

НЕЙРОИММУННЫЕ МЕХАНИЗМЫ ГЕНЕЗА ЧАСТЫХ ПОВТОРНЫХ ЭПИЗОДОВ ОСТРЫХ БРОНХИТОВ У ДЕТЕЙ

Л.С. Овчаренко, И.В. Шамрай, А.А. Вертегел

ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», Запорожье, Украина

Резюме. Представлены современные представления о совместном функционировании нервной и иммунной систем в норме и при заболеваниях органов дыхания. Приведены данные клинических исследований взаимовлияния неврологических нарушений на течение иммунных реакций, а иммунологических дисфункций — на патологию нервной системы у детей. Продемонстрированы данные собственных наблюдений об особом характере нейроиммунных нарушений у детей с частыми повторными (рекуррентными) эпизодами острых бронхитов в зависимости от наличия перинатальной патологии центральной нервной системы. Показаны особенности влияния нейропептидов (субстанции P, вазоактивного интестинального пептида) на состояние иммунной системы детей в зависимости от остроты воспалительного процесса и предложены методы эффективной коррекции выявленных нарушений.

Ключевые слова: дети, бронхит, нервная система, иммунитет, субстанция P, вазоактивный интестинальный пептид.

Уровень заболеваемости детей острыми инфекционными бронхитами, в том числе с рекуррентным течением (РБ), является стабильно высоким в Украине [1]. Разработанные терапевтические мероприятия [2, 3] в целом эффективны, но у детей с сопутствующими заболеваниями часто необходимо применять дополнительные средства. К категории риска формирования частых повторных эпизодов острого бронхита относятся дети, у которых в анамнезе расстройства центральной нервной системы (ЦНС) или отмечается резидуальная неврологическая симптоматика. Заболевание у них протекает более тяжело и длительно, что обусловлено как нарушениями нейрональных механизмов обеспечения эвакуаторной функции бронхов и функционирования мукоцилиарного аппарата, так и тесными нейроиммунными взаимосвязями, контролирующими воспалительный процесс [4].

Воспаление бронхов является комплексным процессом, который начинается с повреждения эпителия, расстройств микроциркуляции с последующим взаимодействием первичных и вторичных эффекторных клеток, а также их медиаторов, цитокинов, сигнальных молекул. При этом сложный патогенез воспалительной реакции выходит за рамки лишь иммунных механизмов и включает механизмы нейрогенного воспаления при участии нейропептидов. Это связано со способностью активированных клеток иммунной системы синтезировать нейропептиды, аналогичные тем, которые продуцируются в ЦНС.

Учитывая влияние нейропептидов на регуляцию воспаления в бронхиальном дереве [4], важно определить состояние этих механизмов при РБ. Возможные нарушения нейроиммунных механизмов у детей с расстройствами нервной системы в анамнезе являются фактором более тяжелого течения РБ.

1. Особенности течения заболеваний органов дыхания у детей с патологией нервной системы

Начиная с перинатального периода, повреждение нервной системы приводит к ликвородинамическим и сосудистым нарушениям с развитием вегетативной дисфункции, которая способствует формированию в младенческом возрасте вегетосоматической патологии, манифестирующей респираторными, иммунными, эндокринными и другими нарушениями, влияющими на течение острой бронхолегочной патологии [5].

В ходе клинических наблюдений Е.Б. Копилова и соавт. (2004) установили, что перинатальное поражение

ЦНС гипоксически-ишемического и / или травматического генеза наблюдается у 75% детей раннего возраста с обструктивным бронхитом. У 55,6% этих детей диагностируются вегетативно-висцеральные нарушения, обусловленные вегетативной дисрегуляцией, перинатально сформированной дезадаптивностью организма на стрессовые стимулы, которые способствуют необычному течению бронхолегочных заболеваний [6].

Нарушения со стороны нервной регуляции при бронхитах может обуславливать симптомокомплекс, включающий длительный кашель и свистящее дыхание [7]. Более того, кашель может принимать хронический характер, то есть длиться более 4 недель [8].

По мнению Е.И. Юлиша с соавт. (2010), дети с перинатальной энцефалопатией (ПЭП) и острым бронхитом являются группой риска по развитию синдрома бронхиальной обструкции, нередко тяжелого и торпидного к стандартной терапии [9]. Это связано с тем, что в основе клинических особенностей бронхообструктивного синдрома лежит нарушение вегетативной регуляции тонуса бронхов, которое наблюдается у детей с перинатальным поражением (ПП) ЦНС [10].

Еще одним фактором, усложняющим течение острых бронхитов у детей с ПЭП, является формирование гиперреактивности бронхов. Она развивается в результате гипоксических и травматических повреждений головного мозга в перинатальном периоде, что приводит к нарушению эндогенной регуляции тонуса бронхов и эпителия дыхательных путей. Сформированная в такой ситуации гиперреактивность бронхов сохраняется длительное время, усиливая воздействие на холинорецепторы провоспалительных медиаторов в периоды инфекционных заболеваний и аллергических реакций [11].

Нейрофизиологические дисфункции, по данным электроэнцефалографии, диагностируются у 15 с 38 детей с РБ, при этом бронхиальная патология может являться проявлением, а не причиной слабости неспецифических структур ствола мозга [12].

В другом исследовании О.В. Охупкина (2001) установила, что у 120 детей дошкольного возраста с РБ нарушен вегетативный гомеостаз в периоды обострения и ремиссии болезни, при этом наиболее неблагоприятным вариантом является ваготония, способствующая трансформации в бронхиальную астму. В период ремиссии у детей с РБ (РБ) установлен десинхроноз [13]. Также

дисфункции со стороны вегетативного отдела нервной системы у детей с РБ установлены О.О. Корець (2005) [14]. Наличие вегетативных дисфункций у детей, страдающих РБ, показали В.И. Чергинец и Е.Е. Марченко (2007). Авторы предположили, что выявленные нарушения изменяют характер адаптации бронхов к действию экзогенных факторов и негативно влияют на течение РБ, способствуя его трансформации в бронхиальную астму [15]. В другом исследовании при обследовании 346 доношенных детей с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС выявлены признаки нарушений со стороны внутренних органов, в том числе дыхательной системы [16]. У новорожденных с заболеваниями органов дыхания и перинатальным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС установлено, что комбинация данных заболеваний сопровождается усилением и пролонгацией гипоксии [17].

В связи с более тяжелым течением бронхолегочной патологии у детей ПП ЦНС, для повышения эффективности терапии и снижения летальности от данной патологии В.А. Феклин и соавт. (2006) рекомендуют применять у данных пациентов современные медицинские технологии (нейросонографию, современные аппараты искусственной вентиляции легких, мониторинг состояния жизненно важных функциональных систем, обоснованную медикаментозную терапию) [18].

В целом следует отметить, что исследований по данной проблеме в доступной литературе явно недостаточно. Более того, по мнению М.В. Новоселова (1999), в процессе диагностики обструктивного бронхита у детей раннего возраста с ПП ЦНС возникают существенные трудности, так как течение острого воспалительного процесса при данной патологии изучено недостаточно и то лишь при пневмониях и гнойно-воспалительных заболеваниях [19].

Также и в работе К.А. Арутюнян (2004) показано, что четкие прогностические критерии развития и исходов обструктивного бронхита у детей с ПП ЦНС пока окончательно не разработаны, что представляет собой одну из актуальных проблем современной детской пульмонологии [20].

Данный факт, а также сложность патогенеза и тяжесть патологического процесса при острых бронхитах у детей ПП ЦНС обуславливают необходимость его более глубокого изучения. При этом для понимания исследуемых процессов необходимо получить информативную картину об особенностях функционирования иммунной системы у детей с патологией нервной системы.

2. Особенности функционирования иммунной системы у детей с неврологической патологией

Учитывая современные представления о тесной связи иммунной и нервной систем [21], существует предположение, что патология последней негативным образом отражается на функционировании иммунитета. Данные процессы возможны уже на стадии онтогенеза в антенатальном периоде, так как развитие нервной и иммунной систем контролируется одним и тем же белком [22].

В исследовании Ю.Г. Резниченко с соавт. (2008) установлено, что у детей с ПП ЦНС имеют место определенные сдвиги в иммунных показателях — уменьшено количество CD3+, CD4+, соотношение CD4+/CD8+, уровень IgA, IgG. На основании выявленных в ходе исследования изменений, учитывая, что CD3+ является маркером Т-лимфоцитов, CD4+ — Т-хелперов, можно говорить об уменьшении количества этих фракций лимфоцитов. Уменьшение соотношения CD4+/CD8+, кото-

рое отражает соотношение между хелперами и супрессорами, свидетельствует о превалировании Т-супрессоров. Снижение концентрации Т-лимфоцитов, нарушение соотношения между разными их субпопуляциями, уменьшение уровня иммуноглобулинов объясняют наличие частых инфекционных заболеваний и нарушений микробиотоза у этих детей [23].

У детей с перинатальными гипоксическими поражениями ЦНС Н.Е. Громада и О.П. Ковтун (2007) указали на нарушения клеточного метаболизма и иммунологических параметров, что приводит к более тяжелому течению инфекционной патологии [24].

У детей первого года жизни при наличии ПП ЦНС в результате повышенной активности ферментов гликолиза угнетается фагоцитарная активность нейтрофилов, которая не меняется на протяжении года даже на фоне стабилизации других клинических показателей [25].

По данным Б.И. Кривущева (2003), дети, которые перенесли ПП ЦНС и часто болеют респираторной патологией, имеют иммунный дисбаланс, связанный с неврологическими нарушениями и корректирующийся после восстановления нарушенных функций [26].

У детей и подростков с пограничными невро-психическими расстройствами на фоне церебральной резидуально-органической недостаточности определена важная роль отклонений иммунологических показателей в механизме развития психофармакологической резистентности, выявлены возможности ее преодоления путем использования иммунокорректоров [27].

У доношенных новорожденных детей с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС наблюдается повышенное содержание средних молекул в сыворотке крови, угнетение гуморального и клеточного звеньев иммунитета. Уровень средних молекул выше у детей с патологией бронхолегочной системы на фоне ПП ЦНС, чем у детей без него. Изменения со стороны иммунной системы заключаются в уменьшении количества лимфоцитов-хелперов и лимфоцитов, нагруженных комплементом, снижении концентрации сывороточных иммуноглобулинов класса G. Доказано, что нарушение противинфекционной защиты в новорожденных с ПП ЦНС является основой для развития вторичной пневмонии [28].

Таким образом, результаты проведенных исследований демонстрируют, что наличие расстройств со стороны нервной системы у детей сопряжено с дисфункциями в иммунной системе, которые имеют клинические и лабораторные проявления. Для понимания механизмов данных процессов следует обращать внимание на особенности межклеточного взаимодействия нервной и иммунной систем, современные представления о которых освещены далее.

3. Современные представления о роли нейромедиаторов и нейрогенного воспаления в формировании и течении заболеваний органов дыхания

Сложный патогенез воспалительной реакции выходит за рамки только иммунных механизмов и вовлекает нейрональные взаимодействия. Это связано со способностью клеток иммунной системы, стимулированных при воспалении, вырабатывать нейропептиды, аналогичные продуцируемым в ЦНС [29].

В связи с этим оптимальная защита макроорганизма является результатом взаимодействия двух систем гомеостаза — нейроэндокринной и иммунной. Это объясняется тем, что: 1) нейроэндокринные гормоны и нейропептиды продуцируются иммунными клетками; 2) на клетках иммунной и нейроэндокринной систем обнару-

жены общие рецепторы; 3) нейромедиаторы действуют на иммунные функции; 4) цитокины действуют на нейроэндокринную систему [30].

В дыхательных путях человека идентифицированы многие нейропептиды, которые могут влиять на тонус бронхов, диаметр кровеносных сосудов и их проницаемость. Среди трансмиссиверов в системе нервного контроля за тонусом бронхиального дерева важное место занимают субстанция Р и вазоактивный интестинальный пептид (ВИП).

Субстанция Р — это пептид, состоящий из 11 аминокислот, регулирующий иммунный баланс на мукозальных поверхностях и в других очагах хронического воспаления [31]. Субстанция Р является нейротрансмиссивером нехолинергических возбуждающих нервов и рассматривается в настоящее время как основной медиатор нейрогенного воспаления, способный вызывать такие патофизиологические реакции, как отек, гиперсекрецию слизи, бронхоспазм, снижение сосудистого тонуса [32], повышение проницаемости посткапиллярных венул, пролиферацию иммунных клеток и секрецию желез [33].

Чувствительные нервные окончания, несущие субстанцию Р, могут активироваться под влиянием медиаторов воспаления (брадикинина, гистамина, лейкотриенов), включая механизм аксон-рефлекса и создавая таким образом порочный круг, усиливая и распространяя первоначальное воспаление [34].

Являясь нейротрансмиссивером, субстанция Р участвует во многих иммунных реакциях. Она продуцируется макрофагами [35], Т-клетками [36], дендритными клетками [37] и эозинофилами [38]. Выработку субстанции Р макрофагами индуцируют липополисахариды бактерий [39].

Субстанция Р действует как провоспалительный медиатор [40]. Она усиливает хемотаксис моноцитов/макрофагов [41], контролирует Т1-ответ, усиливая выработку ИФН- γ [42]. Будучи способной индуцировать и Т1, и Т2 типы [43], она стимулирует провоспалительную активность и секрецию ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ИФН- γ , продукцию супероксидного аниона [44].

Вазоактивный интестинальный пептид является важным регулятором бронхиального тонуса, наиболее мощным эндогенным бронходилататором из ныне известных. Вероятно, что дисфункция в системе ВИП может возникать вторично в процессе воспаления дыхательных путей. ВИП, как и бета-2-агонисты, повышает уровень цАМФ в дыхательном эпителии. Появление данного нейропептида в системе регуляции является наглядным примером функционального единства нейроэндокринной регуляции при бронхиальной астме [45].

В настоящий момент установлено, что когда воспаление становится хроническим, снижается эффективность симпатической передачи из-за истощения запасов нейротрансмиссиверов, повреждения постсинаптических рецепторов и, возможно, из-за дегенерации симпатических волокон [46]. Сенсорные нейропептиды снижают симпатическую вазоконстрикцию, тем самым усиливают вазодилатацию и плазменную экстравазацию, что повышает приток воспалительных клеток. Воспалительные медиаторы (ИЛ-1, ФНО- α) приводят к выделению нейропептидов из сенсорных окончаний (увеличивается уровень субстанции Р) [47].

При инфекционном заболевании микробы инициируют воспалительный процесс с привлечением цитокинов и субстанции Р [48]. Уровень субстанции Р (или ее рецептора) повышается в очагах воспаления [49] за счет того, что рецепторы к субстанции Р экспрессируются макрофагами [50].

Субстанция Р может вовлекаться в процесс аккумуляции лейкоцитов при эндотоксин-индуцированном повреждении легких [51]. Кроме того, известно, что подавление синтеза субстанции Р защищает ткани органов дыхания от повреждения иммунными комплексами и ФНО- α [52].

При поражении органов дыхания грамотрицательными бактериями их липополисахариды повышают обусловленную субстанцией Р сосудистую проницаемость в респираторном тракте и аккумуляцию нейтрофилов в легких [53], трансэндотелиальную миграцию нейтрофилов [54] и адгезию лейкоцитов к эпителию бронхов [55]. Субстанция Р может индуцировать лейкоцитарную адгезию и выделение реактивных форм кислорода из лейкоцитов [56].

Доказано, что при полимикробном воспалительном процессе ограничение активности субстанции Р снижает концентрацию провоспалительных цитокинов [57]. При этом не только бактерии, но и респираторные вирусы через стимуляцию выработки субстанции Р усиливают гиперемии дыхательных путей и увеличивают обструкцию [58].

Субстанция Р — нейроиммуномодулятор, обеспечивающий двухстороннюю связь как нейрональных механизмов поддержки воспаления, так и влияние воспаления на нарушение нейронных функций [59]. Повышение ее активности коррелирует с усилением воспалительного повреждения легких вследствие увеличения микроваскулярной проницаемости, отека, накопления нейтрофилов в очаге воспаления [60].

Любое нарушение в работе нервной системы ребенка может ухудшить его способность противостоять внешним воздействиям и эффективно локализовать воспалительный процесс. Субстанция Р, вырабатываемая нейронами, взаимодействует с клетками иммунной системы, при этом нейроны находятся в непосредственной близости или контактируют с макрофагами в пределах лимфоидных органов [61].

Субстанция Р, наряду с брадикинином, является важным прокашлевым медиатором [62].

Субстанция Р действует как периферически, так и центрально, индуцируя дегрануляцию тучных клеток с выбросом гистамина, что приводит к вазодилатации и экстравазации плазмы, усиливая воспалительный отек [63]. Кроме того, субстанция Р является активатором тучных клеток и нейтрофильной экстравазации [64].

Уровень экспрессии рецептора к субстанции Р может увеличиваться под действием цитокинов как Th1-, так и Th2-направленности. Это поддерживает идею о том, что данный рецептор может индуцировать любой тип иммунного ответа, который в данный момент является оптимальным [65].

В последние годы в патогенезе многих заболеваний большое внимание уделяется сигнальным молекулам межклеточного взаимодействия, среди которых в автономной иннервации органов дыхания важное место занимает оксид азота (NO) [66].

Известно, что NO обладает провоспалительным эффектом и воздействует на иммунную систему [67]. Молекула NO является простым радикалом и, благодаря малым размерам и отсутствию заряда, NO легко проходит сквозь клеточные мембраны [68]. Время полужизни NO составляет всего несколько секунд. NO образуется в эндотелии, эпителии, нейронах, миоцитах, лимфоцитах [69], макрофагах, полиморфно-нуклеарных лейкоцитах [70] и является одним из самых важных медиаторов

дыхательной, нервной, иммунной и пищеварительной систем [71]. Либерация NO из плазматической мембраны и активация происходит под воздействием ацетилхолина, гистамина [72]. NO, регулируя высвобождение возбуждающих аминокислот и других нейротрансмиттеров, выступает как один из механизмов связи между цитокинами и нейротрансмиттерами, то есть между иммунной и нервной системами [73]. Установлено разрушающее действие NO на клеточную ДНК [74].

Оксид азота является физиологическим регулятором тонуса и просвета дыхательных путей, относится к числу таких вторичных мессенджеров, как цАМФ, цГМФ [75], и в малых концентрациях способен препятствовать бронхоспазму [76]. Хотя некоторыми исследованиями эти положения не подтверждаются [77]. Повышение уровня NO замедляет процессы экзоцитоза мастоцитов [78].

Образование NO происходит из аминокислоты L-аргинина под действием ферментов синтаз — конститутивных (постоянных), зависящих от ионов кальция [79], и индуцибельной (ситуативной (и-NOс)) [80], которая активируется под действием бактериальных липополисахаридов, эндотоксинов, интерлейкина-1, γ -интерферона, фактора некроза опухоли [81], интерлейкина-2 [82], что приводит к увеличению содержания цитотоксичного монооксида азота. Конститутивная NO-синтаза подавляет воспалительный ответ, а индуцибельная, напротив, усиливает.

Важную роль в защитных процессах и экспрессии и-NOс в инфицированных макрофагах играют CD4 [83]. Причем воспаление в таких случаях возникает раньше, чем первый эпизод спазма гладкой мускулатуры [84]. Таким образом, NO рассматривается как неинвазивный маркер воспаления.

Повышение концентрации NO у детей наблюдается при состояниях, которые сопровождаются изменением активности цитокинов — острая инфекция [85, 86], хронические заболевания бронхолегочной системы [87], персистирующая внутриклеточная инфекция [83]. Концентрация NO в выдыхаемом воздухе у детей коррелирует с нейтрофилизом [88].

При воспалении происходит избыточное накопление NO. Свое коварное цитотоксическое влияние NO реализует через действие свободнорадикальных производных — пероксинитрита, нитрогендиоксида, гидроксильного радикала, которые инициируют перекисное окисление липидов [89]. Метаболиты NO — нитраты и нитриты, играют важную роль в развитии воспаления [90]. Венцом взаимодействия в системе патоген-иммуноцит-макрофаг является секреция эффекторной клеткой бактериостатических агентов, в частности, NO, перекись водорода, что вновь стимулирует последующее увеличение продукции оксида азота [83].

В физиологических условиях эндогенная антиоксидантная защита поддерживает баланс между супероксид-анионом и NO [91]. Накопление токсичных свободных радикалов ведет к реакции перекисления липидов клеточных мембран, распространению и усилению воспаления дыхательных путей за счет увеличения сосудистой проницаемости, появлению воспалительного отека. При активации процессов свободнорадикального окисления NO принимает участие в образовании свободных радикалов, способных вызывать токсическое повреждение дыхательных путей и усилить воспаление [92], активность которых коррелирует с концентрацией NO в бронхоальвеолярной жидкости [93]. У детей в возрасте до 4 лет с рекуррентным течением бронхитов повышено содержание NO в выдыхаемом воздухе [94].

Таким образом, некоторые разногласия в трактовке результатов, полученных разными исследователями относительно роли NO в развитии и поддержании воспаления, а также в работе мышечного аппарата слизистых, указывают на необходимость продолжения поиска в этой области. В особенности, это касается детей, так как исследования в педиатрии почти не проводились.

4. Практические аспекты современной нейробиологии

Современные стандартные подходы к терапии острых заболеваний респираторного тракта, в частности, бронхитов, у детей позволяют достичь успеха в подавляющем большинстве случаев [3]. Однако при наличии частых повторных (рекуррентных) эпизодов этих патологических состояний, особенно имеющих осложненное течение, возникает необходимость в расширении понимания механизмов их патогенеза и, впоследствии, в усовершенствовании лечебных, реабилитационных и профилактических мероприятий.

Процессы диагностического поиска и терапевтических решений еще более усложняются в случаях комбинации рекуррентных заболеваний бронхов с патологией других органов или систем. В такой ситуации проблема приобретает междисциплинарный характер и требует одновременного участия нескольких специалистов. В полной мере это относится к проблеме частой заболеваемости острыми бронхитами детей, имеющих в анамнезе ПП ЦНС.

В данном случае, основная нагрузка в осуществлении комплекса диагностических, лечебно-профилактических и реабилитационных мероприятий ложится на педиатра или врача семейной медицины, которые должны иметь четкие прогностические и терапевтические ориентиры для своевременного оказания эффективной помощи. Именно разработке необходимых ориентиров и подходов посвящена наша работа. При этом исследованы дети без клинически значимых проявлений неврологических нарушений, то есть тогда, когда врача уже ничто не настораживало относительно нейрогенного дефекта.

Обследовано 90 детей в возрасте 1–5 лет и сформированы три группы наблюдения (по 30 детей в каждой):

- 1) дети, болеющие рекуррентной формой острых бронхитов и имеющие ПП ЦНС в анамнезе;
- 2) дети, болеющие рекуррентной формой острых бронхитов и не имеющие в анамнезе ПП ЦНС;
- 3) дети, эпизодически болеющие острыми бронхитами и имеющие ПП ЦНС в анамнезе.

Как оказалось, при наличии у ребенка ПП ЦНС в анамнезе сформировались особые условия функционирования большинства систем организма, которые испытывали либо избышек, либо дефицит нервных импульсов, обеспечивающих адаптивные физиологические реакции. Причем образовавшиеся сдвиги носили как ситуативный (реактивный) характер в виде легких функциональных форм неврологических расстройств, так и основывались на морфологических изменениях нервной ткани. Исходя из этого, например, у детей, имевших легкое течение гипоксически-ишемического поражения ЦНС в неонатальном периоде, впоследствии не возникало никаких осложнений [95]. Однако отсутствие резидуальной неврологической симптоматики у детей с нетяжелым течением ПП ЦНС в анамнезе не гарантировало отсутствия дисрегуляторных сдвигов на уровнях автономной иннервации. Данный факт подтвержден нами в виде регистрации большого количества вегетативных вазомоторных реакций у детей с РБ и ПП

ЦНС, как в остром периоде заболевания, так и в периоде соматического благополучия. С этим же можно связать более выраженную вялость и невысокие показатели повышения температуры тела в острый период бронхита, что является особенностью течения лихорадки у данных детей.

В структуре основных прогностических критериев оценки развития клинической ситуации, связанной с наличием у ребенка ПП ЦНС, А.П. Волосовец с соавт. (2008) рекомендуют рассматривать три основные группы признаков: оценку по шкале Апгар в первые 20 мин. жизни; неврологические нарушения в период новорожденности; данные современных методов визуализации головного мозга в острый период заболевания [96]. Из клинических проявлений наиболее неблагоприятными в плане прогноза и отдаленных неврологических последствий П.С. Мощич, О.Г. Сулима (2004), Н.П. Шабалов (2006) выделяют появление судорог в первые 8 часов жизни, рецидивирующие судороги, стойкую мышечную гипотонию и переход фазы вялости и гипотонии в состояние выраженной гипервозбудимости и гипертонии мышц-разгибателей [95, 97].

В нашем исследовании у детей с РБ и ПП ЦНС из всего вышеперечисленного, прежде всего, обращало внимание наличие мышечной гипотонии, но только в периоды развития острого воспалительного процесса в респираторном тракте. В период же соматического благополучия неврологический статус исследуемых детей клинически значимых отклонений не имел. Таким образом, исходно неврологически благополучные дети с развитием острого бронхита проявляли элементы патологической симптоматики, часто незначительные.

Учитывая, что у детей 1-й группы течение данного заболевания носило рекуррентный характер, то периоды слабовыраженных клинических проявлений были более частыми, но без наблюдения невролога они практически не регистрировались, что создавало условия для прогрессирования субклинических неврологических отклонений. Они, в свою очередь, поддерживали секреторно-эвакуаторные нарушения бронхиального дерева с развитием не просто часто возникающих бронхитов, но и их длительного, нередко осложненного течения. Продолжительность воспалительного процесса в бронхах привела к дополнительному негативному воздействию на нервную систему, что формировало определенную взаимообусловленность. Непосредственная этапность развития процесса может быть представлена в виде пирамиды, в основании которой лежит отсутствие лечебного нейротропного воздействия в интеркуррентный период у детей с ПП ЦНС и минимальными клиническими проявлениями неврологического дефицита. На вершине пирамиды — собственно сформировавшаяся рекуррентная форма острого бронхита, каждый новый эпизод которого обуславливает углубление имеющихся нейрогенных дисфункций. Важно отметить, что данный механизм сформулирован при тщательном анализе только данных анамнеза и клинического обследования.

Путем математического расчета прогностических показателей степени риска формирования рекуррентного характера бронхита на данном этапе работы выделены наиболее информативные и диагностически значимые клинико-анамнестические критерии (табл.).

Характер клинических особенностей течения острых бронхитов у детей с РБ и ПП ЦНС в анамнезе позволил

Таблица

Прогностические критерии риска формирования рекуррентного течения острых бронхитов у детей с перинатальным поражением центральной нервной системы

Название признака	
<i>Клинико-анамнестические критерии</i>	
1.	Более одного эпизода бронхиальной обструкции длительностью больше пяти дней во время острого бронхита в анамнезе
2.	Наличие рекуррентных заболеваний носоротоглотки (риносинусит, аденоидит, тонзиллит)
3.	Более одного эпизода одышки длительностью больше двух дней во время острого бронхита в анамнезе
4.	Курение матери во время и / или после беременности
5.	Клинические проявления автономной нервной дисрегуляции (ночная потливость, мраморность кожи, вялость, гипотония сосудов глазного дна)
6.	Лихорадка менее 37,5 ⁰ С в острый период бронхита на фоне выраженной вялости
7.	Более двух эпизодов ОРЗ в возрасте до одного года
8.	Более семи эпизодов ОРЗ в год в возрасте старше одного года
9.	Малопродуктивный кашель при остром бронхите более трех суток
<i>Иммунологические критерии</i>	
10.	Концентрация ФНО-α в сыворотке крови в интеркуррентном периоде более 3,8 пг/мл
11.	Концентрация IgA в слюне в интеркуррентном периоде ниже 1,4 г/л
12.	Показатель индекса завершенности фагоцитоза в интеркуррентном периоде менее 88
13.	Концентрация ИФН-γ в сыворотке крови в интеркуррентном периоде более 3,0 пг/мл
14.	Показатель спонтанного НСТ-теста в интеркуррентном периоде более 30
15.	Концентрация IgM в сыворотке крови в интеркуррентном периоде выше 2,3 г/л
<i>Нейрохимические критерии</i>	
16.	Концентрация субстанции Р в сыворотке крови в остром периоде бронхита более 0,8 нг/мл
17.	Концентрация ВИП в сыворотке крови в интеркуррентном периоде менее 0,3 нг/мл
18.	Концентрация ВИП в сыворотке крови в остром периоде бронхита менее 0,35 нг/мл
19.	Концентрация КСМ NO в сыворотке крови в интеркуррентном периоде более 19,3 нг/мл

предположить их связь с наличием дискоординации нейроиммунных взаимодействий. В то же время, несмотря на наличие подобного рода ПП ЦНС в анамнезе у детей 3-й группы, у них таких особенностей не выявлено, хотя гипотетически никакой разницы в неврологическом статусе между группами 1 и 3 не было. Следовательно, среди данного контингента детей имели место определенные различия реагирования нервной и иммунной систем, которые зависели от неких дополнительных эндогенных и / или экзогенных факторов.

Для выяснения этих закономерностей и уточнения их роли в исследуемых клинических случаях проведена оценка состояния иммунных и нейрогенных процессов как базовых — в периоде соматического благополучия, так и реактивных — в острый период заболевания. Такой подход обоснован, прежде всего, выявленной у детей с РБ и ПП ЦНС динамикой неврологического статуса в зависимости от остроты воспалительного процесса в респираторном тракте.

Выявленные особенности нейрогенного и иммунного обеспечения механизмов воспаления продемонстрировали, что при внешней схожести неврологического статуса детей 1 и 3-й групп наблюдения их адаптивные защитные реакции отличались как в остром периоде, так и в интеркуррентном. Путем математического расчета прогностических показателей степени риска формирования рекуррентного характера бронхита на данном этапе работы выделены наиболее информативные и диагностически значимые нейроиммунные критерии (табл.). Вполне естественно, что выявленные тенденции обоснованы в нейроиммунных закономерностях развития воспалительного процесса.

В интеркуррентном периоде у детей с РБ и ПП ЦНС установлен провоспалительный вектор иммунных процессов (увеличение сывороточной концентрации ФНО- α и ИФН- γ), который мог быть обусловлен не только частыми эпизодами повторных бронхитов, но и наличием сопутствующей патологии со стороны носоглотки, имеющей рекуррентное течение. Эта особенность сопровождалась и более высокими показателями патологической микробной колонизации. Именно, наличие данного сочетания — сохраняющаяся минимальная системная воспалительная активность и очаги хронической инфекции — явилось той характерной чертой, которая отличала детей с ПП ЦНС в 1 и 3-й группах. Следовательно, именно в более высоком провоспалительном потенциале детей с РБ и ПП ЦНС в периоде соматического благополучия находился тот компонент, который обуславливал формирование клинических проявлений острых бронхитов. Следует отметить, что В.В. Белопасов и Г.Р. Нураденовой (1999) у детей с гипоксически-ишемическим ПП ЦНС также выявили увеличенную концентрацию ФНО и других провоспалительных цитокинов [98].

Учитывая тесную связь иммунной и нервной систем, можно предположить, что постоянная патологическая провоспалительная импульсация имеет свойство приводить вначале к активации нейрогенных адаптивных механизмов, а затем к их истощению с появлением их дисбаланса. Данное положение подтверждено при изучении уровней КСМ NO, субстанции Р и ВИП в сыворотке крови детей групп наблюдения.

Зарегистрированное увеличение сывороточного содержания КСМ NO в интеркуррентном периоде у детей с РБ и ПП ЦНС отражало нейроиммунную взаимосвязь в отношении повреждающего действия длительно воспалительного процесса, поэтому данная тенденция

носила однозначно негативный характер. Это связано с тем, что КСМ NO являются основными факторами реализации нитрозирующего стресса, в результате которого происходит десенситизация рецепторов, угнетение активности митохондриальных ферментов, митохондриальная дисфункция и фрагментация нуклеиновых кислот [99]. Так, NO, обратимо связываясь с Fe³⁺ активного центра каталазы, значительно ингибирует ее, усиливая повреждающее действие пероксида, что мы регистрировали в виде повышения спонтанного НСТ-теста.

Кроме того, КСМ NO являются специфическими агентами, необратимо угнетающими митохондриальное дыхание, что приводит к снижению заряда митохондрий и может инициировать и усиливать некротический процесс [100], а, следовательно, приводить к более тяжелому течению заболевания. Нитрозилирование белков, осуществляемое КСМ NO, также могло иметь серьезные функциональные последствия у детей с РБ и ПП ЦНС, нарушая некоторые пути передачи сигнала в клетке [101] и необратимо повреждая способность цитохрома С поддерживать перенос электронов в дыхательной цепи [102].

Принципиально важно, что вышеперечисленное повреждающее действие КСМ NO сопровождалось низкими показателями ВИП. Такой исходный нейроиммунный статус детей 1-й группы напрямую обуславливал последующее клиническое развитие острых бронхитов — тяжесть течения, его длительность, торпидность к проводимой терапии. Снижение уровня ВИП у детей с РБ и ПП ЦНС в интеркуррентном периоде могло приводить к угнетению коры надпочечников [103], как прямому, так и через рецепторы к АКГГ [104], что способствовало потере важного адапционного и противовоспалительного элемента гомеостаза, а также могло обуславливать увеличение синтеза провоспалительных агентов — ФНО и оксида азота [105]. Учитывая то, что физиологически ВИП усиливает синтез глюкокортикостероидов (ГКС) [106], то его дефицит приводил как к подавлению симпатической регуляции, поддерживаемой ГКС, так и к снижению интенсивности противовоспалительных эффектов ГКС. Это способствовало автономной дисрегуляции секреторно-эвакуаторных механизмов бронхиального дерева, гладкомышечного тонуса и адаптивных характеристик гомеостаза у пациентов 1-й группы. И именно с таким исходным нейроиммунным статусом эти дети встречали каждый очередной эпизод острого бронхита, что приводило к его тяжелому течению, с трансформацией в РБ.

В остром периоде бронхита к имеющимся исходным нейрогенным дисфункциям у детей с ПП ЦНС в анамнезе присоединялось влияние реактивных провоспалительных процессов, более интенсивных у детей 1-й группы, которые сопровождалось увеличением сывороточной концентрации ФНО, ИФН- γ , КСМ NO и, что главное — субстанции Р. Не исключено, что избыточный синтез субстанции Р напрямую связан со снижением активности коры надпочечников из-за дефицита ВИП, возможность чего доказана исследованием R. Cove'as et al. (1994) [107].

Одной из необычных характерных черт острого воспалительного процесса у пациентов с РБ и ПП ЦНС в анамнезе была слабая выраженность лихорадки при выраженной активности иммунных воспалительных процессов в респираторном тракте, более тяжелом течении заболевания и высоком сывороточном уровне ИФН- γ . Данная клиническая диссоциация подчеркивает сложность генеза изучаемого сочетанного патологического процесса, основанного на дискоординации нейро-

генного сопровождения необходимых реактивных адаптационных механизмов. Это требует, при ведении данных пациентов, переоценки некоторых клинических и лабораторных параметров острого бронхита и обосновывает необходимость анализа каждого конкретного признака (симптома) только в комплексе с другими.

Таким образом, при комплексной оценке патогенеза развития и течения РБ у детей 1-й группы установлена характерная особенность адаптивных автономных механизмов — нормальное содержание субстанции Р в сыворотке крови в интеркуррентном периоде и резкое повышение в остром периоде бронхита, чего не наблюдалось у детей других групп. В такой ситуации становилось понятным происхождение большинства серьезных клинических проявлений заболевания у детей с РБ и ПП ЦНС.

Прежде всего, необходимо учитывать способность субстанции Р повышать цитотоксичность ЕК [108], что могло приводить к значительным повреждениям тканей в воспалительном очаге, то есть тканевых структур бронхов. Повышенный уровень субстанции Р напрямую определял тяжесть клинической симптоматики и ее длительность, патологически обеспечивая длительный спазм гладких мышц с развитием одышки, отека и гиперсекреции слизи, обтурирующих дыхательные пути [109]. В качестве фактора, поддерживающего данные механизмы, выступали у большинства детей 1-й группы очаги хронической инфекции или патологической микробной колонизации слизистых оболочек носоглотки.

В такой ситуации микроорганизмы реализовывали свою способность инициировать воспалительный процесс с привлечением цитокинов и субстанции Р [48], что и выявлено в нашем исследовании. Повышенный сывороточный уровень субстанции Р у детей 1-й группы указывал на активное нейрогенное воспаление [49, 110]. Способствовало данному механизму и то, что активированные при воспалении макрофаги усиленно экспрессировали рецепторы к субстанции Р [111], еще более углубляя воспалительный процесс.

По-видимому, участием субстанции Р объясняется и более длительный период малопродуктивного кашля у детей с РБ и ПП ЦНС, так как данный нейропептид наряду с брадикинином, является важным прокашлевым медиатором, трансформируя этот защитный механизм в патологический [62, 112]. При этом важно, что субстанция Р не усиливает кашель у здоровых детей, а оказывает свое негативное действие только при наличии рекуррентной бронхолегочной патологии [113], что имело место у пациентов 1-й группы.

В сложившихся условиях, в острый период заболевания основным патогенетически обоснованным воздействием на повышенный уровень провоспалительных иммунных и нейрогенных сигналов было использование ингаляционных глюкокортикостероидных препаратов (ИГКС). Данный подход учитывал то, что кортикостероиды повреждают как непосредственно субстанцию Р, так и обусловленные ею эффекты [114, 115, 116], снижают ее синтез [107] и купируют кашель, обусловленный данным пептидом [113]. Более того, важно, что терапевтическое подавление синтеза субстанции Р обеспечивает защиту тканей органов дыхания от повреждения иммунными комплексами и ФНО- α [52].

Еще одним важным обоснованием применения ИГКС в острый период РБ было то, что параллельно с терапевтическим эффектом ГКС и снижением синтеза субстанции Р физиологически усиливалась роль и активность ВИП [117], что было позитивным фактором

для детей 1-й группы, имеющих дефицит данного нейропептида.

Следующим принципиальным моментом в выборе данного терапевтического подхода именно у пациентов с РБ и ПП ЦНС в анамнезе являлось также и то, что при подавлении синтеза и активности субстанции Р уменьшался объем поражения нервной ткани, что способствовало улучшению исходов имеющихся неврологических нарушений [118]. Используя в качестве муколитического средства амброксол на протяжении не менее 14 дней мы, кроме известного муколитического и противовоспалительного эффектов данного лекарственного средства, использовали его способность снижать сывороточный уровень субстанции Р [119].

Регулируя таким способом нейроиммунные процессы в остром периоде бронхита, важным принципом решения реабилитационно-профилактических задач в периоде соматического благополучия было сочетание иммунотропного и нейропротекторного воздействия, которое решало бы следующие стратегические задачи — восстановление адекватного уровня местных и системных защитных механизмов, а также координирование процессов активации и подавления синтеза и функции нейротрансмиттеров (ВИП и КСМ NO, соответственно).

Данные задачи решались использованием разработанной нами реабилитационно-профилактической программы, которая включала все вышеперечисленные необходимые элементы. Роль иммунотропных агентов выполняли дезоксирибонуклеат натрия и препробиотический комплекс, а нейротропный компонент заключался в применении комбинации тиотриазолина и пирацетама в виде препарата тиоцетам.

Ранее установленные и известные эффекты данных лекарственных средств позволили добиться позитивной динамики в виде комплексного восстановления нейроиммунных процессов. Полученные результаты подтверждались данными клинических и лабораторных изменений, демонстрирующих улучшение параметров местного и системного иммунитета, ограничение избыточного провоспалительного вектора иммунных реакций, санацию слизистых оболочек верхних отделов респираторного тракта, восстановление адекватной регуляции нейрогенных процессов, в том числе тех, которые непосредственно участвуют в развитии воспаления. Предложенное направление позволило по-новому рассмотреть решение проблемы частой заболеваемости детей с сочетанной соматической и неврологической патологией.

Таким образом, проведенное нами исследование особенностей лечения и профилактики РБ у детей с ПП ЦНС основано на известных принципах функционального единства нервной и иммунной систем. Принципиальным моментом являлась оценка нейроиммунных процессов именно в сравнительной динамике в зависимости от остроты бронхита. Такой подход дал возможность более полно понимать причины возникновения рекуррентного течения острых бронхитов у детей с ПП ЦНС в анамнезе, к которым относится целый комплекс факторов. В интеркуррентном периоде они представлены в виде сохранения провоспалительного вектора иммунной системы вследствие наличия хронических очагов инфекции и патологической микробной колонизации носоглотки с дисбалансом автономных нейрогенных механизмов. Данный дисбаланс стал следствием истощения нейромедиаторных структур в результате продолжительной патологической импульсации из очагов воспаления при исходно скомпрометированной нер-

вной системе. В остром периоде бронхита к вышеперечисленным элементам присоединилась острофазовая активация иммунных реакций и избыточное усиление нейрогенного воспалительного процесса, что привело к еще более глубоким нарушениям нейроиммунной регуляции.

В заключение следует отметить, что для понимания генеза такой сложной и мультифакторной патологии,

как РБ у детей, следует учитывать многие возможные сопутствующие влияния на основной патологический процесс. Одну из главных ролей в данном случае, безусловно, играет тесная физиологическая связь нервной и иммунной систем. Знание закономерностей их взаимодействия в норме и при патологии поможет практичному врачу рационально выбрать наиболее эффективный метод лечебно-профилактического воздействия.

Список литературы находится в редакции

НЕЙРОІМУННІ МЕХАНІЗМИ ҐЕНЕЗА ЧАСТИХ ПОВТОРНИХ ЕПІЗОДІВ ГОСТРОГО БРОНХІТУ В ДІТЕЙ

Л.С. Овчаренко, І.В. Шамрай, А.О. Вертегел

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», Україна

Резюме. Висвітлено сучасні уявлення про спільне функціонування нервової та імунної систем в нормі і при захворюваннях органів дихання. Наведено дані клінічних досліджень взаємного впливу неврологічних порушень на перебіг імунних реакцій, а імунологічних дисфункцій — на патологію нервової системи у дітей. Продемонстровані дані власних спостережень про особливий характер нейроімунних порушень у дітей з частими повторними (рекурентними) епізодами гострих бронхітів залежно від наявності перинатальної патології центральної нервової системи. Показані особливості впливу нейропептидів (субстанції Р, вазоактивного інтестинального пептиду) на стан імунної системи дітей залежно від гостроти запального процесу та запропоновано методи ефективної корекції виявлених порушень.

Ключові слова: діти, бронхіт, нервова система, імунітет, субстанція Р, вазоактивний інтестинальний пептид.

NEUROIMMUNE MECHANISMS GENESIS OF RECURRENT BRONCHITIS IN CHILDREN

L.S. Ovcharenko, I.V. Shamray, A.A. Vertegel

Zaporozhye Medical Academy Postgraduate Education of Ministry of Health of Ukraine

Summary. The article presents the current understanding of the joint functioning of the nervous and immune systems in health and respiratory diseases. Presented data from clinical studies of mutual influence on the course of neurological disorders and immune responses, and immunological dysfunctions — on the nervous system pathology in children. Demonstrated evidence of his own observations on the special nature of neuroimmune disorders in children are recurrent bronchitis, depending on the availability of the central nervous system perinatal pathology. The features of the influence of neuropeptides (substance P, vasoactive intestinal peptide) on the immune system of children, depending on the severity of the inflammatory process and the proposed methods of effective correction of the disorders.

Key words: children, bronchitis, nervous system, immune system, substance P, vasoactive intestinal peptide.

Сведения об авторах:

Овчаренко Леонид Сергеевич — д-р мед. н., проф., зав. каф. педиатрии ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», тел. 8-0612-96-15-23

Шамрай И. В. — ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины»,

Вертегел Андрей Александрович — канд. мед. н., ассистент каф. педиатрии ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», тел. 8-0612-96-28-44

Статья поступила в редакцию 17.04.2013 г.