

ОЦЕНКА МЕТАБОЛИТОВ ЭКСТРАЦЕЛЛЮЛЯРНОГО МАТРИКСА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Кравчун П.Г., Делевская В.Ю.

Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

Представлены данные об изменении содержания маркеров метаболизма экстрацеллюлярного матрикса в сыворотке крови у пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких и сопутствующей артериальной гипертензией. Наблюдалось повышение уровня хондроитин-6-сульфатов, гликопротеинов и хондроитинсульфатов наряду со снижением кислой фосфатазы, хондроитин-4-сульфатов и гепарансульфатов. При увеличении степени бронхообструкции выявлено достоверное увеличение абсолютного уровня гликопротеинов и относительного уровня гепарансульфатов. Выявлены умеренные и сильные корреляционные связи маркеров метаболизма экстрацеллюлярного матрикса с морфофункциональными показателями левых отделов сердца, что свидетельствует об их активном участии в патогенезе ремоделирования миокарда при данной коморбидной патологии.

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание легких, артериальная гипертензия, хондроитинсульфаты, гликозаминогликаны, экстрацеллюлярный матрикс, ремоделирование миокарда.

Введение. Ведение пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ) в сочетании с артериальной гипертензией (АГ), как и всякой другой сочетанной патологии, представляет немалые сложности как для общепрактикующих врачей, так и для узких специалистов. Крупные исследования продемонстрировали, что ведущей причиной летальности при ХОЗЛ являются не легочные осложнения, а сердечно-сосудистые события [10, 12]. Сердечно-сосудистые заболевания обнаруживают не менее чем у 50% пациентов с ХОЗЛ. Активация нейрогуморальных механизмов под влиянием гипоксии при ХОЗЛ вызывает изменение метаболизма экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ), которому отводится важная роль в ремоделировании миокарда – процессу, тесно связанному с формированием хронической сердечной недостаточности (ХСН), и предиктору сердечно-сосудистых событий. Интенсивность процессов деструкции соединительной ткани и фиброза может обуславливать высокий уровень летальности при данной сочетанной патологии. Существующие в литературе данные недостаточно четко описывают особенности формирования сердечно-сосудистой дисфункции в этих условиях и не отражают вопросы ее взаимосвязи с процессами, происходящими в ЭЦМ, что требует проведения дальнейших исследований. В литературе представлены данные по оценке метаболитов ЭЦМ, отражающих напряженность процессов его деградации и фиброза – гликозаминогликанов (ГАГ), хондроитинсульфатов, гликопротеинов и кислой фосфатазы у пациентов с острым инфарктом миокарда [7], однако данных об их содержании при ХОЗЛ и АГ нами не встречено.

Цель работы: оценить активность основных метаболитов внеклеточного матрикса у пациентов с ХОЗЛ в сочетании с АГ.

Материалы и методы. Обследовано 45 пациентов (32 мужчины и 13 женщин) с артериальной гипертензией II стадии в сочетании с хроническим обструктивным заболеванием легких II и III стадий. Верификация диагноза АГ была проведена согласно критериям, рекомендованным в 2013 г. Европейским обществом гипертензии (ESH) / Европейским обществом кардиологов (ESC) [14]. Для диагностики ХОЗЛ использованы рекомендации GOLD (2011). Средний возраст пациентов составил 68,7±4,41 лет. Пациенты были разделены на 2 группы. 1 группу составили па-

циенты с АГ и ХОЗЛ II стадии (23 чел.), 2 группу – пациенты с АГ и ХОЗЛ III стадии (25 чел.). Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц. По полу и возрасту группы были сопоставимы. Всем пациентам выполнялась эхокардиография с регистрацией следующих показателей: передне-задний размер левого предсердия (ЛП, мм); конечный систолический и конечный диастолический размер левого желудочка (КСР и КДР, мм); толщина задней стенки левого желудочка в диастолу (ТЗСЛЖ, мм) и толщина межжелудочковой перегородки в диастолу (ТМЖП, мм); конечный систолический объем (КСО, мл) и конечный диастолический объем левого желудочка (КДО, мл). Диастолическая функция левого желудочка оценивалась по скорости раннего диастолического наполнения (пик Е), скорости позднего диастолического наполнения (пик А) и соотношению Е/А. Биохимическое исследование маркеров метаболизма ЭЦМ включало определение гликопротеидов (ГП), хондроитинсульфатов (ХС), кислой фосфатазы и фракционного состава ГАГ в сыворотке крови. ГП определяли по модифицированному методу Штейнберг-Доценко [1], ХС – по методу Л.И.Слуцкого, активность кислой фосфатазы – кинетическим методом [2, 3]. Определяли общую концентрацию ГАГ с последующим их фракционированием [5]. При этом первой фракцией был хондроитин-6-сульфат, второй – хондроитин-4-сульфат, третьей – кератансульфат, гепарансульфат, гепарин. Статистическая обработка производилась с помощью программ Statistica for Windows 6.0. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения (M±SD). Сравнение выборок проводилось с использованием критерия Стьюдента. Результаты и их обсуждение. У пациентов с АГ и ХОЗЛ имеются структурно-функциональные изменения миокарда, характеризующиеся статистически значимым увеличением КДР, КСО, КДО и пика А. У пациентов 1 и 2 групп определялась тенденция к увеличению ТМЖП (12,8±2,07 и 13,2±1,8 мм, соответственно), ТЗСЛЖ (13,87±1,77 и 14,1±1,84 мм, соответственно), однако различия между группами не достигали уровня достоверности. Отмечено нарастание индекса массы миокарда левого желудочка в исследуемых группах по сравнению с контролем (123,0±34,4 и 131,25±34,4 г/м², соответственно, p<0,05). В 1 и 2 группах отмечено уменьшение

контрактивности миокарда левого желудочка, что проявилось в достоверном ($p < 0,05$) увеличении КСО ($51,64 \pm 17,15$ и $59,39 \pm 16,45$ мл, соответственно) и КДО ($117,19 \pm 21,4$ и $132,55 \pm 22,13$ мл). При оценке передне-заднего размера ЛП у пациентов обеих групп выявлено статистически значимое его увеличение ($42,1 \pm 3,07$ и $42,8 \pm 4,01$ мм, соответственно). При оценке диастолической функции левого желудочка у пациентов обеих групп отмечено снижение пика Е, увеличение пика А и снижение соотношения Е/А ($p < 0,05$). При этом статистически достоверная разница между 1 и 2 группами выявлена в пике А ($0,67 \pm 0,03$ см/с и $0,74 \pm 0,02$ см/с, соответственно). Показатели биохимических исследований маркеров метаболизма ЭЦМ в сыворотке крови у пациентов с ХОЗЛ и АГ на фоне ХСН представлены в таблице 1. Достоверное снижение содержания общих ГАГ до $10,5 \pm 0,3$ ед. отмечено во 2 группе ($p < 0,05$), тогда как в 1 группе имела тенденция к их снижению – $11,7 \pm 0,11$ ед. ($p > 0,05$). При этом выявлено перераспределение фракций ГАГ с увеличением доли хондроитин-6-сульфатов и снижением хондроитин-4-сульфатов и высокосульфатированных ГАГ в обеих группах.

Таблица 1 - Содержание общих гликозаминогликанов и их фракций, гликопротеинов, хондроитинсульфатов и кислой фосфатазы в сыворотке крови пациентов с ХОЗЛ и АГ, ($M \pm m$)

| Категории обследованных | Группа контроля (n = 20) | 1 группа (n = 23) | 2 группа (n = 25) |
|--------------------------|--------------------------|-------------------|-----------------------|
| Общие ГАГ (ед) | $12,6 \pm 0,2$ | $11,7 \pm 0,11$ | $10,5 \pm 0,3^*$ |
| I- фракция (%) | $45 \pm 2,2$ | $67,5 \pm 3,2^*$ | $69,5 \pm 4,1^*$ |
| II- фракция (%) | $31 \pm 3,0$ | $23 \pm 1,6^*$ | $21 \pm 1,7^*$ |
| III- фракция (%) | $22 \pm 1,8$ | $11,6 \pm 0,2^*$ | $14,2 \pm 2,2^{***}$ |
| Хондроитинсульфаты (г/л) | $0,098 \pm 0,01$ | $0,18 \pm 0,03^*$ | $0,21 \pm 0,02^*$ |
| Гликопротеины (ед) | $0,35 \pm 0,04$ | $0,51 \pm 0,01^*$ | $0,84 \pm 0,07^{***}$ |
| Кислая фосфатаза (ед/л) | $3,1 \pm 0,07$ | $2,6 \pm 0,6^*$ | $2,38 \pm 0,8^*$ |

Примечание: * – отличие от показателей контрольной группы ($p < 0,05$); ** – отличие от показателей 1 группы ($p < 0,05$)

В 1 группе содержание хондроитин-6-сульфатов составило 67,5%, что в 1,5 раза выше, чем в контрольной группе, а во 2 группе превысило показатель контрольной группы в 1,54 раза. Отмечено снижение II фракции ГАГ у пациентов 1 группы относительно контроля на 34%, а у пациентов 2 группы – на 47%.

Достаточно выражено снижение III фракции ГАГ у пациентов 1 группы – в 2 раза, а 2 группы – в 1,57 раза. Снижение фракции гепарансульфатов у исследуемых пациентов может быть связано с наличием гипертрофии миокарда левого желудочка на фоне сопутствующей АГ, так как есть данные в литературе о регулирующей роли III фракции ГАГ, а именно гепарансульфатов, в отношении ангиотензина II и индуцированной гипертрофии миокарда левого желудочка [9].

Анализ уровня ГП, отражающих активность воспалительного процесса в соединительной ткани, показал их достоверное увеличение у пациентов обеих групп в сравнении с контролем. При этом отмечены достоверные различия между 1 и 2 группами. Так, в 1 группе содержание ГП повысилось в среднем

в 1,4 раза, а во второй группе – в 2,4 раза ($p < 0,05$).

Содержание хондроитинсульфатов в обеих группах также превысило значение контрольной группы в 1,83 и 2,14 раза, соответственно ($p < 0,05$).

Активность кислой фосфатазы в сыворотке крови исследуемых пациентов оказалась сниженной в обеих группах, без достоверных различий между ними. Дефицит хондроитин-4-сульфата, являющегося компонентом сосудистой стенки, и гепаран сульфата – основного компонента сосудистого гликокаликса – могут также отражать функциональное и структурное повреждение эндотелия, имеющее место при ХОЗЛ и АГ [4, 6].

Для оценки роли исследуемых маркеров метаболизма ЭЦМ в патогенезе ремоделирования миокарда мы изучили их корреляционную зависимость от выраженности структурно-функциональных изменений левых отделов сердца. Отмечена умеренная корреляционная связь между уровнем I фракции ГАГ и ТЗСЛЖ ($r = 0,49$), а также ТМЖП ($r = 0,49$), что может свидетельствовать о вовлеченности хондроитин-6-сульфатов в развитие гипертрофии миокарда левого желудочка. Это предположение согласуется с данными литературы о выраженной экспрессии хондроитин-6-сульфатов при гипертрофии миокарда левого желудочка и гипертрофической кардиомиопатии [11,13].

Также выявлены умеренные корреляционные связи между уровнем ХС и ТЗС ЛЖ ($r = 0,48$, $p < 0,05$) и ТМЖП ($r = 0,48$, $p < 0,05$).

Учитывая достоверные различия в 1 и 2 группах в уровне ГП и III фракции ГАГ, интересным было оценить их корреляционные взаимосвязи с данными эхокардиографии на фоне усугубления бронхиальной обструкции. Так, уровень ГП прямо коррелировал с размером ЛП ($r = 0,52$, $p < 0,05$) и КСР ($r = 0,33$, $p < 0,05$), а уровень III фракции ГАГ выявил положительную корреляцию с КСР ($r = 0,7$, $p < 0,05$), КДР ($r = 0,6$, $p < 0,05$), КДО ($r = 0,64$, $p < 0,05$), КСО ($r = 0,77$, $p < 0,05$) и ЛП ($r = 0,7$, $p < 0,05$). Неслучайно достоверное увеличение этих геометрических параметров сердца ассоциировалось с относительно большим содержанием ГП и III фракции ГАГ у пациентов с ХОЗЛ III стадии в сравнении с пациентами с ХОЗЛ II стадии на фоне АГ.

Нарушение диастолической функции левого желудочка коррелировало с ГП, III фракцией ГАГ и кислой фосфатазой. Так, выявлена положительная корреляция между уровнем ГП и пиком А ($r = 0,6$, $p < 0,05$) и обратная – с Е/А ($r = -0,5$, $p < 0,05$), что согласуется с данными некоторых авторов о роли мембранных гликопротеинов в патогенезе диастолической дисфункции [8]. Умеренная корреляционная связь отмечена между активностью кислой фосфатазы и соотношением Е/А ($r = 0,3$, $p < 0,001$). Обратная корреляционная связь выявлена между пиком Е и III фракцией ГАГ ($r = 0,30$, $p < 0,001$).

Выводы

1. У пациентов с ХОЗЛ и АГ происходят воспалительные и деструктивные изменения в основном веществе соединительной ткани, что проявляется повышением уровня хондроитинсульфатов и хондроитин-6-сульфатов в сыворотке крови, что ассоциируется с гипертрофией миокарда левого желудочка, а также повышением сывороточного уровня гликопротеинов, коррелирующее с дилатацией левого предсердия.

2. Сочетание ХОЗЛ и АГ характеризуется дефицитом хондроитин-4-сульфатов и гепарансульфа-

тов в сыворотке крови, при этом прогрессирование ХОЗЛ сопровождается относительным возрастанием уровня гепарансульфатов, что отображает активацию деградации экстрацеллюлярного матрикса и коррелирует с дилатацией левых отделов сердца.

Заключение. Таким образом, при сочетании ХОЗЛ и АГ наблюдаются изменения в соотношении сульфатированных и несulfатированных

ГАГ, в сторону последних, представленных преимущественно, согласно данным литературы, хондроитин-6-сульфатами и гиалуроновой кислотой. Можно предполагать, что ремоделирование миокарда левого желудочка ассоциируется с дефицитом кислой фосфатазы, хондроитин-4-сульфатов и гепарансульфатов на фоне увеличения сывороточного уровня хондроитин-6-сульфатов и гликопротеинов.

Литература

1. Способ определения гексозаминогликансульфатов в сыворотке крови : а. с. 960626 СССР, МКЗ G 09 N 23/28 / М.Р. Штерн, О.П. Тимошенко, Ф.С. Леонтьева, Г.Ф. Клюева.–№ 2998857/28–13; заявл. 23.10.80; опубл. 23.09.82.– Бюл. № 35.
2. Азизова, О.А. Исследование системной воспалительной реакции и процессов оксидативного стресса при кардиохирургических операциях с искусственным кровообращением на фоне проводимой сочетанной антиоксидантной и гормональной терапии / О.А. Азизова, Ю.И. Гороховатский, Л.Б. Дудник [и др.]: сб. трудов науч.-практ. конф. «Активные формы кислорода, оксид азота, антиоксиданты и здоровье человека». – Смоленск, Россия, 2005.- С.123-125.
3. Левченко, В.І. Біохімічні методи дослідження крові хворих. Методичні рекомендації для лікарів хіміко–токсикологічних відділів державних лабораторій ветеринарної медицини України / В.І Левченко, Ю.М. Новожитська, В.В. Сахнюк [та ін.].– Київ : Видавництво «Райдуга», 2004. – 104с.
4. Вёрткин, А. Л. Коморбидность при хронической обструктивной болезни легких: роль хронического системного воспаления и клинико-фармакологические ниши рофлумиласта / А. Л. Вёрткин, А. С. Скотников, О.М. Губжокова // Лечащий врач. – 2013. – N 9. – С.20-24.
5. Горячковский, А.М. Клиническая биохимия / А.М. Горячковский. – Одесса: Астропринт,1998. – 603 с.
6. Грищенко, О.В. Роль матрикса соединительной ткани в обеспечении функциональной активности эндотелия у беременных / О.В. Грищенко, А.В. Сторчак // Репродуктивная эндокринология. – №1. – сентябрь 2011г. – С.36–41.
7. Ким Л.Б., Лайвин А.Н., Березовская Г.А. и др. Динамика содержания гликозаминогликанов и активность церулоплазмينا у больных ИБС в процессе раннего постинфарктного ремоделирования левого желудочка / Л.Б. Ким, А.Н. Лайвин, Г.А. Березовская и др. // Бюл. СО РАМН. – 2003. – № 3. – С. 24–28.
8. Célia MC Strunz, Monique Matsuda, Vera MC Salemi / Changes in cardiac heparan sulfate proteoglycan expression and streptozotocin-induced diastolic dysfunction in rats // Cardiovascular Diabetology 2011, P.10–35.
9. Hajime Akimoto, Hiroshi Ito, Masato Tanaka / Heparin and Heparan Sulfate Block Angiotensin II Induced Hypertrophy in Cultured Neonatal Rat Cardiomyocytes // Circulation 1996; 93 : P.810–816.
10. Hawkins NM, Jhund PS, Simpson CR, Petrie MC, Macdonald MR, Dunn FG, Macintyre K, McMurray JJ / Primary care burden and treatment of patients with heart failure and chronic obstructive pulmonary disease in Scotland // Eur J Heart Fail 2010; Jan 12(1) : P.17–24.
11. Hinek Aleksander, Teitell Michael A., Schoyer Lisa / Myocardial Storage of Chondroitin Sulfate-Containing Moieties in Costello Syndrome Patients With Severe Hypertrophic Cardiomyopathy // American Journal of Medical Genetics 2005; 133A : P.1–12.
12. Le Jemtel TH, Padeletti M, Jelic S. / Diagnostic

Literatura

1. Shtern M.R., Timoshenko O.P., Leont'eva F.S., Klyueva G.F. Sposob opredeleniya geksozaminoglikansul'fatov v syvorotke krovi : a.s. 960626 USSR, MKZ G 09 N 23/28 .No 2998857/28–13, 1982. Byul. No 35.
2. Azizova O.A., Gorokhovatskii Yu.I., Dudnik L.B. [i dr.]. Issledovanie sistemoi vospalitel'noi reaktcii i protsessov oksidativnogo stressa pri kardiokhirurgicheskikh operatsiyakh s iskusstvennym krovoobrashcheniem na fone provodimoi sochetanno antioksidantnoi i gormonal'noi terapii / : sb. trudov nauch.-prakt. konf. «Aktivnye formy kisloroda, oksid azota, antioksidanty i zdorov'e cheloveka». – Smolensk, Rossiya, 2005, pp.123-125. (In Russian)
3. Levchenko V.I., Novozhits'ka Yu.M., Sakhnyuk V.V. [ta in.]. Biokhimichni metodi doslidzhennya krovi khvorikh. Metodichni rekomendatsii dlya likariv khimiko–toksikologichnikh viddiliv derzhavnikh laboratorii veterinarnoї meditsini Ukraїni. Kiїv : Vidavnytstvo «Raiduga», 2004, 104p.
4. Vertkin A.L., Skotnikov A. S., Gubzhokova O. M. Komorbidnost' pri khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh: rol' khronicheskogo sistemnogo vospaleniya i kliniko-farmakologicheskie nishi roflumilasta. Lechashchii vrach, 2013, no 9, pp. 20-24. (In Russian)
5. Goryachkovskii A.M. Klinicheskaya biokhimiya . Odessa: Astroprint,1998, 603 p.
6. Grishchenko O.V., Storchak A.V. Rol' matriksa soedinitel'noi tkani v obespechenii funktsional'noi aktivnosti endotelii u beremennykh. Reproduktyvnaya endokrinologiya, no 1, 2011, pp. 36–41.
7. Kim L.B., Laivin A.N., Berezovskaya G.A. i dr. Dinamika soderzhaniya glikozaminoglikanov i aktivnost' tseruloplazmina u bol'nykh IBS v protsesse rannego postinfarktngo remodelirovaniya levogo zheludochka. Byul. SO RAMN, 2003, no 3, pp. 24–28.
8. Célia M.C. Strunz, Monique Matsuda, Salemi Vera M.C. Changes in cardiac heparan sulfate proteoglycan expression and streptozotocin-induced diastolic dysfunction in rats. Cardiovascular Diabetology, 2011, pp. 10–35.
9. Hajime Akimoto, Hiroshi Ito, Masato Tanaka. Heparin and Heparan Sulfate Block Angiotensin II Induced Hypertrophy in Cultured Neonatal Rat Cardiomyocytes. Circulation, 1996, Vol. 93, pp. 810–816.
10. Hawkins N.M., Jhund P.S., Simpson C.R., Petrie M.C., Macdonald M.R., Dunn F.G., Macintyre K., McMurray J.J. Primary care burden and treatment of patients with heart failure and chronic obstructive pulmonary disease in Scotland. Eur. J. Heart Fail., 2010, Vol. 1, pp. 17–24.
11. Hinek Aleksander, Teitell Michael A., Schoyer L. Myocardial Storage of Chondroitin Sulfate-Containing Moieties in Costello Syndrome Patients With Severe Hypertrophic Cardiomyopathy. American Journal of Medical Genetics, 2005, Vol. 133A, pp. 1– 12.
12. Le Jemtel TH, Padeletti M, Jelic S. Diagnostic and therapeutic challenges in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. J. Am. Coll. Cardiol., 2007, Vol. 49, no 2, pp. 171-180.
13. Ridinger H., Rutenberg C., Lutz D., Buness A., Petersen

and therapeutic challenges in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure // J Am Coll Cardiol 2007; 49(2) : P.171—180.

13. Ridinger H., Rutenberg C., Lutz D., Bunes A., Petersen I., Amann K., Maercker C. / Expression and tissue localization of beta-catenin, alpha-actinin and chondroitin sulfate proteoglycan 6 is modulated during rat and human left ventricular hypertrophy // Exp. Mol. Pathol. 2009; 86 : P.23–31.

14. The Task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2013 Guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertens 2007; Vol. 31(№ 7) : P.1281–1357.

I., Amann K., Maercker C. Expression and tissue localization of beta-catenin, alpha-actinin and chondroitin sulfate proteoglycan 6 is modulated during rat and human left ventricular hypertrophy Exp. Mol. Pathol., 2009, no 86, pp. 23–31.

14. The Task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology, Guidelines for the management of arterial hypertension. J. Hypertens, 2013, Vol. 31, no 7, pp. 1281-1357.

ESTIMATION OF EXTRACELLULAR MATRIX METABOLITES IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND CONCOMITANT ARTERIAL HYPERTENSION

Kravchun P.G., Delevskaya V. Yu.

Educational Establishment "Kharkov National Medical University", Kharkov, Ukraine

The changed levels of extracellular matrix metabolism markers in the serum of patients with chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension are presented. The level of chondroitin-6-sulfate, total chondroitin sulfates and glycoproteins was increased, while acid phosphatase, chondroitin-4-sulphate and heparansulphates appeared to be decreased. Progression of bronchial obstruction leads to the significant absolute increase in the level of serum glycoproteins and comparative elevation of heparansulphates. Moderate and strong correlation of extracellular matrix markers with morphological and functional parameters of the left heart was noticed, that testifies to their active participation in the pathogenesis of myocardial remodeling in this comorbid pathology.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, hypertension, chondroitin sulfates, glycosaminoglycans, extracellular matrix, myocardial remodeling.

Адрес для корреспонденции: e-mail: valentinka_1987@ukr.net

Поступила 05.06.2014