

Экзогенные и эндогенные факторы в формировании хронической обструктивной болезни легких

Букреева Е.Б., Богушевич С.А., Дементьева Е.А., Черногорюк Г.Э., Нестерович С.В., Сеитова Г.Н., Буйкин С.В.

Exogenic and endogenic factors in chronic obstructive pulmonary disease forming

Bukreeva E.B., Bogushevich S.A., Dementieva E.A., Chernogoryuk G.E., Nesterovich S.V., Seitova G.N., Buikin S.V.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

© Букреева Е.Б., Богушевич С.А., Дементьева Е.А. и др.

Для определения роли эндогенных и экзогенных факторов в формировании хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) у 100 пациентов (50 — группа сравнения) проведено клинико-генеалогическое обследование, включающее составление родословных с анализом 3—4 поколений, генотипирование на наиболее распространенные аллели гена α 1-протеиназного ингибитора (α 1-ПИ) (M, S, Z), определение уровня α 1-ПИ в сыворотке крови. В формировании ХОБЛ подтверждена роль экзогенных факторов (курение, поллютанты), в то время как первичный дефицит α 1-ПИ имел место только у 6% больных ХОБЛ. Таким образом, необходимо дальнейшее изучение других генетических локусов у больных ХОБЛ.

Ключевые слова: ХОБЛ, курение, поллютанты, полиморфизм гена α 1-ПИ.

To determine the role of exogenic and endogenic factors in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) forming 100 patients (50 patients are control group) were examined by means of clinical and genealogical researches, including family tree composition with analysis of 3—4 generations, genotyping on the most wide-spread α 1-proteinase inhibitor (α 1-PI) gene alleles (M, S, Z), definition of the α 1-PI level in the serum. The role of exogenic factors (smoking, pollutants) have been confirmed in COPD forming, while primary α 1-PI deficiency have been revealed only in 6% COPD patients. Therefore, further investigations of other genetic alleles in COPD patients are necessary.

Key words: COPD, smoking, pollutants, α 1-PI gene polymorphism.

УДК 616.24 – 002

Введение

В XXI в. человечество входит с новой проблемой — имеет место резкое увеличение числа больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). В условиях ухудшающейся экологии, распространения табакокурения увеличивается не только распространенность ХОБЛ, но и смертность [3, 10]. По прогнозам ВОЗ, в XXI в. смертность вследствие патологии органов дыхания будет занимать второе место в общей структуре причин смерти. Так, по данным American Thoracic Society, число больных ХОБЛ в период с 1982 по 1995 г. возросло на 41,5% и составило 14 млн. человек [2].

В России приблизительно 11 млн. человек страдают ХОБЛ [1], смертность от ХОБЛ растет быстрее смертности от других причин, за исключением СПИДа, и занимает в России четвертое — пятое место.

ХОБЛ относят к мультифакториальным заболеваниям, и ее развитие определяется сложным взаимодействием генетических локусов друг с другом и факторами внешней среды. Роль курения, как одного из главных этиологических факторов ХОБЛ, доказана в результате более чем 45-летнего изучения этой проблемы. Вместе с тем показано, что ХОБЛ развивается лишь у 15—20% курильщиков, у которых, вероятно, имеется повы-

шенная чувствительность к табачному дыму [8, 11]; а 5—10% больных ХОБЛ никогда не курили, что служит доказательством важности и других причинных механизмов, кроме курения [7]. В последние годы при изучении развития ХОБЛ все большая роль отводится наследственным причинам [5, 8], однако убедительные доказательства получены только в отношении гена α 1-протеиназного ингибитора (α 1-ПИ) [3, 4, 8, 9, 12].

Цель исследования — определение вклада и весомости экзогенных (курение, промышленные поллютанты) и эндогенных факторов в формировании ХОБЛ.

Материал и методы

Проведено клинико-генеалогическое обследование двух групп больных. Первая группа состояла из больных ХОБЛ ($n=50$, средний возраст — $54,5 \pm 3,43$ г.), проходящих клиническое обследование и лечение на базе пульмонологического отделения городской больницы $\langle 3$ г. Томска. Всем больным проводилось общеклиническое обследование, исследовалась функция внешнего дыхания на компьютерном спирографе «Spirovision II», в сыворотке крови определялись активность эластазы, трипсиноподобных протеаз и их ингибиторов: α 1-ПИ, α 2-макроглобулина и кислотостабильных ингибиторов (КСИ); рентгенография легких и по показаниям бронхофиброскопия.

В качестве группы сравнения (вторая группа) были обследованы 50 пациентов 1 терапевтического отделения городской больницы $\langle 3$ г. Томска, не страдающих какой-либо бронхолегочной патологией. Клиническая характеристика лиц второй группы дана в табл. 1. Учитывая, что ХОБЛ часто манифестирует в среднем и пожилом возрасте, в группу сравнения вошли лица преимущественно старческого возраста (86%). Отбор пациентов в группу производился с учетом данных истории болезни с последующим собеседованием: тщательно собирался анамнез (особенно кашлевой), проводилось исследование объективного статуса, рентгенографическое исследование, определялась активность протеаз и их ингибиторов в сыворотке крови. У боль-

ных первой и второй групп собирался генеалогический анамнез и выстраивалась родословная с последующим анализом 3—4 поколений. Статистическая обработка проводилась при помощи непараметрического критерия Манна Уитни и точного теста Фишера.

Результаты и обсуждение

Среди больных ХОБЛ, в отличие от группы сравнения (рис. 1), преобладали мужчины, курильщики с большим стажем и отягощенные профессиональным

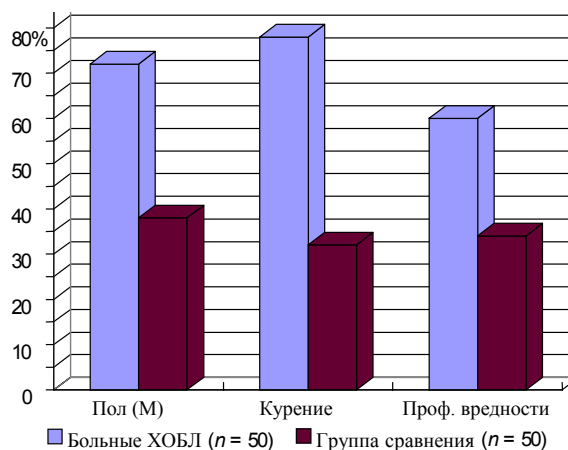


Рис. 1. Сравнительная характеристика больных ХОБЛ и группы сравнения

анамнезом (72% и 38%; 78% и 32%; 60% и 34% соответственно). Анализ собранных родословных выявил статистически значимое увеличение уровня заболеваемости различными формами хронического бронхита (ХБ) у родственников больных ХОБЛ по сравнению с группой сравнения (89 и 9 человек соответственно, $P < 0,001$) (рис. 2).

Клиническая характеристика лиц группы сравнения ($n = 50$)

Таблица 1

DS	Возраст				Пол				Курение				Проф. вредности (пром. поллютанты)			
	60—69 лет		70 лет и более		муж.		жен.		да		нет		да		нет	
ИБС	1	12%	7	88%	7	88%	1	12%	6	75%	2	25%	1	12%	7	88%
ГБ	1	9%	10	91%	2	18%	9	82%	1	9%	10	91%	3	27%	8	73%
ИБС+ГБ	5	18%	23	82%	8	17%	20	83%	7	16%	21	84%	12	43%	16	57%
ХЦВБ	0	—	3	100%	2	67%	1	33%	2	67%	1	33%	1	33%	2	67%
ВСЕГО	7	14%	43	86%	19	38%	31	62%	16	32%	34	68%	17	34%	33	66%

Таблица 2

Частота легочной патологии и сердечно-сосудистых заболеваний у родственников лиц группы сравнения (n = 50)

Легочные заболевания				ИБС				ГБ							
ХБ		БА		да		нет		да		нет					
да	нет	да	нет	да	нет	да	нет	да	нет						
6(9)*	12%	44	88%	8(10)*	16%	42	84%	47	94%	3	6%	45	90%	5	10%
				(128)*				(119)*							

* — в скобках указано количество больных родственников.



Рис. 2. Число больных хроническим бронхитом среди родственников больных ХОБЛ и группы сравнения

Число больных родственников у пробандов, страдающих ХОБЛ, варьировало от 1 до 6 человек в одной семье. Тогда как в группе сравнения (табл. 2) ХБ имел место только у родственников 6 пробандов, всего 9 человек. Но в этой группе было выявлено значительное число родственников, страдающих сердечно-сосудистой патологией (128 человек у 47 пробандов с ИБС и 119 у 45 пробандов с гипертонической болезнью).

Анализ протеолитической и антипротеолитической активности у больных ХОБЛ, по сравнению со второй группой, выявил достоверно значимое повышение эластазы в сыворотке крови у больных ХОБЛ (табл. 3). Вместе с тем отсутствуют достоверно значимые различия в активности α 1-ПИ между группами, что может быть обусловлено первичным либо вторично возникшим дефицитом ингибитора и, соответственно, недостаточной его продук-

цией при обострении ХОБЛ. В группе больных ХОБЛ исходно низкая активность α 1-ПИ была обнаружена у 51,4%, тогда как в группе сравнения — только у 21,9%.

Таблица 3

Активность протеиназ и их ингибиторов в сыворотке крови больных ХОБЛ и в группе сравнения

Показатель	Больные ХОБЛ (n = 50)	Группа сравнения (n = 50)	P
Трипсин	113,82±14,01	106,57±8,62	0,29
Эластаза	127,32±10,72	90,23±5,81	0,01*
α 1-ПИ	26,55±3,54	23,85±2,56	0,92
α 2-макроглобулин	3,83±0,28	3,59±0,17	0,52
КСИ	382,49±39,93	296,65±36,52	0,52

* — достоверность различий между группами.

Для выявления первичной α 1-ПИ недостаточности, обусловленной генетическим дефектом, был про-

веден скрининг исследуемых выборок. Генотипирование проводили на наиболее распространенные аллели М, S и Z с использованием структуры праймеров, описанных в литературе [6, 7]. В результате в выборке больных ХОБЛ были обнаружены 3 человека, имеющие S-аллель, что составило 6%. У данных больных снижение концентрации сывороточного α 1-ПИ могло быть обусловлено наличием структурного дефицита гена, ответственного за синтез данного гликопротеина, тогда как в группе сравнения у всех имел место основной вариант генотипа MM.

Таким образом, в формировании ХОБЛ подтверждена значительная роль таких экзогенных факторов, как курение и промышленные поллютанты, в то время как роль эндогенных факторов (генетических локусов) требует дальнейшего изучения.

Литература

1. *Хронические обструктивные болезни легких. Федеральная программа.* М., 1999. 40 с.
2. *American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease // AM. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995. V. 152. P. 77—120.
3. *Anto J.M., Vermeire P., Sunyer J. Chronic obstructive pulmonary disease // Eur. Respir. Monograph: Respir. Epidemiology in Europe.* 2000. V. 5. < 15. P. 1—22.
4. *Barnes P.J. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease.* 1997.
5. *Barnes P.J. New therapies for chronic obstructive pulmonary disease // Thorax.* 1998. V. 53. P. 137—147.
6. *Braun A., Meyer P., Cleve H., Roscher A. Rapid and simple diagnosis of the two common α 1-proteinase inhibitor deficiency alleles Pi Z and Pi S by DNA analysis // Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 1996. V. 34. P. 761—764.
7. *Dahl M., Tibjaerg-Hansen A., Lange P., Vestbo J., et al. Change in lung function and morbidity for chronic obstructive pulmonary disease in α 1-antitrypsin MZ heterozygotes: a longitudinal study of the general population // Ann. Inter. Med.* 2002. V. 136. < 4. P. 270—279.
8. *Lomas D.A. Advances in genetics: alpha1 – antitrypsin deficiency // Eur. Respir. Rev.* 2000. V. 10. < 74. P. 358—364.
9. *Meijer G.G., Koppelman G.H., Postma D.S. Genetic factors / G.G. Meijer // Eur. Respir. Monograph: Respir. Epidemiology in Europe.* 2000. V. 5. < 15. P. 247—271.
10. *Peto R., Lopez A.D., Boreham J., Thum M., et al. Mortality from tobacco in developed countries: indirect estimation from national vital statistics // Lancet.* 1992. V. 339. P. 1268—1278.
11. *Rijcken B., Schouten J., Weiss S.T. et al. Long term variability of bronchial responsiveness to histamine in a random sample of adults // Am. Rev. Respir. Dis.* 1993. V. 148. P. 944—949.
12. *Sandford A.J., Weir T.D., Pare P.D. Genetic risk factors for chronic obstructive pulmonary disease // Eur. Respir. J.* 1997. V. 10. P. 1380—1391.

Поступила в редакцию 10.12.2002 г.