

Потапова Н.Л., Гаймоленко И.Н.
Читинская государственная медицинская академия,
г. Чита, Россия

АНАЛИЗ УРОВНЯ ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА $\beta 1$ У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Достижение контроля над симптомами заболевания является самой важной и серьезной задачей в лечении бронхиальной астмы. Причиной неконтролируемого течения может явиться активация тканевых факторов роста, запускающих процесс ремоделирования дыхательных путей.

Цель исследования – изучить изменение уровня трансформирующего фактора роста $\beta 1$ у детей, больных бронхиальной астмой.

Материалы и методы. В статье представлены результаты комплексного обследования 71 пациента в возрасте от 1 до 16 лет. Для определения уровня трансформирующего фактора роста $\beta 1$ использовался набор реактивов для иммуноферментного анализа.

Результаты. У детей, больных бронхиальной астмой, уровень профибротического цитокина значительно повышается при отсутствии контроля над симптомами астмы. Высокие значения уровня трансформирующего фактора роста $\beta 1$ положительно коррелируют с обструктивными нарушениями вентиляции.

Заключение. Повышение уровня трансформирующего фактора роста $\beta 1$ является прогностически неблагоприятным маркером ремоделирования дыхательных путей.

Ключевые слова: дети; бронхиальная астма; контроль; трансформирующий фактор роста $\beta 1$

Potapova N.L., Gaymolenko I.N.
Chita State Medical Academy, Chita, Russia

ANALYSIS OF THE LEVEL OF TRANSFORMING GROWTH FACTOR $\beta 1$ IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA

Achieving control over the symptoms of the disease is the most important and serious task in the treatment of bronchial asthma. The cause of uncontrolled flow may be the activation of tissue growth factors that trigger the process of remodeling the respiratory tract.

The aim of the research – to study the change in the level of transforming growth factor $\beta 1$ in children with bronchial asthma.

Materials and methods. The article presents the results of a comprehensive examination of 71 patients aged 1 to 16 years. To determine the level of transforming growth factor $\beta 1$, a set of reagents for enzyme immunoassay by Vector-best was used.

Results. In children with bronchial asthma, the level of profibrotic cytokine significantly increases in the absence of control over asthma symptoms. High values of transforming growth factor $\beta 1$ positively correlate with obstructive ventilation disorders.

Conclusion. Increasing the level of transforming growth factor $\beta 1$ is a prognostically unfavorable marker of airway remodeling.

Key words: children; bronchial asthma; control; transforming growth factor β

Бронхиальная астма (БА) представляет собой сложное, гетерогенное, хроническое заболевание органов дыхания, несущее серьезное медицинское и социально-экономическое бремя для взрослого и детского населения. Основной проблемой в управлении бронхиальной астмой является возможность ее максимального контроля при сохранении оптимально дозированной терапии [1].

В перечне слабых мест при лечении бронхиальной астмы остается процесс реструктуризации дыхательных путей. Ремоделирование внеклеточного матрикса может происходить в любом возрасте, при любой степени тяжести астмы, что обусловлено сложными патогенетическими взаимодействиями различных биологически активных молекул и внешних триггеров.

Непосредственное участие в процессе хронизации аллергического воспаления при астме принимают ростовые факторы. Известно, что трансформирующий фактор роста $\beta 1$ (TGF $\beta 1$) является одним из ключевых медиаторов ремоделирования и коррелирует с повышенной активностью Th 17, усугубляющего воспаление в дыхательных путях [2-4]. Кроме того, получены данные, свидетельствующие об ингибирующем влиянии TGF $\beta 1$ на релаксацию гладкой мускулатуры бронхов посредством индукции укорочения гладкомышечных элементов и нарастании бронхиальной гиперреактивности [5]. Современная информация заставляет задуматься о выборе новых подходов к лечебной тактике бронхиальной астмы с учетом патогенеза [6, 7].

Все выше перечисленные моменты являются ключевыми в определении необходимости исследования уровня TGF $\beta 1$ при разной степени контроля бронхиальной астмы у детей.

Цель исследования – изучить изменение уровня трансформирующего фактора роста $\beta 1$ у детей, больных бронхиальной астмой.

Корреспонденцию адресовать:

ПОТАПОВА Наталья Леонидовна,
672000, г. Чита, ул. Горького, д. 39а,
ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России.
Тел: 8 (3022) 35-43-24
E-mail: nataliapotap@yandex.ru

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проводимое исследование спланировано как одномоментное проспективное, проводилось на базе специализированного отделения пульмонологии Краевой детской клинической больницы г. Чита в период 2013-2015 гг. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Локальным Этическим комитетом Читинской государственной медицинской академии.

В сплошную выборку вошли 71 пациент возрастной категории от 1 до 16 лет с диагнозом бронхиальной астмы, выставленным на основе утвержденных критериев диагностики заболевания («Национальная программа. Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики», 2017). Пациенты были включены в исследование по принципу информированного добровольного согласия пациентов старше 15 лет, до 15 лет — с согласия родителей. Критерии исключения пациентов из исследования: интеркуррентные инфекционные заболевания; хронические заболевания в стадии обострения; врожденные аномалии развития легких; тяжелые и декомпенсированные заболевания печени и почек, сердечно-сосудистой системы; отказ родителей или пациентов от участия в исследовании. Группу сравнения составили 24 ребенка 2 группы здоровья, стратифицированные по полу и возрасту, без аллергической патологии в анамнезе.

По критерию тяжести заболевания пациенты были разделены на 3 группы: дети с БА легкой степени тяжести — 24, 15 пациентов со среднетяжелой астмой и 32 пациента с тяжелым течением заболевания. Соотношение мальчиков и девочек значимо не отличалось (1,1 : 1,0), средний возраст пациентов составил 8,5 лет (6,5-10,5).

Всем обследуемым проводили стандартное клинико-лабораторное обследование в соответствии с отечественными стандартами оказания специализированной помощи и клиническими рекомендациями. Вентиляционный статус оценивался методом компьютерной бронхофонографии (КБФГ) с регистрацией дыхательных шумов, имеющих диагностическое значение в оценке проходимости верхних, средних и нижних дыхательных путей. Учитывалась акустическая работа дыхания (АКРД): АКРД1 — 1,2-12,6 кГц (общий диапазон); АКРД2 — 5,0-12,6 кГц (высокочастотный диапазон); АКРД3 — 1,2-5,0 кГц (среднечастотный диапазон); К — коэффициент, отражающий параметры в относительных единицах: К1 — весь спектр частот; К2 — высокочастотный диапазон; К3 — среднечастотный диапазон.

Сведения об авторах:

ПОТАПОВА Наталья Леонидовна, канд. мед. наук, зав. кафедрой поликлинической педиатрии с курсом медицинской реабилитации, ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России, г. Чита, Россия. E-mail: nataliapotap@yandex.ru

ГАЙМОЛЕНКО Инесса Никандровна, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой педиатрии, ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России, г. Чита, Россия. E-mail: ingaim@mail.ru

Для определения уровня трансформирующего фактора роста $\beta 1$ использовался набор реактивов для иммуноферментного анализа TGF $\beta 1$.

Статистическая обработка проводилась с использованием прикладных программ Microsoft Office Excel, «Statistica Soft 6,0». Данные представлены в виде медианы (Me) и доверительных интервалов значений — 25-75 перцентили. Сравнение несвязанных групп проводили с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни. Достоверным считался результат при $t > 2$, при котором $p < 0,05$. Степень взаимосвязи между парами признаков и тесноту связи оценивали с помощью коэффициента ранговой корреляции r Spearman.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В соответствии с критериями контроля (E. Bateman) пациенты были разделены на 2 подгруппы: неконтролируемая астма (НБА) ($n = 15$) и группа сравнения — хорошо контролируемая астма (КБА) ($n = 56$). Возраст пациентов в группах контролируемой и неконтролируемой астмы значимо не отличался — 9,5 (8,0-13,5) и 8,5 (6,5-11,0) лет, соответственно. Независимо от степени контроля, девочки составили около 60 % от общего числа пациентов в группах; неконтролируемому течению были более подвержены пациенты подросткового возраста — 7 девочек (46,6 %) и 5 мальчиков (33,3 %).

Более половины пациентов (71,4 % / 40) с контролируемым течением страдали БА от 0 до 5 лет, около четверти обследованных имели стаж заболевания от 5 до 12 лет. Напротив, неконтролируемое течение характеризовалось большей продолжительностью болезни — более 5 лет с диагнозом астмы наблюдались 8 больных (53,3 %).

Следует отметить, что коморбидный аллергический ринит чаще выявлялся при отсутствии контроля над заболеванием, что отражает распространенность хронического аллергического воспаления. Так, при неконтролируемом течении он регистрировался у 9 пациентов (60 %), в группе с достижением целевого контроля — у 23 детей (41,1 %).

Исследование особенностей течения «wheezing» показало, что в некоторых ситуациях свистящее дыхание раннего возраста сопровождается начальной реорганизацией бронхиальной стенки, повышая, таким образом, риск неконтролируемого течения астмы [8]. Анализ анамнестических сведений показал, что пациенты с отсутствием контроля в 2,2 раза чаще переносили ОРВИ с бронхообструктивным синдромом в раннем возрасте.

Уровень общего сывороточного иммуноглобулина E у пациентов с неконтролируемой астмой опре-

делялся выше референсных значений и составил 178,5 МЕ/мл [45,6-557,3], в группе сравнения – 97,5 МЕ/мл [40,5-290,0].

Показатели пикфлоуметрии характеризовались снижением пиковой скорости выдоха и высокой степенью вариабельности пиковой скорости воздушного потока на выдохе у больных с неконтролируемой астмой в сравнении с группой хорошего контроля (табл. 1).

Таблица 1
Показатели пикфлоуметрии у больных БА, Ме (25–75 перцентиль)

Table 1
Indicators of peak flowmetry in patients with BA, Me (25–75 percentile)

Группы	ПСВ, %	Δ СЛБ, %
КБА, n = 56	74,5 (70,5-86,5)	12,5 (10,5-14,5)
НБА, n = 15	65,0 (60,0-72,5)	23,0 (15,5-25,5)*

Примечание: *p < 0,05 – в сравнении с группой пациентов с контролируемой БА.

Note: * p < 0,05 – in comparison with the group of patients with controlled BA.

Сравнение значений акустической работы дыхания не выявило значимых различий, однако была отмечена тенденция к увеличению показателей акустической работы дыхания при потере контроля, что свидетельствует о наличии нарушений обструктивного характера (табл. 2).

Оценка результатов лабораторного исследования продемонстрировала значительную разницу в содержании сывороточного трансформирующего фактора роста β1 у пациентов, больных БА, в сравнении с группой здоровых индивидов. Следует заметить, что значения отличались в зависимости от степени контроля. Дети, имеющие неконтролируемое течение заболевания, имели уровень TGFβ1 практически в 3 раза превышающий значения здоровых лиц. Контролируемое течение заболевания сопровождалось несколько более низким уровнем, но также было значимо выше, чем в группе контроля (табл. 3). Полученные результаты соответствуют полученным ранее данным зарубежных и отечественных исследователей.

В разные возрастные периоды мы можем наблюдать разную степень компенсации, адаптации детей к патологическим процессам. В связи с этим, мы проанализировали уровень данного профибротического цитокина у детей в возрастные периоды 1-3 года, 4-7 лет, 8-11 лет и 12-18 лет (группы определены в соответствии с возрастной периодизацией Гундобина Н.П.). Несмотря на более низкие значения TGFβ1, в раннем возрасте значимых различий не было обнаружено. В то же время хотелось бы обратить внимание, что, начиная с 4-летнего возраста, мы наблюдаем более «плавные», равномерные значения трансформирующего фактора роста β1 с незначительным приростом его содержания. Умеренное повышение данного фактора роста в

Таблица 2
Показатели акустической работы дыхания детей, больных БА, в зависимости от степени контроля БА, Ме (25–75 перцентиль)

Table 2
Indicators of acoustic work of breathing of children with BA, depending on the degree of BA control, IU (25–75 percentile)

Показатели	КБА (n = 56)	НБА (n = 15)
АКРД1	1426,405 (466,54-1903,82)	1770,76 (977,42-2862,89)
АКРД2	34,225 (9,97-54,61)	38,13 (11,75-86,51)
АКРД3	1387,545 (456,56-1853,93)	1745,96 (952,48-2783,61)

Таблица 3
Уровень TGFβ1 при разной степени контроля БА, Ме (25–75 перцентиль)

Table 3
The level of TGFβ in different levels of BA control, Me (25–75 percentile)

Показатель	Контроль (n = 24)	КБА (n = 56)	НБА (n = 15)
TGFβ1, пг/мл	39,25 (26,4-111,4)	90,5 (46,75-119,0)	124,9* (91,6-138,45)

Примечание: *p < 0,05 – между группами по критерию Манна-Уитни.

Note: * p < 0,05 – between groups according to the Mann-Whitney criterion.

Information about authors:

POTAPOVA Natalia Leonidovna, candidate of medical sciences, head of the department of outpatient pediatrics with a course of medical rehabilitation, Chita State Medical Academy, Chita, Russia. E-mail: nataliapotap@yandex.ru

GAYMOLENKO Inessa Nikandrovna, doctor of medical sciences, professor, head of the department of pediatrics, Chita State Medical Academy, Chita, Russia. E-mail: ingaim@mail.ru

первые годы жизни детей можно объяснить, с одной стороны, меньшей продолжительностью заболевания, с другой стороны, сравнительно небольшими сдвигами в реорганизации внеклеточного матрикса бронхиального дерева (табл. 4).

Учитывая, что данный фактор роста является одним из наиболее важных цитокинов, участвующих в ремоделировании дыхательных путей, логично предположить, что его концентрация может зависеть от длительности заболевания.

Следующий аналитический этап заключался в оценке концентрации TGF β 1 в зависимости от возраста дебюта заболевания и длительности болезни. Известно, что раннее начало бронхиальной астмы, как правило, имеет более тяжелое течение, поэтому нами был исследован тканевой профибротический фактор при дебюте до 3 лет и старше 3-летнего возраста; кроме того, учитывался стаж заболевания до 5 лет и более 5 лет.

Во всех ситуациях мы видим значительное превышение диапазона нормальных значений TGF β 1, но значимых различий по данным хронологическим показателям не получено (табл. 5). Тем не менее, наблюдается тенденция к более высоким значениям трансформирующего фактора роста β 1 у лиц с дебютом заболевания в возрасте до 3 лет. Вероятно, это можно объяснить большей активностью ростового фактора даже при умеренном начальном значении, что подтверждает возможность ранней реструктуризации дыхательных путей.

Проведение корреляционного анализа выявило связь между акустической работой дыхания в высокочастотном диапазоне и уровнем TGF β 1, возможно, свидетельствующую о необратимых морфологических изменениях в дыхательных путях при

увеличении концентрации TGF β 1 ($r_s = 0,427$; $p < 0,042$). Данный результат особо важен в практическом отношении, поскольку указывает на TGF β 1 как на фактор риска прогрессирующего снижения легочной вентиляции в детском возрасте, и, соответственно, неблагоприятный прогноз течения астмы в будущем.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные сведения позволили нам получить доказательства роли трансформирующего фактора роста β 1 в контроле состояния легочной функции и течения бронхиальной астмы.

Итак, на основании проведенного исследования нами сделаны следующие выводы:

1. Ранняя манифестация и неконтролируемое течение бронхиальной астмы сопровождаются более значительной активацией трансформирующего фактора роста β 1.

2. Высокие значения TGF β 1 коррелируют с обструктивными нарушениями на уровне мелких бронхов, что отражает роль трансформирующего фактора роста β 1 в ремоделировании дыхательных путей.

3. Дебют бронхиальной астмы в возрасте до 3 лет можно расценивать как фактор риска раннего ремоделирования бронхиального дерева.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Таблица 4
Уровень TGF β 1 в разные возрастные периоды, Me (25–75 перцентиль)
Table 4
TGF β 1 levels in different age, Me (25–75 percentile)

Показатель	1–3 года (n = 6)	4–7 лет (n = 20)	8–11 лет (n = 25)	12–17 лет (n = 20)
TGF β 1, пг/мл	65,46 (30,42-101,46)	82,32 (30,12-110,28)	90,45 (67,69-117,28)	95,025 (53,505-133,63)

Примечание: $p > 0,05$ – между группами по критерию Манна-Уитни.

Note: $p > 0,05$ – between groups according to the Mann-Whitney criterion.

Таблица 5
Уровень TGF β 1 в зависимости от возраста дебюта и длительности заболевания,
Me (25–75 перцентиль)
Table 5
TGF β 1 level depending on the age of debut and duration of disease, Me (25–75 percentile)

Показатель	Дебют БА		Длительность БА	
	До 3 лет (n = 36)	Старше 3 лет (n = 35)	Менее 5 лет (n = 47)	5 лет и более (n = 24)
TGF β 1, пг/мл	99,25 (47,89-137,79)	90,45 (46,08-117,28)	90,45 (44,65-111,29)	97,05 (52,56-135,735)

Примечание: $p > 0,05$ – между сравниваемыми группами.

Note: $p > 0,05$ – between the compared groups.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. National program «Bronchial asthma in children. Treatment strategy and prevention». 5th ed. M.: Original layout, 2017. 160 p. Russian (Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 5-е изд. М.: Оригинал-макет, 2017. 160 с.)
2. Chernysheva OE. Markers of airway remodeling in bronchopulmonary diseases. *Child's health*. 2014; 7(58): 80-83. Ukraine (Чернышева О.Е. Маркеры ремоделирования дыхательных путей при бронхолегочных заболеваниях //Здоровье ребенка. 2014. № 7(58). С. 80-83.)
3. Semernik OE, Lebedenko AA, Tjurina EB. The value of transforming growth factor- β in the pathogenesis of bronchial asthma in children. *Russian Bulletin of perinatology and pediatrics*. 2018; 63(4): 253-254. Russian (Семерник О.Е., Лебедеенко А.А., Тюрина Е.Б. Значение трансформирующего фактора роста β в патогенезе бронхиальной астмы у детей //Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2018. Т. 63, № 4. С. 253-254.)
4. Evasovic JM, Singer CA. Regulation of IL-17A and implications for TGF- β 1 comodulation of airway smooth muscle remodeling in severe asthma. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2019; 316(5): L843-L868.
5. Ojaku CA, Chung E, Parikh V, Williams JK, Schwab A, Fuentes AL et al. Transforming Growth Factor- β 1 Decreases β ₂-Agonist-induced Relaxation in Human Airway Smooth Muscle. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2019; 61(2): 209-218. doi: 10.1165/rcmb.2018-0301OC.
6. Strojtkova TR, Bashkina OA, Seliverstova EN. Analysis of plasma endothelin-1 and fibroblast growth factor in children with bronchial asthma. *Russian Bulletin of perinatology and pediatrics*. 2015; 4: 238-239. Russian (Стройкова Т.Р., Башкина О.А, Селиверстова Е.Н. Анализ показателей плазменного эндотелина-1 и фактора роста фибробластов у детей с бронхиальной астмой //Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2015. № 4. С. 238-239.)
7. Potapova NL, Gajmolenko IN. Basic therapy stereotypes in children with bronchial asthma in transbaikal region: significant changes. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2015; 56: 21-25. Russian (Потапова Н.Л., Гаймоленко И.Н. Стереотипы базисной терапии бронхиальной астмы у детей Забайкальского края: важные перемены //Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2015. № 56. С. 21-25.)
8. Lezmi G, Gosset P, Deschildre A, Abou-Taam R, Mahut B, Beydon N, de Blic J. Airway Remodeling in Preschool Children with Severe Recurrent Wheeze. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015; 192(2): 164-171. doi: 10.1164/rccm.201411-1958OC.

* * *