



Овчаренко Л.С., Слуцкая Т.В.

ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины», г. Запорожье, Украина

Маркеры нейрогенного воспаления у детей с синдромом вертебробазиллярной артериальной системы и рекуррентными бронхитами

For cite: Zdorov'ye Rebenka. 2017;12:465-8. DOI: 10.22141/2224-0551.12.4.2017.107627

Резюме. Актуальность. Исследование особенностей нейрогенного обеспечения при рекуррентных бронхитах (РБ) у детей с синдромом вертебробазиллярной артериальной системы (СВБАС) путем изучения уровней конечных стабильных метаболитов оксида азота (КСМ NO), субстанции P и вазоактивного интестинального пептида (ВИП) даст возможность установить важные элементы патогенеза частых заболеваний респираторного тракта. **Цель исследования:** определение особенностей нейрогенного обеспечения при рекуррентных бронхитах у детей с СВБАС путем изучения сывороточных уровней КСМ NO, субстанции P и ВИП. **Материалы и методы.** Обследовано 60 детей в возрасте от 7 до 11 лет с РБ в анамнезе. Сформированы две группы наблюдения (по 30 пациентов в каждой): 1) дети с РБ в периоде соматического благополучия и СВБАС; 2) дети с РБ в периоде соматического благополучия без СВБАС. **Результаты.** У пациентов с РБ, которые имеют СВБАС, по сравнению с детьми без СВБАС статистически значимо чаще отмечаются повышение содержания в сыворотке крови КСМ NO (на 36,7 %, $p < 0,05$) (отношение шансов (ОШ) = 6,50; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,82–23,21, $p < 0,05$), субстанции P (на 40,0 %, $p < 0,05$) (ОШ = 6,00; 95% ДИ 1,89–19,04, $p < 0,05$), снижение концентрации ВИП (на 26,7 %, $p < 0,05$) (ОШ = 3,05; 95% ДИ 1,05–8,84, $p < 0,05$). **Выводы.** У детей с РБ и СВБАС в период соматического благополучия имеет место очаг нейрогенного воспалительного процесса, что сопровождается дисбалансом автономных нейрональных процессов и предрасположенностью к повторной заболеваемости бронхолегочной патологией.

Ключевые слова: дети; бронхит; субстанция P; вазоактивный интестинальный пептид; оксид азота

Введение

Особенности течения рекуррентных (частых повторных) бронхитов (РБ) у детей во многом обусловлены состоянием секреторно-эвакуаторных механизмов бронхиального дерева, физиологически обеспечивающих очистку слизистых оболочек органов дыхания от различных патогенов (вирусы, бактерии, токсины). Результативность такого клиренса зависит от нервно-рефлекторных процессов поддержания физиологического тонуса респираторного тракта. Нарушение этого защитного механизма при дисбалансе нейро-

вегетативных взаимоотношений способно ухудшать течение острых бронхитов и обуславливать формирование осложнений и рекуррентного течения.

Одно из состояний, приводящих к таким последствиям, — синдром вертебробазиллярной артериальной системы (СВБАС) (согласно МКБ-10: рубрика G45.0 класса V — сосудистые заболевания нервной системы), синонимом которого является понятие «вертебробазиллярная недостаточность», т.е. ухудшение функционирования мозга ввиду ослабления кровотока в базилярной и позвоночных артериях, вызы-

вающее функциональные расстройства центральной нервной системы [1].

Клинические проявления СВБАС наблюдаются у детей начиная с 3-летнего возраста. Причиной может быть врожденная аномалия базилярной или позвоночных артерий, перинатальная энцефалопатия, а фактором риска становится любое повреждение позвоночника ребенка, например во время родов [2]. В результате этого развиваются нарушения нейрогенной регуляции секреторно-эвакуаторной и иммунных функций слизистой оболочки бронхов, что ухудшает течение рекуррентных бронхитов [3]. Исследование и анализ особенностей нейрогенного обеспечения при рекуррентных бронхитах у детей с синдромом вертебробазилярной артериальной системы путем изучения уровней некоторых нейрогенных субстанций, обеспечивающих течение любого воспалительного процесса, — конечных стабильных метаболитов оксида азота (КСМ NO), субстанции P и вазоактивного кишечного пептида (ВИП) — дадут возможность установить наиболее важные элементы их патогенеза, что поможет оказывать раннее эффективное терапевтическое воздействие.

Цель исследования: определение особенностей нейрогенного обеспечения при рекуррентных бронхитах у детей с СВБАС путем изучения сывороточных уровней КСМ NO, субстанции P и ВИП.

Материалы и методы

Было обследовано 60 детей в возрасте от 7 до 11 лет с РБ в анамнезе. Сформированы две группы наблюдения (по 30 пациентов в каждой): 1) дети с РБ в периоде соматического благополучия и СВБАС; 2) дети с РБ в периоде соматического благополучия без СВБАС. Дети в группах наблюдения были сопоставимы по возрасту, полу, длительности и тяжести болезни, сопутствующей патологии.

Критерии включения: подписание информированного согласия родителями/усыновителями; дети обоих полов в возрасте от 7 до 11 лет включительно; отсутствие потребности в назначении системной антибиотикотерапии, а также отсутствие антибиотикотерапии в течение 14 предшествующих включению дней; отсутствие лечения иммуномодулирующими средствами, такими как препараты интерферона и его индукторы, внутривенные иммуноглобулины, свежемороженая плазма, в течение 14 предшествующих включению в исследование дней; отсутствие терапии противовирусными препаратами (например, синтетическими аналогами пуриновых нуклеозидов и т.п.) в течение 14 предшествующих включению дней; отсутствие потребности в системном назначении глюкокортикостероидов, отсутствие системной плановой терапии глюкокортикостероидами и цитостатиками в течение 14 предшествующих включению дней.

Критерии исключения: неподписание информированного согласия родителями/усыновителями; установленный или подозреваемый диагноз первичного иммунодефицита; наличие тяжелого органического заболевания центральной или периферической

нервной системы, ограничивающего, по мнению исследователя, участие в исследовании; наличие соматических заболеваний в стадии декомпенсации; проведение вакцинации менее чем за 21 день до скрининг-визита; любые документально подтвержденные аутоиммунные заболевания вне зависимости от фазы процесса; злокачественные новообразования любой локализации; установленный диагноз туберкулеза любой локализации; наличие любых сопутствующих заболеваний, которые, по мнению исследователя, могут оказать влияние на оценку результатов; одновременное участие пациента в других клинических исследованиях или предшествовавшее участие в ином клиническом испытании, если оно было завершено менее чем за 30 дней до начала настоящего исследования.

Изучение содержания в плазме крови конечных стабильных метаболитов оксида азота (нитраты, нитриты) проводилось путем восстановления нитратов до нитритов с определением последних по реакции с реактивом Грисса. Оптическая длина измерялась на спектрофотометре при длине волны 540 нм. Расчет количества нитритов осуществлялся по калибровочному графику, выстроенному по нитриту азота. Количественное определение субстанции P и ВИП в сыворотке крови проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА) на фотометре-анализаторе Sunrise (Tecan, Австрия) с использованием ИФА тест-систем Substance P и Vasoactive Intestinal Peptide производства Peninsula Laboratories, LLC (San Carlos, USA).

Для статистической обработки полученных результатов с целью сопоставления двух выборок по частоте встречаемости эффекта использовался угловой критерий Фишера (ϕ). Оценка отношения вероятности того, что определенное событие произойдет или не произойдет, производилась путем определения отношения шансов (ОШ). Значение ОШ от 0 до 1 указывало на снижение риска, более 1 — на его увеличение, ОШ, равное 1, означало отсутствие различий. Результаты обработаны с использованием лицензионного пакета программ Statistica for Windows 6.1.RU, серийный номер AXXR712D833214SAN5.

От родителей всех детей, которые принимали участие в исследовании, было получено информированное согласие в письменном виде на проведение всех исследований. Исследование проведено в соответствии с этическими принципами медицинского исследования, проводимого при участии людей, которые были приняты Хельсинкской декларацией, и Качественной клинической практикой (GCP).

Результаты

Количество детей в группах наблюдения с разнонаправленными отклонениями сывороточного содержания КСМ NO, субстанции P и ВИП представлено в табл. 1.

Как видно из данных, представленных в табл. 1, у детей с РБ, которые имеют СВБАС, по сравнению с детьми без СВБАС статистически значимо чаще отмечаются повышение содержания в сыворотке крови

КСМ NO (на 36,7 %), субстанції Р (на 40,0 %), зниження концентрації ВИП (на 26,7 %).

По даним оцінки ОШ, ймовірність реєстрації таких відхилень у дітей з РБ на фоні СВБАС в відміння від дітей без СВБАС вище в відношенні підвищення вмісту в сировотці крові КСМ NO в 6,5 раз, субстанції Р — в 6 раз, зниження концентрації ВИП в 3 раз.

Обсуждение

Частая провоспалительная импульсация при рекуррентных бронхитах у детей способна приводить к дисбалансу нейрогенных механизмов гомеостаза органов дыхания, что нашло свое отражение при исследовании сывороточных уровней КСМ NO, субстанции Р и ВИП в периоде соматического благополучия.

Увеличение количества детей с повышенным содержанием КСМ NO в 1-й группе стало проявлением нейроиммунной взаимосвязи между частой заболеваемостью острыми бронхитами и нарушением кровоснабжения в вертебробазиллярном бассейне и носило негативный характер, так как накопление данных субстанций нарушало пути передачи химических сигналов в иммунных и нервных клетках, приводя к более тяжелому течению респираторной патологии при наличии СВБАС [4].

На этом фоне выявленное снижение уровня ВИП в сыворотке крови детей с РБ и могло приводить к угнетению коры надпочечников, что способствовало ослаблению важного адаптационного и противовоспалительного элемента иммунной системы и подавлению симпатической регуляции, вызывая дисбаланс секреторно-эвакуаторных механизмов бронхиального дерева, бронхиального тонуса и адаптивных характеристик гомеостаза у пациентов 1-й группы [5]. Вероятно, дисфункция в системе ВИП возникала вторично в процессе частого повторного воспаления дыхательных путей при рекуррентных бронхитах.

Регистрация повышенной концентрации субстанции Р у большинства детей с РБ и СВБАС также была негативным фактом, так как могла приводить к значительным повреждениям тканей в воспалительном очаге, т.е. тканевых структур бронхов, нарушая механизмы мукозального иммунитета и обуславливая частую заболеваемость острыми бронхитами. Повышенный уровень субстанции Р напрямую определял тяжесть и длительность клинической симптоматики, патофизиологически вызывая длительный спазм

гладких мышц с развитием одышки, отека и гиперсекреции слизи, обтурирующих дыхательные пути [6].

Повышенный сывороточный уровень субстанции Р у детей 1-й группы указывал на сохранение некоторой активности системного нейрогенного воспалительного процесса при РБ и СВБАС даже в периоде соматического благополучия, так как уровень субстанции Р и/или ее рецептора повышается в очагах воспаления [7]. Доказано, что в условиях рекуррентного воспалительного процесса эффективность симпатической передачи снижается из-за истощения запасов нейротрансмиттеров, повреждения постсинаптических рецепторов и, возможно, дегенерации симпатических волокон, что усиливало вазодилатацию и плазменную экстравазацию, приводя к выделению субстанции Р из сенсорных окончаний [8].

Известно, что повышение сывороточного содержания субстанции Р прямо коррелирует с усилением воспалительного повреждения органов дыхания вследствие увеличения микроваскулярной проницаемости, отека, накопления нейтрофилов в очаге [9]. В такой ситуации высокий уровень субстанции Р усиливал повреждение тканей бронхов воспалительным процессом, что негативно отражалось на последующем формировании бронхолегочной патологии [10]. Таким образом, у детей с РБ и СВБАС в период соматического благополучия имеет место очаг нейрогенного воспалительного процесса, что сопровождается дисбалансом автономных нейрональных процессов и предрасположенностью к повторной заболеваемости бронхолегочной патологией.

Выводы

1. У детей с РБ на фоне СВБАС имеет место дисрегуляция автономных нейрогенных механизмов, которая проявляется повышением содержания в сыворотке крови КСМ NO, субстанции Р и снижением концентрации ВИП.

2. Вероятность наличия таких отклонений у детей с РБ на фоне СВБАС в отличие от детей без СВБАС, по результатам оценки ОШ, выше в отношении увеличения содержания в сыворотке крови КСМ NO в 6,5 раз, субстанции Р — в 6 раз, снижения концентрации ВИП в 3 раз.

3. У детей с РБ и СВБАС в период соматического благополучия сохраняется активность нейрогенного воспалительного процесса, что сопровождается дисбалансом автономных нейрональных процессов и

Таблица 1. Количество детей с отклонениями сывороточного содержания КСМ NO, субстанции Р и ВИП

Показатель содержания в сыворотке	1-я группа, n = 30	2-я группа, n = 30	ОШ, ДИ 95%
КСМ NO (более 19,07 нг/мл)	26* (86,7 %)	15 (50,0 %)	6,50 (1,82–23,21)
КСМ NO (менее 16,13 нг/мл)	1 (3,3 %)	5 (16,7 %)	0,17 (0,02–1,58)
Субстанция Р (более 0,45 нг/мл)	24* (80,0 %)	12 (40,0 %)	6,00 (1,89–19,04)
Субстанция Р (менее 0,38 нг/мл)	2 (6,7 %)	1 (3,3 %)	2,07 (0,18–24,15)
ВИП (более 0,39 нг/мл)	1 (3,3 %)	3 (10,0 %)	0,31 (0,03–3,17)
ВИП (менее 0,28 нг/мл)	17* (56,7 %)	9 (30,0 %)	3,05 (1,05–8,84)

Примечание: * — $p < 0,05$ (достоверность отличий от результатов 2-й группы).

предрасположенностью к повторной заболеваемости бронхолегочной патологией.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

References

1. Siniscalchi A, Sztajzel R, Malferrari G, Gallelli L. The National Institutes of Health Stroke Scale: Its Role in Patients with Posterior Circulation Stroke. *Hospital Topics*. 2017;1-3. doi: 10.1080/00185868.2017.1322888.
2. Neto ACL, Bittar R, Gattas GS, Bor-Seng-Shu E, Oliveira ML, Monsanto RDC, Bittar LF. Pathophysiology and Diagnosis of Vertebrobasilar Insufficiency: A Review of the Literature. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2017 Jul;21(3):302-7. doi: 10.1055/s-0036-1593448.
3. Ovcharenko LS, Shamray IV, Vertegel AA. Neuroimmune mechanisms genesis of recurrent bronchitis in children. *Perinatologija i pediatrija*. 2013;3:118-25. (in Russian).
4. Wurzel DF, Marchant JM, Yerkovich ST, Upham JW, Petsky HL, Smith-Vaughan H, et al. Protracted bacterial bronchitis in children: natural history and risk factors for bronchiectasis. *Chest*. 2016;150(5):1101-8. doi: 10.1016/j.chest.2016.06.030.

5. Dodwell RL, Kendall JB. Respiratory system: applied pharmacology. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*. 2014;15(11):517-21. doi.org/10.1016/j.mpaic.2014.08.004.

6. Brooks CR, Dalen CJ, Zacharasiewicz A, Simpson JL, Harper JL, Le Gros G, et al. Absence of airway inflammation in a large proportion of adolescents with asthma. *Respirology*. 2016;21(3):460-6. doi: 10.1111/resp.12701.

7. Leal EC, Carvalho E, Tellechea A, Kafanas A, Tecilazich F, Kearney C, et al. Substance P promotes wound healing in diabetes by modulating inflammation and macrophage phenotype. *The American journal of pathology*. 2015;185(6):1638-48. doi.org/10.1016/j.ajpath.2015.02.011.

8. Devin JK, Pretorius M, Nian H, Yu C, Billings FT, Brown NJ. Substance P Increases Sympathetic Activity During Combined Angiotensin-Converting Enzyme and Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibition Novelty and Significance. *Hypertension*. 2014;63(5):951-7. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02767.

9. Stoniecka M, Le Roux S, Zhou Q, Danielson P. Substance P enhances keratocyte migration and neutrophil recruitment through interleukin-8. *Molecular pharmacology*. 2016;89(2):215-25. doi: 10.1097/CCM.0000000000000486.

10. Muñoz M, Coveñas R. Involvement of substance P and the NK-1 receptor in human pathology. *Amino acids*. 2014;46(7):17-27. doi: 10.1007/s00726-014-1736-9.

Получено 27.05.2017 ■

Овчаренко Л.С., Слуцька Т.В.

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

Маркери нейрогенного запалення в дітей із синдромом вертебробазиллярної артеріальної системи і рекурентними бронхітами

Резюме. Актуальність. Дослідження особливостей нейрогенного забезпечення при рекурентних бронхітах (РБ) у дітей із синдромом вертебробазиллярної артеріальної системи (СВБАС) шляхом вивчення рівнів кінцевих стабільних метаболітів оксиду азоту (КСМ NO), субстанції P і вазоактивного інтестинального пептиду (ВІП) надасть можливість встановити важливі елементи патогенезу частих захворювань респіраторного тракту. **Мета дослідження:** визначення особливостей нейрогенного забезпечення при рекурентних бронхітах у дітей із СВБАС шляхом вивчення сироваткових рівнів КСМ NO, субстанції P і ВІП. **Матеріали та методи.** Обстежено 60 дітей віком від 7 до 11 років із РБ в анамнезі. Сформовано дві групи спостереження (по 30 пацієнтів у кожній): 1) діти з РБ у періоді соматичного благополуччя і СВБАС; 2) діти з РБ в періоді соматичного

благополуччя без СВБАС. **Результати.** У пацієнтів із РБ, які мають СВБАС, порівняно з дітьми без СВБАС статистично значуще частіше відзначається підвищення вмісту в сироватці крові КСМ NO (на 36,7 %, $p < 0,05$) (відношення шансів (ВШ) = 6,50; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,82–23,21, $p < 0,05$), субстанції P (на 40,0 %, $p < 0,05$) (ВШ = 6,00; 95% ДІ 1,89–19,04, $p < 0,05$), зниження концентрації ВІП (на 26,7 %, $p < 0,05$) (ВШ = 3,05; 95% ДІ 1,05–8,84, $p < 0,05$). **Висновки.** У дітей із РБ і СВБАС у період соматичного благополуччя має місце вогнище нейрогенного запального процесу, що супроводжується дисбалансом автономних нейрональних процесів і схильністю до повторної захворюваності на бронхолегеневу патологію.

Ключові слова: діти; бронхіт; субстанція P; вазоактивний інтестинальний пептид; оксид азоту

L.S. Ovcharenko, T.V. Slutskaya

State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of Ministry of Health of Ukraine", Zaporizhzhia, Ukraine

Neurogenic inflammation markers in children with vertebrobasilar arterial system syndrome and recurrent bronchitis

Abstract. Background. The study of the neurogenic maintenance characteristics of the recurrent bronchitis (RB) course in children with the vertebrobasilar arterial system syndrome (VBASS) by studying the levels of the final stable metabolites of nitric oxide (FSM NO), substance P and vasoactive intestinal peptide (VIP) will make it possible to establish important elements of the frequent diseases respiratory tract pathogenesis. **Materials and methods.** Sixty children aged 7 to 11 years old with anamnesis of RB were examined. Two observation groups were formed (30 patients in each): 1) children with RB in the period of somatic well-being and VBASS; 2) children with RB in the period of somatic well-being without VBASS. **Results.** In children with RB, who have VBASS, as compared to the chil-

dren without VBASS, we have detected an increase in FSM NO serum levels (by 36.7 %, $p < 0.05$) (odds ratio (OR) = 6.50, 95% confidence interval (CI) 1.82–23.21, $p < 0.05$), substance P (by 40.0 %, $p < 0.05$) (OR = 6.00, 95% CI 1.89–19.04, $p < 0.05$), a decrease in concentration of VIP (by 26.7 %, $p < 0.05$) (OR = 3.05, 95% CI 1.05–8.84, $p < 0.05$) statistically significantly more often. **Conclusions.** In children with RB and VBASS, during the period of somatic well-being, the focus of the neurogenic inflammatory process takes place, which is accompanied by an autonomous neuronal processes imbalance and predisposition to recurrent bronchopulmonary pathology.

Keywords: children; bronchitis; substance P; vasoactive intestinal peptide; nitric oxide