

УДК 616-018.2:616.2-036.1]-053.2
DOI 10.24144/1998-6475.2022.56.25-30

МЕТАБОЛІЧНА АКТИВНІСТЬ ПРОЦЕСІВ КОЛАГЕНОУТВОРЕННЯ ПРИ ХРОНІЧНІЙ ПАТОЛОГІЇ ОРГАНІВ ДИХАННЯ У ДІТЕЙ

Банадига Н. В.

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, м. Тернопіль

Резюме. *Вступ.* У сучасних умовах дослідження обмінних процесів сполучної тканини набули подальшого розвитку. Зокрема, питання ремоделювання бронхів у випадку важкого або резистентного до терапії перебігу бронхіальної астми (БА) та хронічного бронхіту (ХБ). У основі патоморфологічних змін – дезорганізація обміну сполучної тканини. За умови хронічного процесу кількість колагенових волокон збільшується та мають неоднорідну структуру. У нормі загальна маса колагену збільшується із зростанням дитини. Саме тому так важливо враховувати вікові особливості метаболічних процесів в сполучній тканині. Здебільшого для цього використовують окремі лабораторні маркери (оксипролін, глікозамін-глікани, сіалові кислоти). Зважаючи на особливості дитячого віку, прискорені темпи метаболізму і добру репаративну здатність існує підвищений інтерес до вивчення цих механізмів при патології. Нашу увагу привернули дві клінічні ситуації: БА, при якій превалює алергічний тип запалення, та ХБ, при якому запалення ініційоване інфекційними чинниками. В обох випадках показники периферичної крові залишаються неінформативними і не відображають глибину запалення.

Мета дослідження. Встановити інформативність додаткових маркерів метаболічної активності сполучної тканини при загостренні ХБ та БА у дітей.

Матеріали та методи. Обстежено 451 дитину віком від 3 до 14 років, серед них: 91 хворий із ХБ і 320 пацієнтів із БА (алергічна форма встановлена у 230 (71,87%) та у 90 (28,13%) – неалергічна). Групу контролю склали 40 пацієнтів аналогічного віку, в яких не було соматичної патології та відхилень у загально клінічних обстеженнях. З метою оцінки стану обмінних процесів сполучної тканини визначали в крові рівень сіалових кислот і вільного оксипроліну.

Результати досліджень. Проаналізувавши рівень сіалових кислот у крові при загостренні ХБ і БА виявили, що він не мав істотної відмінності від значень контролю та не залежав від віку хворого. Результати дослідження рівня оксипроліну в крові встановили, що загострення БА та ХБ супроводжується достовірним його зростанням. При цьому максимально високі значення встановлені у дітей із ХБ ($49,27 \pm 1,94$ ммоль/л, $p < 0,001$) та неалергічною формою БА ($48,22 \pm 1,74$ ммоль/л, $p < 0,001$). Поглиблений аналіз із врахуванням вікових параметрів дав підстави виділити закономірність прогресуючого зростання рівня оксипроліну в крові в такій послідовності: серед хворих, молодших 6 років: БА алергічна → БА неалергічна; у старших 6 років: БА алергічна → ХБ. Звертає увагу і те, що синтез/розпад оксипроліну динамічно зростає з віком. Максимально високий рівень оксипроліну у пацієнтів із ХБ та неалергічною БА свідчить на користь того, що не лише в умовах хронічної гіпоксії, але й під впливом інфекційних чинників спостерігаються суттєві зрушення метаболічних процесів у сполучній тканині внаслідок тривалого запального процесу.

Висновки. 1. Діагностовані зміни обміну сполучнотканинних елементів при хронічному бронхіті та бронхіальній астмі свідчать про втягнення сполучної тканини в патологічний процес, що обумовлюють особливості клінічного перебігу.

2. Глибина дисметаболічних порушень при хронічних захворюваннях дихальної системи залежить від тяжкості перебігу основного захворювання та наявних супутніх вогнищ інфекції.

3. Зважаючи на високу чутливість методу визначення вмісту оксипроліну в крові, можна використовувати його як допоміжний маркер активності запального процесу.

Ключові слова: оксипролін, хронічний бронхіт, бронхіальна астма, діти.

Metabolic activity of collagen formation processes in chronic respiratory pathology in children

Banadyha N.V.

Abstract. *Introduction.* In modern conditions, the study of metabolic processes of connective tissue have been further developed. In particular, the issue of bronchial remodulation in the case of severe or resistant to therapy bronchial asthma (BA) and chronic bronchitis (CB). At the heart of pathomorphological changes - dis-



organization of connective tissue metabolism. In the case of a chronic process, the number of collagen fibers increases and has a heterogeneous structure. Normally, the total mass of collagen increases with the growth of the child. That is why it is so important to take into account the age characteristics of metabolic processes in connective tissue. Mostly separate laboratory markers (oxyproline, glycosaminoglycans, sialic acids) are used for this purpose. Due to the peculiarities of childhood, accelerated metabolism and good reparative ability, there is an increased interest in studying these mechanisms in pathology: allergic type of inflammation, and CB, in which the inflammation is initiated by infectious factors. In both cases, the indicators of peripheral blood remain uninformative and do not reflect the depth of inflammation.

The aim of the study. To establish the informativeness of additional markers of metabolic activity of connective tissue in exacerbation of CB and asthma in children.

Materials and methods. 451 children aged 3 to 14 years were examined, including: 91 patients with CB, 320 patients with asthma (allergic form was found in 230 (71.87%) and 90 (28.13%) - non-allergic). The control group consisted of 40 patients of similar age, who had no somatic pathology and abnormalities in general clinical examinations. In order to assess the state of metabolic processes of connective tissue, the level of sialic acids and free oxyproline was determined in the blood.

Research results. After analyzing the level of sialic acids in the blood in the exacerbation of CB and asthma, they found that it did not differ significantly from the control values and did not depend on the age of the patient. The results of the study of the level of oxyproline in the blood showed that the exacerbation of asthma and CB is accompanied by a significant increase. The highest values were found in children with CB (49.27 ± 1.94 mmol / l, $p < 0.001$) and non-allergic form of asthma (48.22 ± 1.74 mmol / l, $p < 0.001$). An in-depth analysis taking into account age parameters gave grounds to highlight the pattern of progressive growth of oxyproline levels in the blood in the following sequence: among patients younger than 6 years: asthma allergic $\rightarrow$ asthma non-allergic; in older 6 years: allergic asthma $\rightarrow$ CB. It is noteworthy that the synthesis / decomposition of oxyproline increases dynamically with age. The highest level of oxyproline in patients with CB and non-allergic asthma indicates that not only in chronic hypoxia, but also under the influence of infectious factors, there are significant changes in metabolic processes in connective tissue due to prolonged inflammation.

Conclusions. 1. Diagnosed changes in the metabolism of connective tissue elements in chronic bronchitis and bronchial asthma indicate the involvement of connective tissue in the pathological process, which determines the features of the clinical course.

2. The depth of dysmetabolic disorders in chronic diseases of the respiratory system depends on the severity of the underlying disease and the existing concomitant foci of infection.

3. Due to the high sensitivity of the method of determining the content of oxyproline in the blood, it can be used as an auxiliary marker of the activity of the inflammatory process.

Key words: oxyproline, chronic bronchitis, bronchial asthma, children.

Вступ

Захворювання органів дихання у дітей упродовж багатьох років залишаються в полі підвищеної уваги клініцистів, оскільки залишаються поширеними і серед них суттєва частка – хронічних форм [1, 7, 9]. Зрозуміло, що запалення, яке лежить в основі цієї патології, може мати різний характер і наслідки, а з цим і визначатиме функціональні можливості легеневої системи. Саме проблема ймовірного фіброзу викликає тривогу, оскільки спроможна погіршити перебіг хвороби та якість життя хворого [8, 10]. Існують різні підходи до оцінки запального процесу, однак нема універсального. За умов різних рекурентних та хронічних бронхолегеневих захворювань точкою прикладання запалення є еластичний каркас. Саме органи дихання багаті сполучнотканинними елементами, метаболічні процеси в яких значною мірою визначають прогноз [2, 4]. Новітні дослідження розширили уявлення про функції сполучної тка-

нини, з яких провідною є інтеграція в єдине ціле різних органів і тканин організму. Ця функція проявляється у процесах адаптації організму, що забезпечуються спрямованою міграцією клітин, транспортом біологічно активних, поживних та інших речовин, перерозподілом рідинних потоків, зміною проникності біологічних мембран. До функцій сполучної тканини належать також морфогенетична, трофічна (метаболічна), опорно-механічна (біомеханічна), захисна (бар'єрна), пластична [5, 6]. Трофічна функція сполучної тканини полягає у забезпеченні активного обміну між кров'ю та тканинами, участі у регуляції обмінних процесів за рахунок синтезу та секреції цитокінів, ферментів, простагландинів тощо. Забезпечується властивостями аморфної речовини та клітин сполучної тканини. Опорно-механічна функція забезпечує рухову здатність організму, захист органів від ушкоджень. Обумовлена насамперед колагеновими волокнами, а також хімічним складом міжклі-

тинної речовини. Бар'єрна функція сполучної тканини включає не лише механічну, а й елементи імунного захисту, синтез речовин з антимікробною дією. Забезпечується фагоцитами, імунокомпетентними клітинами, гемопоетичними тканинами. Пластична функція (регенерація та заміщення дефектів) пов'язана з функцією клітинних елементів, насамперед фібробластів. З пластичною функцією тісно пов'язана морфогенетична функція – формування структури органів і тканин в ембріогенезі й постнатальному періоді. Забезпечується діяльністю фібробластів і глікозаміногліканів. Фібробласти – найбільш численний і функціонально провідний тип клітин, відповідальний за підтримку структурної цілості волокнистої сполучної тканини. Фібробласти є основними клітинами – продуцентами міжклітинної речовини. Вони синтезують як основні волокнисті структури, у тому числі колаген, так і основні компоненти аморфної речовини, у тому числі глікозаміноглікани і фібронектин – фібрилярний глікопротеїн позаклітинного матриксу. Крім цього, фібробласти беруть участь у синтезі цитокінів: інтерлейкіну-3, інтерлейкіну-7, колонієстимулюючого фактора гранулоцитів і макрофагів, а також колагенази – ферменту, що руйнує колаген, тим самим перешкоджаючи ранньому формуванню склеротичного процесу. Водночас ураження сполучної тканини провокує виникнення вторинних порушень із боку внутрішніх органів та систем, що проявляється розвитком хронічних захворювань, які нерідко визначають прогноз основного патологічного процесу [2, 5, 9].

Таким чином, сполучна тканина поєднує в єдине ціле різні органи та тканини організму. Тому від метаболічних процесів, що відбуваються у сполучній тканині, залежатимуть процеси адаптації організму, стабільність органів та систем.

У сучасних умовах дослідження обмінних процесів сполучної тканини набули подальшого розвитку. Зокрема, питання ремоделювання бронхів у випадку тяжкого або резистентного до терапії перебігу бронхіальної астми (БА) та хронічного бронхіту (ХБ). У основі патоморфологічних змін – дезорганізація обміну сполучної тканини. Молекула колагену складається з амінокислот, що представлені в основному проліном, оксипроліном і гліцином та утворюють первинний поліпептидний ланцюг [3]. За умови хронічного процесу

кількість колагенових волокон збільшується та вони мають неоднорідну структуру, що означає порушення функції ураженого органу. В нормі загальна маса колагену збільшується із зростанням дитини. Саме тому так важливо враховувати вікові особливості метаболічних процесів в сполучній тканині. Здебільшого для цього використовують окремі лабораторні маркери (оксипролін, глікозаміноглікани, сіалові кислоти), що демонструють активність метаболізму. Зокрема, було встановлено, що рівень оксипроліну в крові дітей із тяжким ступенем пневмонії утримується тривало високим і нормалізується на етапі одужання. Водночас, при значній площі ураження легень вміст оксипроліну тривало залишається підвищеним [4]. Саме тривалий високий рівень оксипроліну був запропонований як додатковий маркер затяжного перебігу. Однак є дослідження, які засвідчують відсутність суттєвих коливань рівня оксипроліну в крові у дорослих пацієнтів із пневмонією. Дана обставина може свідчити на користь залежності метаболізму сполучної тканини від віку. Окрім того, інтенсивність процесів синтезу молодого та розпаду старого колагену відображає одночасне визначення оксипроліну у кількох біологічних рідинах (кров, сеча, плевральна рідина). Для адекватної оцінки метаболічних процесів доцільно вивчати вміст оксипроліну в крові одночасно із визначенням його екскреції із сечею. Максимальні величини екскреції оксипроліну спостерігаються у ранньому віці, потім відзначається їх зниження, максимально виражене у віці до 7 років. Зміна екскреції оксипроліну з сечею встановлені при захворюваннях, що супроводжуються порушеннями метаболізму, зокрема: при склеродермії, набутих вадах серця, псоріазі, пієлонефритах у дітей, гострому обструктивному бронхіті у дітей, цирозі печінки, при гіпертонічній хворобі [5].

В умовах хронічного запалення бронхів, що асоціюється з хронічною гіпоксією, відбувається дестабілізація обміну колагенових структур та виникнення фіброзних змін. Зважаючи на особливості дитячого віку, прискорені темпи обміну і добру репаративну здатність існує підвищений інтерес до вивчення цих механізмів при патології. Нашу увагу привернули дві клінічні ситуації: БА, при якій превалює алергічний тип запалення, та ХБ, при якому запалення ініційоване інфекційними чинниками. У обох випадках показ-



ники периферичної крові залишаються не інформативними і не відображають глибину запалення. Для практичного лікаря вкрай важливим є наявність додаткових лабораторних критеріїв ремісії, що визначає тривалість терапії. За цих обставин діагностика суттєвих порушень функції зовнішнього дихання за даними спірографії лише у незначній кількості хворих, попри те, що є персистуюче запалення. Все вищезгадане мотивує пошук інформативних лабораторних маркерів.

Мета дослідження

Встановити інформативність додаткових маркерів метаболічної активності сполучної тканини при загостренні ХБ і БА у дітей.

Матеріали та методи

Обстежено 451 дитину віком від 3 до 14 років, серед яких: 91 хворий із ХБ, 320 – пацієнтів із БА (алергічна форма встановлена у 230 (71,87%) та у 90 (28,13%) – неалергічна). Клінічні діагнози були встановлені на підставі повного клінічного дослідження та обов'язкових лабораторно-інструментальних

обстежень, у відповідності до існуючих клінічних настанов. Групу контролю склали 40 пацієнтів аналогічного віку, в яких не було соматичної патології та відхилень в загально клінічних обстеженнях. З метою оцінки стану обмінних процесів сполучної тканини визначали в крові рівень сіалових кислот та вільного оксипроліну [3].

Статистична обробка отриманих результатів здійснена програмним пакетом Statsoft STATISTICA. Середні значення подавали у вигляді ($M \pm m$), для порівняння використано критерій Ст'юдента, статистично достовірними вважали значення $P < 0,05$.

Результати досліджень

Вікова структура дітей була схожою при обох захворюваннях: переважали пацієнти шкільного віку (при БА – 63,75%; при ХБ – 74,72% випадків). Аналізуючи тривалість захворювання вдалось встановити, що серед хворих на БА частіше були ті, що хворіли 3 або 5 років (табл. 1). Натомість на ХБ діти частіше хворіли понад 10 років або діагноз був встановлений протягом року.

Таблиця 1

Тривалість захворювання у обстежених дітей (роки), абс / %

Патологія Тривалість	ХБ, n=91	БА алергічна, n=230	БА неалергічна, n=90
1 рік	23/25,92	23/10,0	10/11,11
3 роки	16/17,59	70/30,43	16/17,78
5 років	8/8,79	65/28,26	19/21,11
7 років	8/8,79	24/10,43	18/20,0
До 10 років	27/28,58	30/13,04	16/17,78
Понад 10 років	10/10,97	18/7,82	11/12,22

Однак, зважаючи на значну тривалість хвороби в більшості пацієнтів, слід думати про сформовану хронічну патологію. У стаціонар пацієнти поступали з приводу загострення ХБ чи БА. У випадку ХБ дітей турбував вологий продуктивний або малопродуктивний кашель, задишка при навантаженні (46,15%).

Хворих із БА здебільшого турбували напади сухого кашлю й задухи, у частини вони мали характер нічних епізодів (38,44%). Труднощі зі зняттям нападу БА в домашніх умовах, неповний контроль за перебігом астми стали приводом до госпіталізації. Усім пацієнтам проводилося повне клінічне й лабораторно-інструментальне дослідження відповідно до

існуючих стандартів. Звертало на себе увагу те, що картина периферичної крові була малоінформативною. Зокрема, результати загального аналізу крові встановили у 16,50% випадків загострення ХБ асоціювалося з лейкопенією (у решти – нормальна або підвищена кількість лейкоцитів), у 19,4% супроводжувалося дефіцитною анемією. Серед пацієнтів із БА в гемограмі суттєво переважала еозинофілія ($10,00 \pm 1,19\%$) у 72,39% дітей і у 18,86% – діагностована дефіцитна анемія. Малоінформативна картина гематологічних характеристик потребувала визначення інших показників. Зокрема, проаналізувавши рівень сіалових кислот у крові (одного з маркерів ак-

тивності запалення), при обох патологіях виявили, що він не мав істотної відмінності від

значень контролю (табл. 2), така закономірність була у хворих усіх вікових груп.

Таблиця 2

Вміст сіалових кислот і оксипроліну в крові обстежених дітей (M±m)

Показники Патологія	Сіалові кислоти, ммоль/л		Оксипролін, ммоль/л	
	до 6 років	старше 6 років	до 6 років	старше 6 років
Бронхіальна астма алергічна, n=230	2,73±0,13 p>0,05	2,75±0,08 p>0,05	36,93±0,84 p<0,01	46,81±1,01 p<0,001
Бронхіальна астма неалергічна, n=90	2,83±0,17 p>0,05	2,69±0,14 p>0,05	46,27±0,96 p<0,001	48,22±1,74 p<0,001
Хронічний бронхіт, n=91	2,39±0,12 p>0,05	2,44±0,14 p>0,05	39,53±0,89 p<0,001	49,27±1,94 p<0,001
Контрольна група, n=40	2,33±0,68		29,70±2,12	

P – достовірність даних порівняно зі значеннями контролю.

Аналізуючи результати дослідження рівня оксипроліну в крові встановили, що загострення БА та ХБ супроводжується достовірним його зростанням (табл. 2). Однак високий вміст оксипроліну в крові може бути свідченням як синтезу молодого колагену, так і його розпаду. Надалі поглиблений аналіз із врахуванням вікових параметрів дав підстави виді-

лити закономірність прогресуючого зростання рівня оксипроліну в крові в такій послідовності: серед хворих, молодших 6 років: БА алергічна → БА неалергічна; у старших 6 років: БА алергічна → ХБ (рис. 1). Звертає увагу і те, що синтез/розпад оксипроліну динамічно зростає з віком хворих й узгоджується із особливостями колагеноутворення в період дитинства.

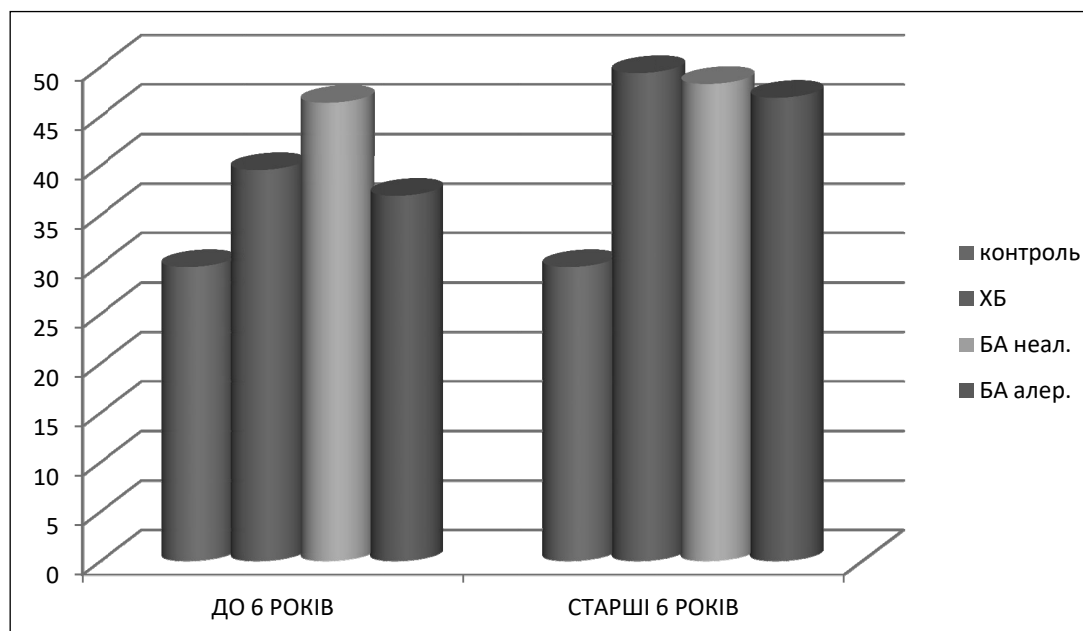


Рис. 1. Вміст оксипроліну в крові хворих залежно від віку (ммоль/л).

Максимально високий рівень оксипроліну в пацієнтів із ХБ та неалергічною БА свідчить на користь того, що не лише в умовах хронічної гіпоксії, але й під впливом інфекційних чинників спостерігаються суттєві зрушення метаболічних процесів у сполучній тканині внаслідок тривалого запального процесу. Деталізуючи отримані дані, вста-

новили, що у випадку неалергічної БА вміст оксипроліну в крові суттєво ($P<0,05$) був вищим у хворих із супутніми синуситами. Та обставина, що висока інтенсивність синтезу/розпаду колагенових структур спостерігається серед школярів, акцентує увагу лікаря на високій імовірності ремоделювання бронхів при ХБ та БА.



Висновки

1. Діагностовані зміни обміну сполучно-тканинних елементів при хронічному бронхіті й бронхіальній астмі свідчать про втягнення сполучної тканини в патологічний процес, обумовлюють особливості клінічного перебігу.

2. Глибина дисметаболических порушень при хронічних захворюваннях дихальної сис-

теми залежить від тяжкості перебігу основного захворювання та наявних супутніх вогнищ інфекції.

3. Зважаючи на високу чутливість методу визначення вмісту оксипроліну в крові, можна використовувати його як допоміжний маркер активності запального процесу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Антипкін ЮГ, Волосовець ОП, Майданник ВГ, Березенко ВС, Моїсеєнко РО, Виговська ОВ, та інші. Стан здоров'я дитячого населення – майбутнє країни (частина 1). Здоров'я ребенка. 2018;1:1-11.
2. Банадига НВ. Генетично-детерміновані механізми запалення у дітей із бронхіальною астмою. Проблеми клінічної педіатрії. 2021;4:13-20.
3. Губський ЮІ. Біологічна хімія. Київ - Тернопіль: Укрмедкнига; 2000. 507 с.
4. Морозенко ДВ, Леонтьєва ФС. Методи дослідження маркерів метаболізму сполучної тканини у сучасній клінічній та експериментальній медицині. Молодий вчений. 2016;2:168-172.
5. Чурилина АВ, Москалюк ОН. Нарушение метаболизма соединительной ткани при некоторых патологических состояниях у детей. Здоров'я ребенка. 2006.1(1):135-141.
6. Holwerda AM, van Loon LJC. The impact of collagen protein ingestion on musculoskeletal connective tissue remodeling: a narrative review. *Nutrition Reviews*. 2022 Jun;80(6): 1497–1514. doi: 10.1093/nutrit/nuab083
7. Michaudet C, Malaty J. Chronic Cough: Evaluation and Management. *Am Fam Physician*. 2017 Nov;96(9):575-580.
8. Ruffles T JC, Marchant JM, Masters IB. Outcomes of protracted bacterial bronchitis in children: A 5-year prospective cohort study. *Respirology*. 2021Mar;26(3):241-248. doi: 10.1111/resp.13950.
9. Umławska W, Lipowicz A. Growth, Nutritional Status, and Pulmonary Function in Children with Chronic Recurrent Bronchitis. *Advances in Experimental Medicine and Biology* book series. 2016 Jan;885:1-9. doi: 10.1007/5584_2015_192.
10. Wang G, Hallberg J, Um Bergström P, Janson Ch, Pershagen G, Gruziova O, et al. Assessment of chronic bronchitis and risk factors in young adults: results from BAMSE. *Eur Respir J*. 2021 Mar;57(3):2002120.

REFERENCES

1. Antypkin YU H, Volosovets OP, Maydannik VH, Berezenko VS, Moyiseyenko RO, Vyhovs'ka OV ta inshi . Stan zdorov"ya dytyachoho naselennya - maybutnye krayiny. *Zdorov'e rebenka*. 2018.1:1-11.
2. Banadyha NV. Henetychno-determinovani mekhanizmy zapalennya u ditey iz bronkhial'noyu astmoyu. *Problemy klinichnoyi pediatriyi*. 2021;4:13-20.
3. Hubskey YU I. Biolohichna khimiya. Kyiv - Ternopil': Ukrmedknyha; 2000. 507 s.
4. Morozenko DV, Leontyeva FS. Metodi doslidzhennya markeriv metabolizmu spoluchnoi tkanini u klinichnyi ta eksperimentalnyi meditsini. *Molodiy vcheniy*. 2016;2(29):168–72.
5. Churilina AV, Moskalyuk ON. Narusheniye metabolizma soyedinitel'noy tkani pri nekotorykh patologicheskikh sostoyaniyakh u detey. *Zdorov'ye rebenka*. 2006.1(1):135-141.
6. Holwerda AM, J C van Loon L. The impact of collagen protein ingestion on musculoskeletal connective tissue remodeling: a narrative review. *Nutrition Reviews*. 2022 Jun;80(6):1497–1514. doi: 10.1093/nutrit/nuab083
7. Michaudet C, Malaty J. Chronic Cough: Evaluation and Management. *Am Fam Physician*. 2017 Nov 1;96(9):575-580.
8. Ruffles T JC, M Marchant J, B Masters I. Outcomes of protracted bacterial bronchitis in children: A 5-year prospective cohort study. *Respirology*. 2021Mar;26(3):241-248. doi: 10.1111/resp.13950.
9. Umławska W, Lipowicz A. Growth, Nutritional Status, and Pulmonary Function in Children with Chronic Recurrent Bronchitis. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2016;885:1-9. doi: 10.1007/5584_2015_192.
10. Wang G, Hallberg J, Um Bergström P, Janson Ch, Pershagen G, Gruziova O, et al. Assessment of chronic bronchitis and risk factors in young adults: results from BAMSE. *European Respiratory Journal*. 2021Mar 4;57(3):2002120. doi: 10.1183/13993003.02120-2020.

Отримано 24.08.2022 р.