

Жук О.А., Перлей В.Е., Гичкин А.Ю., Александров А.Л., Титова О.Н., Кузубова Н.А.

Оценка ранних признаков дисфункции правых камер сердца у пациентов с ХОБЛ

НИИ пульмонологии ПСПбГМУ им. И.И.Павлова, г. Санкт-Петербург

Zhuk O.A., Pezley V.E., Gichkin A.Y., Alexandrov A.L., Titova O.N., Kuzubova N.A.

The early signs assessment of right heart disfunction in COPD patients

Резюме

В статье представлены возможности современной ультразвуковой диагностики в определении ранних признаков ремоделирования правых отделов сердца у пациентов с ХОБЛ, проанализирован полиморфизм генов у этих пациентов.

Ключевые слова: ХОБЛ, генетика, полиморфизм генов, эндотелин-1, бета2-адренорецепторы, тканевой доплер

Summary

The article presents the possibilities of modern ultrasound diagnostics remodeling right heart in COPD patients and detection of gene polymorphism in the patients.

Key words: COPD, genetics, gene polymorphism, endothelin-1, beta2-adrenoreceptors, systolic dysfunction, diastolic dysfunction, tissue Doppler

Введение

В последние 15 лет в экономически развитых странах отмечен значительный и неуклонный рост заболеваемости хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ). Большинство этих больных — лица трудоспособного возраста. Заболевание приводит к инвалидности в среднем через 10 лет после установления диагноза. Отмечена устойчивая тенденция к развитию осложнений, в связи с тяжелым течением ХОБЛ на фоне сопутствующей патологии, все чаще встречаются инвалидизирующие формы заболевания, связанные с поздней диагностикой. По прогнозам распространенность ХОБЛ и ущерб от нее в ближайшие годы будут расти [1, 2]. ХОБЛ — заболевание, которое можно предотвратить и лечить, характеризуется персистирующим ограничением скорости воздушного потока, которое обычно прогрессирует и связано с повышенным хроническим воспалительным ответом легких на воздействие патогенных частиц или газов [3]. В Европейском союзе общие прямые затраты на болезни органов дыхания составляют 6% всего бюджета здравоохранения, при этом затраты на лечение ХОБЛ достигают 56% от этих затрат (38,6 млрд евро) [GOLD 2011].

Ремоделирование правых камер сердца и прогрессирование правожелудочковой сердечной недостаточности, являясь частью сердечно-сосудистого континуума, определяют неблагоприятный прогноз у пациентов. В связи с прогнозируемым увеличением распространенности ХОБЛ актуален вопрос ранней диагностики ремоделирования правых отделов сердца с использованием современных неинвазивных методов исследования.

Несмотря на внедрение в клиническую практику со-

временных высокотехнологичных диагностических методов исследования, многие вопросы ранней диагностики хронической лёгочно-сердечной недостаточности далеки от разрешения [4, 5, 6].

В 2006 г. группа экспертов Европейского респираторного общества (European Respiratory Society, ERS) опубликовала наиболее полный метаанализ результатов распространенности ХОБЛ, он позволил установить, что чаще всего данное заболевание встречается у курильщиков и бывших курильщиков, а также в возрастной категории старше 40 лет [7, 8].

Прогресс научных разработок, новых методов диагностики, более современных диагностических приборов экспертного класса, освоение более чувствительных и специфичных ультразвуковых методик — все это должно помочь практическим врачам в ранней диагностике начальных признаков ремоделирования сердца у пациентов с ХОБЛ различной степени тяжести.

Одной из развивающихся методик в эхокардиографии (ЭхоКГ) стала методика тканевой доплерографии (ТДИ), в которой наиболее чувствительные и специфичные режимы представлены в виде тканевого цветного доплера (tissue doppler imaging — TDI), тканевого следа (tissue tracking — TT), оценка деформации и скорости деформации тканей (strain, strain rate), а также режим, который не зависит от скоростных потоков крови — режим speckle tracking. Оценка систолических волн миокардиального спектра (tissue myocardial Doppler — TMD) позволяет выявлять сегменты с нарушением локальной сократимости. В отличие от тканевой доплерографии, основанной на эффекте Допплера, режим speckle tracking основан на определении скорости движения

миокарда путём отслеживания перемещения естественных акустических маркеров, т.н. пятнистых структур. Положение каждого пятна определяется и точно прослеживается на последовательных кадрах. Таким образом можно определить расстояние, на которое перемещается пятно и более точно установить степень нарушения в различных сегментах миокарда правого желудочка [9].

Одним из перспективных направлений экспертами ВОЗ признано «исследование клеточных и молекулярных механизмов воспаления для дальнейшего поиска лекарственных средств, способных тормозить воспалительные процессы тканевой перестройки, лежащие в основе заболевания. Адекватное лечение и ранняя диагностика могут значительно увеличить продолжительность и улучшить качество жизни больных, страдающих ХОБЛ [4, 10, 11].

Применение методики тканевой доплерографии в комплексной диагностике пациентов с ХОБЛ, включая определение генетического фона с выявлением мутаций и полиморфизмов специфических маркеров, позволит определить корреляции между степенью тяжести ХОБЛ, степенью легочной гипертензией и признаками дисфункции правых камер сердца и представляется, на сегодняшний день, наиболее актуальным вопросом для изучения.

Исследования генетической предрасположенности к развитию ХОБЛ продолжаются до настоящего времени [12–17].

Одним из звеньев патогенеза ХОБЛ является процесс хронического воспаления, инициация и поддержание которого опосредованно усиливает образование свободных радикалов, способствующих развитию эндотелиальной дисфункции. Таким путём запускается патологический круг, основными звеньями которого являются системная гипоксия, хроническое системное воспаление, повреждение эндотелия сосудов, формирование оксидативного стресса. Способность стимулировать активность антиоксидантной защиты, положительно влияя на функцию эндотелия, снижать лёгочную гипертензию, возможно, косвенно уменьшать степень системной воспалительной реакции при отсутствии негативных воздействий на респираторную систему — все это указывает на необходимость более детального изучения общих механизмов развития ХОБЛ. Современная ультразвуковая диагностика и возможности медикаментозной коррекции дисбаланса в системе оксидантной-антиоксидантной и эндотелиальной дисфункции у больных с ХОБЛ различной степени тяжести позволяют предотвратить развитие хронического легочного сердца.

Изучение различных уровней маркеров системного воспаления, параметров оксидативного стресса и антиоксидантной защиты у больных ХОБЛ, оценка их вклада в формирование эндотелиальных нарушений, динамика маркеров системного воспаления, оксидативного стресса и антиоксидантной защиты позволят обеспечить адекватную терапию в зависимости от степени выраженности бронхиальной обструкции. Определение этих показателей является актуальной задачей современной медицины, представляет научный и практический интерес у больных с заболеваниями легких [18]. Прогнозировать клинические последствия наличия того или иного генетического варианта в каждом конкретном слу-

чае исключительно сложно. Единственным способом облегчения этой задачи является дальнейшее развитие баз данных, содержащих информацию об ассоциированных с различными заболеваниями генетических вариантах [19–21]. Целесообразно продолжать исследование факторов риска развития ХОБЛ и определять функциональную несостоятельность генов, чтобы предотвратить болезнь на ранней стадии. На сегодняшний день актуально выявление полиморфизмов генов и их связь с развитием легочной гипертензии.

Несмотря на исследование оценки полиморфизмов различных генов, все еще мало сведений, касающихся влияния полиморфизмов генов матричных металлопротеиназ (ММП) на особенности развития ХОБЛ.

Н.А.Кузубова с соавт. [2007–2009] установили связь между полиморфизмом генов, участвующих в воспалительных реакциях у больных ХОБЛ с клиническими проявлениями данной патологии. Авторы определяли функциональные варианты генов MMP-1, MMP-3, ACE-1 и 5-HTT, патогенетически значимые при ХОБЛ, ассоциированные с развитием патологических сосудистых реакций. Проводили генотипирование функционально активных промоторных аллелей генов MMP-1 (1G/2G*1607); MMP-3 (5A/6A*600); 5-HTT S/L (участок HTTLPR), а также полиморфизма гена ACE-1 I/D для определения роли некоторых патогенетически значимых функциональных генных вариантов в формировании клинических проявлений ХОБЛ. Полиморфизм гена ACE можно рассматривать как модификатор клинических проявлений ХОБЛ. В ходе исследования было установлено значение генотипа MMP-1 1G/1G как фактора повышенного риска развития легочной гипертензии и генотипов MMP-3 5 A/5 A, MMP-1 2G/2G и 5-HTT S как факторов формирования трахеобронхиальной дискинезии при ХОБЛ [21, 22].

G. Vacca, K. Schwabe с соавт. [2009] предположили, что у пациентов-носителей генных полиморфизмов бета2-адренорецепторов, может быть высокий риск развития ХОБЛ. Бета2-адренорецепторы-рецепторы поверхности клеток, которые играют центральную роль в развитии фармакологической астмы и ХОБЛ. Авторы изучили один из двух важных полиморфизмов бета2-адренорецепторов [ADRB2] ген в кодоне 16 (аргинин к глицину) и 27 (глутамин к глутамату). Обследовано 190 пациентов с ХОБЛ и 172 здоровых добровольца. ДНК была изолирована от целой крови и гена бета2-адренорецепторов, полиморфизмы Arg/Gly16 и Gln/Glu27 были определены с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Ученые установили, что у пациентов с ХОБЛ ген Gly/Gly16 находился более часто, чем у здоровых (на 29,47%), против контрольной группы (18,18% при $p=0.026$). Полиморфизмы гена бета2-адренорецепторов в кодоне 16 были одинаково распределены между группами. Авторы пришли к выводу, что аллель Gly16 гена бета2-адренорецепторов предрасполагает к развитию ХОБЛ, но на показатели обострения и степень тяжести заболевания не влияет. Напротив, полиморфизм гена Gln/Glu27 не оказывал значимого влияния на развитие данной патологии [23].

Важная роль принадлежит определению полиморфизма гена A1-AT у пациентов с ХОБЛ, а также у лиц с наследственной предрасположенностью и наличием факторов риска, особенно у курильщиков, для предотвращения

развития грозных осложнений со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой системы. Своевременная диагностика с определением генетических маркеров, а также с использованием ультразвуковых методик с режимами тканевой доплерографии позволит выявлять признаки ремоделирования правых камер сердца уже на ранних этапах развития ХОБЛ и определять степень тяжести течения ХОБЛ.

F. Sampsonas с соавт., [2010] изучали частые причины обострений ХОБЛ и их связь с повышенным уровнем эндотелина. В исследовании сопоставлялись генетические варианты гена, ответственного за уровень пептида при ХОБЛ и возможные ассоциации двух полиморфизмов эндотелин-1 ген, вставка аденина (+134 insA/delA) и гуанин к тимину трансверсия (G198T) с ХОБЛ и степенью тяжести ХОБЛ. Исследованы генотипы 209 пациентов (107 курильщиков с ХОБЛ и 102 курильщика без ХОБЛ, которые составили группу контроля). Статистический анализ показал, что 3А/4А и 4А/4А генотипы были более распространенными у больных ХОБЛ. У пациентов-курильщиков с ХОБЛ менее всего был диагностирован генотип ТТ ($P=0.047$). Авторы обнаружили, что у пациентов-носителей генотипа ТТ был более низкий риск развития ХОБЛ ($p=0.027$). У пациентов с ХОБЛ генотип GT наблюдался чаще при легкой или умеренно выраженной ХОБЛ, чем в контрольной группе. Дополнительно авторам удалось установить, что у пациентов-носителей генотипа 3А:G повышен риск развития ХОБЛ 3 степени тяжести, тогда как пациенты-носители генотипа 3А:Т и 4А:Т имели большую вероятность развития ХОБЛ 2 степени тяжести [24].

Роль полиморфизмов других генов при формировании ХОБЛ изучается до настоящего времени [26–28].

E.R. Bleecker D.A. Meyers с соавт., [2012] исследовали полиморфизм гена бета2-адренорецепторов у пациентов старше 40 лет с ХОБЛ умеренной и значительной степени тяжести. Исследовали адренергический рецепторный ген (ADRB2) полиморфизм, адренергические агонисты (LABAs). Авторы изучали эффекты полиморфизмов генов бета2-адренорецепторов Gly16Arg у пациентов, принимающих формы формотерола и в сочетании с будесонидом. Значительное улучшение показателя ОФВ₁ было обнаружено у пациентов с комбинированной терапией в генотипе Gly16Arg. Выявление полиморфизма генотипа Gly16Arg предполагает высокий риск развития ХОБЛ у пациентов с умеренным и очень тяжелым течением [27].

U. Mogulkoc, E. Coskunpinar с соавт., [2012] выполнили исследование для проверки ассоциации между полиморфизмом генов MMP-7 (rs155668818) и MMP-12 (rs 56184183) у пациентов с ХОБЛ. Оценивали риск и степень тяжести заболевания, а также все возможные полиморфизмы генов MMP 7 и MMP 12. Обследовано 85 пациентов с ХОБЛ и 73 пациента группы контроля. Анализ ПЦР осуществляли в реальном времени. Были выявлены существенные различия в распределении генотипов MMP-7 между пациентами с ХОБЛ и контрольными группами ($p=0.009$, $p=0.102$, соответственно). Генотип MMP-7 AA, был тесно связан с высоким риском развития ХОБЛ ($p=0.004$; отношение разногласий: 2.576; доверительный интервал: 1.297–5.119). У всех пациентов измеряли ЖЕЛ, ОФВ₁, индекс ОФВ₁/ЖЕЛ. Проанализировав изменения полиморфизма MMP-12, авторы обнаружили

низкий риск развития ХОБЛ [28]. По результатам исследования был сделан вывод о том, что полиморфизм гена MMP-12 предполагает низкий риск развития ХОБЛ, в то время как полиморфизм гена MMP-7 может быть связан с высокой степенью вероятности развития ХОБЛ.

Несомненно, важным представляется дальнейшее изучение полиморфизмов различных генов у пациентов с ХОБЛ, их связь с наличием и степенью легочной гипертензии, диагностика признаков ремоделирования правых камер сердца, выявление нарушений локальной сократимости у более тяжелых пациентов с ХОБЛ и связь параметров тканевой доплерографии и специфическими генотипами.

J. Bai, H. Song, Cai C и соавт., [2012] исследовали возможную ассоциацию между полиморфизмами в MCP 1 и гены CCR2 (MCP 12518 A/G и CCR2 190G/A или V64I) с риском развития ХОБЛ. Генотипы были определены с помощью ПЦР. Полиморфизм длины фрагмента определили у 386 человек с ХОБЛ и 398 человек составила группа контроля. Частота MCP 1 2518GG генотипа у больных и в контрольной группе была 0,396 и 0,324, соответственно. Частота CCR2 190AA (64I/64I) генотипа у больных и в контрольной группе была 0,285 и 0,21, соответственно, а у пациентов-носителей 64I/64I генотипа, риск развития ХОБЛ был повышен в два раза. При анализе аллеля комбинации этих двух полиморфизмов и комбинации MCP-1-A/CCR2-A и MCP-1-G/CCR2-A были обнаружены значительно более высокие значения в группе больных с ХОБЛ, чем в контроле. Авторы предположили, что полиморфизмы MCP-1-2518-A/G и CCR2-190G/A являются факторами риска развития ХОБЛ [29].

Генетические методы диагностики могут кардинально изменить общепринятый подход к лечению. Их широкое распространение приведет к тому, что пациенты будут способны самостоятельно следить за собственным здоровьем. Определение генетического фона позволит оценить информацию организма пациента на различных этапах терапевтического лечения, а также генетическую восприимчивость, показывающую вероятность, с которой пациент подвержен заболеванию. Учитывая сложность анатомического строения правого желудочка и особенности его визуализации, появление усовершенствованных методик, безусловно, является прорывом в оценке функционального состояния сердца у пациентов с ХОБЛ и позволит с высокой точностью определять ранние признаки ремоделирования сердца, а также выявлять сегменты с нарушением локальной сократимости у больных с тяжелой степенью ХОБЛ и высокой степенью легочной гипертензией. Использование методики тканевой доплерографии может найти широкое применение в оценке ранней диагностики дисфункции правых камер сердца у больных ХОБЛ.

Заключение

Прогресс в молекулярной биологии и генной инженерии позволил клиницистам на новом уровне подойти к изучению генетических механизмов развития болезней. Неуклонно возрастает интерес к исследованию полиморфизмов различных генов и выяснению степени их участия в риске развития ХОБЛ. Проводимые исследования весьма актуаль-

ны и помогут в дальнейшем осуществлять раннюю диагностику ХОБЛ различной степени тяжести, выявлять факторы риска её развития.

Ввиду трудоемкости и дороговизны маркеров полиморфизма генов целесообразно использовать современные возможности ультразвуковой диагностики, усовершенствованные более чувствительными режимами тканевой доплерографии, что позволит выявлять ранние признаки ремоде-

лирования правых камер сердца и предотвращать развитие хронического легочного сердца у пациентов с ХОБЛ. ■

Жук О.А., Перлей В.Е., Гичкин А.Ю., Александров А.Л., Титова О.Н., Кузубова Н.А., НИИ пульмонологии ПСПбГМУ им.И.П.Павлова, г. Санкт-Петербург; Автор, ответственный за переписку - Жук Ольга Анатольевна тел. моб. +7-911-940-90-37, olzhuk123@yandex.ru

Литература:

1. Кокосов А.Н. Пневмология в пожилом и старческом возрасте // СПб: МЕД МАСС МЕДИА. — 2005. — С215–221.
2. Шмелев Е.И. Применение титропума бромида у больных хронической обструктивной болезнью легких в старших возрастных группах // Пульмонология (Приложение к журналу Consilium medicum) — 2006. — С. 26–29.
3. Чучалин А.Г. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2007 г.) // Под ред. Чучалина А.Г. М.: Издательский дом «Атмосфера». — 2008. — 96 с.
4. Белевский А.С. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.) // пер. с англ. под ред. А.С. Белевского М.: Российское респираторное общество. — 2012. — 80 с.
5. Diemen C.C. Novel strategy to identify genetic risk factors for COPD severity: a genetic isolate / C.C. Diemen et al // Eur. Respir. J. — 2010. — у 35(4). — P. 768–75.
6. Korytina G.F. Polymorphism of the genes for antioxidant defense enzymes and their association with the development of chronic obstructive pulmonary disease in the population of Bashkortostan / G.F. Korytina et al // Genetika. — 2009. — у 45(7). — P. 967–76.
7. Chronic respiratory diseases: Burden [Computer file] — 2007. — Mode of access: [http://www.who.com/Chronic respiratory diseases](http://www.who.com/Chronic_respiratory_diseases) — 01.04.2014.
8. Tulah A.S. The role of ALOX5AP, LTA4H and LTB4R polymorphisms in determining baseline lung function and COPD susceptibility in UK smokers / A.S. Tulah et al // BMC Med Genet. — 2011. — у 12. — P. 173.
9. Tareuchi M. Age-related changes in left ventricular twist assessed by two-dimensional speckle-tracking imaging / M. Tareuchi et al // J. Am. Echocardiogr. — 2006. — у 19. — P. 1077–1084.
10. Baluk P. Substance P-immunoreactive sensory axons in the rat respiratory tract: a quantitative study of their distribution and role in neurogenic inflammation / P. Baluk et al // J. Comp. Neurol. — 1992. — у 319. — P. 586–598.
11. Epigenome-wide association study in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-Turin) identifies novel genetic loci associated with smoking // Human Molecular Genetics. — 21.11.2012. — doi: 10.1093/hmg/dds488.
12. Kinose D. NOD2 gene polymorphism is associated with the prevalence and severity of chronic obstructive pulmonary disease in a Japanese population / D. Kinose et al // Respiriology. — 2012. — у 17(1). — P. 164–71.
13. Pabst S. Toll-like receptor 2 gene polymorphisms Arg677Trp and Arg753Gln in chronic obstructive pulmonary disease / S. Pabst et al // Lung. — 2009. — у 187(3). — P. 173–8.
14. Sampsonas E. Endothelin-1 polymorphisms involved in impaired exercise tolerance in COPD patients. A pilot study / E. Sampsonas et al // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. — 2011. — у 2. — P. 123–8.
15. Чернух А.М. Микроваскулярия / А.М. Чернух и др. // «Медицина». М. — 1984. — С. 432.
16. Kim W.J. Association between CRHR1 polymorphism and improved lung function in response to inhaled corticosteroid in patients with COPD / W.J. Kim et al // Respiriology. — 2009. — у 2. — P. 26–3.
17. Lakhdar R. Combined analysis of EPHX1, GSTP1, GSTM1 and GSTT1 gene polymorphisms in relation to chronic obstructive pulmonary disease risk and lung function impairment / R. Lakhdar et al // Dis. Markers. — 2011. — у 30(5). — P. 253–63.
18. Wang A. The association of SERPINE2 gene with COPD in a Chinese Han population / A. Wang et al // Yonsei Med. J. — 2011. — у 52(6). — P. 953–60.
19. Akhmadishina L.A. Polymorphic markers of the CYP1B1 (4326C > G), CYP2F1 (c.14_15insC), CYP2J2 (-76G > T), and CYP2S1 (13106G > T and 13255A > G) genes to chronic respiratory diseases induced by smoking factors / L.A. Akhmadishina et al // Genetika. — 2011. — у 10. — P. 1402–10.
20. Tulah A.S. The role of ALOX5AP, LTA4H and LTB4R polymorphisms in determining baseline lung function and COPD susceptibility in UK smokers / A.S. Tulah et al // BMC Med Genet. — 2011. — у 12. — P. 173.
21. Кузубова Н.А. Роль функциональных вариантов генов MMP-1, MMP-3, ACE-1 и 5-HTT в формировании некоторых особенностей течения хронической обструктивной болезни легких / Н.А. Кузубова и др. // Молекулярная медицина. — 2009. — у 2. — С. 14–19.
22. Кузубова Н.А. Влияние ингаляционной глюкокортикоидной терапии на эндотелиальную функцию и состояние легочно-сердечной гемодинамики у больных хронической обструктивной болезнью легких / Н.А. Кузубова и др. // Пульмонология. — 2007. — у 5. — С. 84–87.
23. Vacca G. Polymorphisms of the beta2 adrenoreceptor gene in chronic obstructive pulmonary disease / G. Vacca et al // Ther. Adv. Respir. Dis. — 2009. — у 3(1). — P. 3–10.
24. Sampsonas F. Positive association between two polymorphic sites (+134 insA/delA and G198T) of the endothelin-1 gene and chronic obstructive pulmonary disease. A case-control study / F. Sampsonas et al // Respir. Med. — 2010. — у 104(1). — P. 114–20.
25. Takabatake N. A novel polymorphism in CDC6 is associated with the decline in lung function of ex-smokers in COPD / N. Takabatake et al // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 2009. — у 34. — P. 554–9.
26. Pabst S. Polymorphisms of the β 2 adrenoreceptor gene in chronic obstructive pulmonary disease / S. Pabst et al // Version of Record. Ther. Adv. Respir. Dis. — 2009. — у 3(1). — P. 3–10.
27. Bleeker E.R. ADRB2 Polymorphism and Budesonide/Formoterol Response in Chronic Obstructive Pulmonary Disease / E.R. Bleeker et al // Chest. — 2012. — у 142(3). — P. 320–328.
28. Mogulkoc U. Is MMP-7 Gene Polymorphism a Possible Risk Factor for Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Turkish Patients / U. Mogulkoc et al // Genet. Test Mol. Biomarkers. — 2012. — у 16(6). — P. 519–23.
29. Jianwen Bai The Association of Monocyte Chemoattractant Protein-1 and CC Chemokine Receptor 2 Gene Variants with Chronic Obstructive Pulmonary Disease / J. Bai et al // Gene. — 2012. — у 511(1). — P. 7–11.