

## ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОПЕПТИДНОГО СТАТУСА ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И ПОСЛЕДСТВИЯМИ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПОРАЖЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Кривоносова Г.М.<sup>1</sup>, Легонькова Т.И.<sup>1</sup>, Косенкова Т.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Смоленск, Россия, KGM-smol@yandex.ru

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение «Северо-Западный Федеральный медицинский исследовательский центр», Санкт-Петербург, Россия.

В статье представлены результаты исследования уровня нейропептидов (субстанция P и вазоактивный интестинальный пептид) у детей с бронхиальной астмой в период ремиссии заболевания. В исследовании участвовали 45 детей дошкольного возраста, больные бронхиальной астмой средней степени тяжести. После осмотра невролога дети были разделены на 2 группы: в основную группу вошли 30 детей с последствиями перинатального гипоксического поражения центральной нервной системы, в группу сравнения – 15 детей без неврологической патологии. Нейропептиды определялись методом иммуноферментного анализа (завод «Биохиммак»). Было установлено, что у детей основной группы были достоверно выше уровень субстанции P в крови, а также значения нейропептидного диагностического коэффициента (отношение субстанции P к вазоактивному пептиду), чем у детей группы сравнения, что свидетельствует о более выраженном нейрогенном воспалении. Среди детей основной группы самые высокие значения субстанции P и нейропептидного диагностического коэффициента отмечались у детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности.

Ключевые слова: бронхиальная астма, нейрогенное воспаление, нейропептиды, субстанция P, вазоактивный интестинальный пептид.

## NEUROPEPTIDE STATUS IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA AND CONSEQUENCES OF PERINATAL LESIONS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

Krivososova G.M.<sup>1</sup>, Legonkova T.I.<sup>1</sup>, Kosenkova T.V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia, KGM-smol@yandex.ru

<sup>2</sup>Federal State Budgetary Institution "Federal North-West Medical Research Centre", Saint-Petersburg, Russia.

Results of the study involving assessment of the level of neuropeptides (substance P and vasoactive intestinal peptide) in bronchial asthma children in remission are presented in the paper. The study involved 45 children of preschool age with moderate asthma. After neurological examination, the children were divided into 2 groups: the study group included 30 children with consequences of perinatal hypoxic lesions of the central nervous system; a group of comparison included 15 children without any neurological disorders. Neuropeptides were investigated with immune enzyme analysis (manufactured at Biohimmark). Children of the main group had significantly higher levels of substance P in the blood and as well as higher levels of neuropeptide diagnostic factor (the ratio of substance P to the vasoactive peptide) than children in the group of comparison witnessing a more pronounced neurogenic inflammation. In the main group the highest values of substance P and neuropeptide diagnostic factor were identified in patients with attention deficit disorder and hyperactivity.

Keywords: bronchial asthma, neurogenic inflammation, neuropeptides, substance P, vasoactive intestinal polypeptide.

Концепция патогенеза бронхиальной астмы (БА) предполагает, что заболевание у детей развивается на основе хронического аллергического воспаления бронхов [3]. В настоящее время уже установлено, что воспалительные изменения в бронхах развиваются не только в результате аллергических реакций, значительную роль при этом играет нейрогенное воспаление с участием нейропептидов – натуральных пептидов, высвобождаемых в тканях нервными окончаниями [1-5].

В легких человека обнаружено более 10 регуляторных нейропептидов, среди которых наиболее изучены субстанция Р (SP), вазоактивный интестинальный пептид (VIP), опиоидные нейропептиды [6].

Участие нейропептидов в развитии приступа бронхиальной астмы у детей был доказан обнаружением достоверных различий в содержании субстанции Р, вазоактивного интестинального пептида в плазме крови в разные периоды заболевания в зависимости от его тяжести, объема получаемой терапии [7].

Субстанция Р, нейротрансмиттерхолинергических нервов, рассматривается в настоящее время как основной медиатор нейрогенного воспаления, способный вызывать такие патофизиологические реакции, как отек слизистой оболочки бронхов, гиперсекрецию слизи, бронхоспазм.

Вазоактивный интестинальный пептид является одним из больших нейропептидов, найденных в верхних и нижних дыхательных путях человека. Он принимает участие в иннервации дыхательных путей и является медиатором неадренергических тормозящих нервов. VIP – важный регулятор бронхиального тонуса, наиболее мощный из известных в настоящее время и способен противодействовать бронхоспазму при астме [5].

В отличие от субстанции Р в приступном периоде заболевания обнаруживалось более низкое содержание вазоактивного интестинального пептида, чем в период ремиссии [2].

Также установлено, что по мере утяжеления заболевания, отмечается выраженное снижение содержания вазоактивного интестинального пептида и накопление субстанции Р. Учитывая взаимосвязь этих нейропептидов, целесообразно рассматривать их соотношение, а не в отдельности. Поэтому был введен нейропептидный диагностический коэффициент (SP/VIP) [4].

Перенесенная внутриутробная гипоксия вызывает изменения гипоталамо-гипофизарной области, нарушения деятельности вегетативной нервной системы [2], что может способствовать развитию дисбаланса в системе нейропептидов, регулирующих тонус бронхиального дерева.

**Цель исследования:** определить уровень нейропептидов (VIP и субстанция Р) в сыворотке крови и их соотношения, как маркера тяжести течения БА и выраженности нейрогенного воспаления, у детей с БА, перенесших перинатальное гипоксическое поражение ЦНС.

**Материалы и методы исследования.** Обследовано 45 детей 5–6-летнего возраста, больных бронхиальной астмой средней степени тяжести (33 мальчика и 12 девочек). Дети были разделены на 2 группы: основную, в которую вошли 30 детей (24 мальчика и 6 девочек)

с последствиями перинатального поражения ЦНС, и группу сравнения, состоящую из 15 детей (9 мальчиков и 6 девочек) без неврологических нарушений.

В зависимости от варианта последствия перинатального гипоксического поражения ЦНС дети основной группы были разделены на 4 подгруппы: у 10 детей отмечался синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВиГ), 9 детей были с вегетативной дисфункцией (ВД), 8 детей имели нарушения речи (НР) и у 3 детей были выявлены невротические реакции.

Определение уровня нейропептидов (субстанция Р и VIP) в сыворотке крови проводилось методом иммуноферментного анализа в период ремиссии бронхиальной астмы.

Для статистической обработки использовался пакет статистических программ SPSS 19.0 for Windows. В целях проверки средних значений данных, полученных в каждой группе, использовался непараметрический U-критерий Манна – Уитни. Все различия считались значимыми при  $p \leq 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

При изучении содержания нейропептидов в сыворотке крови обследованных детей было установлено, что значения субстанции Р у детей с последствиями перинатального поражения ЦНС (основная группа) изменялись от 1,0 нг/мл до 2,2 нг/мл, составив в среднем  $1,4 \pm 0,3$  нг/мл. У детей без неврологических нарушений (группа сравнения) уровень субстанции Р в сыворотке крови колебался от 1,0 нг/мл до 1,8 нг/мл, составив в среднем  $1,17 \pm 0,2$  нг/мл (таблица 1).

**Таблица 1**

Содержание нейропептидов (субстанции Р) в сыворотке крови у обследованных детей, нг/мл

Группы детей	n	M	$\pm m$	$\sigma$	min	max	Me	Mo	p
Основная группа	30	1,4	0,054	0,3	1,0	2,2	1,3	1,2	0,006
Группа сравнения	15	1,17	0,051	0,2	1,0	1,8	1,1	1,1	

Таким образом, значения субстанции Р у детей с последствиями перинатального поражения ЦНС были достоверно выше ( $p \leq 0,01$ ), чем у детей без неврологических нарушений.

При оценке содержания в сыворотке крови обследованных детей вазоактивного интестинального пептида (VIP) было выявлено, что значения VIP у детей основной группы изменялись от 0,1 нг/мл до 0,24 нг/мл, составив в среднем  $0,17 \pm 0,04$  нг/мл. В то время как у детей группы сравнения уровень VIP в сыворотке крови колебался от 0,13 нг/мл до 0,31 нг/мл, составив в среднем  $0,19 \pm 0,05$  нг/мл (таблица 2).

**Таблица 2**

Содержание вазоактивного интестинального пептида в сыворотке крови

у обследованных детей, нг/мл

Группы детей	n	M	$\pm m$	$\sigma$	min	max	Me	Mo	p
Основная группа	30	0,17	0,007	0,04	0,1	0,24	0,17	0,15	0,431
Группа сравнения	15	0,19	0,012	0,05	0,13	0,31	0,17	0,18	

Несмотря на то, что уровень субстанции VIP детей группы сравнения несколько выше, чем в основной группе, статистически значимых различий получено не было ( $p > 0,05$ ). Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют о том, что дети, страдающие бронхиальной астмой с последствиями перинатального гипоксического поражения ЦНС (основная группа), в период ремиссии заболевания имеют достоверно более высокие показатели субстанции P в сыворотке крови, чем дети с бронхиальной астмой без неврологических нарушений, что, скорее всего, связано с имеющимся у детей основной группы более выраженным нейрогенным воспалением в дыхательных путях.

Учитывая взаимосвязь субстанции P и VIP, целесообразно рассматривать эти показатели в соотношении друг с другом в виде нейропептидного диагностического коэффициента (SP/VIP). Нами был рассчитан этот коэффициент для каждой группы (таблица 3).

**Таблица 3**

Значение нейропептидного диагностического коэффициента (SP/VIP) в основной и группе сравнения

Показатель	Основная группа	Группа сравнения	U-критерий Манна-Уитни	p
	$M \pm \sigma$	$M \pm \sigma$		
(SP/VIP)	$8,51 \pm 3,02$	$6,59 \pm 1,88$	130,5	0,022

Как видно из представленной таблицы, нейропептидный диагностический коэффициент достоверно выше у детей с последствиями перинатального поражения ЦНС (основная группа), чем в группе без неврологических нарушений ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, при комплексной оценке нейропептидного статуса детей с бронхиальной астмой можно говорить о более выраженном нейрогенном воспалении в дыхательных путях и, следовательно, о более тяжелом течении заболевания у детей с последствиями перинатального гипоксического поражения ЦНС.

При изучении нейропептидного статуса детей с различными последствиями перинатального поражения ЦНС было установлено, средние значения субстанции P у детей основной группы были достоверно выше во всех подгруппах основной группы, кроме детей с НР, внутри основной группы достоверные различия между детьми с различной неврологической патологией отсутствовали, однако самые высокие значения субстанции P

отмечались у детей с вегетативной дисфункцией (таблица 4).

**Таблица 4**

Уровень нейропептидов в сыворотке крови у детей с различными последствиями перинатального поражения ЦНС

Показатели	Группа сравнения n=15	ВД n=9	СДВиГ n=10	НР n=8
	М±σ	М±σ	М±σ	М±σ
Субстанция Р, нг/мл	1,17±0,2	1,45±0,32*	1,4±0,27*	1,262±0,23
VIP, нг/мл	0,19±0,05	0,195±0,04	0,16±0,03	0,175±0,04
SP/VIP	6,59±1,88	7,72±2,35	9,31±3,78*	7,42±1,47

Примечание: \* –  $p \leq 0,05$  по отношению к группе сравнения (непараметрический U-критерий Манна – Уитни)

Уровень VIP у детей основной группы не различался по отношению к пациентам группы сравнения или между разными подгруппами основной группы. Нейропептидный диагностический коэффициент был достоверно выше в подгруппе детей с СДВиГ по отношению к группе сравнения, внутри основной группы достоверные различия отсутствовали. Самый высокий SP/VIP был у детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности.

Также были изучены особенности нейропептидного статуса у детей основной группы с различным уровнем способности ребенка вербализировать свои эмоции (алекситимии) (таблица 5).

**Таблица 5**

Показатели нейропептидного статуса у детей с последствиями перинатального поражения ЦНС в зависимости от уровня алекситимии

Показатели	Алекситимический тип (1-я подгруппа) n=12	Тенденция к алекситимии (2-я подгруппа) n=9	Неалекситимический тип (3-я подгруппа) n=9
	М±σ	М±σ	М±σ
SP, нг/мл	1,49±0,36	1,45±0,23	1,23±0,21
VIP, нг/мл	0,16±0,04	0,17±0,03	0,18±0,04
SP/ VIP	9,63±3,98*	8,59±2,17	6,92±1,35

Примечание: \* –  $p \leq 0,05$  при сравнении 1-й и 3-й подгрупп (непараметрический U-критерий Манна – Уитни)

Дети с последствиями перинатального поражения ЦНС и с алекситимическим типом личности имели самые высокие значения субстанции Р и самые низкие VIP, в то время как у детей с неалекситимическим типом личности, наоборот, отмечались самые низкие значения субстанции Р и самые высокие VIP, но достоверные различия между подгруппами отсутствовали. Однако нейропептидный диагностический коэффициент (SP/VIP) был достоверно выше ( $p \leq 0,05$ ) у детей с алекситимическим типом личности по отношению к

детям с низким уровнем алекситимии.

Проведенные исследования свидетельствуют о взаимосвязи способности ребенка вербализировать свои эмоции (алекситимии) и уровня нейрогенного воспаления в дыхательных путях при БА у детей с последствиями перинатального гипоксического поражения ЦНС.

### **Выводы**

1. У детей с бронхиальной астмой, перенесших перинатальное гипоксическое поражение ЦНС, отмечается достоверно более высокие значения субстанции Р и нейропептидного диагностического коэффициента, что свидетельствует о более выраженном нейрогенном воспалении в дыхательных путях, чем у детей, не имеющих последствий перинатального поражения ЦНС.
2. Среди детей с последствиями перинатального гипоксического поражения ЦНС у детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности выявляются самые высокие значения нейропептидного диагностического коэффициента, поэтому сочетание бронхиальной астмы с синдромом дефицита внимания и гиперактивности является прогностически неблагоприятным.
3. Среди детей с последствиями перинатального гипоксического поражения ЦНС и неспособностью вербализировать свои эмоции (алекситимией) нейропептидный диагностический коэффициент был достоверно выше, чем у детей с неалекситимическим типом личности, что свидетельствует о взаимосвязи алекситимии и уровня нейрогенного воспаления в дыхательных путях у детей, перенесших перинатальное гипоксическое поражение ЦНС.

### **Список литературы**

1. Алеманова Г.Д. Влияние периодической гипобарической гипоксической стимуляции на течение бронхиальной астмы у детей и подростков: автореф. дис... д-ра мед. наук. – Оренбург, 2010. – 48 с.
2. Лев Н.С. Нейропептиды и другие нейрогуморальные регуляторы в патогенезе бронхиальной астмы у детей //Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2000. – № 2. – С. 19-22.
3. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: Оригинал-макет, 2012. – 184 с.
4. Эюбова А.А., Аллахвердиева Л.И., Султанова Н.Г. Роль нейропептидов в патогенезе бронхиальной астмы у детей // Иммунология. – 2008. – № 5. – С. 290-292.

5. Casale T.B. Neuropeptides and the lung / T.B. Casale // *Allergy Clin. Immunol.* – 2006. – Vol. 88. – P. 1–14.
6. Cohn L. Asthma: mechanism of disease persistence and progression. *Annu Rev Immunol.* / L. Cohn, J. A. Elias, G. L. Chupp // *Immunol.* – 2004. – Vol. 22. – P. 789–815.
7. Connor T. The role of substance P in inflammatory disease / T. Connor, J. O'Connell, D. O'Brien et al. // *Cell Physiol.* – 2004. – Vol. 201, N. 2. – P. 167-180.

**Рецензенты:**

Алимова И.Л., д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной педиатрии с курсом неонатологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО СГМУ Минздрава России, г. Смоленск;

Бекезин В.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой детских болезней лечебного и стоматологического факультетов ГБОУ ВПО СГМУ Минздрава России, г. Смоленск.