

УДК 616.233/24-007.17-008.842.4-053.4-074:612.017.1

Л.М. Черненко

Харківський національний медичний університет

РІВЕНЬ ІЛ-1 β ТА ФНП- α В ІНДУКОВАНОМУ МОКРОТИННІ ПРИБРОХОЛЕГЕНЕВІЙ ДИСПЛАЗІЇ

Досліджено рівні ІЛ-1 β та ФНП- α в індукованому мокротинні у дітей із бронхолегеневою дисплазією в призмі залученості в патологічний процес системи протеїназа-інгібітор протеїназ. Визначення рівнів прозапальних цитокінів у індукованому мокротинні свідчить про персистенцію хронічного запалення дихальних шляхів і може враховуватися під час призначення інгаляційних кортикостероїдів з протизапальною метою.

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

В концепції Державної програми «Здорова дитина на 2008–2017 роки» відмічено, що охорона здоров'я дітей є пріоритетним завданням державної політики України і сучасного суспільства. Незважаючи на стрімке впровадження новітніх технологій в неонатологію, показники неонатальної смертності в країні не зменшуються [1]. Тому зниження смертності немовлят є одним з найважливіших завдань вітчизняної педіатрії. Патологія респіраторного тракту знаходиться на провідних позиціях у структурі захворюваності дитячого населення. Анатомо-фізіологічні особливості бронхіального дерева визначають високу частоту захворювань з ураженням дрібних бронхів у дітей раннього віку та сприяють розвитку бронхолегеневої дисплазії (БЛД) [2–5]. Дане захворювання є однією із причин смертності та інвалідності серед дітей раннього віку. У 42 % дітей із БЛД захворювання має хронічний перебіг з формуванням віддалених легеневих наслідків, таких як хронічний бронхіт, інтерстиціальний пневмоніт, емфізема легень, облітеруючий бронхіоліт, рецидивуючий бронхіт, пневмосклероз, бронхоектаз [4, 6]. Морфологічні зміни дихальної системи під час формування бронхолегеневої дисплазії характеризуються зменшенням діаметра бронхів, метаплазією бронхіального епітелію, гіпертрофією та гіперплазією гладенької мускулатури бронхіол

і бронхів, перибронхіальною гіперпластичною інфільтрацією, персистуючим інтерстиціальним набряком, інтерстиціальним фіброзом [3, 4, 7, 8]. Макрофаги і тучні клітини, присутні в тканинах, де виникло запалення, активуються і вивільняють різноманітні медіатори, цитокіни і хемокіни. Ключова роль в реалізації запальної реакції і в цілому реакцій першої лінії імунного захисту належить інтерлейкіну-1 (ІЛ-1, α - та β -форми), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), інтерлейкіну-12 (ІЛ-12) та фактору некрозу пухлин- α (ФНП- α) [2, 5]. Підтвердженням цього є високі концентрації в сироватці крові, хворих на бронхолегеневу дисплазію, прозапальних цитокінів (насамперед, ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-12, ФНП- α). Однак даних щодо рівня концентрацій зазначених цитокінів у індукованому мокротинні, враховуючи постнатальний розвиток бронхолегеневої системи, у відомій нам літературі ми не знайшли. Крім того, тривала циркуляція і гіперпродукція цитокінів має несприятливе прогностичне значення.

На сьогодні однією з найсуттєвіших проблем дитячої пульмонології є пошук шляхів, що дозволять загальмувати прогресування хронічного захворювання легень. Тому продовжується пошук більш чутливих, тонких маркерів подальшого ураження клітин і поступового зниження функції легень. Відомо, що незалежно від типу первинного ураження

© Л.М. Черненко, 2012

легені зазнають адаптивних гемодинамічних, біохімічних, клітинних та молекулярних змін, які характеризуються «ендотеліальною травмою» і акумуляцією депозитів екстрацелюлярного матриксу в інтерстиції, що призводять до підвищення проникності мембран і ремоделювання інтерстиціальної тканини з можливим виходом у фіброз. Стан ендотелію, кількість екстрацелюлярного матриксу в інтерстиції залежать від співвідношення між продукцією і руйнуванням білків протеазами [9]. Фрагменти еластину (при деструкції екстрацелюлярного матриксу легеневої паренхіми) можуть підтримувати запалення, діючи як потужні хемостатичні агенти для макрофагів і нейтрофілів. Запускається порочне коло запалення із залученням прозапальних цитокінів, і дія протеїназ розповсюджується на більш значні ділянки легень [9, 10].

Метою дослідження було оцінити рівні ІЛ-1 β , ФНП- α в індукованому мокротинні дітей із бронхолегеневою дисплазією.

Матеріал і методи. Дослідження проведено на базі обласного центру діагностики та лікування бронхолегеневої дисплазії у дітей Харківської обласної дитячої лікарні. Обстежено 68 дітей віком від 1 місяця до 3 років. У 33 з них діагностовано класичну форму БЛД (1-ша група), у 18 – нову форму БЛД (2-га група), у 17 – БЛД доношених (3-тя група). Діагноз бронхолегенева дисплазія був встановлений згідно з Міжнародною класифікацією хвороб X перегляду, критерії тяжкості визначалися за класифікацією клінічних форм бронхолегеневих захворювань дітей Російського респіраторного суспільства (2009 р.).

Забір 0,5 мл індукованого мокротиння проводився усім пацієнтам із БЛД натще після інгаляції ізотонічного розчину NaCl. Інформовану згоду батьки дітей підписували до початку дослідження.

Цифрові дані статистично обробили з використанням критеріїв Стюдента, Манна–Уїтні та Краскела–Уолліса. Результати вважалися статистично вірогідними при $p < 0,05$.

Результати. В індукованому мокротинні дітей з різними формами БЛД, порівняно з контролем, відзначалося вірогідне підвищення рівнів ІЛ-1 β і ФНП- α (рис. 1, 2).

Дисперсійний аналіз Краскела–Уолліса був значущим як для рівня ІЛ-1 β , так і для рівня ФНП- α . U-критерій Манна–Уїтні був незначущим. Це дає право стверджувати, що характеристики відповідних показників різних груп статистично не різнилися між собою, а рівень активності прозапальних цитокінів вірогідно підвищений порівняно з контролем і не залежить від належності дитини із БЛД до тієї чи іншої групи.

Відсутність статистично значущих відмінностей рівня ІЛ-1 β та ФНП- α у дітей з різними формами БЛД свідчить, що БЛД – це хронічний процес, зумовлений морфологічними змінами бронхолегеневої системи, разом з якими може нашаровуватися хронічний запальний процес. Саме хронічне запалення бронхоальвеолярної системи стає причиною міграції нейтрофільних лейкоцитів, макрофагів, моноцитів, Т- і В-лімфоцитів у вогнище запалення, а зазначені клітини є продуцентами і головним джерелом ІЛ-1 β в організмі [11]. ІЛ-1 β є секреторним цитокіном,

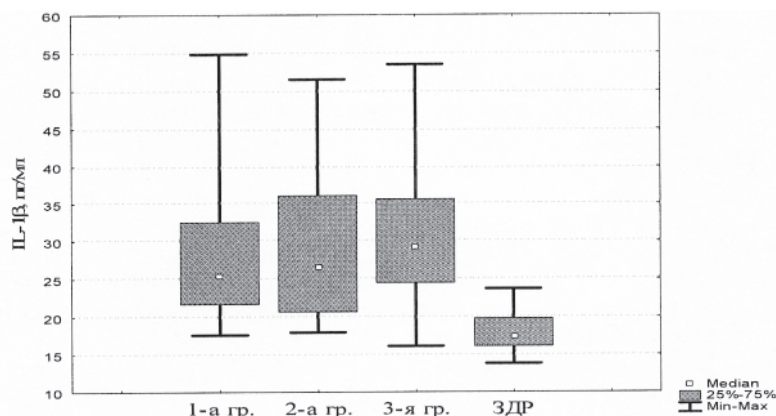


Рис. 1. Рівень активності ІЛ-1 β в індукованому мокротинні дітей з бронхолегеневою дисплазією поза активністю основного захворювання

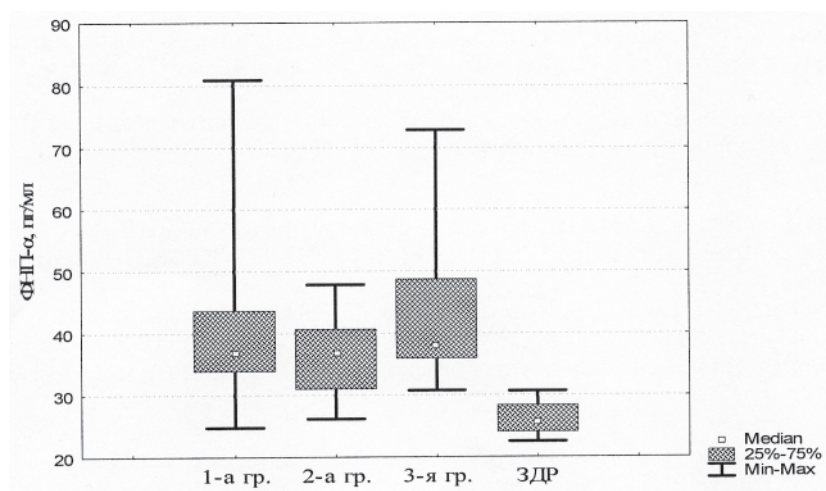


Рис. 2. Рівень активності ФНП- α в індукованому мокротинні дітей з бронхолегеневою дисплазією поза активністю основного захворювання

який здійснює свою дію як місцево, так і на системному рівні: обмежує поширення інфекції, елімінацію мікроорганізмів та відновлює цілісність пошкоджених тканин. Невід'ємною складовою частиною біологічної дії ІЛ-1 β є його стимулюючий вплив на метаболізм сполучної тканини завдяки проліферації фібробластів, підвищенню синтезу одночасно колагену і колагенази, протеїназ різної дії [4, 7, 9, 11]. Тому було проаналізовано характер кореляційних зв'язків прозапальних цитокінів з деякими показниками системи протеїназа–інгібітор протеїназ і виявлені вірогідні негативні кореляційні зв'язки між рівнем ІЛ-1 β і тоніну ($r = -0,22$, $p = 0,05$) та активністю кальпаїнів ($r = -0,22$, $p = 0,05$). Було зроблено припущення, що підвищений рівень прозапального цитокіну в даному випадку виконує захисну реакцію від активності протеїназ вазоконстрикторної та апоптогенної дії. Доказом цього є вірогідний позитивний кореляційний зв'язок між рівнем ІЛ-1 β та активністю α -2-МГ ($r = +0,32$, $p = 0,004$) як головного інгібітора зазначених протеїназ.

ФНП- α – ключовий медіатор і цитокінін імунної відповіді, основними продуцентами якого є активовані лімфоцитами макрофаги, які сприяють обмеженню патологічного процесу. Однак постійна стимуляція, зумовлена персистенцією інфекції, слугує хронічним антигенним стимулом і може призвести до ушкодження легеневої тканини в результаті виділення ряду речовин – активних метаболітів, протеїназ, ферментів гідролаз, монокі-

нів [11]. У нашому дослідженні цьому доказом є вірогідний позитивний кореляційний зв'язок між рівнем ФНП- α і загальною активністю протеїназ ($r = +0,21$, $p = 0,05$) та негативний кореляційний зв'язок між рівнем ФНП- α і еластазо-інгібіторною активністю α -1-інгібітора протеаз в сироватці крові ($r = -0,21$, $p = 0,05$).

Кількість екстрацелюлярного матриксу в інтерстиції визначається співвідношенням між продукцією й руйнуванням білків протеазами. Фіброз інтерстицію може бути наслідком зменшення активності протеїназ, можливо, через порушення балансу протеїназа–інгібітор. У зв'язку з цим проаналізовані кореляційні зв'язки між рівнем прозапальних цитокінів і складовими системи протеїназа–інгібітор протеїназ (рис. 3).

Одночасність, односпрямованість та взаємозалежність зазначених патологічних ефектів прозапальних цитокінів і дисбалансу системи протеїназа–інгібітор протеїназ дозволили зробити припущення (спираючись на високу активність цих цитокінів у обстежуваних дітей), що при БДП ІЛ-1 β і ФНП- α приймають активну безпосередню участь у патологічному процесі, який в кінцевому підсумку призводить до розвитку пневмофіброзу. Досить виразно одержані кореляційні зв'язки ілюструють активну участь цих цитокінів у провокуванні посиленого утворення мезангіального матриксу і колагену, що також сприяє експансії екстрацелюлярного матриксу і призводить до фіброзу інтерстицію [3,

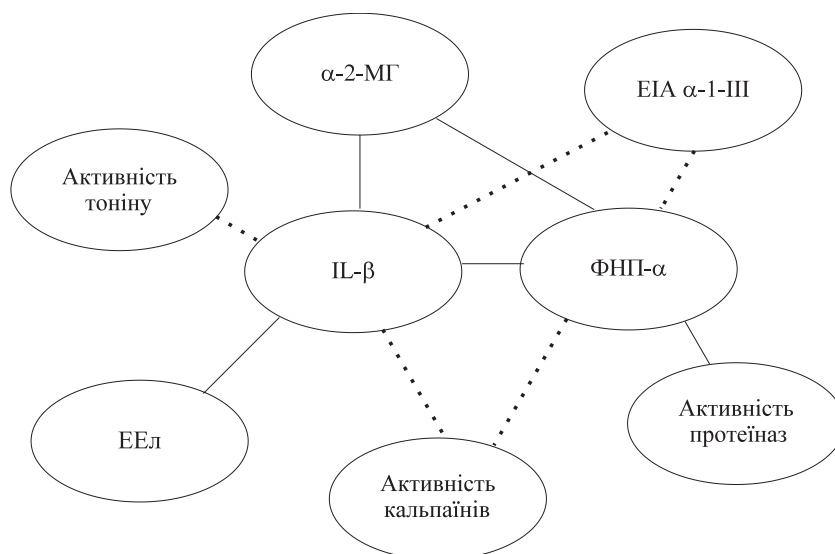


Рис. 3. Кореляційні зв'язки між рівнем ІЛ-1β і ФНП-α в індукованому мокротинні та показниками системи протеїназа–інгібітор протеїназ у сироватці крові дітей із бронхолегеневою дисплазією поза активністю основного захворювання, наведено лише статистично значущі зв'язки, $p < 0,05$ – прямий зв'язок; - - - зворотний

11]. Наявність позитивного зв'язку між ендотеліальною еластазою крові і ІЛ-1β в індукованому мокротинні доводить участь цього цитокіну в формуванні структурних змін, підвищенні жорсткості судин, зменшенні еластичності волокон.

Таким чином, у дітей із бронхолегеневою дисплазією має місце значне підвищення рівнів прозапальних цитокінів у індукованому мокротинні й дисбаланс системи про-

теїназа–інгібітор протеїназ у сироватці крові, що веде до накопичення екстрацелюлярного матриксу та активації фібротичних процесів у легенях.

Вивчення зазначених прозапальних цитокінів може враховуватися під час клінічного моніторингу за дітьми із бронхолегеневою дисплазією з метою визначення тривалості застосування інгаляційних протизапальних препаратів.

Список літератури

1. Здоровье детей Украины: актуальные проблемы и пути их решения / В. В. Бережной, В. Г. Майданник, Е. Е. Шунько [и др.] // Здоров'я України. – 2004. – № 107. – С. 30–34.
2. Давыдова И. В. Формирование, течение и исходы бронхолегочной дисплазии у детей : автореф. дис. ... докт. мед. наук / И. В. Давыдова. – М., 2010. – 48 с.
3. Козарезов С. Н. Клинико-патогенетические аспекты бронхолегочной дисплазии в стадии хронической болезни : автореф. дис. ... канд. мед. наук / С. Н. Козарезов. – Минск, 2010. – 20 с.
4. Овсянников Д. Ю. Система оказания медицинской помощи детям, страдающим бронхолегочной дисплазией : руководство для практикующих врачей / Д. Ю. Овсянников, Л. Г. Кузьменко. – М., 2010. – С. 151.
5. 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.
6. Бронхолегочная дисплазия у детей / А. С. Сенаторова, О. Л. Логвинова, Л. Н. Черненко, Г. Р. Муратов // Здоров'я України. – 2011. – № 1 (16). – С. 36–38.
7. Шишко Г. А. Современные подходы к ранней диагностике и лечению бронхолегочной дисплазии : уч.-метод. пособие для врачей / Г. А. Шишко, Ю. А. Устинович. – Минск, 2006. – С. 31.
8. Бронхолегочная дисплазия у детей. Современный взгляд на проблему диагностики и лечения / А. С. Сенаторова, О. Л. Логвинова, Г. Р. Муратов, Г. А. Золотухина, Л. Н. Черненко // Совр. педиатрия. – 2010. – № 1 (29). – С. 105–112.

9. *Веремеенко К. Н.* Протеолиз в норме и при патологии / К. Н. Веремеенко, О. П. Голобородько, А. И. Кизим. – К. : Здоров'я, 1988. – С. 198.

10. *Веремеенко К. Н.* Протеолитические ферменты и апоптоз / К. Н. Веремеенко, В. Е. Досенко, В. С. Нагибин // Укр. біохім. журн. – 2003. – Т. 75, № 6. – С. 10–24.

11. *Кетлинский С. А.* Цитокины / С. А. Кетлинский, А. С. Симбирцев. – Екатеринбург : Фолиант, 2008. – С. 552.

Л.Н. Черненко

УРОВЕНЬ ИЛ-1 β И ФНО- α В ИНДУЦИРОВАННОЙ МОКРОТЕ ПРИ БРОНХОЛЁГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ

Исследованы уровни ИЛ-1 β и ФНО- α в индуцированной мокроте у детей с бронхолёгочной дисплазией в призм вовлечённости в патологический процесс системы протеиназа–ингибитор протеиназ. Определение уровней провоспалительных цитокинов в индуцированной мокроте свидетельствует о персистенции хронического воспаления дыхательных путей и может учитываться при назначении ингаляционных кортикостероидов с противовоспалительной целью.

Ключевые слова: бронхолёгочная дисплазия, провоспалительные цитокины, хроническое воспаление.

L.M. Chernenko

LEVEL IL-1 β AND TNF- α IN SPUTUM INDUCED OF BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA

The article presents research data levels of IL-1 β and TNF- α in induced sputum in bronchopulmonary dysplasia children in the prism of involvement in the pathological process of proteinase–proteinase inhibitor. Determination of levels of proinflammatory cytokines in induced sputum shows persistence chronic airway inflammation and may be taken into account when assigning inhaled corticosteroids with anti-inflammatory purposes.

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

Поступила 17.02.12