©А.З.Вафин, Е.В. Машурова, 2006
УДК 616.995.121:612.017.1 (082)

ВЛИЯНИЕ ЦИТОКИНОВ НА ТЕЧЕНИЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА ПРИ ЭХИНОКОККОЗЕ ПЕЧЕНИ

А.З.Вафин, Е.В. Машурова

Ставропольская государственная медицинская академия

Эхинококкоз - опасное паразитарное заболевание животных и человека, характеризующееся тяжелым длительным течением с прогрессирующим ухудшением, что без надлежащего лечения приводит к гибели больного зачастую в молодом, трудоспособном возрасте [1].

С первых часов попадания в организм инвазионных онкосфер начинается процесс иммуногенеза, протекающий по общим законам с включением клеточных и гуморальных механизмов иммунитета. Формирование иммунного ответа - защитная реакция, и в то же время это один из важных аспектов патогенеза эхинококкоза печени. Иммунологические реакции, переходя границы адекватного физиологического ответа, становятся иммунопатологическими, являясь причиной тяжелых органических поражений. Подавление иммуногенеза промежуточного хозяина паразита обуславливает возможность его развития и размножения.

Паразитарные инвазии, как правило, вызывают активацию ряда иммунологических защитных механизмов - гуморальных и клеточных, причем эффективность ответных реакций зависит от природы и стадии инвазии. При хронической инвазии тип иммунного ответа с течением времени меняется и зависит от наличия циркулирующих антител, персистентной антигенной стимуляции и образования иммунных комплексов. Для хронических инвазий типичны иммуносупрессия и иммунопатологические реакции. В результате паразитарной иммуносупрессии избирательно нарушаются отдельные звенья иммуногенеза - активность Т- и В-лимфоцитов, нарушается возможность кооперации между разными видами иммунокомпетентных клеток. При эхинококковой инвазии иммунная система не способна полностью устранить паразита, но пыта-

ется изолировать от него ткани путем создания воспалительного барьера. При этом организм хозяина реагирует на локально высвобождаемый паразитарный антиген, который стимулирует секрецию цитокинов. Макрофаги аккумулируют и выделяют фиброгенные факторы, стимулирующие образование гранулематозной ткани и в конечном счете развитие фиброза печени. Такая реакция, несмотря на то, что может быть полезной для хозяина, изолируя гепатоциты от воздействия токсинов паразита, составляет основу изменений структуры печени, которые приобретают характер необратимых и приводят к нарушению или утрате ее функций. В отсутствии Т-лимфоцитов гранулемы не образуются, и последующей фиброзной инкапсуляции не происходит. Цитокины хозяина, выполняя защитную роль при иммунном ответе на паразитарную инвазию, одновременно способствуют развитию паразитов [3,4].

Цель работы: изучение уровней ФНО-а, ИЛ-4, ИЛ-6 в сыворотке крови у больных с эхинококкозом печени, установление связи их продукции с основными клинико-биологическими показателями патологии.

Материал и методы. Обследованы 53 больных с эхинококкозом печени в возрасте 18-75 лет. Мужчин было 24, женщин 29. Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц в возрасте от 18 до 25 лет. При оценке возраста паразитарной кисты мы придерживались классификации М.Ю.Гилевича [2]. При этом различали 3 периода жизнедеятельности материнской кисты. В первом периоде паразит живой, в кисте отсутствуют дочерние пузыри, жидкость светлая и прозрачная (n = 31). Второй период (мертвый паразит материнской гидатиды) характеризуется наличием в гидатиде дочерних пузырей (n = 8). При ранних посмертных изменениях эхинококковая жидкость остается про-

зрачной (n = 6). При поздних посмертных изменениях наблюдается разрушение хитиновой оболочки и дочерних гидатид, жидкость мутная, в фиброзной капсуле могут быть выявлены кальцинаты (n = 2). В третьем периоде происходит нагноение гидатиды с возможным прорывом гноя в брюшную полость, желчные протоки и т.д. (n = 13).

Согласно данным историй болезни и результатам морфологических исследований, у всех больных отсутствовали указания на перенесенные ранее заболевания печени и гепатотропные интоксикации.

Уровень цитокинов ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО-а в сыворотке крови до операции, на 1-е, 3-й, 5-е, 10-е сутки, через 3 месяца и 2 года после оперативного лечения исследовали с помощью иммуноферментных тест-систем фирмы ООО «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург). В комплекс инструментальных методов входили ультразвуковое исследование органов брюшной полости, компьютерная томография, определение иммунологического статуса. Полученные результаты обработаны с использованием компьютерной программы «Excel».

Результаты и обсуждение. У больных с эхинококкозом печени по сравнению с лицами контроль-

Степень увеличения активности противовоспалительного цитокина ИЛ-4 в группах больных была аналогична снижению уровня ФНО-а: концентрация ИЛ-4 в сыворотке крови достоверно повышалась на 10-е сутки (P < 0,05 по отношению к контролю). У больных эхинококкозом печени до хирургического лечения активность ИЛ-4 была достоверно ниже по сравнению с таковой и в контрольной группе, и у больных в послеоперационном периоде (P < 0,05). Выявлена связь гипертермии в послеоперационном периоде с высокой концентрацией ФНО-а и ИЛ-6, а также установлено, что при повышении активности ИЛ-4 в сыворотке крови происходила нормализация температуры (в случае отсутствия послеоперационных осложнений).

Полученные данные свидетельствуют о значимости показателя ИЛ-4 в патогенезе эхинококкоза печени и течении послеоперационного периода. Как противовоспалительный цитокин ИЛ-4 подавляет секрецию цитокинов моноцитарного происхождения (ФНО-а, ИЛ-6), цитотоксичность макрофагов и продукцию в макрофагах индуцибельной NO-синтетазы, ингибирует экспрессию молекул адгезии эндотелием. Поэтому существует мнение, что повышение уровня ИЛ-4 носит компенсатор-

Таблица

Содержание интерлейкинов в сыворотке крови больных эхинококкозом печени (M ± t)

Цитокин	Здоровые	Больные						
		до лечения	после лечения					
			1-е сутки	3-й сутки	5-е сутки	10-е сутки	3 месяц.	2 года
ИЛ-4	56,6 ± 1,17	0,78 ± 0,33	37,25 ± 6,94	43,99 ± 10,04	48,79 ± 7,52	61,64 ± 9,44	53,55 ± 7,26	43,75 ± 7,44
ФНО-а	57,61 ± 0,72	979,5 ± 311,5	1711 ± 358,4	3390 ± 402,6	2466 ± 461,6	1501 ± 456,5	371,4 ± 114,5	46,55 ± 6,52
ИЛ-6	91,52 ± 0,70	55,36 ± 3,28	268,7 ± 37,8	207 ± 21,75	173,9 ± 7,95	85,59 ± 6,29	57,77 ± 3,69	29,95 ± 2,58

ной группы наблюдали изменения уровней ФНО-а в сыворотке крови: достоверное повышение до хирургического лечения (P < 0,05) и дальнейший существенный прирост этого показателя на 1-е, 3-й, 5-е, 10-е сутки после оперативного лечения (P < 0,05) (табл.). При этом концентрация ФНО-а в сыворотке крови у пациентов, оперированных по поводу эхинококкоза печени, значимо превышала норму даже спустя 3 месяца после операции (P < 0,05) и лишь через 2 года соответствовала контрольным показателям (P > 0,05). Уровни ИЛ-4 и ИЛ-6 были значительно ниже, чем в группе контроля (P < 0,05), пик концентрации ИЛ-6 зарегистрирован в 1-е сутки после хирургического лечения, тогда как достоверное повышение уровня ИЛ-4 определялось на 10-е сутки после операции.

ные, контррегуляторные по отношению к провоспалительным цитокинам характер, стабилизируя течение послеоперационного периода.

Выводы

1. Гипопродукция цитокинов - ИЛ-6 и ИЛ-4 при эхинококковой инвазии способствует запуску апоптоза Т-хелперов 1-го типа и активирует Т-хелперы 2-го типа.
2. Дефицит продукции ИЛ-4 и ИЛ-6 соответствует угнетению Т-клеточного звена иммунитета и, возможно, является одной из его причин.
3. Гипертермия в послеоперационном периоде связана с высокой концентрацией ФНО-а и ИЛ-6 в сыворотке крови.
4. Развитие послеоперационных осложнений может быть связано с низкой продукцией ИЛ-4.

Литература

1. Вафин, А.З. Современное состояние хирургии эхинококкоза. Ставропольский краевой эхинококковый центр / А.З.Вафин // Материалы конгресса хирургических обществ Ставропольского края. - Ставрополь, 1997. - С. 9-11.
2. Гилевич, М.Ю. Методические разработки по новому в хирургии / М.Ю.Гилевич, А.З.Вафин, Г.С.Натрошвили и др. // К методике ан-

типаразитарной обработки фиброзной капсулы . - Ставрополь, 1990. - С. 19-22.

Лейкина, Е.С. Итоги и перспективы развития исследований по иммунологии эхинококкозов / Е.С.Лейкина, Л.С.Яроцкий, Н.Н.Озерцовская // Мед. паразитол.- 1987. - № 2. - С. 3-7.

Пальцев, М.А. Цитокины и их роль в межклеточных взаимодействиях / М.А.Пальцев // Арх. патологии. - 1996. - № 6. - С. 3-7.

**ВЛИЯНИЕ ЦИТОКИНОВ НА ТЕЧЕНИЕ
ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА
ПРИ ЭХИНОКОККОЗЕ ПЕЧЕНИ**

А.З. ВАФИН, Е.В. МАШУРОВА

В результате паразитарной иммуносупрессии избирательно нарушаются отдельные звенья иммуногенеза. Проведенное исследование показало, что в зависимости от уровня продукции цитокинов можно регулировать развитие болезни и послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: эхинококкоз, печень, цитокины, иммуносупрессия

**EFFECT OF CYTOKINES
ON THE POSTOPERATIVE COURSE
OF LIVER ECHINOCOCCOSIS**

VAFIN A.Z., MASHUROVA E.V.

As a result of parasitic immunosuppression isolated parts of immunogenesis are selectively damaged. The present study made it evident that clinical course and development of postoperative complications can be regulated by the level of cytokines production.

Key words: echinococcosis, liver, cytokines, immunosuppression