

Ușurarea pasajului de aer prin căile respiratorii a permis creșterea CV de la $47,4 \pm 2,1\%$ din valoarea teoretică până la $59,4 \pm 2,1\%$ din valoarea teoretică, iar VR s-a diminuat de la $208 \pm 5,3\%$ din valoarea prezisă până la $186 \pm 5,4\%$. Diferența dintre valorile CPT pre- și postcurativ nu a fost concludentă statistic.

Monitorizarea evoluției principalelor simptome clinice ale BPCO sub tratamentul aplicat pacienților ne-a permis să constatăm prestația marcată a terapiei bronholitice. Analiza rezultatelor după cura anticolinergică a pacienților cu BPCO a pus în evidență optimizarea selectivă a unor parametri clinici. Astfel, bromura de iprotropium a avut o influență accentuată asupra tusei și volumului de spută expectorată ($P < 0,0001$). Acțiunea benefică a bromurii de iprotropium se datorează micșorării hipersecreției bronșice ca rezultat al scăderii activității glandulare. Micșorarea secreției bronhiale reduce riscul de suprainfectare și scade obstrucția căilor respiratorii cu secret vâscos [7, 10, 11, 12].

Influența benefică a medicamentului inclus în studiu asupra indicilor ventilației pulmonare este în concordanță cu datele literaturii [6, 8, 9]. Toru Oga și coaut. au cercetat pe un lot de 67 pacienți cu BPCO (VEMS în medie $44,2 \pm 5,5\%$ din cel prezis) efectele salbutamolului și ale bromurii de iprotropium asupra funcției pulmonare. Ei au constatat că, după 30 min de la administrare, ambele medicamente produc creșterea semnificativă a VEMS și a CVP, comparativ cu placebo ($p < 0,001$). Însă, când au comparat efectele acestor două medicamente, salbutamolul a cauzat creșterea superioară a VEMS și a CVP, comparativ cu bromura de iprotropium, dar fără diferență semnificativă statistic ($p = 0,71$) [8].

Concluzii

Bromura de iprotropium este un remediu eficient de tratament al pacienților cu BPCO, ce ameliorează permeabilitatea bronhiilor, ventilația pulmonară și simptomatica maladiei.

Bromura de iprotropium îmbunătățește permeabilitatea bronhiilor atât prin acțiunea bronholitică, cât și prin micșorarea secreției de spută.

Bibliografie

1. Almagro P., Soriano J.B., Cabrera F.J. et al. *Short- and medium-term prognosis in patients hospitalized for COPD exacerbation: the CODEX index*. In: Chest., 2014; nr. 145 (5), p. 972-980.
2. Decramer M., Celli B., Kesten S. et al. *Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial*. In: Lancet, 2009; nr. 374, p. 1171-1178.
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). *Global strategy for diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease*. NHLBI/WHO workshop report. Last updated 2016. www.goldcopd.org/.

4. Hurst J.R., Vestbo J., Anzueto A. et al. *Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease*. In: N. Engl. J. Med., 2010; nr. 363, p. 1128-1138.
5. Lursac B., Benezet O., Dansin E. et al. *Evaluation du traitement symptomatique des poussées de surinfection de BPCO: étude préliminaire Pneumorel 80 mg versus placebo en association avec une antibiothérapie*. In: Revue de pneum. clinique, 2000; nr. 56, p. 17-24.
6. Mohamed Hoesein F.A., Zanen P., Lammers J.W. *Lower limit of normal or FEV(1)/FVC < 0.70 in diagnosing COPD: An evidence-based review*. In: Respir. Med., 2011; nr. 105, p. 907-915.
7. O'Donnell D.E., Laveneziana P., Ora J. et al. *Evaluation of acute bronchodilator reversibility in patients with symptoms of GOLD stage I COPD*. In: Thorax, 2009; nr. 64, p. 216-223.
8. Toru O., Koichi N., Mitsyhiro T. et al. *A comparison of the effects of salbutamol and ipratropium bromide on exercise endurance in patients with COPD*. In: Chest, 2003; nr. 123(6), p. 1810-1811.
9. Teramoto S. *Effect of inhaled anticholinergic drug on pulmonary function and quality of life in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease*. In: Nippon Ronen Igakkai Zasshi, 2001; nr. 38(4), p. 519-522.
10. Tsukino M., Nishimura K., Ikeda A., et al. *Effects of theophylline and ipratropium bromide on exercise performance in patients with stable chronic obstructive disease*. In: Torax, 1998; nr. 53, p. 269-273.
11. Айсанов З.Р. *Эффективность тиотропиума бромида по влиянию на параметры функции внешнего дыхания: данные клинических исследований*. В: Пульмонология, 2003; № 8, с. 105-110.
12. Клячкина И.Л. *Бронхолитические препараты в терапии болезней органов дыхания*. В: Лечащий врач, 2005; № 8, с. 19-24.

Eudochia Țerna, dr. med, conferențiar universitar,
Departamentul Medicină Internă,
Disciplina Sinteze Clinice,
USMF Nicolae Testemițanu
Tel.: mob. 069167109; e-mail: euterna@mail.ru

STAREA FUNCȚIONALĂ A APARATULUI RESPIRATOR LA PACIENȚII CU BPOC, HETEROZIGOTI DUPĂ ALELA D A GENEI ENZIMEI DE CONVERSIE A ANGIOTENZINEI

Serghei PISARENCO, Valentina SCALEȚCHI, Constantin MARTÎNIUC, Alexandru VARZARI, Diana CONDRATȚCHI, Olga CARAIANI,
IMSP Institutul de Ftizopneumologie Chiril Draganiuc

Summary

The functional state of the respiratory system in patients with COPD, heterozygous for an allele D of gene ACE

The study involved 30 patients with COPD, heterozygous for an allele D (ID genotype) gene of angiotensin-converting

enzyme (ACE). Installed in patients spirometry indices, body plethysmography and lung transfer factor for COPD, evidence of pronounced disorders of pulmonary ventilation on obstructive type, lung hyperinflation and marked decrease in lung diffusion capacity. COPD patients heterozygous for an allele D ACE gene, relate primarily to the patients group D („high risk”, „more symptoms”), and bronchitis with mixed COPD phenotypes.

Keywords: COPD, I/D polymorphism ACE gene, I/D genotype, functional status of the respiratory system

Резюме

Функциональное состояние аппарата дыхания у больных ХОБЛ, гетерозиготных по аллелю D гена ангиотензин-превращающего фермента

Было обследовано 30 больных ХОБЛ, гетерозиготных по аллелю D (ID генотип) гена ангиотензин-превращающего фермента (АПФ). Установленные у больных показатели спирометрии, бодиплетизмографии и трансфер-фактора легких с ХОБЛ, свидетельствуют о выраженных нарушениях легочной вентиляции по обструктивному типу, легочной гиперинфляции и выраженном снижении диффузионной способности легких. Больные ХОБЛ, гетерозиготные по аллелю D гена АПФ, относятся преимущественно к пациентам группы D („высокий риск”, „больше симптомов”), с бронхитическим и смешанным фенотипами ХОБЛ.

Ключевые слова: ХОБЛ, I/D полиморфизм гена АПФ, ID генотип, функциональное состояние аппарата дыхания

Introducere

Prevalența bronhopneumopatiei obstructive cronice (BPOC) este în creștere rapidă la nivel mondial: dacă în anul 1990, maladia s-a plasat pe locul al doisprezecelea în structura morbidității, experții OMS estimează că, până în 2020, se va muta printre primele cinci după patologii, cum ar fi: boala ischemică a cordului, depresie, leziuni cauzate de accidente rutiere și boli cerebrovasculare [1].

Pentru studierea rolului factorilor genetici în dezvoltarea bolilor poligenice, frecvent este utilizată abordarea bazată pe identificarea markerilor polimorfi ai genelor candidate [6; 7]. În calitate de gene candidate ale căror produse de expresie pot determina rata de progresie a hipertensiunii la pacienții cu BPOC trebuie luate în considerație, în primul rând, genele care codifică componentele sistemului renină – angiotensină – aldosteron și sinteza de oxid nitric de către endoteliu.

B. Rigat et al. a demonstrat o corelație între ACE în I/D polimorfism și concentrația enzimei ACE serice: la persoanele cu D/D polimorfism, nivelul enzimei ACE a fost de 2 ori mai crescut versus persoanele cu I/I. La persoanele I/D a fost identificat un nivel mediu de ACE [4]. Mai târziu, B. Rigat a dovedit că inserția ACE corespunde cu repetarea Alu din a 287-a pereche de baza [5].

Mulți cercetatori asociază prezența sau absența repetării Alu din a 287-a pereche de bază din acest gen cu nivelul enzimei serice și fiziopatologia cardiovasculară. În unele populații europene a fost depistată asocierea dintre ID polimorfismul genei ACE și hipertensiunea esențială [3; 4].

Scopul studiului a fost studierea stării funcționale a aparatului respirator la pacienții cu BPOC, heterozigoți după alela D (genotipul ID) a genei enzimei de conversie a angiotenzinei.

Material și metode

Au fost studiați 30 de pacienți cu BPOC, heterozigoți după alela D (ID genotip) a genei enzimei de conversie a angiotenzinei (ACE). Metoda de determinare a I/D polimorfismului genei ACE a fost reacția polimerizică în lanț.

Studierea funcției respiratorii a inclus: spirometrie (în toate cazurile s-a înregistrat indicele postbronhodilatator $FEV_1/FVC < 0,70$, care confirmă obstrucția persistentă și, prin urmare, BPOC), bodypletismografie, precum și determinarea capacității de difuziune a plămânilor cu scopul determinării severității dereglărilor funcției ventilației pulmonare.

Datele obținute au fost comparate cu valorile convenite, calculate după formula Societății Europene a Oțelului și Cărbunelui [3].

Pentru prelucrarea statistică a datelor au fost aplicate setul de programe Microsoft Excel și testul „t” Student. Diferențele s-au considerat statistic semnificative la valorile $p < 0,05$.

Rezultate obținute și discuție

Din datele prezentate în *tabelul 1* se poate observa sexul pacienților (masculin), vârsta acestora (vârsta medie = $64,5 \pm 3,22$ ani), gradul de severitate al reducerii vitezei fluxului aerian (GOLD 2 : GOLD 3 : GOLD 4 = 6 : 23 : 1), rezultatele grupării pacienților în funcție de evaluarea integrală a simptomelor, clasificarea spirometrică și riscul de exacerbări (grupul B – 13,3% pacienți, grupul C – 13,3%, grupul D – 73,4% pacienți), fenotipurile BPOC (bronșitic – 46,7%, emfizematos – 20%, mixt – 33,3%), gradul de insuficiență respiratorie (gr. II – 73,3% pacienți, gr. III – 26,7%), volumul expirator forțat într-o secundă (FEV_1) = $32,77 \pm 1,56\%$, indicele Tiffeneau (IT) = $51,77 \pm 1,15\%$.

În grupul pacienților cu BPOC, heterozigoți după alela D (ID genotip) a genei enzimei de conversie a angiotenzinei, crește statistic numărul semnificativ persoanelor cu fenotip bronșitic (46,7% pacienți), comparativ cu cei emfizematoși (20%) și micști (33,3% pacienți), ($p < 0,05$).

Analiza severității BPCO identifică o creștere statistic semnificativă a numărului persoanelor cu forme severe (76,7%), comparativ cu cele cu forme moderate (20%) și foarte severe (3,3%), ($p < 0,05$).

Tabelul 1

Caracterele demografice, clinice, spirometrice la pacienții cu BPOC, heterozigoți după alela D a genei enzimei de conversie a angiotenzinei

Indici	Pacienți	
Nr. pacienților	30	
Vârsta (ani)	64,50±3,22	
Sex masculin (% nr.)	100	30
Gradul de reducere a vitezei fluxului aerian	GOLD 2	6
	GOLD 3	23
	GOCD 4	1
Grupul pacienților cu BPOC	B	4
	C	4
	D	22
Fenotipul BPOC	Bronșitic	14
	Emfizematos	6
	Mixt	10
CAT – test de evaluare BPOC, puncte	2	4
	3	18
	4	8
Insuficiența respiratorie (IR), gradul	II	22
	III	8
FEV ₁ , % predicted	32,77±1,56	
IT (FEV ₁ /FVC), % ratio	51,77±1,15	

Tabelul 2

Indicatorii ventilației pulmonare și transferului gazos la pacienții cu BPOC, heterozigoți după alela D a genei enzimei de conversie a angiotenzinei

Indici	Rezultatele spirometriei, bodiplotismografiei și DLCO
	M±m
VC, % predicted	50,83±1,98
FVC, % predicted	51,31±1,46
FEV ₁ , % predicted	32,77±1,56
IT, % ratio	51,77±1,15
PEF, % predicted	28,36±2,11
V ₂₅ , % predicted	23,82±1,34
V ₅₀ , % predicted	15,81±0,87
V ₇₅ , % predicted	15,78±1,23
V _{75/25} , % predicted	17,15±0,92
R _{tot} , % predicted	325,71±21,55
R _{eff} , % predicted	273,82±19,32
FRC, % predicted	204,10±11,15
RV, % predicted	282,10±14,95
TLC, % predicted	141,15±4,45
RV/TLC, % ratio	+42,77±4,23
DLCO, % predicted	32,95±2,97
V _A , % predicted	74,23±3,78
DLCO _c /V _A , % ratio	44,87±2,29

La pacienții cu BPOC, heterozigoți după alela D (ID genotip) a genei enzimei de conversie a angiotenzinei s-au constatat dereglări severe ale funcției ventilației pulmonare de tip obstructiv: diminuarea pronunțată sau severă a volumelor dinamice și a fluxurilor aeriene FVC=51,31±1,46%, FEV₁=32,77±1,56%, IT=51,77±1,15%, PEF=28,36±2,11%, MEF₂₅=23,82±1,34%, MEF₅₀=15,81±0,87%,

MEF₇₅=15,78±1,23%, MEFM_{75/25}=17,15±0,92%; creșterea severă a rezistenței la flux global a căilor aeriene R_{tot}=325,71±21,55% și rezistenței la flux efectiv R_{eff}=273,82±19,32%, hiperinflația pulmonară severă: VR=282,10±14,95%, FRC_{pleth}=204,10±11,15%, creșterea pronunțată a capacității pulmonare totale TLC=141,15±4,45% și diminuarea pronunțată al transferului gazos prin membrana alveolo-capilară DLCO_c=52,69±3,86% (tabelul 2).

Raportul RV/TLC era +42,77±4,23%. Volumul alveolar (V_A) constituia 74,23±3,78%, raportul DLCO_c/V_A constituia 44,87±2,29%. Datele funcționale pulmonare obținute formează tabloul funcțional tipic al BPOC sever.

Concluzii

Analiza indicilor spirometriei, bodypletismografiei și capacității de difuziune a plămânilor la pacienții cu BPOC, heterozigoți după alela D (ID genotip) a genei enzimei de conversie a angiotenzinei, identifică dereglări pronunțate ale ventilației pulmonare de tip obstructiv, cu hiperinflație pulmonară și reducere pronunțată a transfer-factorului pulmonar. Pacienții purtători de alela D (genotipul ID) a genei enzimei de conversie a angiotenzinei sunt predispuși spre forme moderate sau severe ale bolii, cu dezvoltarea tipului bronșitic sau mixt de BPOC.

Bibliografie

1. *Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD*, report 2013. GOLD Inc., 2013, 98 p.
2. Morris B. J., Zee R. Y. L., Schrader A. P. *Different frequencies of angiotensin-converting enzyme genotypes in older hypertensive individuals*. In: J. Clin. Invest., 1994, v. 94, p. 1085-1089.
3. Morris B. J., Zee R. Y. L., Ying L. H., Griffiths L. R. *Independent marked associations of alleles of the insulin receptor and dipeptidylcarboxypeptidase-1 genes with essential hypertension*. In: Clin. Science, 1993, v. 85, p. 189-195.
4. Rigat B., Hubert C., Alhenc-Gelas F., Cambien F., Corvol P., Soubier E. *An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin-1 converting gene accounting for half the variance of serum enzyme levels*. In: J. Clin. Invest., 1990, v. 86, p. 1343-1346.
5. Rigat B., Hubert C., Corvol P., Soubier E. *PCR detection of the insertion/deletion polymorphism of the human angiotensin converting enzyme gene (DCP1) (dipeptidyl-carboxy-peptidase 1)*. In: Nucleic Acid Res., 1992, v. 20, p. 1433.
6. Гузов И. И. *Новая генетика (геномика) в профилактике осложнений беременности*. <http://www.cironline.ru/articles/162/92376>.
7. Носиков В. В. *Генетика сахарного диабета тина 1*. В: Геномика – медицине. Под ред. академика РАМН В. И. Иванова и академика РАН Л. Л. Киселева. М.: Академкнига, 2005, с. 281-311.

Serghei Pisarenco, dr. hab. șt. med., conf. univ.,
IMSP Institutul de Ftziopneumologie
Chiril Draganiuc
Tel.: 079453273; pisarenco.serghei@gmail.com