

**ОСОБЛИВОСТІ ОБМІНУ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ В ДІТЕЙ ІЗ
БРОНХІАЛЬНОЮ АСТМОЮ ТА РЕЦИДИВНИМ ОБСТРУКТИВНИМ
БРОНХІТОМ**

Вивчено особливості метаболізму сполучної тканини в 164 дітей віком 1–17 років, хворих на бронхіальну астму та рецидивний обструктивний бронхіт. З'ясовано, що порушення обміну сполучної тканини залежать від фази і тяжкості захворювання. Доведено наявність зв'язків між рівнями біохімічних маркерів обміну сполучної тканини та основними показниками вентиляційної функції легень.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: бронхіальна астма, рецидивний бронхіт, обмін сполучної тканини, діти.

ВСТУП. Результатами хронічного запалення в дихальних шляхах при бронхіальній астмі (БА) є характерні структурні й функціональні порушення. В останні роки дослідники активно обговорюють процес морфологічної перебудови (remodeling) бронхіального дерева [7–9]. Основою багатьох морфофункціональних патологічних реакцій органів дихання вважають зміни метаболізму сполучної тканини (СТ), що проявляються порушенням кооперації її структурних елементів [1, 7].

Основним компонентом сполучної тканини є її речовина (матрикс), що містить тканинну (позаклітинну) рідину й макромолекули полісахаридів (протеогліканів, глікопротеїнів та їх структурних компонентів – глікозаміногліканів (ГАГ), що створюють гель). Найбільшу фізіологічну значущість мають такі ГАГ, як гіалуронова кислота, хондроїтинсульфат (ХІС), кератансульфат, гепарин, гепарансульфат і дерматансульфат. ГАГ і протеоглікани, які є обов'язковими компонентами міжклітинного матриксу, відіграють важливу роль у міжклітинних взаємодіях, формуванні й підтримці форми клітин і органів, утворенні каркаса під час формування тканин. Гепарансульфати – компоненти плазматичних мембран клітин, що можуть функціонувати як рецептори й брати участь у клітинній адгезії та міжклітинних взаємодіях. Глікозаміноглікани, що сульфатуються (ГАГС), відіграють роль молекулярного сита в міжклітинному матриксі, перешкоджаючи поширенню патогенних мікроорганізмів. Протеоглікани і ГАГ специфічно взаємодіють з колагеном, еластином, фібронектином, ламініном та іншими

© В. В. Поляков, Г. С. Сенаторова, 2012.

білками міжклітинного матриксу [4, 5]. Міжклітинний матрикс сполучної тканини (МСТ), що оточує клітини, впливає на їх прикріплення, розвиток, проліферацію, організацію і метаболізм. Метаболічна активність СТ також відіграє важливу роль у реалізації бар'єрної функції легень [2, 3, 5, 6].

Метою даної роботи було вивчити особливості метаболізму сполучної тканини в дітей, хворих на бронхіальну астму та рецидивний обструктивний бронхіт.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Обстежено 164 дитини, хворих на бронхіальну астму та рецидивний обструктивний бронхіт (РОБ), віком від 1 до 17 років. Ураховуючи нозологічну форму і тяжкість захворювання, дітей було поділено на групи: пацієнти з РОБ (1-ша група, n=40), хворі на інтермітуючу БА (2-га група, n=37), персистуючу БА легкого ступеня (3-тя група, n=46), персистуючу БА середньої тяжкості або тяжку (4-та група, n=41) під час загострення захворювання (відповідно, підгрупи: 1А – n=20, 2А – n=20, 3А – n=28, 4А – n=19) та в період ремісії (відповідно, підгрупи: 1Б – n=20, 2Б – n=17, 3Б – n=18, 4Б – n=22). До групи контролю включили 13 практично здорових дітей аналогічного віку без ознак гострих і хронічних захворювань.

Особливості метаболізму СТ визначали за загальною концентрацією сульфатованих ГАГ у сироватці крові з наступним їх фракціонуванням, сумарний вміст ХІС (г/л) – за реакцією з риванолом (метод Ю. Ю. Лапса, Л. І. Слущького (1969)). Добову екскрецію оксипроліну із сечею визначали спектрофотометрично за мето-

дом А. А. Крель, Л. Н. Фурцевої (1986) з використанням як барвника парадиметиламінобензальдегіду. Метаболізм ГАГ досліджували за рівнем уронових кислот у добовій сечі за реакцією з карбазолом за методом Д. В. Косягіна (1988), функцію зовнішнього дихання (ФЗД) – за допомогою методу комп'ютерної пневмотахографії на апараті "Custo-Vit" (Німеччина). Вимірювали такі параметри: ФЖЕЛ – форсовану життєву ємність легень; ОФВ₁ – об'єм форсованого видиху за 1 с; максимальні об'ємні швидкості 25, 50 і 75 % (MEF-25, MEF-50, MEF-75). В'язкісний дихальний опір (Rfo) вимірювали методом форсованих осциляцій на пневмотахографі "Custo-Vit" (Німеччина) з визначенням в'язкісного дихального опору під час вдиху (Rfo ins) та видиху (Rfo exp).

Статистичний аналіз даних проводили за допомогою статистичних пакетів "EXCELL FOR WINDOWS" і "STATISTICA 7.0. FOR WINDOWS".

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Під час аналізу біохімічних показників МСТ зафіксовано зниження рівнів загальних ГАГ у дітей усіх груп (табл. 1). Найбільш суттєве зниження зареєстровано щодо фракцій Ф2 і Ф3, які представлені переважно хондроїтин-4-сульфатами (Ф2) та гепарансульфатами (Ф3) у легеневій тканині. Дефіцит хондроїтин-4-сульфату, який є компонентом судинної стінки, і гепарансульфату (основного компонента судинного глікокалікса) відображає функціональні та структурні пошкодження ендотелію.

Більшість функцій ендотелію реалізується завдяки його взаємодії з макромолекулами МСТ [2, 3, 8, 9]. ГАГ, що синтезуються ендоте-

лієм, входять до складу глікокалікса ендотелію та широко представлені в базальній мембрані судинної стінки [2, 5, 8]. Під час загострення на тлі вентиляційних порушень і альвеолярної гіпоксії ендотеліальна дисфункція та дезорганізація МСТ є патогномонічними в підтримці патологічного процесу дихальних шляхів. При оцінюванні рівнів біохімічних маркерів обміну СТ, таких, як рівні загального ХІС у крові та оксипроліну й уронових кислот у сечі, було відзначено відхилення від нормативних показників. У дітей усіх підгруп зареєстровано вірогідне підвищення рівнів ХІС у крові, найсуттєвіше (до 0,17 г/л) у пацієнтів з тяжким і середньої тяжкості перебігом БА, та зростання концентрації метаболітів ГАГ у сечі за рівнем уронових кислот. Ці дані відображають, з одного боку, що дисфункція МСТ супроводжується дезорганізацією строми легень, до основи якої входять ХІС. З іншого боку, логічно припустити, що найбільш виражена дисфункція МСТ характерна для тяжкого перебігу БА з явною дезорганізацією строми легень. Найменший рівень дезорганізації МСТ відзначено в дітей 2А підгрупи (легка інтермітуюча БА). У пацієнтів цієї підгрупи переважно знижувались рівні Ф3 (гепарансульфати) – без реакції строми легень.

При проведенні кореляційного аналізу між біохімічними маркерами обміну СТ і показниками ФЗД відзначено такі закономірності (табл. 2).

У дітей із РОБ під час загострення зареєстровано сильні й середньої сили прямі кореляції між основними показниками ФЗД і рівнем маркера дезорганізації колагенових

Таблиця 1 – Статистичні характеристики концентрації показників обміну сполучної тканини в сироватці крові та сечі дітей з обструктивними захворюваннями легень під час загострення і групи контролю (Me(Lq;Uq))

Показник	Діти з обструктивними захворюваннями легень під час загострення				Група контролю
	1А підгрупа	2А підгрупа	3А підгрупа	4А підгрупа	
<i>Сироватка крові</i>					
ХІС, г/л	0,12* (0,07;0,13)	0,09* (0,07;0,15)	0,11* (0,08;0,13)	0,17* (0,14;0,20)	0,05 (0,41;0,75)
ГАГ, од.	9,90* (9,50;10,40)	9,75* (7,75;10,60)	8,70* (8,05;9,35)	9,90* (9,40;10,80)	12,70 (12,60;12,90)
Ф1, од.	6,25* (6,20;6,80)	6,20 (5,25;6,75)	5,80 (5,35;6,50)	6,80* (6,50;7,40)	5,90 (5,60;6,10)
Ф2, од.	2,20* (1,70;2,50)	1,90* (1,30;2,50)	1,65* (1,35;1,90)	1,40* (1,20;1,95)	3,80 (3,70;4,00)
Ф3, од.	1,30* (1,10;1,50)	1,35* (1,20;1,50)	1,15* (0,90;1,45)	1,40* (1,40;2,00)	3,00 (2,60;3,15)
<i>Сеча</i>					
Оксипролін, мг/добу	52,0* (44,0;56,0)	58,0* (50,0;88,0)	49,0* (46,0;55,0)	49,0* (46,0;55,0)	23,0 (18,0;24,0)
Уронові кислоти, мг/мл	5,80* (4,70;6,70)	5,10* (4,50;6,50)	5,45* (4,70;6,60)	6,00* (5,60;6,40)	3,90 (3,60;4,60)

Примітка. Тут і в таблиці 4: Me – медіана, Lq – нижній кuartіль, Uq – верхній кuartіль.

Таблиця 2 – Матриця інтеркореляцій показників ФЗД та обміну сполучної тканини в дітей із рецидивним обструктивним бронхітом під час загострення

Оксипролін у сечі	ФЗД	Уронові кислоти
+0,26	ОФВ ₁	-0,6*
+0,50*	MEF-75	-0,5*
+0,90*	MEF-50	-0,46*
+0,564*	MEF-25	-0,56*

Примітка. Тут і в таблицях 3 і 5: * – $p < 0,05$.

волокон (оксипролін у сечі). Також визначено середньої сили зворотні кореляції між показниками ФЗД і рівнем маркера дезорганізації МСТ (уронові кислоти в сечі). Вочевидь, у хворих цієї підгрупи дезорганізація МСТ, у вигляді підвищеної екскреції уронових кислот із сечею, впливає на бронхіальну прохідність шляхом участі у формуванні запального набряку, який відіграє провідну роль у генезі обструктивного синдрому в дітей цієї вікової групи. У пацієнтів 2А підгрупи (легка інтермітуюча астма) кореляційна структура зберігається в тих самих пропорціях, що й у 1А підгрупі, однак з'являються нові прямі зв'язки між рівнем хондроїтин-6-сульфатів (Ф1) і прохідністю проксимальних відділів трахеобронхіального дерева (MEF-75, $r=+0,48$; MEF-50, $r=+0,546$), що, можливо, пов'язано з початковим етапом дезорганізації строми легень.

У пацієнтів з персистуючою БА кількість значущих кореляцій між показниками ФЗД та обміну СТ збільшується.

З'являються негативні кореляційні зв'язки між маркерами дезорганізації МСТ і колагену та показниками в'язкісного дихального опору й ЖЄЛ (табл. 3). Визначено прямий кореляційний зв'язок між рівнями уронових кислот у сечі та середнього тиску в легеневій артерії (РЛА). Такі зміни кореляційної структури вказують на те, що в пацієнтів із персистуючою БА в період загострення, крім дисфункції МСТ, яка пов'язана з порушенням бронхіальної прохідності, приєднуються порушення еластичних властивостей легень, що, очевидно, можна пояснити дезорганізацією колагенових структур (середньої сили зворотні кореляційні зв'язки між рівнем оксипроліну в сечі й показниками ФЗД). У хворих 4А підгрупи прямий кореляційний зв'язок між рівнями уронових кислот у сечі й РЛА ($r=+0,651$; $p < 0,05$) підкреслює роль

дисфункції МСТ у формуванні ендотеліальної дисфункції і транзиторної легеневої гіпертензії у хворих на БА з тяжким перебігом.

Під час ремісії відзначено тенденцію до нормалізації рівнів показників обміну МСТ у дітей 1Б, 2Б і 3Б підгруп (табл. 4), хоча концентрація загальних ГАГ у крові залишається вірогідно нижчою порівняно з нормативами. У пацієнтів цих підгруп нормалізуються рівні ХІС у крові, мають тенденцію до зменшення, однак залишаються достовірно високими концентрації оксипроліну й уронових кислот у сечі, зберігаються статистично значуще низькими рівні Ф2, Ф3. Зазначені зміни, вочевидь, відображають збереження дисфункції ендотелію під час ремісії. У хворих на тяжку й середньої тяжкості БА (4Б підгрупа) у період ремісії зберігаються суттєві біохімічні ознаки дезорганізації МСТ, що проявляються вірогідним підвищенням рівнів ХІС, Ф1, Ф3, оксипроліну й уронових кислот. Це доводить, що під час ремісії у хворих з тяжким перебігом БА не відбувається відновлення морфофункціонального стану СТ.

Під час оцінювання кореляцій у пацієнтів із РОБ у період ремісії відзначено формування нових зв'язків між показниками ФЗД і маркерами обміну МСТ (табл. 5).

Це доводить наявність тісного зв'язку між показниками метаболізму МСТ і станом бронхіальної прохідності. У кореляційній структурі хворих на інтермітуючу БА (2Б підгрупа) під час ремісії зафіксовано значну кількість рогідних інтеркореляцій між рівнями ГАГ, уронових кислот і показниками ФЗД (ГАГ-Rfo exp $r=-0,65$; ГАГ-ЖЄЛ $r=-0,53$; ГАГ-ОФВ₁ $r=-0,40$; ГАГ-MEF-75 $r=-0,54$; ГАГ-MEF-50 $r=-0,41$; ГАГ-MEF-25 $r=-0,42$; ГАГ-MEF-75 $r=-0,54$; уронові кислоти-Rfo $r=+0,71$; уронові кислоти-Rfo exp $r=+0,81$), ураховуючи, що під час ремісії для хворих на

Таблиця 3 – Матриця інтеркореляцій показників ФЗД та обміну сполучної тканини в дітей із персистуючою бронхіальною астмою під час загострення

Оксипролін у сечі	ФЗД	Уронові кислоти
-0,467*	Rfo заг	-0,32
-0,39*	Rfo exp	-0,346*
-0,59*	Rfo ins	-0,17
-0,59*	ЖЄЛ	+0,2

Таблиця 4 – Статистичні характеристики концентрації показників обміну сполучної тканини в сироватці крові та сечі дітей з обструктивними захворюваннями легень під час ремісії (Me(Lq;Uq))

Показник	Діти з обструктивними захворюваннями легень під час ремісії				Група контролю
	1Б підгрупа	2Б підгрупа	3Б підгрупа	4Б підгрупа	
<i>Сироватка крові</i>					
ХІС, г/л	0,07 (0,06;0,09)	0,08 (0,07;0,09)	0,07 (0,04;0,10)	0,11* (0,07;0,12)	0,05 (0,41;0,75)
ГАГ, од.	8,90* (8,40; 9,50)	9,80* (8,10;10,40)	8,85* (7,50;9,30)	10,00* (9,50;10,30)	12,70 (12,60;12,90)
Ф1, од.	5,50 (5,20;6,00)	5,70 (5,30;7,30)	5,85 (5,00;6,20)	6,20* (6,00;6,80)	5,90 (5,60;6,10)
Ф2, од.	2,10* (1,30;2,20)	1,60* (1,30;2,50)	1,95* (1,20;2,20)	2,10* (2,00;2,30)	3,80 (3,70;4,00)
Ф3, од.	1,40* (1,30;1,70)	1,20* (1,10;1,40)	1,40* (1,30;1,60)	1,40* (1,10;1,60)	3,00 (2,60;3,15)
<i>Сеча</i>					
Оксипролін, мг/добу	42,0* (30,5;47,0)	47,50* (45,0;52,5)	42,0* (36,0;60,0)	62,0* (58,0;69,0)	23,0 (18,0;24,0)
Уронові кислоти, мг/мл	5,5* (4,8;6,4)	4,9 (3,2;5,8)	4,8 (2,7;5,3)	5,8* (4,5;6,1)	3,90 (3,60;4,60)

Таблиця 5 – Матриця інтеркореляцій показників ФЗД та обміну сполучної тканини в дітей із рецидивним бронхітом під час ремісії

Уронові кислоти	ФЗД	ХІС
+0,6*	MEF-75	+0,54*
-0,542*	MEF-50	-0,542*
-0,46*	MEF-25	-0,41*

інтермітуючу БА характерне помірне збільшення в'язкісного дихального опору на тлі нормативних швидкісних показників бронхіальної прохідності. Можливо, помірна дезорганізація МСТ під час ремісії призводить до збереження підвищеного бронхіального опору, що є одним з елементів гіперреактивності бронхів.

ВИСНОВКИ. 1. У хворих на рецидивний обструктивний бронхіт і бронхіальну астму спостерігаються порушення обміну сполучної тканини залежно від фази і тяжкості захворювання.

2. У фазу загострення в дітей усіх підгруп відзначено односпрямовані зміни у вигляді зниження рівнів ГАГ і його фракцій та підвищення концентрацій ХІС у крові, оксипроліну й уронових кислот у сечі.

3. Під час ремісії біохімічні показники обміну сполучної тканини у хворих змінювалися різ-

носпрямовано. Відзначено підвищення рівня загальних ГАГ у крові, нормалізацію рівнів ХІС у хворих на рецидивний обструктивний бронхіт, інтермітуючу астму та персистуючу астму легкого ступеня і стійке зниження концентрації гепарансульфатів (Ф3) у пацієнтів усіх груп.

4. У дітей із тяжким перебігом персистуючої бронхіальної астми в період ремісії зберігається підвищення рівнів ХІС у крові, оксипроліну й уронових кислот у сечі порівняно з пацієнтами інших підгруп.

5. Доведено наявність зв'язків між рівнями біохімічних маркерів обміну сполучної тканини та основними показниками вентиляційної функції легень у хворих на бронхіальну астму і рецидивний обструктивний бронхіт.

6. Дисфункція обміну сполучної тканини, яку було визначено, можливо, є одним із механізмів формування як вентиляційних порушень, так і процесів ремоделювання дихальних шляхів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аллергические болезни у детей / под ред. М. Я. Студеникина, И. И. Балаболкина. – М. : Медицина, 1998. – 348 с.
2. Гоніський Я. І. Біохімія людини / Я. І. Гоніський, Т. П. Максимчук. – Тернопіль, 2001. – 735 с.

3. Грищенко О. В. Роль матрикса соединительной ткани в обеспечении функциональной активности эндотелия у беременных / О. В. Грищенко, А. В. Сторчак // Репродуктивная гинекология. – 2011. – № 1. – С. 36–41.

4. Патологическая физиология : учебник для студентов мед. вузов / [Н. Н. Зайко, Ю. В. Быць, А. В. Атаман и др.]. – К. : Логос, 1996. – 647 с.

5. Серов В. В. Соединительная ткань: функциональная морфология и общая патология / В. В. Серов, А. Б. Шехтер. – М. : Медицина, 1981. – 312 с.

6. Слуцкий Л. И. Биохимия нормальной и патологически измененной соединительной ткани / Л. И. Слуцкий. – М. : Медицина, 1969. – 375 с.

7. Федосеев Г. Б. Бронхиальная астма / Г. Б. Фе-

досеев, В. И. Трофимов. – СПб. : Нордмедиздат, 2006. – С. 32–33.

8. Expression of connective tissue growth factor in asthmatic airway smooth muscle cells / J. K. Burgess, P. R. A. Johnson, Qi Ge [et al.] // American journal of respiratory and critical care medicine. – 2003. – **167**. – P. 71–77.

9. Siegel G. Connective tissue: more than just a matrix for cells. Comprehensive human physiology (Greger R, Windhorst U, eds.) / G. Siegel. – Berlin–Heidelberg : Springer-Verlag, 1996. – P. 173–224.

В. В. Поляков, А. С. Сенаторова

ХАРЬКОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

ОСОБЕННОСТИ ОБМЕНА СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И РЕЦИДИВИРУЮЩИМ ОБСТРУКТИВНЫМ БРОНХИТОМ

Резюме

Изучены особенности метаболизма соединительной ткани у 164 детей в возрасте 1–17 лет с бронхиальной астмой и рецидивирующим обструктивным бронхитом. Выяснено, что нарушения обмена соединительной ткани зависят от фазы и тяжести заболевания. Доказано наличие связей между уровнями биохимических маркеров обмена соединительной ткани и основными показателями вентиляционной функции легких.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: бронхиальная астма, рецидивирующий бронхит, обмен соединительной ткани, дети.

V. V. Polyakov, H. S. Senatorova

KHARKIV NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

THE FEATURES OF CONNECTIVE TISSUE METABOLISM IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA AND RECIDIVATING OBSTRUCTIVE BRONCHITIS

Summary

The features of connective tissue metabolism in 164 children at the age of 1–17 years with bronchial asthma and recidivating obstructive bronchitis were determined. It was found out that disorders of connective tissue metabolism depend on a period and severity of a disease. The presence of correlations between the levels of biochemical markers of connective tissue metabolism and basic lung ventilation function parameters were proved.

KEY WORDS: bronchial asthma, recidivating obstructive bronchitis, connective tissue metabolism, children.

Отримано 19.04.12

Адреса для листування: В. В. Поляков, Харківський національний медичний університет, вул. Муранова, 5, Харків, 61093, Україна, e-mail: doc.polyakov@yahoo.com