

Г.Ю.Бабаджанова

ПОПУЛЯЦИОННО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ПРОГНОЗИРОВАНИЮ РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

НИИ пульмонологии МЗ РФ

Бронхиальная астма (БА) — мультифакториальное заболевание (МФЗ), формируемое совокупностью генетических, средовых и случайных факторов. Предшествующие исследования на семьях больных не подтвердили гипотезу о простом менделевском наследовании БА [5,8]. Возможно, существуют формы БА, развитие которых сопряжено с дефектами конкретных генов. Растущая распространенность БА во всем мире, частота и тяжесть осложнений, а также часто тяжелый характер течения сделали ее очень важной проблемой современной жизни. Поэтому для профилактики этих осложнений важным шагом является выявление групп высокого риска, среди которых наследственность играет важную роль. Немаловажным является также вклад факторов окружающей среды в развитие заболевания, т.к. в благоприятных средовых условиях действие конкретного “гена-виновника” может не проявиться вообще или проявиться в значительно более поздние сроки, что не повлечет за собой развития многих потенциальных осложнений БА.

Ятрогенные нарушения углеводного обмена различной степени тяжести и сахарный диабет (СД) часто наблюдаются при стероидной терапии неэндокринных заболеваний, в том числе и при БА. Они также наблюдаются и при целом ряде нейроэндокринных заболеваний, таких как болезнь Иценко—Кушинга, акромегалия, пролактинома и гипоталамический синдром. Кроме того, нарушения углеводного обмена, требующие медикаментозной коррекции, в том числе и инсулинотерапии, часто сохраняются и после ликвидации основного заболевания. Генез этих нарушений, а также алгоритм диагностики и сахароснижающей терапии до сих пор остаются не до конца разработанными. СД — одно из наиболее часто встречающихся осложнений, возникающих вследствие лечения глюкокортикоидами, именуемый симптоматическим или ятрогенным. Кроме того, классический СД, связанный с абсолютной или относительной инсулиновой недостаточностью — это МФЗ с хорошо изученными генетикой, эпидемиологией и факто-

рами риска, т.е. хорошая модель для отработки подходов к диагностике и лечению ятрогенного СД.

Целью нашей работы явилась разработка популяционно-генетического подхода к прогнозированию развития СД у больных БА, без знания которого невозможно формирование методик индивидуального подхода к диагностике, лечению и генетическому прогнозу любого МФЗ.

Мы провели тщательный анализ родословных больных (генеалогический метод) по специально разработанной анкете для того, чтобы изучить взаимосвязь и взаимовлияние двух этих МФЗ внутри семей. Мы проанализировали корреляционные взаимоотношения БА и СД среди пробандов с этими видами патологии.

На первом этапе нашего исследования мы изучили наличие БА у пациентов с СД [1]. Материалом для нашего анализа служили сведения о 1256 пробандах с СД, выбранных случайно из разных районов г. Москвы. Все пробанды были проанкетированы, неясные случаи уточнялись по телефону. У всех пробандов, наряду с другой патологией, выяснялось наличие или отсутствие заболевания БА (специальный вопрос в анкете). Всего случаев бронхолегочной патологии среди данной популяции — хронический бронхит, пневмонии и т.п. — оказалось 25, что в пересчете на 1000 больных составило 19,9 случая. Что касается непосредственно БА, то было выявлено 9 случаев на всю данную популяцию, что составило 7,2 случая на 1000 больных. Таким образом, сравнив полученные показатели с данными некоторых популяций, мы выяснили, что пробанды-диабетики болеют астмой не реже, чем в общей популяции. Эти данные хорошо согласуются с исследованиями в различных регионах. Так, по данным НИИ экологии и профилактики инфекционных болезней Республики Кыргызстан, этот показатель составил 3,9 случая на 1000 человек населения. По данным медицинского института г. Тюмень (Западная Сибирь), распространенность БА составила от 3 до 6,9 случая, в Красноярске — 7,2 случая на

1000 и т.д. [4]. Для Москвы по различным районам наиболее часто встречающиеся оценки распространенности лежат в пределах 0,3–1,93% [7,9]. По данным литературы, оценки распространенности сильно различаются между разными странами и внутри одной страны: от 0,01 до 7% и даже более значительно [6]. Таким образом, данный показатель среди наших пробандов-диабетиков практически не отличается от известных показателей в общей популяции. Для подобного рода анализа нет необходимости углубляться в изучение и расчет основных эпидемиологических характеристик заболевания — распространенности, заболеваемости и смертности, в соответствии с половозрастной структурой популяции. Достаточно было показать количество случаев на 1000 человек, чтобы убедиться, что, вопреки существующему мнению о том, что диабетики не болеют астмой, а астматики не болеют диабетом, пробанды-диабетики все-таки болеют астмой, причем не реже, чем в общей популяции.

Следующим этапом нашего исследования было анкетирование пробандов-астматиков, их количество составило 2774 больных, состоявших к моменту исследования на диспансерном учете в аллергологическом кабинете 57 ГКБ и в поликлиниках Куйбышевского, Первомайского и Калининского районов г. Москвы. Больные были проанкетированы, все неясные случаи были дополнительно опрошены по телефону. У всех больных, наряду с другой патологией, выяснялось наличие или отсутствие заболеваний СД (специальный вопрос в анкете), наличие случаев повышенных сахаров в моче и крови, ожирение, такие симптомы, как жажда, сухость во рту, полиурия, полидипсия, т.е. симптомы нарушенного углеводного обмена. Случаи, вызывающие сомнения, обследовались клинически: исследовались уровни глюкозы натощак, гликолизированный гемоглобин, а при необходимости проводился тест толерантности к глюкозе или нагрузочный тест с завтраком, что подтверждало или исключало наличие СД у данного пробанда.

На основании анализа данных анкет было выявлено всего 134 случая нарушения углеводного обмена, что в пересчете на 1000 составило 48,3 случая. В отношении явного СД были получены следующие данные: 33 случая среди всех больных, что составило 11,9 случая на 1000 больных. Необходимо отметить, что среди всех больных БА встретился только СД II типа, т.е. инсулиннезависимый сахарный диабет — ИНСД. Причем это касается как пробандов, у которых СД был диагностирован до возникновения БА, так и тех больных, которые страдали БА и получали стероидную терапию. Мы не стали рассчитывать эти показатели в зависимости от того типа диабета, который мы определяли у больного — ятрогенный или классический СД, т.к., по данным наших анкет, отягощенность в семьях по ИНСД практически не отличалась у пробандов с обеими формами диабета. То есть, у пробандов-астматиков с классическим СД, возникшим до начала БА, в семье встречались повтор-

ные случаи диабета практически с той же частотой, что и у пробандов-астматиков с ятрогенным СД, которые были отягощены в семье классическим СД. Сравнив полученные данные с последними популяционными данными по Москве [3], в соответствии с которыми распространенность ИНСД составила 12,8 случая на 1000 человек, а нарушения углеводного обмена в 3,8 раза выше этого показателя, мы убедились в том, что пробанды-астматики страдают диабетом практически с той же частотой, что и в общей популяции.

На основании изучения большой группы пробандов мы пришли к следующим заключениям:

- больные БА с классическим СД, возникшим до ее начала, и больные БА, имеющие ятрогенный СД, возникший в результате стероидной терапии, имеют практически одинаковую отягощенность в семьях по ИНСД у родственников I и II степеней родства;
- у больных БА с ятрогенным СД, возникшим в результате стероидной терапии, не отягощенных классическим СД в семьях, как правило, у родственников I и II степеней родства встречаются такие заболевания, как гипертоническая болезнь, ожирение, т.е. классические симптомы метаболического синдрома — предшественника ИНСД.

Эти заключения позволяют предположить, что наибольшая вероятность развития ятрогенного СД имеется именно у тех больных БА, у которых отмечаются либо повторные случаи СД, либо метаболический синдром в семьях, т.е. разрешающим фактором развития углеводных нарушений у больных БА, получающих стероидную терапию, является все-таки генетическая отягощенность в семьях. Таким образом, нами установлена положительная корреляция между отягощенностью по СД в семье и развитием углеводных нарушений и диабета у больных БА.

Что же касается вопроса о корреляционных взаимоотношениях между БА и СД, то полученные нами на основании изучения группы пробандов с БА и СД (всего 4030 человек) данные позволяют прийти к выводу о том, что не существует отрицательной корреляции между этими двумя МФЗ, как считалось многие годы. Возникает вопрос: с чем это связано? С ухудшающейся ли экологической ситуацией во всем мире (аллергизация населения), с увеличением ли частоты применения стероидных препаратов в терапии БА, с какими-либо конституциональными предпосылками у данных больных или наличием общих генов, ответственных за развитие данных заболеваний? Ответ на эти вопросы изучается в наших дальнейших исследованиях.

Однако знание популяционных и эпидемиологических данных также очень важно для понимания и правильной оценки диагностики этой патологии. Ведь за последние годы усовершенствованы многие методики исследования, улучшились процедуры регистрации больных (разработаны и используются специальные стандартизованные анкеты и опросники), наконец, имеет значение и повышение уровня осве-

домленности больных о заболевании и самоконтроль.

В связи с тем, что БА характеризуется многообразием клинических вариантов, изучение наследования которых часто затруднительно, необходимы крупные популяционные исследования, основанные как на новых клинических, так и на точных генетико-статистических подходах. Для сложно наследующихся заболеваний с варьирующим возрастом начала, каким является БА, генетико-эпидемиологический подход с использованием показателей накопленной заболеваемости остается единственным, позволяющим оценить действительную роль наследственных факторов в их развитии.

Кроме того, без знания эпидемиологических данных по отдельным формам болезни в популяции невозможно решить вопрос о генетической гетерогенности заболевания [2].

К тому же для получения достоверных и точных данных необходимы строгий учет больных в поликлиниках, исключение гипердиагностики и увеличение выборки исследования. Ведь чем больше размер популяции, охваченной обследованием, тем более достоверные результаты получают исследователи.

На основе эпидемиологических данных и семейного материала (если проводить семейные исследования) можно проанализировать ассоциации БА с целым рядом заболеваний, выяснить вопросы генетической корреляции БА с другими МФЗ, вычислить показатели повторного риска развития БА с учетом семейного анамнеза. А решение вопроса корреляционных взаимоотношений между такими двумя МФЗ,

как БА и СД, позволяет нам установить наличие или отсутствие каких-либо генетических предпосылок для прогноза развития осложнений терапии БА, таких как нарушение углеводного обмена и ятрогенный (медикаментозный) СД.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бабаджанова Г.Ю.* Генетические подходы в трактовке сахарного диабета у больных бронхиальной астмой // Пульмонология. — 1991. — № 3. — С.19–21.
2. *Гинтер Е.Г.* Генетико-эпидемиологический подход к решению проблем клинической генетики // Вестн. АМН СССР. — 1982. — № 6. — С.13–17.
3. *Дедов И.И., Сунцов Ю.И., Кудрякова С.В., Рыжкова С.Г.* Национальный регистр сахарного диабета: распространенность инсулинонезависимого сахарного диабета и его осложнений (сообщение 1) // Пробл. эндокринологии. — 1996. — № 4. — С.3–9.
4. Материалы 2 Всесоюзного конгресса по болезням органов дыхания. — Челябинск, 1991.
5. *Сафронова О.Н.* Клинико-генетический анализ семейных форм бронхиальной астмы у детей // Материалы научной конф. по клинической генетике. — М., 1971. — С.119–120.
6. *Смирнова Г.И., Смирнов И.Е.* Влияние экологических факторов на формирование респираторных заболеваний и аллергодерматозов у детей. — М.: Союзмединформ, 1991. — С.11–14.
7. *Украинцева С.В., Сергеев А.С.* Популяционный риск возникновения бронхиальной астмы в Москве // Генетика. — 1995. — Т.31, № 2. — С.264–267.
8. *Федосеев Г.Б., Хлопотова Г.П.* Бронхиальная астма. — Л., 1988. — С.9,18.
9. *Фогель Ф., Мотульски А.* Генетика человека. — М., 1989. — С.258–260, 297–299.
10. *Чучалин А.Г.* Бронхиальная астма. — М., 1997. — С.4,419.

Поступила 28.05.99

© РОМАНОВА Л.К., 2000

УДК 616.248-018.74.001.8

Л.К. Романова

БИОЛОГИЯ ИЗОЛИРОВАННЫХ ИЗ ЛЕГКИХ И КУЛЬТИВИРУЕМЫХ IN VITRO АЛЬВЕОЛОЦИТОВ 2-ГО ТИПА

НИИ морфологии человека РАМН, Москва.

I. Методы получения и идентификации изолированных альвеолоцитов второго типа

Газообмен — основная функция легких. Вместе с тем в настоящее время уже известны многие негазообменные функции этого органа. Легкие активно участвуют в метаболизме липидов, циркулирующих в малом круге кровообращения вазоактивных веществ (катехоламины, брадикинин, простагландины) [7]. Наряду с этим огромная эпителиальная поверхность легких служит барьером, отделяющим внеш-

нюю среду от внутренней среды организма. Во внутренней среде легких происходит инактивация и удаление вдыхаемых частиц различной природы (пыль, микроорганизмы), таким образом выполняется очистительная функция органов дыхания. Для всех функциональных отделений легких большое самостоятельное значение имеет состояние их сурфактантной системы, которая ответственна за поддержание стабильности респираторного отдела легкого (bronхиолы, альвеолярные ходы, альвеолы) [2,5,6].