

ПЕДІАТРІЯ

УДК 616.233/.24-007.17-053.4-085.276:57.08

*А.С. Сенаторова, Л.Н. Черненко, Г.Р. Муратов, Н.В. Башкирова**Харьковский национальный медицинский университет***АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ
У ДЕТЕЙ С БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ**

Бронхолегочная дисплазия – одна из актуальных проблем педиатрии, значение которой выходит за пределы неонатологии: она рассматривается как хроническое обструктивное заболевание детей раннего возраста. Представлены данные исследований уровней интерлейкина-1 β и фактора некроза опухолей- α в индуцированной мокроте как маркеры персистенции хронического воспалительного процесса дыхательных путей, что позволяет оценить эффективность терапии и сроки отмены применения ингаляционных кортикостероидов.

Ключевые слова: бронхолегочная дисплазия, провоспалительные цитокины, ингаляционные кортикостероиды, хроническое воспаление.

Патология респираторного тракта находится на ведущих позициях в структуре заболеваемости детского населения. Анатомо-физиологические особенности бронхиального дерева определяют высокую частоту заболеваний с поражением мелких бронхов у детей раннего возраста и способствуют развитию бронхолегочной дисплазии (БЛД) [1–4]. Данное заболевание является важной причиной смертности и инвалидности детей раннего возраста. У 42 % детей с БЛД заболевание имеет хроническое течение с формированием отдаленных легочных последствий, таких как хронический бронхит, интерстициальный пневмонит, эмфизема легких, облитерирующий бронхиолит, рецидивирующий бронхит, пневмосклероз, бронхоэктазы [3, 5]. Морфологические изменения дыхательной системы при формировании БЛД характеризуются уменьшением диаметра бронхов, метаплазией бронхиального эпителия, гипертрофией и гиперплазией гладкой мускулатуры бронхиол и бронхов, перибронхиальной гиперпластической инфильтрацией, персистирующим интерстициаль-

ным отеком, интерстициальным фиброзом [3, 4, 6], т. е. данное заболевание представляет собой вариант хронического воспаления на фоне морфологически измененных структур бронхолегочной системы и характеризуется персистенцией хронического воспаления низкой интенсивности с активацией клеточного звена иммунитета [7–9]. Макрофаги и тучные клетки, присутствующие в тканях, где возникло воспаление, активируются и высвобождают различные медиаторы, цитокины и хемокины. Ключевая роль в реализации воспалительной реакции и в целом реакции первой линии иммунной защиты принадлежит интерлейкину-1 β (IL-1 β), интерлейкину-6, интерлейкину-12 и фактору некроза опухолей- α (ФНО- α) [2, 6]. Подтверждением этого являются высокие концентрации провоспалительных цитокинов (прежде всего интерлейкина-1 β , интерлейкина-6, интерлейкина-12 и фактора некроза опухолей- α) в сыворотке крови больных БЛД. Однако данные, касающиеся уровней активности указанных цитокинов в индуцированной мокроте, учитывая постнатальное развитие брон-

© А.С. Сенаторова, Л.Н. Черненко, Г.Р. Муратов, Н.В. Башкирова, 2015

холегочной системы, отсутствуют. Кроме того, длительная циркуляция и гиперпродукция цитокинов имеет неблагоприятное прогностическое значение. В настоящее время одной из важнейших проблем детской пульмонологии является поиск путей, которые позволят затормозить прогрессирование хронического заболевания легких.

БЛД является крайне трудно поддающимся профилактике и лечению заболеванием. Одним из важных патогенетических альтернативных направлений лечения БЛД у детей является назначение ингаляционных кортикостероидов с противовоспалительной целью. В связи с этим клинический интерес представляет исследование уровней провоспалительных цитокинов в индуцированной мокроте в целях оценки эффективности терапии и сроков отмены ингаляционных кортикостероидов у детей с БЛД.

Цель работы – изучить уровни ИЛ-1 β и ФНО- α в индуцированной мокроте у детей с бронхолегочной дисплазией для анализа эффективности и сроков отмены ингаляционных кортикостероидов.

Материал и методы. Исследование проводилось на кафедре педиатрии № 1 и неонатологии Харьковского национального медицинского университета (заведующая кафедрой – д-р мед. наук, профессор А.С. Сенаторова) на базе Областного центра диагностики и лечения бронхолегочной дисплазии у детей Харьковской областной детской больницы (главный врач – канд. мед. наук, доцент Г.Р. Муратов, руководитель центра – канд. мед. наук, ассистент О.Л. Логвинова).

Обследовано 58 детей в возрасте от 1 месяца до 3 лет, у 44 из которых диагностирована классическая форма БЛД (1-я группа), у 14 – БЛД доношенных (2-я группа). Группу сравнения составили 20 практически здоровых детей аналогичного возраста, которые не имели жалоб, клинических признаков, анамнестических данных, свидетельствующих о наличии какого-либо хронического заболевания. Диагноз бронхолегочная дисплазия был установлен согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра. Забор 0,5 мл индуцированной мокроты проводили натошак после ингаляции физиологического раствора. Уровни ИЛ-1 β и ФНО- α в индуцированной мокроте изучали методом

иммуноферментного анализа с помощью стандартного набора для количественного определения фирмы «Bender Medsystems» (США). Указанные провоспалительные цитокины изучали дважды: до начала применения ингаляционного кортиростероида будесонида (пульмикорта) в дозе 400 мкг/сут через компрессионный небулайзер и через 3 месяца от начала лечения. Информированное согласие родители детей подписывали до начала исследования. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью статистического пакета программы Statistica 7.0. При оценке различий средних для признаков, распределение которых отличалось от нормального, использовали критерии Манна–Уитни и Краскела–Уоллиса. Результаты считали статистически достоверными при значениях $p < 0,05$.

Результаты. В индуцированной мокроте детей с различными формами БЛД по сравнению с контролем отмечалось достоверное повышение уровней ФНО- α и ИЛ-1 β (таблица).

При проведении дисперсионного анализа Краскела–Уоллиса статистических характеристик указанных цитокинов у детей с БЛД было выяснено, что критерий Краскела–Уоллиса высокозначимый для уровня как ИЛ-1 β , так и ФНО- α . При оценке попарного сравнения установлено, что U-критерий Манна–Уитни незначимый. Данный факт дает право утверждать, что статистические характеристики соответствующих показателей различных групп статистически не различаются между собой, а уровень активности исследованных уровней провоспалительных цитокинов достоверно повышен по сравнению с контролем и не зависит от принадлежности ребенка с БЛД к той или иной группе.

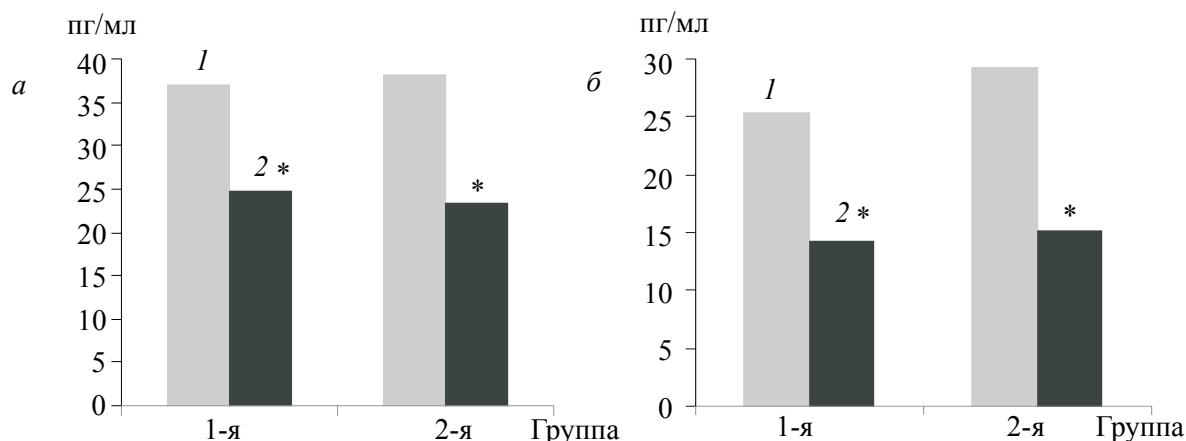
При исследовании уровней ИЛ-1 β и ФНО- α в индуцированной мокроте через 3 месяца после начала применения ингаляционных кортикостероидов было установлено достоверное снижение содержания указанных провоспалительных цитокинов у детей обеих групп: $(72,3 \pm 4,9) \%$; $F=63,4$; $p < 0,001$; $(89,2 \pm 3,4) \%$; $F=70,3$; $p < 0,001$ соответственно, что дало основание постепенно снижать дозу и прекращать введение препарата (рисунок).

Отсутствие статистически значимых различий уровня ИЛ-1 β и ФНО- α у детей с раз-

Статистические характеристики активности ФНО- α и ИЛ-1 β в индуцированной мокроте у детей с БЛД

Показатель	Статистическая характеристика	Контроль	1-я группа	2-я группа
ФНО- α , пг/мл	Me	25,75	36,96	38,13
	Lq	24,04	33,86	35,95
	Uq	28,34	43,65	48,75
	p_k	0,0000	0,0000	0,0000
	KW	H=29,02; p=0,0000		
	MW	$p_{1-2}=0,3341$; $p_{1-3}=0,4547$; $p_{2-3}=0,1656$		
ИЛ-1 β , пг/мл	Me	17,47	25,40	29,20
	Lq	16,09	21,72	24,48
	Uq	19,77	32,53	35,63
	p_k	0,0000	0,0000	0,0000
	KW	H=22,62; p=0,0000		
	MW	$p_{1-2}=0,7007$; $p_{1-3}=0,1969$; $p_{2-3}=0,6558$		

Примечание. p_k – уровень статистической значимости различий при сравнении с контролем; KW – дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса; MW – статистический метод попарного сравнения Манна–Уитни.



Уровень ФНО- α (а) и ИЛ-1 β (б) в индуцированной мокроте у детей с БЛД до лечения ингаляционными кортикостероидами (1) и в динамике через 3 месяца терапии (2): * $p \leq 0,05$

личными формами БЛД подчеркивает, что БЛД – это хронический процесс, обусловленный морфологическими изменениями бронхолегочной системы, на которые наслаивается хронический воспалительный процесс. Именно хроническое воспаление бронхоальвеолярной системы становится поводом к миграции нейтрофильных лейкоцитов, макрофагов, моноцитов, Т- и В-лимфоцитов в очаг воспаления.

Выводы

1. Бронхолегочная дисплазия представляет собой вариант хронического заболевания на фоне морфологически измененных струк-

тур бронхолегочной системы, характеризующегося персистенцией хронического воспаления дыхательных путей.

2. Назначение ингаляционных кортикостероидов у детей с бронхолегочной дисплазией приводит к уменьшению проявлений воспалительного процесса дыхательных путей.

3. По уровням провоспалительных цитокинов в индуцированной мокроте (интерлейкина-1 β и фактора некроза опухолей- α) можно оценить эффективность назначения противовоспалительной терапии и определить сроки отмены ингаляционных кортикостероидов.

Перспективы дальнейших исследований. Перспективным является исследование

уровней провоспалительных цитокинов в индуцированной мокроте у детей с бронхолегочной дисплазией в целях изучения патогенетических механизмов развития и прогрессиро-

вания заболевания, что послужит основой для разработки новых направлений в терапии бронхолегочной дисплазии (антицитокиновой, противовоспалительной терапии).

Список литературы

1. Давыдова И. В. Формирование, течение и исходы бронхолегочной дисплазии у детей : автореф. дис. на соискание ученой степени д-ра мед. наук : спец. 14.01.08 «Педиатрия» / И. В. Давыдова. – М., 2010. – 47 с.
2. Козарезов С. Н. Современные представления о бронхолегочной дисплазии у детей (часть 2) / С. Н. Козарезов // Медицинский журнал. – 2007. – № 4.
3. Овсянников Д. Ю. Система оказания медицинской помощи детям, страдающим бронхолегочной дисплазией : руководство для практикующих врачей / Д. Ю. Овсянников, Л. Г. Кузьменко. – М., 2010. – 151 с.
4. Течение бронхолегочной дисплазии у детей грудного и раннего возраста / Д. Ю. Овсянников, Л. Г. Кузьменко, Е. А. Дегтярева [и др.] // Педиатрия. – 2007. – Т. 86 (4). – С. 35–42.
5. Бронхолегочная дисплазия у детей / А. С. Сенаторова, О. Л. Логвинова, Л. Н. Черненко, Г. Р. Муратов // Здоров'я України. – 2011. – № 1 (16). – Березень. – С. 36–38.
6. Бронхолегочная дисплазия у детей. Современный взгляд на проблему диагностики и лечения / А. С. Сенаторова, О. Л. Логвинова, Г. Р. Муратов [и др.] // Современная педиатрия. – 2010. – № 1 (29). – С. 105–112.
7. Биковська О. А. Роль цитокінів та судинного ендотеліального фактора росту у патогенезі бронхолегеневої дисплазії у недоношених дітей / О. А. Биковська // Перинатологія і педиатрія. – 2010. – № 1 (41). – С. 19–23.
8. Dooy D. The role of inflammation in the development of chronic lung disease in neonates / D. Dooy, J. Mahieu, H. P. Bever // Eur. J. Pediatr. – 2001. – № 160. – P. 457–463.
9. Ryan R. M. Inflammatory mediators in the immunobiology of bronchopulmonary dysplasia / R. M. Ryan, Q. Ahmed, S. Lakshminrusimha // Clin. Rev. Allergy Immunol. – 2008. – № 34 (2). – P. 174–190.

Г.С. Сенаторова, Л.М. Черненко, Г.Р. Муратов, Н.В. Башкірова

АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ У ДІТЕЙ З БРОНХОЛЕГЕНЕВОЮ ДИСПЛАЗІЄЮ

Бронхолегенева дисплазія – одна з актуальних проблем педіатрії, значення якої виходить за межі неонатології: вона розглядається як хронічне обструктивне захворювання дітей раннього віку. Подано дані дослідження рівнів інтерлейкіну-1 β і фактора некрозу пухлин- α в індукованій мокроті як маркери персистенції хронічного запального процесу дихальних шляхів, що дозволяє оцінити ефективність терапії та терміни відміни застосування інгаляційних кортикостероїдів.

Ключові слова: бронхолегенева дисплазія, прозапальні цитокіни, інгаляційні кортикостероїди, хронічне запалення.

G.S. Senatorova, L.M. Chernenko, G.R. Muratov, N.V. Bashkirova

ANALYSES OF EFFICACY OF ANTI-INFLAMMATORY THERAPY AT CHILDREN WITH BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA

Bronchopulmonary dysplasia – one of the urgent problems of Pediatrics, the value of which is outside of neonatology: it is regarded as chronic obstructive pulmonary disease in young children. Data from studies in interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α in induced sputum have been presented as markers of persistent chronic inflammatory airway which allows to evaluate the effectiveness of therapy and possible withdrawal of inhaled corticosteroids.

Key words: bronchopulmonary dysplasia, proinflammatory cytokines, inhaled corticosteroids, chronic inflammation.

Поступила 17.02.15