XXV национальный конгресс
по болезням органов дыхания
14.10.2015
Москва
Электронная постерная сессия

ФАКТОР РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ (VEGF) ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ РАЗНЫХ ЭКЗОГЕННЫХ ФАКТОРОВ РИСКА

Шпагина Л.А., Котова О.С., Герасименко О.Н., Кармановская С.А., Кузнецова Г.В.

Новосибирский Государственный медицинский университет

Профессиональная ХОБЛ – определение и эпидемиология

Заболевание, характеризуемое частично необратимым ограничением воздушного потока, феноменом «воздушных ловушек» и формированием эмфиземы, которые, как правило, имеют неуклонно прогрессирующий характер и вызваны аномальной воспалительной реакцией легочной ткани на раздражение патогенными частицами и газами производственной среды

[1. Шпагина Л.А. и соавт., в кн. Национальное руководство «Профессиональные заболевания органов дыхания»
2. GOLD 2014]

- Доля профессиональной ХОБЛ 10-15% случаев заболевания
- Преваленс ХОБЛ в популяции рабочих – до 30%

[1.Bala S, Tabaku A. Cent Eur J Public Health 2010;**18:**93–98.
2. Fishwick D. et al., Occupational Medicine 2015;65:270–282

- Преваленс ХОБЛ в популяции некурящих рабочих 31,1 %

[NHANES III, 2004]

- Аттрибутивный риск профессиональных факторов 20%

[Darby AC et al., Thorax. 2012 Oct;67(10):901-7]

ХОБЛ – гетерогенное заболевание

Фенотип – любой признак, на основании которого можно отличить одну группу больных ХОБЛ от другой

- клиническая картина
- особенности течения заболевания
- лабораторные симптомы
- рентгенологические симптомы
- …

[Paulin LM et al., Am J Respir Crit Care Med 2015; 191: 557–565;
Han MK et al. Am J Respir Crit Care Med 2010; 182: 598–604]

Фенотип – профессиональная ХОБЛ

- медленно прогрессирующее течение с начальной реакцией на промаэрозоль в виде синдрома раздражения верхних дыхательных путей
- атрофия слизистой бронхов и сочетание с атрофическим фарингитом
- высокая степень сочетания необратимых и обратимых компонентов обструкции
- высокая частота бронхоэктазов в условиях химического промаэрозоля
- Экспозиция дыма и газа ассоциирована с бронхитом, неорганической пыли – с тяжестью симптомов

[1. Шпагина Л.А., Воевода М.И., и др. // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2013. №49. С. 8–15

2. Caillaud D.; Lemoigne F. et al. //BMC Public Health. 2012. Vol. 12. P. 302

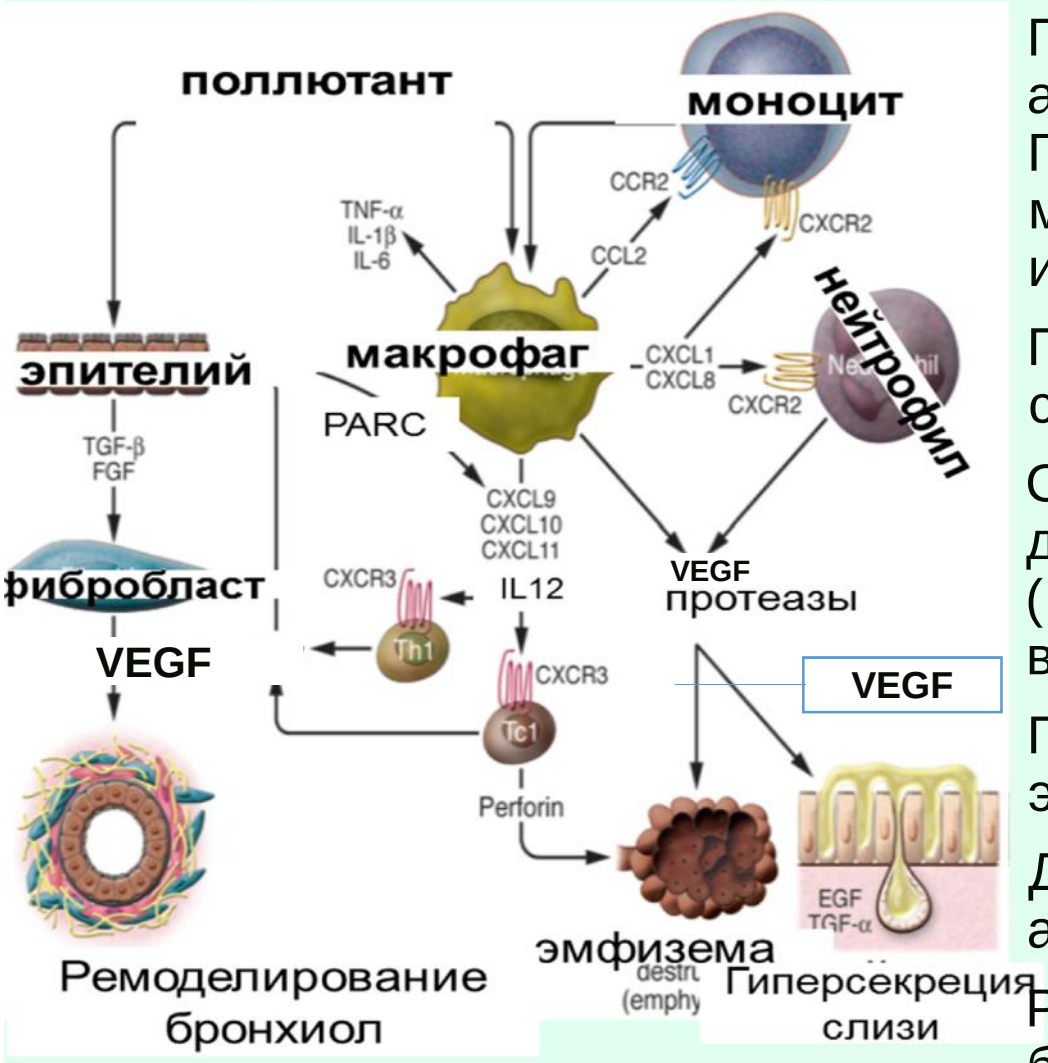
3. Brüske I., Thiering E., et al. // PLoS One. 2013. Vol. 8(11). e80977.

4. Martinez C.H., Han M.K. // Med Clin North Am. 2012 Jul. Vol. 96(4). P. 713–727

5. Paulin LM et al., Am J Respir Crit Care Med 2015; 191: 557–565]

- На сегодня данные о специфических фенотипах проф ХОБЛ лимитированы преимущественным описанием клинико-функциональных характеристик
- Известна ассоциация течения болезни и характера поллютанта

VEGF при ХОБЛ



- Продуцируют VEGF А активированные макрофаги, ГМК, клетки эпителия мелких дыхательных путей и др.
- При ХОБЛ выработка VEGF снижена
- Секреция зависит от действия внешних факторов (курение – повышение выработки VEGF)
- Протектор против эмфиземы
- Дефицит VEGF ассоциирован с ЛАГ
- Ремоделирование бронхиальной стенки (рост сосудов, повышение их проницаемости, увеличение толщины стенки бронха)

[1. Olivieri D, Chetta A. Chem Immunol Allergy. 2014;99:216-25
2. Lee SH. Et al., Clin Biochem. 2014 May;47(7-8):552-9
3. Mizuno S et al., Am J Respir Cell Mol Biol. 2012 Nov;47(5):679-87
4. Volpi et al., British Journal of Pharmacology (2011) 163 649–661
5.Deshmane S.L. et al., J Interferon Cytokine Res. 2009 Jun; 29(6): 313–326:
6. Barnes, P.J. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. 2008; Nat. Rev.
Immunol.: 8:183–192.]

Зачем необходим поиск фенотипических особенностей ХОБЛ, сформировавшейся в результате действия определенных поллютантов

- прогноз течения болезни (ФР хорошо известен), выбор индивидуальной терапевтической тактики
- Экспертная работа

Цель работы

- Оценить уровень фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) при хронической обструктивной болезни легких, сформировавшейся в условиях действия разных экзогенных факторов риска

Дизайн

Одноцентровое наблюдательное когортное исследование в параллельных группах

286 больных ХОБЛ (критерии GOLD 2011)
фаза ремиссии

Оценка экзогенного фактора риска

Группа 1	Группа 2	Группа сравнения	Контроль
Пыль умеренно-фиброгенная N=96 Из них курят 29 (30%)	Токсический фактор ароматические углеводороды N=70 Из них курят 23 (33%)	Курение N=120	Здоровые доноры N=90 Из них курят 28 (31%)

Исключали:
- Другие, кроме ХОБЛ, воспалительные заболевания легких;
- Аллергозы
- Аутоиммунные нарушения
- Онкологические заболевания
- Отсутствие информированного согласия больного
- Активная инфекция на момент исследования
- ХВГ инфекция, ВИЧ

Концентрация VEGF сыворотки, ELISA (Вектор-БЭСТ)

Сравнение групп ⇨ корреляция VEGF и ФР ⇨ оценка прогностической значимости биомаркера относительно ФР ⇨ чувствительность и специфичность

Информированное согласие больных

Характеристика больных

	Токсический фактор	Пыль	Табакокурение	Контроль	p
Возраст, лет	63,6±1,66	65,1±1,3	64,2±0,65	59±0,67	0,6
Пол мужчин, % женщин, %	 86 14	 91 9	 88 12	 87 13	0,6
Длительность действия ФР, лет	24,9±1,66	25,3±1,42	22,3±2,15	-	0,7
Интенсивность действия ФР	Среднесменная концентрация бензола в воздухе рабочей зоны 9.4 ± 0.05 мкг/m3	Среднесменная концентрация пыли 15.6 ± 3.32 мг/м3	Индекс пачка-лет 15 ± 2,6	Индекс пачка-лет 14 ± 2,3	-
Длительность болезни, лет	15,7 ± 1,49	18,5±1,26	13,0 ± 0,87	-	0,7
ОФВ1/ФЖЕЛ,%должн	62,7±1,68	63,3±1,57	61,8±1,19	92±2,15	0,9
Категория ХОБЛ A-B, % C-D, %	 70 30	 68 32	 73 27	-	 0,9 0,9

Результаты. VEGF сыворотки при действии разных факторов риска

Результаты. Корреляционный анализ и регрессионный анализ

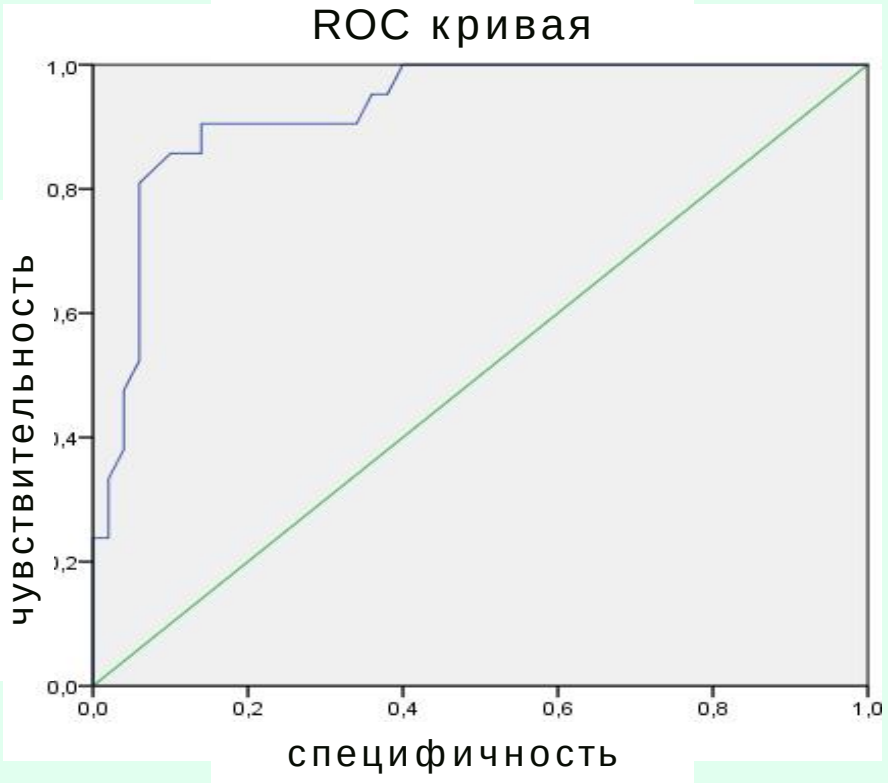
Переменная	Коэффициент корреляции	p
Фактор риска	0,5	0,004
Длительность болезни	-0,4	0,04
Длительность экспозиции ФР	0,03	0,8
Пол	-0,04	0,8
Возраст	-0,05	0,8

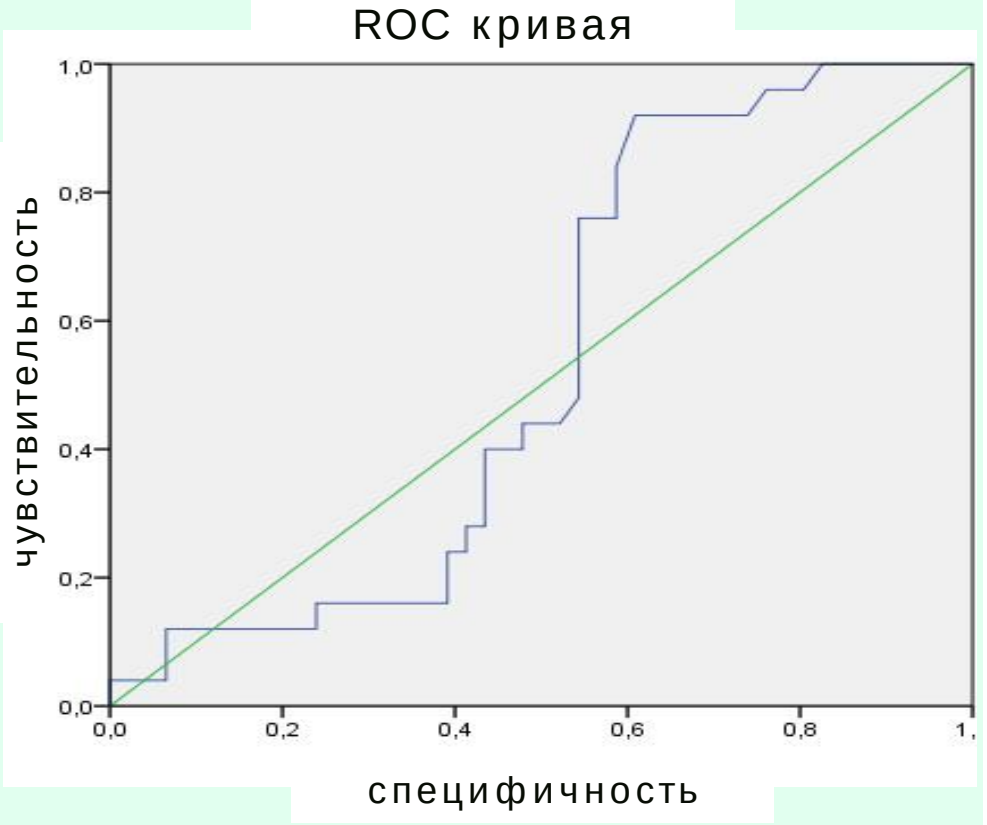
- R=0,46
- R^2=0,21
- R^2, поправленный на авторешаемость 0,18, p=0,01

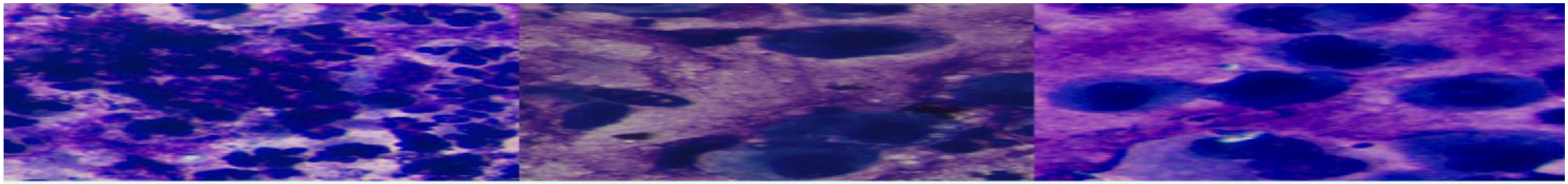
Результаты. Низкие концентрации VEGF (<176,2пг/мл) – перспективный маркер формирования ХОБЛ при действии токсического ФР

Токсический ФР
Ч 81%, С94%

ФР пыль
площадь под кривой чувствительность-специфичность <0,5







Выводы

Выявлены различия концентрации VEGF в группах больных ХОБЛ, сформировавшейся при действии разных экзогенных ФР, что позволяет рассматривать его как перспективный маркер формирования ХОБЛ в определенных эколого-производственных условиях