Альфа1-антитрипсиний дутагдал оношлогдсон тохиолдол

Э.Цээпил[1], Т.Ариунтунгалаг[2], Г.Чимэдлхамсүрэн[3], Ц.Отгонтуяа[1], Д.Ичинноров[2], Ж.Сарантуяа[3]

[1]УХТЭ
[2]АШУҮИС, АУС
[3]АШУҮИС, БАС
Цахим хаяг: tseepil.tseek@gmail.com

Түлхүүр үг:

α1-антитрипсины дутагдал
Уушгины архаг бөглөрөлт өвчин
Эмфизема
α1- at-ий хүнд хэлбэрийн удамшлын дутагдал

Товч утга: Уушгины архаг бөглөрөлт өвчин (уабө) нь дэлхийн хэмжээнд тархалт болон нас баралт өндөр өвчин бөгөөд нийгэм эдийн засгийн олон сөрөг үр дагаврыудыг дагуулж байна. Судлаачид архаг тамхичидад уабө-ий тархалт харьцангуй бага байгаа нь удамшлын онцлогоос хамаарч тамхины утаа болон бусад гадаад орчны эрсдэлт хүчин зүйлсэд мэдрэг байдал үүсдэгтэй холбоотой гэж үздэг. Бидний тохиолдолд уг судалгаанд оролцогч химийн багш мэргэжилтэй, тамхи 35 жил татсан нь эмфизем үүсэхэд нөлөөлсөн байж болох юм. Иймээс цаашид эмгэг генотип бүхий хүмүүсийг эрт илрүүлж удамзүйн зөвлөгөө өгч, үүсэх эрсдлээс сэргийлэхийн тулд ажлын орчин, амьдрах орчны нөлөөлөх эрсдлийг тооцож тамхи татдаг бол эрт тамхинаас гаргах, орлуулах эмчилгээ хийлгэх нь нэн чухал юм.

Үндэслэл: Уушгины архаг бөглөрөлт өвчин (УАБӨ) нь дэлхийн хэмжээнд тархалт болон нас баралт өндөр өвчин бөгөөд нийгэм эдийн засгийн олон сөрөг үр дагаврыудыг дагуулж байна.[1] Судлаачид архаг тамхичдад УАБӨ-ий тархалт харьцангуй бага байгаа нь удамшлын онцлогоос хамаарч тамхины утаа болон бусад гадаад орчны эрсдэлт хүчин зүйлсэд мэдрэг байдал үүсдэгтэй холбоотой гэж үздэг[3,4] Хамгийн сайн судлагдсан генетикийн эрсдэлт хүчин зүйл бол α1-at-ий хүнд хэлбэрийн удамшлын дутагдал юм. A1-at-ий дутагдал нь дэлхийн хүн амын цөөн хувийг хамардаг боловч эмгэг генотип бүхий хүмүүст өвчин хүнд хэлбэрээр явагддаг.

Эмгэг аллель бүхий хүнийг уабө-өөс урьдчилан сэргийлэх нь чухал.[5] Иймд, энэ эмгэгийг эрт илрүүлэх, орлуулах эмчилгээг цаг алдалгүй эхлүүлэх нь цаашид гарах бүтцийн эршгүй өөрчлөлт болон хүндрэлээс урьдчилан сэргийлэх, чанартай амьдрах хугацааг уртасгах, амьдралын чанарыг сайжруулах зэрэг ач холбогдолтой. УАБӨ-ий оношилгоо, эмчилгээ, сэргийлэлтийн gold-2019 удирдамжинд уабө оношлогдсон хүн бүрт цусанд α1-at–ий хэмжээг тодорхойлохыг зөвлөсөн байна.[2] Бид ховор тохиолддог α1-at–ий дутагдалтай хүнд уабө үүссэн эмнэлзүйн тохиолдлыг танилцуулж байна.

Эмнэлзүйн тохиолдлын танилцуулга: Эмчлүүлэгч с, 60 настай, эрэгтэй. Биеийн өндөр 169 см, жин 82 кг, биеийн жингийн индекс 28,7 кг/м^2.

Одоогийн зовуурь: өдөр тутмын ачааллын үед, хувцас өмсөх тайлах төдийд амьсгаадна. Бага хэмжээний цагаан хөөстэй цэр гарна, заримдаа зүрх орчим өвдөнө. Амьсгал давчдаж бөглөх гэж буй мэт санагдана.

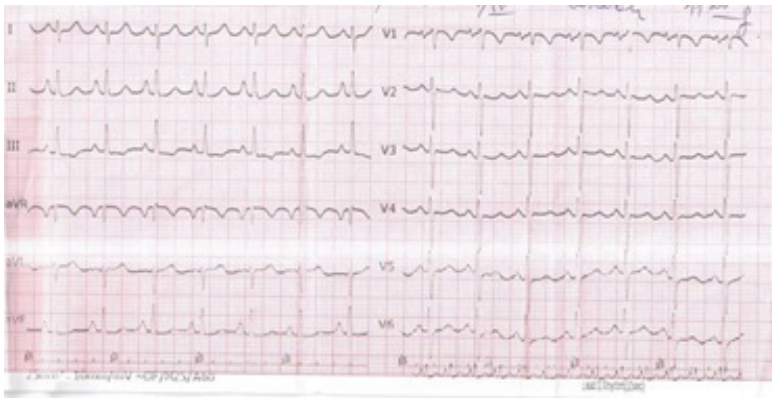
Амьдралын түүх: тамхи 35 жил өдөрт 7-10 ширхэгээр татаж байгаа. Химийн багш мэргэжилтэй. 21 жил мэргэжлээрээ ажилласан. Харшилгүй. Архи хэрэглэдэггүй. Архангай аймагт амьдардаг. Ти =(8х 35)/20=14 хайрцаг/жил. Mmrc-4 оноо, сат- 35 оноо. Өвчний түүх: анх 40 настайгаас амьсгаадаж эхэлсэн, 2018 оноос амьсгаадалт илэрхий нэмэгдсэн ба сүүлийн 2 жил тогтмол амьсгаадах болсон. Ханиалга өдрийн цагт илүү байдаг. Цэр зарим үед ногоон туяатай гардаг. Гэрээр онбрез 300 мкг өдөр бүр сордог. Клопидогрел 75 мг-аар өдөрт 1 удаа уудаг. 2008 оноос даралт ихсэх болсон, амлодипин 10 мг-аар уудаг.

Үзлэгт: биеийн ерөнхий байдал хүнд. Ухаан саруул, орчиндоо харьцаатай, чээж өндөрлөсөн байдалтай, нүүр бор хүрэн, царайны илрэл шаналангуй, амьсгалд туслах булчингууд идэвхитэй оролцоно, хамар уруулын гурвалжин хөхөлбий туяатай. Хүчилтөрөгч хамрын гуурсаар 3 л/минутаар амьсгалж байхад SpO_2 88%. Амьсгалын тоо минутанд 22 удаа. Уушги тогшиход хоёр талд тод чимээтэй, чагнахад цулцангийн суларсан амьсгалын суурин дээр хоёр уушгинд тархмал хуурай хэржигнүүртэй, зүүн талд суганы ар болон далны шугамуудаар шаржигнууртай. Зүрхний авиа тод, хэм жигд, түргэссэн. А/Д 130/80 мм муб, зүрхний цохилтын тоо минутанд 94 удаа. Хэл нимгэн цайвар

өнгөртэй, хэвлий зөөлөн эмзэглэлгүй. Шилбээр бага зэрэг хавантай. Шээсний гарц хэвийн.

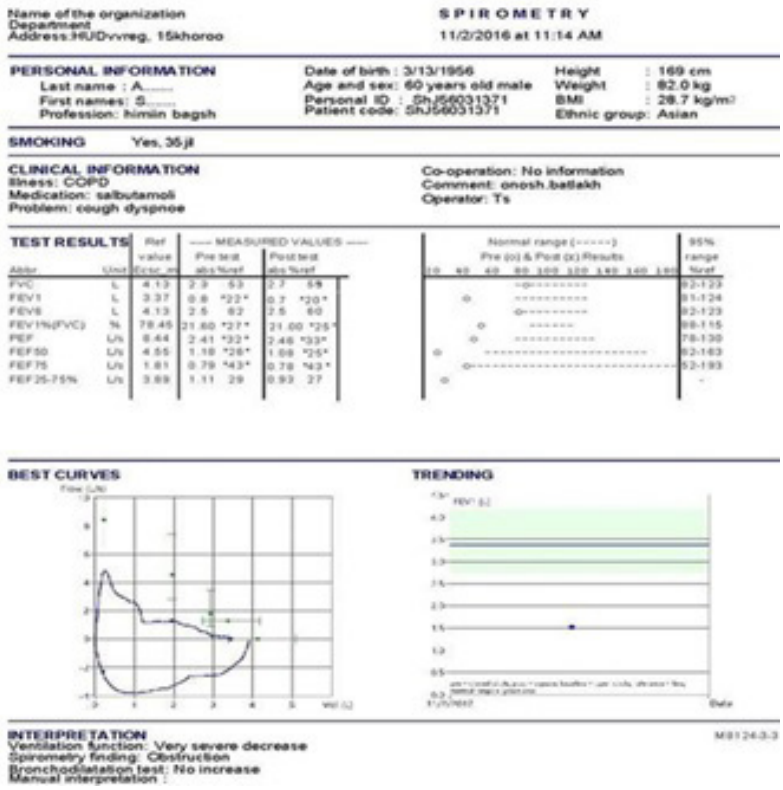
Лабораторийн шинжилгээ (2020.02.03-нд): Цусны дэлгэрэнгүй шинжилгээнд эритроцитоз илэрсэн, биохимийн шинжилгээ хэвийн.

Зүрхний цахилгаан бичлэг (2020.02.05-нд): Синусийн хэмтэй, баруун талын ачаалал ихэссэн шинжүүд тодорхойлогдоно (зураг 1).



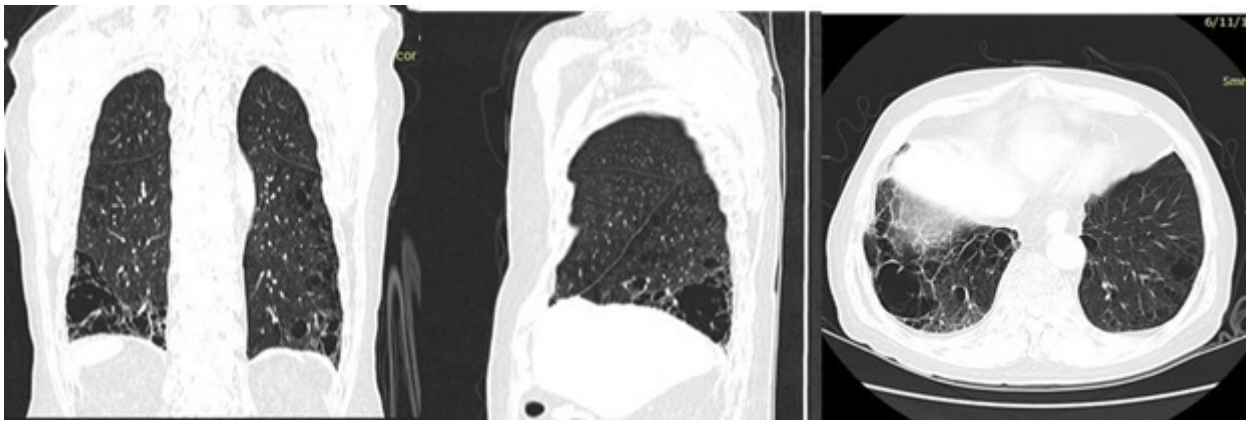
Зураг 1. P-pulmonalis, зүрхний цахилгаан тэнхлэг баруун тийм хазайсан, stiii, avf доошилсон.

Спирограмм (2016.11.02-нд): бөглөрөлт хэлбэрийн хүнд зэргийн агааржилтын алдагдал илэрсэн, гуурсан хоолой тэлэх эмий сорил сөрөг (зураг 2).



Зураг 2. Бөглөрөлт хэлбэрийн хүнд зэргийн агааржилтын алдагдал, гуурсан хоолой тэлэх эмийн сорилд (вентолин 200 мкг-аар хэрэглэснээс хойш 15 минутын дараа дахин спирометрийн шинжилгээ хийхэд) сайжралгүй.

Цээжний өндөр нарийвчлалтай компьютерт томограммын шинжилгээ (2020.01.27-нд): центриацинар эмфизем, агаар агуулсан хөндийнүүд (буллууд), гуурсан хоолойн тэлэгдэл илэрсэн (зураг 3).



Зураг 3. Хоёр уушгины доод дэлбэнд цээжний хана дагуу /арын болон суурь сегтентүүдэд/ нимгэн ханатай, 4,0 см хүртэл хэмжээтэй, олон тооны хөндийт өөрчлөлтүүдтэй (буллууд). Төвийн бронхууд бага зэрэг тэлэгдсэн.

ПГУ-ын шинжилгээ (2020.01.08-нд): ms эмгэг аллель илэрсэн (зураг 4)



Зураг 4. Serpina1 генийн ms ss полиморфизмыг илрүүлэх зорилгоор 98 хн-ийн урттай бүтээгдэхүүнийг зүссэн байдал:

1, 2-р багана - гетерозигот (ms) генотип
3, 4-р багана- гомозигот s (ss) генотип
5-р багана - гомозигот m (mm) генотипийг харуулж байна.

Оношилгоо: уушгины архаг бөглөрөлт өвчний d шат, амьсгалын дутагдлын 2-р үе, артерийн даралт ихсэх өвчний 2-р шат.

Эмчилгээнд: хүчилтөрөгч, бронхолитик, в2 агонист, утлагын гормон, антиагрегант, ад бууруулах эм болон бусад шинж тэмдгийн г.м стандарт эмчилгээгээр эмчилсэн.

Хэлцэмж ба дүгнэлт: УАБӨ болон удамшлын хүчин зүйлсийн хооронд хүчтэй холбоо хамаарал байдаг.[6] АНУ-ын Үндэсний Эрүүл Мэнд Мэдээллийн албанаас гаргасан мэдээллээр тус улсад эмфиземтэй 3.1 сая хүн байгаагаас 59000 нь α1-АТ-ий дутагдлын шалтгаантай байна гэжээ.[7] α1-АТ-ий дутагдалтай хүмүүсийн ихэнх нь оношлогдож амжаагүй явж байгааг баталсан олон судалгаа байдаг. АНУ-д хийгдсэн хүн амд суурилсан скрининг судалгаа, УАБӨ-тэй хүмүүсийг үнэлэх судалгаа болон генетик эпидемиологийн судалгаануудын үр дүнгийн харьцуулалтаас харахад PI ZZ генотип 60000-90000 хүн байгаагаас зөвхөн 6000 хүн оношлогдсон гэсэн үр дүн гарчээ.[8-11] Одоогийн байдлаар α1-АТ-ий 123 нэг нуклеотидын полиморфизмыг илрүүлээд байна.[12] Үүнээс Глу>Лиз342 хэв шинжийн үед α 1-АТ-ий дутагдал бүхий Z аллелийг үүсгэнэ. Энэ хэв шинж нь сийвэн дэх α1-АТ-ий хүнд дутагдлыг үүсгэдэг. Z аллелийн үед α 1-АТ хэвийн хэмжээтэй нийлэгжих боловч гепатоцитын барзгар эндопламмын торонд хуримтлагддаг. α1-АТ нь хэсгийн гликолизжилтэд орох ёстой байтал маннозын өндөр агууламжтай болсноор уургийн орон зайн бүтцэд нөлөөлж гольджийн аппарат руу тээвэрлэгдэхийг саатуулж, уургийн хуримтлал үүсгэж элэгний эсийн гэмтэлд хүргэдэг.[13]

Эмнэлзүйн судалгаагаар Z аллель бүхий хүмүүсийн 10% элэгний үйл ажиллагааны алдагдал, элэгний хатууралтай байдаг байна.[14] α1-АТ-ий дутагдлын өөр нэг шалтгаан нь Вал>Глу264 хэв шинж юм. Энэ хэв шинжийг S аллель хэмээн нэрлэх ба α 1-АТ -ий хөнгөн болон дунд зэргийн дутагдлыг үүсгэдэг. α1-АТ нь SERPINA1 генд кодлогддог. Уг генийн Z буюу rs28929474 полиморфизмын үед ийлдсэн дэх α1-АТ-ий хэмжээ эрс багасч УАБӨ-д хүргэдэг. Харин rs17580 буюу S полиморфизмын үед α1-АТ-ий хэмжээ 60-80% хүртэл буурдаг бөгөөд гуурсанцрын үрэвсэл, уушги тэлэгдэх өвчнөөр өвдөх эрсдлийг нэмэгдүүлдэг байна.[15] SERPINA1 генийн эмгэг аллелийг тодорхойлсноор УАБӨ-өөр өвчлөх эрсдэлийг үнэлэн, уг өвчнөөс урьдчилан сэргийлэх боломжтой. Манай улсын судлаачдаас Б.Батсэрээдэнэ уушгины эмгэгтэй хүмүүст α1-АТ-ий дутагдал 6,5 дахин их байгааг тогтоожээ.

Фенотипийн хэлбэрүүдийг тодорхойлоход харьцангуй эрүүл хүмүүст Pi MS 4.45% илэрч байжээ. 4 уурхайчинд гетерозигот хэлбэр (Pi MZ), тамхидалт, тоостой нөхцөлд удаан ажилласан зэрэг гурван эрсдэлт хүчин зүйл илэрчээ. Түүнчлэн гуурсан хоолойн архаг бөглөрөлт үрэвсэлтэй өвчтөнд S ба Z хэлбэр илүү тодорхойлогдож байв. α1-АТ-ий дутагдлын гетерозигот хэлбэр MS MZ хэлбэр гуурсан хоолойн архаг үрэвсэл үүсгэх эрсдэлт хүчин зүйл болж байгааг тогтоожээ.[16] 1980-аад оноос хойш α1-АТ нөхөх эмчилгээний талаарх судалгаа эрчимтэй хийгдэж байна. α1-АТ-ий дутагдлын шалтгаант УАБӨ-тэй хүмүүсийн өвчний явцыг багасгахад чиглэсэн үндсэн эмчилгээ нь α1-АТ нөхөх юм. Антитрипсин нөхөх эмчилгээний

зорилго нь уушгины үйл ажиллагаа, бүтцийг хадгалах юм. Уг эмчилгээг тамхинаас гарсны дараа хийх нь илүү үр дүнтэй. Ийнхүү α1-АТ-ий дутагдал нь ховор тохиолдох боловч энэ эмгэг генотип бүхий хүмүүст УАБӨ эмнэлзүйд зовуурь ихтэй хүнд хэлбэрээр илэрч байна. Нийт УАБӨ-өөр өвчлөгсдийн 2-5% α1-АТ-ий дутагдалтай байдаг байна. Эдгээр хүмүүсийн 80% нь харьцангуй эрт буюу 30-40 насандаа уушгины тэлэгдэл, УАБӨ-өөр өвчилж, цаашид амьсгалын дутагдалд хүргэдэг. Бидний тохиолдолд уг судалгаанд оролцогч химийн багш мэргэжилтэй, тамхи 35 жил татсан нь эмфизем үүсэхэд нөлөөлсөн байж болох юм. Иймээс цаашид эмгэг генотип бүхий хүмүүсийг эрт илрүүлж удамзүйн зөвлөгөө өгч, үүсэх эрсдлээс сэргийлэхийн тулд ажлын орчин, амьдрах орчны нөлөөлөх эрсдлийг тооцож тамхи татдаг бол эрт тамхинаас гаргах, орлуулах эмчилгээ хийлгэх нь нэн чухал юм.

Талархал: Мэдээллийг судалгаанд ашиглахыг зөвшөөрсөн өвчтөнд болон хамтран ажилласан эмч нартаа талархал илэрхийлэе.

Номзүй:

1. *Who. Chronic obstructie pulmonary disease (copd) fact sheet no.315. Available at: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs 315/en/. Accessed 2015 sep11. Updated 2015.*
2. *Global initiative for chronic obstructive lung disease. Guideline for chronic obstructive lung disease (copd). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of copd. Updated 2020.*
3. *Авдеев с.н. хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание. Пульмонология: научно-практечский журнал. 2007.n2:104- 116. Issn 0869-0189.*
4. *Чучалин а.г. российский медицинский журнал. 2010.n58.*
5. *Stoller jk, aboussouan ls. Alpha1-antitrypsin deficiency. Lancet 2005; 365(9478): 2225-36.*
6. *Stephen j, rennard s et.al natural histories of chronic obstructive pulmonary disease. Proceedings of the american thoracic society. Dec 15 2008; 5(9): 878- 883.*
7. *Kelly e, greene cm, carroll tp, mcelvaney ng, o'neill sj. Alpha-1 antitrypsin deficiency. Respiratory medicine. 6// 2010; 104(6): 763-772.*
8. *Brode sk, ling sc, chapman kr. Alpha-1 antitrypsin deficiency: a commonly overlooked cause of lung disease. Cmaj: canadian medical association journal. Sep 4 2012; 184 (12): 1365-1371.*
9. *Silverman ek, miletich jp, pierce ja, et al. Alpha-1-antitrypsin deficiency. High prevalence in the st. Louis area determined by direct population screening. The american review of respiratory disease. Oct 1989; 140(4): 961-966.*
10. *Lieberman j, winter b, sastre a. Alpha 1 -antitrypsin pi-types in 965 copd patients. Chest. Mar 1986; 89(3): 370-373.*
11. *Serres fj, blanco i, fernandez-bustillo e. Genetic epidemiology of alpha-1 antitrypsin deficiency in north america and australia/new zealand: australia, canada, new zealand and the united states of america. Clinical genetics. Nov 2003;64(5):382-397.*

α1-Antitrypsin deficiency in a patient diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease and emphysema

E.Tseepil[1], T.Ariuntungalag[2], G.Chimedlkhamsuren[3], Ts.Otgontuya[1], D.Ичинноров[2], J.Sarantuya[3]

[1]Second State Central Hospital
[2]School of Medical Science, MNUMS
[3]School of Biomedical Science, MNUMS
Email: tseepil.tseek@gmail.com

Abstract: Chronic obstructive pulmonary disease (copd) is a disease with a high prevalence and mortality worldwide and has many negative socio-economic consequences.[1] researchers conclude that the relatively low prevalence of copd in chronic smokers is due to a genetic predisposition to tobacco smoke and other environmental risk factors.[3,4] it is important to prevent people with a pathogenic allele from copd.[5] The best-studied genetic risk factor is severe hereditary deficiency of α1-at. Although α1- at deficiency affects a small percentage of the world's population, the disease is more severe in people with the pathological genotype. Therefore, early detection and early initiation of replacement therapy are important to prevent further structural changes and complications, prolong life, and improve quality of life. The gold 2020 guidelines for the diagnosis, treatment, and prevention of copd recommend to measure the level of α1-at for each person diagnosed with copd.[2] we present a clinical case of α1-at deficiency in patient with copd.

Key word: α1-antitrypsin deficiency, chronic obstructive pulmonary disease, emphysema, serpina1 gene polymorphism