

УДК 616. 13-007. 271-071: 575. 191

**ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПОВЫШЕННОГО РИСКА РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОГО
ОБСТРУКТИВНОГО БРОНХИТА У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**

Е.Ю. СУСЛОВА, Л.В. ВАСИЛЬЕВА, В.А.ВАЛУЕВ

*ГБОУ ВПО Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н.Бурденко,
улица Студенческая, 10, Воронеж, 394036*

Аннотация: целью данного исследования было определение лиц с повышенной степенью риска возникновения хронического обструктивного бронхита в сочетании с ишемической болезнью сердца, с помощью сывороточных генетических маркёров крови (фенотипы гаптоглобина, системы АВ0 и резус-фактор). В результате исследования у пациентов с (фенотипом Нр 2-2, резус-фактор Rh-, В(III) группой крови) наблюдалось сочетание хронического обструктивного бронхита с ишемической болезнью сердца.

Ключевые слова: хронический обструктивный бронхит, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, генетические маркёры, фенотипы гаптоглобина, группы крови и резус-фактор.

**GENETIC CHARACTERISTICS OF HIGH RISK DEVELOPMENT OF CHRONIC OBSTRUCTIVE BRONCHITIS IN
THE PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE (CHD)**

E.Y.SUSLOVA, L.V. VASILYEVA

Voronezh State N.N. Burdenko Medical Academy

Abstract: the aim of research was revelation and assessment of persons with high risk development of chronic obstructive bronchitis progress in combination with CHD by means of serous genetic markers of blood (haptoglobin phenotypes, ABO blood groups and Rh-factor). Patients with defined markers (Hp2-2 phenotype, rhesus negative, B(III)) have combination of chronic obstructive bronchitis and CHD.

Key words: chronic obstructive bronchitis, CHD, atherosclerosis, haptoglobin phenotypes, ABO blood groups and Rh-factor.

Хронический обструктивный бронхит (ХОБ) – хроническое заболевание, в основе которого лежит диффузное поражение бронхиального дерева, обусловленное длительным раздражением и нейтрофильным воспалением с прогрессирующим нарушением легочной вентиляции по обструктивному типу, и проявляющееся одышкой, кашлем, выделением мокроты. Может осложняться дыхательной недостаточностью, легочной гипертензией, легочным сердцем и недостаточностью кровообращения. Выраженность клинических признаков у больных ХОБ постоянно нарастает и ухудшает прогноз заболевания. Тяжесть обострения болезни может значительно варьировать – от лёгкой до тяжёлой с нарастающими явлениями хронической дыхательной недостаточности [6].

Хронические обструктивные поражения лёгких среди причин смерти находятся на четвертом месте – после сердечно-сосудистых, онкологических и цереброваскулярных болезней – и являются частой причиной временной нетрудоспособности. По отечественным данным, хронический обструктивный бронхит среди всех заболеваний бронхолёгочной системы в 80% случаев выступает причиной смерти и в 50% – инвалидности [7]. В России по официальной

медицинской статистике числится около полумиллиона больных хроническим обструктивным бронхитом. ХОБ – актуальная проблема, так как следствиями заболевания являются ограничение физической работоспособности и инвалидизация пациентов, а это не вызывает сомнений социально-экономической значимости широкого распространения данного заболевания.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) в течение многих лет является главной причиной смертности населения во многих экономически развитых странах. В Российской Федерации ежегодно от сердечно-сосудистых заболеваний умирает более 1 миллиона человек. Из них около половины приходится на смертность от ИБС. Патоморфологическим субстратом ИБС практически всегда являются атеросклеротические сужения коронарных артерий. Атеросклеротический процесс длительное время протекает скрыто и в популяции только около 40-50% всех больных стенокардией знают о наличии у них болезни и получают соответствующее лечение, тогда как в 50-60% случаев заболевание остается нераспознанным [5]. Диагностика атеросклероза проводится чаще всего после того, как появились проблемы кровоснабжения какого-либо органа

(сердца, мозга, нижних конечностей), то есть распознавание далеко запущенного процесса [2]. Если в одном или нескольких сосудах в результате атеросклеротического поражения имеется сужение просвета более чем 50-70%, развивается дисбаланс между перфузией миокарда и его потребностью в кислороде. Это говорит о том, что стеноз приобретает гемодинамическое значение.

На сегодняшний день, довольно часто наблюдается у пациентов сочетание хронического обструктивного бронхита с ИБС. ИБС, являясь серьёзным самостоятельным заболеванием, существенно отягощает течение ХОБ и оказывает влияние на фармакотерапию [4].

В результате распространённости сочетания ХОБ с ИБС и неблагоприятного такого прогноза, свойственный этой категории лиц, необходимо раннее выявление лиц с повышенной степенью риска возникновения ХОБ в сочетании с ИБС с целью профилактики тяжести заболеваний. Также большое внимание при проведении профилактики следует уделять мероприятиям, направленным на формирование и поддержание здорового (правильного) образа жизни. Необходимо добиться увеличения продолжительности активной жизни этой категории лиц.

Очевидна актуальность исследований, направленных на поиск взаимосвязей факторов риска развития такого сочетания, с генетическими характеристиками [1]. Исследуются 20-30 систем, представляющих собой главным образом сывороточные белки и ферменты, а также системы группы крови АВ0 и резус-фактор. Следует учитывать отягощённый семейный анамнез, так как именно семейные формы болезней и накопление их случаев в пределах родства нескольких поколений позволяют предположить взаимосвязь нозологии с генетическими факторами. Степень ассоциации болезни определяют с такими генетическими характеристиками, как фенотипы гаптоглобина (Hr) (1), группы крови (AB0), резус-фактор (Rh) [3].

Гаптоглобин (Hr) – это α -2 гликопротеид, функциональная роль которого состоит в том, что он связывает освобождающийся из эритроцитов гемоглобин (1). Известно, что у человека встречаются три наследственно обусловленных типа гаптоглобина, открытых O. Smithies: Hr1-1, Hr2-1, Hr 2-2. Гаптоглобин может быть использован как один из элементов будущей системы биохимической диагностики наследственной предрасположенности к различным заболеваниям, поскольку возможна взаимосвязь между уровнем иммунитета организма и вариантами гаптоглобина. Это выражается в том, что индивиды с разными типами гаптоглобина различаются по иммунитету.

Группы крови АВ0 – это генетически наследуемые признаки, не изменяющиеся в течение жизни при естественных условиях. Система АВ0 является единственной врожденной системой крови, так как

антитела формируются во внутриутробном периоде развития плода. Наследственную передачу антигенов в системе АВ0 установил (3,9). Большое значение для понимания болезней, ассоциирующихся с генетическими системами крови, имеет широкая распространённость молекулярных структур групп крови в окружающем мире. Благодаря присутствию естественных агглютининов в сыворотке крови стало возможным разделение крови всех людей на четыре группы крови. Группа крови системы АВ0: 0 (I) – оба антигена отсутствуют (генотип 0/0); II (2) – присутствует антиген А (генотип А/А или А/0); III (3) – присутствует антиген В (генотип В/В или В/0); IV (4) – присутствуют антигены А и В (генотип А/В).

Еще одна важная и весьма сложная система факторов крови – это *резус-система* (Rh). Система Rhesus по своему строению и количеству антигенов значительно более сложная, чем другие системы крови и включает более 15 антигенов (4). В зависимости от наличия антигена (R) люди подразделяются на резус-положительных – 85% и резус-отрицательных – 15%.

Цель исследования – определение лиц с повышенной степенью риска возникновения хронического обструктивного бронхита в сочетании с ИБС с помощью сывороточных генетических маркёров крови (фенотипы гаптоглобина, системы АВ0 и резус-фактор).

Материалы и методы исследования. Нами проведен сравнительный анализ частоты встречаемости отдельных *фенотипов гаптоглобина* (Hr), *группы крови* (AB0), *резус-фактор* (Rh) с использованием семейного анамнеза среди больных ХОБ, ХОБ в сочетании с ИБС. Обследовано 97 пациентов в возрасте от 40 до 80 лет. Все больные были распределены на группы: 1 группа 24 больных с ХОБ (лёгкого течения), 2 группа 25 больных с ХОБ (средней степени тяжести 15 и тяжелой 10), 3 группа 28 больных с ХОБ (средней степени тяжести 17 и тяжелой 12) в сочетании с ИБС III функционального класса. В группу контроля включены 20 здоровых лиц, которые составили 4 группу для определения распространения фенотипов среди здоровых людей.

Были получены сведения о заболеваниях родителей больных. У 42 больных родители страдали ХОБ, у 28 ИБС, а у 20 ХОБ в сочетании с ИБС.

Исследования фенотипов белков сыворотки крови гаптоглобина проводили с применением метода электрофореза в полиакриламидном геле с последующим гистохимическим окрашиванием электрофореграмм 0.1% бензидином в 10% уксусной кислоте на основе методики Н. Harris. гаптоглобина по методу Божко. Исследование проводили на приборе для диск-электрофореза венгерской фирмы "Reanal". Применялась буферная система pH=8,9.

Типирование Hr осуществляли по количеству и распределению отдельных фракций. Hr 1-1 характеризуется наличием одного быстро мигрирующего компонента, расположенного вблизи полосы гемо-

глобина. Нр 2-2 содержит один медленно мигрирующий компонент, которому соответствуют несколько полос, расположенных ближе к старту. Нр 2-1 имеет основной медленный и быстродвижущийся компоненты.

Группы крови системы АВ0 определяли с помощью реакции агглютинации эритроцитов. Использовали стандартные сыворотки групп 0(I), А(II), В(III), АВ(IV) – контроль.

Определение Rh проводили также с использованием стандартных сывороток антирезус реакцией агглютинации.

Полученные данные обрабатывались вариационно-статистическим методом с использованием t-критерия Стьюдента-Фишера. Значения исследуемых показателей представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, а m – стандартная ошибка среднего. Статистически достоверными считались результаты при $p < 0,05$. Ожидаемые частоты генотипов рассчитывали, исходя из закона Харди-Вайнберга на основе получаемых частот аллелей. Равновесие Харди-Вайнберга подтверждается в тех случаях, когда наблюдаемые доли генотипов в популяции соответствуют ожидаемым.

Результаты и их обсуждения. Изучив распределение эритроцитарных антигенов системы АВ0 и Rh-фактор, установили, что среди обследуемых больных в третьей исследуемой группе (это больные с ХОБ в сочетании с ИБС) наблюдается увеличение В(III) группы крови (65%) и резус-фактор Rh (-) (43%).

Во второй исследуемой группе (это больные с ХОБ средней и тяжелой степени тяжести) преобладали В(III) (47%), АВ (IV) (12%) группы крови и резус-фактор Rh (-) (35%).

В 1 исследуемой группе (это больные с ХОБ лёгкого течения) среди больных нарастает частота выявления 0(I) (31%) группы крови и резус-фактор Rh(+) (72%). В контрольной группе преобладали группа крови А(II) (39%) и резус-фактор Rh (+) (74%).

Сравнивая распределение фенотипов гаптоглобина Нр, мы установили, что среди обследуемых групп заметно возрастает частота встречаемости фенотипа гаптоглобина Нр 2-2 среди больных третьей группы (68%), фенотип гаптоглобина Нр 2-1 преобладал во второй исследуемой группе (57%), а среди больных первой группы намечается рост частоты выявления гаптоглобина Нр 1-1 (47%). В контрольной группе преобладали лица с фенотипом гаптоглобина Нр 2-1 (50%).

У больных с ХОБ и ИБС было изучено распределение, как отдельных антигенов, так и их комбинаций, потому что в организме человека различные генетические структуры находятся во взаимосвязи, и в

одних случаях комбинация генетических маркёров крови может служить показателем предрасположенности к болезням, а в других – снижать показатель выявленных отдельных признаков.

Нами рассмотрено распределение антигенов крови: эритроцитов и фенотипов белков у больных с ХОБ, ИБС и здоровых лиц. В результате проведённого исследования определены антигены крови, ассоциирующиеся с повышенной и низкой степенью риска возникновения ХОБ в сочетании с ИБС.

Выводы. Полученные данные позволяют сделать вывод, что сочетание генетических маркеров Нр 2-2, В(III), Rh (-) имеет важное прогностическое значение в том, что здоровые лица с этими маркерами имеют большую возможность заболеть ХОБ в сочетании с ИБС, а также оказывает влияние на тяжесть клинического течения и исход ХОБ.

Более тяжёлое течение ХОБ наблюдалось у пациентов с Нр 2-1, В(III), АВ (IV), Rh(-), а более лёгкое течение ХОБ у больных с Нр 1-1, 0 (I), Rh (+).

Это сочетание сывороточных генетических маркёров крови позволяет в совокупности с результатами лабораторно-инструментальных методов исследования, обеспечить полноценное обследование, позволяющее оценить состояние здоровья и выявить отклонения в системах, генетически предрасположенных к хроническому обструктивному бронхиту в сочетании с ИБС, а также определять объём, содержание и периодичность диагностических и лечебных профилактических мероприятий.

Литература

1. Бочков, Н.П. Клиническая генетика / Н.П. Бочков. – М.: Изд-во «ГЕОТАР-Медиа», 2002. – 271 с.
2. Диагноз при сердечно-сосудистых заболеваниях. Формулировка, классификация: Практическое руководство / Под ред. И.Н. Денисова, С.Г. Гороховой. – Москва: Изд-во «ГЕОТАР-Медиа»; 2006. – 96 с.
3. Дранник, Г.Н. Генетические системы крови человека и болезни / Г.Н. Дранник, Г.М. Дизик. – Киев: Здоровье, 1990. – 200 с.
4. Коваленко, В.Н. Руководство по кардиологии. – Киев: Изд-во «Морион». – 2008. – 1404 с.
5. Нестеров, Ю.И. Атеросклероз. Диагностика, лечение, профилактика / Ю.И. Нестеров. – Ростов-на-Дону: Изд-во «Феникс», 2007. – 256 с.
6. Пульмонология. Клинические рекомендации / Под ред. А.Г. Чучалина. – М.: Изд-во «ГЕОТАР-Медиа», 2009. – 330 с.
7. Хроническая обструктивная болезнь лёгких / Е.В. Сергеева, Н.А. Черкасова; под ред. Л.И. Дворецкого. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2009. – 72 с.