

УДК 616.24-007.271:616-018.2

# ДЕЯКІ ПОКАЗНИКИ СТАНУ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

С.В. Коваленко

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

**Ключові слова:** сполучна тканина, хронічне обструктивне захворювання легень.

Провідну роль у формуванні незворотного компонента бронхіальної обструкції при хронічному обструктивному захворюванні легень (ХОЗЛ) відіграють процеси ремоделювання стінок бронхів та формування пневмофіброзу, що залежать від багатьох чинників, зокрема і зростання активності колагенотворення в легенях. Фіброз традиційно розглядають як прогресуючий патологічний процес, що залучає численні клітинні та молекулярні механізми, які призводять до накопичення надлишку вуглеводно-білкових компонентів матриксу в позаклітинному просторі. Якщо цей процес супроводжується неефективною резорбцією сполучної тканини (СТ), а також надмірною регенерацією та репарацією, спотворюється нормальна архітектоніка легеневої тканини і зрештою розвивається пневмофіброз.

Патоморфологічні зміни, характерні для ХОЗЛ, що можуть стати причиною розвитку дифузного фіброзу легень, розташовані в центральних та периферичних бронхах, паренхімі та судинах легень. Процес ремоделювання стінок бронхів і формування пневмофіброзу залежить від багатьох чинників і передусім від вираженості й тривалості запалення. Хронічний запальний процес у бронхолегеневому апараті стимулює опосередковані різноманітними цитокінами та іншими факторами процеси накопичення фібрину в просвіті альвеол та дрібних бронхів і підвищення колагенотворення в легенях.

Одним із маніфестних виявів запалення дихальних шляхів є пропотівання різних плазмових білків, а саме тромбіну та фібриногену, у просвіт дихальних шляхів. Відомо, що фібрин, який утворюється з фібриногену, інактивує сурфактант в альвеолах, сприяючи таким чином спаданню альвеол та поглибленню дифузійно-перфузійних порушень при ХОЗЛ. Встановлено також зростання рівня тромбіну в мокротинні хворих на бронхіальну астму (БА), що, можливо, відіграє роль у патогенезі ремоделювання дихальних шляхів [4].

Прокоагулянтна активність і послаблений фібриноліз є ранніми важливими показниками, що сприяють відкладанню фібрину та альвеолярно-

епітеліальному uszkodженню у дистальних дихальних шляхах [2, 5]. Безумовно, цікавим є дослідження взаємозв'язку та взаємозумовленості порушень гемостазу й стану сполучної тканини при ХОЗЛ.

Мета роботи — зміни деяких показників стану сполучної тканини, протеолітичної активності плазми крові у хворих на ХОЗЛ.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 48 хворих на ХОЗЛ (середній вік  $65 \pm 4$ ) роки, стаж куріння 10 пачко-років) та 10 практично здорових осіб відповідного віку.

Протеоглікани та глікопротеїни СТ відіграють регульовальну роль у біосинтезі і біодеградації колагенових волокон. Щоб оцінити метаболізм колагену, вивчали концентрацію оксипроліну в крові. Ця амінокислота є своєрідною міткою колагену, оскільки її немає в інших білках. Величина фракції вільного оксипроліну і оксипроліну, зв'язаного з пептидами, характеризує процеси катаболізму колагену, рівень білковозв'язаного оксипроліну (БЗОП) відображає активність його синтезу.

Зміни метаболізму вуглеводно-білкових компонентів позаклітинного матриксу визначали за вмістом у крові вільного оксипроліну (ВОП) та БЗОП (за С.С. Тетянець, 1985; М.А. Осадчуком, 1979), гексуранових кислот (ГК), гексозамінів (ГА) (за О.Г. Архиповою, 1988), серомукоїду (СМ), сіалових кислот (КС), а також глікопротеїну з антиоксидантними властивостями — церулоплазміну (ЦРП) (В.Г. Колб, В.С. Камишников, 1976); вивчали стан протеолітичної активності плазми крові у хворих на ХОЗЛ за рівнем колагенолітичної (КЛА) (П.Н. Шараєв и соавт., 1987) та протеолітичної активності (ПЛА) плазми крові за визначенням інтенсивності лізису азоказеїну, азоальбуміну та азоколу («Simko Ltd.») під час загострення захворювання. Результати дослідження аналізували за допомогою параметричних та непараметричних методів варіаційної статистики. Математичне оброблення проводили за допомогою комп'ютерної програми Statistica 5.1.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХНЄ ОБГОВОРЕННЯ

Під час загострення захворювання у пацієнтів з ХОЗЛ спостерігали вірогідне зростання рівня БЗОП у крові на 63,2% порівняно зі здоровими особами ( $P < 0,05$ ), що свідчить про високу активність процесів анаболізму колагену. БЗОП крові — маркер синтезу колагену — підвищення його концентрації в крові вказує на підсилення синтезу колагену. Водночас показник вмісту в крові ВОП, що є біохімічним маркером катаболізму колагену, у хворих на ХОЗЛ також був вірогідно вищим за показники контролю на 21,4% ( $P < 0,05$ ). Паралельне збільшення БЗОП та ВОП може свідчити як про одночасне підсилення синтезу та розпаду колагену, так і про утворення у значній кількості малостійкого незрілого колагену. Вірогідне зростання показника співвідношення вмісту БЗОП до ВОП (4,3 порівняно з 2,8 у здорових осіб) означає переважання під час загострення ХОЗЛ активації процесів синтезу колагену в кілька разів над активністю процесів його деградації, а також підтверджує існування дисбалансу між процесами ана- та катаболізму білкової частини інтерстиційного матриксу легеневої тканини.

У хворих спостерігали також деяке зростання показників КЛА плазми крові, проте вірогідного зростання активності показників не виявлено ( $P > 0,05$ ). Зростала інтенсивність ПЛА плазми крові, однак активація протеолітичної активності плазми не компенсувала підтримання рівноваги між синтезом та розпадом сполучної тканини у легеневій тканині, про що свідчить вірогідне зростання показника співвідношення вмісту БЗОП до ВОП (4,3 порівняно з 2,8 у здорових осіб).

У хворих на ХОЗЛ був збільшеним вміст ГА й одночасно зменшеним вміст ГК, що може вказувати на підсилення синтезу глікопротеїнів на тлі спадання синтезу протеогліканів. Оскільки гексозаміни входять до складу як протеогліканів, так і глікопротеїнів, підвищення їхньої концентрації в крові може означати підсилення розпаду вуглеводно-білкових компонентів СТ. Збільшення кількості ГА своєю чергою є фактором, що активує запалення і патологічне антитілоутворення. Тривалий запальний процес у сполучній тканині викликає її деструкцію. Провідну роль у сполучнотканинній деструкції відіграють протеолітичні ферменти поліморфно-ядерних лейкоцитів, під дією яких відбувається розпад макромолекулярних комплексів, що містять ГА [1]. Ймовірно ГА є індукторами фіброзу і збільшення їхнього вмісту випереджає зміни інших показників, що характеризують функціональний стан сполучної тканини.

Порушення обміну глікозаміногліканів і глікопротеїнів є первинним у патологічному процесі. Колаген залучається вторинно внаслідок змін складу та властивостей біополімерів, що беруть участь в його синтезі й у фібрилогенезі. Відомо, що накопичення глікозаміногліканів (спочатку гіалуронової кислоти, а потім хондроїтинсульфатів) відбувається там, де біосинтез колагену активний. Накопичення глікозаміногліканів у сполучнотканинній стромі спостерігається вже на ранніх стадіях репа-

рації або склеротичних змін, а в міру дозрівання сполучної тканини їхній вміст зменшується, ймовірно, внаслідок використання глікозаміногліканів у процесі формування колагенових волокон.

W. Timens і співавт. висунули гіпотезу про роль дисфункції фібробластів у розвитку емфіземи [3]. Фібробласти синтезують компоненти екстрацелюлярного матриксу: колаген, еластин, протеоглікани, а також взаємодіють з імунними і запальними клітинами за допомогою цитокінів. Перший і третій типи колагену виконують функцію стабілізатора інтерстиційної тканини, четвертий тип входить до складу базальної мембрани. Припускають, що деякі особливості фібробластів не можуть забезпечити адекватного відновлення (тканинного гомеостазу) і призводять до абнормальної репарації з формуванням емфіземи.

Показники вмісту СМ у хворих на ХОЗЛ під час загострення зростали у 8,4 разу порівняно з контролем, що становило відповідно  $1,51 \pm 0,006$  та  $0,18 \pm 0,005$  ( $P < 0,001$ ) та свідчило про високу активність запального процесу в легенях. Між показниками вмісту СК у здорових осіб та хворих на ХОЗЛ суттєвої різниці не спостерігали. Разом з тим вірогідно у 9,8 разу зростав вміст у крові ЦРП — важливого компонента протипоксидантного захисту позаклітинного матриксу — у хворих на ХОЗЛ під час загострення:  $17,53 \pm 0,012$  та  $1,78 \pm 0,022$  відповідно ( $P < 0,001$ ).

Можна передбачити, що накопичення при ХОЗЛ нерозчинного колагену, стійкішого до дії колагенолітичних ферментів призводить до прогресуючого фіброзування органа та порушення його функції. Очевидно, що розвиток фіброзу легень відбувається внаслідок не стільки посиленого синтезу колагену, скільки порушення його метаболізму. Визначення вмісту вільного та зв'язаного з колагеноподібним білком плазми оксипроліну можна рекомендувати як додатковий високоінформативний тест діагностики запального процесу та доклінічних виявів фіброзу в легеневій тканині. Своєчасна інформація стосовно обміну сполучної тканини в паренхімі легень дає змогу вносити корективи у визначення строків та методів лікування хворих на ХОЗЛ.

Хронічне запалення в бронхолегеневому апараті стимулює опосередковані різноманітними факторами процеси підвищення колагенотворення в легенях, що призводить надалі до розвитку фіброзних змін стінок бронхів та пневмофіброзу з формування дихальної недостатності.

У літературі є поодинокі повідомлення про ефективність використання з метою гальмування фіброзоутворення глютамінової кислоти як потужного антигіпоксанта для монотерапії ідіопатичного фіброзуючого альвеоліту, пневмоконіозів тощо. Крім того, перебудова вуглецевого скелета глютамінової кислоти може призводити до утворення циклічних амінокислот — проліну та оксипроліну. Таким чином за механізмом зворотного зв'язку зростання вмісту в крові метаболітів біосинтезу колагену є ймовірним чинником гальмування колагенсинтезуючої функції міофібробластів.

Таблиця. Показники стану сполучної тканини у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень ( $M \pm m$ )

Показник	Здорові (n = 10)	Хворі (n = 48)	P
ВОП, мкмоль/л	10,09 ± 0,40	15,17 ± 0,28	< 0,05
БЗОП, мкмоль/л	23,74 ± 0,20	64,7 ± 3,58	< 0,001
ГК, ммоль/л	1,17 ± 0,04	0,59 ± 0,271	< 0,05
ГА, ммоль/л	5,17 ± 0,24	10,06 ± 0,34	< 0,05
СМ, од.о.г.	0,18 ± 0,005	1,51 ± 0,006	< 0,001
СК, ммоль/л	2,24 ± 0,051	1,93 ± 0,043	> 0,05
ЦРП, мкмоль/л	1,78 ± 0,022	17,53 ± 0,012	< 0,001
КЛА мкм/год/л*	5,88 ± 0,064	6,45 ± 0,451	> 0,05
ПАК, Е440/мл/год за азоальбуміном	2,91 ± 0,29	4,14 ± 0,54	< 0,001
ПАК, Е440/мл/год за азоказеїном	2,16 ± 0,19	4,12 ± 0,11	< 0,001
ПАК, Е440/мл/год за азоколом	0,44 ± 0,07	1,10 ± 0,04	< 0,001

Оскільки гіпоксія є одним із потужних індукторів активації системи СТ, можна припустити, що поліпшення мікроциркуляції у легеневій тканині під впливом медикаментозної терапії може сприяти усуненню гіпоксії також і в клітинних елементах СТ (міофібробластах) тощо.

#### ВИСНОВКИ

Аналіз результатів дослідження засвідчив, що найбільшу вірогідність у діагностичному алгоритмі прогресування пневмофіброзу мають такі показники обміну сполучної тканини: вміст у крові вільного та

БЗОП, гексозамінів і ступінь колагенолітичної активності плазми крові (інтенсивність лізису азоколу).

У хворих на ХОЗЛ встановлено значне підвищення синтезу колагену та глікозаміногліканів, на тлі неістотного зростання процесів колагенолітичної та протеолітичної активності плазми крові.

Перспективним напрямом продовження цього дослідження є вивчення обміну компонентів сполучної тканини та стану системи протеази—антипротеази, а саме  $\alpha_2$ -макроглобуліну — інгібітора колагенази й вивчення впливу базисної терапії ХОЗЛ на процеси фіброзоутворення в легенях.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Клінічне значення показників стану сполучної тканини при захворюваннях внутрішніх органів (Навчальний посібник) / Коломєць М.Ю., Федів О.І.— Чернівці, 1997.— 95 с.
2. *Idell S.* Endothelium and disordered fibrin turnover in the injured lung: newly recognized pathways // *Crit. Care Med.*— 2002.— Vol. 30.— P. 274—280.
3. *Timens W., Coers W. van Straaten, Postma D.S.* Extracellular matrix and inflammation: a role for fibroblast-media-

ted defective tissue repair in the pathogenesis of emphysema? // *European Respiratory Review.*— 1997.— Vol. 7, Review 43.— P. 119—124.

4. *Wagers S.S. et al.* Extravascular fibrin, plasminogen activator, plasminogen activator inhibitors, and airway hyperresponsiveness // *J. Clin. Invest.*— 2004.— Vol. 114.— P. 104—111.

5. *Ware L.B., Fang X. and Matthay M.A.* Protein C and thrombomodulin in acute lung injury // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.*— 2003.— Vol. 285.— P. 514—521.

## НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ СОСТОЯНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

С.В. Коваленко

В статье обсуждаются результаты исследования отдельных показателей состояния соединительной ткани у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). У больных ХОБЛ установлено значительное повышение синтеза коллагена в период обострения заболевания, что возникает на фоне торможения процессов колагенолитической и протеолитической активности плазмы крови и может способствовать фиброзообразованию в легких.

## SOME INDICES OF THE CONNECTIVE TISSUE STATE IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASES

S.V. Kovalenko

The paper discusses the results of the study of some indices of connective tissue state in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). A considerable increase of collagen synthesis has been established in COPD patients during the period of exacerbation, occurring against a background of suppressing the processes of the blood plasma collagenolytic and proteolytic activity and may contribute to fibrosis in the lungs.