



УДК 616.248:616.2-022.6]-053.2-084-085

ЧЕРНЫШЕВА О.Е.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, г. Красный Лиман

ЗНАЧЕНИЕ ПЕРСИСТИРУЮЩИХ ИНФЕКЦИЙ В ПРОЦЕССЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ. ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ И ПРОФИЛАКТИКЕ

Резюме. В статье представлены сведения о влиянии персистирующих внутриклеточных инфекций на процессы ремоделирования дыхательных путей при бронхиальной астме у детей. Описано влияние матричных металлопротеиназ, тканевого ингибитора матричных протеиназ, трансформирующего фактора роста, аутоантител к коллагену III типа, эндотелина-1 на процессы морфологической перестройки дыхательных путей в виде гипертрофии гладких мышц, усиленного образования новых сосудов, гиперплазии эпителиальных клеток, отложения коллагена, уплотнения базальной мембраны, наблюдаемые при бронхиальной астме у детей. Указаны методы этиопатогенетического лечения, в частности, назначение ациклических нуклеозидов или макролидов в зависимости от диагностированной инфекции, иммуномодуляторов и α - β -интерферона с целью уменьшения процессов ремоделирования дыхательных путей, снижения тяжести заболевания и уменьшения инвалидизации.

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

Несмотря на многочисленные исследования патогенеза, разработку новых лекарственных препаратов, создание специальных программ Всемирной организации здравоохранения, в настоящее время проблема бронхиальной астмы (БА) у детей остается актуальной. Прежде всего это связано с невозможностью взятия под контроль характера течения заболевания [14]. Одной из предполагаемых причин этого является ремоделирование дыхательных путей.

Воспалительный процесс, развивающийся при бронхиальной астме под воздействием специфических и неспецифических факторов, особенно при тяжелом течении заболевания, способствует морфологическим и функциональным изменениям во всех структурах дыхательных путей [3, 18]. Уже в течение первого года персистирующего аллергического воспаления развивается ремоделирование дыхательных путей [10]. Через четыре года после начала заболевания возможно развитие необратимых изменений [2]. Структурные изменения в дыхательных путях, свидетельствующие о ремоделировании, могут происходить в начале патологического процесса, когда на основании клинических

данных еще не установлен диагноз бронхиальной астмы [25].

Основными участниками данного патологического процесса являются эпителиальные клетки, базальная мембрана, гладкомышечные элементы, фибробласты и макрофаги [23]. В результате развиваются необратимые морфологические изменения в виде гипертрофии или гиперплазии гладкомышечных элементов, роста и формирования новых сосудов, десквамации эпителия дыхательных путей, гиперплазии бокаловидных клеток, а также накопление коллагена в зонах, расположенных ниже базальной мембраны [20, 21].

Несмотря на то, что в последние годы достигнут определенный прогресс в выявлении основных закономерностей, определяющих ремоделирование

Адрес для переписки с автором:
Чернышева Ольга Евгеньевна
E-mail: med-don@mail.ru

© Чернышева О.Е., 2015
© «Здоровье ребенка», 2015
© Заславский А.Ю., 2015

дыхательных путей при бронхиальной астме, проблема остается нерешенной [2]. Отсутствуют исследования о роли персистирующих внутриклеточных инфекций при процессах ремоделирования дыхательных путей у детей, а также возможности коррекции патологических изменений при помощи лекарственных средств.

Целью нашей работы явилось определение влияния персистирующих внутриклеточных инфекций на процессы ремоделирования дыхательных путей при бронхиальной астме у детей, а также разработка методов лечения и профилактики хронического воспалительного процесса.

Под нашим наблюдением находилось 328 детей в возрасте от 1 до 15 лет с персистирующей формой бронхиальной астмы. У всех пациентов определялся уровень иммуноглобулинов классов М и G в сыворотке крови, а также ДНК вируса простого герпеса I–II типов, цитомегаловируса, вируса Эпштейна — Барр, *Chlamydophila pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae* в соскобе слизи со слизистой оболочки ротовой полости и мокроте. В результате полученных данных были выделены 2 группы обследуемых детей. Основную группу (I группа) составили 256 детей с бронхиальной астмой, инфицированных перечисленными внутриклеточными инфекциями, в группу сравнения (II группа) вошли 72 ребенка с бронхиальной астмой, не инфицированные внутриклеточными инфекциями. Группу контроля составили 50 практически здоровых детей.

Активное течение инфекционного процесса, вызываемого внутриклеточными персистирующими

возбудителями, определялось по наличию в соскобе со слизистой оболочки ротовой полости и мокроте ДНК возбудителей. По результатам исследования пациенты основной группы были разделены на 2 подгруппы — с активным течением инфекционного процесса, включающей 164 ребенка, и с латентным течением — 92 ребенка.

Нами в сравнении изучены уровни различных медиаторов ремоделирования бронхов в сыворотке крови детей, больных бронхиальной астмой, инфицированных цитомегаловирусом, вирусом простого герпеса I–II типов, вирусом Эпштейна — Барр, *Chlamydophila pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*, при активном и латентном течении инфекционного процесса, а также не инфицированных внутриклеточными возбудителями пациентов. В частности, определялись уровни фермента металлопротеиназы 9 (MMP-9), специфического тканевого ингибитора MMP-9 — TIMP-1, трансформирующего фактора роста β (TGF- β), эндотелина-1, аутоантител к коллагену III типа, рассчитывался индекс фиброобразования TIMP-1/MMP-9 (табл. 1, 2).

В результате исследования было выявлено, что уровень фермента эндопептидазы MMP-9 в сыворотке крови детей, как инфицированных (основная, или I группа), так и не инфицированных внутриклеточными возбудителями (группа сравнения), был более чем в 2–2,5 раза выше, чем в группе практически здоровых детей. Активность матричных металлопротеиназ является одной из значимых причин, формирующих ремоделирование дыхательных путей. Металлопротеиназы способны гидролизировать все компоненты экстрацеллюлярного матрикса

Таблица 1. Уровень показателей медиаторов ремоделирования дыхательных путей в сыворотке крови у здоровых детей и детей, больных бронхиальной астмой, инфицированных и не инфицированных внутриклеточными инфекциями ($M \pm sd$)

Показатели	Дети с БА (n = 328)		Здоровые дети (n = 50)	Статистическая значимость различия (p)		
	Дети с БА, инфицированные внутриклеточными инфекциями (n = 256)	Дети с БА, не инфицированные внутриклеточными инфекциями (n = 72)		P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}
	1	2				
MMP-9, нг/мл	44,88 \pm 25,83 (34,86–54,89)	55,30 \pm 30,97 (43,52–67,08)	20,54 \pm 4,81 (18,91–22,17)	0,558	0,002	< 0,001
TIMP-1, нг/мл	809,18 \pm 158,67 (747,65–870,70)	707,96 \pm 208,87 (628,51–787,41)	111,14 \pm 15,05 (106,04–116,23)	0,300	< 0,001	< 0,001
TIMP-1/MMP-9	31,64 \pm 40,56 (15,91–47,37)	16,08 \pm 8,85 (12,71–19,44)	5,68 \pm 1,45 (5,19–6,18)	0,061	< 0,001	0,332
TGF- β , нг/мл	19,87 \pm 9,83 (16,06–23,69)	9,21 \pm 3,46 (7,90–10,53)	4,82 \pm 1,64 (4,26–5,37)	< 0,001	< 0,001	0,067
Эндотелин-1, фмоль/мл	1,04 \pm 0,45 (0,87–1,22)	0,74 \pm 0,15 (0,68–0,80)	0,22 \pm 0,07 (0,19–0,24)	0,147	< 0,001	< 0,001
АутоАТ к коллагену III типа, ед.опт.пл.	0,25 \pm 0,04 (0,24–0,27)	0,19 \pm 0,04 (0,18–0,21)	0,11 \pm 0,04 (0,10–0,13)	< 0,001	< 0,001	< 0,001

са: коллагены, проколлагены, протеогликаны, еластин, фибронектин, ламинин, а также адгезивные и другие белки соединительной ткани, денатурировать фибриллярные коллагены [9, 24]. MMP-9 участвует в ангиогенезе дыхательных путей и способна активировать TGF- β_1 , приводящий к субэпителиальному фиброзу [22].

Полученные данные свидетельствуют о том, что увеличение уровня сывороточного MMP-9 указывает на дефект гомеостаза экстрацеллюлярного матрикса даже у детей со стабильной, контролируемой астмой, в связи с чем 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 1-го 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 не инфицированных внутриклеточными возбудителями, был более чем в 7 раз выше, чем в группе практически здоровых детей. При активном течении инфекции у пациентов I группы уровень TIMP-1 был выше, чем при латентном течении инфекционного процесса ($p < 0,001$). Было выявлено статистически значимое отличие данного показателя в основной

группе детей при активном течении инфекции и детей группы сравнения ($p = 0,004$).

Повышение уровня тканевого ингибитора металлопротеиназ TIMP-1 свидетельствует об определенном контроле и регулировании чрезмерной активности MMP-9. Избыток тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 в сыворотке крови больных бронхиальной астмой связан с хронической бронхиальной обструкцией [19].

Вследствие таких изменений происходит усугубление процессов ремоделирования дыхательных путей. Поэтому 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, вследствие нарушения баланса между синтезом и деградацией компонентов внеклеточного матрикса в пользу чрезмерной протеолитической активности [12], эмфизематозных изменений в легких [9].

При обследовании детей, больных бронхиальной астмой, было выявлено, что индекс фибрирования TIMP-1/MMP-9 в сыворотке крови детей, больных бронхиальной астмой, инфицированных внутриклеточными возбудителями, статистически отличался ($p < 0,001$) от показателей группы здоровых детей. В группе детей, больных бронхиальной астмой и не инфицированных внутриклеточными инфекциями, соотношение TIMP-1/MMP-9 статистически значимо не отличалось от показателей основной группы пациентов ($p = 0,061$) и практически здоровых детей ($p = 0,332$). При активном и

Таблица 2. Уровень показателей медиаторов ремоделирования дыхательных путей в сыворотке крови у детей, больных бронхиальной астмой, инфицированных, с различной степенью активности инфекционного процесса, и не инфицированных 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 ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
	1	2				
MMP-9, нг/мл	56,74 ± 24,16 (47,37–66,11)	39,97 ± 21,59 (31,60–48,35)	55,30 ± 30,97 (43,52–67,08)	0,111	0,999	0,171
TIMP-1, нг/мл	891,27 ± 207,86 (810,67–971,87)	645,39 ± 210,33 (563,84–726,95)	707,96 ± 208,87 (628,51–787,41)	< 0,001	0,004	0,758
MMP-9/TIMP-1	18,74 ± 10,20 (14,78–22,70)	20,58 ± 12,82 (15,62–25,56)	16,08 ± 8,85 (12,71–19,44)	0,998	0,992	0,942
TGF- β , нг/мл	18,34 ± 7,82 (15,30–21,37)	10,51 ± 3,34 (9,21–11,80)	9,21 ± 3,46 (7,90–10,53)	< 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

латентном течении инфекции у пациентов I группы индекс фиброзирования TIMP-1/MMP-9 был практически на одинаковом уровне. 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 [16]. Хронический, длительный дисбаланс TIMP-1/MMP-9 приводит к утолщению дыхательных путей и ограничению воздушного потока, что усугубляет течение бронхиальной астмы у детей [15, 16]. Гиперпродукция MMP-9 и TIMP-1, изученная при инфицировании дыхательных путей вирусом гриппа А H1N1/v, свидетельствовала о подавляющем их действии на возбудитель [8]. Таким образом, повышение уровня MMP-9 и TIMP-1 у детей с бронхиальной астмой, особенно инфицированных внутриклеточными возбудителями, при активном течении инфекционного процесса, может быть также связана с их действием на процессы, способствующие инактивации внутриклеточных возбудителей.

Повышенная выработка металлопротеиназ приводит к высвобождению и активации факторов роста, в частности профибротического трансформирующего фактора роста β -1 (TGF β -1) [15]. При изучении в ходе исследования в сыворотке крови детей, больных бронхиальной астмой, уровня цитокина TGF β -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. Так, в группе детей с бронхиальной астмой, инфицированных внутриклеточными возбудителями, уровень TGF β -1 практически в 5 раз был выше показателя здоровых детей ($p < 0,001$). В группе детей, не инфицированных внутриклеточными инфекциями, уровень данного цитокина был в 2 раза выше уровня здоровых детей ($p = 0,067$). При определении уровня TGF β -1 в основной группе пациентов при активном и латентном течении внутриклеточных персистирующих инфекций, составившего $18,34 \pm 7,82$ нг/мл и $10,51 \pm 3,34$ нг/мл соответственно, было выявлено их статистически значимое различие ($p < 0,001$). Показатель данного цитокина при активном течении инфекции у детей I группы значимо отличался от показателей группы сравнения ($p < 0,001$). В случае латентного течения инфекции у пациентов основной группы статистически значимого различия с показателями детей группы сравнения выявлено не было ($p = 0,952$).

Таким образом, повышенные концентрации TGF β -1 связаны с прогрессированием фиброза и ремоделированием дыхательных путей у пациентов с бронхиальной астмой, наблюдаемые у наших пациентов. Инфицирование внутриклеточными

инфекциями усугубляет этот процесс, особенно в случае активного течения инфекции.

Противовоспалительная активность TGF β -1 проявляется в супрессии продукции провоспалительных цитокинов, ингибировании активности макрофагов и клеточного деления Т- и В-лимфоцитов и активизации пролиферации фибробластов. Поэтому гиперпродукция TGF β -1, особенно в основной группе детей, при активном течении инфекционного процесса, обусловлено снижением активации клеток иммунной системы, направленных на ограничение воспалительной реакции, что приводит к поддержанию хронического воспаления и замыкает круг патологических процессов, происходящих в дыхательных путях.

Учитывая тот факт, что в легкие попадает значительное количество патогенов, в том числе и внутриклеточных персистирующих инфекционных агентов, происходит как активация механизмов врожденного иммунитета, так и развитие хронического воспаления, впоследствии приводящего к процессам фиброза, участие в которых принимает TGF β -1.

Изменения сосудов при бронхиальной астме включают ангиогенез, расширение сосудов, микроваскулярную проницаемость, продукцию факторов роста, адгезию клеток, трансмиграцию и фильтрацию, увеличение кровотока вследствие расширения резистентных артерий и увеличение количества сосудов, коррелирующие со степенью тяжести заболевания [11]. 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- α . 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 [11]. Исследования выявили увеличение выработки эндотелина-1 при воспалении, развивающемся при бронхиальной астме, его хронизации, повышении выраженности обструкции дыхательных путей под действием данного пептида [11].

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 не инфицированных внутриклеточными инфекциями, по сравнению со здоровыми детьми. Статистически значимого различия в показателях детей основной группы и группы сравнения выявлено не было ($p = 0,147$). 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 [13]. До настоящего времени изучение 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 по сравнению с группой практически здоровых детей. При этом 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 ($p = 0,005$).

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.

Выявленное влияние длительной персистенции в организме герпесвирусных, хламидофильной и микоплазменной инфекций на процессы ремоделирования дыхательных путей при бронхиальной астме у детей вызывает необходимость разработать новые схемы лечения и усовершенствовать базисную терапию с целью повышения качества жизни ребенка благодаря постоянному контролю над симптомами заболевания, снижения инвалидизации и смертности.

Пациентам основной группы — детям с бронхиальной астмой, инфицированным внутриклеточными инфекциями: герпесвирусными, вызванными вирусом простого герпеса I–II типов, цитомегаловирусной, Эпштейна — Барр-вирусной, в частно-

сти, при активной стадии инфекционного процесса стадии, наряду с базисной терапией, включающей ингаляционные кортикостероиды в возрастных дозировках, соответствующих степени тяжести заболевания и бронхолитической терапии (ингаляции β_2 -агонистов), были включены ациклические (атипичные) нуклеозиды, в частности ацикловир. Доза препарата составила по 100 мг 5 раз в сутки у детей до 2 лет и по 200 мг 5 раз в сутки у детей старше 2 лет в течение 10 дней при острой первичной инфекции и 14 дней при ее рецидивирующем течении.

Выбор препарата ацикловир был обусловлен наличием определенных характеристик, таких как высокая биодоступность, специфичность противовирусного действия, отсутствие канцерогенного действия, способность взаимодействовать только с внутриклеточными включениями-мишенями (вирионами), отсутствие повреждающего влияния на здоровые клетки, хорошее выведение из организма, отсутствие общетоксических свойств, что немало важно для развивающегося детского организма.

Пациентам основной группы — детям с бронхиальной астмой, инфицированным внутриклеточными инфекциями, протекающими на фоне активной хламидофильной, вызванной *Chlamydomphila pneumoniae*, и микоплазменной — *Mycoplasma pneumoniae*, назначались антибиотики из группы макролидов, в частности азитромицин в возрастной дозировке 10 мг/кг 1 раз в сутки в течение 10 дней при острой первичной инфекции и 14 дней при ее рецидивирующем течении.

Кроме антибактериального эффекта, данная группа антибиотиков обладает противовоспалительным действием за счет ингибирования «окислительного взрыва», кроме того, они способны модулировать цитокиновые реакции, угнетая выработку провоспалительных цитокинов и стимулируя противовоспалительные; снижают образование медиаторов воспаления — простагландинов, лейкотриенов и тромбоксанов. Причем противовоспалительное действие проявляется даже при субтерапевтических концентрациях антибиотиков данной группы и сравнимо с эффектом нестероидных противовоспалительных средств [4]. Еще одной особенностью макролидов является их стимулирующее влияние на фагоцитоз, что происходит за счет их накопления в нейтрофилах и макрофагах, приводящее к усилению фагоцитарной активности и миграции в очаг воспаления. Благодаря способности повышать активность Т-киллеров антибиотики данной группы обладают и иммуномодулирующим действием [5].

Рост резистентности герпесвирусов к действию ациклических нуклеозидов значительно ухудшает эффективность терапии, особенно при рецидивирующем течении инфекции и длительном проведении супрессивной противовирусной терапии [17].

В связи с этим в качестве этиотропной терапии широкое распространение получили флавоноиды, обладающие мощным противовирусным действи-

Таблиця 3. Схема дозування протекфлазида і флавозида у дітей з бронхіальною астмою, інфіцирваних герпесвірусними інфекціями

Возраст, лет	Схема дозування протекфлазида	Схема дозування флавозида
0–1	По 1 капле в сутки	0,5 мл 2 раза в сутки
1–2	По 1 капле 2 раза в сутки	1 мл 2 раза в сутки
2–4	1-я неделя — по 1 капле 2 раза в сутки; со 2-й недели — по 2 капли 2 раза в сутки	с 1-го по 3-й день — по 1,5 мл 2 раза в сутки; с 4-го дня — по 3 мл 2 раза в сутки
4–6	1-я неделя — по 3 капли 2 раза в сутки; со 2-й недели — по 4 капли 2 раза в сутки	с 1-го по 3-й день — по 3 мл 2 раза в сутки; с 4-го дня — по 4 мл 2 раза в сутки
6–9	1-я неделя — по 5 капель 2 раза в сутки; со 2-й недели — по 9 капель 2 раза в сутки	
9–12	1-я неделя — по 6 капель 2 раза в сутки; со 2-й недели — по 10 капель 2 раза в сутки	
Старше 12 лет и взрослым	1-я неделя — по 7 капель 2 раза в сутки; 2–3-я неделя — по 15 капель 2 раза в сутки; 4-я неделя — по 12 капель 2 раза в сутки	

ем, которые используются для подавления размножения герпесвирусов.

Противовирусный препарат, содержащий флавоноиды (протекфлазид), разработанный в Украине, как высокоэффективное противогерпетическое средство используется в нашей стране и за рубежом в течение более десяти лет [7].

Для детей раннего возраста применяют 2% бесспиртовый раствор препарата флавозид, который может назначаться с рождения. Он не содержит красителей, ароматизаторов, сахара, нетоксичен, хорошо переносится детьми с отягощенным аллергологическим анамнезом [1, 7].

Схема назначения протекфлазида (флавозида) представлена в табл. 3. Протекфлазид назначали за 15–20 минут до еды с небольшим количеством воды (1–2 столовые ложки) комнатной температуры, флавозид — за 20–30 мин до еды.

Учитывая способность внутриклеточных инфекций влиять на состояние иммунной системы, наличие случаев резистентности к ацикловиру и другим ациклическим нуклеозидам герпесвирусов, что может непосредственно повлиять на течение и исход заболевания, нами в комплекс лечебных мероприятий у наблюдаемых пациентов были включены иммуномодулирующие препараты, в частности интерфероны. Широкий спектр физиологических функций интерферонов (противовирусная, радиопротективная, антипролиферативная и иммуномодулирующая) свидетельствует об их контрольно-регуляторной роли в сохранении гомеостаза.

В результате влияния внутриклеточных персистирующих инфекций на состояние иммунной системы, девиации иммунного ответа в сторону активации клон Т-хелперов второго типа, угнетения клон Т-хелперов первого типа, изменения функционирования системы интерферонов, отрицательной динамики уровней IFN- α в сыворотке крови в комплекс лечения детей основной группы был включен препарат рекомбинантного $\alpha_2\beta$ -интерферона ви-

ферон, содержащий 150 000 МЕ интерферона. Назначался детям в возрасте до 7 лет. У детей старше 7 лет использовали виферон, содержащий 500 000 МЕ интерферона. Применялся препарат в виде ректальных свечей два раза в сутки 10 дней ежедневно при острой первичной инфекции. При активном рецидивирующем течении внутриклеточной инфекции препарат назначался в той же дозировке тремя десятидневными циклами с десятидневными интервалами 1–2 раза в год. При латентном течении — по 10 дней 2 раза в год [6].

Таким образом, проведенные исследования выявили влияние персистирующих внутриклеточных инфекций, в частности, цитомегаловирусной, вызванной вирусом простого герпеса I/II типов, вирусом Эпштейна — Барр, *Chlamydomphila pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*, особенно при активном их течении, на процессы ремоделирования дыхательных путей при бронхиальной астме. Полученные результаты вызвали необходимость проведения наряду с базисной терапией заболевания этиопатогенетического лечения, в частности, назначение ациклических нуклеозидов или макролидов в зависимости от диагностированной инфекции, иммуномодуляторов и $\alpha_2\beta$ -интерферона с целью уменьшения процессов ремоделирования дыхательных путей, снижения тяжести заболевания и уменьшения инвалидизации.

Список литературы

1. Абатуров О.Є. Имунотропний ефект фітопрепарату «Флавозід®» / О.Є. Абатуров, І.Л. Височина // *Современная педиатрия*. — 2008. — № 4(21). — С. 99-102.
2. Антикін Ю.Г., Надточій Т.Г. Сучасні погляди на етіопатогенез, клініко-діагностичні та лікувально-профілактичні особливості перебігу запального процесу при неспецифічних захворюваннях органів дихання у дітей (огляд літератури) // *Перинатологія і педіатрія*. — 2011. — № 1(45). — С. 19-23.
3. Бронхіальна астма: сучасні концепції діагностики і лікування. Научно-інформаційний матеріал. — М., 2011. — 127 с.
4. Веселов А.В. Азитроміцин: сучасні аспекти клінічного застосування / А.В. Веселов, Р.С. Козлов // *Клінічна*

микробиология и антибиотикробная химиотерапия. — 2006. — Т. 8, № 1. — С. 18-32.

5. Гадецька С.Г. Особливості перебігу і терапії бронхіальної астми у дітей з респіраторним хламідіозом: Автореф. дис... канд. мед. наук: 14.01.10 / С.Г. Гадецька, 2006. — 20 с.

6. Зайцева С.В., Зайцева О.В. Бронхиальная астма у детей: пути оптимизации терапии // Электронный ресурс: http://www.osp.ru/doctor/2001/08/036_print.htm

7. Знаменська Т.К. Лікування герпесвірусних інфекцій (цитомегаловірусної, неонатального герпесу) у дітей першого року життя із застосуванням препарату Флавозід / Т.К. Знаменська, А.О. Писарев // Здоровье женщины. — 2009. — № 4(40). — С. 60-61.

8. Мироманова Н.А., Жамсуева Д.Р. Значение матричных металлопротеаз и трансформирующего фактора роста- β , в развитии осложненных форм гриппа у детей // Врач-аспирант. — 2013. — № 5(60). — С. 16-22.

9. Невзорова В.А., Тилик Т.В., Гилицанов Е.А., Панченко Е.А., Вахрушева С.Е., Тилик В.В. Роль матричных металлопротеиназ в формировании морфофункционального дисбаланса воздухоносных путей при хронической обструктивной болезни легких // Тихоокеанский медицинский журнал. — 2011. — № 2. — С. 9-13.

10. Недельская С.Н., Ярцева Д.А. Диагностика бронхиальной астмы у детей раннего возраста: возможности, проблемные вопросы, дифференциальная диагностика // Здоровье ребенка. — 2013. — № 2(45). — С. 26-32.

11. Ненартович И.А., Жерносек В.Ф. Ремоделирование бронхов при бронхиальной астме и возможности его коррекции // Рецетт. — 2010. — № 3(71). — С. 77-89.

12. Рукина Д.А., Догадова Л.П., Маркелова Е.В., Абдуллин Е.А., Осыховский А.Л., Хохлова А.С. Иммунологические аспекты патогенеза первичной открытоугольной глаукомы // Русский медицинский журнал. — 2011. — № 4. — С. 162-164.

13. Стройкова Т.Р. Клинико-диагностическое значение аутоантител к коллагену III типа при бронхолегочных заболеваниях у детей: Автореф. дис... на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. — Астрахань, 2009. — 20 с.

14. Уманець Т.Р. Клініко-анамнестичні особливості фенотипів бронхіальної астми у дітей // Перинатология и педиатрия. — 2011. — № 2(46). — С. 69-71.

15. Doğu F., Yildiran A., Loğlu D. Serum transforming growth factor- β (TGF- β), 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). — P. 415-419.

16. Doherty G.M., Kamath S.V., Courcsey F., Christie S.N., Chisakuta A., Lyons J.D. Children with stable asthma have reduced airway matrix metalloproteinase-9 and matrix metalloproteinase-9/tissue inhibitor of metalloproteinase-1 ratio // Clin. Exp. Allergy. — 2005. — № 35(9). — P. 1168-74.

17. Doward L.C. et al. The development of the herpes symptom checklist and the herpes outbreak impact Questionnaire // Value in Health. — 2009. — Vol. 12(1). — P. 139-145.

18. Fixman E.D., Stewart A., Martin J.G. Basic mechanisms of development of airway structural changes in asthma // Eur. Respir. J. — 2007. — Vol. 29. — P. 379-389.

19. 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). — P. 23-29.

20. Jeffery P.K. Remodeling and inflammation of bronchi in asthma and chronic obstructive pulmonary disease // Proc. Am. Thorac. Soc. — 2004. — Vol. 1. — P. 176-183.

21. Kanazawa H. Anticholinergic agents in asthma: chronic bronchodilator therapy, relief of acute severe asthma, reduction of chronic viral inflammation and prevention of airway remodeling // Curr. Opin. Pulm. Med. — 2006. — Vol. 12. — P. 60-67.

22. Kraus-Filarska M., Kosinska M., Tomcowicz A. Metalloproteinases and airway remodeling in asthma // Adv. Clin. Exp. Med. — 2007. — Vol. 16, № 3. — P. 417-423.

23. Nagai H. Immunopharmacological approach to elucidating the mechanism of allergic inflammation // Allerg. Inter. — 2005. — Vol. 54. — P. 251-261.

24. Oikonomidi S., Kostikas K., Tsilioni I. et al. Matrix metalloproteinases in respiratory diseases: from pathogenesis to potential clinical implications // Cur. Med. Chem. — 2009. — Vol. 16, № 10. — P. 1214-1228.

25. Pohunek P. Pediatric asthma: how significant it is for the whole life? // Paediatr. Respir. Rev. — 2006. — № 7(Suppl.). — P. 68-69.

Получено 23.10.15 ■

Чернишова О.Є.

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького, м. Красний Лиман

ЗНАЧЕННЯ ПЕРСИСТУЮЧИХ ІНФЕКЦІЙ У ПРОЦЕСІ РЕМОДЕЛЮВАННЯ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ ПРИ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ. ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ І ПРОФІЛАКТИКИ

Резюме. У статті наведені відомості про вплив персистуючих внутрішньоклітинних інфекцій на процеси ремоделювання дихальних шляхів при бронхіальній астмі у дітей. Описано вплив матричних металлопротеїназ, тканинного інгібітора матричних протеїназ, трансформуючого фактора росту, аутоантител до колагену III типу, ендотеліну-1 на процеси морфологічної перебудови дихальних шляхів у вигляді гіпертрофії гладких м'язів, посиленого утворення нових судин, гіперплазії епітеліальних клітин, відкладення колагену, ущільнення базальної мембрани, що спостерігаються при бронхіальній астмі у дітей. Вказані методи етіопатогенетичного лікування, зокрема, призначення ациклічних нуклеозидів або макролідів залежно від діагностованої інфекції, імуномодуляторів та $\alpha_2\beta$ -інтерферону з метою зменшення процесів ремоделювання дихальних шляхів, зниження тяжкості захворювання і зменшення інвалідизації.

Ключові слова: персистуючі інфекції, бронхіальна астма, ремоделювання дихальних шляхів, лікування, діти.

Chernyshova O.Ye.

Donetsk National Medical University named after M. Horky, Krasnyi Lyman, Ukraine

VALUE OF PERSISTENT INFECTION FOR AIRWAY REMODELING OF BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN. APPROACHES TO TREATMENT AND PREVENTION

Summary. This article provides information on the impact of persistent intracellular infection on airway remodeling in asthma in children. There were described the effect of matrix metalloproteinase, tissue inhibitor of matrix metalloproteinase, transforming growth factor antibodies to collagen type III, endothelin-1 on the process of morphological airway remodeling such as hypertrophy of smooth muscles, the enhanced neovascularization, epithelial cell hyperplasia, collagen deposition and compression of the basal membrane observed in bronchial asthma in children. There were determined the etiopathogenic methods of treatment, in particular putting on acyclic nucleosides or macrolide depending on diagnosed infections, immunomodulators and $\alpha_2\beta$ -interferon to reduce airway remodeling processes and the severity of the disease and to decrease disability.

Key words: persistent infections, asthma, airway remodeling, treatment, children.