

УДК 616.248:616.9-022.6]-053.2

**О.Е. Чернышева,  
А.Е. Абатуров\***

## РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, ПРОТЕКАЮЩЕЙ НА ФОНЕ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Донецкий Национальный медицинский университет им. М. Горького  
кафедра педиатрии, неонатологии и детских инфекций  
(зав. – к. мед. н., доц. Чернышева О.Е.)  
ул. Кирова, 27, Красный Лиман, Донецкая обл., 84404, Украина  
ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины» \*  
кафедра педиатрии I и медицинской генетики  
(зав. – д. мед. н., проф. Абатуров А.Е.)  
ул. Дзержинского, 9, Днепропетровск, 49044, Украина  
Donetsk National Medical University named after M. Gorky  
Department of Pediatrics, neonatology and pediatric infections  
Kyrova str., 27, Krasny Liman, Donetsk region, 84404, Ukraine  
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine» \*  
Department of Pediatrics I and medical genetics  
Dzerzhinsky str., 9, Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine  
e-mail: med-don@mail.ru

**Ключевые слова:** ремоделирование дыхательных путей, персистирующие инфекции, бронхиальная астма, дети

**Key words:** airway remodeling, persistent infections, asthma, children

**Реферат.** Ремоделивання дихальних шляхів у дітей з бронхіальною астмою, яка перебігає на тлі внутрішньоклітинних інфекцій. Чернишова О.Є., Абатуров О.Є. У статті наведені відомості про вплив персистуючих внутрішньоклітинних інфекцій, зокрема цитомегаловірусної, викликаної вірусом простого герпесу I / II типів, Епіштейн-Барр-вірусом, *Chlamydothyla pneumoniae* і *Mycoplasma pneumoniae*, на процеси ремоделивання дихальних шляхів у вигляді гіпертрофії гладких м'язів, посиленого утворення нових судин, гіперплазії епітеліальних клітин, відкладення колагену, ущільненні базальної мембрани при бронхіальній астмі у дітей. Описані зміни матричних металопротеїназ, тканинного інгібітора матричних протеїназ, трансформуючого фактора росту, аутоантитіл до колагену III типу, ендотеліну-1 у пацієнтів з бронхіальною астмою, а також їх вплив на процеси морфологічної перебудови дихальних шляхів, що призводить до погіршення перебігу захворювання у дітей. Виявлені відомості про патологічний вплив внутрішньоклітинних інфекцій на перебіг бронхіальної астми у дітей. Отримані дані викликають необхідність проведення поряд з базисною терапією захворювання, етіопатогенетичного лікування з метою зменшення процесів ремоделивання дихальних шляхів, що дозволить знизити тяжкість бронхіальної астми і зменшити інвалідизацію.

**Abstract.** Airway remodeling in children with asthma, which runs on the background of intracellular infections. Chernyshova O.E., Abaturov A.E. The paper provided information on the impact of persistent intracellular infections, including cytomegalovirus, caused by herpes simplex virus I / II types, Epstein-Barr virus, *Chlamydothyla pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae*, on airway remodeling process in the form of smooth muscle hypertrophy, enhanced formation of new vessels, epithelial cell hyperplasia, collagen deposition, sealing of the basement membrane in bronchial asthma in children. Changes of matrix metalloproteinases, tissue inhibitor of matrix proteases, transforming growth factor, autoantibodies to collagen type III, endothelin-1 in patients with asthma and their influence on the processes of morphological adjustment of airways, which lead to deterioration of the disease course in children are described. The data obtained call the need of etiopathogenetic treatment along with the basic treatment aimed to reduce airway remodeling, which enables to decrease asthma severity and reduce disability.

В последнее десятилетие наблюдается значительное увеличение количества аллергических заболеваний, прежде всего бронхиальной астмы, которая рассматривается как проблема мирового уровня и находится в центре внимания

клиницистов различных специальностей. Клинические проявления бронхиальной астмы у детей обусловлены хроническим воспалительным процессом в дыхательных путях, гиперреактивностью бронхов, отеком слизистой оболочки,

сдвигами в продукции бронхиального секрета с появлением густой вязкой слизи в просвете, что обуславливает нарушения бронхиальной проходимости с приступами затрудненного дыхания.

Несмотря на многочисленные фундаментальные исследования механизмов патогенеза, разработки новых селективных лекарственных препаратов, создание специальных программ ВОЗ, в настоящее время не удается взять под контроль заболеваемость бронхиальной астмой у детей [27]. Одной из возможных причин этого является ремоделирование дыхательных путей.

Бронхиальная астма считается хроническим заболеванием, характеризующимся обратимой обструкцией дыхательных путей. Однако представления о полной обратимости бронхиальной обструкции при астме не вполне соответствуют действительности. Сегодня доказано, что астма сопровождается не только бронхоспазмом, но и необратимыми структурными изменениями бронхов, которые называют ремоделированием дыхательных путей. В результате воспалительного процесса, который развивается при бронхиальной астме под воздействием специфических и неспецифических факторов, в том числе и вирусных инфекций, происходят морфологические и функциональные изменения во всех структурах бронхов [5]. Согласно современным представлениям, в течение первого года персистирующего аллергического воспаления развивается ремоделирование, основными участниками которого являются эпителиальные клетки, базальная мембрана, гладкомышечные элементы, фибробласты и макрофаги, приводящее к необратимым морфологическим изменениям в виде гипертрофии или гиперплазии гладкомышечных элементов, роста и формирования новых сосудов, десквамации эпителия дыхательных путей, гиперплазии бокаловидных клеток, а также накопления коллагена в зонах, расположенных ниже базальной мембраны [2]. Со временем в стенке бронхов развивается диффузное хроническое воспаление, утолщение и склероз межальвеолярных перегородок, увеличивается гипертрофия мышц, воспаление мелких дыхательных путей, ремоделирование и склероз [8].

Несмотря на то, что в последние годы достигнут определенный прогресс в выявлении основных закономерностей, определяющих ремоделирование дыхательных путей при бронхиальной астме, однако эта проблема остается нерешенной [8]. Отсутствуют исследования о влиянии персистирующих внутриклеточных инфекций на процессы ремоделирования дыха-

тельных путей у детей, а также возможности коррекции данного патологического процесса с помощью лекарственных средств.

Проблемной особенностью диагностики процессов воспаления и ремоделирования дыхательных путей при бронхиальной астме у детей является необходимость использования инвазивной волоконно-оптической бронхоскопии с биопсией. Поэтому рядом исследователей были проведены комплексный анализ и корреляция между признаками воспаления и ремоделирования, выявленными при бронхоскопии, компьютерной томографии, изучении биоптата и уровнем маркеров воспаления и ремоделирования в мокроте и сыворотке крови, и подтверждена равнозначность данных исследований [16].

Целью работы явилось определение влияния персистирующих внутриклеточных инфекций, в частности цитомегаловирусной, вызванной вирусом простого герпеса I/II типов, Эпштейн-Барр-вирусом, *Chlamydomphila pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae* на процессы ремоделирования дыхательных путей при бронхиальной астме.

#### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ**

Проведено обследование 328 детей в возрасте от 1 до 15 лет, страдающих персистирующим течением бронхиальной астмы. Обследования проводились у детей, находившихся на стационарном и/или амбулаторном лечении в городской детской клинической больнице № 2 и центральной городской клинической больнице № 3 г. Донецка на протяжении 2008-2014 годов.

У всех детей диагностика характера и формы персистирующих внутриклеточных инфекций включала два этапа. На первом этапе определялся уровень иммуноглобулинов классов М и G (IgM и IgG) в сыворотке крови к вирусу простого герпеса I-II типов, цитомегаловирусу, Эпштейн-Барр-вирусу, *Chlamydomphila pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae* методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих тест-систем фирмы «Вектор-Бест». На втором этапе в группе детей, у которых были выявлены специфические антитела, проводилось биологическое исследование на наличие ДНК возбудителя в соскобе слизи со слизистой оболочки ротоглотки и мокроте методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Для выявления фрагмента ДНК инфекционных агентов в биологических средах использовали набор реагентов Цитопол, Герпол, Эбарпол, Пневмопол-Хл-КТ, Полимик 1 научно-производственной фирмы «Литех».

Нами были изучены уровни различных медиаторов ремоделирования бронхов в сыворотке крови детей, больных бронхиальной астмой, инфицированных внутриклеточными возбудителями, при активном и латентном течении инфекционного процесса, а также неинфицированных пациентов. В частности, определялись уровни фермента металлопротеиназы 9 (ММР-9), специфического тканевого ингибитора ММР-9 – TIMP-1, трансформирующего фактора роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), эндотелина-1, аутоантител к коллагену III типа с помощью стандартных тест-систем, рассчитывался индекс фиброобразования TIMP-1/ММР-9.

Для определения уровня аутоантител человека к коллагену третьего типа методом иммуноферментного анализа использовалась стандартная тест-система «ИМТЭК». Количественная оценка уровней цитокина TGF- $\beta$ 1, металлопротеиназы-9 (ММР-9) и ее ингибитора TIMP-1 определялась методом сэндвич-варианта твердофазного иммуноферментного анализа с использованием стандартных коммерческих наборов реактивов Platinum ELISA фирмы eBioscience (США). Уровень эндотелина-1 определяли методом прямого иммуноферментного анализа с помощью тест-системы Biomedica Mediziprodukte GmbH & Co KG, Vienna. Ис-

следования проводили в Центральной научно-исследовательской лаборатории Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

В результате исследования (табл. 1, 2) было выявлено, что уровень фермента эндопептидазы ММР-9 в сыворотке крови детей, как инфицированных (основная или I группа), так и неинфицированных внутриклеточными возбудителями (группа сравнения), более чем в 2-2,5 раза был выше, чем в группе практически здоровых детей. Не было выявлено статистически значимой разницы данного показателя у пациентов основной группы и группы сравнения. В случае активного течения инфекции у пациентов I группы уровень ММР-9 был выше, чем при латентном течении инфекционного процесса, статистическая разница значимо не отличалась и составила  $p=0,111$ . Не отмечалась статистическая разница показателя ММР-9 у детей с бронхиальной астмой с активным течением инфекционного внутриклеточного процесса и пациентов с бронхиальной астмой, не инфицированных внутриклеточными инфекциями, а также у наблюдаемых пациентов с латентным течением инфекции и неинфицированных детей.

Таблица 1

**Уровень показателей медиаторов ремоделирования дыхательных путей в сыворотке крови у здоровых детей и детей, больных бронхиальной астмой, инфицированных и неинфицированных внутриклеточными инфекциями ( $M \pm sd$ )**

Показатели	Дети с бронхиальной астмой (БА), n=328		Здоровые дети, n=50	Статистическая значимость различия (p)		
	дети с БА, инфицированные внутриклеточными инфекциями, n=256	дети с БА, неинфицированные внутриклеточными инфекциями, n=72		P <sub>1-2</sub>	P <sub>1-3</sub>	P <sub>2-3</sub>
ММР-9, нг/мл	44,9±25,8 (34,86–54,89)	55,3±30,9 (43,5–67,1)	20,5±4,8 (18,9–22,2)	0,558	0,002	<0,001
TIMP-1, нг/мл	809,2±158,7 (747,7–870,7)	707,9±208,9 (628,5–787,4)	111,2±15,1 (106,0–116,2)	0,300	<0,001	<0,001
TIMP-1/ММР-9	31,7±40,6 (15,9–47,4)	16,1±8,9 (12,7–19,4)	5,7±1,5 (5,2–6,2)	0,061	<0,001	0,332
TGF- $\beta$ , нг/мл	19,9±9,9 (16,1–23,7)	9,2±3,5 (7,9–10,6)	4,8±1,6 (4,3–5,4)	<0,001	<0,001	0,067
Эндотелин-1, фмоль/мл	1,04±0,45 (0,87–1,22)	0,74±0,15 (0,68–0,80)	0,22±0,07 (0,19–0,24)	0,147	<0,001	<0,001
АутоАТ к коллагену III типа, ед.опт.пл.	0,25±0,04 (0,24–0,27)	0,19±0,04 (0,18–0,21)	0,11±0,04 (0,10–0,13)	<0,001	<0,001	<0,001

Активность матричных металлопротеиназ является одной из значимых причин, формирующих ремоделирование дыхательных путей, за счет их способности гидролизировать все компоненты экстрацеллюлярного матрикса: коллагены, проколлагены, протеогликаны, эластин,

фибронектин, ламинин, а также адгезивные и другие белки соединительной ткани, а денатурировать фибриллярные коллагены [19]. MMP-9 участвует в ангиогенезе дыхательных путей и способна активировать TGF- $\beta_1$ , приводящий к субэпителиальному фиброзу [20].

Таблица 2

**Уровень показателей медиаторов ремоделирования дыхательных путей в сыворотке крови у детей, больных бронхиальной астмой, инфицированных, с различной степенью активности инфекционного процесса, и неинфицированных внутриклеточными инфекциями ( $M \pm sd$ )**

Показатели	Дети с БА, инфицированные внутриклеточными инфекциями, n=256		Дети с БА, не – инфицированные внутриклеточными инфекциями, n=72	Статистическая значимость различия (p)		
	активное течение инфекционного процесса, n=164	латентное течение инфекционного процесса, n=92		P <sub>1-2</sub>	P <sub>1-3</sub>	P <sub>2-3</sub>
	1	2				
MMP-9, нг/мл	56,8±24,2 (47,4–66,1)	39,9±21,6 (31,6–48,4)	55,3±30,9 (43,5–67,1)	0,111	0,999	0,171
TIMP-1, нг/мл	891,3±207,9 (810,7–971,8)	645,4±210,3 (563,8–726,9)	707,9±208,9 (628,5–787,4)	<0,001	0,004	0,758
MMP-9/TIMP-1	18,7±10,2 (14,8–22,7)	20,6±12,8 (15,6–25,6)	16,1±8,9 (12,7–19,4)	0,998	0,992	0,942
TGF- $\beta$ , нг/мл	18,3±7,8 (15,3–21,4)	10,51±3,3 (9,2–11,8)	9,2±3,5 (7,9–10,5)	<0,001	<0,001	0,952
Эндотелин-1, фмоль/мл	1,06±0,52 (0,85–1,26)	1,06±0,71 (0,79–1,34)	0,74±0,15 (0,68–0,80)	0,999	0,122	0,107
АутоАТ к коллагену III типа, ед.опт.пл.	0,25±0,05 (0,23–0,26)	0,20±0,03 (0,19–0,22)	0,19±0,04 (0,18–0,21)	0,005	<0,001	0,878

Полученные данные свидетельствуют о том, что увеличение уровня сывороточного MMP-9 указывает на дефект гомеостаза экстрацеллюлярного матрикса, даже у детей со стабильной, контролируемой астмой, и позволяет использовать уровень данного фермента в качестве неинвазивного маркера воспаления и ремоделирования дыхательных путей при бронхиальной астме у детей.

В физиологических условиях металлопротеиназы секретируются в незначительных количествах и регулируются специфическими тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (TIMP). Подавление MMP-9 происходит под действием тканевого ингибитора I типа – TIMP-1.

В результате исследования было выявлено, что уровень тканевого ингибитора металлопротеиназ TIMP-1 в сыворотке крови детей, больных бронхиальной астмой, как инфицированных, так и неинфицированных внутриклеточными возбудителями, более чем в 7 раз был выше, чем в группе практически здоровых

детей. Статистически значимой разницы данного показателя у пациентов основной группы и группы сравнения выявлено не было.

Повышение в сыворотке крови уровня тканевого ингибитора металлопротеиназ TIMP-1, связанного с хронической бронхиальной обструкцией, свидетельствует об определенном контроле и регулировании чрезмерной активности MMP-9. Важное значение имеет определение уровня соотношения MMP с ингибитором TIMP (TIMP-1/MMP-9) как маркера фиброза, склероза тканей, влияющего на толщину стенки дыхательных путей у пациентов с бронхиальной астмой [22]. Дисбаланс между матриксными металлопротеиназами и их тканевыми ингибиторами лежит в основе патогенеза эмфизематозных изменений в легких, наблюдаемого у детей с бронхиальной астмой [19].

При обследовании детей, больных бронхиальной астмой, было выявлено, что индекс фиброобразования TIMP-1/MMP-9 в сыворотке крови детей, больных бронхиальной астмой,



инфицированных внутриклеточными возбудителями, более чем в 5 раз превышал данный показатель в группе здоровых детей. У пациентов, неинфицированных внутриклеточными инфекциями, соотношение TIMP-1/MMP-9 статистически значимо не отличалось от показателей основной группы пациентов и практически здоровых детей. Уменьшение мольного соотношения TIMP-1/MMP-9 свидетельствует о повреждении тканей, а избыток TIMP-1, приводящий к увеличению соотношения TIMP-1/MMP-9, отображает ремоделирование дыхательных путей вследствие хронического воспалительного процесса, возникающего при бронхиальной астме у детей, за счет субэпителиального осаждения коллагена [24]. Хронический, длительный дисбаланс TIMP-1/MMP-9 приводит к утолщению дыхательных путей и ограничению воздушного потока, что усугубляет течение бронхиальной астмы у детей [16].

Повышенная выработка металлопротеиназ приводит к освобождению и активации факторов роста, в частности профибротического трансформирующего фактора роста  $\beta$ -1 (TGF $\beta$ -1) [16]. При изучении в ходе исследования в сыворотке крови детей, больных бронхиальной астмой, уровня цитокина TGF $\beta$ -1, который рассматривается как иммунопатологическая молекула при заболеваниях, связанных с избыточным фиброзом [25], было выявлено повышение данного фактора роста как в основной группе детей, так и в группе сравнения. В группе детей, неинфицированных внутриклеточными инфекциями, уровень данного цитокина был в 2 раза выше уровня здоровых детей, однако статистическая разница при этом была  $p=0,067$ . При определении уровня TGF $\beta$ -1 в основной группе пациентов при активном и латентном течении внутриклеточных персистирующих инфекций было выявлено их статистически значимое различие.

Таким образом, повышенные концентрации TGF $\beta$ -1 связаны с прогрессированием фиброза и ремоделированием дыхательных путей у пациентов с бронхиальной астмой. Инфицирование внутриклеточными инфекциями усугубляет этот процесс, особенно в случае активного течения инфекции.

Противовоспалительная активность TGF $\beta$ -1 проявляется в супрессии продукции провоспалительных цитокинов, ингибировании активности макрофагов и клеточного деления Т- и В-лимфоцитов и активизации пролиферации фибробластов. Поэтому гиперпродукция TGF $\beta$ -1, особенно в основной группе детей, при активном

течении инфекционного процесса, обусловлена снижением активации клеток иммунной системы, направленных на ограничение воспалительной реакции, что приводит к поддержанию хронического воспаления и замыкает круг патологических процессов в дыхательных путях.

При бронхиальной астме наблюдаются изменения сосудов, включающие ангиогенез, расширение сосудов, микроваскулярную проницаемость, продукцию факторов роста, адгезию клеток, трансмиграцию и фильтрацию, увеличение кровотока вследствие расширения резистентных артерий и увеличения количества сосудов, коррелирующие со степенью тяжести заболевания [15]. Однако существуют биологически активные вещества, способные вызывать сужение сосудов. К ним относится эндотелин-1, который является наиболее мощным вазоконстриктором и продуцируется сосудистым эндотелием в дыхательных путях при бронхиальной астме под действием ФНО- $\alpha$ . Действие эндотелина-1 многогранно и заключается в способности вызывать бронхоконстрикцию, усиливать реакцию бронхов на ингалируемые антигены, увеличивать приток воспалительных клеток, продукцию цитокинов, участвовать в формировании отека и в процессах ремоделирования дыхательных путей, ускорять хемотаксис, адгезию и активацию нейтрофилов, стимулировать развитие фиброза субэпителиального слоя стенки бронхов и образование хемоаттрактанта для лейкоцитов [15].

При обследовании наблюдаемых нами детей было выявлено, что уровень эндотелина-1 был статистически значимо выше ( $p<0,001$ ) в сыворотке крови детей, больных бронхиальной астмой, как инфицированных, так и неинфицированных внутриклеточными инфекциями, по сравнению со здоровыми детьми. Статистически значимого различия в показателях детей основной группы и группы сравнения выявлено не было. При активном и латентном течении внутриклеточных персистирующих инфекций показатели эндотелина-1 были практически одинаковыми.

Показателем, определяющим прогноз при бронхолегочной патологии у детей, является уровень аутоантител к коллагену III типа. В результате хронического воспаления, лежащего в основе ремоделирования дыхательных путей при бронхиальной астме, формируется субэндотелиальный фиброз вследствие нарушения обмена коллагена аутоиммунного характера. Уже на ранних стадиях воспаления можно выявить в интерстиции легких накопление всех

типов коллагена с преобладанием коллагена III типа [26]. До настоящего времени изучения в сыворотке крови уровня аутоантител к коллагену III типа при бронхиальной астме у детей не проводилось. Данный иммунохимический тест имеет высокую информативность, диагностическую и прогностическую значимость, характеризует воспалительную реакцию на всех ее этапах, в том числе и на ранних, и свидетельствует о ремоделировании дыхательных путей, вызванном дезорганизацией коллагеновых волокон.

В ходе обследования детей с бронхиальной астмой было выявлено, что в основной группе детей и в группе сравнения отмечалось статистически значимое ( $p < 0,001$ ) повышение уровня аутоантител к коллагену III типа, соответственно по сравнению с группой практически здоровых детей. Статистическая разница ( $p < 0,001$ ) отмечалась и среди пациентов из основной группы и группы сравнения, что указывает на влияние внутриклеточного инфицирования на усугубление субэпителиального фиброза у пациентов с бронхиальной астмой. Превалирование показателей при активном течении инфекционного процесса над показателями,

определяемыми при латентном течении, также были статистически различны.

Повышение уровня аутоантител к коллагену III типа при бронхиальной астме у детей, протекающей на фоне различного течения инфекционного процесса, вызванного внутриклеточными возбудителями и без инфицирования, свидетельствует о дезорганизации коллагеновых структур, особенно при активном течении инфекции.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, получены данные, свидетельствующие о патологическом воздействии персистирующих внутриклеточных инфекций, в частности цитомегаловирусной, вызванной вирусом простого герпеса I/II типов, Эпштейн-Барр-вирусом, *Chlamydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*, особенно при активном их течении, на процессы ремоделирования дыхательных путей при бронхиальной астме, что вызывает необходимость проведения наряду с базисной терапией заболевания этиопатогенетического лечения с целью уменьшения процессов ремоделирования дыхательных путей, что позволит снизить тяжесть заболевания и уменьшить инвалидизацию.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Антипкін Ю.Г. Сучасні погляди на етіопатогенез, клініко-діагностичні та лікувально-профілактичні особливості перебігу запального процесу при неспецифічних захворюваннях органів дихання у дітей (огляд літератури) / Ю.Г. Антипкін, Т.Г. Надточій // Перинаталогія і педіатрія. – 2011. – № 1 (45). – С. 19-23.
2. Мироманова Н.А. Значение матриксных металлопротеаз и трансформирующего фактора роста- $\beta 1$  в развитии осложненных форм гриппа у детей / Н.А. Мироманова, Д.Р. Жамсуева // Врач-аспирант. – 2013. – № 5(60). – С. 16-22.
3. Недельская С.Н. Диагностика бронхиальной астмы у детей раннего возраста: возможности, проблемные вопросы, дифференциальная диагностика / С.Н. Недельская, Д.А. Ярцева // Здоровье ребенка. – 2013. – № 2 (45). – С. 26-32.
4. Ненартович И.А. Ремоделирование бронхов при бронхиальной астме и возможности его коррекции / И.А. Ненартович, В.Ф. Жерносек // Рецепт. – 2010. – № 3 (71). – С. 77-89.
5. Стройкова Т.Р. Клинико-диагностическое значение аутоантител к коллагену III типа при бронхолегочных заболеваниях у детей: автореф. дис. на соискание учен. степени канд. мед. наук: спец. 14.00.09 «Педиатрия» / Т.Р. Стройкова. – Астрахань, 2009 – 20 с.
6. Уманець Т.Р. Клініко-анамнестичні особливості фенотипів бронхіальної астми у дітей / Т.Р. Уманець // Перинаталогія і педіатрія. – 2011. – № 2 (46). – С. 69-71.
7. Doğu F. Serum transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), matrix metalloproteinase-2 (MMP-2), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and tissue inhibitors of metalloproteinase (TIMP-1) levels in childhood asthma / F. Doğu, A. Yildiran, D. Loğlu // Turk. J. Med. Sci. – 2008. – Vol. 38, N 5. – P. 415-419.
8. Fixman E.D. Basic mechanisms of development of airway structural changes in asthma / E.D. Fixman, A. Stewart, J.G. Martin // Eur. Respir. J. – 2007. – Vol. 29. – P. 379-389.
9. Hegazy L. Circulating MMP-9 and TIMP-1 in acute exacerbations and after remission induced by oral corticosteroids in asthmatic children / L. Hegazy, Abu El Hana Salwa // Egypt J. Pediatr. Allergy Immunol. – 2006. – Vol. 4, N 1. – P. 23-29.
10. Kraus-Filarska M. Metalloproteinases and airway remodeling in asthma / M. Kraus-Filarska, M. Kosinska, A. Tomcowicz // Adv. Clin. Exp. Med. – 2007. – Vol. 16, N 3. – P. 417-423.
11. Matrix metalloproteinases in respiratory diseases: from pathogenesis to potential clinical implications / S. Oikonomidi, K. Kostikas, I. Tsilioni [et al.] // Cur. Med. Chem. – 2009. – Vol. 16, N 10. – P. 1214-1228.

**REFERENCES**

1. Antipkin YuG, Nadtochiy TG. [Current views on etiopathogenesis, clinical diagnostic and prophylactic features of the inflammatory process with non-specific respiratory diseases in children (literature review)]. *Perinatalogiya i pediatriya*. 2011;1(45):19-23. Ukrainian.
2. Miromanova NA, Zhamsueva DR. [The value of matrix metalloprotease and transforming growth factor- $\beta$ 1 in the development of complicated forms of influenza in children]. *Vrach-aspirant*. 2013;5(60):16-22. Russian.
3. Nedel'skaya SN, Yartseva DA. [Diagnosis of asthma in young children: possible problematic issues, differential diagnosis]. *Zdorov'e rebenka*. 2013;2(45):26-32. Russian.
4. Nenartovich IA, Zhernosek VF. [Remodeling of the bronchia in asthma and the possibilities of its correction]. *Retsept*. 2010;3(71):77-89. Russian.
5. Stroykova TR. [Clinical diagnostic value of autoantibodies to collagen type III in bronchopulmonary diseases in children: avtoref. dis. na soiskanie uch. stepeni kand. med. nauk: spets. 14.00.09 «Pediatriya»]. *Astrakhan'*. 2009;20. Russian.
6. Umanets' TR. [Clinical and anamnestic features of phenotypes of asthma in children]. *Perinatalogiya i pediatriya*. 2011;2(46):69-71. Ukrainian.
7. Doğu F, Yildiran A, Loğlu D. Serum transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), matrix metalloproteinase-2 (MMP-2), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and tissue inhibitors of metalloproteinase (TIMP-1) levels in childhood asthma. *Turk. J. Med. Sci*. 2008;38(5):415-9.
8. Fixman ED, Stewart A, Martin JG. Basic mechanisms of development of airway structural changes in asthma. *Eur. Respir. J*. 2007;29:379-89.
9. Hegazy L, Salwa Abu El Hana. Circulating MMP-9 and TIMP-1 in acute exacerbations and after remission induced by oral corticosteroids in asthmatic children. *Egypt J. Pediatr. Allergy Immunol*. 2006;4(1):23-29.
10. Kraus-Filarska M, Kosinska M, Tomcowicz A. Metalloproteinases and airway remodeling in asthma. *Adv. Clin. Exp. Med*. 2007;16(3):417-23.
11. Oikonomidi S, Kostikas K, Tsilioni I. Matrix metalloproteinases in respiratory diseases: from pathogenesis to potential clinical implications *Cur. Med. Chem*. 2009;16(10):1214-28.

Стаття надійшла до редакції  
02.11.2015



УДК 616.248:616.12-008.1-053.2:612.66

**В.О. Кондратьєв,  
А.В. Різник**

**ГЕНДЕРНІ ВІДМІННОСТІ СЕРЦЕВОЇ  
ДІЯЛЬНОСТІ У ДІТЕЙ  
З БРОНХІАЛЬНОЮ АСТМОЮ**

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»  
кафедра педіатрії 2  
(зав. – д. мед. наук, проф. В.О. Кондратьєв)  
вул. Дзержинського, 9, Дніпропетровськ, 49044, Україна  
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»  
Department of pediatrics 2  
Dzerzhinsky str., 9, Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine  
e-mail: dsma@dsma.dp.ua*

**Ключові слова:** діти, серцево-судинна система, гендерні відмінності, бронхіальна астма  
**Key words:** children, cardio-vascular system, gender differences, bronchial asthma

**Реферат.** Гендерные особенности сердечной деятельности у детей с бронхиальной астмой. Кондратьев В.А., Резник А.В. По данным клинко-инструментального обследования проведена сравнительная оценка гендерных различий в сердечной деятельности 54 больных 5-15 лет с персистирующей формой частично контролируемой атопической бронхиальной астмы в межприступном периоде заболевания. Дети были распределены на две