

## ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ КРИТЕРИЙ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Елена Петровна КАЛИНИНА, Елена Григорьевна ЛОБАНОВА

Владивостокский филиал ДНЦ ФПД СО РАМН – НИИ МКВЛ  
690105, г. Владивосток, ул. Русская, 73г

Изучены степень нарушений функции внешнего дыхания, уровни трансформирующего ростового фактора  $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ) и основного фактора роста фибробластов (bFGF) у больных с хронической обструктивной болезнью легких. Предлагаемые критерии позволяют оценить степень тяжести обструктивной болезни легких и предвидеть возможное прогрессирование заболевания, что необходимо для дифференцированного, своевременного и качественного лечения.

**Ключевые слова:** обструктивная болезнь легких, спирография, трансформирующий ростовой фактор  $\beta_1$ , фактор роста фибробластов.

В настоящее время хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) страдает более 11 млн трудоспособного населения России. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежедневно в мире от нее умирает около 2,2 млн. человек [1–3]. Экономический ущерб, наносимый ХОБЛ, определяется трудовыми потерями, связанными с ее обострениями, и составляет около 2/3 всех трудовых потерь от хронических неспецифических заболеваний легких. Продолжительность жизни инвалидов с ХОБЛ по данным А.Н. Кокосова [2] не превышает в среднем 6 лет, что в 3,5 раза меньше, чем при бронхиальной астме. В настоящее время в «Глобальной инициативе по ХОБЛ» (2006) для оценки функции органов дыхания и определения бронхообструктивной или ограниченной патологии легких используют спирографию, которая показывает имеющиеся нарушения бронхиальной проходимости на данный момент, но не позволяет прогнозировать дальнейшее течение и прогрессирование ХОБЛ [4]. Оценить ухудшение функции легких возможно только при повторном проведении спирографии через 6 месяцев и более, когда упущено время по предотвращению прогрессирования и не назначено своевременное лечение. При таком подходе остаются недостаточно исследованными общие закономерности развития и интегральные структурные аспекты течения ХОБЛ независимо от характера патологии, а также функционального состояния организма больного.

Общеизвестно, что ХОБЛ характеризуется обструкцией бронхов и формированием бронхиальной гиперреактивности.

В свою очередь, развитие ХОБЛ связано с воспалением, включающим окклюзию дыхательных

путей слизистыми пробками, инфильтрацию слизистой оболочки бронхов клетками – эффекторами воспаления, гиперсекрецию слизи, нарушение целостности эпителиальной выстилки бронхов, нарушение микроциркуляции с образованием отека слизистой оболочки бронхов.

При воспалении в сыворотке крови последовательно секретируются такие цитокины, как трансформирующий ростовой фактор  $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ) и фактор роста фибробластов b (bFGF). Эти макрофагзависимые цитокины способствуют росту фибробластов, индукции неоваскуляризации и формированию грануляций и реэпитализации [5, 6]. TGF- $\beta_1$  участвует в процессах воспаления, тканеобразования и репарации, снижение его содержания свидетельствует об отсутствии супрессии пролиферации лимфоцитов и патологической индукции синтеза провоспалительных цитокинов [7–10]. Учитывая особенности течения ХОБЛ, способствующие ухудшению нарушенной бронхиальной проходимости и реактивности иммунного ответа, актуальным остается поиск диагностических критериев, которые позволят оценить степень прогрессирования процесса с целью профилактики и полноценной реабилитации больных.

Целью данной работы является оценка прогностической значимости определения содержания TGF- $\beta_1$  и bFGF в сыворотке крови при развитии ХОБЛ.

### Материалы и методы

Под наблюдением в течение года находилось 48 больных ХОБЛ, средний возраст  $58,4 \pm 3,2$  лет. Постановка диагноза ХОБЛ основывалась на клинико-эпидемиологических, лабораторно-инструментальных и рентгенологических данных в

Калинина Е.П. – к.м.н., н.с. лаборатории биомедицинских исследований

Лобанова Е.Г. – к.м.н., н.с. лаборатории биомедицинских исследований, e-mail: isachenko1@yandex.ru

соответствии с Международной статистической классификацией болезней, травм и причин смерти X пересмотра (МКБ-10, 1992 г.), Федеральной программой по ХОБЛ (2004 г.), рекомендациями GOLD и приказом № 300 Министерства здравоохранения РФ от 9 октября 1998 года. Из групп наблюдения были исключены пациенты с аллергическими, аутоиммунными и хроническими инфекционными заболеваниями. Группу контроля составили 20 человек, не имеющие хронической бронхолегочной патологии и аллергических заболеваний, некурящие, с нормальной функцией внешнего дыхания, подтвержденной соответствующими клиническими и лабораторными методами обследования.

Бронхиальная проходимость оценивалась по показателям объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ( $ОФВ_1$ ) и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), индексу  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ . За бронхиальную обструкцию принимались показатели  $ОФВ_1 < 80 \%$  и  $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70 \%$ . Содержание bFGF и TGF- $\beta_1$  в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом (Duoset system, США).

Статистическая обработка результатов исследований проводилась с использованием прикладной программы «Statistica 6.6». Результаты представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – среднее арифметическое значение,  $m$  – ошибка среднего арифметического значения. Различия между группами оценивали с помощью критерия Стьюдента, достоверными считались результаты при  $p < 0,05$ .

#### Результаты и обсуждение

Результаты исследования степени нарушения функции внешнего дыхания и уровня секреции TGF- $\beta_1$  и bFGF представлены в таблице. Среди пациентов с ХОБЛ 19 человек имели легкую степень нарушений функции внешнего дыхания (ФВД) –  $ОФВ_1 79,6 \pm 2,1 \%$  и  $ОФВ_1/ФЖЕЛ 77,6 \pm 1,5 \%$ , средняя длительность заболевания у них была

$9,7 \pm 2,3$  года, средний возраст –  $56 \pm 1,2$  лет. Средняя степень нарушений ФВД выявлена у 17 пациентов, у которых уровень  $ОФВ_1$  составлял  $58,2 \pm 4,1 \%$  и  $ОФВ_1/ФЖЕЛ 66,2 \pm 2,1 \%$ , средний возраст –  $59,2 \pm 2,9$  лет, длительность заболевания –  $12,8 \pm 3,1$  лет. Остальные 12 обследованных в возрасте  $62,8 \pm 4,1$  лет имели длительность заболевания  $18,2 \pm 2,5$  лет и тяжелые нарушения функции внешнего дыхания:  $ОФВ_1$  на уровне  $43,9 \pm 2,1 \%$ ,  $ОФВ_1/ФЖЕЛ 57,3 \pm 2,1 \%$  от должной.

В результате анализа лабораторных показателей у обследованных пациентов с ХОБЛ выявлены различные варианты сочетаний уровней секреции TGF- $\beta_1$  и bFGF в зависимости от нарушений проходимости бронхиального дерева по сравнению с контрольной группой (табл.).

Продукция TGF- $\beta_1$  и bFGF отличалась у больных ХОБЛ с разной степенью прогрессирования бронхиальной проходимости. У пациентов с  $ОФВ_1 \geq 80 \%$  уровень исследуемых цитокинов в сыворотке крови был снижен; у пациентов с  $ОФВ_1 < 80 \%$ , но  $\geq 50 \%$  от должного синтез TGF- $\beta_1$  продолжал снижаться, но содержание bFGF оставалось на уровне показателей, характерных для легкой степени нарушений бронхиальной проходимости. У пациентов с  $ОФВ_1 < 50 \%$  от должного, т. е. имеющих тяжелые нарушения бронхиальной проходимости, обращало на себя внимание существенное снижение концентрации TGF- $\beta_1$  и увеличение содержания bFGF ( $p < 0,01$ ), что является неблагоприятным сочетанием факторов, способствующим резкому прогрессированию заболевания. Данные результаты исследования у пациентов с тяжелыми нарушениями бронхиальной проходимости указывают на отсутствие адекватного соотношения степени тяжести заболевания и уровня TGF- $\beta_1$  и присутствие патологической индукции синтеза bFGF. Это способствует, с одной стороны, рецидивирующему течению хронического воспаления, с другой – активному замещению

Таблица

Зависимость показателей бронхиальной проходимости от уровня секреции цитокинов в сыворотке крови у больных ХОБЛ,  $M \pm m$

Обследованные	Показатели бронхиальной проходимости		Содержание, пг/мл	
	$ОФВ_1$	$ОФВ_1/ФЖЕЛ$	TGF- $\beta_1$	bFGF
Здоровые	$\geq 100 \%$	$\geq 80 \%$	$1460,4 \pm 17,3$	$43,3 \pm 1,02$
Больные ХОБЛ, степень тяжести:				
легкая	$\geq 80 \%$ от должного	$< 70 \%$ от должного	$1122,71 \pm 20,6^*$	$37,2 \pm 0,08^{**}$
средняя	$< 80 \%$ , но $\geq 50 \%$ от должного	$< 70 \%$ от должного	$1018,9 \pm 10,1^{**}$	$38,1 \pm 0,07^*$
тяжелая	$< 50 \%$ от должного	$< 70 \%$ от должного	$1025,5 \pm 11,7^{**}$	$40,1 \pm 0,9^*$

Примечание: отличие от соответствующего показателя контрольной группы достоверно:

\* – при  $p < 0,05$ , \*\* – при  $p < 0,01$ .

нормальной легочной ткани на фиброзную, т. е. постоянному прогрессированию необратимой бронхиальной обструкции. Снижение уровня этих цитокинов нарушает индукцию нейтральных протеиназ и замедляет процесс восстановления внеклеточного матрикса [4, 6]. Продукция bFGF способствует подавлению ангиогенеза, затруднению формирования грануляционной ткани и реэпитализации. TGF- $\beta_1$  участвует в процессах воспаления, тканеобразования и репарации. Уменьшение содержания TGF- $\beta_1$  свидетельствует об отсутствии должной регуляции хронического воспаления, которое проявляется пониженной супрессией пролиферации лимфоцитов и патологической индукцией синтеза провоспалительных цитокинов, что приводит к развитию многофокусного воспаления с лейкоцитарной инфильтрацией тканей [7–10]. Таким образом, если отсутствует необходимый уровень синтеза одного из самых важных факторов ограничения воспалительного ответа — TGF- $\beta_1$  — в сочетании с повышенной продукцией bFGF, стимулирующего пролиферацию фибробластов и синтез коллагена, происходит замещение тканей легкого фиброзной тканью.

Для доказательства прогностической значимости критериев степени тяжести больные с ХОБЛ находились под наблюдением в течение года. В результате динамического наблюдения пациентов с ХОБЛ, имеющих снижение содержания TGF- $\beta_1$  и bFGF в сыворотке крови до неблагоприятных для данного заболевания уровней, отмечалось ухудшение функции внешнего дыхания, плохо корригирующееся лечением. Эти данные показывают, что оценка реактивной способности иммунокомпетентных клеток по уровню TGF- $\beta_1$  и bFGF в крови является достоверным, информативным диагностическим критерием, показанным всем больным ХОБЛ для оценки прогрессирования нарушений бронхиальной проходимости.

Результаты исследования позволили определить уровень секреции TGF- $\beta_1$  и bFGF в сыворотке крови для прогнозирования риска прогрессирования ХОБЛ. При спонтанном уровне продукции TGF- $\beta_1$  в крови не ниже 11 202,0 пг/мл и bFGF менее 37,2 пг/мл в сыворотке крови ожидается благоприятное течение ХОБЛ, т. е. снижение ОФВ<sub>1</sub> не более 50 мл в год, а при соответствующих значениях менее 1036,5 и более 37,5 пг/мл прогнозируется неблагоприятное течение ХОБЛ со снижением ОФВ<sub>1</sub> более чем на 50 мл в год. Сопоставление результатов подтвердило достоверность предложенного метода прогноза прогрессирования нарушений бронхиальной проходимости. Уровни секреции TGF- $\beta_1$   $\leq$  1025,5 пг/мл и bFGF  $\geq$  40,1 пг/мл у пациентов с ХОБЛ можно рассматривать в качестве критериев прогрессирования заболевания.

Полученные результаты позволяют заключить, что уровень TGF- $\beta_1$   $\leq$  1025,5 пг/мл, а bFGF  $\geq$  40,1 пг/мл прогнозируют неблагоприятное течение ХОБЛ со снижением ОФВ<sub>1</sub> более чем на 50 мл в год. Ран-

ний прогноз неблагоприятного течения заболевания способствует своевременному назначению адекватного лечения больных ХОБЛ.

## Литература

1. Гусейнов Х.Ю. Распространенность хронического бронхита (по материалам эпидемиологических исследований) // Пробл. туберкулеза. 2000. (5). 54–56.
2. Guseinov H. Yu. Prevalence of a chronic bronchitis (on materials of epidemiological researches) // Probl. tuberculeza. 2000. (5). 54–56.
3. Пат. 2231789 РФ. Способ определения степени тяжести хронического бронхита / Калинина Е.П., Журавская Н.С., Исаченко Е.Г.; опубл. 27.06.2004.
4. Patent 2231789 RF. A method of definition of a degree of weight of a chronic bronchitis / Kalinina E.P., Zhuravskaja N.S., Isachenko E.G.; published 27.06.2004.
5. Кокосов А.Н. Хронический бронхит и обструктивная болезнь легких: аналитический очерк // Терапевт. арх. 2000. (3). 75–77.
6. Kokosov A.N. Chronic bronchitis and obstructive illness of lung: an analytical sketch // Therapevt. arch. 2000. (3). 75–77.
7. Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких. М.: БИНОМ, 1999. 512 с.
8. Chuchalin A.G. Chronic obstructive illnesses of lung. M.: BINOM, 1999. 512 p.
9. Хроническая обструктивная болезнь легких: Практическое руководство для врачей. М.: Медицина, 2004. 61 с.
10. Chronic obstructive illness of lung: Practical guidance for doctors. M.: Meditsina, 2004. 61 p.
11. Новиков Д.К. Патология системы иммунитета. М.: Национальная академия микологии, 2003. 368 с.
12. Novikov D.K. Pathology of the immune system. M.: Natsional'naya akademiya mikologii, 2003. 368 p.
13. Тотолян А.А., Фрейдлин И.С. Клетки иммунной системы. СПб.: Наука, 2000. 231 с.
14. Totoljan A.A., Freidlin I.S. Cell of immune system. SPb.: Nauka, 2000. 231 p.
15. Полетаев А.Б., Морозов С.Г., Ковалев И.Е. Регуляторная метасистема (иммунонейроэндокринная регуляция гомеостаза). М.: Медицина, 2002. 168 с.
16. Poletaev A.B., Morozov S.G., Kovalev I.E. Regulatory metasystem (immunoneuroendocrine regulation of a homeostasis). M.: Meditsina, 2002. 168 p.
17. Фрейдлин И.С. Паракринные и аутокринные механизмы цитокиновой иммунорегуляции // Иммунология. 2001. (5). 4–7.
18. Freidlin I.S. Paracrine and autocrine mechanisms cytokine immunoregulation // Immunology. 2001. (5). 4–7.
19. Decramer M., Roussos C.S., Rodriguez-Roisin R. Cytokines and obstructive lung disease: introduction // Eur. Respir. J. 2001. 18. 1–2.

## DIAGNOSTIC CRITERION OF PROGRESSING OF THE CHRONIC OBSTRUCTIVE ILLNESS LUNG

Elena Petrovna KALININA, Elena Grigorivna LOBANOVA

*The Vladivostok department of the Far East centre of science of physiology and respiratory pathology of SB RAMS –  
Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment  
690105, Vladivostok, Russkaya st., 73g*

---

The degree of disorders of function external breath, level of secretion transforming growth factor  $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ) and fibroblast growth factor basic (BFGF) at patients with chronic obstructive illness lung is investigated. Suggested criteria allow to estimate a degree weight obstructive illness lung and to expect possible progressing the disease that is necessary for the differentiated, duly and qualitative treatment.

---

**Key words:** obstructive illness lung, spirometry, transforming growth factor  $\beta_1$ , fibroblast growth factor basic.

**Kalinina E.P.** – candidate of medical sciences, senior researcher of the laboratory of biomedicine researches  
**Lobanova E.G.** – candidate of medical sciences, research worker of the laboratory of biomedicine researches,  
e-mail: isachenko1@yandex.ru