



А.Е. Дорофеев¹, Й. Хоростовська-Винімко², А.Б. Чуков³,
В.С. Хорунжа¹, Т.А. Пархоменко¹, Л.В. Хорунжа¹

Тяжкість перебігу хронічних обструктивних захворювань легень у пацієнтів Донецького регіону залежно від генотипічних та фенотипічних чинників ризику

¹Донецький національний медичний університет імені Максима Горького

²Національний інститут туберкульозу та хвороб легень (м. Варшава, Польща)

³ДЗ «Дорожня клінічна лікарня станції Донецьк
ДП «Донецька залізниця», м. Донецьк

Мета дослідження — вивчити розподіл пацієнтів з ХОЗЛ на групи ризику (А, В, С, D) залежно від генетичних і фенотипічних факторів.

Матеріали та методи. У 59 хворих на ХОЗЛ оцінювалися тяжкість бронхообструкції; тяжкість задишки (mMRC); вплив ХОЗЛ на самопочуття і повсякденне життя (САТ); кількість загострень за останній рік; стаж куріння, визначався сироватковий рівень альфа-1-антитрипсину (ААТ) і генотипування S-і Z-дефіцитних алелів ААТ.

Результати та обговорення. Пацієнти були розподілені по стадіях і групам ХОЗЛ. Продемонстрована залежність тяжкості перебігу від генотипу ААТ, сироваткової концентрації ААТ і стажу паління. Проведено паралелі в оцінці тяжкості перебігу за стадіями ХОЗЛ і за групами ризику прогнозу загострень.

Висновки. Розподіл пацієнтів ХОЗЛ на клінічні групи дозволяє більш достовірно оцінити тяжкість перебігу та прогноз захворювання. Зниження продукції ААТ, обумовлене як генетичною схильністю, так і курінням, спостерігалось у пацієнтів з вищим ризиком загострень ХОЗЛ.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, альфа-1-антитрипсин, генотип, куріння.

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) нині належить до найпоширеніших хвороб. Захворюваність і смертність від ХОЗЛ продовжують зростати. За результатами досліджень, проведених у Європейських країнах, у першій декаді нинішнього тисячоліття поширеність ХОЗЛ наближається до 80–100 на 1000 осіб [4]. Найбільший метааналіз, який оцінює поширеність ХОЗЛ у країнах Європи, показав, що на цю недугу страждають більш ніж 44 млн осіб, тобто близько 7,4 % усього населення Європи. При цьому серед міських жителів її поширеність становить 10,2 %, серед курців ХОЗЛ зустрічається у 15,4 %, серед колишніх курців — у 10,7 %, серед осіб, що ніколи не курили, — у 4,3 % [3, 6, 8]. Згідно з прогнозом, до 2020 р. захворюваність на ХОЗЛ посідає п'яте місце у світі за поширеністю і п'яте місце — за соціально-економічними збитками (за композитним показ-

ником DALY — Disability-Adjusted Life Years — тривалість непрацездатності) серед усіх захворювань у світі після ішемічної хвороби серця, депресії, наслідків дорожньо-транспортних пригод та цереброваскулярних захворювань [6, 9]. В Україні поширеність ХОЗЛ становить 236,1 особи на 10 000 населення, захворюваність — 20,08 на 10 000 осіб, смертність — 38,04 на 100 000 осіб (тимчасом як у країнах СНД в цілому цей показник складає 31,9 осіб на 100 000) [1, 4]. В екологічно несприятливому Донецькому регіоні, за даними на 2010 р., поширеність ХОЗЛ склала 268,6 на 10 000 осіб [2].

За прогнозами, до 2020 р. у структурі смертності ХОЗЛ посяде четверте місце у світі. У «Європейській білій книзі легенів» (2003) Україна представлена як одна з країн із найвищим рівнем смертності від ХОЗЛ серед чоловіків. За 20 років приріст захворюваності склав 41,5 %, смертності — 32,9 % [3, 13].

Ці невтішні факти визначають пильну увагу дослідників усього світу до проблеми профілактики ХОЗЛ, встановлення значущості різних факторів розвитку та наслідків цього захворювання.

Один з основних чинників ризику розвитку ХОЗЛ — вдихання сигаретного диму. Сьогодні

Стаття надійшла до редакції 22 квітня 2013 р.

Хорунжа Віра Степанівна, асистент кафедри внутрішньої медицини № 2

83001, м. Донецьк, вул. Артема, 79/3

E-mail: khorunjayal@mail.ru

на планеті мешкає більше 1 млрд курців. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), щорічно від хвороб, пов'язаних із курінням, помирає 5 млн осіб. До 2020 р. цей показник зросте до 10 млн [15]. Тютюновий дим складається із 6000 різних хімічних речовин, 30 з яких належать до натуральних отрут: нікотин, миш'як, чадний газ, бензпірен, полоній та ін. Регулярний вплив токсичних продуктів на слизову оболонку дихальних шляхів призводить до подразнення й формування хронічного запального процесу. Крім цього, вони порушують мукоциліарний кліренс, ушкоджують еластичні й колагенові волокна, провокують неадекватну активацію альвеолярних макрофагів і нейтрофілів, підвищують рівень металопротеїназ, нейтрофільної еластази, знижуючи тим самим активність інгібіторів протеїназ, призводять до зниження антиоксидантного захисту легень [12].

Водночас цікавий той факт, що, хоча куріння вважається основним чинником розвитку ХОЗЛ, невідомо, чому ця патологія розвивається в меншості курців — асимптомна бронхообструкція виявляється приблизно у третини осіб, а клінічні вияви ХОЗЛ та різного ступеня тяжкості легеневої недостатності розвиваються у 15 % — залежно від кількості пачко-років [16]. Серед осіб, котрі ніколи не зловживали курінням, розвиток ХОЗЛ спостерігається в 4 % випадків [6].

У цьому зв'язку дослідники продовжують пошук чинників, що сприяють виникненню і прогресуванню захворювання. Останніми роками активно обговорюється проблема генетичної схильності до розвитку ХОЗЛ. Сучасні дані про патогенетичні механізми ХОЗЛ дали підставу розглядати як внутрішні фактори ризику розвитку ХОЗЛ поліморфізми генів, що кодують компоненти системи протеолізу та антипротеолізу, клітинні медіатори запалення та апоптозу, ферменти біотрансформації ксенобіотиків й антиоксидантного захисту, сурфактантні білки тощо. Нині однозначна думка про значення в генетичній схильності до ХОЗЛ склалася лише щодо поліморфізму гена альфа-1-антитрипсину (ААТ) [16]. Основні роботи з аналізу генів-кандидатів ХОЗЛ проведені за кордоном, в Україні подібні дослідження поки не набули розвитку.

За даними ВООЗ, у 1–3 % усіх випадків ХОЗЛ виникненню хвороби сприяє генетично зумовлений дефіцит ААТ [9, 16]. Враховуючи високу захворюваність на ХОЗЛ у всьому світі, поширеність дефіциту ААТ серед загальної популяції також досить висока. Дефіцит ААТ виявляється в 1 з 2000–6000 індивідуумів [7, 17]. Встановлено,

що приблизно 100 000 осіб мають тяжкий дефіцит ААТ, а близько 25 млн — носії дефіцитного гена [17]. На сьогодні немає чітких епідеміологічних даних щодо поширеності дефіциту ААТ як серед жителів України в цілому, так і серед осіб, котрі страждають на ХОЗЛ, тому що жодного великомасштабного скринінгу в нашій країні поки що не проводилося. Впровадження молекулярно-генетичних досліджень у клінічну практику дасть можливість виявляти групи ризику розвитку та несприятливого перебігу ХОЗЛ. Це дозволить оптимізувати профілактику, а в подальшому, можливо, і терапію цього захворювання.

Мета роботи — вивчити розподіл пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень на групи ризику (А, В, С, D) залежно від генетичних (генотипу альфа-1-антитрипсину) і фенотипічних чинників впливу (фактор куріння).

Матеріали та методи

Обстежено 59 пацієнтів ревматологічного, гастроентерологічного, кардіологічного відділень Дорожньої клінічної лікарні станції Донецьк. Набір хворих здійснювався з 2009 по 2011 рр. Вік обстежених коливався від 26 до 89 років (у середньому $(53,7 \pm 2,1)$ року). Чоловіки переважали у всіх вікових категоріях, склавши 67,8 % усіх обстежених (40 чоловіків, 19 жінок, співвідношення чоловіків і жінок — 2,1 : 1). У дослідження залучали хворих, які звернулися в стаціонар у період загострення й отримали діагноз ХОЗЛ. Діагноз ХОЗЛ встановлювали на підставі критеріїв діагностики «Key indicators for considering a diagnosis of COPD» [8, 9]. Вагітність, лактація, клінічно значущі відхилення лабораторних показників, що вимагають додаткового обстеження та інтерпретації даних, гострі стани, наявність яких могла суттєво вплинути на результати дослідження, слугували критеріями вилучення зі спостереження.

Стадії ХОЗЛ визначали відповідно до загальноприйнятих критеріїв (GOLD перегляду 2010р.): у пацієнтів зі співвідношенням $\text{ОФВ}_1 / \text{ЖЕЛ} < 70 \%$, I стадію ХОЗЛ діагностували при рівні $\text{ОФВ}_1 \geq 80 \%$ належного, II стадія — $50 \% \leq \text{ОФВ}_1 < 80 \%$ належного, III стадія — $30 \% \leq \text{ОФВ}_1 < 50 \%$ належного, IV стадія — $\text{ОФВ}_1 < 30 \%$ належного або $\text{ОФВ}_1 < 50 \%$ належного в поєднанні із хронічною дихальною недостатністю [8].

Клінічні групи ризику виникнення загострень і прогресування захворювання (А, В, С, D) виставлялися згідно з GOLD перегляду 2012 р. [2, 9]. Із цією метою враховували тяжкість обмеження пові-

тряного потоку при ХОЗЛ на основі постбронходилатаційного ОФВ₁ (GOLD 1, GOLD 2, GOLD 3, GOLD 4); тяжкість задишки згідно з модифікованою шкалою задишки (Medical Research Council Dyspnea Scale — mMRC) [5]; вплив ХОЗЛ на самопочуття й повсякденне життя хворого оцінювали згідно з опитувальником CAT (COPD Assessment Test) [3], а також враховували кількість загострень за попередні 12 міс, що обчислюються в параметрах 0, 1 \geq 2 [2, 9].

Група А визначалася як низький ризик у пацієнтів з малою кількістю симптомів (mMRC 0—1 або CAT < 10), зі ступенем тяжкості бронхообструкції GOLD 1 або GOLD 2; із 0—1 загострень за попередній рік. У групу В (низький ризик) ввійшли пацієнти, що мають також ступінь тяжкості бронхообструкції GOLD 1 або GOLD 2 і 0—1 загострень за попередній рік, однак демонстрували «багато симптомів» (mMRC \geq 2 або CAT > 10). Група С — високий ризик — встановлювалася за малої кількості симптомів (mMRC 0—1 або CAT < 10), але зі ступенем тяжкості бронхообструкції GOLD 3 чи GOLD 4 і \geq 2 загострень за попередній рік. Група D — високого ризику — на тлі важкого ступеня бронхообструкції GOLD 3 або GOLD 4 і наявності \geq 2 загострень за попередній рік, демонструвала «багато симптомів» (mMRC \geq 2 або CAT > 10) [2, 9].

Усі пацієнти заповнювали спеціально розроблену карту хворого, де оцінювалися динаміка клінічних симптомів ХОЗЛ (задишка, хронічний кашель, хронічне виділення мокротиння, відчуття стискання в грудній клітці, зниження працездатності), обов'язковим було з'ясування частоти загострень. Детально досліджували статус куріння (пацієнтів поділили на 3 групи — курці, некурці, курці в минулому; обов'язковим був розрахунок індексу пачко-років), а також наявність професійної шкідливості (із зазначенням тривалості підземного стажу, якщо такий був).

Спірометрію здійснювали за допомогою багатофункціонального спірометра Spirolab при надходженні і при виписці хворого. Враховували рівень постбронходилатаційного ОФВ₁ перед випискою. Як бронходилататор використовували комбінований препарат, що складається з β_2 -агоніста фенотеролу гідроброміду швидкої дії в дозі 500 мкг та іпратропіуму броміду в дозі 250 мкг, проба з яким оцінювалася через 15—20 хв після виконання інгаляції. Сироватковий рівень ААТ визначали шляхом імуноферментного аналізу за допомогою панелі Immunokit. У всіх хворих проводилось генотипування S- і Z-дефіцитних алелей методом полімеразної лан-

цюгової реакції з висушених зразків крові в Національному інституті туберкульозу та хвороб легень (Варшава, Польща). Вироблялися ФЕГДС, УЗД ОЧП та нирок, копрограма, рентгенографія ОГК за показаннями, а також обов'язкові загальноклінічні аналізи.

Статистичну обробку результатів здійснювали з використанням методів інтегрованої системи статистичної обробки стандартного пакета Microsoft Excel для вірогідності 95 % і 99 %. Для протяжних змінних обчислювали середні величини, їх стандартні відхилення й помилки ($M \pm m$).

Результати та обговорення

Розподіл хворих за тяжкістю перебігу захворювання (стадії і групи ХОЗЛ) продемонстровано в таблиці.

Із 59 обстежених пацієнтів 37 осіб виявилися курцями (62,71 %). Усі хворі розподілилися за чотирма стадіями ХОЗЛ. Пацієнтів із I стадією ХОЗЛ було 12 (20,34 %), із II стадією — 26 (44,07 %), із III — 17 (28,81 %) і з IV — 4 (6,78 %). Тяжкість перебігу залежала від тривалості захворювання. Усі хворі із IV стадією ХОЗЛ виявилися курцями (100 %). Серед хворих із III стадією із 17 осіб курцями були 15 (88,24 %). Серед осіб із I і II стадіями ХОЗЛ співвідношення курців і некурців склало відповідно 33,33 до 53,85 %.

Залежність перебігу ХОЗЛ від фактора куріння підтверджується в багатьох дослідженнях. Тяжкість тютюнозалежності прямо пропорційна ризику виникнення ХОЗЛ та тяжкості її перебігу [8, 10, 12]. Крім вмісту шкідливих речовин і газів, тютюновий дим володіє потужними прооксидантними властивостями, порушуючи регуляцію перекисного окиснення ліпідів та ліпідний обмін [15]. Оксидантний стрес стимулює утворення низки протеолітичних ферментів, таких як матриксні металопротеїнази, хімазихемотрипсиноподобні серинові протеїнази, катепсин G. Крім ушкоджувальної дії на ендотеліюцити судин малого кола кровообігу й інтерстицій легеневої тканини, протеолітичні ферменти стимулюють утворення ангіотензину II або підвищують чутливість судин до нього [12, 15]. Функції зовнішнього дихання курців погіршуються з більшою швидкістю порівняно з некурцями [10, 12]. Один з механізмів впливу куріння на перебіг ХОЗЛ — втрата природних захисних властивостей легень. До таких чинників належить ААТ. Порушення його продукції може бути як зумовленим успадкуванням «дефіцитних» генів, так і набути (зумовленим чинниками зовнішнього середовища).

Залежно від концентрації ААТ в сироватці всі хворі були розділені на 3 групи. Перша

Таблиця

Розподіл хворих ХОЗЛ за групами (А, В, С, D) та стадіями (I, II, III, IV) залежно від рівня ААТ і статусу куріння

Концентрація ААТ	Медіана ОФВ1	Статус куріння	Стадія ХОЗЛ, групи ризику														
			I стадія; n = 12 (20,3 %)				II стадія; n = 26 (44,1 %)				III стадія; n = 17 (28,8 %)				IV стадія; n = 4 (6,8 %)		
			А	В	С	D	А	В	С	D	А	В	С	D	С	D	
< 100 мг/дл n = 4 (6,8 %)	57,25 % ± 20,2 %	Курці Некурці	—	1 (1,7 %) PiMM	—	—	—	—	—	—	—	—	1 (1,7 %) PiMZ	2 (3,4 %) PiMM	—	—	
100 — 120 мг/дл n = 7 (11,8 %)	60,57 % ± 8,4 %	Курці Некурці	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	4 (6,8 %) PiMM	2 (3,4 %) PiMM	—	—
> 120 мг/дл n = 48 (81,4 %)	59,18 % ± 19,5 %	Курці Некурці	2 (3,4 %) PiMM	1 (1,7 %) PiMM	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
			4 (6,8 %) PiMM	3 (5,1 %) PiMM	1 (1,7 %) PiMM	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		Разом	6	5	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
						24	2	11	6	—	—	—	—	—	—	—	—

група — з низьким рівнем ААТ (менше 100 мг/дл), у другу групу зарахували хворих із суміжними значеннями ААТ (100 — 120 мг/дл), третю групу склали особи з нормальним рівнем цього ферменту (120 — 200 мг/дл). До першої групи за рівнями ААТ увійшли четверо хворих на ХОЗЛ (6,78 %), медіана ОФВ1 склала 57,25 % ± 20,2 %, 3 з них успадковували PiMM генотип, одна людина — PiMZ. Другу групу склали 7 пацієнтів (11,86 %), медіана ОФВ1 склала 60,57 % ± 8,4 %, в усіх був виявлений генотип PiMM. У групу з нормальним рівнем ААТ увійшло 48 хворих (81,36 %), медіана ОФВ1 склала 59,18 % ± 19,5 %, в 1 пацієнта виявлений генотип PiMZ, у решти — генотип PiMM.

Серед пацієнтів 3-ї групи (нормальний рівень ААТ) кількість курців та некурців розподілилася у відсотковому співвідношенні 58,33 до 41,67 %. У 2-й групі (суміжні значення ААТ) теж превалювали курці — 71,43 і 28,57 % відповідно. У 1-й групі (низький рівень ААТ) усі пацієнти виявилися курцями (100 %). Таким чином, куріння може розглядатися як чинник ризику, який гальмує генетично нормальну продукцію ААТ. Наші дані збігаються з міжнародними [4, 6, 9, 12].

У курців із дефіцитом ААТ, що мешкають в екологічно несприятливому Донецькому регіоні, активність протеолітичних ферментів може бути значно вищою від норми, а знижена антипротеазна активність не в змозі захистити легеневу тканину від ранньої деструкції.

У колишніх регламентаційних документах максимальна тяжкість перебігу визначалася стадією ХОЗЛ [8]. Остання редакція GOLD [9] вимагає розподілу пацієнтів з ХОЗЛ по підгрупах (А, В, С, D), які більш точно і всебічно відображають тяжкість перебігу та ризику, пов'язані з майбутнім загостренням ХОЗЛ і його прогресуванням.

Співвідношення стадій (I, II, III, IV) ХОЗЛ (GOLD 2010) і груп (А, В, С, D) ХОЗЛ (GOLD 2012) представлено на рисунку.

Зі співвідношення кривих (рисунок) видно, що ступінь втрати ОФВ1 (стадії ХОЗЛ) не повною мірою відображають сумарний ризик розвитку ускладнень і прогресування хвороби. Так, стадіям за стадіями більшість пацієнтів (26 осіб) мали II стадію захворювання. Група В (29 осіб) зроста порівняно з кількістю хворих II стадії за рахунок переходу хворих з групи А в групу В (унаслідок наявності в них задишки, яка змушує цих пацієнтів йти повільніше за людей такого ж віку; хронічного кашлю; хронічного виділення харкотиння; відчуття стиснення в грудній клітці; зниження працездатності, що розцінювалося як «багато симптомів» — mMRC = 2 і CAT ≥ 10). Серед

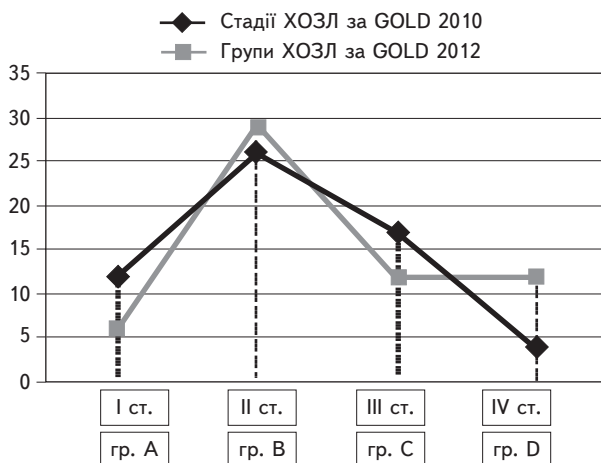


Рисунок. Співвідношення стадій (I, II, III, IV) ХОЗЛ (GOLD 2010) та груп (A, B, C, D) ХОЗЛ (GOLD 2012)

пацієнтів I стадії ХОЗЛ (ОФВ1 \geq 80 %) 5 осіб мали «багато симптомів» за шкалами mMRC і CAT (група В). Докладніший сучасний аналіз з урахуванням шкал mMRC, CAT та кількості загострень упродовж року виявив, що з усіх пацієнтів із II стадією ХОЗЛ ($50\% \leq$ ОФВ1 $<$ 80 % належних величин) двоє опинилися в групі D (mMRC = 3, CAT \geq 10, 2 і більше загострень ХОЗЛ в анамнезі), яка є групою найвищого ризику. Обидва пацієнти мали тривалий стаж куріння, крім того, у них був виявлений генотип PiMZ. Частина пацієнтів (6 осіб) з $30\% \leq$ ОФВ1 $<$ 50 %, що відповідає III стадії ХОЗЛ, також були зараховані до групи D за наявністю задишки, що змушує їх зупинятися приблизно кожні 100 м, а в деяких задишка виникала навіть при самообслуговуванні; хронічного кашлю; хронічного виділення харкотиння; відчуття стиснення в грудній клітці; зниження працездатності, що розцінювалося як «багато симптомів» (mMRC \geq 3, CAT \geq 10, 2 і більше загострень ХОЗЛ в анамнезі). Таким чином, сумарна кіль-

кість пацієнтів, зарахованих до групи D (12 осіб), збільшилася порівняно з кількістю хворих, віднесених до IV стадії (4 осіб).

Крім того, навіть серед пацієнтів I стадії було виявлено одного хворого, який потрапив до групи С, тому що в нього спостерігалися часті (більше двох за останні 12 міс) загострення ХОЗЛ.

Висновки

1. Розподіл пацієнтів із ХОЗЛ за стадіями: I стадія — 20,34 %, II стадія — 44,07 %, III стадія — 28,81 %, IV стадія — 6,78 %.

2. Розподіл пацієнтів із ХОЗЛ по групах: група А — 10,17 %, група В — 49,15 %, група С — 20,34 %, група D — 20,34 %.

3. Кількість курців серед хворих на ХОЗЛ — 62,71 %.

4. Поширеність курців наростала пропорційно тяжкості перебігу ХОЗЛ із 33,33 % (серед пацієнтів із I стадією захворювання), 53,85 % (II стадія ХОЗЛ), 88,24 % (III стадія ХОЗЛ) до 100 % (IV стадія ХОЗЛ).

5. Усі хворі із IV стадією ХОЗЛ виявилися курцями.

6. Генотипування ААТ показало, що більшість обстежених пацієнтів виявилися гомозиготними за М-алелем (96,61 %), у двох виявлено генотип PiMZ (3,39 %).

7. Обидва пацієнти з генотипом PiMZ належали до групи D з максимально важким прогнозом.

8. У групі з низьким рівнем ААТ усі пацієнти виявилися курцями, що дозволяє розглядати куріння як чинник ризику, який гальмує продукцію ААТ.

9. Група хворих на ХОЗЛ, оцінена за критеріями прогнозу GOLD 2012, з максимально важким прогнозом (група D) виявилася більшою (12 осіб) порівняно з найбільш тяжкою групою відповідно до критеріїв GOLD 2010, до якої входили пацієнти з IV стадією ХОЗЛ (4 особи).

Література

1. Мостовой Ю.М., Жемчук А.В. ХОЗЛ: приглашение к дискуссии // Здоров'я України. — 2008. — № 16/1. — С. 5—6.
2. Пархоменко Т.А., Хорунжа В.С., Грушко І.В., Супрун Н.В. Складний діагноз хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) у світлі нових міжнародних рекомендацій // Медицина транспорту України. — 2012. — № 4 (44). — С. 89—95.
3. Фещенко Ю.И. Хроническое обструктивное заболевание легких — актуальная медико-социальная проблема // Український пульмонологічний журнал. — 2011. — № 2 (72). — С. 6.
4. Шмелев Е.И. Свежий взгляд на ХОБЛ // Пульмонология и аллергология. — 2011. — № 4 (43). — С. 51—54.
5. Bestall J.C., Paul E.A., Garrod R. et al. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease // Thorax. — 1999. — Vol. 54. — P. 581—586.
6. Buist A.S., McBurnie M.A., Vollmer W.M. et al. International variation in the prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study // Lancet. — 2007. — Vol. 370. — P. 741—750.
7. Dodd J.W., Hogg L., Nolan J. et al. The COPD

- assessment test (CAT): response to pulmonary rehabilitation. A multicentre, prospective study // *Thorax*. — 2011. — Vol. 66. — P. 425–429.
8. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (Updated 2010) // *Medical Communications Resources*, 2012. — Access mode: <http://www.goldcopd.org>
 9. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (Updated 2012) // *Medical Communications Resources*, 2012. — Access mode: <http://www.goldcopd.org>
 10. Hole D.J., Watt G.C., Davey-Smith G. et al. Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study // *B.M.J.* — 1996. — Vol. 313. — P. 711–715.
 11. Jones P.W., Harding G., Berry P. et al. Development and first validation of the COPD Assessment Test // *Eur. Respir. J.* — 2009. — Vol. 34. — P. 648–654.
 12. Lederer D.J., Enright P.L., Kawut S.M. et al. Cigarette smoking is associated with subclinical parenchymal lung disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) — lung study // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2009. — Vol. 180 — P. 407–414.
 13. Mathers C.D., Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030 // *Plos. Med.* — 2006. — Vol. 3. — P. 442.
 14. Nishimura K., Izumi T., Tsukino M. et al. Dyspnea is a better with of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD // *Chest*. — 2002. — Vol. 121. — P. 1434–1440.
 15. Smoking and health: a report of the Advisory Committee to the Surgeon General of the Public Health Service. — Washington, DC: Public Health Service, 1964 (PHS publication no. 1103).
 16. Stoller J.K., Aboussouan L.S. A Review of α 1-Antitrypsin Deficiency // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2012. — Vol. 185, N 3. — P. 246–259.
 17. Vidal R., Blanco I., Casas F. et al. Guidelines for the diagnosis and management of Alpha1-Antitrypsin deficiency // *Arch. Bronconeumol.* — 2006. — Vol. 42, N 12. — P. 645–659.

*А.Э. Дорофеев¹, Й. Хоростовска-Вынимко², А.Б. Чуков³, В.С. Хорунжая¹,
Т.А. Пархоменко¹, Л.В. Хорунжая¹*

Тяжесть течения хронической обструктивной болезни легких у пациентов Донецкого региона в зависимости от генотипических и фенотипических факторов риска

¹ Донецкий национальный медицинский университет имени Максима Горького

² Национальный институт туберкулеза и болезней легких (г. Варшава, Польша)

³ ГУ «Дорожная клиническая больница станции Донецк ГП «Донецкая железная дорога», г. Донецк

Цель исследования — изучить распределение пациентов с ХОЗЛ на группы риска (А, В, С, D) в зависимости от генетических и фенотипических факторов.

Материалы и методы. У 59 пациентов с ХОЗЛ оценивались тяжесть бронхообструкции; тяжесть одышки (mMRC); влияние ХОЗЛ на самочувствие и повседневную жизнь (CAT); количество обострений за последний год; стаж курения, определялся сывороточный уровень альфа-1-антитрипсина (ААТ) и генотипирование S- и Z-дефицитных аллелей ААТ.

Результаты и обсуждение. Пациенты были распределены по стадиям и группам ХОЗЛ. Продемонстрирована зависимость тяжести течения от генотипа (ААТ), сывороточной концентрации ААТ и стажа курения. Проведены параллели в оценке тяжести течения по стадиям ХОЗЛ и по группам риска прогноза обострений.

Выводы. Распределение пациентов с ХОЗЛ на клинические группы позволяет более достоверно оценить тяжесть течения и прогноз заболевания. Снижение продукции ААТ, обусловленное как генетической предрасположенностью, так и курением, наблюдалось у пациентов с более высоким риском обострений ХОЗЛ.

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание легких, альфа-1-антитрипсин, генотип, курение.

*A.E. Dorofeyev¹, J. Chorostowska-Wynimko², A.B. Chukov³, V.S. Khorunzhaya¹,
T.A. Parchomenko¹, L.V. Khorunzhaya¹*

Severity of COPD course in patients from Donetsk region depending on the genotypic and phenotypic risk factors

¹ Donetsk National Medical University named after Maxim Gorkii, Ukraine

² National Institute of Tuberculosis and Pulmonary Diseases (Warsaw, Poland)

³ SI «Railroad Clinical Hospital of Donetsk Station SE «Donetsk Railroad», Donetsk, Ukraine

Objectives — to study the distribution of COPD patients into the risk groups (A, B, C, D), depending on the genetic and phenotypic factors.

Materials and methods. The investigation involved 59 patients with COPD, for whom the assessment of the following parameters has been performed: the severity of bronchial obstruction, the severity of dyspnea (mMRC); an impact of COPD on health and everyday life (CAT), the number of exacerbations in the past year, smoking history, serum levels of alpha-1-antitrypsin (AAT) was defined and genotyping of S- and Z-deficiency alleles of AAT.

Results and discussion. Patients were divided into groups and stages of COPD. The relation between severity of COPD and alpha-1-antitrypsin (AAT) genotype, serum concentration of AAT and smoking was demonstrated. An analogy between assessments of COPD severity by division patients into 4 stages (I, II, III, IV) and by risk groups (A, B, C or D) of exacerbations and prognosis was drawn.

Conclusions. The distribution of COPD patients in the clinical groups permits to provide more reliable assessment of the severity and prognosis of the disease. The reduced AAT production stipulated by both genetic predisposition and smoking, was observed in patients with a higher risk of exacerbations of COPD.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, alfa-1-antitrypsin, genotype, smoking.