УДК 616.24-036.12:615.015

Уклистая Т.А., Полунина О.С., Гусейнов Г.Т., Умерова А.Р.

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА С-262Т ГЕНА КАТАЛАЗЫ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ СТАНДАРТНОЙ БРОНХОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

ГБОУ ВПО Астраханская государственная медицинская академия, г. Астрахань

Резюме. *Оценено влияние полиморфизма С-262Т гена каталазы на эффективность проводимой стандартной бронхолитической терапии у больных хронической обструктивной болезнью легких. Все пациенты получали тиотропиум бромид. В исследование было включено 22 пациента с тяжелым течением заболевания. Наблюдение продолжалось 2 года и включало в себя четыре повторных визита после выписки из стационара (через 6, 12, 18 и 24 месяца). Оценивали динамику основных клинических проявлений, частоты и длительности обострений, бронхиальной проходимости. Больные ХОБЛ тяжелого течения, имевшие генотип сс по полиморфизму С-262Т гена каталазы, на фоне проводимой стандартной терапии имели большее количество обострений в год, более высокий показатель респираторного индекса и более выраженное нарушение функции дыхания в динамике.*

Ключевые слова: *хроническая обструктивная болезнь легких, полиморфизм гена каталазы, бронхолитическая терапия.*

Uklistaya T.A., Polunina O.S., Guseynov G.T., Umerova A.R.

THE INFLUENCE OF POLYMORPHISM C-262 T GENE CATALAZA ON THE EFFECTIVENESS OF STANDART BRONCHOLYTIC THERAPY IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Summary. *The influence of polymorphism C-262 T Gene Catalaza on the effectiveness of conducting standard broncholytic therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease was estimated. All patients received thyotropium bromide. The investigation included 22 patients with severe course of disease. The observation lasted 2 years and had four repeated visits after discharging from the station (in 6, 12, 18 and 24 months). There was estimated the dynamics of main clinical manifestations, frequency and duration of attacks, bronchial permeability. The patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) of severe course, having had the genotype cc according to polymorphism C-262 T Gene Catalaza, on the background of made standard therapy had many attacks during the year, higher number of respiratory index and more expressed disturbance of respiratory function in dynamics.*

Key words: *chronic obstructive pulmonary disease (COPD), polymorphism Gene Catalaza, broncholytic therapy.*

Введение. Совершенствование методов терапии хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ) является одной из наиболее сложных задач современной пульмонологии. Эффективность лечебных мер по прекращению прогрессирования ХОБЛ в полной мере зависит от возможностей лечения хронического воспаления как главного звена в патогенезе ХОБЛ [10]. Воспаление неразрывно связано с другим не менее важным патогенетическим процессом – оксидативным стрессом [8, 9]. Оксидативный стресс сопровождается активацией генов воспаления, инактивацией антипротеиназ, стимуляцией секреции слизи и повышением экссудации плазмы. Бронхоконстрикция также развивается через оксидативные механизмы [8]. При ХОБЛ окислительный стресс способствует снижению активности гистондеацетилазы в легочной ткани, что может приводить к повышенной экспрессии генов воспаления, а также к снижению противовоспалительной активности ряда лекарственных препаратов, используемых в патогенетической терапии ХОБЛ [11, 12]. При использовании медикаментозной терапии даже в адекватном степени тяжести ХОБЛ объеме не всегда удается достичь должного контроля, отчасти это может быть связано с внутренним (генетическими) механизмами чувствительности к терапии. Одним из путей повышения эффективности фармакотерапии является внедрение в клиническую практику технологий так называемой персо-

нифицированной медицины, основанных, в том числе на результатах фармакогенетических исследований [4].

Целью исследования явилась оценка влияния структурного полиморфизма C-262T гена каталазы на эффективность проводимой стандартной терапии у больных ХОБЛ тяжелого течения.

Материалы и методы. В исследование было включено 22 больных ХОБЛ тяжелого течения. Пациенты давали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Диагноз и тяжесть течения ХОБЛ устанавливали в соответствии с классификацией GOLD (2010 г.). В исследование не включали пациентов с ассоциированной ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом. Определение полиморфизма C-262T гена каталазы осуществляли методом полимеразной цепной реакцией в лаборатории пренатальной диагностики наследственных болезней Института акушерства и гинекологии имени Д.О. Отта (г. Санкт-Петербург). В зависимости от результатов генетического исследования больные были распределены на 2 группы, первая – пациенты носители генотипа cc и вторая – носители генотипа ct. Начальный этап включал в себя проведение больным комплексного обследования: общеклинические, лабораторные, инструментальные исследования (в том числе пульсоксиметрию с помощью пульсоксиметра («Nonin Medical, Ins», США), спирографию на аппарате «Валента», Санкт-Петербург, Россия, допплерэхокардиографию на ультразвуковом анализаторе «Vivid 7», GE Vingmed Ultrasound AS, Норвегия). Характеристика групп с различными генотипами приведена в таблице 1.

Таблица 1

Сравнительная оценка исходных клинико-инструментальных показателей у больных ХОБЛ III стадии в исследуемых группах

Признак	**Больные ХОБЛ, имевшие генотип cc (n=7)**	**Больные ХОБЛ, имевшие генотип ct (n=15)**	**p**
возраст, лет	58,0±10,1	61,9±11,2	0,446
пол м/ж	4/3	11/4	0,387
длительность ХОБЛ, лет	16,6±7,7	17,2±8,0	0,864
индекс курения, пачка/лет	34,0±22,9	32,1±22,8	0,857
ИМТ, кг/м^2	25,1±2,5	25,4±2,2	0,751
ОФВ$_1$,%	39,7±6,2	41,1±5,8	0,608
SaO_2, %	91,9±1,6	92,5±1,9	0,467
СрДЛА, мм.рт.ст	23,9±3,8	25,3±3,7	0,392
КДР ПЖ, см	3,1±0,7	2,9±0,7	0,456

Как видно из представленных данных возраст больных, длительность заболевания, показатели индекса массы тела (ИМТ), объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ$_1$), насыщения крови кислородом (SaO_2), конечного диастолического размера правого желудочка (КДР ПЖ), среднего давления в легочной артерии (СрДЛА) в группах с различными генотипами существенно не отличались.

Стационарное лечение больных ХОБЛ включало фармакологическую терапию обострений с последующим лечением согласно рекомендациям GOLD, 2010. В качестве бронхолитической медикаментозной терапии все пациенты в стадии «стабильного течения» ХОБЛ получали тиотропиум бромид, препарат «Спирива» фирмы (Boehringer Ingelheim, Германия) в дозе 18 мкг (1 ингаляция) 1 раз в сутки. При необходимости пациенты дополнительно использовали сальбутамол. В целом период наблюдения продолжался 2 года и включал в себя четыре повторных визита после выписки из стационара (через 6, 12, 18 и 24 месяца). В ходе исследования оценивали влияния полиморфизма гена каталазы на динамику следующих параметров при стандартном лечении: 1) основных клинических проявлений ХОБЛ, 2) частоты и длительности обострений; 2) бронхиальной проходимости по данным изучения функции внешнего дыхания. Оценку выраженности клинических симптомов в баллах проводили по

общепринятой методике (Куницына Ю.Л., Шмелев Е.И., 2003 г.) [5] (таблица 2). Рассчитывали респираторный индекс (РИ) – среднее значение от выраженности всех респираторных синдромов: одышка, кашель, продукция мокроты, хрипы.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью пакета прикладных программ «Statistica for Windows» v. 6.0. Сравнение количественных переменных в двух независимых группах при нормальном типе распределения проводили с помощью t-критерия Стьюдента, в случае другого распределения использовали критерий Манна-Уитни. За уровень статистической значимости принималась величина $p<0,05$.

Таблица 2

Оценка выраженности клинических симптомов в баллах

Кашель	**Объем мокроты, мл**	**Хрипы**	**Одышка (число дыханий в 1 мин)**	**Число баллов**
отсутствует	отсутствует	отсутствуют	отсутствует, менее 20	0
только утром	скудное количество (5-15)	единичные, исчезающие при покашливании	минимальное проявление признака, не ограничивающее активность, 20-24	1
редкие эпизоды в течение дня	умеренное количество (до 50 мл)	единичные постоянные	выраженное проявление признака, ограничивающее активность, 25-30	2
Частые эпизоды в течение дня	более 50 мл, или гнойная	множественные, постоянные	симптом резко ограничивает активность, более 30	3

Результаты исследования и их обсуждение. Динамика выраженности основных клинических проявлений ХОБЛ под влиянием терапии в группах больных с различными генотипами по полиморфизму С-262Т гена каталазы представлена в таблице 3.

Таблица 3

Динамика выраженности основных клинических проявлений в баллах у больных ХОБЛ с различным генотипом по полиморфизму С-262Т гена каталазы в ходе лечения

Симптомы, баллы	**Больные ХОБЛ, имевшие генотип cc (n=7)**			**Больные ХОБЛ, имевшие генотип ct (n=15)**		
	исходное значение	через 12 месяцев	через 24 месяца	исходное значение	через 12 месяцев	через 24 месяца
Кашель	2,29±0,76	1,57±0,53	1,57±0,53	2,13±0,52	1,40±0,51	1,07±0,46*
Объем мокроты	1,71±0,76	1,29±0,49	1,29±0,49	1,73±0,80	1,27±0,46	0,73±0,59*
Хрипы	2,14±0,69	1,43±0,53	1,29±0,49	2,20±0,56	1,40±0,51	0,87±0,74
Одышка	2,14±0,90	1,43±0,79	1,29±0,76	2,07±0,88	1,53±0,52	0,93±0,80
РИ	2,07±0,70	1,43±0,51	1,36±0,50	2,03±0,42	1,40±0,26	0,90±0,44*

* – различия статистически значимы при $p<0,05$ по сравнению с аналогичным показателем у больных, имевших генотип cc (кашель $p=0,033$, мокрота $p=0,045$, РИ $p=0,042$).

В результате проводимой адекватной терапии в обеих группах больных отмечалось уменьшение выраженности основных респираторных синдромов. В группе больных, имевших генотип ct по полиморфизму С-262Т гена каталазы в ходе проводимой терапии через два года имели место достоверно более низкие баллы, отражающие выраженность кашля и мокроты ($p=0,033$, $p=0,045$, соответственно) и показатель респираторного индекса ($p=0,042$).

Одним из наиболее важных факторов, определяющих течение заболевания и качество жизни больных, является частота обострений [2]. Пациенты, имевшие генотип ct в ходе проводимой терапии имели достоверно ($p=0,038$) более низкое число обострений в год (1,2±0,8, против 2,1±0,5 у больных с генотипом cc, $p=0,038$). При этом средняя продолжительность течения обострения у больных с генотипом ct была достоверно ($p=0,033$) ниже, чем у носителей генотипа cc.

Среди всех наблюдавшихся больных ХОБЛ через 2 года стандартной терапии увеличение показателя ОФВ$_1$ зарегистрировано у 8 больных, снижение ОФВ$_1$ у 14. В таблице 4 приведены сравнительные данные динамики показателя ОФВ$_1$ на фоне стандартного лечения в группах больных с различными генотипами по полиморфизму С-262Т гена каталазы. Как видно, у больных ХОБЛ тяжелого течения, имевших генотип ct на фоне стандартного лечения показатели прироста ОФВ$_1$ были достоверно выше, чем у лиц с генотипом cc.

Таблица 4

Влияние полиморфизма С-262Т гена каталазы на показатель ОФВ$_1$ у больных ХОБЛ на фоне длительной стандартной терапии

Группы больных	**Исходное значение ОФВ$_1$**	**Показатель ОФВ в ходе наблюдения**				**Изменения ОФВ$_1$ (%) от исходного уровня**			
		6 мес.	12 мес.	18 мес.	24 мес.	6 мес.	12 мес.	18 мес.	24 мес.
генотип cc (n=7)	39,7± 6,2	39,9± 6,5	39,0± 6,4	37,6± 6,9	37,4± 6,8	0,3± 2,4	-1,9± 3,8	-5,6± 6,0	-5,9± 7,7
генотип ct (n=15)	41,1± 5,8	42,1± 5,7	42,5± 6,6	42,7± 7,6	42,9± 8,3	2,4± 2,7	3,4± 7,0	3,5± 9,3	4,0± 11,1
p	0,608	0,428	0,250	0,147	0,142	0,093	0,076	0,028	0,047

Полученные результаты могут быть объяснены с тех позиций, что носители генотипа cc и ct по полиморфизму С-262Т гена каталазы имеют различную исходную активность каталазы. Данные литературы по анализу ассоциаций полиморфизма С-262Т гена каталазы с активностью фермента у больных с различной патологией противоречивы [1, 6, 7]. По результатам проведенного нами ранее исследования у 54 больных ХОБЛ, лица с генотипом ct имели достоверно более высокий уровень активности каталазы в сыворотке крови, чем пациенты с генотипом cc ($p<0,001$) [3].

Выводы. Больные ХОБЛ тяжелого течения, имевшие генотип cc по полиморфизму С-262Т гена каталазы, на фоне проводимой стандартной терапии имели большее количество обострений в год, более выраженное нарушение функции дыхания в динамике и, следовательно, более высокий риск дальнейшего прогрессирования заболевания.

Литература:

1. Ахмадшина Л.З. Полиморфизм генов ферментов моноксигеназной системы и антиоксидантной защиты у больных хроническими заболеваниями дыхательной системы в республике Башкортостан : автореф. дис… канд. биол. наук : 03.00.15 / Л.З. Ахмадшина. – Уфа, 2007. – 24 с.
2. Баймаканова Г.Е. Обострение ХОБЛ: диагностическое и прогностическое значение биологических маркеров : автореф. дис… д-ра мед. наук : 14.01.25 / Г.Е. Баймаканова. – М., 2012. – 49 с.
3. Влияние полиморфизма гена каталазы на развитие сердечно-сосудистой патологии при хронической обструктивной болезни легких / Т.А. Уклистая [и др.] // Вестник РУДН, серия Медицина. – 2012. - №4. – С.53-58.
4. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины / Под ред. В.С.Баранова. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2009. – 528 с.
5. Куницына Ю.Л. Противовоспалительная терапия больных хронической обструктивной болезни легких / Ю.Л.Куницына, Е.И. Шмелев // Пульмонология. – 2003. – №2. – С.111-116.
6. Пардо П.Г. Метаболические и молекулярно-генетические маркеры антиоксидантной защиты у больных ишемической болезнью сердца : автореф. дис. … канд. мед. наук : 03.00.04, 03.00.15 / П.Г. Пардо. - С-Пб., 2009. - 21 с.
7. Паук В.В. Молекулярно-генетические основы долголетия по полиморфизму ядерного и митохондриального геномов : автореф. дис… канд. биол. наук : 03.00.15 / В.В.Паук. – Уфа, 2007. – 23 с.
8. Соодаева С.К. Окислительный стресс и антиоксидантная терапия при заболеваниях органов дыхания // Пульмонология. – 2006. – №5. – С.122-126.

9. Чучалин А.Г. Система оксиданты и антиоксиданты и пути коррекции // Пульмонология. - 2004. - №4. – С.111-115.
10. Эффективность фенспирида у больных хронической обструктивной болезнью легких / А.Г. Чучалин [и др.] // Consilium Medicum. – 2005. – №7(5). – С. 93-102
11. Dekhuijzen P. N. R. Antioxidant properties of N-acetylcysteine: their relevance in relation to chronic obstructive pulmonary disease. // The European respiratory journal. – 2004. – №23(4). – P.629-36.
12. MacNee W. Pulmonary and Systemic Oxidant/Antioxidant imbalance in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. // Proceedings of the American thoracic society. – 2005. – №2. – P.50-60.