

УДК 616.24-007.272-06:[616.233+616.34]-002.153-02-001.3

С.В. Коваленко

ВПЛИВ ПЕРСИСТУВАЛЬНОГО ЗАПАЛЕННЯ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ОБСТРУКТИВНОМУ ЗАХВОРЮВАННІ ЛЕГЕНЬ НА СТАН СЛИЗОВИХ БАР'ЄРІВ БРОНХІВ І КИШЕЧНИКУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. У статті наведені сучасні дані літератури стосовно механізмів впливу персистувального запалення при хронічному обструктивному захворюванні легень на стан слизових бар'єрів бронхів та кишечника. Розглядаються різноманітні чинники, що активуються при запальному процесі і негативно впливають на прогресування змін слизових бар'єрів. Показано, що прогресування порушень слизових бар'єрів бронхів відбувається шляхом розвитку перибронхального фіброзу та активації системи сполучної тканини з формуванням незворотної бронхіальної обструкції і ремоделюванням бронхіального дерева. Інтегральні дії багатьох стиму-

лів, включаючи фактори росту і матрикс-генеруючі сигнали, що причетні до запалення, репарації і фіброзу запускають механізм епітеліально-мезенхімальної трансформації (ЕМТ), що може призвести до втрати епітеліальних клітин і сприяти руйнуванню паренхіми та фіброзу. Виявлення ЕМТ у зразках біопсії може бути діагностично значимим і представляти новий біомаркер прогресування хронічних захворювань легень.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, запалення, фактори росту, слизові бар'єри.

Вступ. Актуальною проблемою сучасної медицини є зростання захворюваності і смертності від хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), однією з ланок патогенезу якого сьогодні вважають хронічний запальний процес, що виникає під впливом різноманітних чинників [6].

Недостньо вивченим є вплив запалення при ХОЗЛ на зміни слизових бар'єрів організму, що першими включаються у процеси, викликані персистувальним запаленням. До них належать слизові оболонки (СО) бронхів та кишечника. Стійкість СО до мікробного зараження є «першим ешеломом імунітету» і забезпечується, зокрема, механізмом колонізаційної резистентності, що перешкоджає закріпленню бактерій та інших збудників на їх поверхні. Є дані, що ремоделювання, яке формує незворотну обструкцію, також викликає певні зміни в секреторній системі бронхів як якісного, так і кількісного порядку. Показано, що рівень сіалових кислот і муцину в бронхіальному секреті відображає вираженість процесів ремоделювання у хворих на ХОЗЛ [7, 12].

Одним із частих і вивчених варіантів функціональних захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ) є синдром подразненого кишечника (СПК) [14]. Цією патологією страждає 5-24 % населення, переважно працездатного віку, що має велике соціальне значення [14, 20].

За даними А.Є. Дорофєєва, у хворих на ХОЗЛ із СПК виявлені значні зміни рівнів коротколанцюгових жирних кислот (КЖК), що може свідчити про їх вплив на перебіг, індукцію загострення і прогресування захворювання. Під впливом ХОЗЛ порушується кількісний і якісний склад мікрофлори кишечника, продукція КЖК і газів, що посилює бронхолегеневу патологію і, у свою чергу, сприяє прогресуванню мікробіотичних зрушень у кишечнику [2].

Колонізація патогенною та умовно-патогенною мікрофлорою дихальних шляхів

(ДШ) може впливати на продукцію КЖК і відображати характер інфекційно-запального процесу в бронхолегеневій системі у хворих на ХОЗЛ.

Часто необґрунтована або неадекватна антибіотикотерапія, застосування системних глюкокортикоїдів можуть призводити до розвитку ферментативного дисбалансу у хворих на ХОЗЛ внаслідок зміни якісного та кількісного складу мікрофлори, моторики товстої кишки, хімічного складу хімусу [1, 9]. Основними причинами змін, що виявляються в ШКТ у хворих на ХОЗЛ, вважаються місцева тканинна гіпоксія, підвищення внутрішньочеревного тиску, дисбактеріоз кишечника, а також пошкодження СО шлунка лікарськими засобами. Однак ними тяжко пояснити всі механізми розвитку патологічних змін у СО ШКТ.

Між ХОЗЛ і СПК існують складні взаємозв'язки. Для СПК із запорами, як і для ХОЗЛ характерна ендогенна інтоксикація. Гіпоксія кишечника робить тяжчим природний плин СПК. Натужування при запорах і використання проносних препаратів подразливої дії може сприяти підвищенню тиску в малому колі кровообігу. Обмеження рухового режиму хворими на ХОЗЛ, прийом препаратів впливають на моторну функцію кишечника (холінолітики та β 2-агоністи), обмеження споживання рідини (при недостатності правого шлуночка) можуть несприятливо впливати на самопочуття хворих на СПК. Хронічний біль при СПК має також дезадаптивне значення для організму. Враховуючи побічні ефекти препаратів базисної терапії ХОЗЛ (β 2-агоністи та М-холінолітики) на тонус кишечника, необхідна подальша розробка диференційованої терапії бронхообструктивного синдрому при СПК. Тому поєднання ХОЗЛ і СПК спричиняють певні труднощі при виборі тактики лікування.

Слизові бар'єри бронхів та кишечника, володіючи багатьма спільними рисами, зумовленими

перш за все їх спільною будовою, відіграють не тільки захисну роль при різноманітних запальних процесах, але й певними імунними, нейрогуморальними, слизо- та муцин – продукуючими й іншими, недостатньо вивченими властивостями [8, 9].

Показано, що в разі інфекційного характеру запалення при ХОЗЛ під дією ендотоксинів (грамнегативна інфекція) або тейхоевих кислот (грампозитивна), які потрапили до системного кровотоку на циркулюючі у крові моноцити та макрофаги, відбувається продукція ключових маркерів системного запалення – ФНП- α та ІФН- γ завдяки механізмам позитивного зворотного зв'язку [5, 7]. Надалі запускається каскад вивільнення прозапальних ЦК (ІЛ-2,-6,-8,-10, ейкозаноїди), які спричиняють клінічні прояви системного запалення [11]. Серед біологічних ефектів прозапальних ЦК важливе значення має ураження ендотелію судин, що полягає в підвищенні експресії на поверхні ендотеліальних клітин тканинного фактора та виділення інгібітору активатора плазміногена-1 [22].

Взаємозв'язок між місцевим та системним запаленням відбувається, на думку деяких авторів, за рахунок: 1) виходу стрес-індукованих цитокінів та вільних радикалів із бронхолегеневої системи в системну циркуляцію; 2) активації лейкоцитів периферичної крові або клітин-попередників у кістковому мозку; 3) стимуляції кісткового мозку та печінки прозапальними медіаторами, що вивільнюються запальними та структурними клітинами [7, 10, 21]. На сьогодні вивчені такі системні прояви ХОЗЛ, як зниження маси тіла та кахексія, дисфункція скелетних м'язів, остеопороз, анемія, серцево-судинні ефекти, проте мало даних літератури за взаємозумовленість та взаємообтяження системного запалення при ХОЗЛ та захворюваннях кишечника [3, 4, 20].

Деякі бактерії, у тому числі синьо-гнійна паличка, золотистий стафілокок, пневмокок, гемофільна паличка та мікоплазма пневмонії активують рецептори на поверхні клітинної мембрани, активуючи таким чином виробництво муцину. Деякі дослідження показали, що синьо-гнійна паличка зв'язується з вуглеводними структурами муцину, погіршуючи склад нормального слизу та мукоциліарний кліренс [18, 19].

На сьогодні активно вивчається патогенетичний вплив експресії факторів росту при запальних процесах у бронхах на стан їх СО. Відомо, що утворення слизу в бронхах зростає при участі факторів росту – TGF- β та VEGF. Активно вивчається роль різних ізоформ та рецепторів TGF- β , а також значення VEGF для ремоделювання ДШ при ХОЗЛ [21, 23]. Є дані, що експресія TGF- β при ХОЗЛ зменшує гіперсекрецію слизу, оскільки він пригнічує виробництво муцинів [13, 18].

Особливий інтерес для дослідження формування ремоделювання стінок бронхів та формування пневмофіброзу представляє, на думку багатьох авторів, трансформуючий фактор росту бета

(TGF- β) [15, 23], фактор росту фібробластів (FGF) та васкулоендотеліальний фактор росту (VEGF) [16, 21].

Активна форма TGF- β вивільняється завдяки стимулюючому впливу матричної металопротеїнази-9 (ММП-9) та катепсину на інтактну форму даного фактора росту [13]. TGF- β здатний залежно від концентрації пригнічувати або посилювати проліферацію мезенхімальних клітин, він підвищує синтез білків екстрацелюлярного матриксу (ЕЦМ) (фібронектину, колагену I, III), а також протеогліканів та знижує – протеїназ. TGF- β сприяє перетворенню фібробластів у міофібробласти за рахунок ФР сполучної тканини. Відомо, що утворення слизу в бронхах зростає також при участі факторів росту – TGF- β та VEGF. Роль різних ізоформ та рецепторів TGF- β , а також значення VEGF для ремоделювання судин та ДШ при ХОЗЛ протягом останніх років активно вивчається [23]. Є дані, що експресія TGF- β при ХОЗЛ зменшує гіперсекрецію слизу, оскільки він пригнічує виробництво муцинів [17].

TGF- β 1, як вважають, відіграє провідну роль у розвитку легеневого фіброзу, стимулюючи диференціацію фібробластів та позаклітинного матричного синтезу.

Ремоделювання ДШ супроводжується вираженою реакцією судин ДШ, перш за все, зростанням їх кількості, що, зазвичай, корелює з тяжкістю ХОЗЛ. Припускають, що до компонентів судинної відповіді при цьому можуть бути віднесені ангиогенез, розширення судин, мікроваскулярна проникність, продукція ФР, адгезія клітин, трансміграція та інфільтрація [21].

Отримані дані щодо ключової ролі VEGF у сприянні ремоделювання судин і ангиогенезу. Багато досліджень, проведених за допомогою вивчення біопсій, індукованої мокроти, показали участь VEGF та його рецепторів у процесах судинного ремоделювання. Імовірно, судинний компонент ремоделювання ДШ є складним багатоступінчастим явищем за участю декількох посередників [10, 11].

Висунута гіпотеза стосовно ключової ролі підвищеної експресії FGF, як медіатора легеневого фіброзу. Виявлено, що FGF, індукований ТФР- β , є посередником деяких профібротичних наслідків ТФР- β *in vitro*. Показано, що FGF може бути раціональною мішенню для лікування фіброзних захворювань [16].

Як відомо, фібробласти відіграють значну роль у взаємодії епітелію та сполучної тканини. Вони декретують різноманітні фактори росту та цитокіни, які безпосередньо впливають на проліферацію епітеліоцитів, міграцію автологічних фібробластів, диференціювання та формування позаклітинного матриксу. Окрім того, стимулюють неоваскуляризацію та лімфоангіогенез, здійснюють ендо- та екзокринний вплив. Відомо, що основу інтрацелюлярного матриксу легеневої тканини складають фібробласти

[4]. Основна структурна функція фібробластів полягає в утворенні волокон та основної речовини легеневої паренхіми. Фібробласти, як головне джерело позаклітинної сполучнотканинної матриці, відіграють велику роль у розвитку фіброзу та процесах ремоделювання стінок бронхів. Фібробласти володіють властивістю синтезувати та депонувати різноманітні цитокіни, що відіграють важливу роль у патогенезі ХОЗЛ та БА: одним із яких є TGF- β 1. Вони здатні руйнувати структуру легень та/або підтримувати нейтрофільне запалення. 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. Фібробласти представляють собою гетерогенну популяцію клітин сполучнотканинного походження, що наявні в різноманітних тканинах організму та легко культивуються в лабораторних умовах.

Фібробласти відіграють значну роль у взаємодії епітелію та сполучної тканини. Вони секретують різноманітні фактори росту та цитокіни, які безпосередньо впливають на проліферацію епітеліоцитів, міграцію аутологічних фібробластів, диференціювання та формування позаклітинного матриксу. Окрім того, фібробласти стимулюють неоваскуляризацію та лімфоангіогенез, здійснюють ендо- та екзокринний вплив.

Фібробласти з різних анатомічних ділянок володіють подібною морфологічною будовою, проте відрізняються по експресії генів та фенотипу, беруть участь у синтезі специфічних для кожного типу тканин позаклітинних протеїнів та цитокінів. У слизовій оболонці товстої кишки (у перикрипталних відділах та у власній пластинці) є дві популяції міофібробластів: перикрипталний пласт міофібробластів та субепітеліальний міофібробластний синцитій. Тісно взаємодіючи з епітелієм, запальними клітинами власної пластинки, *muscularismucosae*, міофібробласти беруть участь у абсорбції, секреції іонів та муцину, імунній регуляції та диференціюванню (підтриманні пулу стовбурових клітин) [4]. Виділяють також інтерстиційні клітини Кахала (ICCs), які також є модифікованими міофібробластами. Ці клітини, вірогідно, відіграють важливу роль у контролі рухової активності кишечника [10].

Хемотаксис, активація та проліферація фібробластів здійснюється під впливом: факторів росту фібробластів, тромбоцитарного фактору росту, цитокінів – ФНП, ІЛ-1, кінінів, тромбіну, TGF- β .

Фібробласти, що інтенсивно розмножуються, продукують кислі мукополісахариди – основ-

ний компонент міжклітинної речовини сполучної тканини (гіалуронову кислоту, хондроїтинсірчану кислоту, глюкозамін, галактозамін). При цьому зона запалення не тільки інкапсулюється, але і починається поступова міграція клітинних і безклітинних компонентів сполучної тканини від периферії до центру, формування з'єднувально-тканинного кістяка на місці первинної і вторинної альтерації.

Поряд із фібробластами розмножуються і інші тканинні і гематогенні клітини. При руйнуванні базальних мембран судин у зоні альтерації відбувається міграція клітин ендотелію за градієнтом ангіогенних факторів. Просвіт новоутворених капілярів формується шляхом злиття позаклітинного простору сусідніх ендотеліоцитів. Навколо новоутворених капілярів концентруються тучні клітини, макрофаги, нейтрофіли, які вивільняють біологічно активні речовини, що сприяють проліферації капілярів.

Установлено зв'язки між зростанням рівня факторів росту та продукцією цитокінів і розвитком гіперреактивності ДШ. Фактори росту можуть відігравати важливу роль у розвитку алергічного запалення ДШ і розвитку гіперреактивності навіть на ранніх стадіях астми, до розвитку ремоделювання ДШ [7].

Останні дані наукових досліджень показали про індукцію епітеліально-мезенхімальної трансформації (EMT) TGF- β 1. Однак дослідження щодо інгібіції EMT мізерні. Раніше авторами було показано інгібування FGF-1 декількох профібротичних ефектів TGF- β 1. При дослідженні впливу FGF-1 на TGF- β 1-індуковану EMT, встановлено, що уведення FGF-1 разом із гепарином сприяє зворотному розвитку морфологічних змін і повернення до контрольного рівня епітеліальних і мезенхімальних маркерів. Ці дані показують, що TGF- β 1-індукована EMT відновлюється за впливу FGF-1 і можуть бути запропоновані терапевтичні підходи до цільового впливу на дані процеси [17].

EMT є клітинним процесом, що перетворює нормально функціонуючі клітини в міофібробластні клітини, які виробляють компоненти рубцевої тканини. При нормальних процесах репарації тканини EMT сприяє їх репарації і припиняється при закінченні процесу [16]. Завдяки EMT епітеліальні клітини втрачають міжклітинні зв'язки, переміщуються в інтерстицій, де отримуючи повний мезенхімальний фенотип, беруть участь у синтезі фіброзної матриці.

EMT індукується інтегральними діями багатьох стимулів, включаючи ТФР- β і матрикс-генеруючі сигнали, що причетні до запалення, репарації і фіброзу.

Наслідки переходу EMT у хронічне фіброзуюче захворювання можуть опосередковуватися двома шляхами – з одного боку, шляхом поповнення новими мезенхімальними клітинами, як субстрату для інтерстиційних фібробластів-міофібробластів, що відповідають за матриксну

аккумуляцію; з другого боку, це може призвести до втрати епітеліальних клітин і сприяти руйнуванню паренхіми при фіброзі. Вперше ЕМТ епітелію ДШ спостерігали при розвитку облітеруючого бронхіоліту після трансплантації легень. Авторами встановлено, що експресія TGF- α 1 може сприяти дизрегуляції епітеліальної репарації і фіброзу ДШ у легнях алотранспланта внаслідок ЕМТ [16, 17].

Облітеруючий бронхіоліт, що розвивається в трансплантованих легнях, характеризується епітеліальним пошкодженням та фіброзом ДШ. Процес, при якому відбувається заміна нормального епітелію фіброblastичною рубцевою тканиною, повністю не зрозумілий, але останні дані свідчать, що епітеліальні клітини за допомогою фіброblastів можуть піддаватись ЕМТ [16].

За допомогою дослідження маркерів ЕМТ (фіброblastів та матричної металопротеїнази) біоптатів бронхів у хворих після трансплантації легень, з та без стимуляції TGF- β 1, встановлено їх вірогідне зростання після стимуляції TGF- β 1.

Процес ЕМТ може становити остаточний спільний шлях після ушкодження та запалення при інших захворюваннях, що характеризуються ремоделюванням ДШ і ініціюється зростанням рівня TGF- β 1 [23].

Висновки

1. Провідним питанням прогнозу хронічного обструктивного захворювання легень є прогресування порушень слизових бар'єрів бронхів, перибронхального фіброзу з формуванням незворотної бронхіальної обструкції та ремоделюванням бронхіального дерева.

2. Активації системи сполучної тканини і прогресуванню фіброзних змін бронхів сприяють, у тому числі, хронічний запальний процес, агресія активними формами кисню, гіпоксія, хронічні токсичні впливи (тютюновий дим), мікробна колонізація слизової оболонки бронхів та кишечника, а також переважаючого гуморальних впливів речовин із вазо- та бронхоконстрикторним механізмом дії та профіброгенним впливом (цитокіни, фактори росту).

3. Виявлення епітеліально-мезенхімальної трансформації у зразках біопсії може бути діагностично значимим і представляти новий біомаркер прогресування хронічних фіброзуючих захворювань.

Перспективи подальших досліджень. Враховуючи спільні ознаки слизових бар'єрів бронхів та кишечника цікавим, на нашу думку, є дослідження впливу цитокінів та факторів росту на їх стан при поєднаних захворюваннях бронхолегеневої системи та шлунково-кишкового тракту.

Література

1. Анастасий И.А. Антибиотикассоциированная диарея: проблемы диагностики / И.А. Анастасий, Д.Н. Дудар // Кліні. імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2011. – № 2 (41). – С. 56-58.
2. Дорофеев А.Э. Значение короткоцепочечных жирных кислот в патогенезе ХОБЛ и возможные методы кор-

- рекции / А.Э. Дорофеев, О.А. Рассохина // Здоров'я України. – 2009. – № 13-14. – С. 76-77.
3. Калинина Е.П. Диагностический критерий прогрессирования хронической обструктивной болезни легких / Е.П. Калинина, Е.Г. Лобанова // Бюл. Сиб. отд. Росс. акад. мед. наук. – 2010. – № 31. – С. 5-8.
4. Морфологические маркеры ремоделирования слизистой оболочки бронхов при тяжелой форме бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких / Е.А. Геренг, И.В. Суходоло, Р.И. Плешко [и др.] // Пульмонология. – 2009. – № 4. – С. 64-68.
5. Особенности цитокиновой регуляции очагового и системного воспаления при ХОБЛ / Н.А. Кузубова, Е.А. Суркова, Т.П. Сесь [и др.] // Мед. иммунология. – 2010. – Т. 12. – № 4-5. – С. 349-354.
6. Перцева Т.А. Особенности морфологических изменений слизистой оболочки бронхов у больных ХОЗЛ в зависимости от стадии заболевания / Т.А. Перцева, И.В. Ивах // Укр. пульмонол. ж. – 2009. – № 4. – С. 56-61.
7. Перцева Т.А. Роль системных маркеров запалення у формуванні імунологічної відповіді на інфекцію/колонізацію у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / Т.А. Перцева, Л.І. Конопкіна // Укр. пульмонол. ж. – 2007. – № 1. – С. 22-26.
8. Структурно-функциональные изменения в слизистой оболочке бронхов при хронических воспалительных заболеваниях / Е.А. Геренг, П.А. Селиванова, И.М. Огородова [и др.] // Бюл. Сиб. отд. Росс. академии мед. наук. – 2009. – № 5 (139). – С. 35-39.
9. Христин Т.Н. К вопросу о патогенезе сочетанных заболеваний органов пищеварения и бронхолегочной системы / Т.Н. Христин // Укр. терапевт. ж. – 2006. – № 2. – С. 88-91.
10. Adair-Kirk T.L. Fragments of extracellular matrix as mediators of inflammation / T.L. Adair-Kirk, R.M. Senior // Int. J. Biochem Cell Biol. – 2008. – Vol. 40. – P. 1101-1110.
11. Air pollution and biomarkers of systemic inflammation and tissue repair in COPD patients / P. Dadvand, M.J. Nieuwenhuijsen, A. Agustn [et al.] // Eur. Respir. J. – 2014. – Vol. 44. – P. 603-613.
12. Boulet L-P. Airway remodelling: the future / Boulet L-P. and P. J. Sterk // Eur. Respir. J. – 2007. – Vol. 30. – P. 831-834.
13. Bradley J.R. TNF-mediator inflammatory disease / Bradley J.R. // J. Pathol. – 2008. – Vol. 214. – P. 291-300.
14. Cole J.A. Incidence of IBS in a cohort of people with asthma / J.A. Cole // Respir. Med. – 2007. – Vol. 52 (2). – P. 329-35.
15. Decreased expression of TGF-beta type II receptor in bronchial glands of smokers with COPD / S. Baraldo, E. Bazzan, G. Turato [et al.] // Thorax. – 2005. – Vol. 60 (12). – P. 998-1002.
16. FGF-1 reverts epithelial-mesenchymal transition induced by TGF- β 1 through MAPK/ERK kinase pathway / C. Ramos, C. Becerril, M. Montaco [et al.] // Am. J. Physiol. Lung. Cell Mol. Physiol. – 2010. – Vol. 299 (2). – P. 222-231.
17. Guarino M. Direct contribution of epithelium to organ fibrosis: epithelial-mesenchymal transition / M. Guarino, A. Tosoni, M. Nebuloni // Am. J. Pathol. – 2011. – Vol. 179 (3). – P. 1074-1080.
18. Henke M.O. MUC5AC and MUC5B Mucins Are Decreased in Cystic Fibrosis Airway Secretions / M.O. Henke // Am. J. Respir Cell Mol Biol. – 2004. – Vol. 31. – P. 86-91.
19. Holmen J.M. Mucins and their O-glycans from human bronchial epithelium cell cultures / J.M. Holmen // Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. – 2004. – Vol. 287. – P. 824-834.
20. Paul W. Jones. Depression: a characteristic comorbidity of COPD? / W. Jones Paul // Eur Respir J. – 2014. – Vol. 44. – P. 570-571.

21. Serum levels of VEGF and bFGF in hypoxic patients with exacerbated COPD / G. Pavlisa, G. Pavlisa, V. Kusec [et al.] // Eur Cytokine Netw. – 2010. – Vol. 21 (2). – P. 92-98.
22. The role of the bronchial microvasculature in the airway remodelling in asthma and COPD / A. Zanini, A. Chetta, A.S. Imperatori [et al.] // Respir Res. – 2010. – Vol. 29. – P. 111-132.
23. Transforming growth factor- β type II receptor in pulmonary arteries of patients with very severe COPD / B. Beghe, E. Bazzan, S. Baroldo [et al.] // ERJ – 2006. – Vol. 28 (3). – P. 556-562.

ВЛИЯНИЕ ПЕРСИСТИРУЮЩЕГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ОБСТРУКТИВНОМ ЗАБОЛЕВАНИИ ЛЕГКИХ НА СОСТОЯНИЕ СЛИЗИСТЫХ БАРЬЕРОВ БРОНХОВ И КИШЕЧНИКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

С.В. Коваленко

Резюме. В статье приводятся современные данные литературы относительно механизмов влияния персистирующего воспаления при хроническом обструктивном заболевании легких на состояние слизистых барьеров бронхов и кишечника. Рассматриваются разнообразные факторы, которые активируются при воспалении и негативно влияют на прогрессирование изменений слизистых барьеров. Показано, что прогрессирование нарушений слизистых барьеров бронхов происходит путем развития перибронхиального фиброза и активацией системы соединительной ткани с формированием необратимой бронхиальной обструкции и ремоделированием бронхиального дерева. Интегральные взаимодействия многих стимулов, включая факторы роста и матрикс-генерирующие сигналы, причастные к процессам воспаления, репарации и фиброза запускают механизм эпителиально-мезенхимальной трансформации (ЭМТ), что может привести к потере эпителиальных клеток, способствует разрушению паренхимы и фиброзу. Выявление ЭМТ в образцах биопсии может быть диагностически значимым и представлять собой новый биомаркер прогрессирования хронических заболеваний легких.

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание легких, воспаление, факторы роста, слизистые барьеры.

INFLUENCE OF PERSISTENT INFLAMMATION IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE ON THE MUCOSAL BARRIER OF BRONCHI AND INTESTINES (REFERENCE REVIEW)

S.V. Kovalenko

Abstract. The article presents the current literature data concerning the mechanisms of influence of persistent inflammation in chronic obstructive pulmonary disease on the state of the mucous barrier of bronchi and intestines. We consider a variety of factors that get activated during inflammation and adversely affect the progression of changes in mucosal barrier. It is shown that the progression of disorders in bronchial mucosal barrier occurs by developing peribronchial fibrosis and activation of connective tissue with the formation of irreversible airflow obstruction and remodeling of the bronchial tree. Integral interrelations of many stimuli, including growth factors and matrix-generating signals that are involved in inflammation, repair and fibrosis launch epithelial-mesenchymal transformation (EMT), which may lead to loss of epithelial cells and contribute to the destruction of the parenchyma and fibrosis. Detection of EMT in biopsy samples may be diagnostically significant and represent a new biomarker of progression of chronic lung disease.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, inflammation, growth factors, mucosal barriers.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Л.Д. Тодоріко

Buk. Med. Herald. – 2014. – Vol. 18, № 4 (72). – P. 200-204

Надійшла до редакції 29.09.2014 року