

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ
И СОЦИАЛЬНОМУ РАЗВИТИЮ**

**МОСКОВСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ
И ДЕТСКОЙ ХИРУРГИИ**

ДЕТСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР

***ПУЛЬМОНОЛОГИЯ
ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА:
ПРОБЛЕМЫ И РЕШЕНИЯ***

*Под редакцией
Ю.Л.Мизерницкого
А.Д.Царегородцева*

Выпуск 6.

***Москва
2006***

Особенности терапии бронхиальной астмы у детей с перинатальным повреждением центральной нервной системы

Косенкова Т. В., Мизерницкий Ю. Л., Маринич В. В., Васильева И. А.

Смоленский гуманитарный университет

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Росздрава

Смоленская государственная медицинская академия Росздрава

Дебют бронхиальной астмы у 80% больных относится к периоду раннего детства [Каганов С. Ю., 1999]. Поэтому в настоящее время внимание исследователей приковано к механизмам раннего формирования БА, поиску предраспо-

лагающих к заболеванию факторов и повышению эффективности терапии этого заболевания на начальных его этапах [Васильева И. А., 2003]. Различные неблагоприятные воздействия, в антен- и постнатальном периоде могут способствовать сенсбилизации организма ребенка, изменять функциональную активность нейро-иммуно-эндокринной системы, что, при наличии генетической предрасположенности к атопии, и даже в ее отсутствии, может оказывать влияние на развитие аллергического воспаления и гиперреактивности бронхов [Заболотских Т. В. и др., 2003]. В этой связи, исследование нейро-иммуно-эндокринных механизмов раннего формирования БА, доказательный анализ неблагоприятных факторов, воздействующих на ребенка в перинатальном периоде развития, весьма актуален и может способствовать поиску путей эффективной профилактики и лечения [Мизерницкий Ю. Л., Косенкова Т. В., 2004].

Из числа состоявших под наблюдением 220 детей в возрасте от 3 до 7 лет, страдающих атопической бронхиальной астмой легкой степени тяжести, нами было отобрано 120 детей с неблагоприятным перинатальным анамнезом. Мальчики составили 61%, девочки – 39%. После тщательного клинического и инструментального (эхо-, электро-, реоэнцефалография, электрокардиография, кардиоинтервалография) обследования с участием специалистов (невролога, окулиста, иммунолога) с учетом степени выраженности последствий перинатального повреждения ЦНС эти дети были разделены на три группы.

Первую группу пациентов (40 детей) характеризовали: отягощенный антен- и постнатальный анамнез; признаки внутричерепной гипертензии с повышением тонуса магистральных артерий и артериол (по данным РЭГ); гиперсимпатикотоническая вегетативная реактивность, мобилизация защитных механизмов с повышением активности симпато-адреналовой системы и системы гипофиз – кора надпочечников, максимальное напряжение вегетативных функций (по данным КИГ); умеренные общемозговые изменения (по данным ЭЭГ); усиление Эхо-пульсации, признаки внутричерепной гипертензии со смещением срединного М-Эхо сигнала, что является косвенными признаками гипертензионного синдрома (по данным Эхо-ЭГ).

Для детей II группы (55 больных) были характерны: отягощенный антен- и постнатальный анамнез; дистония магистральных артерий и артериол (по данным РЭГ); нормальная вегетативная реактивность, дисрегуляция с преобладанием парасимпатической нервной системы, ослабление подкорковых нервных центров; умеренное напряжение вегетативных функций (по данным КИГ); регистрировались легкие общемозговые изменения регуляторного характера (по данным ЭЭГ).

Группу III (группу сравнения) составили 25 детей, у которых при наличии отягощенного антен- и постнатального анамнеза по данным клинико-инструментальных исследований не определялось каких-либо последствий перинатального повреждения ЦНС. Катамнез составил 12 месяцев.

Иммунологические методы исследования включали анализ состояния клеточного и гуморального звеньев иммунитета, фагоцитарной активности нейтрофилов. Аллергологическое обследование включало определение уровня специфических IgE в крови и/или кожное тестирование с аллергенами. Исследование гормонов включало определение сывороточной концентрации АКТГ и кортизола.

Анализ генеалогического и медико-биологического анамнеза показал, что наследственная отягощенность по аллергическим заболеваниям отмечена у 78% обследованных детей. Наследственная отягощенность по материнской линии встречалась в 1,6 раза чаще, чем по линии отца (48% и 30% соответственно). Наследственная отягощенность по аллергическим заболеваниям у пациентов II и III группы (87,2% и 80% соответственно) регистрировалась чаще, чем у обследованных I группы (у 65%) ($P_{1-2} < 0,01$).

Анализ состояния здоровья матерей обследованных детей показал, что наиболее неблагоприятно беременность протекала у матерей детей I группы, так как у 75% из них отмечалась угроза прерывания в первом триместре, у 65% – течение беременности было отягощено гестозами различной степени тяжести, а 70% перенесли острые респираторные заболевания. Течение родов у матерей обследованных детей I-III групп было патологическим у 45%, 36% и 16%, соответственно ($P_{1-3} < 0,01$), что могло способствовать интранатальному повреждению ЦНС ребенка и/или усугублять уже имевшиеся изменения.

Анализ состояния новорожденных детей показал, что дети I группы наиболее часто испытывали воздействие неблагоприятных факторов во время беременности и родов. Сочетание перенесенной хронической внутриутробной гипоксии плода, асфиксии в родах, признаков нарушения мозгового кровообращения, требовавших лекарственной терапии в раннем неонатальном периоде, у них могло чаще способствовать регуляторным нарушениям дыхательного центра, формированию гиперреактивности бронхиального дерева, ранней сенсibilизации и формированию атопического фенотипа. Так, симптомы атопического дерматита (АД) у обследованных детей I группы отмечались в 1,34 и 2,56 раза чаще, чем у пациентов II и III групп (92,5%, 69% и 36% соответственно, $P_{1-2} < 0,01$, $P_{1-3} < 0,001$) и обычно манифестировали в первые три месяца жизни.

Повторные эпизоды синдрома бронхиальной обструкции (СБО), которые ретроспективно следует расценивать как манифестацию БА [Мизерницкий Ю. Л., Царегородцев А. Д., 2003], у большинства обследованных детей (у 70%) появились уже на 1-2-ом году жизни. При этом у детей I группы они, как правило, отмечались существенно чаще, чем во II и III группах. У большинства пациентов I группы (у 75%) первый приступ БА был зарегистрирован уже в 1-ом полугодии жизни, у больных II группы – в возрасте до 2-х лет, а у пациентов III группы – в 3 года и старше.

Спектр сенсibilизации у обследованных детей был достаточно широк. Наиболее часто выявлялась пищевая (у 93%), а также бытовая, эпидермальная, пыльцевая сенсibilизация; однако у большинства больных (у 95%) определялась поливалентная сенсibilизация. Наиболее частыми триггерами обострений БА у детей, выступали ОРВИ (у 95%) и контакт с причинно значимым аллергеном (у 76%).

Исследование иммунного статуса показало, что у детей I группы отмечались наиболее выраженные изменения Т-, В-клеточного звеньев иммунитета и системы фагоцитоза. Наиболее высокие значения Т-лимфоцитов (CD3) отмечены у пациентов I группы. Средние уровни CD4 и CD8 субпопуляций Т-лимфоцитов у детей обследованных групп не различались, как и значения иммунорегуляторного индекса (ИРИ) – соотношения этих субпопуляций. В то же время, у пациентов

I и II групп отмечена активация В-клеточного звена иммунитета, что выражалось в достоверно более высоком количестве лимфоцитов с маркерами CD20. Число зрелых В-клеток с низкоаффинными рецепторами к Fc-фрагменту IgE (CD23) у детей всех обследованных групп не различалось ($P>0,05$). У детей I группы отмечены самые низкие значения IgG и IgM. Уровень IgA был наиболее высоким у пациентов II группы. Уровень IgE был повышенным у всех обследованных детей, при этом, у пациентов I и II групп отмечались его максимальные значения. При изучении функциональной активности системы фагоцитоза было установлено, что пациенты I группы характеризовались максимальным количеством клеток, участвующих в фагоцитозе при высоких значениях фагоцитарного числа, низких показателях спонтанной и стимулированной хемилюминесценции, поздним временем регистрации ее пика ($24,8\pm 1,6$ с), что свидетельствует о снижении киллерной, переваривающей способности нейтрофилов периферической крови. Вполне вероятно, что нарушение мобилизации фагоцитарного звена иммунитета у детей данной группы может быть фактором, предрасполагающим к частым повторным респираторным инфекциям.

Учитывая тесную взаимосвязь иммунной и эндокринной систем, их центральную роль в регуляции всех функций организма, было изучено содержание основных стресс-лимитирующих гормонов у детей обследованных групп. Анализ полученных данных позволил установить, что пациенты I группы характеризовались самыми высокими значениями АКТГ ($21,5\pm 1,54$ пг/мл против $14,7\pm 1,06$, $P<0,05$; $17,4\pm 1,04$, $P<0,05$ во II и III группах соответственно) и кортизола ($687,8\pm 62,6$ нмоль/л против $314,5\pm 46,6$, $P<0,05$; $250,8\pm 15,0$, $P<0,05$ во II и III группах соответственно), что отражает максимальное напряжение системы гипофиз – кора надпочечников на фоне нарушения компенсаторно-адаптационных реакций со стороны Т-, В-клеточных звеньев иммунитета и системы фагоцитоза.

Изучение особенностей течения БА у обследованных детей позволило установить, что у большинства пациентов I группы (у 90%), отмечалось персистирующее ее течение, а у детей II и III групп – интермиттирующее. Следовательно, глубина перинатального повреждения ЦНС может являться не только фактором, определяющим возраст манифестации клинических симптомов БА, но и характер течения заболевания (персистирующее или интермиттирующее).

Результаты проведенного анализа свидетельствуют, что более чем у половины из числа детей дошкольного возраста, больных БА, определяются различной степени выраженности последствия перинатального повреждения ЦНС. При этом у детей с более глубокими функциональными нарушениями ЦНС отмечается и более выраженный дисбаланс функциональной активности Т-, В-клеточных звеньев иммунитета, системы фагоцитоза, уровня основных стресс-лимитирующих гормонов, что способствует более ранней манифестации БА и ее персистирующему течению.

У пациентов с последствиями перинатального повреждения центральной нервной системы в 1,8 раза чаще случались обострения основного заболевания в отличие от детей группы сравнения. При этом у большинства пациентов I группы (у 36 детей – 90%), имевших более глубокие последствия перинатального повреждения нервной системы, отмечалось персистирующее течение БА (до назначения

базисной терапии), что сопровождалось более частыми (в 2,4 раза по отношению к группе сравнения) обострениями основного заболевания.

Обследованные II группы, у которых последствия перинатального повреждения центральной нервной системы были менее выраженными, характеризовались интермиттирующим течением заболевания, как и пациенты группы сравнения. Однако, в отличие от группы сравнения, обострения БА у детей II группы регистрировались в 1,4 раза чаще, но реже (в 1,2 раза), чем у детей I группы.

Стартовая терапия для всех обследованных детей I группы была представлена следующим комплексом: гипоаллергенный режим; гипоаллергенная (элиминационная) диета с исключением или ограничением причинно значимых аллергенов в зависимости от степени сенсибилизации; базисная противовоспалительная терапия препаратами кромогликата натрия в суточной дозе 20-40 мг; лечебная физкультура, массаж грудной клетки, дыхательная гимнастика. Оценка эффективности проводилась в течение ближайших 6-8 недель и в катамнезе 12 месяцев.

У всех детей I группы через 6-8 недель после начала лечения не был достигнут контроль над БА, что потребовало усиления терапии (step up) и назначения топических стероидов (флутиказона пропионат) в низких дозах (100 мкг в сутки). Однако у 22 детей из 40 пациентов (у 55%) этой группы назначения включали еще и препараты, направленные на улучшение обменных процессов в нервной ткани (объем и длительность терапии контролировались неврологом): мочегонные препараты (фуросемид или диакарб в возрастной дозировке) по прерывистой схеме; пикамилон (или кавинтон) в возрастной дозировке в течение месяца; затем нейромультивит в возрастной дозировке в течение месяца.

Анализ полученных данных показал, что у детей I группы, получавших базисную противовоспалительную терапию в сочетании с препаратами, улучшающими обменные процессы в центральной нервной системе, после проведенного лечения отмечалась положительная динамика данных инструментального обследования, исчезли (у 17 детей – у 42%) или уменьшились (у 5 детей – у 12,5%) жалобы неврологического характера. При этом длительность базисной противовоспалительной терапии для достижения контроля над заболеванием не превышала трех месяцев с учетом постепенной отмены препарата и переходом на кромогликат натрия.

У пациентов I группы, не получавших препараты, улучшающие обменные процессы в нервной ткани, длительность базисной противовоспалительной терапии для достижения стойкого контроля над заболеванием составила 5-6 месяцев.

Следовательно, усиление базисной противовоспалительной терапии у этих детей препаратами, улучшающими обменные процессы в центральной нервной системе, способствует более быстрому достижению контроля над БА.

У детей II группы и группы сравнения стартовая терапия была представлена тем же базовым комплексом, что и у детей I группы, но без препаратов, улучшающих обменные процессы в центральной нервной системе.

У пациентов II группы и группы сравнения базисная противовоспалительная терапия (кромонами) в течение трех месяцев приводила к достижению контроля над заболеванием, сохранявшемуся в течение всего периода катамнестического наблюдения.

Таким образом, полученные результаты позволяют сделать следующие выводы:

- 1) у детей с более глубокими последствиями перинатального повреждения цнс отмечается дисбаланс функциональной активности Т-, В-клеточных звеньев иммунитета, системы фагоцитоза, уровня основных стресс-лимитирующих гормонов, что, вероятно, способствует более ранней манифестации симптомов бронхиальной астмы у предрасположенных лиц и персистирующему ее течению.
- 2) глубина перинатального повреждения центральной нервной системы является не только фактором, обуславливающим возраст дебюта бронхиальной астмы, но и влияет на характер течения заболевания;
- 3) включение в комплекс лечения больных бронхиальной астмой с более глубокими последствиями повреждения цнс препаратов, улучшающих обменные процессы в нервной ткани, способствует сокращению сроков достижения контроля над заболеванием.

Литература

1. Васильева И. А. Влияние неблагоприятных ante- и постнатальных факторов на формирование и течение бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста. – Автореф. дис... канд. мед. наук, Смоленск, 2003.
2. Каганов С. Ю. Педиатрические проблемы астмологии / В кн.: Бронхиальная астма. Под ред А. Г. Чучалина. Т. 2, М.: «Агар», 1997. – С. 160-181.
3. Мизерницкий Ю. Л., Царегородцев А. Д. Что скрывается за диагнозом «рецидивирующий бронхит» у детей? // Росс. вест. перинатол. и педиатрии. – 2003. – №6. – С. 31-33.
4. Мизерницкий Ю. Л. Бронхиальная астма у детей раннего возраста // В кн.: Бронхиальная астма у детей / Под ред. С. Ю. Каганова. – М.: Медицина, 1999. – С. 199-211.
5. Мизерницкий Ю. Л., Косенкова Т. В., Маринич В. В. и др. Влияние перинатального повреждения центральной нервной системы на формирование и течение бронхиальной астмы у детей. // Аллергология, 2004. – N3. – С. 27-31.