

5. Чиссов В. И., Дарьялова С. Л., Вашакмадзе Л. А. и др. // Хирургия. — 1997. — № 6. — С. 4—9.

6. Чиссов В. И., Старинский В. В., Петрова Г. В. Состояние онкологической помощи населению России в 2010 году. — М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России, 2011. — 188 с.

7. Kim T., Ahn J., Lee J., et al. // Proc. ASCO. — 2001. — Vol. 20. — С. 662.

Контактная информация

Иванов Александр Игоревич — ассистент кафедры онкологии с курсом онкологии ФУВ, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: a_ivanov700@mail.ru

УДК 616.24-002.191-053.2

ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОПОСРЕДОВАННОГО ВОСПАЛЕНИЯ У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ КОЛОНИЗАЦИИ БРОНХИАЛЬНОГО ДЕРЕВА *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

Д. Ф. Сергиенко, Х. М. Галимзянов, О. А. Башкина

Астраханская государственная медицинская академия

Исследованы уровни про- и противовоспалительных цитокинов у детей с муковисцидозом (МВ) при хроническом высеве *Pseudomonas aeruginosa* в зависимости от степени тяжести заболевания. Отмечено повышение продукции про- и противовоспалительных цитокинов при нарастании тяжести МВ как в сыворотке крови, так и в мокроте больных. При нарастании тяжести заболевания наблюдается снижение активности клеточного иммунного ответа и активизация гуморального. Высокие показатели ИЛ-1 β , ИЛ-6 в биотопах могут косвенно свидетельствуют о наличии бронхоэктазов, что требует дальнейшего обследования и, в случае необходимости, коррекции лечения.

Ключевые слова: муковисцидоз, дети, цитокины.

FEATURES OF CYTOKINE-MEDIATED INFLAMMATION IN CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS AND CHRONIC COLONIZATION OF BRONCHIAL TREE BY *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

D. F. Sergienko, H. M. Galimzianov, O. A. Bashkina

Levels of pro- and antiinflammatory cytokines in children with cystic fibrosis (CF) in chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection depending on the severity of the disease were studied. An increase in production of pro- and antiinflammatory cytokines with an increase in severity of CF in blood serum and in sputum of patients was demonstrated. With increasing severity of the disease a decrease in cellular immune response and humoral activation was noted. High levels of IL-1 β , IL-6 in habitats may indirectly indicate the presence of bronchiectasis, which requires further investigation and, if necessary, correction of treatment.

Key words: cystic fibrosis, children, cytokines.

Муковисцидоз (МВ) — наследственное моногенное заболевание, характеризующееся поражением экзокринных желез жизненно важных органов и систем и имеющее обычно тяжелое течение и прогноз [1]. В настоящее время интенсивные иммунологические исследования позволили выявить общие закономерности в патогенезе ряда заболеваний. Обобщение полученных данных привело к формированию концепции об иммуноопосредованных воспалительных заболеваниях. Существует мнение, что хронический воспалительный процесс при МВ поддерживается за счет дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов, что приводит к нарушению продукции и регуляторных отношений Th1 и Th2-лимфоцитов [2, 3]. При этом хроническая респираторная инфекция, являясь основным триггером воспалительного процесса в бронхиальном дереве, играет определяющую роль в течение заболевания и смертности [3, 4]. Несмотря на мно-

гообразии возбудителей, ключевую роль у больных муковисцидозом играет синегнойная инфекция [4]. Как показали исследования, первый высев *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) встречается уже на 1-м году жизни больного МВ, а хроническая колонизация наблюдается у 25—58 % детей и 80—90 % взрослых и вызывает наиболее тяжелое и прогностически неблагоприятное течение болезни [1, 4, 7].

Исходя из вышеизложенного, становится очевидна актуальность определения основных интерлейкинов с учетом особенностей клинической картины, характера микробного агента в бронхиальном дереве, что позволит уточнить патогенетические механизмы недуга и прогнозировать течение заболевания.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить динамику провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у детей с муковисцидозом

при хронической колонизации *Pseudomonas aeruginosa* в бронхиальном дереве с учетом степени тяжести.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Основу исследования составили 55 детей в возрасте от 3 до 17 лет с диагнозом муковисцидоз, находящихся на лечении в отделении медицинской генетики Детской Республиканской клинической больницы г. Москвы. У всех пациентов в микробиологическом пейзаже мокроты идентифицирована *Pseudomonas aeruginosa* в различных титрах. В 65,5 % процентов случаев наблюдался высеивание монокультуры *Pseudomonas aeruginosa*, в 34,5 % всех случаев в сочетании с другими возбудителями (*Staphylococcus aureus*, *Stenotrophomonas maltophilia*). Средний возраст обследованных детей составил $(10,5 \pm 1,7)$ года. Выявлено, что большую часть больных составляют девочки — 54,6 %, мальчики меньшую — 45,4 %.

Всем больным диагноз МВ верифицировался на основании: анамнестических данных, доминирующих клинических синдромов: респираторного и кишечного; подтверждался трехкратными положительными потовыми пробами методом пилокарпинового электрофореза или на системе «Макродакт»-«Sweat-Chek». В сомнительных случаях дополнительно проводилось измерение разности электрических потенциалов на эпителии носа и ДНК-диагностика.

Для достижения поставленной цели больные были разделены на 2 группы согласно степени тяжести заболевания. Первую составили дети со среднетяжелой формой заболевания — 23 больных (41,8 %), во второй — диагностирована тяжелая форма МВ — 32 пациента (58,2 %). Исследования проводились на основе собственных наблюдений и данных медицинской документации. Все дети были обследованы по общим клиническим методикам согласно стандартам, рекомендованным для данной категории больных.

Содержание интерлейкинов (ИЛ) в сыворотке крови и в мокроте определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью коммерческих наборов ООО «Цитокин» (С.-Петербург) и «BCM Diagnostics» (США).

В контрольную группу для иммунологических исследований вошло 20 практически здоровых детей того же возраста, не болевших острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ) в течение последних 2 месяцев перед обследованием.

Статистическую обработку данных выполняли с использованием пакета прикладных программ «Statistica 6.0». Количественные признаки не имевшие нормальное распределение, описывали медианами и квартилями. Анализ количественных признаков несвязанных групп проводили с использованием непараметрического теста Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$.

Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом Астраханской государственной медицинской академии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведенного исследования было установлено, что с нарастанием степени тяжести заболевания наблюдается достоверное увеличение концентрации основных провоспалительных (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8) и противовоспалительного (ИЛ-4) цитокинов в сыворотке крови (табл.). Цитокиновый профиль непосредственно в очаге поражения у больных МВ при колонизации *Pseudomonas aeruginosa* также отражает выраженную активацию моноцитарно-макрофагального звена иммунитета (повышение титров ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8) и Т-хелперов 2 типа (нарастание ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10).

По мере прогрессирования заболевания наблюдается снижение регуляторной значимости ИФН- γ . Соотношение ИФН-у/ИЛ-4 свидетельствует о преобладании клеточного иммунного ответа при среднетяжелой форме заболевания (соотношение 5,1; в контрольной группе 3,5) и гуморального — при тяжелой форме недуга (соотношение 1,6; в контрольной группе 3,5).

Цитокиновый профиль у больных МВ, при хронической колонизации *Pseudomonas aeruginosa* (n = 55)

Цитокины		Колонизация		Контрольная группа
		средняя	тяжелая	
ИЛ1 β , пг/мл	сыворотка	35,5*	64,8***°	19,5
	мокрота	110,5	196,7°	
ИЛ6, пг/мл	сыворотка	32,4*	65,9***°	20,9
	мокрота	198,7	404,5°°	
ИЛ8, пг/мл	сыворотка	40,0*	76,8***°	13,1
	мокрота	614,2	1159,9°	
ИФН- γ , пг/мл	сыворотка	101,6*	65,9°	51,1
	мокрота	380,6	230,8°°	
ИЛ4, пг/мл	сыворотка	19,9	42,9***°	14,7
	мокрота	104,6	258,9°°	
ИЛ10, пг/мл	сыворотка	10,5	5*°	15,3
	мокрота	38,8	63,1°	
ИФН- α	сыворотка	8,1	14,8*	7,4

* $p < 0,05$ — достоверность различий с контрольными показателями;

** $p < 0,01$ — достоверность различий с контрольными показателями;

° $p < 0,05$ — достоверность различий с показателями среднетяжелой формы;

°° $p < 0,01$ — достоверность различий с показателями среднетяжелой формы.

Уровень ИФН- γ при нарастании тяжести кистозной болезни увеличивался. Известно, что стимулировать выработку ИФН- γ способна РНК вирусов, а из иммунологических механизмов — повышение ИЛ-1 β . Повышение титра, на наш взгляд, вызвано нарастанием цитокиновой нагрузки, а у части больных вирусной инфекцией, которая инициировала обострение. Исследо-

ваниями последних лет доказано [5], что высокие дозы ИЛ-8 способны инактивировать противовирусную активность ИФН- γ . Принимая это во внимание, становится объяснимым выявленное нами в ходе работы снижение резистентности по отношению к вирусным инфекциям у детей с МВ при нарастании тяжести заболевания, несмотря на высокие показатели ИФН- γ .

Существует мнение, что у всех больных МВ определяются низкие титры ИЛ-10, что обусловлено генетической предрасположенностью. Действительно, в сыворотке крови у всех больных независимо от степени тяжести показатели были ниже, чем в контрольной группе. Анализируя тенденцию к повышению титра ИЛ-10 в очаге поражения (по результатам в мокроте) при нарастании тяжести бронхолегочного процесса, можно утверждать, что больные МВ способны к достаточно интенсивной его продукции. Однако нарастание концентрации ИЛ-10 в мокроте происходит не так активно, как других цитокинов. По всей видимости, синтез ИЛ-10 имеет определенные ограничения, что нивелирует его противовоспалительное действие. Еще одной причиной может явиться снижение чувствительности клеток-мишеней к действию цитокина [7].

Представляет особый интерес результаты сравнительной характеристики содержания цитокинов у пациентов с отсутствием и наличием бронхоэктазов, при хронической синегнойной инфекцией. Для больных МВ с распространенными бронхоэктазами характерно статистически значимое повышение ИЛ-1 β в сыворотке крови: 101,8 пг/мл против 46,7 пг/мл ($p = 0,038$) и в мокроте 298,7 пг/мл против 151,5 пг/мл в группе без бронхоэктазов ($p = 0,0016$). Параллельно отмечено повышение ИЛ-6 как в сыворотке крови: 89,6 пг/мл у пациентов с множественными бронхоэктазами против 43,4 пг/мл в группе без бронхоэктазов; так и в мокроте: 546,6 пг/мл против 283,7 пг/мл соответственно ($p = 0,014$). С учетом степени достоверности различий, высокие уровни ИЛ-1 β и ИЛ-6 косвенно свидетельствуют о наличии бронхоэктазов у детей с МВ при наличии синегнойной инфекции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в мокроте больных МВ при колонизации синегнойной палочкой определяется высокое содержание как про-, так и противовоспалитель-

ных цитокинов, которые свидетельствуют о мощном иммунопатологическом процессе в бронхиальном дереве. С нарастанием степени тяжести наблюдается снижение темпов активации ИФН- γ , что может указывать на снижение клеточного иммунного ответа по Th-1-пути. Высокие показатели ИЛ-1 β , ИЛ-6 как в сыворотке крови, так и в мокроте могут косвенно свидетельствовать о наличии бронхоэктазов, что требует дальнейшего обследования и, в случае необходимости, коррекции лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Муковисцидоз: современные достижения и актуальные проблемы: Методические рекомендации / ГУ Медико-генетический центр РАМН; Сост.: Н. И. Капранов, Н. Ю. Каширская, А. Ю. Воронкова. — М., 2008. — С. 123.
2. Капранов Н. И., Каширская Н. Ю., Шерман В. Д. Перспективы ранней диагностики и адекватного лечения больных муковисцидозом в РФ // Муковисцидоз у взрослых и детей: Мат. IX нац. конгр. по муковисцидозу. — М., 2009. — С. 7—13.
3. Пухальский А. Л., Шмарина Г. В., Пухальская Д. Д. Особенности воспалительного процесса у больных муковисцидозом // Пульмонология (приложение по муковисцидозу). — 2006. — С. 81—83.
4. Радионович А. М. Биофильм и его потенциальная роль в патогенезе хронического бронхолегочного процесса у больных муковисцидозом, инфицированных *Pseudomonas aeruginosa* // Пульмонология (приложение по муковисцидозу). — 2006. — С. 106—113.
5. Романцев М. Г., Ершов Ф. И. Часто болеющие дети. — М.: ГЕСТАР-Медиа, 2009. — 349 с.
6. Berton, P., Pedron T., Coppee S. Adherence modifies the regulation of gene expression induced by IL-10 // *Cytokine*. — 2005. — Vol. 29 — P. 1—12
7. Farrell P. M., Collins J., Broderick L. S. Association between Mucoid *Pseudomonas* Infection and Bronchiectasis in Children with Cystic Fibrosis // *Radiology*. — 2009. — Vol. 252, № 2. — P. 534—543

Контактная информация

Сергиенко Диана Фекретовна — к. м. н., доцент кафедры факультетской педиатрии Астраханской государственной медицинской академии, e-mail: gazken@rambler.ru