

PARTICULARITĂȚILE VENTILAȚIEI PULMONARE LA PACIENȚII CU BRONHOPNEUMOPATIE OBSTRUCTIVĂ CRONICĂ ÎN FUNCȚIE DE POLIMORFISMUL I/D AL GENEI ENZIMEI DE CONVERSIE A ANGIOTESINEI

Valentina SCALEȚCHI, dr. în șt. med.

Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”

Rezumat

Scopul lucrării a fost studierea asocierii genotipului I/D genei ACE și BPOC. În studiu au fost incluși 125 pacienții cu BPOC. Funcția pulmonară a fost apreciată prin spirometrie, bodipletismografie și determinarea capacității de difuziune a monoxidului de carbon prin dispozitivul Master Screen Body (Erich Jaeger GmbH). Diferența veridică între parametrii ventilației pulmonare, factorul de transfer pulmonar în trei grupuri de pacienții cu genotipuri ID, II, DD a fost nesemnificativă ($p > 0,05$), indicând lipsa de asociere a polimorfismului genelor I/D a enzimei de conversie a angiotensiunii și a BPOC.

Cuvinte-cheie: ventilația pulmonară, factorul de transfer pulmonar, bronhopneumopatie obstructivă cronică, genotipul, enzimă de conversie a angiotensinei.

Summary. Characteristics of the pulmonary ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease, depending on the polymorphism of the I/D gene of the angiotensin converting enzyme.

Purpose test was to study the association of the genes I/D gene ACE and COPD. In the study, 125 patients with COPD were included. Pulmonary function was measured by spirometry, bodipletismography, and determination of carbon monoxide diffusion through the Master Screen Body (Erich Jaeger GmbH). The statistically significant reliability of differences in functional parameters of lung ventilation function, lung transfer factor between three groups of patients with ID, II, DD genotypes was insignificant ($p > 0,05$), indicating the lack of association of the I/D gene polymorphism of the angiotensin converting enzyme and COPD.

Key-words: lung ventilation function, lung transfer factor, chronic obstructive pulmonary disease, gene, angiotensin converting enzyme.

Резюме. Особенности вентиляционной функции легких у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от полиморфизма гена I/D ангиотензинопредваряющего фермента.

Цель исследования состояла в изучении ассоциации I/D генетического полиморфизма и ХОБЛ. Исследование проводилось у 125 пациентов с ХОБЛ. Спирометрию, бодиплетизмографию и диффузионную способность легких проводили на оборудовании Master Screen-Body (Erich Jaeger GmbH, Германия). Статистически выраженной достоверности различий функциональных показателей вентиляционной функции легких, трансфер-фактора легких между тремя группами носителей генотипов ID, II, DD не обнаружено ($p>0,05$), что указывает на отсутствие ассоциации I/D полиморфизма гена ангиотензинопредваряющего фермента и ХОБЛ.

Ключевые слова: вентиляционная функция легких, трансфер-фактор легких, хроническая обструктивная болезнь легких, ген, ангиотензинопредваряющий фермент.

Actualitatea temei

Enzima de conversie a angiotensinei (ACE) este bine cunoscută ca o enzimă cheie în reglarea tensiunii arteriale. Gena enzimatică este localizată în poziția 23 a cromozomului 17 și conține 26 de exoni, cel puțin 12 polimorfisme cunoscute, dintre care trei sunt: ID, II, DD, localizate în secvența de codificare. Acest polimorfism nu alterează funcția enzimei, dar afectează gradul de exprimare a genei. În prezența genotipurilor D/D sau I/D, comparativ cu genotipul I/I, nivelul ACE plasmatic e mai înalt cu 58% și 31% respectiv.

Prezența alelei D este asociată cu niveluri mai ridicate de ACE circulante (de la 14 la 50%) și activitatea mai mare a enzimelor tisulare. Acest lucru a servit ca o condiție prealabilă în studiul nostru. Noi am studiat asocierea genotipului ACE cu predispoziție la astfel de tipuri de patologie a bolii pulmonare ob-

structive cronice, cum ar fi BPOC. Cercetările efectuate privind rolul ACE în dezvoltarea acestei patologii nu soluționează toate întrebările.

Obiectivul lucrării

Evaluarea și studierea parametrilor funcționali la pacienții cu bronhopneumopatie cronică obstructivă cu trei genotipuri: ID, II, DD (polimorfismele genei enzimei de conversie a angiotensinei (ACE)).

Material și metode de cercetare

În studiu au fost incluși 125 pacienți cu BPOC, care s-au adresat după asistență specializată în IMSP IFP „Ch. Draganiuc”. Diagnosticul a fost stabilit după criteriile convenționale date de clasificarea GOLD 2019. Funcția pulmonară a fost măsurată prin spirometrie, bодиплетизмоgrafie prin dispozitivul Master Screen Body și determinarea capacității de difuzie a plămânilor printr-o singură inhalare de gaz CO.

Tabelul 1

Modificările parametrilor ventilației pulmonare și DLCOc la pacienții cu BPOC cu genotipurile ID,II, DD a genei enzimei de conversie a angiotensinei.

Parametrii	Rezultatele spirometriei, bодиплетизмоigrafiei și capacității de difuziune a plămânilor				P _{1,2}	P _{1,3}	P _{2,3}
	norma	ID n=54	II n=37	DD n=34			
	M ₁ ±m ₁	M ₂ ±m ₂	M ₃ ±m ₃	M ₄ ±m ₄			
VC, %	100±15,0	57,65±6,05	56,04±6,13	58,02±4,77	p>0,05	p>0,05	p>0,05
FVC, %	100,0±15,0	51,56±2,69	51,01±3,28	52,92±3,17	p>0,05	p>0,05	p>0,05
FEV ₁ , %	100,0±25,0	36,08±2,21	37,49±2,96	39,96±3,19	p>0,05	p>0,05	p>0,05
IT, %	100,0±35,0	53,73±1,70	55,81±1,72	54,63±1,76	p>0,05	p>0,05	p>0,05
PEF, %	100,0±35,0	31,82±2,89	30,49±3,07	32,07±2,43	p>0,05	p>0,05	p>0,05
V _{75/25} , %	100,0±35,0	20,04±1,43	21,63±2,25	21,9±2,38	p>0,05	p>0,05	p>0,05
R _{tot} , %	100,0±25,0	266,49±36,60	234,69±32,50	227,85±30,65	p>0,05	p>0,05	p>0,05
R _{eff} , %	100,0±25,0	233,07±37,82	210,06±27,40	200,22±27,18	p>0,05	p>0,05	p>0,05
FRC, %	100,0±10,0	197,36±11,87	175,07±17,81	160,67±25,53	p>0,05	p>0,05	p>0,05
RV, %	125,0±15,0	288,53±15,07	257,68±31,19	240,81±33,08	p>0,05	p>0,05	p>0,05
TLC, %	100,0±10,0	146,27±7,38	128,07±9,34	122,31±12,31	p>0,05	p>0,05	p>0,05
RV/TLC, %	0±8,0	±32,18±3,26	±28,0±2,74	±24,22±1,09	p>0,05	p>0,05	p>0,05
DLCOc, %	80,0	45,54±7,78	49,16±7,90	64,14±5,21	p>0,05	p>0,05	p>0,05
V _A , %	100,00±15,0	81,10±5,19	71,13±6,90	85,25±3,79	p>0,05	p>0,05	p>0,05
DLCOc/ V _A , %	100,00±35,0	63,99±8,13	77,74±8,23	76,08±6,72	p>0,05	p>0,05	p>0,05

Notă: veridică a indicilor între loturi ($p<0,05$).

Rezultate obținute

În grupul de pacienți ($n=54$) cu bronhopneumopatie obstructivă cronică cu genotip ID s-au observat dereglări severe ale funcției ventilației pulmonare de tip obstructive $VC=57,65\pm6,05\%$; $FVC=51,56\pm2,69\%$; $FEV_1=36,08\pm2,21\%$; $IT=53,73\pm1,70\%$; $PEF=31,82\pm2,89\%$; $V_{75/25}=20,04\pm1,43\%$; creșterea severă a rezistenței la flux global a căilor aeriene $R_{tot}=266,49\pm36,60\%$ și rezistenței efective la flux în căile aeriene $R_{eff}=233,07\pm37,82\%$ cu prezența hiperinflației pulmonare severe ($RV=288,53\pm15,07\%$), obstrucției periferice severe ($TLC=146,27\pm7,38\%$). Transferul gazos prin membrana alveolo-capilară a fost diminuat pronunțat $DLCOc=45,54\pm7,78\%$. Volumul alveolar (V_A) a fost $81,10\pm5,19\%$, raportul $DLCOc/V_A=63,99\pm8,13\%$.

La pacienții ($n=37$) cu genotip II la fel s-au observat dereglări funcționale severe de caracter obstructiv: $VC=56,04\pm6,13\%$; $FVC=51,01\pm3,28\%$; $FEV_1=37,49\pm2,96\%$; $IT=55,81\pm1,72\%$; $PEF=30,49\pm3,07\%$; $V_{75/25}=21,63\pm2,25\%$. Rezistența globală de flux a căilor aeriene a fost majorată sever $R_{tot}=234,69\pm32,50\%$, concomitent cu rezistența efectivă la flux în căile aeriene $R_{eff}=210,06\pm27,40\%$. S-a observat hiperinflația pulmonară severă ($RV=257,68\pm31,19\%$) cu obstrucția periferică severă ($TLC=128,07\pm9,34\%$). Transferul gazos prin membrana alveolo-capilară $DLCOc=49,16\pm7,90\%$ a fost diminuat pronunțat. Volumul alveolar (V_A) a fost la nivel de $71,13\pm6,90\%$, raportul $DLCOc/V_A=77,74\pm8,23\%$.

La pacienții ($n=34$) cu genotip DD tot s-au constatat dereglări severe obstructive al permeabilității bronșice: $VC=58,02\pm4,77\%$; $FVC=52,92\pm3,17\%$; $FEV_1=39,96\pm3,19\%$; $IT=54,63\pm1,76\%$; $PEF=32,07\pm2,43\%$; $V_{75/25}=21,9\pm2,38\%$ cu creșterea severă a rezistenței la flux global al căilor aeriene $R_{tot}=227,85\pm30,65\%$ și rezistenței bronșice la flux efectivă $R_{eff}=200,22\pm27,18\%$. S-a observat hiperinflația pulmonară severă ($RV=240,81\pm33,08\%$) cu obstrucția periferică moderată ($TLC=122,31\pm12,31\%$). Transferul gazos prin membrana alveolo-capilară a fost diminuat moderat $DLCOc=64,14\pm5,21\%$. Volumul alveolar a fost $85,25\pm3,79\%$, raportul $DLCOc/V_A=76,08\pm6,72\%$.

Prin urmare, diferența veridică între parametrii ventilației pulmonare, factorul de transfer pulmonar la trei grupe de pacienți cu genotipuri ID, II, DD este nesemnificativă ($p>0,05$).

Discuții

Pe lângă funcția principală schimbul de gaze, plămânii sunt implicați în metabolismul substanțelor biologice active (sinteza, depunerea, activarea și distrugerea). În plămâni se metabolizează substanțe

vasoactive, care direct sau indirect, influențează tonusul musculaturii netede a peretelui vascular: noradrenalina, epinefrina, serotonina, histamina și inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ACE) (sinonim kininaza P). ACE convertește până la 50% angiotensină I în formă activă vasopresoare a angiotensinei II. ACE este localizată în adânciturile de pe suprafața celulelor endoteliale ale capilarelor. Totodată, ACE inactivează bradikina, care este un puternic vasodilatator.

Activitatea enzimatică pulmonară depinde de:

1) nivelul de perfuzie: cu creșterea fluxului sanguin și prin urmare scăderea contactului angiotensinei I cu celulele endoteliale, se reduce funcția angiotensinconvertoare a plămânilor. Bradikina, care induce bronhodilatarea astfel menținând raportul ventilație-perfuzie, se inactivează mai puțin.

2) presiunea parțială a oxigenului în alveole.

În urma hipoventilației alveolare, odată cu scăderea nivelului de oxigen, se observă creșterea reversibilă a activității ACE (prioritar al angiotensinei II). Aceasta duce la creșterea tensiunii arteriale sistemice și pulmonare, care la fel menține raportul ventilație-perfuzie. Funcția angiotensinconvertoare pulmonară depinde de gradul de exprimare al genei ACE. Prezența alelei D este asociată cu niveluri mai ridicate de ACE circulante și activitatea crescută a factorului tisular, prin urmare se inactivează prioritar bradikina, determinând efect bronhodilatator mai slab pronunțat. Pentru toate cele trei grupe (ID, II, DD) este caracteristică stenoza expiratorie cu obstrucție bronșică severă ($p>0,05$).

Permeabilitatea bronhiilor mari și într-o măsură mai mică al celor de calibru mic este reflectată de indicii de rezistență R_{tot} și R_{eff} . R_{tot} s-a dovedit a fi majorată sever în toate cele trei grupe: de peste 266,05%, 234,69% și 227,85% ($p>0,05$), ceea ce semnifică patologie severă la nivelul bronhiilor de calibru mare și mic asociată cu emfizem pulmonar, confirmată prin spirometrie cu reducerea indicilor la expir forțat pe tot parcursul FVC. În consecință, tulburările funcției ventilatorii și insuficiența respiratorie sunt condiționate de modificări morfo-funcționale în bronhii și țesutul alveolar. Argument veridic este scăderea accentuată a transfer-factorului pulmonar: până la 45,54% (grupa ID), 49,16% (grupa II) și în grupul cu expresie ridicată a alelei D s-a evidențiat o scădere a $DLCOc=64,14\%$ ($p>0,05$). Evident, expresia înaltă a genei D duce la o inactivare marcată a bradikininei și ca consecință la micșorarea bronhodilatării. Din rezultatele obținute, stenoza expiratorie severă a fost observată în toate cele trei grupe ($p>0,05$).

În meta-analiza preocupată de asocierea polimorfismului I/D al genei ACE cu astmul bronșic s-a demon-

strat, că alela ACE D este protectivă pentru această patologie; genotipul ACE I/I nu are influență asupra dezvoltării bolii, iar genotipul ACE I/D s-a dovedit a fi indicatorul riscului major. Riscul sarcoidozei în polimorfism heterozigot al genei ACE (ACE implicată în procesele patofiziologice în această patologie) este de 1,3, iar în polimorfism homozigot - 3,17. Cu toate acestea, aceasta genă, cel mai probabil, nu poate determina severitatea simptomelor, manifestărilor extrapulmonare și dinamicii radiologice.

Studierea funcției respiratorii și a capacității de difuziune a gazelor în BPOC în funcție de genotipurile markerilor polimorfi I/D genei ACE a stabilit

Concluzii

1. Analiza efectuată a parametrilor de spirometrie la pacienții cu BPOC evidențiază dereglări severe ale permeabilității bronhiale cu caracter obstructiv în toate cele trei grupe de purtători de genotip ID, II, DD ($p > 0,05$).

2. Mărirea volumului rezidual pulmonar (RV) arată anomalii severe de ventilație pulmonară: hiperinflație severă în toate trei grupe de pacienții ($p > 0,05$).

3. Capacitatea de difuziune a fost scăzută în BPOC mai pronunțat la pacienții heterozigoți după alela D (ID) (45,54%) și la pacienții cu genotip II (49,16%), datorată diminuării suprafeței membranei alveolo-capilare în urma distrugerii septurilor alveolare ($p > 0,05$). Transferul gazos prin membrana alveolo-capilară la pacienții homozigoti după alela D (DD) a fost diminuat moderat $DLCO_c = 64,14 \pm 5,21\%$.

Bibliografie

1. Boraita A., de la Rosa A., Heras M.E., de la Torre A.I., Canda A., Rabadan M., Diaz A.E., Gonzalez C., Lopez M., Hernandez M. *Cardiovascular adaptation, functional capacity and Angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism in elite athletes*. www.revespcardiol.org, antibodies.cancer.gov.

2. Елшин Н.Д., Чухловин А.Б., Кузубова Н.А., Шаханова И.А., Титова О.Н. *Роль ангиотензин-превращающего фермента при хронической обструктивной болезни легких*. Ученые записки СПбГМУ им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, 2017, с. 65-70.

3. Kuzubova N.A., Chukhlovina A.B., Morozova E.B., Totolian A.A., Titova O.N. *Common intronic D variant of ACE gene is associated with endothelial dysfunction in COPD*. *Genet Mol Res*. 2013 apr. 25; 12 (2): 1392-8. Doi: 10.4238/2013.Apr.25.10.

4. Lomas D. A., Silverman E. K. *The genetics of chronic obstructive pulmonary disease*. *Respir Res*. - 2001. - Vol. 2, № 1. - P. 20-26.

5. Manea D., Ichim A., Istrati V., Barbacaru N. *Valoarea polimorfismului I/D al genei enzimei de conversie a angiotensinei în infarctul miocardic*. *Arta Medica*, Chișinău, № 2, 2003, с. 33-36.

6. Pabst S., Theis B., Gillissen A., Lennarz M., Tuleta I., Nickenig I., Skowasch D., Grohe C. *Angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism in chronic obstructive pulmonary disease*. www.diseaseinfosearch.org, www.medlineplus.

7. Рыскова А. А., Даутова А. З., Галикеева Г. Ф., Воробьева Е. В., Горбунова В. Ю., Шамратова В. Г. *Особенности кислородтранспортной системы организма у лиц с разными полиморфными вариантами гена ангиотензин-превращающего фермента*. *Фундаментальные исследования*. № 3-4, 2014, с. 4.

8. Simsek S., Tekes S., Oral D., Turkyilmaz A., Isik B., Isik M.R., Akkoc H. *The insertion/deletion polymorphism in the ACE gene and chronic obstructive pulmonary disease*. Doi: 10.4238/2013.April.25.10.

9. Silverman E. K. *Genetic epidemiology of COPD* // *Chest*. - 2002. - Vol. 121. - 1S-6S.

10. Siakafakas Nikos. *Epigenetica BPOC*. Conferința internațională: „Bronhopneumopatia cronică obstructivă 2015: noi provocări”. Chișinău, 2015.

11. Joos L., Pare P. D., Sandford A. J. *Genetic risk factors of chronic obstructive pulmonary disease*. *Swiss Med. Wkly*. - 2002. - Vol. 132, № 3-4. - P. 27-37.

12. Уклистая Т.А., Полунина О.С., Окунева И.Н., Хапугина В.А. *Анализ полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы у больных хронической обструктивной болезнью легких с ассоциированными заболеваниями*. Кардиология и Кардиохирургия: Инновационные решения. Материалы юбилейной 10-й межрегиональной научно-практической конференции. Астрахань, 2016, с. 179-182.

13. Yildiz Pinar, Oflaz Huseyin, Cine Naci, Erginel-Unaltuna Nihan, Erzingin Faruk, Yilmaz Veysel *Gene polymorphisms of endothelial nitric oxide synthase enzyme associated with pulmonary hypertension in patients with COPD*. <https://doi.org/10.1016/j.j.r.med.2003.06.001>.