

Актуальность исследования

Атопические заболевания продолжают оставаться одной из сложнейших проблем современной педиатрии, занимая лидирующие позиции среди патологии детского возраста. Причем наиболее распространенными из них являются атопический дерматит (16-18%), бронхиальная астма (10-12%) и крапивница (8-10% детского населения). Это хронические заболевания, которые могут привести к значительным ограничениям в физическом, эмоциональном и социальном аспектах жизни детей, могут мешать выбору профессии. Характер течения этих заболеваний во многом определяют лежащие в их основе механизмы патогенеза. Хроническое аллергическое воспаление приводит к поражению соединительнотканых структур органов и систем. Соединительная ткань, выполняя многочисленные и очень важные функции, реагирует практически на все физиологические и патологические воздействия. Поражение соединительной ткани провоцирует возникновение вторичных нарушений со стороны внутренних органов и систем, что проявляется хронизацией заболевания и формированием инвалидизирующих изменений. В процессе аллергического воспаления заметно увеличивается синтез коллагена. Результат этих процессов - образование на месте воспаления соединительнотканного рубца, содержащего большое количество хаотично расположенных фибрилл коллагена. Иными словами происходит ремоделирование тканей. Например, при атопическом дерматите, мы визуально видим эти изменения в форме лихенификации - это уродующее изменение кожи, характеризующееся утолщением всех ее составных частей, кожа представляется изборозжденной, шероховатой и обычный рисунок кожи становится грубым, нормальные борозды кожи увеличиваются, делаются более глубокими и возвышенными (см. рис.1). Появление этих необратимых изменений кожи оказывает крайне негативное влияние на детскую психику, приводит к ограничениям в социальной сфере.



Рис.1. Участки лихенификации у ребенка 9 лет.

При бронхиальной астме нарушения коллагеногенеза приводят к ремоделированию бронхов - замещению подслизистой оболочки бронхов соединительной тканью (см. рис.2), не позволяющей обеспечить полноценную вентиляцию, а соответственно и перфузию газов, кроме этого ремоделированный бронх не способен полноценно отвечать на бронхорасширяющие препараты, что ограничивает терапевтические возможности. К сожалению, эти процессы необратимы и только ранняя диагностика начинающихся

изменений в соединительной ткани позволит вовремя выявить патогенетические звенья, требующие адекватного терапевтического влияния.

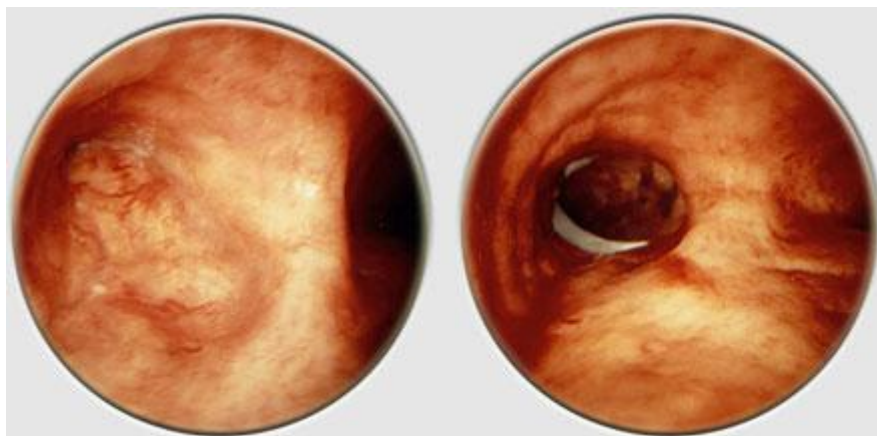


Рис.2. Ремоделирование бронхов у пациента с бронхиальной астмой

Соответствие проекта тематике заявленной научной платформы

Изучение нарушений метаболизма соединительной ткани позволит найти ключ к пониманию патогенеза аллергических заболеваний, а поиск новых биологических маркеров позволит оценить тяжести течения аллергии у детей и вовремя подобрать профилактические мероприятия.

Реализация данного проекта позволит:

- установить механизмы нарушения обмена коллагена как фактора ремоделирования тканей при различных atopических заболеваниях (крапивница, бронхиальная астма, atopический дерматит);
- изучить особенности гормональной регуляции обмена коллагена у детей с аллергическими заболеваниями;
- выявить возрастные особенности механизмов коллагеногенеза при аллергических заболеваниях у детей;
- разработать современные подходы к терапии бронхиальной астмы, atopического дерматита и крапивницы у детей.

Выявление особенностей обмена коллагена у детей, страдающих разными формами аллергии, позволят установить группы риска по формированию необратимых изменений, требующие незамедлительного проведения коррекции патогенетической терапии.

На основании результатов диагностики планируется разработать рекомендации по ведению больных с atopическими заболеваниями.

Исследование будет выполнено с использованием современных методов, позволяющих достичь целей и решить поставленные задачи. Планируется провести комплексное обследование больных, позволяющее максимально приблизиться к раскрытию патогенетических механизмов коллагеногенеза при разных формах аллергии у детей, найти диагностические критерии, позволяющие профилировать развитие необратимых изменений у пациентов с бронхиальной астмой, atopическим дерматитом и крапивницей.

Планируется определение в сыворотке крови больных:

1. основных показателей метаболизма коллагена - оксипролина и гидроксипролина.

Оксипролин (производное пролина) — одна из основных аминокислот коллагена, что позволяет считать его маркером, отражающим катаболизм этого белка. При нарушениях синтеза коллагена уменьшаются поперечные связи в фибриллах коллагена, что приводит к возрастанию его содержания в сыворотке крови и слюне. Как известно, гидроксипролин также присутствует в большом количестве в составе всех типов коллагена соединительной ткани, и повышенное его содержание в крови может рассматриваться как косвенный маркер гиперкатаболизма коллагена.

2. концентрации аскорбиновой кислоты. Аскорбиновая кислота является одним из кофакторов, необходимых для синтеза коллагена, поддержания нормальной структуры и функции соединительной ткани. При недостаточном содержании аскорбиновой кислоты в организме могут создаться условия для нарушения синтеза коллагена. Поэтому столь важно определение уровня аскорбиновой кислоты у больных с аллергическими заболеваниями. Это положение особенно актуально, так как, по данным различных авторов во многих регионах Российской Федерации на протяжении всего года дефицит аскорбиновой кислоты среди детского населения составляет от 70 до 100%.

3. активности коллагеназы. Тканевая коллагеназа присутствует у человека в различных органах и тканях, обладает высокой специфичностью, она перерезает тройную спираль коллагена в определённом месте, делая образующиеся фрагменты коллагена растворимыми в воде, способными спонтанно денатурироваться при температуре тела и становиться доступными для действия других протеолитических ферментов. Нарушение активности коллагеназы ведёт к фиброзу органов и тканей, а усиление его распада - к формированию аутоиммунных заболеваний.

4. концентрации кортизола. Глюкокортикоиды тормозят синтез коллагена, во-первых, путём снижения уровня мРНК проколлагена, а во-вторых - ингибированием активности ферментов пролиллизилгидроксилазы. Недостаточное гидроксилирование остатков пролина и лизина повышает чувствительность коллагена к действию коллагеназы и неспецифических протеаз. Поэтому особенно важное значение для установления роль нарушений обмена коллагена в патогенезе аллергических заболеваний играет изучение уровня эндогенных глюкокортикостероидов (кортизола) в сыворотке крови.

Полученные данные также планируется представить в виде публикаций в ведущих журналах, индексируемых в базах данных РИНЦ, SCOPUS и Web of Science.

Научный коллектив:

1. Заведующий кафедрой детских болезней №2 РостГМУ, д.м.н. – Лебедевко Александр Анатольевич.
2. Ассистент кафедры детских болезней №2, к.м.н. – Семерник Ольга Евгеньевна.
3. Аспирант кафедры детских болезней №2 – Посевина Анастасия Николаевна.
4. Андреева Анна Олеговна – студентка 4 курса 14 группы педиатрического факультета
5. Дыгун Юлия Сергеевна - студентка 4 курса 14 группы педиатрического факультета
6. Пинкина Анастасия Михайловна – студентка 4 курса 14 группы педиатрического факультета
7. Аржибариева Пятимат Башировна - студентка 4 курса 14 группы педиатрического факультета

Инновационность

Впервые будут установлены причины и механизмы усложнения тканевой организации коллагена в процессе развития хронического аллергического воспаления. А также будет доказана особая роль гормональной регуляции в синтезе и дифференцировке коллагена у детей с аллергическими заболеваниями. Впервые будет изучена роль коллагеназы в моделировании соединительнотканной структуры органов-мишеней при формировании аллергического воспаления у детей, установлена зависимость показателей обмена полимеров соединительной ткани от возраста ребёнка, степени тяжести течения atopического заболевания, наличия сопутствующей аллергопатологии. Выявление особенностей обмена коллагена у детей, страдающих разными формами аллергии, позволит выявить группы риска по формированию необратимых изменений, требующие незамедлительного проведения коррекции патогенетической терапии.

Конкурентные преимущества проекта

Установленные патогенетические взаимосвязи между нарушением синтеза коллагена и течением бронхиальной астмы, atopического дерматита и крапивницы у детей позволят не только определить биомаркеры риска формирования необратимых осложнений у детей, но и профилактировать развитие тяжелого течения заболевания и инвалидности.

Информация о профильных публикациях, грантах и соисполнителях

Имеющийся у коллектива научный задел по проекту:

- проведено общеклиническое обследование более 1000 пациентов с аллергическими заболеваниями;
- опубликовано более 100 публикаций, посвященных изучению клинического течения и патогенеза аллергических заболеваний у детей;
- проведена оценка окислительного повреждения и гормональной регуляции у детей с atopическим дерматитом;
- в рамках проекта УМНИК выполнено клиничко-лабораторная оценка нейроэндокринного статуса у детей с бронхиальной астмой;
- в рамках внутреннего гранта РостГМУ проведено обследование гемодинамики у детей с бронхиальной астмой;
- разработаны методики определения фракций коллагена, аскорбиновой кислоты, коллагеназы, гормонов.