

- nasan Tsevegmid. Matrix metalloproteinases in children with chronic bronchopulmonary pathology. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2010; 6: 11-4. (in Russian)
5. Nesterenko Z.V. Bronchial asthma in children: current clinical features and complications of formation. In: *Pediatric aspects of connective tissue dysplasia. Achievements and Prospects. The Russian Collection of Scientific Papers*. [Pediatricheskie aspekty displazii soedinitelnoy tkani. Dostizhenia i perspektivi]. Moscow - Tver - St. Petersburg: OOO RG «PRE100»; 2010: 201-8. (in Russian)
 6. Kolokotroni O., Middleton N., Gavatha M., Lamnisos D., Priftis K., Yiallourous P. Asthma and atopy in children born by caesarean section: effect modification by family history of allergies – a population based cross-sectional study. *BMC Pediatrics*. 2012; 12: 179.
 7. Balabolkin I.I., Bulgakova V.A., Smirnov I.E., Ksenzova L.D., Lar'kova I.A. The modern view on the development of asthma in children. *Pediatriya*. 2014; 93 (3): 92-100. (in Russian)
 8. Shefer G., Donchin M., Manor O., Levy-Hevroni R., Schechter A., Cohen R. et al. Disparities in assessments of asthma control between children, parents, and physicians. *Pediatr. Pulmonol*. 2014; 49 (10): 943-51.
 9. Gnusaev S.F. Connective tissue dysplasia in children and adolescents. *Pediatriya*. 2013; 92 (4): 13-8. (in Russian)
 10. Kadurina T.I., Gorbunova V.N. *Connective Tissue Dysplasia: a Guide for Physicians*. [Displazia soedinitelnoy tkani]. St. Petersburg: Elbi; 2009. (in Russian)
 11. Shabalov N.P., Shabalova N.N. Current status of connective tissue dysplasia and importance of this disease in clinical practice pediatrician. *Pediatriya*. 2013; 92 (4): 6-13. (in Russian)
 12. Halper J., Kjaer M. Basic components of connective tissues and extracellular matrix: elastin, fibrillin, fibulins, fibrinogen, fibronectin, laminin, tenascins and thrombospondins. *Adv. Exper. Med. Biol*. 2014; (802): 31-47.
 13. Kavlak E., Buker N., Altug F., Kitis A. Investigation of the effects of connective tissue mobilization on quality of life and emotional status in healthy subjects. *Afr. J Tradit., Complement., Alternat. Med*. 2014; 11(3): 160-5.
 14. Komoroski M., Azad N., Camacho P. Disorders of bone and bone mineral metabolism. *Handbook Clin. Neurol*. 2014; 120: 865-87.
 15. Kondusova Yu.V., Pochivalov A.V., Kryuchkova A.V. Integrated assessment of the health status of children with asthma associated with connective tissue dysplasia. In: *Pediatric Aspects of Connective Tissue Dysplasia. Achievements and Prospects. The Russian Collection of Scientific Papers*. [Kompleksnaya otsenka sostoyaniya zdoroviya detey stradaushikh bronhialnoy astmoyi assostirovannoy s displaziey soedinitelnoy tkani]. Moscow - Tver - St. Petersburg: OOO RG «PRE100»; 2010: 187-92. (in Russian)
 16. Pochivalov A.V., Ivannikova A.S., Bugrimov D.Yu., Tsvetikova L.N. *Effect of connective tissue dysplasia on for respiratory diseases in children*. [Nauchnye vedomosti belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya. 2013; 24 (25): 45-49. (in Russian)
 17. Nechaeva G.I., Vershinina M.V., Govorova S.E. Respiratory pathology and connective tissue dysplasia: can a single concept. *Pulmonologiya*. 2010; 3: 5-10. (in Russian)
 18. Takushinova F.M., Kalmykova A.S. *Small anomalies of the heart in children with asthma*. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza*. 2012; 27 (3): 92. (in Russian)
 19. Evert L.S., Borozdun S.V., Bobrova E.I., Panicheva E.S., Kuznetsov V.S., Kachin S.V. *Diagnostics of connective tissue dysplasia, using biomarkers*. *Zhurnal Sibirskogo federalnogo Universiteta. Seriya: Khimiya*. 2009; 2 (4): 385-90. (in Russian)
 20. Lyalyukova E.A., Drokina O.V., Semenkin A.A., Ivanova T.I., Anajko I.D., Druk I.V. Gastrointestinal manifestations in patients with connective tissue dysplasia associated with autonomic dysfunction syndrome. *Lechashchiy vrach*. 2011; (4): 46. (in Russian)

Поступила 02.12.14
Received 02.12.14

Сведения об авторах

Почивалов Александр Владимирович, доктор мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики детских болезней и педиатрии ГБОУ ВПО ВГМА им. Н.Н. Бурденко Минздрава России.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616.233/24-004-07

Смирнов И.Е., Кустова О.В., Сорокина Т.Е., Кучеренко А.Г.

МАРКЕРЫ ФИБРОЗИРОВАНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ

Научный центр здоровья детей, 119991, Москва, Ломоносовский просп., 2, стр.1

Представлены данные исследований динамики содержания интерлейкинов, эндотелина-1, оксида азота и трансформирующего фактора роста в крови детей с различными формами бронхолегочной патологии и разной выраженностью легочного фиброза. Комплексно обследовано 140 детей. Из них 125 больных в возрасте от 1 года до 17 лет (средний возраст $8,7 \pm 1,5$ года) с наследственными и врожденными формами хронической бронхолегочной патологии с длительностью течения заболевания от 1 года до 12 лет (в среднем $6,8 \pm 1,2$ года). Референтную группу составили 15 условно здоровых детей того же возраста. Установлено, что содержание интерлейкинов 4 и 6, а также эндотелина-1 в сыворотке крови было существенно увеличено у обследованных больных, а концентрации оксида азота значительно снижены по сравнению с референтной группой. Отмечено значительное увеличение уровней трансформирующего фактора роста (ТФР β) в крови у детей с врожденными пороками развития легких и бронхов при умеренном фиброзировании (более чем в 11 раз). Выявленные изменения содержания указанных цитокинов в крови больных с ХВЗЛ свидетельствуют об активации процессов фиброгенеза в легочной паренхиме, что может иметь диагностическое значение.

Ключевые слова: врожденные пороки развития легких и бронхов; дети; цитокины; трансформирующий фактор роста β ; фиброгенез.

Для цитирования: *Российский педиатрический журнал*. 2015, 18 (1): 14–20.

Для корреспонденции (correspondence to): **Смирнов Иван Евгеньевич**, доктор мед. наук, проф., зам. директора по научной работе НИИ педиатрии ФГБНУ НЦЗД, e-mail: smirnov@nczd.ru

Smirnov I.E., Kustova O.V., Sorokina T.E., Kucherenko A.G.

MARKERS OF FIBROSIS IN CHRONIC BRONCHOPULMONARY DISEASES IN CHILDREN.

Scientific Centre of Child Healthcare, 2, building 1, Lomonosov avenue, Moscow, Russian Federation, 119991

There are presented data of studies of the dynamics of interleukin, endothelin-1, nitric oxide and transforming growth factor in the blood of children with various forms of bronchopulmonary pathology and varying severity of pulmonary fibrosis. There were comprehensively examined 140 children. Out of them there were 125 patients aged 1 year to 17 years (mean age: $8,7 \pm 1,5$ years) with hereditary and congenital forms of chronic bronchopulmonary pathology of the disease with a duration of the disease from 1 year to 12 years (mean age: $6,8 \pm 1,2$ years). Reference group was consisted of 15 apparently healthy children of the same age. The content of interleukins 4 and 6, and endothelin-1 in the serum were established to be significantly increased in the examined patients, and the concentrations of nitrogen oxide were significantly reduced as compared with the reference group. There was noted a significant (more than 11 fold) increase in the levels of transforming growth factor (TGF β 1) in the blood of children with congenital malformations of the lungs and bronchi with moderate fibrosis. Identified changes in the content of these cytokines in the blood of patients with chronic congenital bronchopulmonary diseases indicate to the activation of fibrogenesis in the lung parenchyma, which may be of diagnostic value.

Key words: congenital malformations of the lungs and bronchi; children, cytokines; transforming growth factor β ; fibrogenesis.

Citation: Rossiiskii Pediatricheskii Zhurnal. 2015; 18(1): 14–20. (In Russ.)

Хронические формы патологии легких и бронхов у детей являются актуальной проблемой педиатрии, их частота в последние годы нарастает, а клинические проявления характеризуются тяжестью течения и ранней инвалидизацией больных [1]. В основе патогенеза большинства хронических воспалительных заболеваний легких (ХВЗЛ) у детей лежит длительно текущий воспалительный процесс, формирующийся в структурно измененной ткани легких и бронхов вследствие врожденных дефектов или других причин [2].

Одним из грозных осложнений ХВЗЛ у детей является формирование фиброза легочной ткани, происходящее в течение ряда лет, при различных формах наследственной и врожденной патологии органов дыхания [3,4]. Как правило, очень сложно обнаружить единственную причину фиброзирование легочной ткани. Эта патология часто развивается на фоне различных нарушений, каждое из которых вносит свой вклад в проблему нарушений кровообращения в легких и связанным с этим фиброзом [5,6].

Развитие фиброзирование легочной ткани контролируется большим количеством цитокинов и факторов роста, которые определяют клеточное выживание, пролиферацию, дифференцировку и морфогенез [7-9]. Ключевая роль в этом непрерывном процессе принадлежит суперсемейству трансформирующих факторов роста TGF β ₁ [10]. Полифункциональность этого суперсемейства TGF β ₁ сводится к регуляции других цитокинов, уровней апоптоза, ангиогенеза, ингибции дифференцировки миобластов, стимуляции синтеза и снижению деградации внеклеточного матрикса, поддержке незрелости тубулярных структур, к контролю развития склеротических и воспалительных процессов, выполнению медиаторной и иммунорегуляторной функций в интерстициальном фиброзе [6,11,12].

Вне зависимости от этиологии фиброзирование легочной ткани характеризуется постепенным повышением сосудистого сопротивления и давления крови в легочной артерии, что приводит к развитию тяжелой правожелудочковой недостаточности

[7,13,14]. По существу, это хроническая прогрессирующая патология, патофизиологические механизмы которой представляют собой ряд порочных кругов, что определяет постепенное ухудшение состояния больного ребенка и значительно нарушает качество его жизни [2,4,6,15].

Диагностировать фиброзирование легочной ткани, особенно на ранних этапах (когда больше возможностей помочь больному ребенку и существенно улучшить его прогноз), достаточно трудно; не менее сложно осуществлять коррекцию таких поврежденных паренхимы органа. В значительной степени это определяется тем, что клинические возможности в диагностике и лечении легочного фиброза довольно ограничены [7,16,17].

Легочный фиброз с подтвержденным наследованием встречается в 6-10% случаев, при этом у большинства таких пациентов (50-90%) причиной заболевания становится мутация гена *BMPR2* (*bone morphogenetic protein receptor 2*). Но и возраст пациента на момент диагностирования легочного фиброза, и скорость его прогрессирования могут быть различными, учитывая неполную пенетрантность мутации [18-20]. При этом основными факторами, способствующими развитию легочного фиброза и формированию легочного сердца, могут быть: наличие врожденного или наследственного заболевания, распространенное поражение бронхов, грубая деформация грудной клетки, выраженные нарушения функции внешнего дыхания [2,7,9,21]. Выраженность легочного фиброза зависит от формы бронхолегочной патологии, степени тяжести и фазы процесса. Гипертрофия правых отделов сердца, обусловленная непрерывно нарастающей перегрузкой, является поздним симптомом фиброзирование ткани и легочной гипертензии, когда терапия уже должна быть направлена на лечение сердечной недостаточности [7,13,14]. Поэтому ранняя диагностика синдрома фиброзирование легочной ткани является важной задачей практической пульмонологии.

Лучевая диагностика (особенно компьютерная томография) играет важнейшую роль в определе-

нии степени фиброзирования при различных формах бронхолегочной патологии, позволяет сузить дифференциально-диагностический ряд, выявить распространенность поражения и оценить прогноз заболевания. В настоящее время по предсказательной ценности компьютерная томография высокого разрешения (КТВР) выходит на первый план, опережая функциональные легочные тесты, бронхоальвеолярный лаваж и даже биопсию легких [22,23]. Интерстициальные изменения могут проявлять себя определенными КТВР-признаками: понижением прозрачности легочной паренхимы по типу «матового стекла», симптомом интерфейса, утолщением внутри- и междолькового интерстиция, тракционными бронхоэктазами, изменениями по типу «сотового легкого» [17,23].

Другим современным методом определения активности формирования структурных повреждений ткани легких при хронических формах бронхолегочной патологии является количественный анализ биологически активных соединений, которые могут быть использованы в качестве биомаркеров склеротического процесса, а также при оценке эффективности противовоспалительной терапии этих заболеваний у детей [8,9,24].

В последние годы установлено, что местные и системные реакции в респираторной системе регулируются путем межклеточных взаимодействий, опосредуемых изменениями продукции цитокинов - интерлейкинов (ИЛ), трансформирующего фактора роста β_1 (ТФР β_1), оксида азота (NO) и эндотелина-1 (ЭТ-1), а также изменениями активности ряда тканевых ферментов, непосредственно определяющих состояние внеклеточного матрикса легочной ткани, - матричных металлопротеиназ (ММР) и их тканевого ингибитора (ТИММР-1) [7,24,25].

Однако до настоящего времени остается недостаточно изученной патофизиологическая значимость участия этих, несомненно, важных молекул-регуляторов в формировании и прогрессировании легочного фиброза при хронической бронхолегочной патологии у детей. Поэтому изучение динамики продукции этих соединений представляется важным для диагностики легочного фиброза и повышения ее точности при этих формах патологии. Решение указанных вопросов необходимо также для разработки оптимальной терапевтической тактики предупреждения прогрессирования фиброзирование легочной ткани у детей на фоне хронического бронхолегочного процесса, что определило цель данной работы.

Материалы и методы

Было обследовано 140 детей. Из них 125 больных в возрасте от 1 года до 17 лет (средний возраст $8,7 \pm 1,5$ года) с наследственными и врожденными формами хронической бронхолегочной патологии с длительностью течения заболевания от 1 года до 12 лет (в среднем $6,8 \pm 1,2$ года). Референтную группу составили 15 условно здоровых детей того же возраста. Всем детям группы наблюдения рентгеновское исследование выполнялось на мультиспиральном ком-

пьютерном томографе Light Speed 16 (GE). Сначала применяли стандартную методику спирального сканирования органов грудной клетки для детей по программе Thorax Routine с последующей реконструкцией. При необходимости проводили прицельное спиральное сканирование зоны интереса с применением КТ высокого разрешения (high resolution) [22,23]. Диагноз ХВЗЛ ставился в соответствии с классификацией клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей, утвержденной XVIII Национальным конгрессом по болезням органов дыхания. В соответствии с этой классификацией дети были распределены на 3 группы: 1-ю составили 60 (48%) больных с врожденными пороками развития легких и бронхов (ВПРЛ), 2-ю – 46 (37%) больных муковисцидозом, 3-ю – 19 детей (15%) – с первичной цилиарной дискинезией (ПЦД).

Врожденные пороки развития легких у обследованных детей были представлены следующими формами: гипоплазия легких (ГПЛ) – у 21 (35%) больного; пороки развития трахеи и бронхов (трахеобронхомалиция – ТБМ) – у 19 (32%) детей; пороки недифференцированного типа (ПНТ) – у 20 (33%) больных.

Эхокардиографические исследования проводили с использованием ультразвуковой диагностической системы ACUSON Sequoia 512 (Япония).

Для исключения влияния активного воспалительного процесса на динамику продукции биологически активных соединений исследования проводили у больных детей в состоянии ремиссии. У больных детей или их родителей было получено информированное согласие. Все проводимые исследования одобрены локальным этическим комитетом.

Определение концентраций интерлейкинов (ИЛ), эндотелина-1 (ЭТ-1) и трансформирующего фактора роста β_1 (ТФР β_1) в сыворотке крови больных проводили иммуноферментным методом (ELISA) с использованием наборов специальных реактивов (Bender MedSystems).

Количественный анализ продукции оксида азота (NO) у больных и условно здоровых детей проводили по суммарному содержанию его стойких метаболитов (ионов $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$) в сыворотке крови, которые определялись аналитическим методом с использованием спектрофотометра DU-50 (Beckman, США) при длине волны 520 нм.

Все полученные данные обработаны статистически с использованием пакета Statistica 6.0 (StatSoft).

Результаты и обсуждение

Проведенные КТ-исследования показали, что среди обследованных больных с ХВЗЛ у 70 (56%) детей было диагностировано начальное фиброзирование, у 31 (25%) ребенка – умеренное фиброзирование, а у 24 детей (19%) не было выявлено признаков фиброза легочной ткани.

Изменения содержания в крови противовоспалительного ИЛ-4 и провоспалительного ИЛ-6 у обследованных детей характеризовались существенным повышением их концентраций при изученных формах бронхолегочной патологии по сравнению с референтной группой (табл. 1).

Таблица 1
Изменения содержания интерлейкинов в крови детей с хроническими бронхолегочными заболеваниями ($M \pm m$)

Изученное соединение	Муковисцидоз ($n=46$)	ВПРЛ ($n=60$)	ПЦД ($n=19$)	Референтная группа ($n=15$)
ИЛ-4, пг/мл	35,4±6,3*	36,6±7,6*	38,2±4,5*	3,1±0,42
ИЛ-6, пг/мл	33,7±7,1*	35,2±8,3*	35,7±5,7*	7,8±0,9

Примечание. Здесь и в других таблицах звездочкой обозначены уровни значимости различий показателей ($p < 0,05$) по сравнению с референтной группой.

Аналогичные изменения содержания ИЛ в крови были выявлены нами у детей при различных формах врожденных пороков легких (табл. 2).

Важно отметить, что у больных детей, у которых не было зарегистрировано легочной гипертензии, концентрации ИЛ-4 и ИЛ-6 существенно ($p < 0,05$) увеличивались по сравнению с контрольной группой в 4,9 и 2,4 раза соответственно. Интересно отметить также, что в эксперименте блокада сигнальной функции ИЛ-6 уменьшала фибрирование легких [26].

Изменения содержания ЭТ-1 в крови у больных также характеризовались увеличением при изученных нами формах хронической патологии легких у детей в 4,5; 2,4 и 4,7 раза соответственно по сравнению с референтной группой при одновременном уменьшении концентраций NO (табл. 3).

Такие же изменения содержания ЭТ-1 и NO были выявлены нами при различных формах пороков развития легких (табл. 4).

Выявленные изменения свидетельствуют о вовлеченности ЭТ-1 и NO в механизмы развития фибрирования и формирования легочной вазоконстрикции, обуславливающей нарастание тяжести легочной гипертензии у обследованных больных [4, 6, 13].

В связи с этим можно полагать, что установленные нами показатели содержания ЭТ-1 и NO в сыворотке крови больных детей могут быть использованы для прогнозирования темпов нарастания легочного фибрирования.

Анализ изменений содержания (ТФРβ₁) в сыворотке крови обследованных детей выявил более существенное (чем других изученных цитокинов) увеличение его концентраций у больных муковисцидозом, ВПРЛ и ПЦД по сравнению с уровнями у детей референтной группы в 9,4; 11,6 и 9,3 раза соответственно (табл. 5).

Аналогичные изменения содержания ТФРβ₁ в сыворотке крови были установлены у больных детей с различными формами ВПРЛ (табл. 6).

При этом нами не было обнаружено значимых различий ($p > 0,05$) содержания ТФРβ₁ в сыворотке крови у обследованных больных в зависимости от формы ВПРЛ.

Установленные закономерности изменений продукции ТGFβ₁ при различной выраженности фибрирования легочной ткани у детей, страдающих ХВЗЛ, определяются патофизиологией длительно текущего хронического воспалительного процесса в легочной ткани, который сочетается со структурной перестройкой паренхимы и ремоделированием сосудистого русла легких [27,28]. При этом существенное увеличение экспрессии ТGFβ₁ способствует повышенному внедрению фибронектина и коллагена во внеклеточный матрикс, влияет на клеточную пролиферацию, дифференцировку и экспрессию генов всех основных типов клеток, вовлеченных в механизмы

Таблица 2
Содержание ИЛ-4, ИЛ-6 у больных детей с различными формами врожденных пороков развития легких и бронхов ($M \pm m$)

Изученные соединения	Формы ВПРЛ			Референтная группа ($n=15$)
	ГПЛ ($n=21$)	ТБМ ($n=19$)	ПНТ ($n=20$)	
ИЛ-4, пг/мл	34,8±5,3	37,1±3,3	36,4±1,5	3,1±0,42
ИЛ-6, пг/мл	36,4±5,6	37,5±2,5	33,9±5,8	7,8±0,9

Таблица 3
Изменения содержания NO и ЭТ-1 в крови детей, страдающих хроническими бронхолегочными заболеваниями ($M \pm m$)

Изученные соединения	Муковисцидоз ($n=46$)	ВПРЛ ($n=60$)	ПЦД ($n=19$)	Референтная группа ($n=15$)
NO, мкмоль/л	15,8±7,5	18,9±2,6	8,9±5,1	37,6±4,2
ЭТ-1, фмоль/мл	1,18±0,57	0,63±0,27	1,21±0,49	0,25±0,03

Таблица 4
Изменения концентраций NO и ЭТ-1 в крови при врожденных пороках развития легких и бронхов у детей ($M \pm m$)

Изученные соединения	Тип ВПРЛ			Референтная группа ($n=15$)
	ГПЛ ($n=21$)	ТБМ ($n=19$)	ПНТ ($n=20$)	
NO, мкмоль/л	18,7±1,12	17,9±0,91	19,2±0,73	37,6±4,20
ЭТ-1, фмоль/мл	0,51±0,13	0,65±0,16	0,57±0,18	0,25±0,03

Таблица 5

Изменения содержания ТФРβ₁ в сыворотке крови детей с хроническими бронхолегочными заболеваниями (M±m)

Изученное соединение	Муковисцидоз (n=60)	ВПРЛ (n=46)	ПЦД (n=19)	Референтная группа (n=15)
ТФРβ ₁ , пг/мл	78,8±12,6	95,1±13,7	76,9±15,5	8,20±3,43

Таблица 6

Динамика содержания ТGFβ₁ в крови при различных формах врожденных пороков развития легких и бронхов у детей (M±m)

Изученное соединение	Форм ВПРЛ			Референтная группа (n=15)
	ГПЛ (n=21)	ПТБ (n=19)	ПНТ (n=20)	
TGFβ ₁ , пг/мл	106,4±25,6	98,9±20,3	86,5±12,2	8,20±3,43

формирования фиброзных изменений в паренхиме легких [29,30].

Выявленные нами изменения эндогенной продукции указанных цитокинов и постепенное нарастание их концентраций в крови больных с ХВЗЛ свидетельствуют об активации процессов фиброгенеза в легочной паренхиме, которая сопровождается, как правило, уменьшением признаков воспаления и непрерывно прогрессирующими нарушениями структуры соединительнотканного каркаса легких и бронхов [28,31].

Затем на определенных стадиях хронизации процесса в различных отделах бронхолегочной системы к процессам клеточной инфильтрации и дистрофии присоединяется активация фибробластов, макрофагов, эпителия и других клеточных систем, которые начинают интенсивно синтезировать компоненты внеклеточного матрикса, что во многом определяет функциональную несостоятельность последующих процессов регенерации с формированием фиброза, бронхоэктазов и нарастанием проявлений легочной гипертензии у детей и подростков [2,7,12,28].

Представленные данные свидетельствуют о том, что вне зависимости от этиологии у большинства больных с хроническими формами патологии легких и бронхов причиной увеличения активности фиброобразования является гиперэкспрессия цитокинов, усиливающая пролиферацию фибробластов и активность макрофагов, а также нарушения механизмов апоптоза легочной ткани. [9,24,29,32].

Проведенные нами исследования показали также, что важным звеном в патофизиологии начальных этапов фиброобразования легочной ткани является эндотелиальная дисфункция, обуславливающая нарушение синтеза сосудистым руслом легких простагландинов и простаглицлина, а также выраженное повышение продукции тромбксана и ЭТ-1 на фоне существенного уменьшения образования NO. Эти нарушения дополнительно способствует вазоконстрик-

ции, ухудшению кровотока в легочных сосудах и увеличению темпов фиброобразования [7,18,19].

Таким образом, выраженные изменения содержания цитокинов и особенно ТФРβ₁ в крови больных детей с различными формами ХВЗЛ свидетельствуют о том, что эти биологически активные соединения непосредственно вовлечены в патоморфоз фиброобразования легочной ткани и могут быть использованы в диагностическом алгоритме оценки его активности при хронической бронхолегочной патологии у детей. Хотя пока еще преждевременно утверждать специфическую роль ТФРβ₁ во всех пролиферативных и фиброзирующих формах патологии можно считать доказанным, что нарушенная экспрессия ТФРβ₁ с выраженным повышением продукции непосредственно ассоциирована с такими последствиями избыточной пролиферации соединительной ткани, как фиброз легких и послерадиационный фиброз, склеродермия и ревматоидный артрит.

Во всяком случае, доказано, что эти заболевания сопровождаются увеличением экспрессии мРНК ТФРβ₁ и его эндогенной продукции [33-35]. При этом ТФРβ₁ является ключевым фактором накопления коллагена путем активации лизилоксидазы и формирования эпителиально-мезенхимального перехода (epithelial-mesenchymal transition) в легочной ткани при участии матриксной металлопротеиназы 9 [16,36,37].

Учитывая, что ни один из методов диагностики фиброобразования не обладает абсолютной точностью, можно считать целесообразным их сочетание. Внедрение в педиатрическую практику диагностической панели биомаркеров и цитокинового профиля в сочетании с КТ-критериями позволит выявить развитие легочного фиброза на ранних стадиях, прогнозировать его течение и исход.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Ильин А.Г., Булгакова В.А., Антонова Е.В., Смирнов И.Е. Научные исследования в педиатрии: направления, достижения, перспективы. *Российский педиатрический журнал*. 2013; 5: 4-14.
2. *Клеточная биология легких в норме и при патологии: Руководство для врачей* / Под ред. В.В. Ерохина, Л.К. Романовой. М.: Медицина, 2000.
3. Thannickal V.J., Toews G.B., White E.S., Lynch J.P., Martinez F.J. Mechanisms of pulmonary fibrosis. *Annu. Rev. Med.* 2004; 55: 395-417.
4. Wynn T.A. Integrating mechanisms of pulmonary fibrosis. *J. Exp. Med.* 2011; 208 (7): 1339-50.
5. Bossé Y, Stankova J, Rola-Pleszczynski M. Transforming growth factor-beta1 in asthmatic airway smooth muscle enlargement: is fibroblast growth factor-2 required? *Clin Exp Allergy*. 2010; 40(5): 710-24.
6. Lekkerkerker AN, Aarbiou J, van Es T, Janssen RA. Cellular players in lung fibrosis. *Curr Pharm Des.* 2012; 18(27): 4093-102.
7. Селимзянова Л.Р., Серeda Е.В., Смирнов И.Е., Уртнасан Цэвэгмид. Легочная гипертензия при хронической бронхолегочной патологии у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2008; 6: 34-7
8. Сурков А.Н., Смирнов И.Е., Кучеренко А.Г., Потапов А.С., Туманова Е.Л. Динамика маркеров фиброобразования при хронических болезнях печени у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2009; 3: 23-7.

9. Смирнов И.Е., Кучеренко А.Г., Уртнасан Цэвэгмид, Тыло О.В., Сорокина Т.Е., Волков И.К. Интерлейкины и оксид азота при пороках развития легких и бронхов у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2010; 1: 12-7.
10. Yang YC, Zhang N, Van Crombruggen K, Hu GH, Hong SL, Bachert C. Transforming growth factor-beta1 in inflammatory airway disease: a key for understanding inflammation and remodeling. *Allergy*. 2012; 67(10): 1193-202.
11. Yang Y, Zhang N, Lan F, Van Crombruggen K, Fang L, Hu G, Hong S, Bachert C. Transforming growth factor-beta 1 pathways in inflammatory airway diseases. *Allergy*. 2014; 69(6): 699-707.
12. Zhang S, Sun WY, Wu JJ, Wei W. TGF- β signaling pathway as a pharmacological target in liver diseases. *Pharmacol Res*. 2014; 85: 15-22.
13. Chen W, Frangogiannis NG. The role of inflammatory and fibrogenic pathways in heart failure associated with aging. *Heart Fail Rev*. 2010; 15(5): 415-22.
14. Kong P, Christia P, Frangogiannis NG. The pathogenesis of cardiac fibrosis. *Cell Mol Life Sci*. 2014; 71(4): 549-74.
15. Moustakas A, Heldin P. TGF β and matrix-regulated epithelial to mesenchymal transition. *Biochim Biophys Acta*. 2014; 1840(8): 2621-34.
16. Tsou PS, Haak AJ, Khanna D, Neubig RR. Cellular mechanisms of tissue fibrosis. 8. Current and future drug targets in fibrosis: focus on Rho GTPase-regulated gene transcription. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2014; 307(1): 2-13.
17. Юдин А.Л., Абович Ю.А., Афанасьева Н.И., Георгиади С.Г. Компьютерная томография высокого разрешения в диагностике интерстициальных пневмоний. *Медицинская визуализация*. 2002; 4: 40-8.
18. Wang H, Ji R, Meng J, Cui Q, Zou W, Li L, Wang G, Sun L, Li Z, Huo L, Fan Y, Penny DJ. Functional changes in pulmonary arterial endothelial cells associated with BMPR2 mutations. *PLoS One*. 2014; 9(9): e106703. doi: 10.1371
19. Hong KH, Lee YJ, Lee E, Park SO, Han C, Beppu H, Li E, Raizada MK, Bloch KD, Oh SP. Genetic ablation of the BMPR2 gene in pulmonary endothelium is sufficient to predispose to pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2008; 118(7): 722-30.
20. Li M, Vattulainen S, Aho J, Orcholski M, Rojas V, Yuan K, Helenius M, Taimen P, Myllykangas S, De Jesus Perez V, Koskenvuo JW, Alastalo TP. Loss of bone morphogenetic protein receptor 2 is associated with abnormal DNA repair in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2014; 50(6): 1118-28.
21. Halwani R, Al-Muhsen S, Al-Jahdali H, Hamid Q. Role of transforming growth factor- β in airway remodeling in asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2011; 44(2): 127-33.
22. Тюрин И.Е. *Компьютерная томография органов грудной полости*. СПб: ЭЛБМ-СПб. 2003.
23. Власов П.В. *Лучевая диагностика заболеваний органов грудной полости*. М.: Видар-М, 2008; 376 с.
24. Смирнов И.Е., Соболев С.С., Кучеренко А.Г., Симонова О.И., Кустова О.В., Уртнасан Цэвэгмид. Матриксные металлопротеиназы при хронической бронхолегочной патологии у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2010; 6: 11-4.
25. Makinde T, Murphy RF, Agrawal DK. The regulatory role of TGF-beta in airway remodeling in asthma. *Immunol Cell Biol*. 2007; 85(5): 348-56.
26. Le TT, Karmouty-Quintana H, Melicoff E, Le TT, Weng T, Chen NY, et al. Blockade of IL-6 Trans signaling attenuates pulmonary fibrosis. *J Immunol*. 2014; 193(7): 3755-68.
27. Phan SH. Genesis of the myofibroblast in lung injury and fibrosis. *Proc Am Thorac Soc*. 2012; 9(3): 148-52.
28. Hinz B, Phan SH, Thannickal VJ, Prunotto M, Desmoulière A, Varga J, De Wever O, Mareel M, Gabbiani G. Recent developments in myofibroblast biology: paradigms for connective tissue remodeling. *Am J Pathol*. 2012; 180(4): 1340-55.
29. Yang ZC, Yi MJ, Ran N, Wang C, Fu P, Feng XY, Xu L, Qu ZH. Transforming growth factor- β 1 induces bronchial epithelial cells to mesenchymal transition by activating the Snail pathway and promotes airway remodeling in asthma. *Mol Med Rep*. 2013; 8(6): 1663-8.
30. Parameswaran K, Willems-Widyastuti A, Alagappan VK, Radford K, Kranenburg AR, Sharma HS. Role of extracellular matrix and its regulators in human airway smooth muscle biology. *Cell Biochem Biophys*. 2006; 44(1): 139-46.
31. Burgess JK, Ceresa C, Johnson SR, Kanabar V, Moir LM, Nguyen TT, Oliver BG, Schuliga M, Ward J. Tissue and matrix influences on airway smooth muscle function. *Pulm Pharmacol Ther*. 2009; 22(5): 379-87.
32. Wynn T.A., Barron L. Macrophages: master regulators of inflammation and fibrosis. *Semin. Liver Dis*. 2010; 30: 245-57.
33. Chung EJ, Hudak K, Horton JA, White A, Scroggins BT, Vaswani S, Citrin D. Transforming growth factor alpha is a critical mediator of radiation lung injury. *Radiat Res*. 2014; 182(3): 350-62.
34. Gonzalo-Gil E, Galindo-Izquierdo M. Role of transforming growth factor-beta (TGF) beta in the physiopathology of rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin*. 2014; 10(3): 174-9.
35. Pain M, Bermudez O, Lacoste P, Royer PJ, Botturi K, Tissot A, Brouard S, Eickelberg O, Magnan A. Tissue remodelling in chronic bronchial diseases: from the epithelial to mesenchymal phenotype. *Eur Respir Rev*. 2014; 23(131): 118-30.
36. Lamouille S, Xu J, Derynck R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014; 15(3): 178-96.
37. Lin CY, Tsai PH, Kandaswami CC, Lee PP, Huang CJ, Hwang JJ, Lee MT. Matrix metalloproteinase-9 cooperates with transcription factor Snail to induce epithelial-mesenchymal transition. *Cancer Sci*. 2011; 102(4): 815-27.

REFERENCES

1. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Ilin A.G., Bulgakova V.A., Antonova E.V., Smirnov I.E. Scientific research in pediatrics: directions, achievements, prospects. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2013; 5: 4-14. (in Russian)
2. *Cell lung biology in health and disease: a Guide for clinicians* [Kletochnaya buologiya legkirh v norme i pri patologii: Rukovodstvo dlya vrachey]. Eds. V.V. Erokhin, K. L. Romanova. – Moscow: Meditsina. 2000; 496. (in Russian)
3. Thannickal V.J., Toews G.B., White E.S., Lynch J.P., Martinez F.J. Mechanisms of pulmonary fibrosis. *Annu. Rev. Med.* 2004; 55: 395-417.
4. Wynn T.A. Integrating mechanisms of pulmonary fibrosis. *J. Exp. Med.* 2011; 208 (7): 1339-50.
5. Bossé Y, Stankova J, Rola-Pleszczynski M. Transforming growth factor-beta1 in asthmatic airway smooth muscle enlargement: is fibroblast growth factor-2 required? *Clin Exp Allergy*. 2010; 40(5): 710-24.
6. Lekkerkerker AN, Aarbiou J, van Es T, Janssen RA. Cellular players in lung fibrosis. *Curr Pharm Des*. 2012; 18(27): 4093-102.
7. Selimzyanova L.R., Sereda E.V., Smirnov I.E., Urtanas Tsevegmid. Pulmonary hypertension in chronic bronchopulmonary pathology in children. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2008; 6: 34-7. (in Russian)
8. Surkov A.N., Smirnov I.E., Kucherenko A.G., Potapov A.S., Tumanova E.L. The dynamics of the markers of fibrosis in chronic liver diseases in children. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2009; 3: 23-7. (in Russian)
9. Smirnov I.E., Kucherenko A.G., Urtanas Tsevegmid, Tylo O.V., Sorokina T.E., Volkov I.K. Interleukins and nitric oxide in malformations of the lung and bronchus in children. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2010; 1: 12-17. (in Russian)
10. Yang YC, Zhang N, Van Crombruggen K, Hu GH, Hong SL, Bachert C. Transforming growth factor-beta1 in inflammatory airway disease: a key for understanding inflammation and remodeling. *Allergy*. 2012; 67(10): 1193-202.
11. Yang Y, Zhang N, Lan F, Van Crombruggen K, Fang L, Hu G, et al. Transforming growth factor-beta 1 pathways in inflammatory airway diseases. *Allergy*. 2014; 69(6): 699-707.
12. Zhang S, Sun WY, Wu JJ, Wei W. TGF- β signaling pathway as a pharmacological target in liver diseases. *Pharmacol Res*. 2014; 85: 15-22.
13. Chen W, Frangogiannis NG. The role of inflammatory and fibrogenic pathways in heart failure associated with aging. *Heart Fail Rev*. 2010; 15(5): 415-22.
14. Kong P, Christia P, Frangogiannis NG. The pathogenesis of cardiac fibrosis. *Cell Mol Life Sci*. 2014; 71(4): 549-74.
15. Moustakas A, Heldin P. TGF β and matrix-regulated epithelial to mesenchymal transition. *Biochim Biophys Acta*. 2014; 1840(8): 2621-34.
16. Tsou PS, Haak AJ, Khanna D, Neubig RR. Cellular mechanisms of tissue fibrosis. 8. Current and future drug targets in fibrosis: focus on Rho GTPase-regulated gene transcription. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2014; 307(1): 2-13.

17. Yudin A.L., Abovich Yu.A., Afanasieva N.I., Georgiadi S.G. Computed tomography in the diagnosis of interstitial pneumonia. *Meditsinskaya visualizatsiya*. 2002; 4: 40–8. (in Russian)
18. Wang H, Ji R, Meng J, Cui Q, Zou W, Li L, Wang G, Sun L, Li Z, Huo L, Fan Y, Penny DJ Functional changes in pulmonary arterial endothelial cells associated with BMPR2 mutations. *PLoS One*. 2014; 9(9): e106703. doi: 10.1371
19. Hong KH, Lee YJ, Lee E, Park SO, Han C, Beppu H, Li E, Raizada MK, Bloch KD, Oh SP. Genetic ablation of the BMPR2 gene in pulmonary endothelium is sufficient to predispose to pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2008; 118(7): 722–30.
20. Li M, Vattulainen S, Aho J, Orcholski M, Rojas V, Yuan K, et al. Loss of bone morphogenetic protein receptor 2 is associated with abnormal DNA repair in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2014; 50(6): 1118–28.
21. Halwani R, Al-Muhsen S, Al-Jahdali H, Hamid Q. Role of transforming growth factor- β in airway remodeling in asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2011; 44(2): 127–33.
22. Tyurin I.E. *Computed tomography of the chest cavity*. [Компьютерная томография органов грудной полости] St. Petersburg: ELBM-SPb. 2003; 371. (in Russian)
23. Vlasov P.V. *Radiological diagnosis of diseases of the thoracic cavity*. [Luchevaya diagnostika zabolevaniy organov grudnoy polosti]. Moscow: Vidar-M. 2008. 376. (in Russian)
24. Smirnov I.E., Sobolev S.S., Kucherenko A.G., Simonova O.I., Kustova O.V., Urtnasan Tsevegmid. Matrix metalloproteinases in chilgrem with chronic bronchopulmonary pathology. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2010; 6: 11–4. (in Russian)
25. Makinde T, Murphy RF, Agrawal DK. The regulatory role of TGF- β in airway remodeling in asthma. *Immunol Cell Biol*. 2007; 85(5): 348–56.
26. Le TT, Karmouty-Quintana H, Melicoff E, Le TT, Weng T, Chen NY. et al. Blockade of IL-6 Trans signaling attenuates pulmonary fibrosis. *J Immunol*. 2014; 193(7): 3755–68.
27. Phan SH. Genesis of the myofibroblast in lung injury and fibrosis. *Proc Am Thorac Soc*. 2012; 9(3): 148–52.
28. Hinz B, Phan SH, Thannickal VJ, Prunotto M, Desmoulière A, Varga J, et al. Recent developments in myofibroblast biology: paradigms for connective tissue remodeling. *Am J Pathol*. 2012; 180(4): 1340–55.
29. Yang ZC, Yi MJ, Ran N, Wang C, Fu P, Feng XY, et al. Transforming growth factor- β 1 induces bronchial epithelial cells to mesenchymal transition by activating the Snail pathway and promotes airway remodeling in asthma. *Mol Med Rep*. 2013; 8(6): 1663–8.
30. Parameswaran K, Willems-Widyastuti A, Alagappan VK, Radford K, Kranenburg AR, Sharma HS. Role of extracellular matrix and its regulators in human airway smooth muscle biology. *Cell Biochem Biophys*. 2006; 44(1): 139–46.
31. Burgess JK, Ceresa C, Johnson SR, Kanabar V, Moir LM, Nguyen TT. et al. Tissue and matrix influences on airway smooth muscle function. *Pulm Pharmacol Ther*. 2009; 22(5): 379–87.
32. Wynn T.A., Barron L. Macrophages: master regulators of inflammation and fibrosis. *Semin. Liver Dis*. 2010; 30: 245–257.
33. Chung EJ, Hudak K, Horton JA, White A, Scroggins BT, Vaswani S, Citrin D. Transforming growth factor alpha is a critical mediator of radiation lung injury. *Radiat Res*. 2014; 182(3): 350–62.
34. Gonzalo-Gil E, Galindo-Izquierdo M. Role of transforming growth factor-beta (TGF) beta in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin*. 2014; 10(3): 174–9.
35. Pain M, Bermudez O, Lacoste P, Royer PJ, Botturi K, Tissot A, et al. Tissue remodelling in chronic bronchial diseases: from the epithelial to mesenchymal phenotype. *Eur Respir Rev*. 2014; 23(131): 118–30.
36. Lamouille S, Xu J, Derynck R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014; 15(3): 178–96.
37. Lin CY, Tsai PH, Kandaswami CC, Lee PP, Huang CJ, Hwang JJ, Lee MT. Matrix metalloproteinase-9 cooperates with transcription factor Snail to induce epithelial-mesenchymal transition. *Cancer Sci*. 2011; 102(4): 815–27.

Поступила 05.12.14
Received 05.12.14

Сведения об авторах:

Кустова Ольга Владимировна, науч. сотр. отд-ния компьютерной томографии НИИ педиатрии ФГБНУ НЦЗД; **Сорокина Татьяна Евгеньевна**, канд. мед. наук, зав. отд-нием функциональной диагностики НИИ педиатрии ФГБНУ НЦЗД; **Кучеренко Алла Георгиевна**, доктор мед. наук, проф. лаб. патофизиологии с блоком радионуклидных исследований НИИ педиатрии ФГБНУ НЦЗД.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616.66-007.26-06:616.89]-07

Болотова Н.В.¹, Шарков С.М.², Коновалова О.Л.¹

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У МАЛЬЧИКОВ С КОРРИГИРОВАННОЙ ГИПОСПАДИЕЙ

¹Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского», 410012, г. Саратов; ул. Большая Казачья, 112; ²Научный центр здоровья детей, 119991, г. Москва Ломоносовский просп. 2, стр. 1

Представлены результаты комплексного обследования 40 мальчиков 14–16 лет, оперированных по поводу гипоспадии в раннем возрасте. Обследование включало оценку клинко-гормональных показателей и психоэмоционального состояния. Из 40 обследованных пациентов с гипоспадией выявлены отклонения в течении пубертата: отставание в половом созревании на 1–1,5 года у 87,5% мальчиков, микропения у 75% детей. Психоэмоциональное состояние детей с гипоспадией характеризовалось повышенным уровнем тревожности, агрессивности, эмоциональной лабильностью, конфликтностью. В коррекции выявленных изменений использованы транскраниальная электростимуляция (ТЭС - терапия) и цветоритмотерапия (ЦРТ). Дети с преобладанием агрессивности получали ТЭС - терапию, с преобладанием тревожности – ЦРТ. На фоне проведенного лечения отмечалось улучшение показателей психоэмоционального статуса в обеих выделенных группах (уменьшение выраженности тревожности и агрессивности, стабилизация эмоционального состояния, нормализация социального взаимодействия): с частотой 66,7% при ТЭС-терапии, 54,5% при цветоритмотерапии.

Ключевые слова: мальчики-подростки; гипоспадия; пубертатный период; цветоритмотерапия; транскраниальная электростимуляция.

Для цитирования: *Российский педиатрический журнал*. 2015, 18 (1): 20–24.

Для корреспонденции (correspondence to): Коновалова Оксана Леонидовна, аспирант кафедры пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии, ГБОУ ВПО "Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского" Минздрава России, sana_belle@bk.ru