

receiving bisphosphonates, 90 patients noticed decreasing the pain syndrome of different degrees. The positive factor is the simultaneous action of bisphosphonates on all focal lesions. The inclusion of radiopharmaceutical agent in some focal lesions decreased slightly (by 15–30%) in patients with multiple metastases by osteoscintigraphy compared with the data before treatment. The number of focal lesions decreased by 16–20%. Number of bone metastases increased simultaneously with the aggravation of the original tumour process in 12 patients. The intensity of the focal lesion inclusion of radiopharmaceutical agent after 4–8 weeks decreased by 80–160% after the completing of the ray therapy and therapy with bisphosphonates in 25 patients with single (two, three) skeletal metastases, new focal lesions of the skeleton were not discovered.

Conclusions. Our findings about focal lesion changes before and after the ray treatment and chemical therapy suggest that the double mechanism of the action increases the positive result over 50% when it comes to pain syndrome. It stops the growth of the bone metastases and improves the patient quality of life.

Key words: osteoscintigraphy, skeletal metastases, bisphosphonates, ray therapy, radiopharmaceutical agent.

УДК 616.24-036.12-036.4-093:575.191-113-061.688]:616.07 DOI: 10.32751/2310-4910-2019-26-22

Погляд на концепцію біологічного розвитку й особливості діагностики хронічного обструктивного захворювання легень у доклінічний період

О. К. ФОРМАНЧУК

Військово-медичний клінічний центр Західного регіону

Резюме. Діагностика хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) на початкових етапах є перспективною для поліпшення результатів. Для раннього виявлення захворювання в клінічний період введено поняття раннього ХОЗЛ. Нині етіологічним чинником ХОЗЛ, крім зовнішніх чинників ризику, що спричиняють прискорене зниження функції легень з раннього дорослого віку, вважають взаємодію зовнішніх чинників і з чинниками генетичної схильності, які призводять до дефіциту функції легень від народження). Тому особливе значення надається біологічному розвитку захворювання в доклінічний період, що асоціюється з так званім раннім ХОЗЛ. Біологічний розвиток захворювання започатковує дію чинників ризику на сприйнятливую особу. Зворотність ранніх біологічних змін робить їх непомітними.

Моделі початкових біологічних процесів вказують на шляхи сигналізації нейтрофілів, макрофагів і Th1-Th2 клітин. Вплив генетичних чинників на розбалансованість біологічних механізмів підвищує сприйнятливість до ХОЗЛ, і

хвороба може виникнути під час вагітності, продовжитися в дитинстві, підлітковому й дорослому віці та старості. Єдиним відомим генетичним чинником, що спричиняє ХОЗЛ у молодому віці й виявляється за допомогою скринінгу, є значний дефіцит $\alpha 1$ -антитрипсину. Ідентифікацію генетичних чинників продовжує дослідження *COPDGene*. Генетичну схильність до ХОЗЛ можливо встановити за допомогою повногеномного пошуку асоціацій спадкових ознак й однонуклеотидних поліморфізмів. Виявлені численні локуси, які пов'язані зі схильністю до ХОЗЛ у курців і некурців, спірометричними показниками функції легень і шляхами епігенетичної регуляції. Однак генетично-асоційовані чинники здебільшого є непрямі й лише частково пояснюють схильність до ХОЗЛ. Це свідчить про те, що потрібен пошук інших шляхів.

Важливим напрямком діагностики може бути моніторинг функції легень за допомогою поздовжньої спірометрії у дітей з урахуванням пренатальних. Проте методики дослідження обтяжливі й потребують удосконалення та оптимізації програм для скринінгу. Концепція біологічного розвитку може бути вирішальною для діагностики генетично-асоційованого ХОЗЛ у доклінічний період, попередження розвитку або відтермінування клінічного періоду й розробки стратегій профілактики, а також поліпшення контролю захворювання.

Ключові слова: раннє хронічне обструктивне захворювання легень, генетично-асоційоване хронічне обструктивне захворювання легень, зовнішні чинники ризику, генетичні чинники, генетична схильність, доклінічний період, біологічний розвиток, діагностика.

За останні десятиліття досягнуто значного прогресу в діагностиці, патогенезі й управлінні хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) [13, 55]. Для поліпшення наслідків ХОЗЛ використовують сучасні інноваційні рішення й альтернативні діагностичні стратегії [18, 41]. Проте ХОЗЛ і сьогодні залишається глобальною проблемою через значну поширеність та смертність, які продовжують зростати [19, 34, 40, 52]. На згубні наслідки ХОЗЛ в більшості, якщо не в усіх, країн світу значно впливає глобальна гіподіагностика, а часто й неточна діагностика [43, 46]. Одним з ключових напрямків впливу на негативні наслідки є діагностика ХОЗЛ на початку його розвитку [6, 9]. Для вирішення цього питання реалізоване поняття раннього ХОЗЛ (рХОЗЛ) [5, 43 53], що стосується діагностики захворювання в клінічний період (КП) [32, 62]. Однак природний перебіг (ПП) ХОЗЛ інтегрує КП і доклінічний період (ДКП) [5, 9]. Наслідки біологічних змін у ДКП асоціюються з рХОЗЛ, яке потребує таксономічного уточнення [53].

Раннє ХОЗЛ як хвороба, що проявляється незначною кількістю симптомів та/або ознак, або не виявляється взагалі й поєднується з незначним обмеженням потоку повітря (ОПП), є завершенням його біологічного розвитку в ДКП [30, 53]. Поняття «раннє» стосується часу виникнення захворювання й віку пацієнта, в якому воно діагностується, а їх параметри

не є взаємно залежними величинами [5, 22]. До того ж початок розвитку ХОЗЛ не має однозначного визначення [49]. З біологічної точки зору розвиток хвороби формує взаємодія етіологічного чинника із сприйнятливою особою [9]. Така гіпотеза щодо етіології ХОЗЛ запропонована ще С. Fletcher і R. Peto, які вважали куріння тютюну його єдиною причиною [24]. Згідно з цією гіпотезою, тютюновий дим у схильних до захворювання осіб викликає прискорене зниження функції легень (ФЛ) з досягненням фази плато легеневої функції, тобто максимального об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁) у віці приблизно 25 років і розвиток ХОЗЛ [14, 24].

Біологічний механізм розвитку ХОЗЛ запускається з початком куріння й частіше відбувається в підлітковому віці [63]. Тютюновий дим зумовлює аномальну запальну імунну реакцію легень на шкідливі частинки або газу шляхом активації вродженої імунної відповіді через рецептори розпізнавання молекул пошкоджених, активованих або апоптичних клітин і стимуляцію епітеліальних клітин та макрофагів [32]. Мобілізація дендритних клітин як антигенпрезентуючої ланки індукує набуту адаптивну імунну відповідь, що охоплює хелперні (Th1, Th17) CD4⁺ і цитотоксичні CD8⁺ Т-лімфоцити і В-клітинні відповіді [11]. Хронізацію запального процесу характеризує формування лімфоїдних структур і гіперсекреція хемокінів. Стабілізацію, посилення й загострення процесу спричиняють вірусні та бактеріальні інфекції. Після припинення куріння перманентність запалення підтримується автоімунітетом, ремоделюванням, фрагментацією позаклітинного матриксу, порушенням вроджених захисних легеневоїх функцій, окислювальним стресом, гіпоксією й дисрегуляцією малих некодуєчих молекул рибонуклеїнової кислоти (РНК) [11]. Так формується класичне ХОЗЛ, анатомічною основою якого є дерегульоване хронічне запалення та емфізематозне руйнування легень [14, 44, 23].

ХОЗЛ вже давно не вважається захворюванням, що зумовлене лише тютюновим димом [14, 50]. Не відповідає дійсності твердження, що розвиток ХОЗЛ у більшості дорослих розвивається під впливом зовнішніх чинників ризику (ЧР) [37]. Також відомо, що в значній кількості пацієнтів з ХОЗЛ інволюція ОФВ₁ не відрізняється від здорових дорослих [65]. З цієї причини виникнення ХОЗЛ пов'язують з ЧР, які можуть спричинити порушення анатомічного зростання й функціонального розвитку легень в дитинстві та/або прискорене зниження ФЛ у зрілому віці [14, 57, 62]. До вказаних чинників у пренатальний період належать: порушення внутрішньоутробного збільшення об'єму легень, внутрішньоутробний вплив тютюнового диму й інших забруднюючих речовин, особливості харчування матері. Передчасні пологи й недоношеність, недостатня маса тіла дитини при народженні стосуються періоду пологів.

У дитинстві й підлітковому віці впливають такі чинники, як недостатнє збільшення об'єму та надмірне пошкодження легень тютюновим димом, інші забруднення повітря, вірусна інфекція, ремоделювання дихальних шляхів при астмі й бронхіті, порушення регенерації легеневих тканин внаслідок дії тютюнового диму, голодування, старіння [23, 37, 48]. Вплив цих негенетичних чинників на ймовірність розвитку ОПП в дорослому віці підтверджують дані про те, що приблизно в 50% пацієнтів порушення ФЛ настає після досягнення фази плато, а в інших починається з низького рівня ОФВ₁ у цьому ж віці [6, 15, 38].

Трифазна траєкторія зниження ФЛ пов'язана з тяжкою дитячою астмою [23]. У цьому разі зниження ФЛ порівняно з нормою є вже при народженні дитини й продовжується значне падіння протягом дошкільного віку, а далі може знижуватись більш повільними темпами [23]. Деякі пацієнти з ХОЗЛ, у яких не виявлено прискореного зниження ФЛ, мають більш низький рівень ОФВ₁ на ранніх етапах життя порівняно з тими, в кого настає прискорене зниження ФЛ пізніше, а також у здорових осіб [38]. Виявлена гетерогенність динаміки ФЛ передбачає інший, на відміну від класичного, шлях розвитку ХОЗЛ і його діагностику. За відповідних умов дефіцит ОФВ₁ можна визначити шляхом моніторингу ФЛ у дітей з 3–5 років за допомогою поздовжньої спірометрії [51]. Це є принципово нова концепція ХОЗЛ, в якій чинники, що впливають на досягнення фази плато, визначають суттєві елементи його патогенезу [23].

Виникнення ХОЗЛ у 15–20% курців й у 25–45% некурців [2, 29], гетерогенність його ПП, а також позбавлення показника прискореного зниження ОФВ₁ статусу постійної ознаки ХОЗЛ дали підставу визнати, що генетичні ЧР та/або різні взаємодії середовища (харчові, інфекційні, забруднення, імунологічні) негативно впливають на постнатальний розвиток легень і спричиняють притаманне для ХОЗЛ постійне ОПП у подальшому [14, 38, 42, 53, 54].

Результати досліджень і сегрегаційний аналіз підтвердили значний вплив генетичних ЧР на збільшення ФЛ як важливої умови розвитку ХОЗЛ [25, 31, 58]. Досі єдиним відомим генетичним ЧР ранньої базальної емфіземи й ХОЗЛ у віці 20–40 років є дефіцит інгібітора серинової протеази α 1-антитрипсину (α 1-АТ) [36]. Але його дефіцит само собою не є високочутливим біомаркером, оскільки багато осіб з таким станом мають нормальні показники ФЛ. Тільки значний дефіцит RZZ алелей і деякі дуже рідкісні нульові Z або S алелі спричиняють розвиток генетичного ХОЗЛ [14, 61]. Це можна пояснити тим, що α 1-АТ кодується геном SERPINA1, на локусі якого виявлено >120 мутацій [60]. Роль мутації інших генів, зокрема матричних металопротеїназ, α -нікотинового ацетилхолінового рецептора і «жак-взаємодіючого» протеїну як генетичної основи ХОЗЛ, є суперечлива [33, 65].

Оскільки дефіцит $\alpha 1$ -АТ виявляється приблизно у 1–5% курців з ХОЗЛ, інші його генетичні варіанти можуть бути пов'язані з фенотиповими ознаками [12, 26]. Для визначення генетичних фенотипів ХОЗЛ нині проводиться багатоцентрове обсерваційне дослідження COPDGene з урахуванням емфіземи, гіперінфляції й потовщення стінок дихальних шляхів за даними комп'ютерної томографії [17]. Таким фенотипуванням намагаються виявити генетичні чинники схильності й діагностичні біомаркери ХОЗЛ у групах високого ризику [16].

Генетичну схильність до загальних захворювань або їх проявів досліджує також повногеномний пошук асоціацій спадкових ознак та однонуклеотидних поліморфізмів (GWAS) [7, 26]. Хоча більшість ототожнених GWAS локусів не є причинно-наслідковими, вони визначають регіон несталого зв'язування з одним або кількома варіантами. Це може поглибити знання основних і виявити нові механізми захворювань [54, 64]. За даними метааналізу дослідження емфіземи, ідентифіковано п'ять локусів, що містять два вже відомі варіанти – 4q31 поблизу NNIP, 15q25 поблизу CHRNA5 і три нові – 4q13 поблизу SOWANB, 8q24 поблизу TRAPPC9 та 10p12 поблизу KIAA1462, які в курців асоціюються зі схильністю до ХОЗЛ [4, 27].

У дослідженні UK BiLEVE виявлено п'ять нових сигналів, включаючи NCAM1 на хромосомі 11 і варіант між TEX41 та RABPC1P2 на хромосомі 2, асоційованих з курінням [45]. Це дослідження також встановило чотири нові локуси – TET2, KANSL1, TSEN54, RBM19/TBX5 і два раніше відомі – NPNT, HLA-DQB1/HLA-DQA2, які пов'язані з ОФВ₁ незалежно від куріння [45]. У дорослих зі зниженою ФЛ і відсутністю астми в анамнезі два однонуклеотидні поліморфізми RCDH9, rs17077331 і rs17077335 асоціюються з величиною співвідношення (ОФВ₁/ФЖМЛ) (форсована життєва місткість легень) [27].

Метааналіз іншого дослідження виявив 43 сигнали, пов'язані з одним/кількома спірометричними показниками ФЛ (ОФВ₁, ФЖМЛ, ОФВ₁/ФЖМЛ), 33 з яких є нові локуси й 10 статистично незалежні, які генетично пояснюють зниження ФЛ [28].

Хоча ці дослідження виявили багато локусів, пов'язаних з ХОЗЛ, генетичні варіанти здебільшого є непрямі й певною мірою пояснюють схильність до захворювання [10]. Проте такі генетично-асоційовані чинники схильності (ГАЧС), які відрізняються від мутацій гена SERPINA1 $\alpha 1$ -АТ, підвищують ризик розвитку ХОЗЛ [54], власне генетично-асоційованого ХОЗЛ (гаХОЗЛ), на відміну від генетичного ХОЗЛ при дефіциті $\alpha 1$ -АТ [14].

Біологічний розвиток гаХОЗЛ відбувається під впливом пренатальних ЧРЖ на рівні біополімерів – нуклеїнових кислот, білків і їх

надмолекулярних структур [1]. Він проходить безсимптомно і є оборотним, оскільки молекулярна активність ще не порушена вторинними змінами й супутніми захворюваннями [20, 53, 59]. Знання біологічних механізмів (ендотипів) важливі для розуміння початку розвитку хвороби, але його біологічні шляхи допоки залишаються непомітні [3, 23]. Для дослідження біологічних механізмів використовують комп'ютерне симулювання біологічних систем. Їх підсистеми охоплюють обмін речовин, сигнальні шляхи й генні регуляторні мережі. За даними досліджень, початковий етап розвитку ХОЗЛ пов'язують з активацією шляхів сигналізації нейтрофілів, макрофагів і Th1-Th2 клітин [20]. ГАЧС до ХОЗЛ через розбалансованість і безконтрольність біологічних механізмів підвищують сприйнятливість до ХОЗЛ [14, 21, 39, 56]. За умов впливу пренатальних ЧРЖ як першочергової детермінанти еволюції легеневої функції, ХОЗЛ може стати реальністю під час вагітності, продовжитися в дитинстві, підлітковому й дорослому віці та в старості [52].

Складні біологічні механізми розвитку гаХОЗЛ ґрунтуються на сформованих генетичних і транскрипційних асоціаціях, що визначає незбалансований протеоліз та епігенетичні наслідки, такі як посттрансляційні модифікації гістонів, метилювання дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК), експресію малих некодуючих молекул РНК, модулюючий синтез білкових молекул без зміни нуклеотидної послідовності в генах-мішенях [44]. З огляду на те, що головні патогенні генетичні скупчення не локалізовані в основних шляхах, сигнали асоціацій зазвичай поширюються на більшу частину генома, зокрема на гени, які не мають очевидного зв'язку з хворобою.

Згідно з гіпотезою «універсальної» моделі Boyle, регуляторні мережі генів взаємозалежні таким чином, що всі гени, які експресуються в клітинах, можуть впливати на функції основних генів, пов'язаних з хворобою [10]. Тому більшість спадкових явищ можна пояснити іншими механізмами – впливом епігенетичних чинників на гени, що локалізуються не в основних шляхах і діють на експресію генів без впливу на нуклеотидну послідовність ДНК; патологічним апоптозом, який відіграє важливу роль у патогенезі емфіземи, та соматичними мутаціями – спадковими змінами в соматичних клітинах, які виникають на різних етапах розвитку особи [8, 35, 47].

Висновки

Більш рання діагностика ХОЗЛ стосується виявлення захворювання в ДКП. У цей період біологічні процеси обумовлені дією пренатальних ЧРЖ в осіб з індивідуальною генетичною схильністю. Взаємодія вказаних ЧР визначає порушення ФЛ від народження – такий стан розцінюється як

ранне гаХОЗЛ. Підходи до його діагностики реальні й здатні забезпечити успіх. ГАЧС можуть слугувати індикаторами низької ФЛ на початку життя й ризиком розвитку ХОЗЛ. Діагностику захворювання у ДКП шляхом скринінгу генетичних ЧР нині унеможливорює відсутність біомаркерів, крім дефіциту $\alpha 1$ -АТ. Пошук інших генів-кандидатів має деяку перспективу у майбутньому, Хоча цінність GWAS може бути перебільшена, вирішення проблеми потребує продовження пошуку шляхів генетичної схильності до ХОЗЛ.

Моніторинг ФЛ за допомогою поздовжньої оцінки спірометрії в дітей з урахуванням ЧРЖ має стати традиційним підходом до діагностики гаХОЗЛ. Але сучасні методики дослідження є обтяжливі для цієї категорії пацієнтів і потребують удосконалення та визначення показань для скринінгу. Загалом концепція біологічного розвитку є вирішальною для діагностики гаХОЗЛ у ДКП, попередження розвитку або відстрочування КП і розробки адекватних стратегій профілактики та поліпшення управління захворюванням.

Література

1. Сиволоб А. В. Молекулярна біологія : підручник. К. : Видавничо-полігр. центр «Київський ун-т», 2008. 384 с.
2. Acute and chronic inflammatory responses induced by smoking in individuals susceptible and non-susceptible to development of COPD: from specific disease phenotyping towards novel therapy. Protocol of a cross-sectional study / A. T. Lo Tam Loi et al. *BMJ Open*. 2013. Vol. 3(2): e002178.
3. Adcock I. M., Caramori G., Barnes P. J. Chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer: new molecular insights. *Respiration*. 2011. Vol. 81 (4). P. 265–284.
4. A genome-wide association study in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): identification of two major susceptibility loci / S.G. Pillai et al. *PLoS Genet*. 2009. Vol. 5 (3): e1000421.
5. Agustí A., Celli B. Natural history of COPD: gaps and opportunities. *ERJ Open Res*. 2017. Vol. 3 (4): 00117–2017.
6. Agustí À., Celli B. New findings in the natural history of COPD. *Monogr. Arch. Bronconeumol*. 2015. Vol. 2 (3). P. 59–60.
7. An efficient unified model for genome-wide association studies and genomic selection / H. Li et al. *Genet. Sel. Evol*. 2017. Vol. 49(1). P. 64.
8. Barreiro E., Gea J. Epigenetics and muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Transl. Res*. 2015. Vol. 165 (1). P. 61–73.
9. Bhopal R. S. Concepts of Epidemiology. Integrating the ideas, theories, principles, and methods of epidemiology. Third Edition. Oxford : Oxford University Press, 2016. 480 p.
10. Boyle E. A., Li Y. I., Pritchard J. K. An Expanded View of Complex Traits: From Polygenic to Omnigenic. *Cell*. 2017. Vol. 169(7). P. 1177–1186.
11. Brusselle G. G., Joos G. F., Bracke K. R. New insights into the immunology of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2011. Vol. 378(9795). P. 1015–1026.

12. Brode S. K., Ling S. C., Chapman K. R Alpha-1 antitrypsin deficiency: a commonly overlooked cause of lung disease. *CMAJ*. 2012. Vol. 184(12). P. 1365–1371.
13. Cazzola M. Introducing COPD Research and Practice. *COPD Research and Practice*, 2015. 1: 6.
14. Celli B. R., Agusti A. COPD: time to improve its taxonomy? *ERJ Open. Res.* 2018. Vol. 4 (1). P. 00132–2017.
15. Chronic Respiratory Symptoms with Normal Spirometry. A Reliable Clinical Entity? / R. Rodriguez-Roisin et al. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017. Vol. 195(1). P. 17–22.
16. Cluster Analysis in the COPDGene Study Identifies Subtypes of Smokers with Distinct Patterns of Airway Disease and Emphysema / P.J. Castaldi et al. *Thorax*. 2014. Vol. 69(5). P. 416–423.
17. COPDGene Investigators. Signs of Gas Trapping in Normal Lung Density Regions in Smokers / S. Bodduluri et al. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017. Vol. 196 (11). P. 1404–1410.
18. Csikesz N. G., Gartman E. J. New developments in the assessment of COPD: early diagnosis is key. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014. Vol. 9. P. 277–286.
19. Diaz-Guzman E., Mannino D. M. Epidemiology and prevalence of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Chest. Med.* 2014. Vol. 35 (1). P. 7–16.
20. Enhancement of COPD biological networks using a web-based collaboration interface [version 1; referees: 3 approved] / S. Boué et al. *F1000Research*. 2015. Vol. 4. P. 32.
21. Estimating the US prevalence of chronic obstructive pulmonary disease using pre- and post-bronchodilator spirometry: the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2007–2010 / T. Tilert et al. *Respir. Res.* 2013. Vol. 14. P. 103.
22. Exome Sequencing Analysis in Severe, Early-Onset Chronic Obstructive Pulmonary Disease / D. Qiao et al. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016. Vol. 193 (12). P. 1353–1363.
23. Fernando D., Martinez M. D. Early-Life Origins of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N. Engl. J. Med.* 2016. Vol. 375(8). P. 871–878.
24. Fletcher C., Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *BMJ*. 1977. Vol. 1 (6077). P. 1645–1648.
25. Foreman M. G., Campos M., Celedón J. C. Genes and chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. North. Am.* 2012. Vol. 96(4). P. 699–711.
26. Genetic epidemiology of COPD (COPDGene) study design / E.A. Regan et al. *COPD*. 2011. Vol. 7(1). P. 32–43.
27. Genome-wide association study of the genetic determinants of emphysema distribution / A. Boueiz et al. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017. Vol. 195(6). P. 757–771.
28. Genome-wide association analyses for lung function and chronic obstructive pulmonary disease identify new loci and potential druggable targets / L.V. Wain et al. *Nat. Genet.* 2017. Vol. 49(3). P. 416–425.
29. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary / J. Vestbo et al. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013. Vol. 187(4). P. 347–365.
30. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.

Updated 2014. URL: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2014_Jun11.pdf.

31. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Report 2017. URL: <http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/>.

32. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. 2018 Report. URL: http://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS/.pdf.

33. Harrison's Pulmonary and Critical Care Medicine. 3rd Edition / J. Loscalzo, editor. New York : The McGraw-Hill Companies, Inc., 2010. 592 p.

34. Hillas G., Perlikos F., Tzanakis N. Acute exacerbation of COPD: Is it the «stroke of the lungs»? *Int. J. COPD*. 2016. Vol. 11(1). P. 1579–1586.

35. Involvement of B-cell CLL/lymphoma 2 promoter methylation in cigarette smoke extract-induced emphysema / H. Zeng et al. *Exp. Biol. Med. (Maywood)*. 2016. Vol. 241(8). P. 808–816.

36. Laurell C. B., Eriksson S. The electrophoretic alpha 1-globulin pattern of serum in alpha 1-antitrypsin deficiency. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1963. Vol. 15(2). P. 132–140.

37. Lung consequences in adults born prematurely / C. E. Bolton et al. *Thorax*. 2015. Vol. 70(6). P. 574–580.

38. Lung-function trajectories leading to chronic obstructive pulmonary disease / P. Lange et al. *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 373(2). P. 111–122.

39. Mechanisms in Science: The Stanford Encyclopedia of Philosophy. Spring 2017 Edition / E. N. Zalta (ed.). URL: <https://plato.stanford.edu/archives/spr2017/entries/science-mechanisms/>.

40. Miller M. R., Levy M. L. Chronic obstructive pulmonary disease: missed diagnosis versus misdiagnosis. *BMJ*. 2015. Vol. 351: h3021.

41. Modern Innovative Solutions in Improving Outcomes in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (MISSION COPD): A Comparison of Clinical Outcomes Before and After the MISSION Clinic / E. Lanning et al. *JMIR Res. Protoc.* 2017. Vol. 6(6). P. e104.

42. Moving towards patient-centered medicine for COPD management: multidimensional approaches versus phenotype-based medicine – a critical view / J. L. Lopez-Campos et al. *COPD*. 2014. Vol. 11(5). P. 591–602.

43. Natural course of early COPD / C. K. Rhee et al. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017. Vol. 12. P. 663–668.

44. Novel aspects of pathogenesis and regeneration mechanisms in COPD / E. Bagdonas et al. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2015. Vol. 10. P. 995–1013.

45. Novel insights into the genetics of smoking behaviour, lung function, and chronic obstructive pulmonary disease (UK BiLEVE): a genetic association study in UK Biobank / L. V. Wain et al. *Lancet Respir. Med.* 2015. Vol. 3(10). P. 769–781.

46. Osterweil N. COPD: Clinicians Miss Myriad Chances to Spot It Early. February 13, 2014. URL: <https://www.medscape.com/viewarticle/820597>.

47. Oxidative DNA damage and somatic mutations: a link to the molecular pathogenesis of chronic inflammatory airway diseases / E. G. Tzortzaki et al. *Chest*. 2012. Vol. 141(5). P. 1243–1250.
48. Patterns of growth and decline in lung function in persistent childhood asthma / M. J. McGeachie et al. *N. Engl. J. Med.* 2016. Vol. 374. P. 1842–1852.
49. Porta M. Natural history of disease. In: A Dictionary of Epidemiology. 5th edition / M. Porta, ed. Oxford : Oxford University Press, 2014. P. 193–194.
50. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Korea: the fourth Korean National Health and Nutrition Examination Survey, 2008 / K. H. Yoo et al. *Respirology*. 2011. Vol. 16(4). P. 659–665.
51. Pulmonary Function Testing in Children: ATS Patient Education Series. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014. Vol. 189(12). P. P17–P18.
52. Rabe K. F., Watz H. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2017. Vol. 389(10082). P. 1931–1940.
53. Rennard S. I., Drummond M. B. Early chronic obstructive pulmonary disease: definition, assessment, and prevention. *Lancet*. 2015. Vol. 385(9979). P. 1778–1788.
54. Risk loci for chronic obstructive pulmonary disease: a genome-wide association study and meta-analysis / M. H. Cho et al. *Lancet Respir. Med.* 2014. Vol. 2(3). P. 214–225.
55. Rovers S., Corbetta L., Clini E. GOLD 2017 recommendations for COPD patients: toward a more personalized approach. *COPD Research and Practice*. 2017. Vol. 3. P. 5.
56. Salk J. E. Biological basis of disease and behaviour. *Perspect. Biol. Med.* 1962. Vol. 5(2). P. 198–206.
57. Savran O., Ulrik C. S. Early life insults as determinants of chronic obstructive pulmonary disease in adult life. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018. Vol. 13. P. 683–693.
58. Segregation analysis of pulmonary function among families in the Framingham Study / R. J. Givelber et al. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998. Vol. 157(5). P. 1445–1451.
59. Spirometric variability in smokers: transitions in COPD diagnosis in a five-year longitudinal study / A. Sood et al. *Respir. Res.* 2016. Vol. 17. P. 147.
60. Stoller J. K., Brantly M. The challenge of detecting alpha-1 antitrypsin deficiency. *COPD*. 2013. Vol. 10(1). P. 26–34.
61. Stockley R. A. Biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease: confusing or useful? *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014. Vol. 9. P. 163–177.
62. Stocks J., Sonnappa S. Early life influences on the development of chronic obstructive pulmonary disease. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2013. Vol. 7(3). P. 161–173.
63. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort / R. Kohansal et al. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009. Vol. 180(1). P. 3–10.
64. The new NHGRI-EBI Catalog of published genome-wide association studies (GWAS Catalog) / J. MacArthur et al. *Nucleic. Acids Research*. 2017. Vol. 45(D1). P. D896–D901
65. Vestbo J. Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD. *Engl. J. Med.* 2011. Vol. 365(13). P. 1184–1192.

Взгляд на концепцию биологического развития и особенности диагностики хронического обструктивного заболевания легких в доклинический период

О. К. ФОРМАНЧУК

Военно-медицинский клинический центр Западного региона

Резюме. *Диагностика хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) на начальных этапах является перспективной для улучшения последствий. Для раннего выявления болезни в клинический период ввели понятие раннего ХОЗЛ. Сейчас этиологическим фактором ХОЗЛ, кроме традиционных факторов риска, вызывающих ускоренное снижение функции легких с раннего взрослого возраста, считают взаимосвязь внешних факторов ранней жизни с факторами генетической предрасположенности, которые приводят к дефициту функции легких с периода рождения. Поэтому особое значение придается биологическому развитию болезни в доклинический период, что ассоциируется с так называемым ранним ХОЗЛ. Биологическое развитие болезни начинается с действия внешних факторов, на восприимчивое лицо. Обратимость ранних биологических изменений делает их незаметными.*

Модели начальных биологических изменений указывают на пути сигнализации нейтрофилов, макрофагов и Th1-Th2 клеток. Влияние генетических факторов на разбалансированность биологических механизмов повышает восприимчивость к ХОЗЛ, и заболевание может возникнуть во время беременности, продолжиться в детстве, подростковом и взрослом возрасте и старости. Единственным известным генетическим фактором, вызывающим ХОЗЛ в молодом возрасте и выявляется с помощью скрининга, является значительный дефицит α 1-антитрипсина. Распознавание генетических факторов продолжает исследование COPD Gene. Генетическую предрасположенность к ХОЗЛ выявляет полногеномный поиск ассоциаций наследственных признаков и однонуклеотидных полиморфизмов. Выявлены многочисленные локусы, связанные со склонностью к ХОЗЛ у курильщиков и некурящих, спирометрическими показателями функции легких и путями эпигенетической регуляции. Эти генетически ассоциированные факторы являются преимущественно косвенными и частично объясняют склонность к ХОЗЛ. Это требует иных путей поиска генетической предрасположенности.

Важным направлением диагностики может быть мониторинг функции легких с помощью продольной спирометрии у детей с учетом пренатальных факторов ранней жизни. Однако методики исследования являются обременительными и требуют совершенствования и оптимизации программ для скрининга. Концепция биологического развития может стать решающей для установления генетически ассоциированного ХОЗЛ в доклинический период, предупреждения развития или отсрочки клинического периода и разработки стратегий профилактики, а также улучшения управления заболеванием.

Ключевые слова: *раннее хроническое обструктивное заболевание легких, генетически ассоциированное хроническое обструктивное заболевание легких, внешние факторы, генетические факторы, генетическая предрасположенность, доклинический период, биологическое развитие, диагностика.*

A look at the concept of biological development and features of the diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in the preclinical period

O. FORMANCHUK

Military Medical Clinical Center of the Western Region

Summary. *Diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) at the initial stages is promising for the improvement of the consequences. For the early detection of a disease in the clinical period, the concept of early COPD was introduced. Currently, the etiologic factor of COPD, in addition to the external risk factors that cause accelerated decline pulmonary function from early adulthood, consider the interaction of early life factors with genetic predisposition factors, which lead to a shortage of lung function from birth. Therefore, special attention is paid to the biologic development of the disease in the preclinical period, which is associated with the so-called early COPD. The biologic development of the disease initiates the effects of early life factors on a susceptible person. The reversibility of early biologic changes makes them invisible.*

Models of initial biologic changes point to ways of signaling neutrophils, macrophages and Th1-Th2 cells. Effect of genetic factors on the imbalance of biologic mechanisms increases susceptibility to COPD, and the disease may occur during pregnancy, continue in childhood, adolescence and adulthood, and old age. The only known genetic factor that causes COPD at young age and is detected by screening is the significant deficiency of α 1-antitrypsin. The COPD Gene study continues the identification of genetic factors. The genetic predisposition to COPD reveals a full-fledged search for associations of hereditary symptoms and single-nucleotide polymorphisms. Numerous loci have been identified that are associated with COPD susceptibility among smokers and non-smokers, spirometric parameters of lungs function, and pathways of epigenetic regulation. However, these genetically associative factors are mostly indirect and partly explain the susceptibility to COPD. It needs to find other ways of genetic predisposition.

An important area of diagnosis can be monitoring lung function by means of longitudinal spirometry in children, taking into account prenatal early life factors. However, research methods are burdensome and need to be improved and optimized for screening applications. The concept of biological development can be decisive for the diagnosis of genetically associated COPD in the preclinical period, preventing the development or delay of the clinical period, and developing prevention strategies, as well as improving disease management.

Key words: *early chronic obstructive pulmonary disease, genetically associated chronic obstructive pulmonary disease, external factors, genetic factors, genetic predisposition, preclinical period, biological development, diagnosis.*