



Рис. 1. Капиллярная гемангиома верхнего века.
а — возраст 1 г. 2мес., состояние после преднизолонотерапии (с интратуморальным введением), проведенной в 9-месячном возрасте; б — возраст 1 г. 9мес., через 3 месяца после частичного иссечения гемангиомы (планируется пластика верхнего века).

или склерозирование гемангиомы, и после достижения ребенком по крайней мере 5-6 лет рассматривается вопрос о необходимости пластической коррекции имеющихся рубцов, деформаций и других косметических дефектов. В этих случаях используется хирургическая пластика, дермабразия, криотерапия. Иногда пациенты обращаются к нам лишь после достижения совершеннолетия. Наибольший возраст больного, которому потребовалась такая коррекция, — 26 лет. Именно такой подход с планированием многоэтапного лечения позволил добиться хороших результатов практически во всех случаях (рис. 1,2).

В заключение следует еще раз отметить, что только раннее начало лечения и комплексный подход к нему позволяют достичь не только излечения, но и обеспечить благоприятный косметический результат.

Литература

1. Буторина А.В., Шафранов В.В.// *Лечащий врач*. — 1999.-№5.-С. 1-7.
2. Кудрявцев В.А. *Детская хирургия в лекциях*. — Архангельск, 2000.



Рис. 2. Кавернозная гемангиома лица.
а — возраст 8мес., перед проведением преднизолонотерапии, электрокоагуляции, криотерапии и склеротерапии спиртом; б — возраст 2 г. 4мес., через 4 месяца после иссечения гемангиомы (планируются пластика и дермабразия).

3. Кучеров Ю.И., Красовская Т.В., Шафранов В.В. и др.//*Детская хирургия*. — 2002. — № 1. —С. 45-47.
4. Ствингел Ж.// Ашкрафт К.У., Холдер Т.М. *Детская хирургия*. - Т. III. - СПб.: Раритет-М, 1999. - С. 145-167.
5. *Хирургические болезни у детей*/Исаков Ю.Ф. и др. — 2-е изд. — М.: Медицина, 1998.
6. Mulliken J.B., Fishman S.J.//*Pediatric surgery*. — Vol. 2/ ed. by J.A. O'Neill et al. - 1998. - P. 1939-1952.

Поступила в редакцию 09.12.02.

MEDICAL APPROACHES UNDER CHILDREN'S HEMANGIOMA: AESTHETIC AND PRACTICAL PROBLEMS

V. V. Shapkin, A. V. Melnikov, A. P. Pilipenko, N. I. Marukhno, V. Yu. Lysenko

Vladivostok State Medical University, Children's Municipal Clinical Hospital (Vladivostok), Vladivostok Cosmetology Clinic
Summary — Based on the medical observation of 756 children suffering from hemangioma, the authors propose a staged treatment regimen of these tumors. They provide the grounds for early surgical procedure believing that both early initiation of the treatment and integrated approach to it allow to achieve more than just a recovery but also to ensure favourable cosmetic result.

Pacific Medical Journal, 2004, No. 2, p. 35-36.

УДК616.9-078.73:612.017.1

В.А. Иванис, Е.В. Маркелова, Л.Ф. Складар,
А.И. Симакова, Н.В. Мандракова

ЗНАЧЕНИЕ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА В ИЗУЧЕНИИ ИММУНОПАТОГЕНЕЗА ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Владивостокский государственный медицинский университет

Ключевые слова: инфекционные болезни, цитокины.

В клинике инфекционных болезней динамика цитокинового статуса имеет большое значение. Прежде всего это касается диагностической значимости уров-

ня цитокинов, связанного с динамикой заболевания и проводимым лечением. Диагностическая значимость оценки цитокинов очень тесно связана с их ролью в патогенезе заболеваний. Пальма первенства здесь принадлежит цитокинам, которые продуцируются Т_H1- и Т_H2-субпопуляциями лимфоцитов-хелперов, отвечающими за формирование клонов иммунокомпетентных клеток, различающихся по своей эффекторной функции: Т_H1 — за активность макрофагов, Т-киллеров, НК-клеток, Т_H2 — за антителообразующие клетки [1,7]. Надо принимать во внимание некую условность такого разделения, связанную с плеiotропностью эффектов большинства цитокинов.

В инфектологии накоплен определенный фактический материал о концентрации отдельных цитокинов, в частности интерлейкинов (ИЛ), при заболеваниях

вирусной и бактериальной природы [12]. Однако целый ряд вопросов, касающихся содержания ИЛ с различными биологическими свойствами, их соотношения между собой и показателями активности патологического процесса в динамике, а также коррекция при дисбалансе цитокиновой системы на фоне этиотропной и патогенетической терапии нуждается в уточнении и требует дальнейших исследований.

Цель настоящей работы — сравнительный анализ системного и локального содержания некоторых цитокинов, а также их функциональных свойств при острых и персистирующих вирусных, а также бактериальных инфекциях в зависимости от этиологического фактора, активности и стадии заболевания.

Обследовано 58 больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (ГЛПС), 50 больных хроническим вирусным гепатитом С, 60 больных системным клещевым боррелиозом и 90 больных внебольничной пневмонией.

Определение цитокинов в сыворотке крови и супернатантах проводили путем иммуноферментного анализа с использованием реактивов R&D Diagnostics Inc. (USA) согласно прилагаемой инструкции на анализаторе Multiscan (Финляндия). Расчеты количества цитокинов проводили путем построения калибровочной кривой с помощью компьютерной программы.

Разнообразный и динамичный симптомокомплекс, наблюдаемый у больных ГЛПС, является яркой иллюстрацией известного иммунобиологического феномена — системного заболевания, характеризующегося тотальной воспалительной реакцией микрососудов, плазменных и клеточных факторов крови и, как следствие, циркуляторными расстройствами в жизненно важных органах [3]. Наиболее неясен и недостаточно изучен механизм начальных событий иммунопатогенеза ГЛПС, которые возникают тотчас после инфицирования. Безусловно, время, внутриклеточный паразитизм хантавируса имеют огромное значение для дебюта иммунных реакций двух типов: против вируса (преимущественно гуморальные) и против пораженных клеток (преимущественно клеточные).

При изучении содержания цитокинов в сыворотке крови пациентов с ГЛПС обнаружено, что в ранние сроки болезни уровень таких провоспалительных цитокинов, как фактор некроза опухоли α (ФНО- α) и ИЛ-1 α , был повышен и затем, к 3–4-й неделе, снижался. Так, на 1-й неделе концентрация ФНО- α составила $32,9 \pm 1,6$ пг/мл, а в реконвалесценцию — $18,3 \pm 1,4$ пг/мл (при норме $4,2 \pm 1,2$ пг/мл). Уровень ИЛ-1 α был увеличен в 4–5 раз в раннюю стадию ($3,1 \pm 0,1$ пг/мл, при норме $0,5 \pm 0,04$ пг/мл). Типичным клиническим эффектом системного повышения ФНО- α и ИЛ-1 α (главных медиаторов воспаления) являлась лихорадка, продолжительность и высота которой отчетливо коррелировала

с гиперцитокинемией. Многочисленные работы свидетельствуют и о ключевой роли ФНО- α в увеличении проницаемости сосудистой стенки и плазморреи, гипотензии и готовности к инфекционно-токсическому шоку [10, 11]. Опосредованными эффектами ФНО- α и ИЛ-1 α объясняют и другие воспалительные эффекты — цитотоксичность, лейкоцитоз, нейтрофиллез, прокоагулянтную активность. Исследование интерферона- γ (ИФН- γ) выявило стабильное снижение его концентрации в течение всей болезни, более выраженное в ранние сроки ($4,9 \pm 0,5$ пг/мл при норме $14,3 \pm 1,7$ пг/мл), в особенности у пациентов с тяжелой формой заболевания. Активность ИЛ-4 в динамике была вполне закономерной: в ранние сроки незначительное повышение ($5,2 \pm 1,1$ пг/мл, при норме $3,2 \pm 0,4$ пг/мл, $p > 0,05$) с последующим достоверным повышением уровня ($13,9 \pm 4,3$ пг/мл, $p < 0,05$).

Интересно, что отмечена обратная зависимость между тяжестью течения ГЛПС и уровнем ИЛ-4 в раннюю стадию. Так, повышенные показатели были зарегистрированы только у больных легкими формами. В подгруппе лиц с тяжелым течением ГЛПС, особенно в 1-ю неделю болезни, отмечены низкие значения ИЛ-4. Выявленная динамика альтернативных цитокинов (стойкое снижение ИФН- γ при небольшом повышении ИЛ-4) определяет преобладание Th2-типа иммунного ответа, что свидетельствует о ранних иммунопатологических сдвигах с неадекватной дифференцировкой Т-хелперов. Подобная супрессия ИФН- γ при высоком содержании провоспалительных цитокинов отмечена при реакциях на так называемый «суперантиген» (чаще вирусного происхождения), действующий как целая молекула, инициирующая поликлональный ответ Т-лимфоцитов, затем гиперпродукцию цитокинов и апоптоз [10, 11]. Возможно, РНК хантавируса может также претендовать на эту роль [11].

Проблема иксодовых клещевых боррелиозов чрезвычайно актуальна во всем мире. Это объясняется широким распространением инфекции, наличием тяжелых хронических ее форм, нередко приводящих к инвалидизации человека [5]. Приморский край является активным природным очагом клещевого боррелиоза, в котором заболеваемость равняется в среднем 10,42 на 100 тыс. населения и превышает таковую по Российской Федерации в 2–2,5 раза [4]. Проведено сравнение уровня цитокинов в периферической крови больных с разными формами клещевого боррелиоза на 1–5-й и 10–11-й дни болезни.

У больных с мигрирующей эритемой при первом исследовании зафиксировано достоверное повышение уровня ФНО- α в 4,9 раза, на 10–11 сутки определена тенденция к его снижению. ИЛ-1 α — продукт тканевых макрофагов, принимающий участие в формировании мигрирующей эритемы [8]. Он оказывает преимущественно местное действие, с этим, вероятно, связано, что повышение концентрации данного

цитокина в сыворотке крови у больных оказалось недостоверным. Концентрация ИЛ-8, продуцентами которого являются нейтрофилы [1], незначительно повышалась при первом исследовании (до $18,8 \pm 6,0$ пг/мл, при норме $13,9 \pm 0,8$ пг/мл, $p > 0,05$). На 10-й день зафиксировано достоверное его повышение более чем в 2 раза. Интересные данные получены при изучении динамики уровня цитокинов ИФН-у и ИЛ-4 маркеров ТЫ- и Th2-типов иммунного ответа. В 1-ю неделю болезни у пациентов этой подгруппы отмечено умеренное повышение ИФН-у до $19,7 \pm 9,9$ пг/мл с последующей тенденцией к снижению. Однако различия с нормой в обоих случаях оказались недостоверными. При этом отмечалось достоверное повышение концентрации ИЛ-4 в 3 раза на 5-й день болезни и более чем в 4 раза на 10-й день. Соотношение ИФН-у и ИЛ-4 в начале болезни составляло 1,53, и в динамике оно имело тенденцию к значительному снижению (до 0,75 при норме 4,14). Таким образом, констатируется превалирование Th2-типа иммунного ответа в динамике эритемной формы клещевого боррелиоза.

В подгруппе больных с безэритемной формой зафиксированы несколько иные показатели цитокинового профиля. Было установлено достоверное повышение уровня ФНО-а более чем в 6 раз в 1-ю неделю болезни с последующим его снижением на 10 день. Установлено достоверное нарастание концентрации провоспалительного цитокина ИЛ-1а более чем в 90 раз на 1-5-й дни болезни с последующим снижением его уровня, не достигающего нормальных величин. Выявлена корреляция уровня этого цитокина и выраженности интоксикационного синдрома. Концентрация ИЛ-8 незначительно повышалась при первом исследовании до $18,8 \pm 6,0$ пг/мл с последующим (на 10-й день) достоверным его повышением более чем в 2 раза. Достаточно интересной оказалась динамика ИФН-у. При первом исследовании было установлено двукратное повышение его уровня по сравнению с нормой с резким снижением в динамике до $2,9 \pm 0,9$ пг/мл (при норме $14,3 \pm 1,7$ пг/мл). При этом наблюдалось повышение уровня ИЛ-4 более чем в 3 раза при первом и втором исследованиях. Соответственно коэффициент ИФН-у/ИЛ-4 в этой группе больных снизился с 2,6 до 0,21 в динамике, отражая преобладание Th2-типа ответа.

Изучение концентрации ИЛ-8 в группе пациентов с безэритемной формой клещевого боррелиоза показало достоверное его повышение на поздних сроках заболевания. Таким образом, у больных иксодовым клещевым боррелиозом содержание цитокинов зависит от формы болезни и наблюдается дисбаланс провоспалительных и противовоспалительных цитокинов с преобладанием Th2-типа иммунного ответа.

У большинства больных хроническим вирусным гепатитом С без клинических проявлений в период

обострения, протекающего с репликацией вируса и минимальными биохимическими сдвигами (не более 1,5-2 норм), повышение содержания ИЛ-1а и ФНО-а в сыворотке крови носило умеренный характер (в 2-3 раза выше нормы). Так, уровень ИЛ-1а при этом составлял $1,8 \pm 0,1$ пг/мл, при нормальных показателях у здоровых $0,5 \pm 0,04$ пг/мл ($p < 0,01$), а уровень ФНО-а у исследуемых с данной формой болезни не превышал $12,1 \pm 0,7$ пг/мл (против $4,2 \pm 1,2$ пг/мл у здоровых, $p < 0,01$). Показатель ИФН-у в сыворотке не отличался от нормы и составил $17,0 \pm 1,9$ пг/мл ($p > 0,05$). Концентрация ИЛ-4 в сыворотке крови также не изменялась: $4,2 \pm 0,7$ пг/мл при норме $3,2 \pm 0,4$ пг/мл ($p > 0,05$). У больных с клинически манифестными проявлениями обострения гепатита и, соответственно, присутствующим цитоллизом (более двух норм) уровень цитокинов в сыворотке крови (преимущественно ФНО-а и ИЛ-1а) был в 5-10 раз выше показателей здоровых. Отмечалось достоверное снижение сывороточного ИФН-у ($3,9 \pm 1,1$ против $17,0 \pm 1,9$, $p < 0,01$). Данные показатели в обеих подгруппах достоверно отличались между собой. Проведенные исследования показали, что локальный уровень содержания ФНО-а и ИЛ-1а в биоптатах печени превышал норму ($155,4 \pm 12,8$ против $25,8 \pm 8,3$ и $67,4 \pm 2,3$ против $16,4 \pm 2,9$ пг/мл соответственно).

Наиболее выраженные изменения тканевой концентрации установлены у больных с манифестными формами вирусного гепатита. Так, уровень ФНО-а у них составлял $197,0 \pm 8,7$ пг/мл против $78,5 \pm 3,8$ пг/мл у больных с бессимптомными формами. Уровень же ИЛ-1а превышал в 5 раз показатели исследуемого цитокина у больных с бессимптомными формами. При этом усиление фиброза сопровождалось увеличением уровня ФНО-а в биоптатах. Имелась положительная корреляция между этими параметрами ($r = 0,56, p = 0,03$).

Увеличение показателей локальных ФНО-а и ИЛ-1а, на наш взгляд, обусловлено системным ответом организма на хронический инфекционный процесс, а также местными изменениями воспалительных и иммунных реакций. При этом повреждающие эффекты ФНО-а реализовались через индукцию апоптоза клеток-мишеней.

Таким образом, установлен дисбаланс цитокинового профиля у больных хроническим вирусным гепатитом С. Степень его выраженности зависела от активности заболевания. Высокое содержание цитокинов при вирусных поражениях печени может быть обусловлено не только увеличением их синтеза, но и нарушением клиренса, своевременного выведения из организма, а также замедлением инактивации цитокинов поврежденной печенью.

Избыточное количество цитокинов, их чрезмерный выброс, в свою очередь, может стать фактором прогрессирования патологического процесса, оказывать прямое повреждающее действие на паренхиму,

Таблица 1

Уровень провоспалительных цитокинов в сыворотке больных тяжелой нозокомиальной пневмонией

Цитокин	Содержание цитокинов (М±m), пг/мл				Достоверность различий (р) между группами		
	Норма	Пневмония					
		<i>P. aeruginosa</i> I	<i>S. aureus</i> II	<i>Микст -инфекция</i> III	Рi-Рп	Рi-Рш	Рц-Рш
ИЛ-1a	0,5±0,04	16,4±1,5	7,1±1,2	17,1±2,4	<0,001	<0,05	<0,05
ФНО-а	4,3±1,2	16,4±7,9	198,7±84,2	180,1±80,2	>0,05	<0,05	>0,05
ИЛ-6	7,9±0,8	362,7±19,3	254,3±30,1	360,5±36,4	<0,01	<0,05	<0,05
ИЛ-8	14,1±2,4	387,9±40,3	188,7±36,5	340,2±50,0	<0,01	<0,05	<0,05
ИФН-γ	12,7±1,5	27,8±9,0	65,7±24,3	32,7±10,1	>0,05	<0,05	>0,05
ИЛ-4	3,2±0,4	8,0±0,9	8,3±1,2	8,4±1,1	>0,05	<0,05	>0,05
ИЛ-10	13,9±0,7	89,3±12,7	54,3±9,6	74,1±11,6	<0,05	<0,05	>0,05

вызывать астению, диспепсию, анемию, суставные поражения и другие системные проявления [9].

Определение цитокинового спектра при хронических заболеваниях печени вирусной этиологии имеет прогностическое значение, поскольку позволяет судить об активности заболевания, его прогрессировании, а также об эффективности проводимой противовирусной и иммунокорригирующей терапии.

Изучен цитокиновый профиль пациентов с тяжелой нозокомиальной пневмонией, вызванной *P. aeruginosa*. В качестве групп сравнения были выбраны пациенты с тяжелым воспалением легких, возбудителем которого был *S. aureus* и микст-инфекция: *P. aeruginosa* и *S. aureus* (табл. 1). Исследования позволили установить повышение ИЛ-1a, ИЛ-6 и ИЛ-8 в крови пациентов с пневмонией, ассоциированной с *P. aeruginosa*, тогда как ИФН-γ при этом варианте легочной инфекции был снижен. Подобная закономерность зафиксирована и у больных пневмониями, вызванными микст-формами инфекции. По-видимому, различные возбудители оказывали различное влияние на содержание ИЛ-4 и ИЛ-10.

Так, если уровень ИЛ-4 не зависел от вида патогена, то уровень ИЛ-10 был выше при синегнойной, чем при стафилококковой инфекции. Вероятно, это отражает способность *P. aeruginosa* оказывать прямое повреждающее действие на легочную ткань, что в определенной мере связано с высокими адгезивными свойствами этого грамотрицательного микроорганизма и его тропностью к эпителию трахеи и бронхов [2, 6].

Таким образом, возбудители инфекционных заболеваний выступают в роли инициатора инфекционного процесса, а так называемая «режиссура» в патогенезе принадлежит иммунному ответу организма, который определяет тяжесть, течение, клиническую форму болезни.

Литература

1. Васильева Г.И., Иванова И.А., Тюкавкина С.Ю.// Медицинская иммунология. — 2001. — Т. 1, № 12. — С. 1101-1111.

2. Зубков М.Н., Зубков М.М.// Consilium Medicum. — 2000. — Т. 2, № 1. — С. 32-38.

3. Иванис В.А., Маркелова Е.В.// Цитокины и воспаление. — 2002. — Т. 1, № 2. — С. 114-115.

4. Леонова Г.Н., Якушева С.С., Иванис В.А. и др.// Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2002. — № 1. — С. 49-53.

5. Лобзин Ю.В., Усков А.Н., Козлов С.С. Лайм-боррелиоз (иксодовые клещевые боррелиозы). — СПб.: Фолиант, 2000.

6. Путов Н.В., Симбирцев С.А.// Вест. РАМН. — 1998. — №1. — С. 34-38.

7. Ройт А., Бростовф Дж., Мейл Д. Иммунология. — М.: Мир, 2000.

8. Федоров Е.С., Барскова В.Г., Ананьева Л.П. и др.// Клиническая медицина — 1999. — № 6. — С. 14-19.

9. Andus T., Bauer I.// Hepatology. — 1991. — No. 13. — P. 364.

10. Khaiboullina S.F., Dale M.N., Krumpe P.// Journal of Virology. — 2000. — Vol. 74, No. 24. — P. 11966-11971.

11. Marcotic A., Anderson K., Schmaljohn.// The fifth International Conference on Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome, Hantavirus Pulmonary Syndrome and Hantaviruses: Abstract Book. — 2001. — P. 103.

12. Ramshaw I. A., Ramsay A. J., Karupiah G. et al.// Immunol. Rev. — 1998. — Vol. 159, No. 1. — P. 69-77.

Поступила в редакцию 16.07.03.

IMPORTANCE OF CYTOKINE STATE IN RESEARCHING INTO THE IMMUNOPATHOGENESIS OF INFECTIOUS DISEASES V.A. Ivanis, E. V. Markelova, L.F. Sklyar, A.I. Simakova, N. V. Mandrakova Vladivostok State Medical University

Summary — The paper provides data on the researches into the cytokine state under hemorrhagic fever with renal syndrome, chronic viral hepatitis type C, ixode tickborreliosis, and nosocomial pneumonias. The authors have inquired into the content of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines at system and local levels (in blood serum, bronchoalveolar fluid supernatants, liver homogenate, expired air condensate). According to the findings, infectious disease pathogens are initiators of the infectious process, and the so-called «direction» in pathogeny belongs to organism immune response that detects the severity, clinical course and form of the disease.