0,05	0,5±0,1 <0,001 <0,05	13,9±1,1 <0,05 <0,01
4	ინტერლეიკინ -2 მკურნალობამდე	x±m P 4/1	13,2±492 <0,001	56,4±0,4 <0,001	27,2±0,34 <0,05	25±0,28 <0,001	1,3±0,05 <0,001	10,1±0,4 >0,5	18,6±0,7 <0,001	2,4±0,1 <0,05	1,5±0,1 <0,05	16,4±0,8 <0,01
5	ინტერლეიკინ -2 მკურნალობის შემდეგ	x±m P 5/1 P 5/3 P 5/4	20,8±0,9 <0,001 <0,01 <0,001	62,1±0,4 <0,001 <0,01 <0,001	35,7±0,42 <0,001 <0,01 <0,05	27,0±0,3 <0,001 <0,001 <0,001	1,6±0,04 <0,001 <0,001 <0,001	12,8±0,4 <0,001 >0,5 >0,5	20,7±0,6 <0,05 <0,001 <0,001	3,0±0,1 <0,001 <0,0	1,7±0,1 >0,2 <0,05 <0,05	16,9±0,7 >0,5 <0,01 <0,01

ცხრილი №2

ინფექციის გამომწვევი მიკროფლორის სიხშირე (%)

ჯგუფები	ავადმყოფთა რაოდენობა	ამოთესვის სიხშირე							
		Stafilococcus aureus	Stafilococcus epider	Pseudomonias aeruginasa	Streptococcus spr.	Enterobacter spr.	Klebsiela spr.	Escherichia coli	Klostridium perfringers
ტრადიციული მეთოდებით მკურნალობის ფონზე	20	20	12	35	8	9	10	5	4
ინტერლეიკინ-2 მკურნალობის ფონზე	60	9	6,5	28,5	5	7	6	4	3

ცხრილი №3

ინფექციურ გართულებათა სახეები (%)

ჯგუფები	ავადმყოფთა რაოდენობა	სეფსისი	პნევმონია	ტრაქეობრონქიტი	ცისტისტი, ურეთრიტი	სხვა ინფექციები	გართულებები არ აღინიშნებოდა
ტრადიციული მკურნალობის ფონზე	20	48%	17%	18%	8%	4%	5%
ინტერლეიკინ-2 მკურნალობის ფონზე	60	18%	16%	20%	20%	9%	27%

“ინტერლეიკინ-2” მკურნალობისას კი ავადმყოფთა სისხლიდან ინფექციის გამომწვევი პათოგენური მიკროფლორის ამოთესვის სისშირემ მნიშვნელოვნად იკლო: Staphylococcus aureus- ის ამოთესვის სისშირე შეადგენდა 9%, S. epider-6,5 %, Pseudomonas auruginoza -28,5%, Streptococcus spp-5%, Enterobacter spp -7%, Klebsiella spp -6%, Escherichia coli-4% და Clostridium perfringes -3%.

რაც შეეხება ინფექციურ გართულებათა სახეებს, მათი სისშირე მოტანილია №3 ცხრილში. ჩანს, რომ ტრადიციული მკურნალობის ფონზე გენერალიზებული ინფექცია სეფსისის სახით აღინიშნა 48%, პნევმონია წარმოდგენილია შემთხვევათა 17%, ტრაქეო-ბრონქიტი 18%, ცისტიტი და ურეთრიტი 8%, სხვა ინფექციები 4% და ამგვარ გართულებას ადგილი არ ჰქონია 5%. “ინტერლეიკინ-2” მკურნალობისას სეფსისი აღინიშნებოდა შემთხვევათა 18%, პნევმონია 16%, ტრაქეო-ბრონქიტი 20%, ცისტიტი და ურეთრიტი 10%, სხვა ინფექციები 9% და გართულებას ადგილი არ ჰქონია 27%.

დასკვნა: კრიტიკულ მდგომარეობათა ადრეულ ეტაპზე “ინტერლეიკინ-2” გამოყენება ამცირებს პაციენტებში ამ დროს აღმოცენებული იმუნური პასუხის დათრგუნვის ხარისხს, ხელს უშლის სეფსისის გახშირებას და განაპირობებს ინფექციურ გართულებათა შედარებით “კეთილთვისებიან” მიმდინარეობას.

SUMMARY

Out of 60 adult patients the critical condition was caused by polytrauma, concussion, acute cerebral disturbance, acute lung syndrome, firearm wounds, gastro-duodenal hemorrhage and other.

The control group consisted of 20 adult patients in critical condition caused by any of the above mentioned causes. Then the immune status indices were studied at different stages.

The patients of both groups were identically treated (controlled ventilation, total intravenous nutrition and other traditional methods of intensive therapy). The antibacterial therapy of the patients of both groups was carried out with carbopheneme or cephalosporin's of the 3 and 4 generations and other medicaments.

The patients of the first group were unknowingly administered with Interleukin-2 (Ronkoleikin, “Biotex” Russia). The patients and the attending doctors were unaware of the treatment. From the very first hour of admittance each patient has been given 300 ME/kg/hr for three days.

To estimate the immune status, CD3, CD4, CD8, CD16 and CD72 of the lymphocytes subpopulation have been analyzed by the polarization fluoro-immunoassay. Immune-globulin A, M and G of the blood also been analyzed by turbid meter method. (A. Roight, 1999).

We must take into consideration that prior to Interleukin-2 treatment, the immune status indices in the control group statistically differed from that in the basic group ($P > 0, 05$). The same situation was observed after the curative measures had been completed.

Thus, though “Interleukin-2” did not statistically change the immune reaction of the patients before and after the treatment, the immunodeficiency was not increased with its usage. The intra-hospital infection (tracheae-bronchitis, pneumonia) was indicated among the patients of both groups, but there also has been difference in the analyses of the cultivated biological media (secretion of trachea-bronchial tree, blood, urine) among those patients. We should say that among the patients that have not been treated with “Ronkoleikin” the infections process of sepsis was occurred in 48% of cases compared with 18% among those treated with “Interleukin-2”. Interleukin-2 can be used in critical condition along with the basic therapy to prevent sepsis and other infection complication.

ლიტერატურა:

Reference:

1. ზ.ხელაძე, „იმუნოლოგია რენიმატოლოგიათვის“, „განათლება“, თბილისი, 1987, -141 გვ.
2. Z. Kheladze, “New steps in Critical Case Medicine”
Critical Care Medicine Institute, Tbilisi, 1998 pp.215
3. A. Roight. ”Basics of immunology”, Moscow, “Mir” 1999 pp. 321