



STAREA FUNCȚIONALĂ A APARATULUI  
RESPIRATOR LA PACIENȚII CU BPOC,  
HETEROZIGOTI DUPĂ ALELA D A GENEI  
ENZIMEI DE CONVERSIE A ANGIOTENZINEI

*Serghei PISARENCO, Valentina SCALEȚCHI,  
Constantin MARTÎNIUC, Alexandru VARZARI,  
Diana CONDRĂȚCHI, Olga CARAIANI,*

IMSP Institutul de Ftiziopneumologie Chiril Draganiuc

**Summary**

***The functional state of the respiratory system in patients  
with COPD, heterozygous for an allele D of gene ACE***

*The study involved 30 patients with COPD, heterozygous for  
an allele D (ID genotype) gene of angiotensin-converting*

enzyme (ACE). Installed in patients spirometry indices, body plethysmography and lung transfer factor for COPD, evidence of pronounced disorders of pulmonary ventilation on obstructive type, lung hyperinflation and marked decrease in lung diffusion capacity. COPD patients heterozygous for an allele D ACE gene, relate primarily to the patients group D („high risk”, „more symptoms”), and bronchitis with mixed COPD phenotypes.

**Keywords:** COPD, I/D polymorphism ACE gene, I/D genotype, functional status of the respiratory system

### Резюме

**Функциональное состояние аппарата дыхания у больных ХОБЛ, гетерозиготных по аллелю D гена ангиотензин-превращающего фермента**

Было обследовано 30 больных ХОБЛ, гетерозиготных по аллелю D (ID генотип) гена ангиотензин-превращающего фермента (АПФ). Установленные у больных показатели спирометрии, бодиплетизмографии и трансфер-фактора легких с ХОБЛ, свидетельствуют о выраженных нарушениях легочной вентиляции по обструктивному типу, легочной гиперинфляции и выраженном снижении диффузионной способности легких. Больные ХОБЛ, гетерозиготные по аллелю D гена АПФ, относятся преимущественно к пациентам группы D („высокий риск”, „больше симптомов”), с бронхитическим и смешанным фенотипами ХОБЛ.

**Ключевые слова:** ХОБЛ, I/D полиморфизм гена АПФ, ID генотип, функциональное состояние аппарата дыхания

### Introducere

Prevalența bronhopneumopatiei obstructive cronice (BPOC) este în creștere rapidă la nivel mondial: dacă în anul 1990, maladia s-a plasat pe locul al doisprezecelea în structura morbidității, experții OMS estimează că, până în 2020, se va muta printre primele cinci după patologii, cum ar fi: boala ischemică a cordului, depresie, leziuni cauzate de accidente rutiere și boli cerebrovasculare [1].

Pentru studierea rolului factorilor genetici în dezvoltarea bolilor poligenice, frecvent este utilizată abordarea bazată pe identificarea markerilor polimorfi ai genelor candidate [6; 7]. În calitate de gene candidate ale căror produse de expresie pot determina rata de progresie a hipertensiunii la pacienții cu BPOC trebuie luate în considerație, în primul rând, genele care codifică componentele sistemului renină – angiotensină – aldosteron și sinteza de oxid nitric de către endoteliu.

B. Rigat et al. a demonstrat o corelație între ACE în I/D polimorfism și concentrația enzimei ACE serice: la persoanele cu D/D polimorfism, nivelul enzimei ACE a fost de 2 ori mai crescut versus persoanele cu I/I. La persoanele I/D a fost identificat un nivel mediu de ACE [4]. Mai târziu, B. Rigat a dovedit că inserția ACE corespunde cu repetarea Alu din a 287-a pereche de baza [5].

Mulți cercetatori asociază prezența sau absența repetării Alu din a 287-a pereche de bază din acest gen cu nivelul enzimei serice și fiziopatologia cardiovasculară. În unele populații europene a fost depistată asocierea dintre ID polimorfismul genei ACE și hipertensiunea esențială [3; 4].

Scopul studiului a fost studierea stării funcționale a aparatului respirator la pacienții cu BPOC, heterozigoți după alela D (genotipul ID) a genei enzimei de conversie a angiotenzinei.

### Material și metode

Au fost studiați 30 de pacienți cu BPOC, heterozigoți după alela D (ID genotip) a genei enzimei de conversie a angiotenzinei (ACE). Metoda de determinare a I/D polimorfismului genei ACE a fost reacția polimerizică în lanț.

Studierea funcției respiratorii a inclus: spirometrie (în toate cazurile s-a înregistrat indicele postbronhodilatator  $FEV_1/FVC < 0,70$ , care confirmă obstrucția persistentă și, prin urmare, BPOC), bodypletismografie, precum și determinarea capacității de difuziune a plămânilor cu scopul determinării severității dereglărilor funcției ventilației pulmonare.

Datele obținute au fost comparate cu valorile convenite, calculate după formula Societății Europene a Oțelului și Cărbunelui [3].

Pentru prelucrarea statistică a datelor au fost aplicate setul de programe Microsoft Excel și testul „t” Student. Diferențele s-au considerat statistic semnificative la valorile  $p < 0,05$ .

### Rezultate obținute și discuție

Din datele prezentate în *tabelul 1* se poate observa sexul pacienților (masculin), vârsta acestora (vârsta medie =  $64,5 \pm 3,22$  ani), gradul de severitate al reducerii vitezei fluxului aerian (GOLD 2 : GOLD 3 : GOLD 4 = 6 : 23 : 1), rezultatele grupării pacienților în funcție de evaluarea integrală a simptomelor, clasificarea spirometrică și riscul de exacerbări (grupul B – 13,3% pacienți, grupul C – 13,3%, grupul D – 73,4% pacienți), fenotipurile BPOC (bronșitic – 46,7%, emfizematos – 20%, mixt – 33,3%), gradul de insuficiență respiratorie (gr. II – 73,3% pacienți, gr. III – 26,7%), volumul expirator forțat într-o secundă ( $FEV_1$ ) =  $32,77 \pm 1,56\%$ , indicele Tiffeneau (IT) =  $51,77 \pm 1,15\%$ .

În grupul pacienților cu BPOC, heterozigoți după alela D (ID genotip) a genei enzimei de conversie a angiotenzinei, crește statistic numărul semnificativ persoanelor cu fenotip bronșitic (46,7% pacienți), comparativ cu cei emfizematoși (20%) și micști (33,3% pacienți), ( $p < 0,05$ ).

Analiza severității BPCO identifică o creștere statistic semnificativă a numărului persoanelor cu forme severe (76,7%), comparativ cu cele cu forme moderate (20%) și foarte severe (3,3%), ( $p < 0,05$ ).

**Tabelul 1**

Caracterile demografice, clinice, spirometrice la pacienții cu BPOC, heterozigoți după alela D a genei enzimei de conversie a angiotenzinei

Indici	Pacienți	
Nr. pacienților	30	
Vârsta (ani)	64,50±3,22	
Sex masculin (% nr.)	100	30
Gradul de reducere a vitezei fluxului aerian	GOLD 2	6
	GOLD 3	23
	GOCD 4	1
Grupul pacienților cu BPOC	B	4
	C	4
	D	22
Fenotipul BPOC	Bronșitic	14
	Emfizematos	6
	Mixt	10
CAT – test de evaluare BPOC, puncte	2	4
	3	18
	4	8
Insuficiența respiratorie (IR), gradul	II	22
	III	8
FEV <sub>1</sub> , % predicted	32,77±1,56	
IT (FEV <sub>1</sub> /FVC), % ratio	51,77±1,15	

**Tabelul 2**

Indicatorii ventilației pulmonare și transferului gazos la pacienții cu BPOC, heterozigoți după alela D a genei enzimei de conversie a angiotenzinei

Indici	Rezultatele spirometriei, bodiplotismografiei și DLCO
	M±m
VC, % predicted	50,83±1,98
FVC, % predicted	51,31±1,46
FEV <sub>1</sub> , % predicted	32,77±1,56
IT, % ratio	51,77±1,15
PEF, % predicted	28,36±2,11
V <sub>25</sub> , % predicted	23,82±1,34
V <sub>50</sub> , % predicted	15,81±0,87
V <sub>75</sub> , % predicted	15,78±1,23
V <sub>75/25</sub> , % predicted	17,15±0,92
R <sub>tot</sub> , % predicted	325,71±21,55
R <sub>eff</sub> , % predicted	273,82±19,32
FRC, % predicted	204,10±11,15
RV, % predicted	282,10±14,95
TLC, % predicted	141,15±4,45
RV/TLC, % ratio	+42,77±4,23
DLCO, % predicted	32,95±2,97
V <sub>A</sub> , % predicted	74,23±3,78
DLCO <sub>c</sub> /V <sub>A</sub> , % ratio	44,87±2,29

La pacienții cu BPOC, heterozigoți după alela D (ID genotip) a genei enzimei de conversie a angiotenzinei s-au constatat dereglări severe ale funcției ventilației pulmonare de tip obstructiv: diminuarea pronunțată sau severă a volumelor dinamice și a fluxurilor aeriene FVC=51,31±1,46%, FEV<sub>1</sub>=32,77±1,56%, IT=51,77±1,15%, PEF=28,36±2,11%, MEF<sub>25</sub>=23,82±1,34%, MEF<sub>50</sub>=15,81±0,87%,

MEF<sub>75</sub>=15,78±1,23%, MEFM<sub>75/25</sub>=17,15±0,92%; creșterea severă a rezistenței la flux global a căilor aeriene R<sub>tot</sub>=325,71±21,55% și rezistenței la flux efectiv R<sub>eff</sub>=273,82±19,32%, hiperinflația pulmonară severă: VR=282,10±14,95%, FRC<sub>pleth</sub>=204,10±11,15%, creșterea pronunțată a capacității pulmonare totale TLC=141,15±4,45% și diminuarea pronunțată al transferului gazos prin membrana alveolo-capilară DLCO<sub>c</sub>=52,69±3,86% (tabelul 2).

Raportul RV/TLC era +42,77±4,23%. Volumul alveolar (V<sub>A</sub>) constituia 74,23±3,78%, raportul DLCO<sub>c</sub>/V<sub>A</sub> constituia 44,87±2,29%. Datele funcționale pulmonare obținute formează tabloul funcțional tipic al BPOC sever.

## Concluzii

Analiza indicilor spirometriei, bodypletismografiei și capacității de difuziune a plămânilor la pacienții cu BPOC, heterozigoți după alela D (ID genotip) a genei enzimei de conversie a angiotenzinei, identifică dereglări pronunțate ale ventilației pulmonare de tip obstructiv, cu hiperinflație pulmonară și reducere pronunțată a transfer-factorului pulmonar. Pacienții purtători de alela D (genotipul ID) a genei enzimei de conversie a angiotenzinei sunt predispuși spre forme moderate sau severe ale bolii, cu dezvoltarea tipului bronșitic sau mixt de BPOC.

## Bibliografie

1. *Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD*, report 2013. GOLD Inc., 2013, 98 p.
2. Morris B. J., Zee R. Y. L., Schrader A. P. *Different frequencies of angiotensin-converting enzyme genotypes in older hypertensive individuals*. In: J. Clin. Invest., 1994, v. 94, p. 1085-1089.
3. Morris B. J., Zee R. Y. L., Ying L. H., Griffiths L. R. *Independent marked associations of alleles of the insulin receptor and dipeptidylcarboxypeptidase-1 genes with essential hypertension*. In: Clin. Science, 1993, v. 85, p. 189-195.
4. Rigat B., Hubert C., Alhenc-Gelas F., Cambien F., Corvol P., Soubier E. *An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin-1 converting gene accounting for half the variance of serum enzyme levels*. In: J. Clin. Invest., 1990, v. 86, p. 1343-1346.
5. Rigat B., Hubert C., Corvol P., Soubier E. *PCR detection of the insertion/deletion polymorphism of the human angiotensin converting enzyme gene (DCP1) (dipeptidyl-carboxy-peptidase 1)*. In: Nucleic Acid Res., 1992, v. 20, p. 1433.
6. Гузов И. И. *Новая генетика (геномика) в профилактике осложнений беременности*. <http://www.cironline.ru/articles/162/92376>.
7. Носиков В. В. *Генетика сахарного диабета тина 1*. В: Геномика – медицине. Под ред. академика РАМН В. И. Иванова и академика РАН Л. Л. Киселева. М.: Академкнига, 2005, с. 281-311.

**Serghei Pisarenco**, dr. hab. șt. med., conf. univ.,  
IMSP Institutul de Ftiziopneumologie  
Chiril Draganiuc  
Tel.: 079453273; pisarenco.serghei@gmail.com