УДК 616. 233/. 24 – 007.17 – 053.4 - 085.276: 57. 08

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

Харьковский национальный медицинский университет

Кафедра педиатрии №1неонатологии

**АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ**

**Резюме.** Бронхолегочная дисплазия - одна из актуальных проблем педиатрии, значение которой выходит за пределы неонатологии и рассматривается как хроническое обструктивное заболевание детей раннего возраста. Представлены данные исследований уровней интерлейкина-1ß 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.

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

**Kharkiv National Medical University**

**Analyses of inhalation anti-inflammatory therapy**

**of children with bronchopulmonary dysplasia**

**Summary.** Bronchopulmonary dysplasia - one of the urgent problems of Pediatrics, the value of which is outside of neonatology and is regarded as chronic obstructive pulmonary disease in young children. Presented data from studies in interleukin-1ß and tumor necrosis factor-α in induced sputum 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.

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 способствует развитию бронхолегочной дисплазии (БЛД) [1, 2, 3, 4]. Данное заболевание является важной причиной смертности и инвалидности среди детей раннего возраста. В 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 интерстициальным отеком, интерстициальным фиброзом [3, 4, 6], т.е. представляет собой вариант хронического воспаления на фоне морфологически измененных структур бронхолегочной системы и характеризуется персистенцией хронического воспаления низкой интенсивности с активацией клеточного звена иммунитета [8, 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 реакций первой линии иммунной защиты принадлежит интерлейкину-1β (IL-1β), интерлейкину-6, интерлейкину-12 и фактору некроза опухолей - α (ФНО-α) [2, 6]. Подтверждением этого являются высокие концентрации в сыворотке крови, больных бронхолегочной дисплазией, провоспалительных цитокинов (прежде всего, интерлейкина-1ß, интерлейкина-6, 12, фактора некроза опухолей-α). Однако, данные уровней активности указанных цитокинов в индуцированной мокроте, учитывая постнатальное развитие бронхолегочной 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 бронхолегочной дисплазии у детей является назначение ингаляционных кортикостероидов (ИКС) с противовоспалительной целью. В связи с этим представляет клинический интерес исследование уровней провоспалительных цитокинов в индуцированной мокроте с целью оценки эффективности терапии и сроки отмены ИКС у детей с БЛД.

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

**Материалы и методы.** Исследование проводилось на кафедре педиатрии № 1 и неонатологии Харьковского национального медицинского университета (заведующая кафедрой - д.м.н., профессор Г.С.Сенаторова) на базе Областного центра диагностики и лечения бронхолегочной дисплазии у детей Харьковской областной детской больницы (главный врач - к. мед.н., доцент Г.Р.Муратов, руководитель центра - к.м.н., ассистент О.Л.Логвинова).
Обследовано 58 детей в возрасте от 1 месяца до 3 лет, среди которых у 44 пациентов диагностирована классическая форма БЛД (1-я группа), у 14 - БЛД доношенных (2-я группа). Группу сравнения составили 20 практически здоровых ребенка аналогичного возраста, которые не имели жалоб, клинических признаков, анамнестических данных, свидетельствующие о наличии какого-либо хронического заболевания. Диагноз бронхолегочная дисплазия был установлен согласно международной классификации болезней 10 пересмотра. Забор 0,5 мл индуцированной мокроты проводился натощак после ингаляции физиологического раствора. Уровни IL-1ß и ФНО-α в индуцированной мокроте изучались методом иммуноферментного анализа с помощью стандартного набора для количественного определения фирмы «Bender Medsystems» (США). Указанные провоспалительные цитокины изучались дважды: до начала применения ИКС – 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 - критерии Манна-Уитни и Краскела-Уоллиса. Результаты считались статистически достоверными при значениях р <0,05.

**Результаты.** В индуцированной мокроте детей с различными формами БЛД по сравнению с контролем, отмечалось достоверное повышение уровней фактора некроза опухолей-α (табл. 1) и интерлейкина-1β (табл. 2).

Таблица 1

**Статистические характеристики активности ФНО-α в индуцированной мокроте у детей с БЛД**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Группы детей | Фактор некроза опухоли-α, пг/мл | рк |
| Ме | Lq | Uq |
| 1-а группа  | 36,96 | 33,86 | 43,65 | 0,0000 |
| 2-я группа  | 38,13 | 35,95 | 48,75 | 0,0000 |
| Контроль | 25,75 | 24,04 | 28,34 | 0,0000 |
| KW | Н=29,02; р=0,0000 |
| MW | р1-2=0,3341р 1-3=0,4547р 2-3 =0,1656 |

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

Таблица 2

**Статистические характеристики активности IL-1β**

**в индуцированной мокроте у детей с БЛД**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Группы детей | Інтерлейкин-1β, пг/мл | рк |
| Ме | Lq | Uq |
| 1-а группа  | 25,40 | 21,72 | 32,53 | 0,0000 |
| 2-я группа  | 29,20 | 24,48 | 35,63 | 0,0000 |
| Контроль | 17,47 | 16,09 | 19,77 | 0,0000 |
| KW | H=22,62; p=0,0000 |
| MW | р1-2=0,7007р 1-3=0,1969р 2-3 =0,6558 |

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

При проведении дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса статистических характеристик указанных цитокинов у детей с БЛД, было выяснено, что критерий Краскела-Уоллиса высоко значимый как для уровня IL -1β, так и для уровня ФНО-α. При оценке попарного сравнения, U-критерий Манна-Уитни незначимый. Это дает право утверждать, что статистические характеристики соответствующих показателей различных групп статистически не отличается 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. Отсутствие статистически значимых различий уровня IL-1ß и ФНО-α у детей с различными 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.

 При исследовании уровней IL-1ß и ФНО-α в индуцированной мокроте через 3 месяца после начала применения ИКС было установлено достоверное снижение указанных провоспалительных цитокинов у детей обеих групп (72,3±4,9%, F=63,4, р<0,001; 89,2±3,4%, F=70,3, р<0,001 соответственно), что дало основание постепенно снижать дозу и прекращать введение препарата (рис. 1, рис.2).

**Рис.1.** Уровень ФНО-α в индуцированной мокроте у детей с БЛД до лечения ИКС и в динамике через 3 месяца, пг/мл

Примечание. \* р≤0,05

**Рис.2.** Уровень IL-1ß в индуцированной мокроте у детей с БЛД до лечения ИКС и в динамике через 3 месяца, пг/мл

Примечание. \* р≤0,05

**ВЫВОДЫ:**

1. Бронхолегочная дисплазия представляет собой вариант хронического заболевания на фоне морфологически измененных структур бронхолегочной системы, характеризующееся персистенцией хронического воспаления дыхательных путей.
2. Назначение ингаляционных кортикостероидов у детей с бронхолегочной дисплазией приводит к уменьшению проявлений воспалительного процесса дыхательных путей.
3. Изучение уровней провоспалительных цитокинов в индуцированной мокроте (интерлейкина-1β и фактора некроза опухолей-α) позволяет оценить эффективность назначения противовоспалительной терапии и определить сроки отмены ингаляционных кортикостероидов.

**ПЕРСПЕКТИВЫ**

Перспективным является исследование уровней провоспалительных цитокинов в индуцированной мокроте у детей с бронхолегочной дисплазией с целью прослеживания патогенетических механизмов развития и прогрессирования заболевания и послужит основой для разработки новых направлений в терапии БЛД (антицитокиновая, противовоспалительная терапия).

**Список использованной литературы:**

1. *Давыдова И.В.* Формирование, течение и исходы бронхолегочной дисплазии у детей / Давыдова И.В. // автореф. дисс. …докт.мед.наук. М., 2010.
2. *Козарезов С. Н.* [Современные представления о бронхолегочной дисплазии у детей (часть 2)](http://www.bsmu.by/index.php?option=com_content&view=article&id=40:--&catid=35:s-42007&Itemid=52) / Козарезов С. Н. // Медицинский журнал. – 2007. - №4.
3. *Овсянников Д.Ю.* Система оказания медицинской помощи детям, страдающим бронхолегочной дисплазией / Овсянников Д.Ю., Кузьменко Л.Г. // Руководство

для практикующих врачей. – Москва. – 2010. – С. 151.

1. *Овсянников Д.Ю.* Течение бронхолегочной дисплазии у детей грудного и раннего возраста / Овсянников Д.Ю., Кузьменко Л.Г., Дегтярева ЕА. и др. // Педиатрия. – 2007. – 86 (4). – С. 35-42.
2. *Сенаторова А.С.* Бронхолегочная дисплазия у детей / Сенаторова А.С., Логвинова О.Л., Черненко Л.Н., Муратов Г.Р. // Здоров’я України. - №1 (16). – березень 2011. – С.36-38.
3. *Сенаторова А.С.* Бронхолегочная дисплазия у детей. Современный взгляд на проблему диагностики и лечения / Сенаторова А.С., Логвинова О.Л., Муратов Г.Р., Золотухина Г.А., Черненко Л.Н. // Современная педиатрия. - № 1 (29). –– 2010. - С.105-112.
4. *Биковська О.А.* Роль цитокінів та судинного ендотеліального фактора росту у патогенезі бронхолегеневої дисплазії у недоношених дітей /О. А. Биковська // Перинатология и педиатрия. – 2010. – №1 (41). – С. 19-23.
5. *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. – Р. 457-463.
6. *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). – Р. 174-190.

**Сведения о авторах:**

1. Сенаторова Анна Сергеевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии №1 и неонатологии Харьковского национального медицинского университета

Научный руководитель КУОЗ «Харьковская областная детская клиническая больница»:

61093, г. Харьков, ул. Муранова, 5

Рабочий телефон-факс: +380 (57) 777-37-81.

Мобильный телефон: 067-723-92-27.

e-mail: ganna.senatorova@gmail.com

1. Черненко Лариса Николаевна – ассистент кафедры педиатрии №1 и неонатологии, магистр медицины по педиатрии, соискатель ученой степени кандидата медицинских наук.

Почтовый адрес: 61052, г. Харьков, ул. Маршала Конева, д.9, кв.76

Домашний телефон: +380 (57) 712-53-27.

Мобильный телефон: 067-300-53-04.

e-mail: chernenko.larysa@gmail.com

1. Муратов Георгий Рафикович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии №1 и неонатологии ХНМУ, главный врач КУОЗ «Областная детская клиническая больница»

61093, г. Харьков, ул. Муранова, 5

1. Башкирова Неля Вадимовна – заведующая пульмонологическим отделением КУОЗ «Областная детская клиническая больница»

61093, г. Харьков, ул. Муранова, 5