

**Т.О. Перцева,
К.Ю. Гашинова,
Ю.І. Віклієнко**

РІВЕНЬ α 1-АНТИТРИПСИНУ (ААТ) У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ (ХОЗЛ)

Дніпропетровська державна медична академія
кафедра факультетської терапії та ендокринології
(зав. – член-кор. НАМН України, д. мед. н., проф. Т.О. Перцева)

Ключові слова: хронічне
обструктивне захворювання
легень, α 1-антитрипсин,
тютюнопаління

Key words: chronic obstructive
pulmonary diseases, α 1-antitrypsin,
smoking

Резюме. ХОЗЛ входить в групу найбільш значимих хронічних патологічних состояний як по розповсюдженості, так і по наслідкам для общества. В патогенезі ХОЗЛ значительную роль играє протеазно-антипротеазний дисбаланс. ААТ являється одним из найбільш важних сывороточних інгібіторів протеаз. В роботі изучался уровень ААТ у больных ХОЗЛ по сравнению со здоровыми лицами и в зависимости от стадии и времени начала заболевания. В ходе исследования установлено, что у более чем 30% больных ХОЗЛ уровень сывороточного ААТ находился на нижней границе нормальных значений и достоверно отличался от показателей здоровых людей. Наблюдалась тенденция снижения уровня ААТ в сыворотке крови при более тяжелых стадиях ХОЗЛ. У больных ХОЗЛ с низким уровнем ААТ установлена значимая положительная достоверная связь между уровнем сывороточного ААТ и возрастом начала ХОЗЛ.

Summary. COPD is one of the most burdened chronic diseases both due to high prevalence and severe consequences. Dysbalance in proteinase-antiproteinase system plays significant role in COPD pathophysiology. AAT is an important serpine. In this study AAT level was studied in dependence with COPD stage and time of disease onset in comparison with healthy people. We established that more than 30% patients with COPD have borderline low serum AAT level. It was significantly different from the healthy people. There was a tendency for decreasing of serum AAT in patient with severe and very severe stage of COPD. We found significant positive correlation between AAT level and time of COPD onset.

На сьогоднішній день ХОЗЛ входить до групи найбільш значущих хронічних патологічних станів як за розповсюдженістю, так і за наслідками для сучасного суспільства. В роботі Murray і Lopez (1997), що стала вже класичною, був складений прогноз, згідно з яким до 2020 р. ХОЗЛ не тільки буде однією з найрозповсюдженіших хвороб людини, але й увійде у число лідируючих чинників смерті [15].

Сучасна концепція патогенезу ХОЗЛ пропонує, що, крім ураження бронхів та бронхіол, при цьому захворюванні виникає деструкція легеневої паренхіми (емфізема) та змінення у легеневому судинному руслі [1].

Майже півсторіччя провідною гіпотезою виникнення емфіземи вважається теорія протеазно-антипротеазного дисбалансу, яка вперше була запропонована у 1963 році [14].

ААТ є одним з найбільш важливих сироваткових інгібіторів протеаз – серпінів (serine protease inhibitors) [3, 16]. Молекула ААТ являє собою глікопротеїн з масою 52 кД, що складається з 394 амінокислот та 3 бокових гідро-

карбонатних ланцюгів. [7]. У нормі гепатоцити синтезують 34 мг/кг ААТ на добу. Однак 60% ферменту залишається в міжклітинному просторі, й лише 40% його потрапляє в сироватку крові [2].

Основною фізіологічною мішенню ААТ є нейтрофільна еластаза [1]. Крім того, ААТ інактивує трипсин, калікреїн та катепсину. ААТ також інгібує α 1-дефензини нейтрофілів, інтерлейкін-8 та лейкотриєн В₄, які є потужними атрактантами нейтрофілів у вогнищі запалення [8]. Ще однією функцією ААТ є регуляція значущого компонента ініціювання апоптозу – адгезії нейтрофільної еластази фосфатидилсеринових рецепторів мембрани нейтрофілів. Тому ААТ відіграє важливу роль у виборі шляху розрішення запалення.

Крім зазначених властивостей, ААТ є потужним антиоксидантом завдяки дев'яти метіоніновим радикалам [6, 8].

Відповідно до даних літератури, ААТ має здатність гальмувати реплікацію та зменшувати вірулентність патогенних мікроорганізмів [6, 8].

Таким чином, базуючись на даних, що наведені вище, можна припустити, що ААТ є універсальною протизапальною природною речовиною широкого спектру дії, а його дефіцит значною мірою впливає на темпи прогресування та інтенсивність не тільки запальних, але й деструктивних процесів у легенях, особливо при ХОЗЛ.

Дефіцит ААТ може бути уродженим. Цей патологічний стан є найчастішим захворюванням дихальних шляхів у дорослих, що генетично детерміноване [2]. Достовірно встановлено, що важка недостатність ААТ у сироватці крові і тканинах зумовлена спадкуванням двох алелей, що несуть ген інгібіторів протеаз (Pi), котрий локалізовано в хромосомному сегменті14q31-32.3 [7].

За даними гіпотетичних розрахунків, принаймні три мільйони осіб у світі мають комбінацію алелей, які асоціюються з вираженою недостатністю ААТ [16]. Однак розповсюдженість спадкового дефіциту ААТ значно коливається в різних країнах за даними різних авторів [2, 9, 13, 16]. Це зумовлено не тільки неоднаковою частотою патогенних алелей серед населення різних місць, але й значною мірою – гіподіагностикою даного патологічного стану. Так, оскільки емфізема при ХОЗЛ та при уродженому дефіциті ААТ зумовлюється схожими біохімічними процесами, однією з «цільових груп», що потребують визначення рівня ААТ, є хворі на ХОЗЛ. За даними різних авторів, спадковий дефіцит ААТ зустрічається у 1-2% даної категорії пацієнтів [2, 7, 10, 12]. У комбінації з тютюнопалінням цей фактор ризику значною мірою може впливати на перебіг та прогноз захворювання.

Тому зрозуміло, чому, за даними офіційного звіту Європейського респіраторного та Американського торакального товариств з діагностики і лікування дефіциту ААТ, усі хворі, що мають симптоми ХОЗЛ, а також індивідууми без вираженої симптоматики, але з персистуючою бронхообструкцією та факторами ризику (паління, вплив промислових поллютантів тощо) в обов'язковому порядку повинні тестуватися для визначення рівня ААТ (рівень рекомендацій А) [7].

У той же час у сучасній літературі відомості щодо змінення рівня ААТ у залежності від стадії ХОЗЛ дуже нечисленні. В деяких роботах визначається, що за умов хронічного запального процесу посилення бронхіальної обструкції у хворих на ХОЗЛ супроводжується зниженням

власних протеолітичних та підвищенням антипротеолітичних властивостей мокротиння [4]. Але нам не зустрілось даних, що однозначно б визначали динаміку рівня ААТ у сироватці крові в залежності від стадії захворювання.

До сьогоднішнього дня дефіцит ААТ залишається дуже погано діагностованим станом. Так, вважається, що на сьогодні знижений рівень ААТ діагностований лише у 4-4,5% тих, хто страждає від ХОЗЛ та емфіземи [3]. Цей факт негативно впливає на час початку активної терапії. Існуюча тенденція до гіподіагностики дефіциту ААТ може впливати на погіршення перебігу та прогнозу при ХОЗЛ. Все зазначене вище зумовило актуальність проведення даної роботи.

Метою дослідження було визначення рівня ААТ у сироватці крові у хворих на ХОЗЛ та вивчення впливу цього показника на клінічний перебіг захворювання.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Обстежено 27 хворих на ХОЗЛ (II-IV стадії) у фазу ремісії та 20 здорових осіб, що склали групу контролю. Діагноз та стадія ХОЗЛ визначались відповідно до критеріїв GOLD (2009) і Наказу МОЗ України № 128 (2007 р.) [5, 11].

Із дослідження були виключені пацієнти з гострою запальною та інфекційною патологією та хворобами системи травлення. Всі хворі отримували стандартну терапію відповідно до стадії ХОЗЛ.

Усім обстеженим проводилось вивчення функції зовнішнього дихання (ФЗД) за допомогою спірографа MasterLab (Jaeger, Німеччина) і тест на зворотність бронхіальної обструкції з β_2 -агоністом короткої дії сальбутамолом. Аналізувався постбронходилатаційний рівень об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ1), форсована життєва ємність легенів (ФЖЕЛ), індекс Тіффно (ОФВ1/ФЖЕЛ).

Досліджувався стаж захворювання та вік початку ХОЗЛ. Усім хворим визначався статус паління і його стаж у пачко-роках.

Рівень ААТ вимірювався за допомогою методу кінетичної імунотурбодиметрії з використанням аналізатору Cobas 6000 (с 501 модуль) і тест-систем Roche Diagnostics (Швейцарія). Нормальними значеннями вважались ті, що знаходились у діапазоні 150-350 мг/дл [2, 16].

Одержані дані оброблювалися стандартними методами оцінки варіаційних рядів. Достовірність відмінностей між вибірками проводили з використанням t-критерію Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Характеристики груп обстежених наведені у таблиці 1. Аналіз отриманих результатів показав,

що група хворих на ХОЗЛ була порівнянна зі здоровими за віком, статевим складом та наявністю і стажем паління.

Таблиця 1

Загальна характеристика обстежених осіб

Групи порівняння	%	Вік (M±m, років)	Стаж паління (M±m, років)	ОФВ1 (M±m, % до належних значень)
ХОЗЛ (n=27)	100	58,11±7,8	40,25±28,44	53,31±15,51
чоловіки (n=23)	85,2	57,5±7,7	44,57±18,00	50,17±13,22
жінки (n=4)	14,8	60,7±7,5	13,37±9,53	62,86±14,38
Здорові (n=20)	100	57,4±14,3	37,55±16,73	97,21±11,83
чоловіки (n=18)	90,0	53,2±8,3	40,57±12,92	96,92±10,75
жінки (n=2)	10,0	58,6±3,0	22,54±11,23	99,34±11,27

Як видно з рисунку 1, середній рівень ААТ у сироватці крові хворих на ХОЗЛ дорівнював 189,44±53,85 мг/дл і мав тенденцію до зниження

в порівнянні зі здоровими особами (289,06±34,12 мг/дл), але ця різниця не була вірогідною (p>0,05).

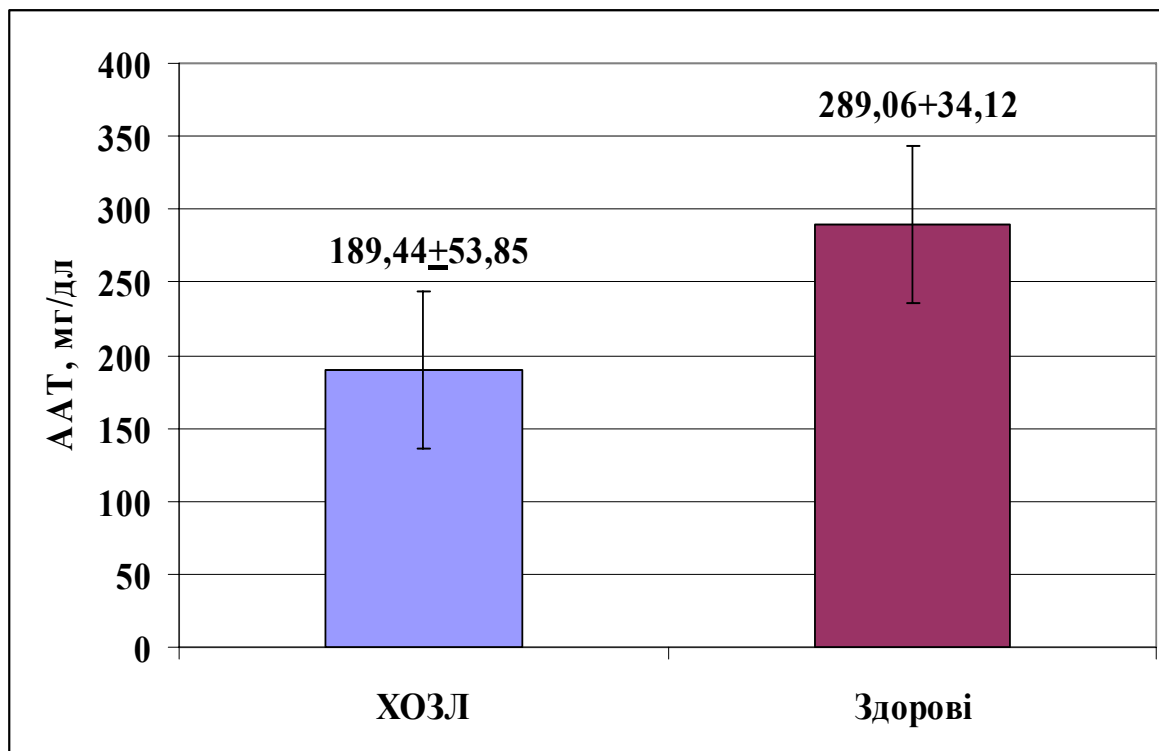


Рис. 1. Середній рівень ААТ сироватки крові у хворих на ХОЗЛ та здорових осіб

На наступному етапі визначався рівень ААТ у хворих на ХОЗЛ з різною тяжкістю перебігу (табл. 2). Групи, що були виділені в залежності від стадії захворювання, суттєво не відрізнялись за віком, статевим складом, тривалістю хвороби та стажем паління ($p > 0,05$ для всіх показників). Нами було встановлено, що у пацієнтів із ХОЗЛ

спостерігалась тенденція до зниження сироваткового рівня ААТ по мірі посилення тяжкості захворювання, хоча така кореляція не була досить вірогідною (рис. 2). При цьому цікаво зазначити, що коливання між показниками ААТ у межах кожної групи зменшувалось по мірі прогресування ХОЗЛ.

Таблиця 2

Рівень ААТ у сироватці крові в залежності від стадії ХОЗЛ

Групи порівняння	ХОЗЛ 2 (n=14)	ХОЗЛ 3 (n=8)	ХОЗЛ 4 (n=5)	Здорові (n=20)
ААТ, мг/дл	205,82±60,63	186,29±42,61	150,54±28,75*	289,06±34,12

Примітка. * – $p < 0,05$

Важливо відзначити, що у хворих на ХОЗЛ четвертої стадії рівень сироваткового ААТ був

значно нижчим, ніж у здорових осіб ($p = 0,005$), і становив $150,54 \pm 28,75$ мг/дл.

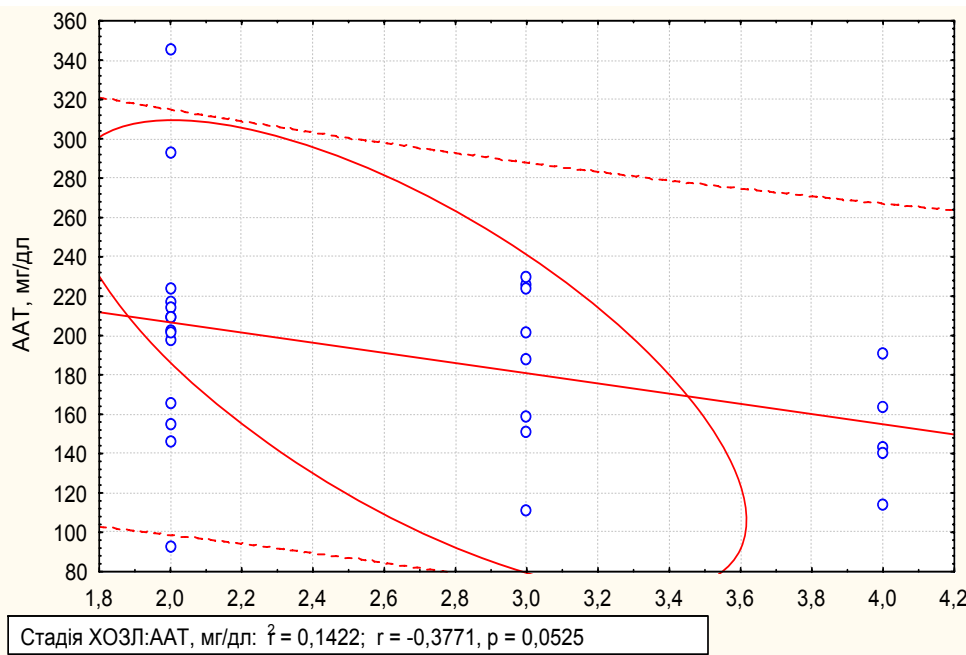


Рис. 2. Залежність рівня сироваткового ААТ від стадії ХОЗЛ

У ході дослідження нами було встановлено, що у 9 (33%) із 27 хворих на ХОЗЛ рівень ААТ сироватки крові був нижчим, ніж 160 мг/дл, тобто або знаходився на нижній межі нормальних значень (3 особи – 11% хворих), або був нижчим, ніж 150 мг/дл (6 осіб, 22% хворих).

У той же самий час у групі контролю найнижчий показник рівня ААТ становив 174, 46 мг/дл.

Нам здалося доцільним вивчити окремо характеристики хворих на ХОЗЛ, які мали низький

рівень сироваткового ААТ, та тих, хто мав його нормальні значення. Детальна характеристика груп порівняння наведена в таблиці 3. Як видно з таблиці 3, більшість хворих групи з низьким рівнем ААТ становили пацієнти третьої та четвертої стадій ХОЗЛ, у той час як у групі порівняння найбільш репрезентативною була група хворих на ХОЗЛ 2. У групі з низьким рівнем ААТ були зареєстровані менші показники ФВД, більш ранній вік початку захворювання та

більший стаж паління. Але всі ці показники відрізнялись невірогідно від групи порівняння. Тим не менш, при проведенні кореляційного аналізу був встановлений значущий позитивний

достовірний зв'язок між рівнем сироваткового ААТ та віком початку ХОЗЛ (рис. 3).

Отримані результати дозволили зробити ряд висновків.

Таблиця 3

Порівняльна характеристика хворих на ХОЗЛ із нормальним та низьким рівнем ААТ

Показники	ААТ < 160 мг/дл (n=9)	ААТ > 160 мг/дл (n=18)
Вік (M±m), роки	56,0±6,8	59,16±8,1
ХОЗЛ 2, n (%)	2 (22,2)	10 (55,6)
ХОЗЛ 3 n (%)	4 (44,5)	6 (33,3)
ХОЗЛ 4, n (%)	3 (33,3)	2 (11,1)
ААТ, (M±m) мг/дл	134,72±23,18	216,80±42,48
ОФВ1, (M±m) % від належних	48,23±18,23	55,85±14,3
Вік початку захворювання (M±m), роки	43,44±8,27	50,55±7,52
Стаж захворювання (M±m), роки	12,55±6,36	8,61±5,08
Стаж паління (M±m), пачко/рік	56,66±26,27	31,72±18,11

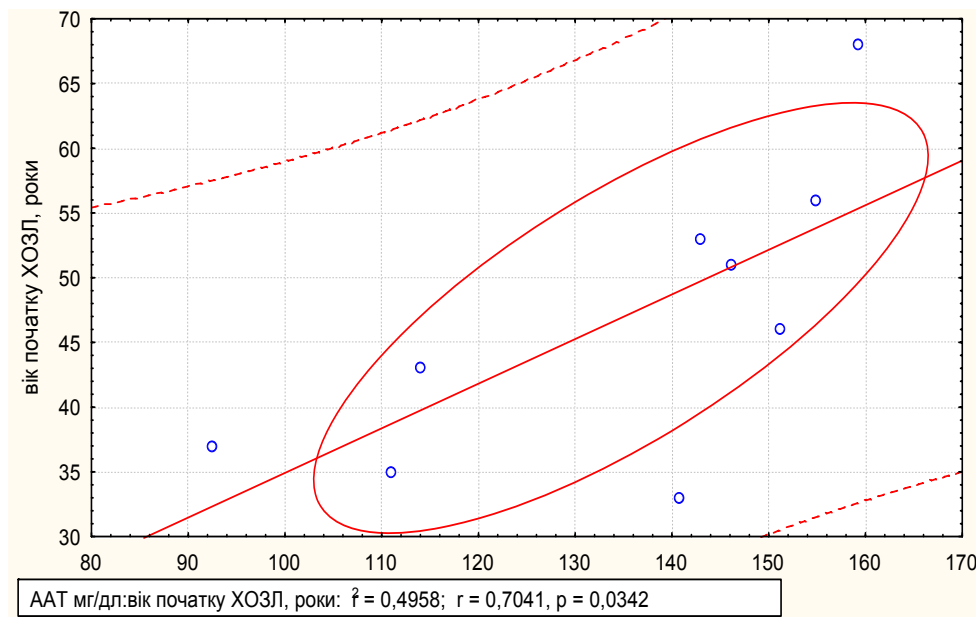


Рис. 3. Кореляція між сироватковим ААТ та віком початку ХОЗЛ у групі з низьким рівнем ААТ

ВИСНОВКИ

1. У більш ніж 30% хворих на ХОЗЛ рівень сироваткового ААТ знаходиться на нижній межі нормальних значень і достовірно відрізняється від показників здорових людей.

2. Спостерігається тенденція щодо зниження рівня ААТ у сироватці крові при більш тяжких стадіях ХОЗЛ.

3. У хворих на ХОЗЛ із низьким рівнем ААТ встановлений значущий позитивний достовірний

зв'язок між рівнем сироваткового ААТ та віком початку ХОЗЛ.

4. Як можна більш рання діагностика дефіциту ААТ надасть змогу своєчасно запровадити заходи для відмови від паління і профілактики загострень, а також дозволить рекомендувати сімейні обстеження для ранньої діагностики ХОЗЛ.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аверьянов А.В. Роль нейтрофильной эластазы в патогенезе хронической обструктивной болезни легких / А.В. Аверьянов // Цитокины и воспаление. – 2007. – №4. – С.3-8.
2. Видаль Р. Рекомендации по диагностике и ведению больных с дефицитом α 1-антитрипсина Испанского общества пульмонологии и торакальной хирургии / Р. Видаль, И. Бланко, Ф. Касас [и др.] // Пульмонология. – 2008. – № 1. – С. 14-28.
3. Моногарова Н.Е. Недостаточность альфа-1-антитрипсина / Н.Е. Моногарова, Т.В. Мороз, А.А. Мишаев // Новости медицины и фармации. – 2009. – №304. – С.12-73.
4. Перцева Т.А. Оценка состояния мукоцилиарного клиренса у пациентов с хроническим обструктивным заболеванием лёгких / Т.А. Перцева, Е.А. Лихолат, Е.В. Гуржий // Укр. пульмонол. журнал. – 2007. – №3.– С. 16-18.
5. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Пульмонологія": наказ МОЗ України №128 від 19.03.2007 р. – Київ, 2007. – 146.
6. Alpha-1-antitrypsin and fibromyalgia: new data in favour of the inflammatory hypothesis of fibromyalgia/ I.E. Blanco, de Serres F.J., E. Fernández_Bustillo [et al.] // Medical Hypotheses. – 2005. – Vol. 64. – P. 759-769.
7. American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Standards for the Diagnosis and Management of Individuals with Alpha-1 Antitrypsin Deficiency // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. – 2003. – Vol. 168. – P. 818-900.
8. Brantly M. Alpha_1_antitrypsin: not just an antiprotease. Extending the half life of a natural anti-inflammatory molecule by conjugation with polyethylene glycol / M. Brantly // Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. – 2002. – Vol. 27. – P. 652–654.
9. Déficit de alfa-1-antitripsina en España (variantes deficientes PiS y PiZ): prevalencia estimada y número de sujetos deficientes calculados para cada fenotipo / I.Blanco, F.J. De Serres, E. Fernández-Bustillo [et al.] // Med. Clin. Barc. – 2004. – Vol. 123. – P. 761–765.
10. DeMeo, DL Alpha1-antitrypsin deficiency. 2. Genetic aspects of alpha1-antitrypsin deficiency: phenotypes and genetic modifiers of emphysema risk/ D.L. DeMeo, E.K. Silverman // Thorax. – 2004. – Vol. 59. – P. 259-264.
11. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Publication Number 2701, Updated 2008 [Электронный ресурс] // GOLD website <http://www.goldcopd.com/>.
12. Harold A. Protease Injury in the Development of COPD : Thomas A. Neff Lecture / A.Harold Jr. Chapman, Guo-Ping Shi // Chest. – 2000. – Vol.117. – P. 295S-299S.
13. Hay J.W. Cost-effectiveness of alpha-1 antitrypsin replacement therapy in treatment of congenital chronic obstructive pulmonary disease / J.W. Hay, E.D. Robin // Am. J. Public Health. – 1991. – Vol.81, N 4. – p.427-433.
14. Laurell C. The electrophoretic α -1-globulin pattern of serum in α -1 antitrypsin deficiency / C-B Laurell, S. Eriksson // Scand. J. Clin. Lab. Invest. – 1963. – Vol.15. – P. 132–140.
15. Murray C.J. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study / C.J. Murray, A.D. Lopez // Lancet. – 1997. – Vol. 349, N 9064. – P.1498-1504.
16. Stoller J. Clinical manifestations, diagnosis, and natural history of alpha-1 antitrypsin deficiency / J.K. Stoller, P.J. Barnes, H. Hollingsworth [Электронный ресурс] // uptodate website <http://www.uptodate.com/contents/topic.do?topicKey=PULM/1464#>.

