

УДК616.24-007.272:616.379-002.2]:616.15

**КОНЦЕНТРАЦИЯ НЕКОТОРЫХ ФАКТОРОВ РОСТА
В СВЯЗИ С ЛЕЧЕНИЕМ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ
ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ В СОЧЕТАНИИ
С ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ**

Телеки Яна Михайловна

канд. мед. наук

Олинык Оксана Юрьевна

канд. мед. наук

Буковинский государственный медицинский университет
Черновцы (Украина)

author@apriori-journal.ru

Аннотация. Целью нашего исследования было оценить уровень в крови сосудистого эндотелиального фактора роста – (VEGF) и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF) в связи с лечением у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в сочетании с хроническим панкреатитом (ХП).

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание легких; хронический панкреатит; васкулоэндотелиальный фактор роста; гранулоцитарный колониестимулирующий фактор роста.

CONCENTRATION OF SOME GROWTH FACTORS IN CONNECTION WITH THE TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE COMBINED WITH CHRONIC PANCREATITIS

Teleki Yana Mihaylovna

candidate of medicine

Olinyk Oksana Jur'evna

candidate of medicine

Bukovinian State Medical University, Chernivtchi (Ukraine)

Abstract. The aim of our study was to assess the level of circulating vascular endothelial growth factor – (VEGF) and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) in connection with the treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) combined with chronic pancreatitis (CP).

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease; chronic pancreatitis; vascular endothelial growth factor; granulocyte colony-stimulating factor.

Вступление. ХОБЛ – это заболевание, которое характеризуется не только морфологическими изменениями в паренхиме, центральных и периферических дистальных путях, но и системными проявлениями [1]. Уже на начальных стадиях ХОБЛ сосудистые изменения представлены утолщением интимы и уменьшением размера люминальной поверхности эндотелиоцитов [2]. Иммуногистохимическим методом показано, что утолщение интимы мышечных артерий у больных I ст. ХОБЛ обусловлено пролиферацией гладкомышечных клеток и отложением эластичных и коллагеновых волокон [3]. В работе польских исследователей [4] обна-

ружено, что концентрация VEGF в сыворотке крови у больных с тяжелым течением ХОБЛ незначительно выше, чем в группе практически здоровых лиц. Авторы считают, что это связано с развитием эмфиземы легких у этих больных, разрушением альвеол, и как следствие – уменьшением легочного сосудистого русла.

Однако, полученные данные неоднозначны [5]. Неясным остается и уровень гранулоцитарного колониестимулирующего фактора у этих больных. Закономерность, которую следует учитывать в работе с данным контингентом больных, – наличие сопутствующей патологии при ХОБЛ. Не освещёнными в литературе остаются вопросы медикаментозной коррекции панкреатопульмональной патологии.

Целью нашего исследования стало изучение уровня васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF) и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора роста (G-CSF) у больных ХОБЛ и сопутствующим ХП, а также коррекция выявленных изменений при применении препарата, содержащего эссенциальные фосфолипиды – «Эссенциале форте Н» («Авентис Фарма Дойчланд ГмбХ», Германия) и лекарственного средства, в состав которого входят биофлавоноиды кверцетин – «кверцетин» («Борщаговский химзавод», Украина).

Материал и методы исследования. Исследования проводились с соблюдением основных положений GCP (1996), Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине (от 04.04.1997 г.), Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения научных медицинских исследований с участием человека (1964-2000) и Приказа МЗ Украины № 281 от 01.11.2000 г. Фазу и стадию ХОБЛ устанавливали согласно приказу МОЗ Украины № 128 от 19.03.07 г., с учетом результатов клинического течения и лабораторно-инструментальных данных. С учетом жалоб, анамнеза, объективного статуса, данных общеклинических и инструментальных методов обслед-

дования были выделены следующие клинические группы динамического наблюдения:

I группа – группа практически здоровых лиц (n = 20),

II группа – больные ХОБЛ II-III ст. тяжести с сопутствующим хроническим панкреатитом (n = 26);

III группа – больные ХОБЛ II-III ст. тяжести без сопроводительной патологии (n = 26).

VEGF изучали в плазме крови с использованием набора для количественного определения человеческого фактора роста сосудистого эндотелия № КНГ112/КНГ0111 производства Invitrogen (США), который основан на методе твёрдофазового иммуноферментного анализа на анализаторе иммуноферментных реакций «Униплан», уровень G-CSF в сыворотке крови – набора реактивов «ИФА-G-CSF» производства ООО «цитокины» (Санкт-Петербург). Больные II группы согласно полученному лечению разделены на три подгруппы. Больные IA (19 человек) подгруппы получали базисную терапию, согласно приказу МОЗ Украины № 128 от 19.03.2007 г. В IB подгруппу вошли 23 пациента, которые кроме общепринятого лечения получали «Эссенциале форте Н» по 2 капсулы трижды в сутки в течение 1 месяца. У пациентов IC подгруппы (18 человек) базисное лечение сочеталось с дополнительным назначением кверцетина в дозе 1,0 г 3 раза в сутки в течение 14 дней.

Статистическую обработку материала проведено с применением медианы и 80 % интерпроцентильного интервала в программе Statistica 6.0. При непараметрическом распределении использовали для множественного сравнения – Н-критерий Краскела-Уоллиса, для парного – Т-критерий Вилкоксона (в случае зависимых групп). Результаты считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования.

Полученные нами показатели продемонстрировали неоднозначные данные, табл. 1.

**Содержание васкулоэндотелиального (VEGF)
и колониестимулирующего факторов роста (Г-КСФ) (пг/мл)
в крови обследованных, Ме (Q25-Q75)**

Показатели	Группы наблюдения					
	Практически здоровые особи, n = 10		ХОЗЛ, n = 26		ХОЗЛ + ХП, N = 26	
	Показатель (Ме)	Интерквартильный размах (Q ₁₀ -Q ₉₀)	Показатель (Ме)	Интерквартильный размах (Q ₁₀ -Q ₉₀)	Показатель (Ме)	Интерквартильный размах (Q ₁₀ -Q ₉₀)
VEGF, пг/мл	30,67	15,04-46,92	183,32*	104,3-715,2	172,92*	104,30-391,68
Г-КСФ, пг/мл	78,09	52,85-98,55	32,76*	21,31-93,30	26,60*	20,45-48,29

Примечание: * – отличие идентичного показателя ($p < 0,05-0,001$) по отношению к группе контроля.

Васкулоэндотелиальный фактор роста у больных ХОБЛ достоверно увеличился в 5,9 раза, а у больных с сопутствующим поражением ПЖ – в 5,6 раза, по сравнению с группой ПЗО, т.е. содержание VEGF у больных II группы был в 1,1 раза ниже, сравнивая с I группой ($p > 0,05$). Уменьшение уровня VEGF у больных с сопутствующим поражением ПЖ может свидетельствовать о прогрессирующей утрате капиллярами эндотелиальных и эпителиальных клеток, вследствие снижения васкуляризации легочной ткани в связи с развитием эмфиземы легких. Потеря этих клеток может происходить через процесс запрограммированной клеточной смерти (апоптоза).

Наши исследования совпадают с данными зарубежных авторов. Так, в работе Y. Kasahara [6]. Описан апоптоз септальных эндотелиоцитов и уменьшение экспрессии VEGF и его рецептора VEGF RII в легких больных ХОБЛ со сформировавшейся эмфиземой. В эксперименте M. Tuder [6] показал, что длительная блокада рецепторов VEGF также способствовала апоптозу септальных эндотелиоцитов и эмфиземе. Наличие хронического панкреатита, по нашим данным, усложняет ситуацию.

По результатам корреляционного анализа выявлена сильная обратная корреляционная зависимость между показателем VEGF и

ОФВ1/ЖЕЛ у больных как с изолированным ХОБЛ, так и при сопутствующем поражении ПЖ ($r = -0,83$, $p < 0,05$, $r = -0,69$, $p < 0,05$), у больных ХОБЛ с сопутствующим ХП обратная корреляционная зависимость средней силы наблюдалась между VEGF и МОС50 ($r = -0,55$, $p < 0,05$), VEGF и МОС75 ($r = -0,77$, $p < 0,05$), подтверждая, что ХОБЛ выступает в качестве клинических проявлений хронической воспалительной реакции дистальных дыхательных путей и паренхимы легких и косвенно влияет на деятельность и состояние структурных изменений ПЖ.

Концентрация G-CSF достоверно отличалась у больных обеих групп по сравнению с группой ПЗО. Так, в I группе этот показатель уменьшился в 2,38 раза ($p < 0,05$), во II группе содержание изучаемого цитокина снизилось в 2,93 раза по сравнению с ПЗО ($p < 0,05$), что свидетельствует о достаточных компенсаторных возможностях организма в I группе. Отсутствие достоверной разницы между показателями I и II групп можно расценивать как результат неопределенного воспалительного процесса в поджелудочной железе у больных с сочетанной патологией, ведь течение хронического панкреатита характеризовалось неустойчивой клинически лабораторной ремиссией. Известно, что G-CSF действует не только на предшественников гранулоцитопоэза, обеспечивая их пролиферацию, дифференцировку, созревание и выход зрелых гранулоцитов в периферическую кровь, но и на зрелые гранулоциты, вызывая увеличение продолжительности их жизни, ускорение и увеличение миграции гранулоцитов к месту воспаления, повышение их способности к хемотаксису в отношении бактерий и фагоцитоза [7].

После лечения во всех группах наблюдалось снижение васкулоэндотелиального фактора роста (в 1,1, 1,2, 1,1 раза соответственно), с вероятной разницей лишь в группе, которая дополнительно получала «Эссенциале форте Н», за счёт уменьшения нагрузки провоспалительных цитокинов [8], табл. 2.

**Динамика показателей васкулоэндотелиального (VEGF)
и колониэстимулирующего факторов роста (Г-КСФ) (пг / мл)
в крови обследованных лиц под влиянием лечения
«Эссенциале форте Н» и кверцетином, (Ме (Q10-Q90))**

Показатели	Практически здоровые особи, n = 7	Группы наблюдения					
		IA, n = 9		IB, n = 9		IB, n = 9	
		Показатель (Ме) Интерквартильный размах (Q ₁₀ -Q ₉₀)		Показатель (Ме) Интерквартильный размах (Q ₁₀ -Q ₉₀)		Показатель (Ме) Интерквартильный размах (Q ₁₀ -Q ₉₀)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
VEGF, пг/мл	30,67 (15,04-46,92)	164,59 (104,3-195,84)	154,3 (146,9-168,76)	168,76 (143,76-211,24)	137,4 (111,69-152,09)*	155,8 (151,6-172,9)	151,66 (112,62-168,76)
Г-КСФ, пг/мл	78,09 (52,85-98,55)	27,93 (26,42-46,68)	33,94 (31,25-39,01)	27,47 (23,81-40,26)	68,86 (53,45-102,22)*/**	30,99 (20,45-34,39)	35,09 (21,39-50,74)

Примечание: * – разница достоверна ($p < 0,05$) до и после лечения; ** – разница достоверна ($p < 0,05$) между показателями IA и IB групп, IB и IC групп после лечения.

В отличие от предыдущего показателя, после полученного лечения произошел рост гранулоцитарного колониэстимулирующего фактора во всех группах, с максимальным достижением показателя практически здоровых лиц в IB группе, свидетельствует об активации и адекватности компенсаторных механизмов у данной группы больных (табл. 2).

Выводы.

Итак, полученные данные могут свидетельствовать об истощении иммунной системы у больных ХОБЛ на фоне сопутствующей патологии, что может способствовать прогрессированию хронического воспаления, особенно нейтрофильного при обоих заболеваниях и указывает на ухудшение показателей функционирования эндотелия.

У больных хроническим обструктивным заболеванием легких с сопутствующим хроническим панкреатитом использование «Эссенциале форте Н» является патогенетически обоснованным и способствует улучшению состояния эндотелия и уменьшения проявлений хронического воспалительного процесса.

Список использованных источников

1. Aldonyte R., Erikson S., Pitulainen E., Wallmark A. Analysis of systemic biomarkers in COPD patients // COPD. 2004. V. 1. P. 155-164.
2. Бродская Т.А., Невзорова В.А., Гельцер Б.И. Дисфункция эндотелия и болезни органов дыхания // Тер. архив. 2007. № 3. С. 76-84.
3. Cheng S.L., Wang H.C., Yang P.C. Increased expression of placenta growth factor in chronic obstructive pulmonary disease // Thorax. 2008. V. 63. P. 500-506.
4. Kierszniewska-Stepien D., Pietras T., Gorski P. Serum vascular endothelial growth factor and its receptor level in patients with chronic obstructive pulmonary disease // Eur. Cytokine Network. 2006. V. 17. P. 75-79.
5. Valipour A., Schreder M., Wolzt M. Circulating vascular endothelial growth factor and systemic inflammatory markers in patients with stable and exacerbated chronic obstructive pulmonary disease // Clinical Science. 2008. V. 115. P. 225-332.
6. Kasahara Y., Tuder R.M., Cool C.D. Endothelial cell death and decreased expression of vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor 2 in emphysema // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001. V. 163. P. 737-744.
7. Козлов В.А. Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор: физиологическая активность, патофизиологические и терапевтические проблемы // Цитокины и воспаление. 2004. Т. 3. № 2. С. 3-15.
8. Кароли Н.А., Ребров А.П., Юдакова Ю.Н. Дисфункция эндотелия сосудов в больных хроническими обструктивными болезнями легких // Тер. архив. 2007. № 10. С. 19-23.