

как возможностями интраоперационного управления гемодинамикой (введение жидкости), так и кислородным статусом (искусственная вентиляция легких).

Выводы

1. При использовании сравниваемых методик комбинированной анестезии на всех этапах оперативного вмешательства у пациентов с распространенным раком мочевого пузыря отмечается приемлемое и сопоставимое состояние гемодинамического профиля и кислородного статуса.

2. У пациентов контрольной группы начиная с травматичного этапа операции отмечаются более высокое содержание кортизола, глюкозы крови и несостоятельность регу-

ляции микроциркуляторного русла. Кроме того, на этапе экстубации трахеи у пациентов контрольной группы выявляется чрезмерная вариабельность параметров среднего артериального давления.

3. При анестезиологическом обеспечении расширенных, радикальных, реконструктивно-пластических оперативных вмешательств у пациентов с распространенным раком мочевого пузыря наиболее безопасной является комбинированная нейроаксиальная блокада (одномоментная спинномозговая анестезия гипербарическим раствором бупивакаина 0,5% и эпидуральная анальгезия раствором ропивакаина 0,2% на уровне Th₁₀-Th₁₁) с эндотрахеальной анестезией на основе севофлурана.

Сведения об авторах статьи:

Сырчин Евгений Юрьевич – врач анестезиолог-реаниматолог Клиники БГМУ. Адрес: г. Уфа, ул. Шафиева, 2. Тел./факс: 8(347)223-11-35. E-mail: kotozayci@rambler.ru.

Шарипов Рауль Ахнафович – к.м.н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: raul-crkb@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анестезиология: национальное руководство/ под ред. А.А. Бунатяна, В.М. Мизикова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 1104 с.
2. Выбор метода анестезии при длительных и травматичных операциях / В.В. Лихванцев [и др.] // Анестезиология и реаниматология. - 1997. - № 1. – С. 52—56.
3. Насырова Р.И. Эффективность спинально-эпидуральной анестезии у гериатрически-урологических больных // Урология. – 2010. – № 1. – С.43-46.
4. Шарипов, Р.А. Сравнительный анализ эффективности различных вариантов периоперационного анестезиологического обеспечения при радикальной цистэктомии с илеоцистопластикой / Р.А. Шарипов, Е.Ю. Сырчин, П.И. Миронов // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2013. – Т. 10, № 4. – С. 16-21.
5. Pöpping D.M., Elia N., Van Aken H.K. [et al.]. Impact of Epidural Analgesia on Mortality and Morbidity After Surgery. Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials // Ann. Surg. – 2014. – № 6. – P. 687-694.
6. Корячкин, В.А. Регионарное обезбоживание: комбинированная спинально-эпидуральная анестезия / В.А. Корячкин, В.А. Глушченко, В.И. Страшнов. // Анестезиология и реаниматология. – 2007. – № 5. – С.72-74.
7. Корячкин, В.А. Комбинированная спинально-паравerteбральная анестезия при тотальном эндопротезировании тазобедренного сустава / В.А. Корячкин, М.А. Лисков, М.П. Мальцев, М.И. Моханна // Анестезиология и реаниматология. – 2016. – № 5. – С. 357-360.

REFERENCES

1. Bunatjana A.A., Mizikova V.M. Anesteziologija: nacional'noe rukovodstvo (Anesthesiology: national guidelines). Moscow, Gjeotar-Media, 2011, 1104 p.
2. Lihvancev V.V., Sitnikov A.B., Subbotin V.V. et al. Vybor metoda anestezii pri dlitel'nyh i travmatichnyh operacijah (Choice of anesthesia method for long-term and traumatic operations). Russian journal of Anaesthesiology and Reanimatology, 1997, № 1, p. 52 - 56.
3. Nasirova R.I. Efficacy of spinal-epidural anesthesia in elderly urologic patients. Urologiia, 2010, № 1, p. 43-46.
4. R. A. Sharipov, E. Yu. Syrchin, P. I. Mironov. Comparative analysis of the efficiency of different variants of perioperative anesthetic maintenance during radical cystectomy with ileocystoplasty. Messenger of anaesthesiology and resuscitation, 2013, № 4, p. 16 – 21.
5. Pöpping D.M., Elia N., Van Aken H.K. [et al.]. Impact of Epidural Analgesia on Mortality and Morbidity After Surgery. Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Ann. Surg, 2014, № 6, p. 687-694.
6. Korjachkin V.A., Glushhenko V.A., Strashnov V.I. Regionarnoe obezbozovanie: kombinirovannaja spinal'no-jepidural'naja anestezija (Regional anesthesia: combined spinal-epidural anesthesia). Russian journal of Anaesthesiology and Reanimatology, 2007, № 5, p.72-74.
7. Korjachkin V.A., Lis'kov M.A., Mal'cev M.P., Mohanna M.I. Combined spinal-paravertebral anesthesia in total hip arthroplasty. Russian journal of Anaesthesiology and Reanimatology. 2016, № 5, C. 357-360.

УДК 616.91

© Коллектив авторов, 2018

Г.М. Хасанова, А.С. Свирина, А.Н. Хасанова, Р.Р. Галимов, Д.А. Валишин
**ДИНАМИКА УРОВНЯ СЫВОРОТОЧНЫХ ЦИТОКИНОВ У ДЕТЕЙ
 ПРИ ГЕМОМРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКЕ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ**
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Уфа*

В статье приводятся результаты анализа показателей уровня сывороточных цитокинов у детей, больных ГЛПС. В исследовании участвовали 47 детей 5 – 17 лет, у 25 из них наблюдалась среднетяжелая форма ГЛПС, у 22 – тяжелая форма. В контрольную группу вошли 24 здоровых ребенка в возрасте от 5 до 17 лет. Содержание цитокинов IL-β, TNFα, INFα, INF-γ,

IL-10 у больных изучали в лихорадочный, олигурический, полиурический периоды и в период реконвалесценции, а также через месяц после выписки из стационара.

Установлено, что у детей при ГЛПС отмечается увеличение концентрации провоспалительных цитокинов IL-1 β и TNF α в начале лихорадочного периода. Пик нарастания данных цитокинов отмечается в олигурический период. Уровень INF α и INF- γ снижается, и наибольшее снижение отмечается в олигурическом периоде при тяжелой форме ГЛПС. Концентрация противовоспалительного цитокина IL-10 в лихорадочном периоде имеет тенденцию к повышению, статистически значимое повышение отмечается в олигурическом периоде и продолжает нарастать в полиурическом периоде.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, цитокины, дети.

G.M. Khasanova, A.S. Svirina, A.N. Khasanova, R.R. Galimov, D.A. Valishin
**DYNAMICS OF THE LEVEL OF SERUM CYTOKINE IN CHILDREN
 WITH HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME**

The article presents the results of analysis of serum cytokines level in children with HFRS. The study was conducted in 47 children aged 5-17, 25 of them had HFRS of medium-severe form, 22 - HFRS of severe form. Control group included 24 healthy children aged 5-17 years old. The content of cytokines IL-1 β TNF α INF α INF- γ IL-10 in patients was studied in febrile, oliguric, polyuric periods and in the period of convalescence, 1 month after discharge from the hospital.

It was determined, that HFRS children show an increase in content of anti-inflammatory cytokines IL-1 β and TNF α at the beginning of febrile period. The highest point of these cytokines is noted during oliguric period. INF α and INF- γ levels decrease and are the lowest at oliguric period in case of severe HFRS. Concentration of anti-inflammatory cytokine IL-10 during febrile period has a tendency to increase, significantly important increase is noted during oliguric period and keeps increasing at polyuric period.

Key words: hemorrhagic fever with renal syndrome, cytokines, children.

Республика Башкортостан занимает одно из лидирующих мест по заболеваемости геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (ГЛПС) в течение многих лет при отсутствии тенденции к ее снижению. Этому способствуют сложность в диагностике данного заболевания, особенно на ранних этапах, и отсутствие эффективных способов ее профилактики. Подробное и детальное изучение механизмов патологического воздействия хантавируса на организм необходимо для точного определения объема патогенетической терапии, которая на сегодняшний день является основной в лечении ГЛПС. Известно, что ключевую роль в патогенезе ГЛПС играет повреждение эндотелия. Однако хантавирус не оказывает прямого цитопатического действия на эндотелиоциты, а служит лишь инициатором иммунного воспаления [1]. Цитокины играют ведущую роль в патогенезе многих инфекционных заболеваний, в том числе и ГЛПС [3]. В доступной нам литературе мы не встретили ни одной публикации по изучению динамики цитокинов у детей при ГЛПС.

Целью нашего исследования явилось проведение сравнительного исследования динамики провоспалительных цитокинов: интерлейкина-1 β , туморнекротизирующего фактора- α , α -интерферона и γ -интерферона у больных детей при геморрагической лихорадке с почечным синдромом.

Материал и методы

В исследование были включены 47 детей, больных ГЛПС, находившихся на стационарном лечении в инфекционной клинической больнице № 4 г. Уфы. Пациенты были распределены на 2 группы. Первая группа состояла из 25 пациентов, у которых наблюдалась среднетяжелая форма ГЛПС. Вторая группа включала 22 пациента с тяжелой фор-

мой ГЛПС. Возраст обследованных в данных двух группах составил 5–17 лет. Средний возраст в первой группе был 11,1 \pm 1,6 года, во второй группе – 11,3 \pm 1,3 года.

Для сравнения цитокинового статуса были обследованы 24 здоровых ребенка в возрасте от 5 до 17 лет, средний возраст которых составил 11,2 \pm 1,4 года.

Содержание цитокинов у больных изучали в лихорадочный, олигурический, полиурический периоды и в периоде реконвалесценции, через месяц после выписки из стационара.

Содержание цитокинов определяли иммуноферментным методом с использованием коммерческих наборов реагентов ТОО «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург, Россия).

Статистическую обработку полученных результатов проводили методами параметрической и непараметрической статистики с использованием пакета статистических программ Statistica 7.0. Среднее значение (M) и ошибку среднего значения (m) вычисляли в Microsoft Excel.

Результаты и обсуждение

Содержание цитокинов в различные периоды ГЛПС у обследованных больных представлены в нижеследующей таблице.

При анализе динамики провоспалительных цитокинов IL-1 β и TNF α у обследованных детей установлено, что эти цитокины повышаются уже в лихорадочный период. Однако их повышение было статистически достоверно только при тяжелой формах ГЛПС ($p < 0,05$). В олигурическом периоде их повышение более выражено. Уровень IL-1 β повышается при среднетяжелой и тяжелой формах ГЛПС в 4 и 5 раз соответственно. Уровень TNF α при среднетяжелой форме повышается в 7 раз, а при тяжелой форме – в 9 раз. Таким образом, при

тяжелой форме ГЛПС провоспалительные цитокины IL-1 β и TNF α повышаются более выражено, чем при средней тяжести.

В период реконвалесценции, через месяц после заболевания, уровень провоспалительных цитокинов был выше, чем в контрольной группе, но достоверных различий не отмеча-

лось. Данное явление отличает динамику провоспалительных цитокинов при ГЛПС у детей от динамики провоспалительных цитокинов у взрослых, так как у детей даже в периоде реконвалесценции отмечается достоверное увеличение провоспалительных цитокинов по сравнению с группой контроля [5].

Таблица

Содержание цитокинов у детей, больных ГЛПС, в зависимости от периода и тяжести заболевания, пкг/мл

Периоды заболевания и формы тяжести	n	IL-1 β	TNF α	INF α	INF- γ	IL-10
Лихорадочный						
Среднетяжелая	25	32,5 \pm 2,9	16,2 \pm 2,7	20,8 \pm 1,3*	9,7 \pm 1,2*	12,72 \pm 0,98
Тяжелая	22	39,5 \pm 2,5*	36,7 \pm 2,8*	18,3 \pm 1,8*	7,8 \pm 1,7*	11,92 \pm 0,49
Олигоанурический						
Среднетяжелая	25	102,9 \pm 6,6*	69,5 \pm 3,9*	17,2 \pm 2,1*	7,2 \pm 1,*	39,81 \pm 2,39*
Тяжелая	22	128,4 \pm 7,*	89,4 \pm 2,6*	12,8 \pm 2,4*	5,5 \pm 1,2*	47,64 \pm 4,72*
Полиурический						
Среднетяжелая	25	74,6 \pm 3,7*	52,9 \pm 3,7	19,5 \pm 2,1*	8,6 \pm 1,4*	59,18 \pm 5,18*
Тяжелая	22	89,4 \pm 3,9*	61,3 \pm 2,8*	16,9 \pm 1,8*	7,2 \pm 2,1*	78,29 \pm 7,21*
Реконвалесцентный						
Среднетяжелая	25	28,7 \pm 2,9	17,2 \pm 3,2	25,8 \pm 1,9	10,4 \pm 2,7	16,5 \pm 2,6
Тяжелая	22	31,1 \pm 2,4	18,6 \pm 3,9	18,5 \pm 1,6*	9,4 \pm 1,3*	18,6 \pm 3,2
Контроль	24	25,5 \pm 2,4	10,2 \pm 2,1	28,4 \pm 3,5	13,2 \pm 1,2	11,29 \pm 2,4

* p<0,05.

Относительно INF α и INF- γ мы наблюдали обратную динамику, то есть достоверное снижение их уровня уже в лихорадочном периоде. Содержание INF α и INF- γ у больных с тяжелой формой ГЛПС отличалось большей динамикой, чем при среднетяжелом варианте болезни. Так, уже в лихорадочном периоде регистрировался существенный дефицит INF α и INF- γ (p<0,05). Развитие болезни сопровождалось сохранением низкого уровня INF α и INF- γ даже в периоде реконвалесценции, при тяжелой форме болезни эти различия были статистически достоверны (p<0,05).

Таким образом, в ответ на антигенную атаку происходит массивный выброс провоспалительных цитокинов, такая ситуация носит название «цитокинового шторма». Стоит отметить, что эндотелий является одновременно и источником, и мишенью для цитокинов. Происходит гиперпродукция ФНО- α , ИЛ-1 β . В частности, ФНО- α является одним из факторов увеличения проницаемости капилляров и плазмореи, развития лихорадки, усиления процессов коагуляции и стимуляции гемопоэза [6]. Однако наблюдается снижение INF α и INF- γ , что указывает на низкую активность Т-хелперов и НК-клеток [2]. Также происходит активация противовоспалительных цитокинов ИЛ-10, то есть осуществляется взаимопротивоположная иммунорегуляция, имеющая защитный характер при «цитокиновом шторме».

При изучении динамики противовоспалительного цитокина IL-10 было обнаружено, что он повышался в лихорадочном периоде ГЛПС, причем его нарастание продолжалось

до полиурического периода. У детей через месяц после выписки из стационара концентрация IL-10 была выше, чем в контрольной группе, как при среднетяжелой, так и при тяжелой формах ГЛПС, но различия были статистически не достоверны в отличие от взрослых пациентов, у которых отмечалось достоверное увеличение противовоспалительного цитокина IL-10 в периоде реконвалесценции [4].

Выводы

1. У детей при ГЛПС отмечается увеличение концентрации провоспалительных цитокинов IL-1 β и TNF α , начиная с лихорадочного периода. Пик нарастания данных цитокинов отмечается в олигурический период. В периоде полиурии уровень провоспалительных цитокинов снижается, а в периоде реконвалесценции их отличие от контрольной группы статистически не достоверно в отличие от взрослых пациентов, у которых в периоде реконвалесценции отмечаются достоверно повышенные концентрации провоспалительных цитокинов в сравнении с контрольной группой.

2. Уровень INF α и INF- γ у детей при ГЛПС снижается, начиная с лихорадочного периода. Наибольшее снижение отмечается в олигурическом периоде при тяжелой форме ГЛПС. В полиурическом периоде уровень INF α и INF- γ повышается, но при тяжелой форме болезни их уровень статистически достоверно выше, чем в контрольной группе, даже в периоде реконвалесценции.

3. Концентрация противовоспалительного цитокина IL-10 в лихорадочном периоде имеет тенденцию к повышению, статистиче-

ски значимое повышение отмечается в олигурическом периоде и продолжает нарастать в полиурическом периоде. В фазе реконвалесценции уровень IL-10 статистически не отли-

чается у детей контрольной группы, в то время как у взрослых пациентов уровень IL-10 в периоде реконвалесценции достоверно выше, чем в контрольной группе.

Сведения об авторах статьи:

Хасанова Гузель Миргасимовна – д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)250-18-46. E-mail: nail_ufa1964@mail.ru.

Свирина Анастасия Сергеевна – аспирант кафедры инфекционных болезней с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: anastasiya-03@yandex.ru.

Хасанова Алия Наилевна – ординатор кафедры инфекционных болезней с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: nail_ufa1964@mail.ru.

Галимов Радик Рафкатович – главный врач ГБУЗ РБ «Инфекционная клиническая больница № 4». Адрес: 450015, г. Уфа, ул. Запотоцкого, 37. Тел./факс: 8(347)250-18-46.

Валишин Дамир Асхатович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинико-иммунологические особенности геморрагической лихорадки с почечным синдромом при тяжелом течении с благоприятным и летальным исходами в приморском крае / В.А. Иванис [и др.]. //Тихоокеанский медицинский журнал. – 2010. – № 3. – С. 46-50.
2. Кетлинский, С.А. Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев. – СПб.: Фолиант, 2008. – 552 с.
3. Ускова, Ю.Г. Динамика иммунологических показателей у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом различной степени тяжести / Ю.Г. Ускова, В.Ф. Павелкина // Практическая медицина. – 2016. – Т. 95, № 3. – С. 99-103.
4. Хасанова, Г.М. Актуальные аспекты иммунопатогенеза, витаминно-микроэлементного баланса и лечения геморрагической лихорадки с почечным синдромом: дисс. ... д-ра мед. наук. – М., 2012. – 316 с.
5. Хасанова, Г.М. Динамика содержания цитокинов у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом / Г.М. Хасанова, А.В. Тутельян, Д.А. Валишин // Инфекционные болезни. – 2011. – Т. 9, № 3. – С. 31-34.
6. Huang C. High level of tumor necrosis factor alfa activity of plasma and serum from acute phase hemorrhagic fever with renal syndrome // Chung Hua J. Chin. – 1992. – Vol. 72, № 3. – P. 151-154.

REFERENCES

1. Ivanis V.A., Maksema I.G., Afanasieva V.I., Slonova R.A. Clinical and immunological features of hemorrhagic fever with renal syndrome under severe course with favorable and lethal outcomes in primorsky krai. Pacific Medical Journal, 2010, № 3, p. 46-50.
2. Ketlinskii S.A., Simbirtsev A.S. Tsitokiny (Cytokines), SPb., Foliant, 2008, 552 p.
3. Uskova YU.G., Pavelkina V.Ph. The dynamics of immunological indicators in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome of different severity. Practical medicine, 2016, vol. 95, № 3, p. 99-103.
4. Khasanova, G.M. Aktual'nye aspekty immunopatogeneza, vitaminno-mikroelementnogo balansa i lecheniya gemorragicheskoi likhoradki s pochechnym sindromom (Actual aspects of immunopathogenesis, vitamin and trace element balance and treatment of hemorrhagic fever with renal syndrome), diss. ... d-ra med. nauk, Moscow, 2012, 316 p.
5. Khasanova G.M., Tutel'yan A.V., D.A.Valishin. Dynamics of cytokine values in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. Infectious Diseases, 2011, vol. 9, № 3, p. 31-34.
6. Huang C. High level of tumor necrosis factor alfa activity of plasma and serum from acute phase hemorrhagic fever with renal syndrome. Chung Hua J. Chin., 1992, Vol. 72, № 3, P. 151-154.