

УДК 616.24 - 007.272 - 036.1:613.84

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

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

**Ключові слова:** хронічне  
обструктивне захворювання  
легень,  $\alpha 1$ -антитрипсин,  
загострення

**Key words:** chronic obstructive  
pulmonary diseases,  $\alpha 1$ -antitrypsin,  
exacerbation

## ХОЗЛ: РІВЕНЬ ААТ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ТА ЧАСТОТА ЗАГОСТРЕНЬ ЗАХВОРЮВАННЯ

**Резюме.** Дефіцит альфа-1-антитрипсина (ААТ) являється єдиним доказаним ендогенним фактором прогресування ХОЗЛ. Целью работы было выявить уровень ААТ у пациентов с ХОЗЛ в фазе ремиссии и определить влияние этого показателя на частоту обострений заболевания. В ходе исследования установлено, что уровень ААТ в сыворотке крови у пациентов с ХОЗЛ ниже в сравнении со здоровыми людьми, при этом у 30% из них уровень ААТ ниже нормы. Уровень ААТ в сыворотке крови у больных ХОЗЛ значительно снижается при прогрессировании заболевания. Выявленная отрицательная корреляционная взаимосвязь между уровнем ААТ в крови и средним числом обострений в год свидетельствует о тенденции к увеличению числа обострений в год.

**Summary.** Deficiency of alpha-1 antitrypsin (AAT) is only one endogenous factor promoting COPD development. The aim of the study was to determine AAT level in patients with COPD in remission stage and to determine the influence of this parameter on the frequency of disease exacerbations. We found that AAT level in the serum of patients with COPD is lower in comparison with healthy people. At the same time in 30% of patients suffering from COPD, AAT level in the serum is below normal and reduces significantly with the progression of the disease. A negative correlation between AAT level and the average number of exacerbations per year was established. Probably, the number of exacerbations per year in COPD patients with low AAT level has a tendency to increase

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) – одна з найважливіших причин порушення здоров'я і смертності в усьому світі. Роками багато людей хворіють на ХОЗЛ, передчасно вмираючи від нього або від його ускладнень [5].

ХОЗЛ – це результат складної взаємодії між генетичними й екологічними факторами. У його розвитку чітко визначена роль агресивних агентів навколишнього середовища. Негативний вплив куріння є незаперечним, згідно з даними різних досліджень. [11].

Але стосовно ендогенних чинників, що сприяють розвитку ХОЗЛ, на сьогоднішній день підтверджена патогенетична роль тільки одного – дефіциту альфа-1-антитрипсину (ААТ). [1]. Він відзначається, за даними різних авторів, у 0,9% населення земної кулі, а у хворих з ХОЗЛ його розповсюдженість становить майже 7-10% [4,6].

Уроджений дефіцит ААТ – одне з найбільш поширених потенційно фатальних спадково зумовлених захворювань людини. ААТ недостатність була вперше описана в 1963 році [10]. Інтенсивні дослідження проблеми дефіциту ААТ

протягом останніх 40 років призвели до глибокого розуміння структурних генетичних аномалій, що пов'язані з патофізіологією емфіземи легень та ХОЗЛ. Вивчення проблеми дефіциту ААТ призвело до зміни підходів у терапії вищезазначених захворювань.

Основною причиною спадкової недостатності ААТ є дефект гена. Ген ААТ успадковується аутосомно-домінантним Менделевським шляхом у двох алелях, по одному від кожного з батьків; у 50% нащадків він експресується самостійно. Ген ААТ відрізняється високою поліморфією [13].

ААТ має 9 метионінових радикалів, що робить його потужним антиоксидантом. ААТ також здатний пригнічувати або сповільнювати реплікацію і вірулентність вірусів і бактерій, в тому числі вірусів імунодефіциту людини. У цілому, всі ці факти вказують на те, що ймовірна функція ААТ, природної протизапальної молекули широкого спектру дії – це регулювання запальних реакцій, які безперервно виникають в організмі людини [8,7,9].

Згідно з літературними даними, рівень ААТ у пацієнтів із загостренням ХОЗЛ знижується [2], однак наскільки рівень ААТ у пацієнтів з ХОЗЛ

у фазі ремісії може бути предиктором частоти загострень, залишається мало вивченим. Наявність суперечливих даних стосовно цього питання серед вітчизняних і зарубіжних літературних джерел і було підставою для визначення мети нашого дослідження.

Метою дослідження було виявити рівень ААТ у пацієнтів з ХОЗЛ у фазі ремісії і визначити вплив цього показника на частоту загострень захворювання.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ**

Нами було обстежено 27 пацієнтів (23 чоловіка і 4 жінки), які страждають на ХОЗЛ з I по IV стадію в фазі ремісії (група I), і 20 здорових осіб, що склали групу контролю (група II). Наявність і ступінь тяжкості ХОЗЛ, а також фаза патологічного процесу були встановлені відповідно до критеріїв, викладених в Наказі МОЗ України № 128 від 19.03.2007 року та GOLD (2009) [3,5].

До дослідження були включені пацієнти з гострою запальною та інфекційною патологією, а також хворобами системи травлення. Всі хворі отримували стандартну терапію відповідно до стадії ХОЗЛ.

Всім обстеженим проводилось вивчення функції зовнішнього дихання (ФЗД) за допомогою спірографа MasterLab (Jaeger, Німеччина) і тест на зворотність бронхіальної обструкції з  $\beta_2$ -агоністом короткої дії сальбутамолом. Аналізувався постбронходилатаційний рівень об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ1),

форсована життєва ємність легенів (ФЖЕЛ), індекс Тіффно (ОФВ1/ФЖЕЛ).

У групі I досліджувався стаж захворювання та вік встановлення діагнозу ХОЗЛ. У всіх хворих був визначений статус паління та 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 [12].

Одержані дані оброблювалися стандартними методами оцінки варіаційних рядів. Достовірність відмінностей між вибірками проводили з використанням t-критерія Ст'юдента.

**РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Загальна характеристика груп осіб, що були обстежені, наведена в таблиці. Згідно з результатами обстеження, обидві групи були порівняні за віком, статтю та стажем куріння. Як видно з таблиці 1, у хворих на ХОЗЛ середній рівень ААТ в крові ( $189,44 \pm 53,85$  мг/дл) був нижче порівняно зі здоровою групою ( $289,06 \pm 34,12$  мг/дл), але ця різниця не була достовірною ( $p > 0,05$ ). Однак слід зауважити, що в групі хворих на ХОЗЛ у 9 (33%) пацієнтів рівень ААТ в крові був нижче норми, а в групі контролю всі показники знаходилися в межах допустимих значень.

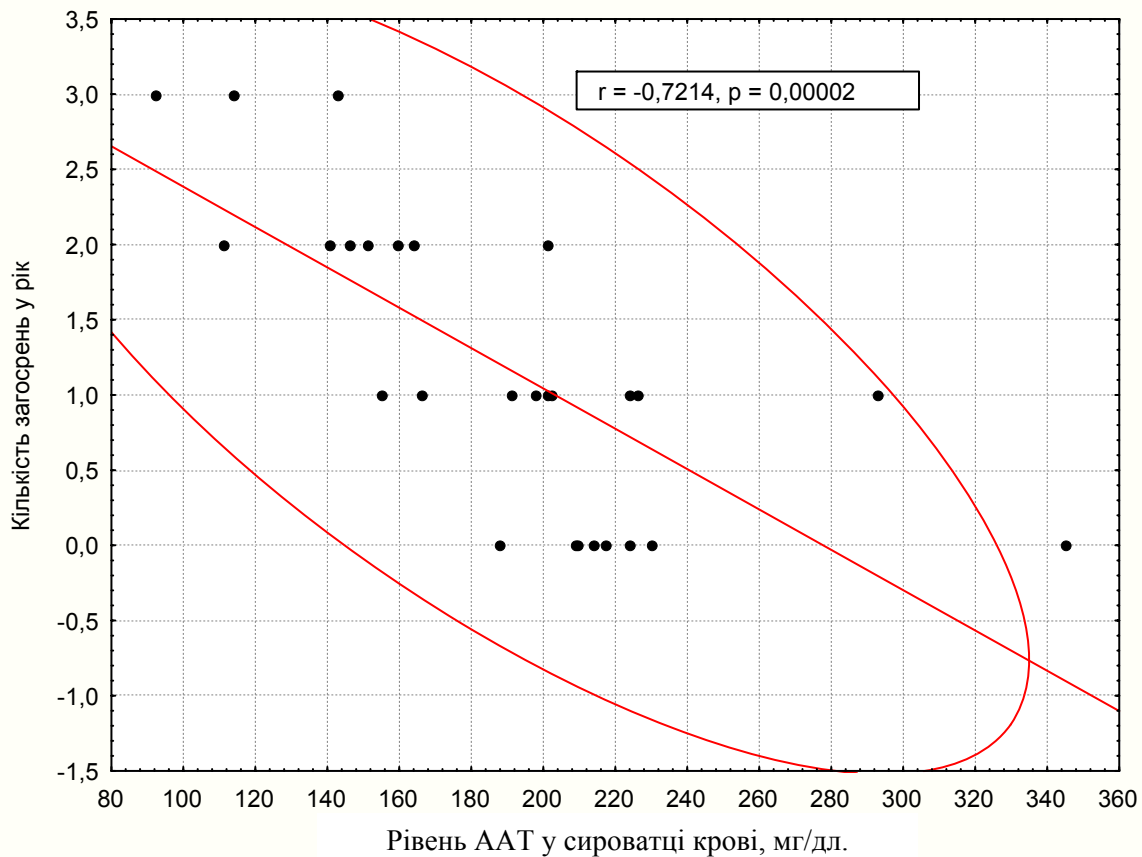
**Характеристика груп обстежених**

Показники	ХОЗЛ	Здорові
	(n = 27)	(n = 20)
Вік (M $\pm$ m, роки)	58,11 $\pm$ 7,74	57,4 $\pm$ 14,3
ОФВ <sub>1</sub> (M $\pm$ m, % до належних)	53,31 $\pm$ 15,81	97,21 $\pm$ 11,83
Індекс пачка / років (M $\pm$ m, п/років)	41,92 $\pm$ 24,73	37,55 $\pm$ 16,73
Рівень ААТ в крові (M $\pm$ m, мг/дл)	189,44 $\pm$ 53,85	289,06 $\pm$ 34,12
Число загострень за рік	1,37 $\pm$ 1,02	0

У хворих на ХОЗЛ не було виявлено достовірного зв'язку між рівнем ААТ в крові та віком ( $r = -0,19$ ;  $p = 0,19$ ), а також рівнем ОФВ1 ( $r = -0,14$ ;  $p = 0,49$ ).

У той же час, при проведенні кореляційного аналізу між кількістю загострень за рік та рівнем

ААТ у хворих на ХОЗЛ був виявлений сильний негативний взаємозв'язок ( $r = -0,72$ ;  $p = 0,0002$ ) між цими показниками (рис.). Це може свідчити про наявність тенденції до збільшення числа загострень у пацієнтів, що страждають на ХОЗЛ, з низьким рівнем ААТ в крові.



#### Взаємозв'язок рівня ААТ у сироватці крові хворих на ХОЗЛ та числом загострень на рік

Отримавши такі результати, ми вирішили проаналізувати рівень ААТ і частоту загострень у хворих на ХОЗЛ з різною тяжкістю захворювання. Відповідно до цього всі обстежені з ХОЗЛ були розділені на групи: до першої були віднесені 14 пацієнтів, які страждають на ХОЗЛ I і II стадії, до другої – 13 хворих з діагнозом ХОЗЛ III та IV стадії.

Серед 14 пацієнтів першої групи було 11 чоловіків і 3 жінки, їх середній вік становив  $48,52 \pm 11,41$  року. У цій групі була одна людина (7,15%), яка ніколи не курила, 6 (42,85%) пацієнтів – колишні курці і решта 7 (50%) – активні курці. Середній індекс куріння становив  $37,11 \pm 21,53$  пачко/року, у цій групі середній рівень ААТ в крові становив  $205,13 \pm 60,90$  мг/дл. У двох (14,29%) пацієнтів рівень ААТ був нижче норми. Середній рівень ОФВ1 становив  $65,57 \pm 9,02$  % від належних. Середнє число загострень ХОЗЛ за рік становило  $-0,78 \pm 0,84$ .

Серед 13 пацієнтів другої групи було 12 чоловіків та 1 жінка, їх середній вік становив  $44,53 \pm 12,38$  року. У цій групі 9 (69,23%) пацієнтів – це колишні курці, а 4 (30,76%) – активні курці.

Середній індекс куріння для хворих другої групи становив  $46,46 \pm 27,93$ . Середній рівень ААТ в крові дорівнював  $172,55 \pm 40,83$  мг / дл. У 7 осіб другої групи рівень ААТ був нижче норми. Середній рівень ОФВ1 становив  $40,10 \pm 9,43$  % від належних. Середня кількість загострень ХОЗЛ за рік у пацієнтів другої групи становила  $1,61 \pm 0,96$ .

Таким чином, обидві групи хворих були порівняні за віком, статевим складом та стажем куріння ( $p > 0,05$  для всіх показників).

Згідно з отриманими даними, можна простежити зниження рівня ААТ в крові в міру прогресування перебігу захворювання, хоча така кореляція не була достатньо достовірною ( $p > 0,05$ ). При цьому цікаво відзначити, що середній рівень ААТ в крові в групі ХОЗЛ III і IV ( $172,55 \pm 40,83$  мг / дл) був значно нижче порівняно зі здоровою групою ( $289,06 \pm 34,12$  мг / дл), і така різниця була достовірною ( $p < 0,05$ ).

При проведенні кореляційного аналізу нами був виявлений сильний негативний взаємозв'язок між кількістю загострень за рік і рівнем ААТ в обох групах.

### ВИСНОВКИ

1. У пацієнтів з ХОЗЛ I та II стадії рівень ААТ в сироватці крові хоча і був нижчим порівняно зі здоровими людьми, але відрізнявся від них недостовірно.
2. У групі пацієнтів із ХОЗЛ III і IV стадії виявлено достовірне розходження в рівні ААТ порівняно зі здоровими людьми.
3. Оскільки зниження рівня ААТ в сироватці крові у хворих на ХОЗЛ у фазі ремісії достовірно

негативно корелювало з числом загострень, такий показник, ймовірно, можна використовувати як предиктор частоти виникнення загострень ХОЗЛ. Таким чином, вимір сироваткової концентрації ААТ у всіх хворих на ХОЗЛ має бути частиною рутинного діагностичного алгоритму. Це, можливо, дозволить призупинити швидке прогресування захворювання і зменшити кількість його загострень за рік.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Висоцкій А.Г. Этиология и патогенез булезной эмфиземы легких / А.Г.Висоцкій, Н.С.Моногарова, О.В.Ярошенко // Вісник Укр. стоматол. мед. академії. – 2007. – Т. 7, вип. 1-2. – С. 24-27.
2. Перцева Т.О. Рівень  $\alpha$ 1-антитрипсину у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / Т.О. Перцева, К.Ю. Гашинова., Ю.В. Вікленко // Медичні перспективи. – 2011. – Т. 16, № 2. – С. 98-104.
3. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Ппульмонологія": Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. – К., 2007. – 146с.
4. Цігельніков Н.П. Теоретичні основи оздоровчого дихання / Н.П. Цігельніков // Новосибирск / ligis.ru/librari/3424.htm /.
5. Чучаліна А.Г. Глобальна стратегія діагностики, лікування та профілактики хронічної обструктивної хвороби легень / А.Г. Чучаліна. – 2007. – С. 96 // www.goldcopd.com /.
6. Ямкина Н.С. Некоторые факторы толерантности "злостных курильщиков" к развитию хронической обструктивной болезни легких / Н.С. Ямкина // ГОУВПО "Сибир. гос. мед. ун-т // Томск, 2009. – С.158. // www.lib.ua-ru.net/diss/cont/361778.html/.
7. Alpha-1-Antitrypsin and fibromyalgia: new data in favour of the inflammatory hypothesis of fibromyalgia. / I.E. Blanco, F.J. Fernández, E.Bustillo [et. al.] // Medical.
8. Blanco I. Antitrypsin Registry Committee Guidelines for the diagnosis and management of  $\alpha$ 1 antitrypsin deficiency / I.Blanco, F.Casas, R. M.Jardi Miravittles // Bronconeumol. – 2006. – Vol. 42, N 12. – P.645-659. // www.pulmonology.ru./
9. Brantly M. Alpha-1-Antitrypsin: not just an anti-protease. Extending the half-life of a natural anti-inflammatory molecule by conjugation with polyethylene glycol / Am. M. Brantly, J. Respir // Cell. Mol. Biol. – 2002. – N 27. – P.652-654.
10. Kaplan A. Alpha-1-Antitrypsin Deficiency: Forgotten etiology / A. Kaplan, Cosentino L. // Can Fam Physician. – 2010. – Vol. 56, N 1. – P. 19-24.
11. Senn O.  $\alpha$ 1-Antitrypsin deficiency and lung disease: risk modification by occupational and environmental inhalants / O. Senn, E. W. Russi, M.Imboden, N. M. Probst-Hensch // ERS J. Ltd. Received – 2005. – Vol. 24, N 24.
12. Stoller J. Clinical manifestations, diagnosis, and natural history of alpha-1 antitrypsin deficiency / J.K. Stoller, P.J. Barnes, H. Hollingsworth // http://www.uptodate.com/contents/topic.do?topicKey=PULM/1464#
13. Vidal R. Standards for the Diagnosis and Management of Individuals with Alpha-1 Antitrypsin Deficiency / R.Vidal // Am. J. Resp. Critic. Care Med. – 2003. – Vol 168. – P. 818-900.

