

**ВМІСТ ГІДРОКСИПРОЛІНУ ТА ЙОГО ФРАКЦІЙ В КРОВІ ХВОРИХ
НА РІЗНІ ФОРМИ ЕПІГЛОТИТУ**¹КНП «Міська клінічна лікарня № 30» ХМР (м. Харків)²Харківська медична академія післядипломної освіти (м. Харків)

davydenko5vika@gmail.com

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Робота виконана в рамках НДР кафедри отоларингології та дитячої отоларингології Харківської академії післядипломної освіти «Удосконалення методів діагностики та лікування хворих на хронічну запальну ЛОР-патологію з використанням фізичних методів» (№ державної реєстрації 0115U000144).

Вступ. У вітчизняній літературі деякі автори гострий епіглотит (ГЕ) розглядають як форму флегмонозного ларингіту [1,2], інші – як форму набряково-катарального ларингіту з переважним ураженням надгортанника [3-5]. Однак, всі вважають, що ГЕ є причиною обструкції гортані за рахунок звуження дихальних шляхів внаслідок запального набряку слизової оболонки надгортанника і черпало-надгортанних складок [1-5]. ГЕ вражає запальним набряком надгортанник, а також голосові складки, гортанні шлуночки, черпало-подібні хрящі, де знаходиться багато не тільки слизової оболонки, а й хрящової тканини [4-6]. Надгортанник є рухомих еластичним хрящем, який містить колаген, глікозаміноглікани, глікопротеїни, еластин. Хрящова тканина – це різновид сполучної тканини, основними компонентами якої є хондроцити та позаклітинний матрикс, що складається з волокон та основної речовини. Одним з основних видів волокон хрящової тканини є фібрилярний білок колаген – головний компонент екстрацелюлярного матриксу, який продукується фібробластами з вільних амінокислотних залишків. Однак гідроксипролін і гідроксилізин з'являються після включення проліну і лізину в поліпептидний ланцюг за участю ферментів проліл- і лізилгідроксилази та аскорбінової кислоти в якості кофактора. Розпад колагену здійснюється за умов дії специфічного фермента – колагенази, активність якого залежить від росту, розвитку організму та наявності патологічних станів та захворювань. Епіглотит може супроводжуватися структурно-метаболическими розладами хрящової тканини. Найважливішим показником метаболізму колагену є вміст гідроксипроліну та його фракцій в крові та сечі [7,8].

Хоча патогенез ГЕ докладно вивчався раніше, досі не зрозумілим залишається визначення структурно-метаболических порушень в сполучній тканині як основній мішені при виникненні запалення надгортаннику. Залишається відкритим питання, чому гостра вірусна та бактеріальна інфекція у одних хворих спричиняє гострий фарингіт або ангіну, а у інших – гострий ларингіт або абсцес надгортанника? Можна припустити, що це наслідок особливостей метаболізму у сполучної тканини цього хворого, а саме синтез клітинами білків, зокрема колагену, гетерополісахаридів, особливості амінокислотного складу та інші. У доступній сучасній науковій літературі нам не зустрічалися дослідження стосовно структурно-метабо-

лічного стану сполучної тканини у хворих на гострий епіглотит у дорослих, що зумовлює актуальність цієї роботи.

Мета дослідження – дослідити вміст метаболітів сполучної тканини, зокрема загального гідроксипроліну та його фракцій в сироватці крові хворих на різні форми епіглотиту в динаміці захворювання.

Об'єкт і методи дослідження. Було визначено вміст гідроксипроліну та його фракцій в крові 86 хворих на епіглотит віком від 20 до 81 років, які перебували на стаціонарному лікуванні в МКЛ № 30 міста Харкова (клінічна база ЛОР-кафедри ХМАПО). Серед них було 51 (59%) чоловік і 35 (41%) жінок. У 59 пацієнтів (69%) виявлено інфільтративну форму ГЕ, у 27 (31%) діагностовано абсцес надгортанника. Хворих було поділено на 2 групи: з інфільтративною формою гострого епіглотиту (1 група) та абсцедуючою формою (2 група). Ми вважаємо таку класифікацію зручною для лікаря-клініциста. Контрольну групу склали 20 здорових осіб віком 22-45 років.

При надходженні хворого з ГЕ на стаціонарне лікування проводився збір скарг хворого і ЛОР-огляд. За нашими даними, при інфільтративній формі ГЕ в клінічній картині переважали загальна слабкість, помірний біль у горлі, дисфагія, тоді як при абсцедуючій формі – сильний біль в горлі з відчуттям «кома» і задухи, а також утруднення дихання переважно за інспіраторним типом (ці ознаки є патогномонічними для початкової диференційної діагностики форм захворювання).

Хочемо зауважити, що при проведенні непрямой ларингоскопії потрібно звертати увагу на особливості анатомічної будови надгортанника. Якщо пелюстка надгортанника більше середнього розміру і має край, що різко закинтий, огляд гортані утруднений навіть в нормі, то це прогностично несприятлива ознака щодо розвитку дихальних порушень. В наших спостереженнях таку особливість мали 7 хворих 1-ї групи і 5 хворих 2-ї групи. Враховуючи, що при абсцедуючій формі ГЕ потрібне негайне оперативне втручання, для запобігання виникненню ускладнень, що можуть привести навіть до летального випадку, дуже важливим є диференціація між формами ГЕ, а також виявлення переходу інфільтративної форми в абсцедуючу.

Забір крові у пацієнтів здійснювали вранці натще-серце. У групах дослідження забір крові проводився у гострий період захворювання (під час госпіталізації) та через 30 діб після початку хвороби.

Біохімічні дослідження сироватки крові проводили в акредитованому відділі лабораторної діагностики і імунології «Інституту патології хребта і суглобів ім. проф. М.І. Ситенка», атестат акредитації 100-0623/2001 від 20.06.2001. Сироватку крові отри-

Фракційний склад метаболітів сполучної тканини у сироватці крові хворих на абсцедуючу та інфільтративну форми епіглотиту (M±m)

Показник	Контрольна група (n=20)	Період	Абсцедуюча форма (n=27)	Інфільтративна форма (n=59)
Загальний гідроксипролін, мкмоль/л	17,84±1,29	гострий період	23,57±2,29*	20,76±1,71
		через 30 діб	22,82±0,83*	20,30±0,68#
Зв'язаний гідроксипролін, мкмоль/л	8,63±0,49	гострий період	10,83±0,71*	10,75±0,94*
		через 30 діб	11,67±0,84*	9,54±1,05
Вільний гідроксипролін, мкмоль/л	9,21±0,51	гострий період	12,74±0,68*	10,01±1,29
		через 30 діб	11,15±0,89*	10,76±1,22

Примітки: * – p<0,05 відносно контролю; # – p<0,05 відносно до абсцедуючої форми.

мували згідно зі стандартним загальноприйнятим уніфікованим методом.

Гідроксипролін визначався реакцією окислювальної поліконденсації з пара-диметилбензальдегідом в присутності окислювача хлораміну. Фракціонування проводилось шляхом порівняльного дослідження біоматеріалу до кислотного гідролізу та після нього [8].

Аналіз і обробку статистичних даних клінічних досліджень проводили на персональному комп'ютері з використанням пакета прикладних програм STATISTICA 6.0 і MS Excel XP.

Проведені дослідження відповідають морально-етичним принципам Гельсінської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1997 р.), положенням ВООЗ, відповідним законодавству України.

Результати досліджень та їх обговорення. Вміст загального гідроксипроліну та його фракцій в крові хворих на різні форми епіглотиту в динаміці захворювання відображено в таблиці.

У крові хворих на інфільтративну форму епіглотиту на початок хвороби спостерігається підвищення вмісту зв'язаного гідроксипроліну – на 24,68% та мала місце тенденція до підвищення вільного та загального гідроксипроліну – на 9,77% та 16,36%. Вміст вільного гідроксипроліну в крові хворих не змінювався в динаміці захворювання. Через 30 діб вміст фракцій гідроксипроліна не відрізнялися від нормальних значень, але вміст загального гідроксипроліна в крові був нижче на 11,04% у порівнянні з абсцедуючою формою.

У хворих на абсцедуючу форму епіглотиту спостерігається підвищення загального гідроксипроліну на 32,17% у гострий період захворювання та на 27,91% — через 30 діб після початку захворювання. Характерним було підвищення вмісту зв'язаного гідроксипроліну — для гострого періоду на 25,49% та на 35,2% через 30 діб. Вільний гідроксипролін також підвищувався як в гострий період, так і через 30 діб – на 38,3% та 20% відповідно.

Отримані результати свідчать про те, що GE може супроводжуватися структурно-метаболічними розладами хрящової тканини, основним компонентом якої є колаген. Гідроксипролін присутній у великій кількості у складі всіх типів колагену, тому одним з основних показників метаболізму колагену є вміст у крові саме цієї амінокислоти. Вона необхідна для синтезу колагену за участю вітаміну С та забезпе-

чення його стабільності. Це дає можливість розглядати її вміст в крові та сечі як маркера, що відображує катаболізм цього білка, а гіпергідроксипролінемія – маркер катаболізму колагену [8]. Відомо, що гідроксипролін має дві фракції: зв'язану з білками, пептидами і вільну. Тому вивчення вмісту загального гідроксипроліну та його фракцій є необхідним для оцінки глибини порушень метаболізму основного білка сполучної тканини — колагену, тяжкості патологічного процесу та спостереженням за динамікою

процесу. Вільну фракцію гідроксипроліна рахують як маркер деструкції, білкову – як маркер репарації, а загальний – як маркер активності метаболізму колагену в цілому [8].

Звертає на себе увагу те, що при інфільтративній формі GE в крові хворих підвищується тільки зв'язана фракція гідроксипроліну. Це дозволяє стверджувати, що спостерігається переважання процесів катаболізму над процесами анаболізму білків сполучної тканини в цілому та швидке включення процесів репарації.

Вміст загального гідроксипроліну в крові пацієнтів з різними клінічними формами епіглотиту статистично відрізнявся через 30 діб після початку захворювання. Це може бути пов'язано з тим, що майже всі хворі з GE на початку захворювання отримували глюкокортикоїди, а пацієнти з набряком або стенозом гортані — тривало. Відомо, що синтез колагену стимулюють статеві гормони, інсулін, СТГ, тиреоїдні гормони, аскорбінова кислота. А глюкокортикоїди гальмують шляхом зниження рівня мРНК проколагену та інгібування активності проліл- та лізілгідроксилази, сам колаген та N-пропептиди після свого відщеплення.

Отже метаболізм колагену при гострому епіглотиті має свої особливості та відрізняється від обміну цього білка у здорової людини.

Підвищення вмісту вільного та зв'язаного гідроксипроліну в крові хворих на абсцедуючу форму епіглотиту дає уявлення про наявність деструктивних процесів у сполучній тканині, а саме у хрящовій. При чому процес регенерації надгортанника не закінчується навіть після клінічного одужання пацієнтів протягом місяця. Можливо це пояснюється глибоким деструктивним процесом у надгортаннику при абсцесі, особливостями метаболізму основних речовин в хрящах через морфологічну структуру останнього і незначне кровопостачання (не мають судин). А також тим, що синтез та дозрівання колагену – це складний багатоступінний процес, який починається в клітині, а завершується в міжклітинному матриксі. Колаген відносять до повільно регенеруючих білків, процес триває тижні та місяці.

Отже, можна зробити **висновки:**

1. Вміст гідроксипроліну та його фракцій у сироватці крові пацієнтів з різними формами епіглотиту дозволяє їх використовувати як маркери метаболізму колагену в хрящовій тканині.

2. У хворих з інфільтративною формою в гострий період визначається підвищення вмісту тільки зв'язаного гідроксипроліну, що свідчить про незначну активність процесів катаболізму сполучної тканини в цілому та швидкого включення процесів репарації.

3. Аналіз фракційного складу метаболітів сполучної тканини у сироватці крові хворих на абсцедуючу форму епіглотиту показав підвищення загального гідроксипроліну та його фракцій, що свідчить про наявність запалення та деструктивних процесів у сполучній тканині, а саме розпад колагену у хрящовій тканині.

4. Кількісне визначення вмісту гідроксипроліну та його фракцій у хворих на епіглотит є необхідними для проведення діагностики, диференційної діагностики між вивченими клінічними формами.

5. Усім хворим на гострий епіглотит потрібно з обережністю призначати глюкокортикоїди, так як ці препарати гальмують синтез колагену шляхом інгібування активності проліл- і лізілгідроксилази, порушують стабільність колагену, таким чином впливають на репаративні процеси в надгортаннику.

6. Проведені дослідження вмісту метаболітів сполучної тканини в крові хворих на гострий епіглотит дають підставу для використання в терапії цього захворювання аскорбінової кислоти як основного компонента, який створює умови в організмі для синтезу колагену.

Перспективи подальших досліджень. Перспективою подальших досліджень є вивчення вмісту глікозаміногліканів в сироватці крові хворих на інфільтративну та абсцедуючу форми епіглотиту в динаміці захворювання з метою вдосконалення та підвищення ефективності лікувальних заходів.

Література

1. Savenkova M, Balyasinskaya G, Bychkov V, Voronyuk G, Korobko L, Anin A. Ostryy epiglottit u detey (etiopatogenez, diagnostika, lecheniye). *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2008;7(5):91-7. [in Russian].
2. Zhilina AL. Ostryy epiglottit u detey [avtoreferat]. M.: 2006. 24 s. [in Russian].
3. Lekomtseva OI, Britkova TA, Kravtsova NA, Pchelina EV, Ivanov IV. Ostryy epiglottit u mal'chika 3 let (klinicheskoye nablyudeniye). *Detskie infektsii*. 2016;3:69-70. [in Russian].
4. Mayo-Smith MF, Spinale JW, Donskey C, Yukawa M, Li RH, Schiffman FJ. Acute Epiglottitis* An 18-Year Experience in Rhode Island. *Chest*. 1995;108:1640-7.
5. Navaratnam AV, Matthew E Smith ME, Majeed A, McFerran DJ. Adult supraglottitis: a potential airway emergency that can present in primary care. *Br J Gen Pract*. 2015 Feb;65(631):99-100.
6. Lichtor J, Lance, Maricarmen Roche Rodriguez, Nicole L. Aaronson, Todd Spock, Goodman T. Rob, Chir MBB, et al. Baum Epiglottitis It Hasn't Gone Away. *Anesthesiology*. 2016;124:1404-7.
7. Tibballs J, Watson T. Symptoms and signs differentiating croup and epiglottitis. *J Paediatr Child Health*. 2011;47:77-82.
8. Sharaev PN, Sahabutdinova EP, Lekomtseva OI. Opredeleniye svobodnogo i peptido-svyasanogo hidroksiprolina v syvorotke krovi. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2009;1:7-9. [in Russian].

ВМІСТ ГІДРОКСИПРОЛІНУ ТА ЙОГО ФРАКЦІЙ В КРОВІ ХВОРИХ НА РІЗНІ ФОРМИ ЕПІГЛОТИТУ

Давиденко В. Л., Почуєва Т. В., Головко Н. А.

Резюме. У статті представлено результати дослідження вмісту загального гідроксипроліну та його фракцій, а саме вільного та зв'язаного у сироватці крові пацієнтів з інфільтративною та абсцедуючою формами епіглотиту. Проаналізовано зміни досліджуваних показників в динаміці захворювання: в гострий період та через 30 діб після виникнення клінічних симптомів. У хворих з інфільтративною формою в гострий період визначається підвищення вмісту тільки зв'язаного гідроксипроліну, що свідчить про незначну активність процесів катаболізму колагену в цілому та швидкого включення процесів репарації. Аналіз фракційного складу метаболітів сполучної тканини у сироватці крові хворих з абсцесом надгортаннику показав підвищення вільного, зв'язаного та загального гідроксипроліну, що свідчить про наявність запальних та деструктивних процесів у сполучній тканині, а саме розпад колагену у хрящовій тканині в гострий період захворювання. Кількісне визначення вмісту гідроксипроліну та його фракцій у хворих на епіглотит є необхідними для проведення диференційної діагностики між вивченими клінічними формами.

Ключові слова: епіглотит, інфільтративна форма, абсцедуюча форма, гідроксипролін, фракції гідроксипроліну.

СОДЕРЖАНИЕ ГИДРОКСИПРОЛИНА И ЕГО ФРАКЦИЙ В КРОВИ БОЛЬНЫХ С РАЗНЫМИ ФОРМАМИ ЭПИГЛОТТИТА

Давиденко В. Л., Почуєва Т. В., Головко Н. А.

Резюме. В статье представлены результаты исследования содержания общего гидроксипролина и его фракций, а именно свободного и связанного в сыворотке крови пациентов с инфильтративной и абсцедирующей формами эпиглоттита. Проанализированы изменения исследуемых показателей в динамике заболевания: в острый период и через 30 суток после возникновения клинических симптомов. У больных с инфильтративной формой в острый период повышается содержание только связанного гидроксипролина, что свидетельствует о незначительной активности процессов катаболизма коллагена в целом и быстрое включение процессов репарации. Анализ фракционного состава метаболитов соединительной ткани в сыворотке крови больных с абсцессом надгортанника показал повышение свободного, связанного и общего гидроксипролина, что свидетельствует о развитии воспалительных и деструктивных процессов в соединительной ткани, а именно распад коллагена в хрящевой ткани в острый период заболевания. Количественное определение содержания гидроксипролина и его фракций у больных с эпиглоттитом необходимо для проведения дифференциальной диагностики между изученными клиническими формами.

Ключевые слова: эпиглоттит, инфильтративная форма, абсцедирующая форма, гидроксипролин, фракции гидроксипролина.

CONTENT OF HYDROXYPROLINE AND ITS FRAGMENTS IN BLOOD AT DIFFERENT FORMS OF EPIGLOTTITIS

Davidenko V. L., Pochueva T. V., Golovko N. A.

Abstract. The article gives a detailed analysis of the research results of a total hydroxyproline content and its fractions in blood serum of 86 patients with different forms of epiglottitis aged 20 to 81, receiving hospital treatment.

Object and methods of investigation. The patients were divided into 2 groups: infiltrative form of acute epiglottitis and abscess form. The control group consisted of 20 healthy people aged 22 to 45. The content of hydroxyproline was determined by the reaction of oxidative polycondensation with para-dimethylbenzaldehyde. The fractionation was carried out by comparative study of biomaterial to acid hydrolysis.

Results and discussion. The changes of the studied parameters in the dynamics of the disease are analyzed: in the acute period and 30 days after the onset of clinical symptoms. In patients with infiltrative form in the acute period, the increase of the content of bound hydroxyproline is determined. This indicates generally the insignificant activity of the catabolism processes of collagen and the rapid incorporation of the restoration processes. In patients with an abscess form of epiglottitis, an increase in total hydroxyproline is observed by 32.2% in the acute period of the disease and by 27.9% in 30 days after the onset of the disease. It was characterized by increased in the content of bound hydroxyproline – for an acute period by 25.5% and 35.2% in 30 days. Free hydroxyproline also increased in the acute period, and in 30 days – by 38.3% and 20% respectively.

Conclusions. Analysis of the fractional composition of connective tissue metabolites in serum of patients with abscess of epiglottitis showed an increase in free, bound and total hydroxyproline, indicating the presence of inflammatory and destructive processes in the connective tissue, which was the collagen degeneration in cartilaginous tissue during the acute period of the disease. Quantitative determination of hydroxyproline content and its fractions in the blood of patients with epiglottitis in the dynamics of the disease is necessary for differential diagnosis, improvement and effectiveness of therapeutic tools and measures.

Key words: epiglottitis, infiltrative form, abscess form, hydroxyproline, hydroxyproline fraction.

Рецензент – проф. Безшапочний С. Б.
Стаття надійшла 23.08.2018 року

DOI 10.29254/2077-4214-2018-3-1-145-108-112

УДК 616.127-005.4-056.257-078:[577.175.72:577.112].088.6:577.121

Іванова К. В.

СИРОВАТКОВИЙ РІВЕНЬ ФАКТОРУ РОСТУ ФІБРОБЛАСТІВ 21 ТА СИНДРОМ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ З ОЖИРІННЯМ

Харківський національний медичний університет (м. Харків)

dr.kvivanova@gmail.com

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Дослідження виконано в контексті науково-дослідної роботи кафедри загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб ХНМУ «Клініко-генетичні, біохімічні і імунні характеристики захворювань внутрішніх органів у хворих з дегенеративними та дисметаболічними артропатіями і шляхи їх медикаментозної корекції», № державної реєстрації: 0116U004987.

Вступ. Серцево-судинні захворювання є основною причиною інвалідизації та передчасної смертності в усьому світі, що обумовлює необхідність детального вивчення факторів ризику кардіоваскулярних розладів. Відомо, що надлишкова маса тіла та ожиріння є найважливішими факторами, що знижують чутливість тканин до інсуліну. Більшою мірою це стосується метаболічно активної форми – вісцерального ожиріння. Вісцеральна жирова тканина (ВЖТ), на відміну від підшкірно-жирової клітковини (ПЖТ), має особливі морфо-функціональні властивості, які визначають її високу чутливість до ліполітичної дії катехоламінів і низьку – до антиліполітичної дії інсуліну, що і призводить до розвитку інсулінорезистентності та вторинної гіперінсулінемії (ГІ). Згідно сучасним уявленням, ВЖТ є місцем синтезу багатьох адіпоцитокінів, серед яких розглядають фактор росту

фібробластів 21 (ФРФ21) - гормоноподібний цитокін, визнаний потужним метаболічним регулятором. Крім зниження рівня глюкози [1] і здатності покращувати чутливість до інсуліну [2], первинна фізіологічна роль ФРФ21 пов'язана з метаболічними адаптаціями до голодування [3] і кетогенних дієт. Окрім того він приймає участь у глюконеогенезі, кетогенезі і окисленні жирних кислот. Інші функції з ФРФ21 пов'язані з ліпідним обміном в жировій тканині [4].

Клітинна чутливість до ФРФ21 визначається наявністю в клітинній мембрані рецепторів ФРФ та, зокрема, ко-рецепторів β-Клото. У будь-якому випадку, ефекти ФРФ21 виникають тільки у тканинах, що експресують β-Клото, такі як ентерогепатична і жирова тканини [5], серце [6] та специфічні регіони в мозку [7]. Незважаючи на корисний вплив ФРФ21 на чутливість інсуліну та глюкози та ліпідний гомеостаз, ефекти яких доведені в дослідженні на тваринах, рівень сироваткового ФРФ21 був підвищений у моделях гризунів з ожирінням та цукровим діабетом [8,1]. Цей парадокс також було зареєстровано у людей.

Послідовно було встановлено, що рівні циркулюючого ФРФ21 позитивно корелюють з індексом маси тіла (ІМТ), рівнями інсуліну та глікемією [9,10]. Крім того, вивчення показників ФРФ 21 людини також показали позитивну кореляцію між рівнями ФРФ21