

КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РЕСПИРАТОРНОГО ЗДОРОВЬЯ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С ДЕФИЦИТОМ α -1-АНТИТРИПСИНА

Игнатова Г.Л., Захарова И.А., Никушкина К.В., Мезенцева Е.А.

¹ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия, (454092, Челябинск, ул. Воровского, 64), zaharowa.inna2012@yandex.ru

Обследован 51 респондент молодого возраста (18–44 года) без ранее известных бронхолегочных заболеваний, средний возраст — $29,35 \pm 2,1$ года. Средний уровень альфа-1-антитрипсина составил $415,78 \pm 235,4$ мг/дл, у 5,8% выявлен дефицит ААТ. Среди лиц, дефицитных по α -1-антитрипсину, зарегистрирована большая частота встречаемости признаков хронического бронхита (33,3% против 1,9%) и затяжного течения респираторных инфекций (100% против 39,2%). Также в этой подгруппе зафиксированы статистически значимо более низкие показатели ОФВ₁ ($97,87 \pm 4,7\%$ против $106,01 \pm 13,2\%$), ОФВ₁ /ФЖЕЛ ($85,21 \pm 2,3\%$ против $87,33 \pm 7,6\%$). При сравнении объемных параметров, полученных при проведении бодиплетизмографии, выявлено достоверное повышение только одного показателя – остаточной емкости легких: $109,45 \pm 11,4\%$ в группе, дефицитной по ААТ и $100,91 \pm 10,5\%$ в группе без дефицита данного фермента. Таким образом, полученные статистически значимые различия в клинических и инструментальных показателях продемонстрировали патогенетическую роль единственного доказанного на настоящий момент генетического фактора риска развития obstructивных заболеваний при соответствующих воздействиях факторов риска, что может служить основанием для определения альфа-1-антитрипсина среди молодых лиц группы риска с целью углубленной диагностики данных состояний.

Ключевые слова: молодые, дефицит α -1-антитрипсина, спирометрия, бодиплетизмография

CLINICAL FEATURES RESPIRATORY HEALTH IN YOUNG PEOPLE IN ALPHA 1-ANTITRYPSIN DEFICIENCY

Ignatova G.L., Zakharova I.A., Nikushkina K.V., Mezentceva E.A.

South Ural State Medical University, (Vorovskogo st., 64, Chelyabinsk, Russian Federation, 454092), zaharowa.inna2012@yandex.ru

The study included 51 younger respondents (18-44 years old) with no previously known broncho-pulmonary diseases, the mean age - $29,35 \pm 2,1$ years. The average level of alpha-1-antitrypsin was $415,78 \pm 235,4$ mg / dl. In 5.8% AAT deficiency was diagnoses. Among those deficient in α -1-antitrypsin, registered a higher rate of occurrence of symptoms of chronic bronchitis (33.3% vs. 1.9%) and the prolonged course of respiratory infections (100% vs 39.2%). Also in this subgroup recorded significantly lower rates of FEV₁ ($97,87 \pm 4,7\%$ vs. $106,01 \pm 13,2\%$), FEV₁ / FVC ($85,21 \pm 2,3\%$ vs. $87,33 \pm 7,6\%$). When comparing the volume parameters obtained during bodyplethysmography, revealed a significant increase in only one measurement - the residual capacity of the lungs: $109,45 \pm 11,4\%$ in the group of AAT-deficient and $100,91 \pm 10,5\%$ in the group without this enzyme deficiency. Thus, the statistically significant differences in clinical and instrumental parameters showed a pathogenic role only proven to date of genetic risk factor for obstructive diseases during the relevant risk factors, which could serve as a basis for the determination of alpha-1-antitrypsin among young people at risk for the purpose of depth diagnosis of these conditions.

Keywords: young people, alpha 1-antitrypsin deficiency, spirometry, bodiplotismography

Идея определения заболевания на ранних или доклинических стадиях существует достаточно давно, результатом интереса к этому стали разработка и запуск скрининговых программ для обширного спектра нозологий за последние несколько лет. Программы для определения альфа-1-антитрипсиновой недостаточности соответствуют всем критериям адекватного скрининга: заболевание представляет собой значимую проблему в плане заболеваемости и смертности, оно достаточно распространено, имеет готовое и апробированное лечение, современные существующие скрининговые тесты являются

достаточно чувствительными и специфичными, имеют адекватную стоимость [2]. Популяционные скрининги взрослых и новорожденных проводятся в мире в течение 30 лет. В результате проведенной работы создаются национальные ассоциации и общества больных с альфа-1-антитрипсиновой недостаточностью, активно осуществляются программы по социальной адаптации больных и носителей патологических аллелей [6]. Однако в России исследования данного ряда являются эпизодическими: опубликованы результаты работ по определению распространенности ААТН в Москве, Егоровске, Томске [2]. Учитывая некоторые особенности Челябинска и Челябинской области, а именно: климатические особенности территории (низкая температура в зимнее время года и высокая загрязненность атмосферы промышленными производствами), которые могут оказывать влияние на частоту заболевания с «мягкими» формами альфа-1-антитрипсиновой недостаточности, а также отсутствие изучения распространенности α -1-антитрипсиновой недостаточности в популяции Уральского региона, определение частоты дефицита альфа-1-антитрипсина и его клиническое значение являются актуальными и экономически оправданными.

Материалы и методы

Методом случайного отбора для запланированного объема клинико-функционального исследования были обследованы лица молодого возраста (18–44 года по ВОЗ) из прикрепленного населения Областной клинической больницы № 4 без ранее известных бронхолегочных нозологий, в количестве 51 человек. Мужчин оказалось 28, женщин 23, средний возраст составил $29,35 \pm 2,1$ года, достоверных различий в группах по возрасту не определялось. В комплекс обязательного обследования входило анкетирование, в котором содержались паспортная часть, демографические сведения. Кроме этого, респондентам предлагалось ответить вопросы, позволяющие заподозрить наличие хронического бронхита и ХОБЛ. Исследование уровня α -1-антитрипсина (ААТ) в сыворотке крови проводилось методом иммунотурбидиметрии, с использованием набора фирмы «ImmunDiagnostic AG» (Германия), референсными значениями согласно используемой тест-системе считались 90–180 мг/дл. Оценка функции внешнего дыхания (ФВД) осуществлялась на спирографе Microlab III (Англия), результат оценивался после проведения бронходилатационной пробы с 400 мкг сальбутамола. С целью углубленного обследования проводилась бодиплетизмография на аппарате «Master Screen Body», Jaeger (Германия) Статистическая обработка полученного материала осуществлялась с использованием ППП – Statistica 10. Использовались методы вариационной статистики: определялись критерий Стьюдента, Манна—Уитни, точный критерий Фишера и критерий Пирсона при различных уровнях значимости (p). Достоверными считались результаты при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Разброс величин искомого показателя оказался достаточно широк: в группе молодых «условно здоровых» респондентов минимальное значение α -1-антитрипсина составило 38,57 мг/дл, максимальное – 830,26 мг/дл, среднее значение оказалось $415,78 \pm 235,4$ мг/дл. Снижение сывороточного уровня альфа-1-антитрипсина менее 90 мг/дл является пороговым уровнем, ниже которого концентрация расценивается как недостаточная, или дефицитная. На основании этого было проанализировано процентное соотношение обследованных лиц, имеющих дефицит ААТ, и нормальный уровень искомого белка. Выявлены 3 пациента (5,8%) с уровнем альфа-1-антитрипсина ниже установленного уровня, средняя величина ААТ составила $68,55 \pm 14,3$ мг/дл, соответственно, 94,2% имели нормальный уровень фермента ($475,64 \pm 184,2$ мг/дл). После выделения подгрупп пациентов, достоверно отличающихся по уровню ААТ, был проведен анализ клинико-функциональных характеристик с целью выявления характерных клинических особенностей, характерных для дефицита ААТ (табл. 1).

Таблица 1

Частота встречаемости респираторных симптомов среди «условно здоровых» респондентов молодого возраста

Клинические симптомы	Частота респираторных симптомов, %	
	Сниженный ААТ	Нормальный ААТ
Кашель более 3 месяцев более 2 лет	33,3	1,9* p<0,00001
Если Вы простудились, переходит ли простуда на органы дыхания?	100	39,2* p<0,05

Как видно из представленных данных, признаки хронического бронхита присутствовали у 33,3% опрошенных среди группы с выявленным дефицитом альфа-1-антитрипсина, тогда как в подгруппе с нормальным уровнем ААТ данный симптом зарегистрирован лишь в 1,9% случаев (p<0,00001). Кроме этого, «осложненное течение острых респираторных инфекций» в подгруппе с низким уровнем ААТ также регистрировалось достоверно чаще (в 100% случаев), чем среди респондентов, не имеющих данного отклонения (39,2%). Полученные данные согласовываются с парадигмой о роли искомого генетического дефекта в развитии хронической обструктивной болезни легких [5].

Кроме клинических данных, нами были проанализированы особенности изменений функции внешнего дыхания в изучаемых подгруппах. На рисунке 1 представлены результаты спирометрического исследования вентиляционной функции легких у

обследованных респондентов в зависимости от уровня альфа-1-антитрипсина. В обеих подгруппах все показатели вентиляционной функции легких соответствовали референсным значениям. Однако при сравнении параметров между подгруппами в зависимости от уровня альфа-1-антитрипсина были выявлены статистически значимые различия практически по всем показателям. Так, величина ОФВ₁ составила в группе со сниженным ААТ – 97,87±4,7% (3,23±0,4 л), тогда как в подгруппе нормального ААТ данный показатель составил 106,01±13,2% (3,42±0,4 л), $p < 0,0001$. Аналогично, уровень форсированной жизненной емкости легких также был зарегистрирован выше у респондентов, не имеющих антитрипсиновой недостаточности: 108,13±14,3% (4,02±0,7 л) vs 97,0±5,49% (3,69±0,37) при уровне значимости $p < 0,0001$. Также отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ оказалось достоверно ниже у лиц с выявленным дефицитом α -1-антитрипсина и составило 85,21±2,3%, тогда как в противоположной подгруппе данный показатель составил 87,33±7,6% ($p < 0,01$). Также при исследовании мгновенной объемной скорости были выявлены статистически значимые различия в показателях бронхиальной проходимости на уровне средних и мелких бронхов: уровень МОС₅₀ составил 96,89±13,6% (4,31±0,2 л) в подгруппе, дефицитной по ААТ, vs 100,62±21,4% (4,53±0,93 л) в подгруппе с нормальным уровнем альфа-1-антитрипсина, $p < 0,04$, а МОС₂₅ – 89,79±14,7% (1,87±0,4 л) против 101,27±37,8% (2,46±1,74 л) соответственно ($p < 0,004$). Таким образом, несмотря на то, что на момент обследования нарушений функции легких не было выявлено ни в одной из подгрупп, достоверно сниженные показатели у лиц, имеющих недостаток основного белка, блокирующего избыток эластазы и оказывающего таким способом протективную функцию в развитии деструкции легочной ткани и формировании эмфиземы, могут косвенно подтверждать риск развития обструктивной патологии в дальнейшем при воздействии факторов риска.

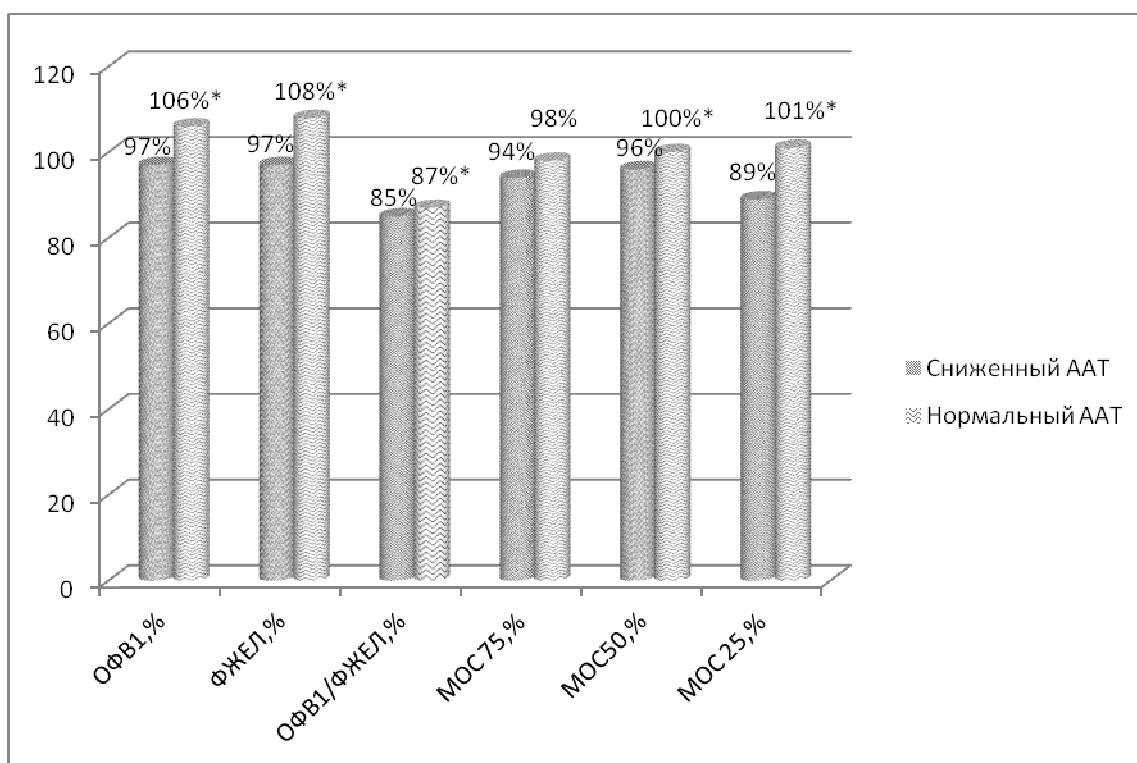


Рис. 1. Показатели спирометрии группе «условно здоровых» лиц в зависимости от уровня альфа-1-антитрипсина

Примечание: * — $p < 0,005$ при сравнении групп со сниженным и нормальным уровнем ААТ

На втором этапе инструментального обследования был проведен анализ объемных показателей легочной функции, измеренных методом бодиплетизмографии (рис. 2). Полученные результаты коррелируют с данными, полученными при спирометрическом обследовании: в подгруппе лиц, имеющих ААТН, по двум показателям зафиксированы статистически значимые различия относительно респондентов без дефицита ААТ. Остаточная емкость легких, один из основных параметров, характеризующих наличие эмфиземы (4), оказался достоверно повышен в подгруппе лиц, дефицитных по ААТ, относительно обследованных без данного дефицита: $109,45 \pm 11,4\%$ ($5,81 \pm 0,99$ л) vs $100,91 \pm 10,5\%$ ($5,53 \pm 0,8$ л) соответственно при уровне значимости $p < 0,001$. Уровни внутригрудного давления ($107,73 \pm 17,1\%$ — $3,1 \pm 0,6$ л и $107,92 \pm 21,9\%$ — $3,0 \pm 0,6$ л соответственно) и общего объема легких ($111,79 \pm 24,1\%$ — $1,81 \pm 0,5$ л и $121,58 \pm 33,8\%$ — $1,83 \pm 0,5$ л соответственно) в обеих подгруппах находились в пределах референсных значений и не имели достоверных различий.

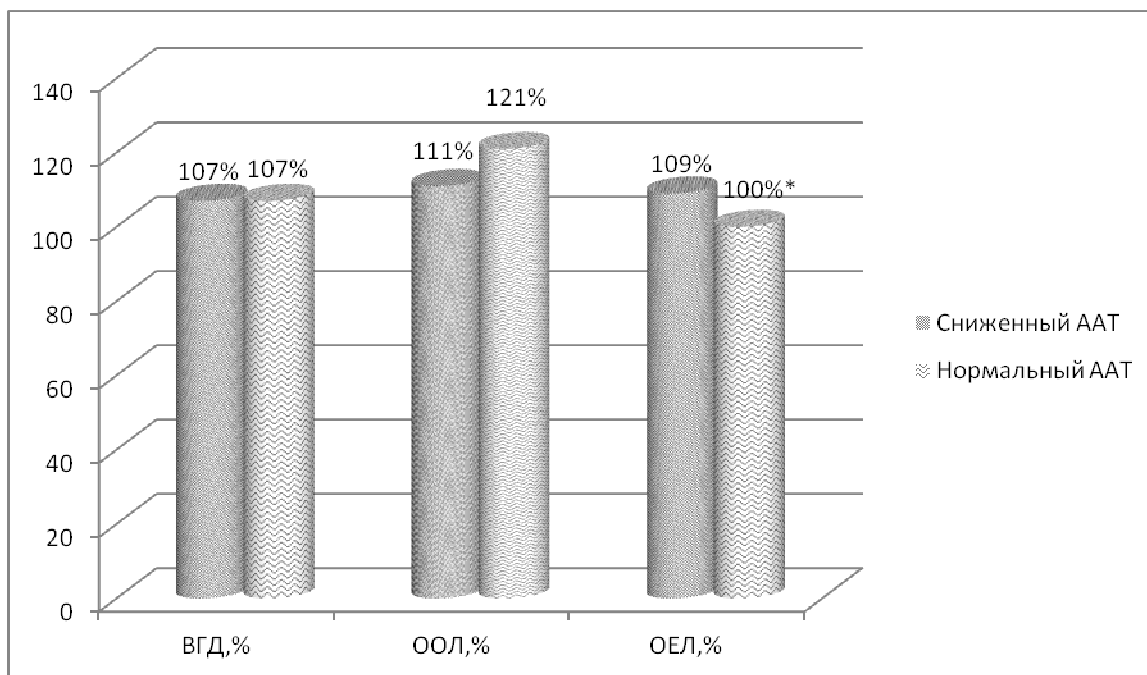


Рис. 2. Показатели бодиплетизмографии в группе «условно здоровых» лиц в зависимости от уровня альфа-1-антитрипсина

Примечание: * — $p < 0,005$ при сравнении групп со сниженным и нормальным уровнем ААТ

Заключение

В литературе имеются противоречия данные по показаниям к обследованию на ААТ: по некоторым данным, это больные ХОБЛ в возрасте моложе 40 лет, новорожденные или больные с бронхолегочной патологией, кровные родственники с выявленным дефицитом ААТ и взрослые больные с бронхоэктазами [1, 2, 3]. Полученные статистически значимые различия в клинических и инструментальных показателях продемонстрировали патогенетическую роль единственного доказанного на настоящий момент генетического фактора риска развития обструктивных заболеваний при соответствующих воздействиях факторов риска [5], что может служить основанием для определения альфа-1-антитрипсина среди молодых лиц группы риска с целью углубленной диагностики данных состояний.

Список литературы

1. Бродская О.Н. Наследственная недостаточность α 1-антитрипсина (По материалам: Fregonese L., Stolk J. Hereditary alpha1antitrypsin deficiency and its clinical consequences // Orphanet J. Rare Dis. – 2008. – Vol. 3. – P. 16.) / О. Н. Бродская // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2008. – № 4. – С. 58–59.
2. Буйкин С.В. Альфа-1-антитрипсиновая недостаточность. Перспективы скрининга. Сообщение 1 / С. В. Буйкин, В. П. Пузырев // Бюллетень СО РАМН. – 2004. – № 1(111). – С. 92–97.

3. Рекомендации по диагностике и ведению больных с дефицитом α 1-антитрипсина Испанского общества пульмонологии и торакальной хирургии (SEPAR) / Р. Видаль, И. Бланко, Ф. Касас и др.; Национальный регистрационный комитет дефицита α 1-антитрипсина // Пульмонология. – 2008. – № 1. – С. 14–28.
4. Савушкина О.И. Практическое применение метода бодиплетизмографии / О.И. Савушкина // Практическая пульмонология. – 2013. – Вып. № 2. – С. 38–41.
5. 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 2013. [Электронный ресурс]: <http://www.goldcopd.org/>
6. Piitulainen E. Environmental correlates of impaired lung function in nonsmokers with severe alpha1-antitrypsin deficiency (PiZZ) / E. Piitulainen, G. Tornling, S. Eriksson // Thorax. – 1998. – Vol. 53. – P. 939–943.

Рецензенты:

Синицын С.П., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург;

Сарсенбаева А.С., д.м.н., профессор кафедры терапии факультета дополнительного профессионального образования ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург.