

Роль нейроэндокринных процессов в формировании адаптационных реакций у детей раннего возраста, часто и длительно болеющих респираторными заболеваниями

Н.Н. Усейнова, В.А. Шовкун, Ю.Л. Мизерницкий

Role of neuroendocrine processes in the formation of adaptive responses in infants who are frequently and long ill with respiratory diseases

N.N. Useinova, V.A. Shovkun, Yu.L. Mizernitsky

Ростовский государственный медицинский университет; Московский НИИ педиатрии и детской хирургии

Обследованы 180 детей раннего возраста, часто болеющих респираторными заболеваниями, и 160 sporadически болеющих. Специальные исследования включали определение в сыворотке крови уровня адреналина, норадреналина, дофамина, ДОФА, серотонина и кортизола. Проведен сравнительный анализ психосоциальных и медико-биологических факторов, определяющих формирование повторных респираторных заболеваний. Из фоновых преморбидных факторов у часто болеющих детей чаще, чем у sporadически болеющих, встречаются лимфатический и аллергический диатез, паратрофия; у значительного числа детей, перенесших перинатальную гипоксию, наблюдаются признаки внутричерепной гипертензии, вегетовисцеральных нарушений. Показано, что для часто болеющих детей характерен дисбаланс в системе биогенных аминов и кортизола, отражающий срыв механизмов адаптации.

Ключевые слова: дети раннего возраста, респираторные заболевания, нейроэндокринная регуляция, адаптационные реакции.

Examinations were made in 180 and 160 infants who were frequently and sporadically ill with respiratory diseases, respectively. Special studies involved the determination of the serum levels of epinephrine, norepinephrine, dopamine, DOFA, serotonin, and cortisol. The psychosocial and biomedical determinants of the development of recurrent respiratory diseases were comparatively analyzed. Out of the background premorbid factors, lymphatic and allergic diathesis and paratrophy were more common in frequently ill infants; most of the infants with prior perinatal hypoxia were observed to have the signs of intracranial hypertension and vegetovisceral disturbances. The studies have demonstrated that the frequently ill infants show the imbalance in the system of biogenic amines and cortisol, which reflects disruption of the mechanisms of adjustment.

Key words: infants, respiratory diseases, neuroendocrine regulation, adaptive responses.

Проблема частых респираторных инфекций приобретает особую значимость для детей первых лет жизни, так как механизмы постнатальной адаптации в этом возрасте легко подвержены срыву [1–3]. Недооцененные своевременно и физиологически неконтролируемые изменения гомеостаза у детей раннего возраста могут привести к формированию хронической бронхолегочной патологии. Так, известно, что у ряда часто болеющих детей, наследственно

предрасположенных к аллергии, впоследствии манифестирует бронхиальная астма [4–6].

Сложность проблемы определяется неоднородностью группы детей с частыми респираторными заболеваниями [6]. Однако бесспорно, что вегетативная нервная система не безучастна в определении потенциала адаптационных возможностей детского организма [7–9]. Изучение медиаторных систем, в частности обмена катехоламинов в аспекте их влияния на адренорецепторную реактивность бронхов, снижающуюся в ходе повторных респираторных заболеваний, является крайне важным в понимании механизмов срыва адаптации у детей с частой респираторной заболеваемостью. Существующие на настоящий момент данные свидетельствуют о недостаточном внимании к указанной проблеме. Отмечаемая в раннем возрасте особая ранимость надсегментарных уровней вегетативной регуляции определяет формирование обменно-эндокринных и функционально-морфологических сдвигов в различных системах организма [2, 10, 11]. Содержание кортизола в крови является маркером

© Коллектив авторов, 2009

Ros Vestn Perinatol Pediat 2009; 3:29–33

Адрес для корреспонденции: Усейнова Наталья Николаевна — к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики детских болезней, Ростовский государственный медицинский университет (РостГМУ)
Шовкун Валерия Анатольевна — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней РостГМУ.

344010 Ростов-на-Дону, ул. Адыгейская, д. 12.

Тел.: (8863) 64-95-31 e-mail: neurochemistry@yandex.ru

Мизерницкий Юрий Леонидович — д.м.н., проф., руководитель отделения врожденных и наследственных заболеваний легких МНИИ педиатрии и детской хирургии.

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2.

Тел.: (495) 488-44-73, e-mail: yulmiz@mail.ru

функционального состояния коры надпочечников и показателем адаптационного потенциала ребенка. Эти патогенетические механизмы у детей с частой респираторной заболеваемостью исследованы недостаточно.

Цель работы: выявить патогенетически значимые механизмы, ассоциированные со срывом адаптации у детей с частыми респираторными заболеваниями в раннем возрасте, на основе анализа нейровегетативных и гормональных изменений.

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 340 детей раннего возраста, предварительно разделенных на две группы: 1-ю группу составили 180 часто болеющих детей, 2-ю группу — 160 sporadически болеющих детей. Исследование проводилось на базе детской больницы №2 Ростова-на-Дону в рамках Школы респираторного здоровья, созданной при кафедре пропедевтики детских болезней. Специальные исследования осуществляли в Центральной научно-исследовательской лаборатории Ростовского государственного медицинского университета.

Общеклинические методы включали детальный сбор анамнеза по специально разработанной анкете, объективное клиническое и лабораторное (общий анализ крови и мочи) исследование. Для исключения врожденной и иной хронической патологии проводились рентгенологическое исследование органов грудной клетки, бронхоскопия, компьютерная томография (по показаниям), консультации специалистов: невролога, окулиста, кар-

диолога, хирурга, фтизиатра.

Специальные исследования включали определение уровня адреналина, норадреналина, дофамина, ДОФА, серотонина флюорометрическим методом. Интенсивность флюоресценции оценивалась на спектрофлюориметре Hittachi-3000. За единицу флюоресценции принималась интенсивность стандартного раствора концентрации 0,001 мкг/л. Кроме того, проводили определение кортизола в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных наборов. Расчет концентрации кортизола осуществляли по калибровочной кривой, прилагаемой к прибору.

Достоверность различий средних величин независимых выборок оценивали с помощью параметрического критерия Стьюдента при нормальном распределении и непараметрического критерия Манна—Уитни при отличии распределения показателей от нормального. При проверке статистических гипотез нулевую гипотезу отбрасывали при уровне значимости менее 0,05. Проверку на нормальность распределения оценивали с помощью критерия Шапиро—Уилкса. Все статистические процедуры проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistica 6,0» (StatSoft, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Данные, полученные при оценке значимости факторов частой респираторной заболеваемости, суммированы в табл. 1.

Из табл. 1 видно, что из психосоциальных факторов по частоте в обеих группах лидировали неблагоприятные материально-бытовые условия, но

Таблица 1. Психосоциальные и медико-биологические факторы (%), ассоциированные с частыми респираторными заболеваниями

Факторы	1-я группа (n=180)	2-я группа (n=160)
Психосоциальные		
Социальные болезни	21	18
Неблагоприятные материально-бытовые условия	30	19*
Неполный состав семьи	14	11
Низкая степень внимания к ребенку	11	9
Медико-биологические		
Перинатальное поражение ЦНС	55	37**
Неблагоприятное течение беременности	32	24*
Патология родов	19	15
Недоношенность	12	10
Низкая масса при рождении	14	11
Нерациональное вскармливание	10	8

Примечание. * — $p < 0,02$; ** — $p < 0,01$ (χ^2 с поправкой Йейтса).

с большей значимостью у часто болеющих детей 1-й группы (30 и 19% соответственно), затем социальные болезни в семье (21 и 18%). Реже отмечены неполный состав семьи (14 и 11%), низкая степень внимания к ребенку (11 и 9%). Из медико-биологических факторов наиболее высокой была частота перинатального поражения ЦНС (55 и 37%), неблагоприятного течения беременности (32 и 24%) и родов (19 и 15%). Реже в обеих группах отмечались такие факторы, как нерациональное вскармливание, низкая масса при рождении, недоношенность.

При анализе фоновых преморбидных факторов (табл. 2) выявлена высокая частота лимфатического (46 и 28% соответственно в 1-й и 2-й группах) и аллергического диатеза (35 и 23%). У большинства часто болеющих детей лимфатический диатез сочетался с паратрофией. Реже в обеих группах выявлялась гематологическая картина анемии легкой степени (27 и 19%) и гипотрофия (17 и 13%).

Особую значимость имел анализ клинической выраженности неврологических расстройств у детей обеих групп с перинатальным поражением ЦНС. Выявлено, что у часто болеющих детей, перенесших перинатальную гипоксию при отсутствии грубой патологии со стороны ЦНС, в значительном числе случаев сохраняются микроорганическая неврологическая симптоматика, признаки внутричерепной гипертензии (у 33% в 1-й группе и у 19% во 2-й группе; $p<0,01$), сочетающиеся с различными вегетовисцеральными дисфункциями (57% против 33%;

$p<0,01$). Достаточно часто у детей обеих групп диагностировался синдром двигательных нарушений (у 42 и у 29% соответственно; $p<0,01$), который характеризовался мышечной гипо- или гипертонией.

Значительное количество детей (32% против 17% соответственно; $p<0,01$) имели к концу 1-го года жизни и особенно в дальнейшем задержку психомоторного и речевого развития. Достаточно часто (24 и 20%) указанные нарушения сочетались с синдромом минимальной мозговой дисфункции, проявлявшейся задержкой темпов нервно-психического развития, мелкоочаговой симптоматикой, отклонениями в психоэмоциональной сфере. Синдром вегетовисцеральных расстройств часто наблюдался в обеих группах, но к возрасту 1—3 лет его встречаемость резко снижалась (до 12%) у спорадически болеющих (2-я группа), в то время как у часто болеющих детей (1-я группа) она оставалась довольно высокой (37%; $p<0,001$). Из полученных данных становится очевидным, что при анализе состояния здоровья, адаптационного потенциала исследуемого контингента детей исключительно важна оценка степени неврологических нарушений и особенно вегетовисцеральных дисфункций. Данные суммированы в табл. 3.

Результаты специальных исследований представлены в табл. 4. Как следует из табл. 4 и рисунка а, на протяжении первого полугодия жизни уровень адреналина у часто болеющих детей был ниже, чем у спорадически болеющих ($p<0,01$). К концу первого полугодия жизни уровень адреналина у часто болеющих

Таблица 2. Фоновые преморбидные состояния (%) у часто (1-я группа) и спорадически (2-я группа) болеющих детей

Фоновые преморбидные факторы	1-я группа (n=180)	2-я группа (n=160)
Лимфатический диатез	46	28*
Аллергический диатез	35	23**
Неврологические расстройства	54	21*
Анемия	27	19 [#]
Гипотрофия	17	13
Паратрофия	30*	12*

Примечание. * — $p<0,001$; ** — $p<0,02$; [#] — $p<0,05$.

Таблица 3. Основные неврологические синдромы (%) у часто (1-я группа) и спорадически (2-я группа) болеющих детей, перенесших перинатальное поражение ЦНС

Синдромы	1-я группа (n=99)	2-я группа (n=59)
Вегетовисцеральные дисфункции	57*	33*
Гипертензионный синдром	33	19**
Двигательные нарушения	42	29**
Задержка психомоторного развития	32	17**
Минимальная мозговая дисфункция	24	20

Примечание. * — $p<0,001$; ** — $p<0,01$.

детей приближался к значениям у спорадически болеющих. К возрасту 1 года уровень адреналина у них достоверно увеличивался и был выше, чем у спорадически болеющих ($p<0,05$), а к возрасту старше 1 года — значительно снижался у спорадически болеющих в сравнении с часто болеющими детьми ($p<0,01$).

Динамика уровня норадреналина была более плавной (см. рисунок, б). Его уровень был достоверно выше у часто болеющих детей в течение всего 1-го года жизни ($p<0,05$). Более значительная межгрупповая разница отмечена в возрасте старше 1 года, когда содержание норадреналина становилось достоверно более высоким ($p<0,01$) у часто болеющих по отношению к спорадически болеющим (см. табл. 4).

Уровень их предшественников: дофамина и ДОФА у часто болеющих изначально был выше ($p<0,05$), и у них отмечено более выраженное снижение этих показателей в динамике ($p<0,01$) после первого полугодия жизни.

Таким образом, у часто болеющих детей на протяжении первых 3 лет жизни отмечено статистически достоверное повышение уровня как адреналина и норадреналина, так и их предшественников — дофамина и ДОФА, что свидетельствует о напряженности обмена катехоламинов. Преобладание адреналового звена у часто болеющих детей, по-видимому, обусловлено напряженностью процессов адаптации.

При анализе уровня серотонина следует отметить разнонаправленную динамику этого показателя в группах обследуемых (см. рисунок, в). Уровень серотонина у часто болеющих детей (1-я группа) в

первые 6 мес жизни был достоверно выше ($p<0,05$); выраженное снижение отмечено в возрасте старше 1 года. У спорадически болеющих детей (2-я группа) в течение первых 3 мес жизни показатели были более низкими, чем у часто болеющих; после первого полугодия отмечалось значительное повышение уровня серотонина в сравнении с детьми 1-й группы ($p<0,01$), достигшее максимума к 3-м годам.

Не исключено, что такая динамика уровня катехоламинов и серотонина в обеих группах детей может быть следствием антагонизма серотонинергических и адренергических систем. Выраженная разобщенность показателей катехоламинов и серотонина у часто болеющих детей свидетельствует об отсутствии их четкой взаимосвязи. Динамика уровня исследованных биогенных аминов у спорадически болеющих детей свидетельствует о формировании устойчивой функциональной системы регуляции к возрасту 3 лет.

Анализ динамики уровня кортизола выявил достоверно более высокие его значения у часто болеющих детей на протяжении 1-го года жизни и более низкий уровень в дальнейшем в возрасте 1—3 лет по сравнению со спорадически болеющими детьми ($p<0,05$).

Полученные результаты свидетельствуют, что дисбаланс в обмене биогенных аминов и кортизола характерен для детей с частыми респираторными заболеваниями в раннем возрасте. У часто болеющих детей отмечено повышение уровня не только адреналина и норадреналина, но и их предшественников — дофамина и ДОФА. Повышение содержания ДОФА

Таблица 4. Уровень катехоламинов, серотонина и кортизола у детей раннего возраста, часто (1-я группа) или спорадически (2-я группа) болеющих респираторными заболеваниями, в возрастном аспекте ($M\pm m$)

Возраст детей	Группа детей	Адреналин, мкг/л	Норадреналин, мкг/л	Дофамин, мкг/л	ДОФА, мкг/л	Серотонин, мкг/л	Кортизол, ммоль/л
1—2 мес 29 дней	1-я группа (n=40)	0,52±0,11**	0,78±0,18*	0,47±0,09*	3,3±0,12*	11,1±2,1*	820±71,2**
	2-я группа (n=34)	1,21±0,33	0,51±0,12	0,32±0,07	2,8±0,19	8,6±1,12	400±32,3
3—5 мес 29 дней	1-я группа (n=44)	0,67±0,19**	0,96±0,13*	0,32±0,08*	4,8±0,2*	13,4±2,31*	900±65,3**
	2-я группа (n=36)	1,32±0,18	0,64±0,11	0,22±0,11	2,2±1,1	9,2±1,11	650±44,9
6—11 мес 29 дней	1-я группа (n=42)	0,82±0,11*	0,98±0,17*	0,21±0,05**	2,4±1,12**	14,3±1,9**	816±31,8*
	2-я группа (n=42)	0,59±0,12	0,74±0,11	0,42±0,10	1,8±0,14	27,2±3,4	500±42,1
1—3 года	1-я группа (n=54)	0,88±0,11**	1,3±0,34**	0,29±0,07**	1,5±0,08**	6,2±1,12 [#]	640±78,8*
	2-я группа (n=48)	0,44±0,6	3,75±0,14	0,44±0,11	2,3±1,1	20,5±2,7	800±55,2

Примечание. * — $p<0,05$; ** — $p<0,01$; [#] — $p<0,001$.

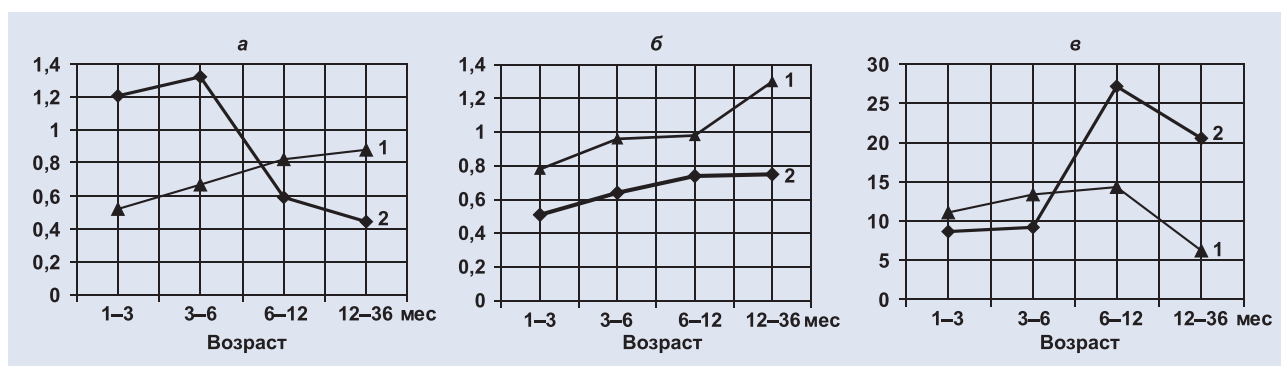


Рисунок. Возрастная динамика уровня (в мкг/л) адреналина (а), норадреналина (б) и серотонина (в) у часто (1) и спорадически (2) болеющих детей.

в крови у часто болеющих детей, по-видимому, обусловлено не только особенностями обмена катехоламинов, но и повышенным переходом его из спинномозговой жидкости в кровь, так как ДОФА относится к катехоламинам, проникающим через гематоэнцефалический барьер.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Частая респираторная заболеваемость у детей раннего возраста ассоциируется с воздействием комплекса неблагоприятных социально-экономических и медико-биологических факторов — высокой частотой неблагоприятных материально-бытовых условий в семье, перинатальных поражений ЦНС у детей, лимфатического и аллергического диатезов, паратрофий, различных неврологических расстройств. У этих детей определяются особеннос-

ти возрастной динамики показателей катехоламинового обмена и функционирования симпатико-адреналовой системы, определяющих формирование вегетовисцеральных нарушений нейроэндокринной регуляции адапционных процессов. Гиперсимпатикотония в сочетании с асимпатикотонической вегетативной реактивностью при низком уровне серотонина и кортизола в крови является прогностически неблагоприятным критерием возможного срыва механизмов адаптации, способствующего повторным респираторным заболеваниям. Выявленные нарушения могут явиться обоснованием целесообразности включения в комплексы лечебно-реабилитационных мероприятий у часто болеющих детей ноотропных препаратов, физиологически регулирующих механизмы нейроэндокринной регуляции, воздействующих на нейромедиаторные системы мозга, метаболические и биоэнергетические процессы в нервной ткани.

ЛИТЕРАТУРА

1. Меерсон Ф.З. Физиология адапционных процессов. М., 1986. 286 с.
2. Яременко Б.Р., Яременко А.Б., Горяинова Т.Б. Минимальные мозговые дисфункции головного мозга у детей. С.-Петербург, 2003. 128 с.
3. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М. Восстановительное лечение детей с частыми респираторными заболеваниями // Медицинская газета № 57 (6891) от 1 августа 2008 г. С. 9. и № 58 (6892) от 6 августа 2008 г. С. 8—10.
4. Бронхиальная астма у детей / Под ред. С.Ю. Каганова. М.: «Медицина», 1999. 368 с.
5. Cassano M., Cassano P., Luigi M. et al. Rhino-bronchial syndrome in children: pathogenic correlations and clinical-experimental aspects // Int. J. Pediat. Otorhinolaryngol. 2006. Vol. 70, № 3. P. 507—513.
6. Мельникова И.М. Система дифференцированного комплексного восстановительного лечения детей с частыми заболеваниями органов дыхания на основе направленной коррекции иммунного и метаболического статуса. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Воронеж, 2007. 48 с.
7. Вейн А.М. Вегетативные расстройства. М., 1998. 749 с.
8. Степанченко А.В., Марьяновский А.А. Нейрохимические системы. М.: «Медицина», 2005. 112 с.
9. Ekblad H., Kero P., Kovenranta M. et al. Sympathoadrenal activity in preterm infants during the first five days of life // Biol. Neonate. 1992. Vol. 61, № 5. P. 294—301.
10. Ратнер А.Ю. Поздние осложнения родовых повреждений нервной системы. Казань, 1990. 380 с.
11. Гомазков О.А. Нейрохимия ишемических и возрастных патологий мозга. М., 2003. 200 с.

Поступила 01.12.08