

УДК 616.9-053.4

О.М. Волошин¹, Ю.В. Марушко²

Комплексний аналіз сироваткової концентрації матриксної металопротеїнази 1 та тканинного інгібітора металопротеїнази 1 у дітей дошкільного віку з рекурентними респіраторними інфекціями

¹Луганський державний медичний університет, м. Рівне, Україна²Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2022). 7(127): 29-37. doi 10.15574/SP.2022.127.29

For citation: Voloshin OM, Marushko YuV. (2022). Comprehensive analysis of serum concentration of matrix metalloproteinase 1 and tissue inhibitor of metalloproteinase 1 in preschool children suffering from recurrent respiratory infections. Modern Pediatrics. Ukraine. 7(127): 29-37. doi 10.15574/SP.2022.127.29.

Мета — провести системне вивчення стану взаємозв'язку між сироватковою концентрацією матриксної металопротеїнази 1 (ММП-1) і тканинного інгібітора матриксної металопротеїнази 1 (ТІМП-1), частотою гострих респіраторних інфекцій (ГРІ) та гетерогенною сукупністю інших клінічних і лабораторних параметрів у дітей дошкільного віку.

Матеріали та методи. Обстежено 40 дітей (21 хлопчик і 19 дівчаток) віком 1–6 років, які перебували на госпітальному лікуванні з приводу наявності в них ГРІ. Крім низки клінічних ознак, вивчено сироваткові концентрації ММП-1 та ТІМП-1, С-реактивного протеїну, окремі лейкоцитарні фракції крові, швидкість осідання еритроцитів, вміст деяких макро- і мікробіологічних елементів у волоссі. Розраховано також два інтегральні показники рекурентності ГРІ, зокрема, інфекційний індекс (Іні) й індекс резистентності, а також інтегральні показники запалення і доліхостеномелії. Статистичну обробку отриманого цифрового матеріалу виконано за допомогою ліцензійної програми «IBM SPSS Statistics 27».

Результати. Діти молодшого віку порівняно зі старшими дітьми мали вищу сироваткову концентрацію ММП-1 ($p=0,007$) та співвідношення ММП-1/ТІМП-1 ($p=0,008$). У дівчинок виявлено вищі значення ММП-1 ($p=0,008$) та співвідношення ММП-1/ТІМП-1 ($p=0,012$), аніж у хлопчиків. Показано наявність у дітей тісної вираженої позитивної кореляції між ММП-1 та Іні ($p=0,514$; $p=0,001$; 95% ДІ [0,232; 0,716]). За допомогою методу порядкової логістичної регресії встановлено значущу і водночас різноспрямовану залежність категоріального показника Іні від ММП-1 ($B=1,078$; $p=0,013$; 95% ДІ [0,223; 1,933]) та вікової категорії обстежених дітей ($B=-1,942$; $p=0,036$; 95% ДІ [-3,757; -0,126]).

Висновки. Припускається, що частіше ГРІ у дітей мають перебіг на тлі вищих рівнів сироваткової ММП-1. Не виключено, що існує диференційоване «налаштування» активності ММП-1 у відповідь на різну частоту ГРІ протягом попереднього року. Ступінь впливу предиктора, зокрема ММП-1, у порядкових регресійних моделях визначається як значущістю цього предиктора, так і варіантом його комбінування з іншими вивченими коваріатами.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено локальними етичними комітетами зазначених у роботі установ. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти дошкільного віку, рекурентні респіраторні інфекції, матриксна металопротеїназа 1, тканинний інгібітор матриксної металопротеїнази 1.

Comprehensive analysis of serum concentration of matrix metalloproteinase 1 and tissue inhibitor of metalloproteinase 1 in preschool children suffering from recurrent respiratory infections

O.M. Voloshin¹, Yu.V. Marushko²¹Luhansk State Medical University, Rivne, Ukraine²Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Purpose — to systematically examine the state of interrelatedness between the serum concentration of matrix metalloproteinase 1 and the tissue inhibitor of metalloproteinase 1, the frequency of acute respiratory infections (ARIs), and a heterogeneous set of other clinical and laboratory parameters in preschool children.

Materials and methods. Forty children (21 boy and 33 girls) aged 1 to 6 years old, undergoing inpatient treatment on acute respiratory infection, were involved in the clinical study. They were studied serum concentrations of MMP-1 and TIMP-1, C-reactive protein, certain blood leukocyte fractions, erythrocyte sedimentation rate, the content of several macro- and microbiological elements in their hair as well as a number of clinical signs. Also, two integral indicators of ARIs recurrence were calculated, namely, the infectious index (Ini) and resistance index, as well as integral indices of inflammation and dolichostenomelia. The statistical processing of the primary digital material obtained was performed by IBM SPSS Statistics 27 licensed program.

Results. The younger children had higher serum MMP-1 concentrations ($p=0.007$) and MMP-1/TIMP-1 ratio ($p=0.008$) compared to the older children. The girls showed higher values of MMP-1 ($p=0.008$) and MMP-1/TIMP-1 ratio ($p=0.012$) than the boys. The strong positive correlation between MMP-1 and Ini in the children ($p=0.514$; $p=0.001$; 95% CI [0.232; 0.716]) was demonstrated. Using ordinal logistic regression method, a significant and simultaneously multidirectional dependence of Ini categorical index on MMP-1 ($B=1.078$; $p=0.013$; 95% CI [0.223; 1.933]) and the age category of the examined children ($B=-1.942$; 95% CI [-3.757; -0.126]) was established.

Conclusions. It is assumed that more frequent ARIs in children are accompanied by higher levels of serum MMP-1. It is not unlikely that there is differential «tuning» of MMP-1 activity in response to varying frequency of ARIs during the previous year. The degree of influence of the predictor, namely MMP-1, in ordinal regression models is determined by both the significance of this predictor and the variant of its combination with other studied covariates.

The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The study protocol was approved by the local ethics committees of the institutions mentioned in the paper. An informed parental consent was obtained for the study in children.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: preschool children, recurrent respiratory infections, matrix metalloproteinase 1, tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 1.

Вступ

Матриксні металопротеїнази (ММП) — це численне гетерогенне сімейство багатofункціональних ендopeптидаз, що містять у своєму складі іон цинку й активуються за присутності іонів кальцію [7,11,14]. Натепер у людини налічують 23 представники цього сімейства, серед яких, виходячи з їхньої субстратної специфічності, виокремлюють колагенази (ММП-1, ММП-8, ММП-13), желатинази (ММП-2, ММП-9), стромелізини (ММП-3, ММП-10, ММП-11), матрилізини (ММП-7, ММП-26), мембранозв'язані ензими (ММП-14, ММП-15, ММП-16, ММП-17, ММП-24, ММП-25) та інші неklasифіковані ферменти (ММП-12, ММП-19, ММП-20, ММП-21, ММП-23А/В, ММП-27, ММП-28) [8,11]. Крім того, вивчено 21 комбінацію а-дизінтегрину з ММП та 19 варіантів поєднання а-дизінтегрину з ММП та тромбоспондиновими послідовностями [1,13,19].

Гени ММП експресуються в клітинах сполучної тканини, найперше у фібробластах, а також нейтрофілах, еозинофілах, моноцитах, макрофагах, ендотеліальних клітинах і клітинах гладеньких м'язів [11,12]. ММП характеризуються вельми широким спектром участі в біологічних і патологічних процесах. Насамперед значущість ММП виявляється тим, що вони руйнують структури позаклітинного матриксу (ПКМ), забезпечуючи клітинний ріст, ремоделювання та відновлення в тканинах. З їх активністю пов'язані такі процеси, як імплантація трофобласта, ембріогенез, ріст кісток, загоєння ран, ангиогенез тощо [11,18].

Водночас доведено, що ММП пов'язані з різноманітними запальними захворюваннями, хоча початкова гіпотеза щодо їхніх протеолітичних функцій, зумовлених виключно ремоделюванням ПКМ, потребує розширення й удосконалення з урахуванням таких додаткових субстратів, як хемокіни, цитокіни, фактори росту та рецептори клітинної поверхні [4,7,19,25]. Зазначається, що ММП є важливими модуляторами запалення і метаболізму за наявності великої кількості модулюючих напрямків [5,11]. З одного боку, запалення чинить вплив на активність ММП і тканинний метаболізм. І навпаки, розщеплення цитокінів, хемокінів та ПКМ під дією ММП коригує запальний статус і, як наслідок, коригує метаболізм в органах-мішенях [9]. При цьому варто підкреслити, що ММП

є значущими факторами в опосередкованні реакцій імунного захисту [2,4,5,20,21].

Запалення є центральним механізмом у боротьбі з ушкодженням тканин, спричиненим патогенними збудниками або іншими несприятливими факторами. Як наслідок, загроза усувається, і відбувається повернення до параметрів гомеостазу. Це багатоступеневий процес із різноманітними шляхами регуляції. Протеоліз із задіянням ММП є одним із таких шляхів. Натепер отримані результати досліджень, згідно з якими, жодну з вивчених дотепер ММП не можна вважати виключно або «позитивною», або «негативною». Важливою еволюцією в розумінні біології ММП є усвідомлення того, що ці ендopeптидази, незважаючи на назву, не є просто руйнівниками матриксних білків. Найімовірніше, вони забезпечують функціонування механізмів, що виступають у якості додаткового фактора в регулюванні міжклітинної і навіть внутрішньоклітинної комунікації [5,25].

Забезпечення відповідної активності ММП за фізіологічних і патологічних станів є складним багатовекторним процесом. Важливий блокуючий вплив на цю активність чинять, зокрема, тканинні інгібітори матриксних металопротеїназ (ТІМП), серед яких натепер вивчені чотири типи — ТІМП-1, ТІМП-2, ТІМП-3, ТІМП-4 [11,15,25]. Натепер з'ясовано, що будь-який ТІМП може блокувати практично будь-яку ММП, але з різною швидкістю в різних тканинах [15]. Дисбаланс між активацією й інгібуванням дії ММП є причиною прогресування або гальмування різноманітних патологічних розладів [19]. Безперечно, рівновага в системі «ММП — ТІМП» має ключове значення в забезпеченні гомеостазу сполучної тканини [2,6,11,15,16], порушення якого супроводжується диспластичними процесами з різним ступенем їхньої експресії.

Відзначається, що ММП-1, ММП-2, ММП-3, ММП-7, ММП-9, ММП-12, ММП-14 та ТІМП-1, ТІМП-2, ТІМП-3 мають критично важливе значення для розвитку легень, зокрема їхнього органогенезу, бронхіального морфогенезу, альвеоляризації, ангиогенезу, а також активно задіяні у відновленні легеневої тканини у відповідь на її запальне ураження, окислювальний стрес, порушення активності війок слизової оболонки дихальних шляхів тощо [10]. У наукових публікаціях останніх років також широко представлені відомості щодо суттєвого значення окремих представників ММП

та ТІМП у патогенезі різноманітних захворювань респіраторної системи в дітей, зокрема при гострих респіраторних інфекціях (ГРІ) [17,21,24], які на тепер є найактуальнішою проблемою педіатричної практики, бронхіоліті [22], гострому респіраторному дистрес-синдромі [18,26], пневмонії [6], бронхіальній астмі [12].

Мета дослідження – системно вивчити стан взаємозв'язку між сироватковою концентрацією ММП-1 і ТІМП-1, частотою ГРІ та гетерогенною сукупністю інших клінічних і лабораторних параметрів у дітей дошкільного віку.

Матеріали та методи дослідження

Обсерваційне поперечне дослідження здійснено в дитячих соматичних відділеннях багатопрофільних міських лікарень м. Рубіжне та м. Северодонецьк Луганської області (Україна) протягом 2017–2018 рр. У його межах обстежено 40 дітей (21 хлопчик і 19 дівчаток) віком 1–6 років, госпіталізованих із приводу наявності в них ГРІ. За даними анамнезу, пацієнти мали від 1 до 11 випадків ГРІ протягом попереднього року, враховуючи поточне захворювання. Розподілення клінічних форм гострого інфекційного ураження респіраторного тракту серед обстежених дітей мало такий вигляд: ринофарингіт – 5 (12,50%), ларинготрахеїт – 3 (7,50%), бронхіт – 15 (37,50%), обструктивний бронхіт – 8 (20,00%) та позалікарняна пневмонія – 9 (22,50%).

Критерії залучення дітей до групи спостереження: 1) вік – від 1 року до 6 років 11 місяців 29 днів; 2) стать – хлопчики та дівчатка; 3) діагностована ГРІ з ураженням верхніх або нижніх дихальних шляхів; 4) відсутність будь-якого хронічного захворювання; 5) наявність добровільної інформованої згоди батьків щодо проведення в дитини наукових досліджень, а також збору й обробки персональних відомостей пацієнта. Водночас у разі виникнення будь-яких ускладнень під час здійснення терапевтичних заходів або самовільного припинення батьками лікування дитини до закінчення запланованого обстеження цю дитину вилучали з групи спостереження. Слід зауважити, що дизайном дослідження не передбачено формування групи контролю, оскільки діти в групі спостереження мали суттєве диференціювання за частотою випадків ГРІ.

На підставі даних анамнезу в кожній дитині розраховано два інтегральні клінічні показники: 1) модифікований інфекційний індекс

(ІнІ, $n=40$) у вигляді співвідношення кількості випадків ГРІ за попередній рік до її віку, вираженому в місяцях; 2) індекс резистентності (ІнР, $n=40$), що являє собою середню кількість випадків ГРІ на місяць протягом попереднього року. Враховано значення максимальної температури тіла ($\max t$, $n=40$) під час захворювання. Після вимірювання в пацієнтів довжини і маси тіла, обводу грудної клітки, а також довжини кисті, стопи та розмаху рук розраховано декілька антропометричних коефіцієнтів, зокрема, індекс маси тіла (ІМТ, $n=40$), індекс Вервека (ІнВ, $n=40$), довжину кисті / довжину тіла ($n=40$), довжину стопи / довжину тіла ($n=40$) та розмах рук / довжину тіла ($n=40$). Відомо, що певні відхилення значень цих співвідношень є маркерами доліхостеномелії, що вважається однією з об'єктивних ознак недиференційованої дисплазії сполучної тканини [23]. У подальшому вищезазначені останні три коефіцієнти піддано мінімаксному Z-унормуванню [3]. Шляхом сумачі унормованих значень антропометричних індексів отримано інтегральний показник доліхостеномелії (ІПД) для кожної обстеженої дитини.

Усі гематологічні дослідження проведено в клініко-діагностичній лабораторії «Мікротестлаб» (м. Северодонецьк). Дослідження вмісту ММП-1 ($n=40$) та ТІМП-1 ($n=40$) у сироватці крові здійснено шляхом імуноферментного аналізу з використанням мікропланшетного рідера «LabAnalyt M201» (Китай) та відповідних наборів, зокрема, «Human MMP-1 (Matrix Metalloproteinase 1) ELISA Kit 96» (Китай) та «Human TIMP-1 (Tissue Inhibitors of Metalloproteinase 1) ELISA Kit 96» (Китай). Кількісне визначення концентрації в пацієнтів ($n=37$) С-реактивного протеїну (СРП) у крові проведено на біохімічному аналізатор-фотометрі «COBAS Integra 400 Plus» (Німеччина). Клінічний аналіз крові ($n=35$) виконано на автоматичному гематологічному аналізаторі «MicroCC-20 Plus» (США). Враховано низку гематологічних показників, зокрема, кількість лейкоцитів (WBC), гранулоцитів (GRA), проміжних клітин (MID), лімфоцитів (LYM) і швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ). Клінічне і біохімічне дослідження венозної крові здійснено в день її забору.

На підставі сумачі значень $\max t$, ESR і СРП, попередньо унормованих шляхом мінімаксної Z-нормалізації, для більшості обстежених дітей ($n=33$) розраховано інтегральний показник запалення (ІПЗ).

Крім того, у волоссі дітей ($n=29$) визначено вміст двох макробіоелементів (кальцію (Ca) та К (калію)) і шести мікробіоелементів (цинку (Zn), заліза (Fe), міді (Cu), селену (Se), марганцю (Mn) та хрому (Cr)). Цей аналіз проведено в науково-технічному центрі «ВІРІА-Ltd» (м. Київ) із застосуванням рентгенофлуоресцентного аналізатора «ElvaX-med» (Україна).

Дослідження виконано згідно з принципами Гельсінської декларації (2013 р.) про дотримання етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини. Протокол дослідження погоджено комісіями з біоетики державного закладу «Луганський державний медичний університет» та Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків, дітей.

Статистичний аналіз первинних цифрових даних здійснено з використанням ліцензійної програми «IBM SPSS Statistics 27» на платформі «PS IMAGO PRO 7.0» (США) від компанії «Predictive Solutions». Перевірку на відповідність нормальному закону розподілення значень усіх досліджених інтервальних показників у варіаційних рядах проведено шляхом визначення критерію Шапіро—Уїлка. Для опису варіаційного ряду застосовано такі непараметричні характеристики, як медіана (Me), Q_1 (25%) і Q_3 (75%) квартилі, відносний показник квартильної варіації (V_q), мінімальне (X_{min}) та максимальне (X_{max}) значення показника. Аналіз відмінності недискретних показників у двох незалежних вибірках здійснено шляхом розрахунку U-критерію Манна—Уїтні. Оцінку кореляції між двома ознаками з порядковою або номінальною шкалою розподілення виконано шляхом кростабуляції з розрахунком коефіцієнта ϕ_c -Крамера. Взаємозалежність між порядковими та інтервальними показниками також визначено в таблицях спряженості з попереднім перекодуванням недискретних величин у дискретні. Стан парного взаємозв'язку між двома інтервальними показниками або в разі комбінування інтервального і дихотомічного показників з'ясовано шляхом визначення коефіцієнта рангової кореляції ρ -Спірмена. Якісну оцінку сили кореляційного зв'язку здійснено за шкалою Чеддока. Використовуючи метод порядкової логістичної регресії, досліджено ступінь залежності значущих порядкових показників від незалежних коваріат із дихотомічним та інтервальним розподіленням у варіаційному

ряді. Отримані результати прийнято статистично вірогідними за $p < 0,05$. В окремих випадках щодо отриманих результатів проведено обчислення їх 95% довірчого інтервалу (95% ДІ).

Результати дослідження та їх обговорення

У таблиці 1 наведено значення використаних критеріїв дескриптивних статистик щодо клінічних і лабораторних показників в обстежених дітей. Одразу слід зауважити, що лише 7 (28%) із 25 вивчених показників були підпорядковані нормальному закону розподілення. Тому для опису всіх варіаційних рядів застосовано єдиний підхід із використанням критеріїв непараметричної статистики. Найнижчі значення квартильної варіації, які не перевищували 20%, зафіксовано для таких показників, як $\max t$, ТІМП-1, ІнВ, ІМТ, ІПД, Мп та Сп. Для переважної більшості індикаторів — 13 (52%) — цей критерій перебував у діапазоні 20–50%. Примітно, що значення V_q для обох інтегральних показників частотної захворюваності пацієнтів на ГРІ — ІнІ та ІнР — виявилися практично однаковими (відповідно 38,46% і 38,00%). Це є свідченням того, що група спостереження мала значущу диференціацію за розрахованими інтегральними показниками рекурентності ГРІ. Водночас для решти 5 (20%) вивчених параметрів квартильна варіація перевищувала 50%. При цьому найвищою вона виявилася для таких показників, як ММП-1, ММП-1/ТІМП-1 та СРП, що зумовлено вельми суттєвим діапазоном відмінності між їхніми мінімальними й максимальними значеннями у варіаційних рядах.

З метою здійснення запланованих статистичних досліджень, усіх пацієнтів за окремими ознаками попередньо поділено на підгрупи з використанням функції перекодування в статистичній програмі. Так, до першої вікової підгрупи залучено дітей віком від 1 року до 3 років 11 місяців ($n=20$), до другої — від 4 років до 6 років 11 місяців ($n=20$). З огляду на кількість випадків ГРІ (N_c) протягом попереднього року, усіх пацієнтів класифіковано на 2 та 3 підгрупи. За двокатегоріального розподілення I та II підгрупу становили діти відповідно з $N_c=1-6$ ($n=25$) та $N_c=7-11$ ($n=15$), а в разі трикатегоріальної класифікації виокремлено такі підгрупи: I — $N_c=1-4$ ($n=11$); II — $N_c=5-8$ ($n=19$); III — $N_c=9-11$ ($n=10$). Усіх обстежених дітей за ІнІ та ІнР також класифіковано на 2 та 3 підгрупи із застосуванням пропор-

Таблиця 1

Описові статистики вивчених показників в обстежених дітей

Показник	Статистичні критерії				
	Me	Q ₁ – Q ₃	V _q , %	X _{min}	X _{max}
Вік*, міс	47,50	31,25–65,00	35,53	12	83
ІнІ, у.о.	0,13	0,09–0,19	38,46	0,04	0,42
ІнР*, у.о.	0,50	0,33–0,71	38,00	0,08	0,92
ІМТ, у.о.	15,94	14,86–16,73	5,87	13,00	24,22
ІнВ, у.о.	1,17	1,12–1,21	3,85	0,89	1,34
ІПД*, у.о.	1,47	1,22–1,74	17,69	0,50	2,56
max t, °C	38,2	37,4–39,0	2,09	36,5	40,2
ММП-1, нг/мл	0,53	0,32–1,61	121,70	0,12	4,20
ТІМП-1*, нг/мл	16,47	16,09–17,22	3,43	15,22	17,92
ММП-1/ТІМП-1, у.о.	0,031	0,020–0,101	130,65	0,007	0,260
СРП, мг/л	1,83	0,57–11,39	295,63	0,08	88,90
ІПЗ, у.о.	0,69	0,44–1,20	55,07	0,08	2,05
WBC, ×10 ⁹ /л	6,54	5,81–8,60	21,33	3,98	17,57
GRA, ×10 ⁹ /л	3,11	2,51–4,20	27,17	0,93	15,24
MID, ×10 ⁹ /л	0,59	0,46–0,73	22,88	0,10	1,91
LYM*, ×10 ⁹ /л	2,74	2,10–3,63	27,92	1,10	5,93
ШОЕ, мм/год	10	6–14	40,00	3	45
Ca*, мкг/г	182,15	144,26–262,09	32,34	62,80	389,13
K, мкг/г	352,78	160,10–584,84	60,20	65,36	1166,84
Zn, мкг/г	38,41	21,75–57,90	47,06	11,23	132,75
Fe, мкг/г	3,26	2,58–4,35	27,15	0,79	7,85
Cu, мкг/г	5,07	3,95–5,76	17,85	2,20	23,09
Se, мкг/г	0,17	0,11–0,22	32,35	0,05	1,33
Mn*, мкг/г	0,30	0,26–0,36	16,67	0,20	0,51
Cr, мкг/г	0,27	0,21–0,38	31,48	0,16	0,63

Примітки: у.о. — умовна одиниця; * — підпорядкування закону нормального розподілення.

ційного розділення інтервалу між мінімальним та максимальним значенням цього показника відповідно на 2 та 3 сегменти. До того ж трикатегоріальну класифікацію за аналогічним підходом застосовано і для сироваткової концентрації ММП-1 і ТІМП-1.

Грунтуючись на обчисленні критерію Манна–Уїтні, встановлено, що молодші діти порівняно зі старшими мали вищі значення концентрації ММП-1 ($U=100,0$; $p=0,007$) та співвідношення ММП-1/ТІМП-1 ($U=102,5$; $p=0,008$). Крім того, у дівчаток зафіксовано вищий рівень ММП-1 ($U=101,5$; $p=0,008$), співвідношення ММП-1/ТІМП-1 ($U=107,0$; $p=0,012$) та нижчий вміст Zn у волоссі ($U=55,0$; $p=0,032$), ніж у хлопчиків. За всіма показниками статистично значуща різниця між підгрупами пацієнтів із меншою (1–6) та більшою (7–11) кількістю випадків ГРІ за попередній рік була відсутньою. Водночас діти з меншими значеннями ІнІ в разі двокатегоріального розподілення варіаційного ряду мали нижчу концентрацію ММП-1 ($U=44,0$; $p<0,001$) та менше співвідношення ММП-1/ТІМП-1 ($U=47,0$; $p<0,001$)

порівняно з тими, хто мав вищі значення цього інтегрального клінічного параметра. Як видно, лише в разі застосування інтегрального підходу в оцінці частоти захворювання дітей на ГРІ, зокрема, з урахуванням їхнього віку, виявлено зазначені вище відмінності між підгрупами спостереження.

Статистичний аналіз отриманих результатів за допомогою методу кростабуляції показав відсутність значущої залежності між встановленими в дітей діагнозами гострого інфекційного ураження респіраторної системи, з одного боку, та дихотомічними показниками (стать, вікова група) і порядковими параметрами (кількість випадків ГРІ за попередній рік, ІнІ, ІнР, концентрація ММП-1 і ТІМП-1) із застосуванням трикатегоріального розподілення їхніх значень, з іншого.

Проведений ранговий кореляційний аналіз насамперед виявив наявність суттєвої прямої взаємозалежності між ІнІ та ММП-1 (табл. 2, рис.), згідно з якою, підвищення одного з цих показників водночас супроводжується збільшенням іншого. Тому можна припустити,

Таблиця 2

Найбільш значущі коефіцієнти рангової кореляції між вивченими показниками в групі спостереження

Статистична пара	Коефіцієнт ρ -Спірмена	Статистична значущість (p)	Межі 95% ДІ	
			нижня	верхня
ММП-1 — ІнІ	0,514	0,001	0,232	0,716
ММП-1 — стать	0,425	0,006	0,121	0,656
ММП-1 — вік (міс)	-0,621	↓0,001	-0,785	-0,376
ММП-1 — ІМТ	0,487	0,001	0,198	0,698
ММП-1 — ІнВ	-0,331	0,037	-0,589	-0,012
max t — ІПД	-0,321	0,043	-0,581	-0,001
max t — СРП	0,442	0,006	0,128	0,675
К — ІПД	0,385	0,039	0,010	0,665

що частіше ГРІ в дітей мають перебіг на тлі вищих рівнів сироваткової ММП-1. Іншими словами, не виключено, що в дітей дошкільного віку існує диференційний рівень «налаштування» активності ММП-1 у відповідь на різну частоту ГРІ.

У таблиці 2 наведено й інші найбільш значущі коефіцієнти парної рангової кореляції щодо досліджених показників. Так, ММП-1 має помірно виражену позитивну кореляцію з ІМТ ($\rho=0,487$; $p=0,001$), що свідчить про певну синхронізованість змін цих двох показників в обстежених дітей, а також з їхньою статтю за наявності вищих значень цього показника в дівчаток ($\rho=0,425$; $p=0,006$). Водночас зафіксовано виражену зворотну взаємозалежність ММП-1 із віковим параметром ($\rho=-0,621$; $p<0,001$), тобто діти старшого віку мають нижчу сироваткову концентрацію вивченого металоензиму. Менш тісною є зворотна залежність між ММП-1 та ІнВ ($\rho=-0,331$; $p=0,037$), відповідно до якої, доліхоморфія в обстежених пацієнтів супроводжується меншими значеннями рівня ММП-1, а брахіморфія, навпаки, — їхнім збільшенням. Крім того, встановлено, що вищі значення max t під час ГРІ помірно поєднуються з більшими концентраціями СРП ($\rho=0,442$; $p=0,006$), що є цілком логічним, та меншими ІПД ($\rho=-0,321$; $p=0,043$). Щодо зв'язків дослідже-

них макро- та мікробіоелементів з іншими показниками, то слід відзначити лише наявність прямої помірно вираженої кореляції між К та ІПД ($\rho=0,385$; $p=0,039$). Варто також зауважити, що не встановлено жодної статистично значущої парної рангової взаємозалежності ані для концентрації ТІМП-1, ані для співвідношення ММП-1/ТІМП-1. На додаток, обидва вивчені частотні показники захворюваності дітей на ГРІ не корелювали з врахованими індикаторами клінічного аналізу крові та ІПЗ. Інтерпретація кореляційних зв'язків між вивченими інтегральними показниками (ІнІ, ІнР, ІПД, ІПЗ) та окремими складовими цих показників не проводилася через очевидну наявність позитивної взаємозалежності.

Важливо наголосити, що не здійснено порівняння отриманих результатів з опублікованими дотепер відомостями, оскільки проаналізовані численні джерела літератури не містять даних щодо взаємозалежності обраних нами для дослідження модуляторів, зокрема ММП-1 і ТІМП-1, та показників рекурентності ГРІ серед дітей дошкільного віку.

З метою визначення ступеня і спрямованості впливу окремих вивчених коваріат, що мають дихотомічну та інтервальну шкалу розподілення, на залежні змінні — частотні показники захворюваності дітей на ГРІ (кількість випадків ГРІ за попередній рік, ІнІ, ІнР), заздалегідь класифікованих за трьома ординальними рівнями, використано порядкову логістичну регресію із застосуванням логіт-функції зв'язку. Найперше слід зауважити, що статистично значущими виявилися лише ті моделі, де в якості залежної змінної враховано тільки ІнІ. Так, варте уваги комбінування, коли предикторами-коваріатами виступає вікова група дітей та сироваткова концентрація ММП-1. У цьому разі встановлено значущу відмінність між нульовою і кін-

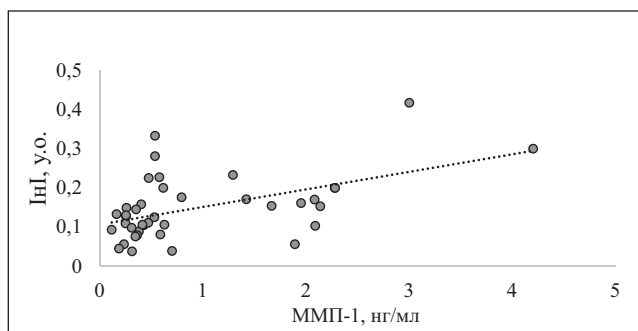


Рис. Стан залежності між значеннями матричної металопротеїнази 1 та інфекційним індексом в обстежених дітей

цевою моделями ($p < 0,001$), що свідчить про суттєве поліпшення відповідності останньої в разі врахування двох зазначених коваріат. До того ж, значення псевдо R-квадрата Макфадена (0,266) свідчить, що враховані коваріати на 26,6% поліпшують відповідності кінцевої моделі. Під час оцінки взаємозв'язку досліджених параметрів (В) насамперед враховано нахил регресії. Вона свідчить, що збільшення віку дітей має відповідність із нижчим порядком значень ІнІ ($B = -1,942$; $p = 0,036$; 95% ДІ [-3,757; -0,126]). Водночас порядок цих значень збільшується разом із підвищенням концентрації ММП-1 ($B = 1,078$; $p = 0,013$; 95% ДІ [0,223; 1,933]). При цьому критерій паралельності ліній виявився незначущим ($p = 0,669$), що є підтвердженням припущення про пропорційність шансів впливу обраних незалежних факторів на залежний показник, зокрема на ІнІ. Додатково задіяно модуль SPSS — «Узагальнені лінійні моделі» — з метою розрахунку відношення шансів для предикторних змінних із застосуванням оцінки експоненціальних параметрів. З'ясовано, що шанс потрапляння дитини старшого віку у вищу категорію за ІнІ становить лише 0,143 (95% ДІ [0,024; 0,867]), тобто він суттєво зменшується порівняно з молодшими дітьми. З іншого боку, збільшення сироваткової концентрації ММП-1 на одиницю її виміру поєднується, навпаки, зі збільшенням шансу потрапляння пацієнта у вищу категорію за ІнІ в 2,939 рази (95% ДІ [1,259; 6,863]). Слід зазначити, що порядковий регресійний аналіз окремо кожної з двох наведених вище коваріат показує також високу статистичну значущість обох отриманих при цьому моделей. Проте поліпшення відповідності кінцевих моделей є менш вираженим порівняно з тим, коли одночасно враховуються обидві коваріати. Так, для вікової дихотомічної змінної та інтервальної концентрації ММП-1 таке поліпшення становить відповідно 16,2% і 18,5%.

У разі дослідження ТІМП-1 у якості предиктора з інтервальною шкалою розподілення кінцева модель зміни ІнІ є статистично незначущою ($p = 0,527$). Врахування водночас і ММП-1, і ТІМП-1 виявляється значущою відмінністю між нульовою і кінцевою моделями ($p = 0,001$) з поліпшенням відповідності останньої на 21,1%. Водночас за такого комбінування предикторів встановлено залежність категорій ІнІ тільки від ММП-1 ($B = 1,475$; $p = 0,001$; 95% ДІ [0,599; 2,351]), а для ТІМП-1 така залеж-

ність вже не визначалася ($p = 0,207$). У цьому разі підвищення рівня ММП-1 на одиницю її виміру супроводжується зростанням шансу переходу дитини у вищу категорію за ІнІ в 4,372 рази (95% ДІ [1,827; 10,465]), що є дещо більшим, аніж за ММП-1 із віковою категорією пацієнтів. Слід додати, що за умови комбінування ММП-1 та кількох інших предикторів-коваріат, наприклад «ММП-1 + ТІМП-1 + вік (міс) + стать» або «ММП-1 + ІнВ + ІМТ + вікова група», значущий вплив цього металоензиму на залежний показник вже відсутній, хоча при цьому зафіксовано вірогідність самої кінцевої моделі. Отже, наявність і ступінь впливу предиктора на залежний показник визначаються не тільки значущістю самого предиктора, але і його комбінуванням з іншими коваріатами в порядковій регресійній моделі.

Висновки

Встановлено, що обстежені діти з рекурентними респіраторними інфекціями молодшого віку (1–3 роки) порівняно зі старшими дітьми (4–6 років) мають вищу сироваткову концентрацію ММП-1 ($p = 0,007$) та співвідношення ММП-1/ТІМП-1 ($p = 0,008$), тоді як за сироватковою концентрацією ТІМП-1 відмінність між ними не зафіксована ($p = 0,495$).

У дівчаток виявлено вищі значення ММП-1 ($p = 0,008$) та співвідношення ММП-1/ТІМП-1 ($p = 0,012$), аніж у хлопчиків, за відсутності різниці між ними щодо ТІМП-1 ($p = 0,126$).

Показано наявність у дітей дошкільного віку тісної вираженої позитивної кореляції між ММП-1 та ІнІ ($p = 0,514$; $p = 0,001$; 95% ДІ [0,232; 0,716]), що може бути проявом поєднання їхньої схильності до частіших ГРІ та вищої активності цього металоензиму.

За допомогою порядкової логістичної регресії встановлено значущу і водночас різноспрямовану залежність категоріального показника ІнІ від ММП-1 ($B = 1,078$; $p = 0,013$; 95% ДІ [0,223; 1,933]) та вікової категорії обстежених дітей ($B = -1,942$; $p = 0,036$; 95% ДІ [-3,757; -0,126]).

За умови постійного залежного показника, зокрема категоріального ІнІ, різноманітне комбінування предикторів виявляється різним ступенем їхньої значущості у вивчених порядкових регресійних моделях.

Перспективи подальших досліджень. Надалі планується продовжити системні і бага-

товекторні статистичні дослідження вже отриманого первинного матеріалу для з'ясування найбільш значущих факторів, що чинять суттєвий вплив щодо показників захворюваності на ГРІ в дітей дошкільного віку.

Фінансування. Дослідження проведено в межах ініціативної науково-дослідної роботи кафедри педіатрії з дитячими інфекціями Луганського державного медичного університету

(м. Рубіжне) — «Актуальні аспекти впливу перинатальних чинників на формування соматичної патології у дітей віком 1–14 років» (№ державної реєстрації 0117U003041). Проведене наукове дослідження не мало зовнішніх джерел фінансування.

Автори рукопису засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Agren MS, auf dem Keller U. (2020). Matrix Metalloproteinases: How Much Can They Do? *International Journal of Molecular Sciences*. 21 (8): 2678. doi: 10.3390/ijms21082678.
- Apte SS, Parks WC. (2015). Metalloproteinases: A parade of functions in matrix biology and an outlook for the future. *Matrix Biology*. 44–46: 1–6. doi: 10.1016/j.matbio.2015.04.005.
- Babichev SA. (2014). Optimization of information preprocessing in clustering systems of high dimension data. *Radioelektronika, informatyka, upravlinnia*. 2: 135–142. [Баби́чев С.А. (2014). Оптимизация процесса предобработки информации в системах кластеризации высокоразмерных данных. *Радиоелектроніка, інформатика, управління*. 2: 135–142]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/optimizatsiya-protsessa-predobrabotki-informatsii-v-sistemah-klasterizatsii-vysokorazmernih-dannyh/viewer>.
- Da Silva–Neto PV, do Valle VB, Fuzo CA, Fernandes TM, Toro DM, Fraga–Silva TFC et al. (2022). Matrix Metalloproteinases on Severe COVID-19 Lung Disease Pathogenesis: Cooperative Actions of MMP-8/MMP-2 Axis on Immune Response through HLA-G Shedding and Oxidative Stress. *Biomolecules*. 12 (5): 604. doi: 10.3390/biom12050604.
- Fingleton B. (2017). Matrix metalloproteinases as regulators of inflammatory processes. *Biochimica et Biophysica Acta — Molecular Cell Research*. 1864 (11): 2036–2042. doi: org/10.1016/j.bbamcr.2017.05.010.
- Gautam SS, O'Toole RF. (2016). Convergence in the Epidemiology and Pathogenesis of COPD and Pneumonia. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 13 (6): 790–798. doi: 10.1080/15412555.2016.1191456.
- Gelzo M, Cacciapuoti S, Pinchera B, De Rosa A, Cernera G, Scialò F et al. (2022). Matrix metalloproteinases (MMP) 3 and 9 as biomarkers of severity in COVID-19 patients. *Scientific Reports*. 12: 1212. doi: 10.1038/s41598-021-04677-8.
- Gkouveris I, Nikitakis NG, Aseervatham J, Rao N, Ogbureke KUE. (2017). Matrix metalloproteinases in head and neck cancer: current perspectives. *Metalloproteinases In Medicine*. 4: 47–61. doi: 10.2147/MNM.S105770.
- Hardy E, Fernandez–Patron C. (2021). Targeting MMP–Regulation of Inflammation to Increase Metabolic Tolerance to COVID-19 Pathologies: A Hypothesis. *Biomolecules*. 11 (3): 390. doi: 10.3390/biom11030390.
- Huang X, Mu X, Deng L, Fu A, Pu E, Tang T, Kong X. (2019). The etiologic origins for chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 14: 1139–1158. doi: 10.2147/COPD.S203215.
- Jabłońska–Trypuć A, Matejczyk M, Rosochacki S. (2016). Matrix metalloproteinases (MMPs), the main extracellular matrix (ECM) enzymes in collagen degradation, as a target for anticancer drugs. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 31 (1): 177–183. doi: 10.3109/14756366.2016.1161620.
- Kachkovska VV. (2021). Matrix metalloproteinases as markers of respiratory tract remodeling and potential therapeutic target in patients with bronchial asthma. *Eastern Ukrainian Medical Journal*. 9 (2): 174–188. [Качковська В.В. (2021). Матриксні металопротеїнази як маркери ремоделювання дихальних шляхів і потенційна терапевтична мішень у хворих на бронхіальну астму. *Східноукраїнський медичний журнал*. 9 (2): 174–188]. doi: 10.21272/eumj.
- Karamanos NK, Theocharis AD, Piperigkou Z, Manou D, Passi A, Skandalis SS et al. (2021). A guide to the composition and functions of the extracellular matrix. *Federation of European Biochemical Societies Journal*. 288 (24): 6850–6912. doi: 10.1111/febs.15776.
- Ke J, Ye J, Li M, Zhu Z. (2021). The Role of Matrix Metalloproteinases in Endometriosis: A Potential Target. *Biomolecules*. 11 (11): 1739. doi: 10.3390/biom11111739.
- Krasnoselsky NV, Sukhin VS, Gertman VZ, Simonova–Pushkar LI. (2018). Applying matrix metalloproteinase in diagnosis and prognosis in oncogynecology. *Actual problems of modern medicine*. 18 (1): 313–317. [Красносельський М.В., Сухін В.С., Гертман В.З., Сімонова–Пушкар Л.І. (2018). Можливості діагностичного та прогностичного використання матриксних металопротеїназ в онкогінекології. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 18 (1): 313–317]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/mozhливosti-diaagnostichnogo-ta-prognostichnogo-vikoristannya-matriksnih-metaloproteyinz-v-onkoginekologiyi>.
- Laronha H, Caldeira J. (2020). Structure and Function of Human Matrix Metalloproteinases. *Cells*. 9 (5): 1076. doi: 10.3390/cells9051076.
- Li Y, Fu X, Ma J, Zhang J, Hu Y, Dong W et al. (2019). Altered respiratory virome and serum cytokine profile associated with recurrent respiratory tract infections in children. *Nature Communications*. 10: 2288. doi: 10.1038/s41467-019-10294-x.
- Potey PM, Rossi AG, Lucas CD, Dorward DA. (2019). Neutrophils in the initiation and resolution of acute pulmonary

- inflammation: understanding biological function and therapeutic potential. *The Journal of Pathology*. 247: 672–685. doi: 10.1002/path.5221.
19. Raeeszadeh–Sarmazdeh M, Do LD, Hritz BG. (2020). Metalloproteinases and Their Inhibitors: Potential for the Development of New Therapeutics. *Cells*. 9 (5): 1313. doi: 10.3390/cells9051313.
 20. Ramírez–Martínez G, Jiménez–Álvarez LA, Cruz–Lagunas A, Ignacio–Cortés S, Gómez–García IA, Rodríguez–Reyna TS et al. (2022). Possible Role of Matrix Metalloproteinases and TGF- β in COVID-19 Severity and Sequelae. *Journal of Interferon & Cytokine Research*. 42 (8): 352–368. doi: 10.1089/jir.2021.0222.
 21. Sarkar S, Ratho RK, Singh M, Singh MP, Singh A, Sharma M. (2022). Comparative Analysis of Epidemiology, Clinical Features, and Cytokine Response of Respiratory Syncytial and Human Metapneumovirus Infected Children with Acute Lower Respiratory Infections. *Japanese Journal of Infectious Diseases*. 75 (1): 56–62. doi: 10.7883/yoken.JJID.2021.151.
 22. Sebina I, Phipps S. (2020). The Contribution of Neutrophils to the Pathogenesis of RSV Bronchiolitis. *Viruses*. 12 (8): 808. doi: 10.3390/v12080808.
 23. Voloshin OM, Marushko YuV. (2021). Peculiarities of cellular immunity among preschool children suffering from recurrent respiratory diseases. *Bulletin of problems biology and medicine*. 1: 337–342. [Волошин ОМ, Марушко ЮВ. (2021). Особливості клітинного імунітету у дітей дошкільного віку з рекурентними респіраторними захворюваннями. *Вісник проблем біології і медицини*. 1: 337–342]. doi: 10.29254/2077-4214-2021-1-159-337-342.
 24. XuChen X, Weinstock J, Arroyo M, Salka K, Chorvinsky E, Abutaleb K et al. (2021). Airway Remodeling Factors During Early-Life Rhinovirus Infection and the Effect of Premature Birth. *Frontiers in Pediatrics*. 9: 610478. doi: 10.3389/fped.2021.610478.
 25. Young D, Das N, Anowai A, Dufour A. (2019). Matrix Metalloproteases as Influencers of the Cells' Social Media. *International Journal of Molecular Sciences*. 20 (16): 3847. doi: 10.3390/ijms20163847.
 26. ZinterMS, DelucchiKL, KongMY, OrwollBE, SpicerAS, LimMJetal. (2019). Early Plasma Matrix Metalloproteinase Profiles. A Novel Pathway in Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 199 (2): 181–189. doi: 10.1164/rccm.201804-0678OC.

Відомості про авторів:

Волошин Олександр Миколайович — к.мед.н., доц., зав. каф. педіатрії з дитячими інфекціями, ДЗ «Луганський державний медичний університет».

Адреса: м. Рівне, вул. 16 Липня, буд. 36. <https://orcid.org/0000-0001-7612-6521>.

Марушко Юрій Володимирович — д.мед.н., проф., зав. каф. педіатрії післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця.

Адреса: м. Київ, бульвар Т. Шевченка, 13; тел. (044) 234-40-62. <https://orcid.org/0000-0001-8066-9369>.

Стаття надійшла до редакції 11.09.2022 р., прийнята до друку 15.11.2022 р.