

На правах рукописи

ШАХГИРЕЕВА МАДИНА РУСЛАНОВНА

**КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ И
ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
ЦИТОКИНОВОГО СПЕКТРА И МЕДИАТОРОВ
ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ЗАТЯЖНОМ И ХРОНИЧЕСКОМ
КАШЛЕ У ДЕТЕЙ**

14.01.08 – педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук



00349 1091

Астрахань – 2010

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Шахгиреева'.

Работа выполнена в ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Башкина Ольга Александровна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Черкасов Николай Степанович

доктор медицинских наук, профессор

Ледяев Михаил Яковлевич

Ведущая организация: ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет Росздрава»

14.00 Защита состоится « 25 » декабря 2010 г. в 14.00 часов на заседании совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д 208.005.01 при ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава» (414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия Росздрава».

Автореферат разослан «20» января 2010 г.

Учёный секретарь совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д 208.005, кандидат медицинских наук, доцент



Заклякова Л.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Заболевания органов дыхания занимают ведущее место в патологии детского возраста, отличаясь значительной распространенностью и склонностью к рецидивирующему течению. Ведущим симптомом заболеваний респираторного тракта является кашель, и он же представляет собой 5-ую по частоте причину обращения к врачу (Аверьянов А.В., 1999, 2004, Даниляк И.Г., 2001, Дворецкий Л.И., 2007).

Особое внимание исследователей и клиницистов привлекает проблема длительного кашля, что обусловлено полиэтиологичностью способствующих пролонгированию кашля факторов, разнообразием нозологических форм заболеваний, резистентностью к проводимой терапии [Коровина Н.А. с соавт., 2000, 2004, Башкина О.А., 1993, Белоусов Ю.Б., Омеляновский В.В., 1996, Таточенко В.К., 1996, 2002, Гордиенко С.М., с соавт., 1998, Балаболкин И.И., с соавт 2000, Akikusa J. D., Kemps A.S., 2001].

Выделяют *затяжной* кашель, длящийся более трех, но менее восьми недель (СЗК), и *хронический кашель* продолжительностью более восьми недель (СХК) [Richard S. Irvin, 2000, Коровина Н.А., 2000, Крылов А.А., 2000, Даниляк И.Г., 2001, Жаркова Н.Е., 2006].

В педиатрической практике, в последние годы, проблема затяжного и хронического кашля приобретает все более существенное значение, что связано со стойкой тенденцией к нарастанию числа детей с данными жалобами, отсутствием явных или субклинических проявлений заболеваний, неэффективностью терапии, неясностью прогноза, а также не изученностью направления воспалительного процесса при заболеваниях, сопровождающихся длительным кашлем.

Известно, что ведущая роль в формировании затяжного течения воспалительных заболеваний дыхательных путей у детей принадлежит клеточным и гуморальным факторам иммунного реагирования, приводящим к высвобождению

преформированных или активации синтеза медиаторов воспаления, в том числе гистамина. Это, в свою очередь, приводит к гиперреактивности дыхательных путей и другим патофизиологическим процессам, способствующим пролонгированию кашля. Особое место в каскаде иммунологических и патофизиологических реакций принадлежит медиаторам иммунного ответа - цитокинам, выполняющим различные иммунорегуляторные функции [Фрейдлин И.С., 1998, Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., 2001, Симбирцев А.С., 2002, Ильина Н.И., Гудима Г.О., 2005, Воробьев А.А. с соавт., 2006, Александрова Ю.Н., 2007].

Однако, как показывает проведенный анализ литературных данных, изучения особенностей цитокиновой регуляции в совокупности с определением медиаторов воспаления у детей с СЗК и СХК ранее не проводилось. Не уточнены диагностическое и дифференциально-диагностическое значение определения уровня цитокинов, а именно ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИНФ- α , ИНФ- γ и компонента комплемента С3, а также возможность использования данных показателей как для прогнозирования течения заболеваний, протекающих с СЗК/СХК, так и дополнительных критериев оценки эффективности проводимой терапии.

Цель исследования

Установить клиничко-диагностическое и прогностическое значение показателей цитокинового звена иммунитета и медиаторов воспаления при затяжном и хроническом кашле у детей, и разработать алгоритм диагностики и лечения с использованием иммунокорректирующих препаратов.

Задачи исследования

1. Уточнить этиологические факторы и клиничко-нозологическую структуру респираторных заболеваний, протекающих с затяжным и хроническим кашлем в детском возрасте.

2. Выявить особенности воспалительной реакции по уровню гистамина в секрете ротовой полости у детей с СЗК и СХК.

3. Изучить показатели иммунограммы I уровня и уровень цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИФН α , ИФН γ и компонент компонента СЗ) в сыворотке периферической крови у детей с СЗК и СХК.

4. Оценить динамику клинических проявлений СЗК, воспалительных реакций и иммунорегуляторных нарушений у детей при включении в комплексную терапию иммунокорригирующих препаратов

5. Разработать алгоритм дифференциально-диагностических и лечебных мероприятий при длительном кашле у детей.

Научная новизна

Впервые проведено комплексное бактериологическое, клинико-anamnestическое, инструментальное и иммунологическое обследование детей с длительным кашлем. Уточнена нозологическая структура заболеваний, протекающих с СЗК и СХК в детском возрасте.

В результате проведенных исследований и углубленного анализа совокупности клинико-anamnestических, бактериологических и иммунологических данных впервые выявлены различия в патогенезе кашля при затяжном и хроническом течении, позволившие выделить три группы больных с СЗК/СХК по преобладанию ведущего этиопатогенетического механизма развития - инфекционно-воспалительного, аллергического и смешанного.

Впервые определена концентрация одного из главных медиаторов воспаления – гистамина – в секрете ротовой полости у детей с затяжным и хроническим кашлем.

Впервые выявлены существенные различия в клеточно-фагоцитарном и гуморальном звеньях иммунитета и цитокиновой регуляции у больных с СЗК/СХК. Установлены дополнительные дифференциально-диагностические критерии у

больных респираторными заболеваниями с длительным кашлем и разными клинико-патогенетическими механизмами развития СЗК/СХК.

На основании проведенного статистического анализа клинико-anamnestических и лабораторных данных впервые выявлены прогностические факторы, значимые для реализации длительного кашля, а так же для определения патогенетического механизма развития затяжного и хронического кашля у детей с респираторной патологией.

Разработан и предложен алгоритм диагностики характера течения респираторных заболеваний с СЗК и СХК, включающий комплексную оценку анамnestических, лабораторных данных и уровней интерлейкинов.

Впервые произведена оценка эффективности применения рекомбинантного интерлейкина-2 (Ронколейкина) в комплексной терапии пневмонии с затяжным течением и длительно сохраняющимся кашлем, с выявленной положительной клинико-инструментальной и лабораторной динамикой.

Практическая значимость работы

Результаты работы имеют значение для практической медицины, поскольку раскрывают существенные патогенетические механизмы возникновения затяжного и хронического кашля у детей.

Установлено важное практическое значение определения уровней ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИНФ- α , ИНФ- γ и компонента СЗ как дополнительных дифференциально-диагностических критериев направленности патогенетического процесса и оценки эффективности проводимой терапии при длительном кашле у детей.

Разработаны показания и методика проведения иммунотерапии интерлейкином-2 (Ронколейкином) у больных с затяжным течением пневмонии.

Использование результатов работы в клинической практике и разработка индивидуальных прогностических коэффициентов, учитывающих анамnestические, клинические и

лабораторные данные позволит улучшить диагностику и прогноз респираторных заболеваний с СЗК и СХК, повысить эффективность проводимой терапии у детей.

Основные положения, выносимые на защиту

1. В качестве инициирующих факторов пролонгирования кашля значимую роль играет наличие перенесенной коклюшной инфекции, персистирующей герпес-вирусной инфекции, связанной с вирусом простого герпеса I и II типа и цитомегаловирусом, контаминация носоглотки патогенной микрофлорой, а также наличие сопутствующей патологии ЛОР-органов, ЖКТ и аллергической отягощенности.

2. По различию в механизмах возникновения длительного кашля позволительно рассматривать (формировать) три различные этиопатогенетические группы респираторных заболеваний, протекающих с СЗК/СХК, а именно инфекционную, аллергическую и смешанную. Правомочность выделения данных групп подтверждается уровнем и спектром регулирующих цитокинов и направленностью иммунного ответа, а именно, у первой группы превалирует Th1 тип иммунного ответа над Th2, у детей второй группы достоверно преобладает Th2 звено, а у детей третьей группы иммунный ответ развивается по смешанному Th1/Th2-типу.

3. Для возникновения длительного кашля наиболее прогностически значимыми факторами являются: наличие в анамнезе аллергического ринита (ПК= 6,46), атопического дерматита (ПК = 6,62); выявление клинических признаков респираторного аллергоза (ПК = 7,40), перенесенного коклюша (ПК = 6,37), гайморита (ПК = 7,78); выделение с помощью серологических методов исследования специфических антител к ЦМВ и ВПГ I и II типа (ПК = 5,34), а также повышение уровня общего Ig-E в периферической крови (ПК = 5,11) и гистамина в секрете ротовой полости. Дополнительными дифференциально-диагностическими критериями развития длительного кашля и оценки эффективности терапии

могут служить изменения уровня ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИНФ- α , ИНФ- γ и компонента комплемента С3 в сыворотке крови.

4. Выявленные прогностические факторы существенно влияют на развитие длительного кашля и позволяют дифференцированно подходить к выбору диагностических мероприятий, что будет способствовать повышению эффективности лечения больных с СЗК/СХК.

Апробация работы и публикации

Основные положения диссертации доложены на конференции «Кашель у детей: современные подходы к диагностике и лечению» на базе II ГДБ (Астрахань, 2007 г.), на конференции «Герпес-вирусные инфекции при соматических заболеваниях у детей» (Астрахань, 2007 г.), в рамках Российского национального конгресса «Человек и лекарство» на научном симпозиуме «Интерлейкин-2 в педиатрической практике» (Москва, 2008), на конференции «Атопический марш у детей» на базе ГУЗ ОДКБ (Астрахань, 2008 г.), на VII астраханской межрегиональной научно-практической конференции «Лекарство и здоровье человека» (Астрахань, 2008 г.), на LXI итоговой научно-практической конференции сотрудников АГМА и врачей Астраханской области по актуальным вопросам современной медицины (Астрахань, 2008), на Республиканской научно-практической конференции «Новые технологии в диагностике и лечении болезней органов дыхания у детей и подростков» (Алматы, 2009). По теме диссертации опубликовано 14 научных работ, подана заявка на патент изобретения (№ 2009130830(04073)).

Структура и объем диссертации

Диссертация Шахгиреевой М.Р. написана в традиционном стиле и изложена на 176 страницах машинописного текста, состоит из введения, литературного обзора, 4-х глав, содержащих результаты собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Список литературы включает в себя 156 отечественных и 67 зарубежных

первоисточников. Работа иллюстрирована 16 таблицами, 27 рисунками, 1 схемой, клиническими примерами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Материалом работы послужило наблюдение за 91 ребенком с заболеваниями, сопровождающимися затяжным и хроническим кашлем. Исследование проводилось на базе аллергологического отделения ГУЗ «Областная детская клиническая больница им. Н.Н. Силищевой» и на базе пульмонологического отделения II ГДБ с 2007 по 2009 год. Пациенты обследовались в динамике: при поступлении в стационар и при выписке после окончания лечения.

Базовое обследование детей осуществлялось в соответствии с временными отраслевыми стандартами объема медицинской помощи детям (приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 151).

Всем больным проводились общепринятые клинико-лабораторные, микробиологические (вирусологические, бактериологические, серологические) и инструментальные методы исследования. По показаниям проводили ультразвуковое исследование органов брюшной полости, спирографию, рентгенографию придаточных пазух носа, и консультации: ЛОР-врача, гастроэнтеролога, дерматолога.

Исследование иммунного статуса детей проводилось с использованием стандартных и унифицированных тестов I уровня в соответствии с методическими рекомендациями Института иммунологии.

Иммуноферментное определение уровня общего IgE и специфических антител классов IgM и IgG к к ВПГ I и II типа, ЦМВ, ВЭБ, хламидиям и микоплазме в сыворотке крови проводилось с использованием наборов производства фирмы "Euroimmun" и "Human" (Германия).

Уровень цитокинов определялся методом иммуноферментного анализа с применением наборов для определе-

ния уровня ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИФНа, ИФН γ и компонента комплемента С3 в сыворотке крови (фирма «Цитокин» г. Санкт-Петербург).

Количественное определение гистамина в питательной среде проводилось по колOMETрическому методу определения продуктов, образующихся при реакции с диазотируемым N-нитроанилином.

Статистическая обработка полученных результатов исследования проводилась общепринятыми методами вариационной статистики. При этом были использованы статистические показатели: средняя арифметическая, среднее квадратическое отклонение, ошибка средней арифметической, коэффициент корреляции r. Математическая обработка данных проводилась с использованием программы «Excel».

Результаты исследования

В ходе работы нами установлено, что большинство больных, обращающихся с жалобами на затяжной и хронический кашель, составляют дети в возрасте от 1 года до 6 лет (77,8%) со значительным преобладанием мальчиков (в соотношении 2:1).

Выявлены существенные различия между диагнозами, установленными пациентам с СЗК и СХК на догоспитальном и стационарном этапе (рис.1).

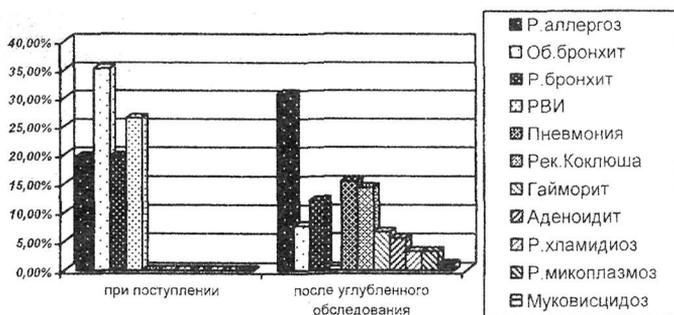


Рисунок 1. Диагнозы при поступлении и после углубленного обследования у детей с длительным кашлем

После проведения углубленного обследования оказалось, что в среднем в 30,7% случаев причиной пролонгирования кашля послужил респираторный аллергоз (в т.ч. бронхиальная астма и аллергический ринит), что напрямую коррелировало с возрастом пациентов ($r=0,54$).

Длительный кашель в большинстве случаев не сопровождался явными физикальными изменениями, характерными для поражения бронхиального дерева или даже легочной ткани, что затрудняло верификацию клинико-нозологической формы респираторной патологии. В связи с этим, только после проведенного рентгенологического обследования у 15,4% детей с длительным кашлем была выявлена пневмония (очаговая, сегментарная). Вместе с тем обращает на себя внимание отсутствие своевременной диагностики перенесенного ранее коклюша, имеющего немаловажную значимость как фактора пролонгирования кашля, так как почти в 14,3% случаев выявлены диагностические титры антител к коклюшной палочке. Реже у детей с длительно сохраняющимся кашлем выявлялись респираторный хламидиоз и микоплазмоз (7,0 % случ.), острая патология ЛОР-органов (острый гайморит и аденоидит в 7,1 и 6,1% случ. соответственно). У 1-го больного причиной длительного кашля явилось наследственное заболевание – муковисцидоз.

В результате проведенного бактериологического и вирусологического обследования положительные результаты были получены у 62,2% больных. При изучении микробиоценоза верхних дыхательных путей оказалось, что достоверно чаще в мазках со слизистых зева выделялись стафилококки (41,1%), нежели другая условно-патогенная микрофлора, причем наиболее часто выявлялась контаминация носоглотки *Staph. aureus* (31,1%), *Strept. anhaemolyticus*, *Strept. viridans* (по 10,1%). Полученные результаты серологического обследования и ПЦР-диагностики продемонстрировали, что у каждого третьего ребенка, как при затяжном, так и при хроническом кашле имела место цитомегаловирусная инфекция (33,3%), в то время как ВПГ - инфекция преобладала в 3,5 раза у детей

с затяжным кашлем (21,5%), а инфекция, связанная с ВЭБ, определялась значительно реже и с одинаковой частотой в обеих группах (7,1%) (рис 2).

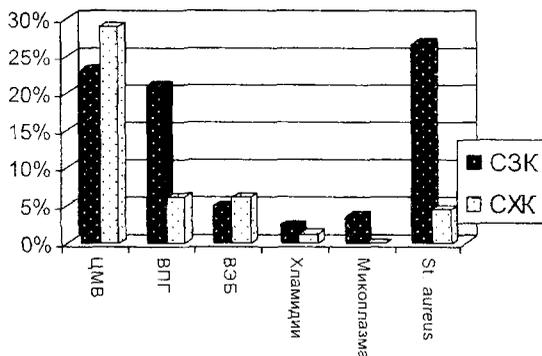


Рисунок 2. Результаты микробиологического обследования детей с СЗК и СХК

У большинства детей респираторные заболевания, сопровождающиеся длительным кашлем, протекали на неблагоприятном преморбидном фоне, а именно на фоне аллергической предрасположенности (в 86,7% случ.), патологии ЛОР-органов (68,9% случ.) и ЖКТ (60,1 % случ.).

Положительный аллергоанамнез подтверждался результатами аллергообследования, в виде увеличения уровня общего IgE у большей части пациентов (52,4%) в среднем до $128,3 \pm 11,2$ МЕ. При этом в группе с хроническим кашлем высокий уровень общего IgE в периферической крови выявлялся чаще (в 65,0% случ.), чем у детей в группе с затяжным кашлем (46,3%), что делает необходимым назначение дальнейшего аллергологического обследования.

Анализ проведенного иммунологического обследования, у наблюдаемых больных выявил существенные нарушения иммунного статуса I уровня у значительного большинства пациентов (85,3% случ.).

Установлено, что у детей с затяжным кашлем воспалительный процесс был преимущественно инфекционного генеза на фоне дисбаланса гуморального звена иммунитета, о чём свидетельствовало снижение уровня IgA ($0,4 \pm 0,01$ г/л) и повышение уровня IgM ($1,9 \pm 0,2$ г/л). У пациентов с хроническим кашлем превалировал дефицит Т-клеточного звена ($0,8 \pm 0,01$) и признаки аллергической настроженности в виде повышенного содержания относительного ($20,1 \pm 1,5$) и абсолютного количества В-лимфоцитов ($1,4 \pm 0,1$), что, в сочетании с гиперпродукцией IgE, указывает на преимущественно аллергический характер воспалительного процесса.

У больных как с СЗК, так и с СХК было выявлено угнетение фагоцитоза за счет снижения количества активных фагоцитов практически в 99% случаев.

По нашему мнению, выявленные иммунологические нарушения снижают противоинфекционную защиту макроорганизма, обуславливают повторное возникновение респираторных инфекций, способствуют их затяжному течению, а так же свидетельствуют об аллергической настроженности у детей с длительным кашлем.

Перечисленные выше результаты исследования, позволяют предположить приоритетные направления патогенетического процесса, приводящего к затяжному и хроническому кашлю на фоне респираторной патологии у детей. В связи с чем, мы посчитали допустимым, среди наблюдаемых нами пациентов, выделить 3 группы больных в зависимости от этиопатогенетических и клинико-анамнестических особенностей заболевания:

1. Больные с преобладанием инфекционно-воспалительного механизма возникновения СЗК, в которую были включены пациенты с затяжным течением пневмонии, с синдромом постназального затека инфекционного генеза (острый гайморит, острый аденоидит, острый ринофарингит), с обострением персистирующей вирусной и/или бактериальной инфекции на фоне бронхита (в т.ч., ассоциированной с

Staph. aureus, ЦМВ, ВПГ I и II типа, ВЭБ, возбудителями рода *Chlamidiae* и *Mycoplasma*).

2. Больные с преобладанием аллергического механизма возникновения длительного кашля, а именно с аллергическим ринитом, поллинозом и бронхиальной астмой.

3. Больные со смешанным (инфекционным, аллергическим и реактивным) механизмом возникновения затяжного и хронического кашля, в которую были включены пациенты с перенесенным коклюшем и инфекционно-аллергическими заболеваниями (обструктивный бронхит).

С учетом современных представлений о механизмах иммуноцитокриновой регуляции нами изучалась роль цитокринового звена у детей выделенных трех групп (рис. 3).

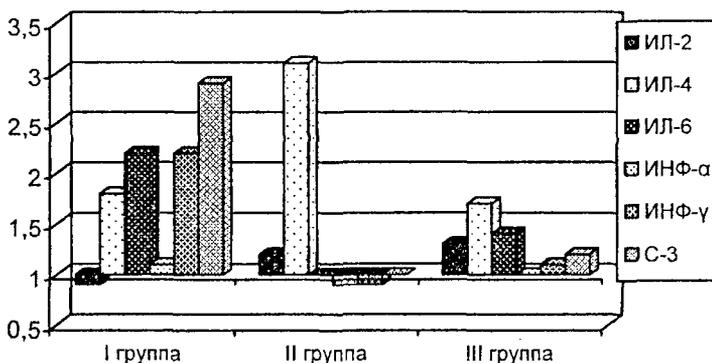


Рисунок 3. Сравнительная характеристика отклонения уровня цитокринов от нормы в периферической крови у детей с СЗК и СХК

Полученные результаты исследования свидетельствуют, что у детей с преимущественно инфекционным характером воспалительного процесса преобладает активация макрофагального звена иммунитета в виде значимого увеличения уровня ИЛ-6 до $9,6 \pm 0,8$ пг/мл, ИНФ-γ ($110,7 \pm 9,2$ пг/мл) и компонента комплемента С3 (до $0,29 \pm 0,01$ пг/мл) в сравнении с другими группами.

Выявленные изменения, по литературным данным, могут отражать антигенную нагрузку, длительность и глубину воспаления при бактериальной инфекции.

В тоже время, у детей с преимущественно аллергическим характером воспалительного процесса, отмечен наиболее высокий уровень ИЛ-4 в периферической крови ($4,1 \pm 0,7$ пг/мл), являющегося одним из главных индукторов IgE и ключевым фактором в развитии аллергопатологии, что говорит об активности атопического иммунного ответа.

У третьей группы детей со смешанными этиопатогенетическими механизмами развития СЗК иммунный ответ развивается, по-видимому, по Th1/Th2-типу, так как отмечается повышенный уровень как ИЛ-6, так и ИЛ-4, на фоне дисбаланса концентраций интерферонов в виде повышения уровня ИНФ- γ , на фоне сниженного ИНФ- α .

Таким образом, как показали наши исследования, каждому варианту механизма развития заболеваний с СЗК и СХК соответствует определенный Th-1 или Th-2 цитокиновый профиль, и, адекватный ему тип иммунного ответа, что, вероятно, может определять ведущий этиопатогенетический механизм пролонгирования длительного кашля у детей с данной патологией.

Исследование уровня цитокинов в сыворотке крови, после проведенного лечения, в динамике показало значительное снижение экспрессии про- и противовоспалительных интерлейкинов, а так же интерферонов α и γ . Полученные результаты коррелировали с уменьшением/исчезновением кашля во всех группах больных, что может служить благоприятным прогностическим критерием, отражающим клиническое улучшение у детей с длительным кашлем.

При изучении роли гистамина в пролонгировании кашля, было выявлено, что его концентрация повышалась во всех трех группах детей, с повышением почти в 4 раза по сравнению со здоровыми детьми у детей с аллергическим механизмом развития (16,1 и 4,1 соответственно) (рис.4). Полученные данные свидетельствуют о важном патофизиологиче-

ском значении гистамина в патогенезе развития длительного кашля, наибольшем для больных 2-й группы.

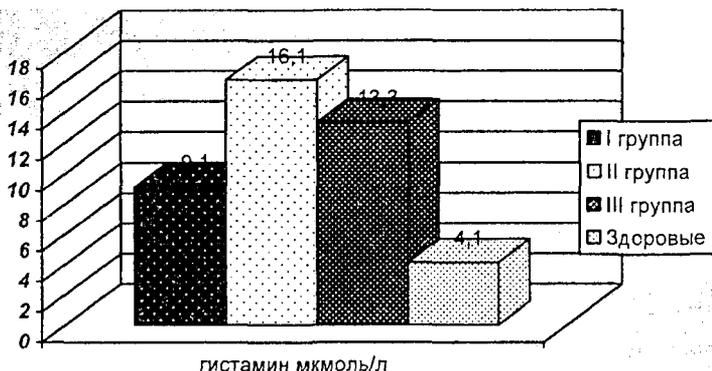


Рисунок 4. Концентрация гистамина (мкмоль/л) в слюне у детей с затяжным и хроническим кашлем

В ходе проведенной работы нами установлено, что пролонгирование кашля у детей обусловлено влиянием комплекса факторов риска (таб. 1).

Выявление корреляций между факторами риска и формированием длительного кашля показало наличие связи с отягощенной наследственностью по аллергическим заболеваниям и наличием аллергических заболеваний у ребенка в анамнезе.

Установлено, что формирование длительного кашля имеет положительную корреляцию с наличием очагов хронической инфекции у ребенка, а именно с контаминацией условно-патогенной микрофлорой носоглотки и персистенцией вирусной инфекции, а также с наличием хронических заболеваний ЛОР-органов ($r=0,38$).

Помимо этого установлено наличие прямой взаимосвязи между формированием длительного кашля и увеличением уровня IgE выше нормативных показателей ($r=0,46$), а также с перенесенным коклюшем ($r=0,42$).

Таблица 1

Коэффициенты корреляции

Пары признаков	Коэффициент	Величина связи
Семейная отягощенность аллергическими заболеваниями	+0,48	средняя положительная
Наличие аллергических заболеваний у ребенка в анамнезе	+0,38	средняя положительная
Наличие сопутствующей патологии и очагов хронической инфекции ЛОР-органов	+0,38	средняя положительная
Уровень общего Ig-E выше 95 МЕ/мл в сыворотке крови больных	+0,46	средняя положительная
Перенесенный коклюш	+0,42	средняя положительная

Отталкиваясь от полученных результатов исследования, мы посчитали необходимым включение в комплексную терапию детей иммунокорректирующих препаратов, а именно рекомбинантного интерлейкина-2 (ронколейкина), который назначался детям с затяжным течением пневмонии. Ронколейкин применялся один раз в день ежедневно по 0,25 мг, в течение 5 дней, ингаляционно через небулайзер, по оригинальному способу введения, на основе которого подан патент на изобретение «Способ санации трахеобронхиального дерева у больных пневмонией с гнойно-легочными осложнениями».

Применение рекомбинантного интерлейкина-2 способствовало улучшению состояния всех обследованных больных. Отмечена положительная клинико-инструментальная и лабораторная динамика: уменьшение кашля и количества отделяемой мокроты, полное исчезновение влажных хрипов в легких на 3-5 день от начала терапии, уменьшение СОЭ, лейкоцитоза, уменьшение/исчезновение инфильтративных изменений рентгенологически. Клиниче-

ское улучшение сопровождалось элиминацией возбудителя у всех больных, имевших до лечения высеv патогенной микрофлоры.

После лечения отмечено значительное снижение экспрессии провоспалительных цитокинов практически в два раза, а именно ИЛ-6 и ИНФ- α (с 13,1 до 7,9 пг/мл и с 45,6 до 19,3 пг/мл соответственно) на фоне отсутствия динамики со стороны противовоспалительного цитокина - ИЛ-4.

Полученные данные свидетельствуют о высокой клинико-иммунологической эффективности рекомбинантного интерлейкина-2 у детей с затяжным течением пневмонии, что подтверждает целесообразность его применения в комплексном лечении данной патологии.

На основании проведенных исследований мы разработали алгоритм диагностики больных с синдромом затяжного и хронического кашля, включающий комплексную оценку анамнестических (уточнение связи с инфекцией, наличие аллергической отягощенности), лабораторных (R-графию ОГК и ППН, определение уровня антител к коклюшной палочке (РПГА), к ЦМВ и ВПГ I-II типа) и иммунологических данных (иммунограмма I уровня, определение уровня общего IgE, показателей цитокинового спектра), что позволяет не только определить приоритетные направления этиопатогенетического процесса и выделить соответствующие патогенетические группы больных, но и оптимизировать выбор адекватной терапии и дифференцированно подходить к выбору лечебных мероприятий.

ВЫВОДЫ

1. Наиболее частыми заболеваниями, сопровождающимися затяжным или хроническим кашлем у детей, являются респираторные аллергозы (в 30,7% случаев, в том числе бронхиальная астма легкой и средней степени тяжести в 21,9%, аллергический ринит в 7,7%, и аллергический синусит в 1,1% случаев), обструктивный бронхит (в 15,4% случаев), затяжное течение пневмонии (15,4%), рецидивирующий бронхит (14,3%), период реконвалесценции перенесенного коклюша (14,3%). В единичных случаях выявлены респираторный хламидиоз (3,3%) и микоплазмоз (3,3%), а также муковисцидоз (1,1%).

2. Установлено, что факторами, предрасполагающими к пролонгированию кашля на фоне респираторных заболеваний, являются: возраст от 1 до 6 лет, мужской пол, аллергическая отягощенность, сопутствующая патология ЛОР-органов и ЖКТ, персистирующее течение герпес-вирусной инфекции, связанной с вирусом простого герпеса I и II типа и цитомегаловирусом, контаминация носоглотки условно-патогенной микрофлорой (*Staph. aureus*, *Strept. anhaemoliticus*, *Strept. viridaus*), перенесенная коклюшная инфекция.

3. Затяжной и хронический кашель, у значительной части детей протекает на фоне иммунной дисфункции в виде изменений со стороны Т- и В-клеточного иммунитета и существенных сдвигов параметров фагоцитарного звена иммунитета, в том числе у 82,4% за счет угнетения КАФ, а также в большинстве случаев на фоне повышения уровня общего IgE.

4. Выявлено, что у детей с преимущественно инфекционными механизмами пролонгирования кашля имеется превалирование Th1 типа иммунного ответа над Th2, снижение уровня ИЛ-2 и резкое, более чем в 2 раза по сравнению с нормой повышение уровня ИЛ-6, С3 компонента комплемента и ИНФ- γ в периферической крови, что отражает длительность и глубину воспаления в этой группе пациентов. У больных с аллергическими механизмами развития длительно-

го кашля достоверно преобладает Th2 звено, с увеличением продукции ИЛ-4 ($4,1 \pm 0,7$ пг/мл) и IgE ($128,3 \pm 11,2$ МЕ), а также уровня гистамина в слюне ($16,1 \pm 1,2$ мкмоль/л), что имеет важное патофизиологическое значение в патогенезе развития длительного кашля. У детей со смешанной этиологией СЗК и СХК иммунный ответ развивается по смешанному Th1/Th2-типу.

5. Выявленные нарушения цитокиновой регуляции и продукции гистамина могут служить дополнительными и объективными критериями направленности воспалительной реакции у пациентов с различными линико-патогенетическими вариантами развития СЗК и СХК (инфекционный, аллергический, смешанный), что позволит дифференцированно подойти к выбору терапии и повысит ее эффективность.

6. Включение в комплексное лечение препаратов рекомбинатного интерлейкина -2 (Ронколейкина), у детей с затяжным течением пневмонии и СЗК, ускоряет клинко-рентгенологическое разрешение воспалительного процесса, оказывает иммунокорректирующий эффект, выражающийся в нормализации количества лимфоцитов, соотношения уровня интерлейкинов ИЛ-6, ИЛ-2, СЗ-компонента комплемента.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для улучшения ранней диагностики и выявления этиологически значимых факторов возникновения затяжного и хронического кашля у детей, рекомендуется в стандартизированное обследование больных респираторными заболеваниями включать: R-графию ОГК и ППН, определение уровня антител к коклюшной палочке (РПГА), к ЦМВ и ВПГ I-II типа, а также общего и специфического IgE.

2. Для оценки и прогнозирования патогенетического механизма развития затяжного и хронического кашля рекомендуется исследование уровня медиаторов воспаления в секрете ротовой полости (гистамина) и уровня цитокинов в

периферической крови, в том числе ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-4, ИФН α , ИФН γ и компонента комплемента С3.

3. Для практического использования рекомендуется использовать разработанный алгоритм диагностики механизма развития длительного кашля, включающий комплексную оценку анамнестических, лабораторно-инструментальных данных и определения уровней ИЛ-6 и ИЛ-4 в периферической крови.

4. Для оптимизации схем терапии затяжного течения пневмонии у детей, рекомендуется включение рекомбинантного интерлейкина-2 (Ронколейкина) в комплексное лечение по схеме: ингаляционно на небулайзере, 1 раз в день, по 0,25 мг, в течение 5 дней.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Динамика продукции цитокинов при затяжном и хроническом кашле у детей / **М.Р. Шахгиреева**, О.А. Башкина, Д.Ф. Сергиенко и др. // *Международный журнал по иммунореабилитации*. – 2009. – Т. 11. – № 1. – С.121.

2. Применение Ронколейкина при затяжных пневмониях у детей / **М.Р. Шахгиреева**, О.А. Башкина, Е.И. Сомова, А.В. Грязнов // *Российский иммунологический журнал*. – Санкт - Петербург, 2008, - Т. 2 (11). - № 2-3. - С. 207.

3. Этиологические и клинические особенности заболеваний с синдромом затяжного кашля у детей / **М.Р. Шахгиреева**, О.А. Башкина, В.С. Рязанова // *Материалы XV Российского национального конгресса «Человек и лекарство»*. - Москва, 2008. - С. 366.

4. Изучение эффективности рекомбинантного интерлейкина-2 (ронколейкина) при затяжных пневмониях у детей / **М.Р. Шахгиреева**, О.А. Башкина, Е.И. Сомова, А.В. Грязнов // *Материалы XV Российского национального конгресса «Человек и лекарство»*. – Москва, 2008. - С. 366.

5. Структура заболеваний, сопровождающихся хроническим кашлем, в зависимости от возраста у детей / **М.Р. Шахгиреева**, О.А. Башкина, В.С. Рязанова // Материалы XVI Российского национального конгресса «Человек и лекарство». - Москва, 2009. - С.305-306.

6. Клинико-этиологические аспекты синдрома затяжного кашля у детей / **М.Р. Шахгиреева**, О.А. Башкина, В.С. Рязанова // Актуальные проблемы педиатрии: Материалы XII Конгресса педиатров России. - Москва, 2008. - С. 382.

7. Опыт применения ронколейкина при затяжных пневмониях / **М.Р. Шахгиреева**, О.А. Башкина, Е.И. Сомова, А.В. Грязнов // Материалы первого Объединенного научно-практического форума детских врачей. - Орел, 2008. - С. 103.

8. Клинико-этиологические аспекты затяжного кашля у детей / **М.Р. Шахгиреева**, О.А. Башкина, Е.И. Сомова, А.В. Грязнов // Материалы первого Объединенного научно-практического форума детских врачей. - Орел, 2008. - С. 104.

9. Этиология затяжного и хронического кашля у детей в Астраханской области / **М.Р. Шахгиреева**, О.А. Башкина, В.С. Рязанова // Сборник «Труды Астраханской Государственной Медицинской Академии». - Астрахань, 2008, - Т. 37. - LXI. - С.120-121.

10. Иницирующие факторы и состояние цитокинового статуса у детей с затяжным и хроническим кашлем / **М.Р. Шахгиреева**, О.А. Башкина, Д.Ф. Сергиенко и др. // Астраханский медицинский журнал. - № 3. - Астрахань, 2009. - С. 63-68.

11. Бронхолегочная дисплазия у детей / Н.А. Белопасова, **М.Р. Шахгиреева**, В.С. Рязанова, А.В. Малометов // Сборник «Труды Астраханской Государственной Медицинской Академии». - Астрахань, 2008. - Т. 37. - LXI. - С.111-112.

12. Хронические заболевания легких у детей: Метод. рекомендации / Сост.: Н.А. Белопасова, Д.Ф. Сергиенко, **М.Р. Шахгиреева** - Астрахань, 2009. - 46 с.

13. Клинико – этиологические особенности заболеваний респираторного тракта у детей с затяжным кашлем / **М.Р. Шахгиреева**, О.А. Башкина, В.С. Рязанова // Лекарство и здоровье человека: Материалы VII межрегиональной науч.-практ. конференции. – Астрахань, 2008.- С.111-112.

14. Особенности применения рекомбинантного интерлейкина – 2 (ронколейкина) при затяжном течении пневмонии у детей / **М.Р. Шахгиреева**, О.А. Башкина, Е.И. Сомова, А.В. Грязнов // Лекарство и здоровье человека: Материалы VII межрегиональной науч.-практ. конференции. – Астрахань, 2008.- С.112-113.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ИЛ – интерлейкин

ИФН – интерферон

ИФА – иммуноферментный анализ

КАФ – количество активных фагоцитов

ОАК – общий анализ крови

пг/мл – пикограмм на миллилитр

ПК – прогностический коэффициент

РПГА – реакция прямой гемагглютинации

СЗК – синдром затяжного кашля

СХК – синдром хронического кашля

Jg G – иммуноглобулины класса G

Jg M – иммуноглобулины класса M

Ig E – иммуноглобулин E

4

ШАХГИРЕЕВА МАДИНА РУСЛАНОВНА

**КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ И
ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
ЦИТОКИНОВОГО СПЕКТРА И МЕДИАТОРОВ
ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ЗАТЯЖНОМ И ХРОНИЧЕСКОМ
КАШЛЕ У ДЕТЕЙ**

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Тираж 100 экз. Подписано в печать 15.01.2010г. Заказ № 2753

Издательство ГОУ ВПО «Астраханская государственная
медицинская академия» Росздрава, 414000, г.Астрахань,
ул.Бакинская, 121