

• ДАЙДЖЕСТ

Анализ ассоциации полиморфных вариантов гена ADAM33 с развитием воспаления дыхательных путей и легочной дисфункции у пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких

Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) – это патология, характеризующаяся слабо обратимым и прогрессирующим ограничением скорости воздушного потока, что, как правило, связано с аномальной воспалительной реакцией в легких. Почти 90% случаев ХОЗЛ обусловлены долгосрочным курением сигарет, однако только у 25% хронических курильщиков развивается данное заболевание. Кроме того, чаще оно встречается у курильщиков с семейным анамнезом обструктивного заболевания дыхательных путей, включая астму и ХОЗЛ. Предполагают, что кроме курения существуют и другие генетические факторы, лежащие в основе развития этой патологии. Ранее были исследованы некоторые гены и определены тесные ассоциации некоторых из них с развитием бронхиальной обструкции (TLR-9, HHIP, IREB2 и CHRNA3/5).

Одним из наиболее перспективных современных методов изучения генетической predispositionности к различным заболеваниям является метод полногеномного анализа ассоциаций, в котором проводят генотипирование и тестирование ассоциации с заболеванием сотен тысяч однонуклеотидных полиморфизмов. Исследования, использующие генетические изоляты с ограниченной генетической изменчивостью, могут быть полезными в изучении наследственных факторов у пациентов с ХОЗЛ. Однако на сегодняшний день недостаточно информации относительно ассоциации между однонуклеотидными полиморфизмами (single nucleotide polymorphism – SNP) в генах-кандидатах и функции легких при ХОЗЛ.

SNP точечные нуклеотидные замены (мутации) являются наиболее распространенным типом полиморфных маркеров и представляют собой замену одного нуклеотида на другой. Недавние исследования показали, что SNP в пределах гена дизинтегрин и металлопротеазы 33 (ADAM33) увеличивает восприимчивость к ХОЗЛ путем изменения воспалительного процесса в дыхательных путях и легких. ADAM33 принадлежит к семейству генов Zn-зависимых металлопротеиназ (MMP), участвующих в межклеточных взаимодействиях и миграции клеток, экспрессируется преимущественно в гладкой мускулатуре и фибробластах легких, что, по всей вероятности, свидетельствует о важной роли данного гена в ремоделировании дыхательных путей. В гене ADAM33 идентифицировано свыше 55 однонуклеотидных замен, установлены статистически значимые ассоциации полиморфных вариантов и гаплотипов гена с гиперреактивностью бронхов, аллергическим ринитом и бронхиальной астмой.

В настоящем исследовании был проведен анализ ассоциации четырех полиморфизмов (T1, T2, S2 и Q-1) гена ADAM33, а также их гаплотипов с легочной функцией и воспалением дыхательных путей в популяции пациентов с ХОЗЛ, проживающих в странах Восточной Азии. Было обнаружено, что полиморфные локусы T1, T2 и Q-1 достоверно связаны с изменениями легочной функции и компонентов клеток в мокроте у больных ХОЗЛ, тогда как локусы T1 и Q-1 обусловлены уровнем цитокинов и медиаторов воспаления в дыхательных путях у участников с ХОЗЛ в рецессивных моделях. 10 гаплотипов имели ассоциативную связь с трансформирующим фактором легких для окиси углерода у пациентов с ХОЗЛ, 4 гаплотипа – с объемом форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁), а другие гаплотипы были связаны со степенью воспаления дыхательных путей.

Таким образом, генетические факторы играют важную роль в развитии и тяжести ХОЗЛ. Впервые было подтверждено, что полиморфные варианты гена ADAM33 вовлекаются в патогенез ХОЗЛ, влияя на воспаление дыхательных путей и иммунный ответ у пациентов, проживающих в странах Восточной Азии. Эти результаты подтвердили наличие генетического фона ХОЗЛ – распространенного и инвалидизирующего заболевания, что может обеспечить генетическую поддержку для изучения механизмов, классификации и лечения данного заболевания.

Wang et al. BMC Pulmonary Medicine 2014, 14:173.
<http://www.biomedcentral.com/1471-2466/14/173>

Неэмфизематозный тип хронического обструктивного заболевания легких связан с развитием сахарного диабета

Целью исследования было определить клинические особенности эмфизематозного и неэмфизематозного подтипа больных ХОЗЛ. В анализ включили участников исследования COPD Gene (Genetic Epidemiology of COPD Study), у которых была проведена компьютерная томография (КТ) органов грудной полости с количественным анализом изображений. Эмфизематозный тип ХОЗЛ определялся при наличии $\geq 10\%$ объема легочной ткани с коэффициентом ослабления -950 единиц Хаунсфилда (HU). Неэмфизематозный тип ХОЗЛ определялся при наличии обструкции дыхательных путей у пациентов с отсутствием или минимальным объемом (<5%) легочной ткани с коэффициентом ослабления -950 HU.

Из 4197 больных с ХОЗЛ, 1687 было отнесены в группу эмфизематозного типа и 1817 – неэмфизематозного; 693 имели объем легочной ткани с коэффициентом ослабления -950 HU от 5 до 10% и поэтому не были классифицированы. Пациенты с эмфизематозным типом заболевания были старше по сравнению с неэмфизематозным типом (65,6 против 60,6 лет соответственно, $p < 0,0001$), с более тяжелой стадией ХОЗЛ по степени бронхиальной обструкции (ОФВ₁ 44,5 против 68,4%, $p < 0,0001$), имели более выраженное снижение толерантности к физическим нагрузкам (результаты пробы с 6-минутной ходьбой – 1138 против 1331 футов, $p < 0,0001$) и ниже качество жизни по St. George's Respiratory Questionnaire (43 против 31 баллов, $p < 0,0001$). Однако сахарный диабет встречался чаще среди больных неэмфизематозным типом ХОЗЛ (ОР 2,13; $p < 0,001$).

Связь между сахарным диабетом и неэмфизематозным типом ХОЗЛ была также обнаружена в исследовании ECLIPSE, в которое включили 283 пациентов с неэмфизематозным типом ХОЗЛ и 1211 больных с эмфизематозным типом заболевания. Также как и в исследовании COPD Gene, пациенты с эмфизематозным типом ХОЗЛ имели более тяжелую степень бронхиальной обструкции. Сахарный диабет был обнаружен у 10,6% участников с неэмфизематозным типом ХОЗЛ и 8,2% больных с эмфизематозным типом заболевания. Результаты регрессионного анализа подтвердили связь между неэмфизематозным типом ХОЗЛ и сахарным диабетом (ОР 1,62, $p = 0,034$).

Таким образом, было выявлено, что неэмфизематозный тип ХОЗЛ связан с повышенным риском развития сахарного диабета. Следовательно, таким пациентам необходимо проводить более тщательный мониторинг диабета, гипертонии и гиперлипидемии и, наоборот, больные сахарным диабетом, гипертонией и гиперлипидемией нуждаются в скрининге ХОЗЛ.

Hersh et al. BMC Pulmonary Medicine 2014, 14:164.
<http://www.biomedcentral.com/1471-2466/14/164>

Распространенность и факторы риска развития аневризмы аорты у больных с хроническим обструктивным заболеванием легких

Пациенты с ХОЗЛ имеют целый ряд хронических сопутствующих заболеваний, в том числе сердечно-сосудистых, таких как застойная сердечная недостаточность и ишемическая болезнь сердца. Аневризма аорты также нередко является сопутствующим заболеванием ХОЗЛ, при этом разрыв аорты – одна из важнейших причин смерти таких больных. Так как аневризма аорты прогрессирует почти незаметно, распространенность данной патологии у пациентов с ХОЗЛ остается неясной.

Целью данного исследования было определить распространенность аневризмы аорты и факторы ее риска у больных ХОЗЛ. В исследование включили 231 пациента с ХОЗЛ, которым проводили КТ. По результатам КТ оценивали наличие у участников эмфиземы по классификации Годдарда (1982), которая является визуальной шкалой, оценивающей площадь сосудистого нарушения и значение коэффициента затухания для каждой области легких. Также оценивали степень кальцификации брюшной и грудной артерии, используя оригинальные методики, позволяющие определить индекс аортальной кальцификации (ACI).

Среди 231 пациента с ХОЗЛ 27 (11,7%) имели аневризму аорты, которую определили с помощью КТ, и еще у 6 больных это заболевание было ранее диагностировано и подвергалось реконструктивному вмешательству (2,6%). В общей сложности патология была выявлена у 33 пациентов (группа исследования), возраст которых варьировал от 75,8 до 80,1 лет. При этом распространенность аневризмы аорты у лиц в возрасте от 76 до 80 лет составила 26,8%. Наличие эмфиземы легких и степень кальцификации стенки аорты были более выраженными в группе больных, страдающих аневризмой аорты, чем среди остальных пациентов с ХОЗЛ (группа сравнения), однако показатели ОФВ₁ существенно не отличались в этих группах участников. Оценка по шкале Годдарда в 9 баллов и ACI грудной артерии 25,0% были определены в качестве наиболее подходящего порогового уровня для получения статистически достоверных различий между группами пациентов с аневризмой аорты и остальных больных ХОЗЛ.

Наш анализ показал, что существует недооценка важности риска развития аневризмы аорты у пациентов с ХОЗЛ. Ученые полагают, что для больных с выраженными изменениями в ткани легких и кальцификацией аортальной стенки, обнаруженными с помощью КТ органов грудной полости, является целесообразным проведение КТ органов брюшной полости с целью своевременной диагностики аневризмы аорты.

Katsutoshi Ando, Norihiro Kaneko, Tokuhide Doi et al.
J Thorac Dis 2014; 6 (10): 1388-1395

Возможность, ответственность и мотивация: взгляд пациента и врача на проблемы в осуществлении самоконтроля больных с полиморбидной патологией

Врачи первичного медицинского звена все чаще сталкиваются с проблемой оказания медицинской помощи пациентам с двумя или более хроническими заболеваниями, так называемой полиморбидностью. Стратегия Министерства здравоохранения Великобритании по уходу за пациентами с хроническими заболеваниями основывается на поощрении практики самоконтроля у больных с мультиморбидной патологией. Однако было отмечено ограниченное участие в решении данного вопроса как среди специалистов первичной медицинской помощи, так и среди больных с полиморбидной патологией. Кроме того, полиморбидность особенно распространена среди лиц с социально-экономической депривацией (которые лишены социальных, материальных благ и/или необходимых жизненных условий), влекущей за собой социальную неудовлетворенность. При этом именно социально-экономическая депривация может выступать в качестве барьера для активного участия пациента в практике самоконтроля над своими заболеваниями.

Эффективный самоконтроль считается необходимым условием для удовлетворения потребностей людей, живущих с хроническими заболеваниями, и его достижение является важной задачей у пациентов с полиморбидной патологией. Проведенное исследование было направлено на изучение мнения больных и практикующих врачей о факторах, оказывающих влияние на успешность самоконтроля в контексте полиморбидности. Был проведен анализ с использованием индивидуальных полуструктурированных интервью с 20 пациентами и 20 практикующими врачами из четырех клиник общих практик в Великобритании, расположенных в районах с высоким и низким уровнем социально-экономической депривации. У участников оценивали степень социально-экономической депривации по шкале IMD (Index of Multiple Deprivation), также определяли количество и тип долгосрочных хронических заболеваний (при наличии двух или более из следующих – ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, остеоартрит, хроническая обструктивная болезнь легких и депрессия). По результатам анализа было выделено три главных фактора, которые оказывали существенное влияние на эффективность самоконтроля пациентов с полиморбидной патологией:

- возможность доступа к социально-экономическим ресурсам и наличие времени, знаний, а также обладание эмоциональной и физической энергией;
- высокая степень ответственности, с которой пациенты и практикующие врачи договаривались о разделении своих обязанностей в лечении хронических заболеваний, в том числе самоконтроля;
- мотивация как главное условие готовности предпринимать меры в ходе самоконтроля своих заболеваний.

Естественно, что социально-экономическая депривация оказывала негативное влияние на все три фактора. Мотивация была особенно снижена при наличии у пациента психической и физической полиморбидности. Полное вовлечение в практику самоконтроля при полиморбидной патологии присутствовало только в случае наличия у больного как возможности, так и чувства ответственности и мотивации.

Таким образом, способность пациента к самостоятельному контролю полиморбидной патологии является потенциально важным результатом наличия у него и его лечащего врача возможности, ответственности и мотивации, что может быть критическим объектом для вмешательства.

Coventry et al. BMC Health Services Research 2014, 14: 536.
<http://www.biomedcentral.com/1472-6963/14/536>

Подготовила **Ольга Татаренко**