А.В.Аверьянов, А.Э.Поливанова

Дефицит α_1-антитрипсина и хроническая обструктивная болезнь легких

ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, г. Москва

A.V.Averyanov, A.E.Polivanova

Alfa-1-antitripsin deficiency and chronic obstrictive pulmonary disease

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — первичное хроническое воспалительное заболевание с преимущественным поражением дистальных отделов дыхательных путей, паренхимы легких и формированием эмфиземы; оно характеризуется ограничением воздушного потока с развитием необратимой (или не полностью обратимой) бронхиальной обструкции, вызванной продуктивной неспецифической персистирующей воспалительной реакцией. Болезнь развивается у предрасположенных лиц и проявляется кашлем, отделением мокроты и нарастающей одышкой, имеет неуклонно прогрессирующий характер с исходом в хроническую дыхательную недостаточность и легочное сердце [1, 2].

Как следует из определения, ХОБЛ развивается далеко не у всех людей, а только у предрасположенных лиц и при воздействии определенных условий. Помимо общепризнанных и не вызывающих сомнения факторов риска развития ХОБЛ — табакокурения, аэрополлютантов и др., значительную роль в патогенезе этого заболевания играют и генетические факторы, среди которых первое место занимает дефицит α_1-антитрипсина (ААТ).

Протеазы и их ингибиторы в легких

В патогенезе ХОБЛ можно выделить три основных процесса, запускающих патофизиологические "порочные круги" прогрессирования болезни. Это, во-первых, воспаление в дистальных отделах нижних дыхательных путей, во-вторых, оксидативный стресс и, в-третьих, нарушение баланса в системе "протеолиз / антипротеолиз" [3].

Таблица 1
Протеазы — участники патогенеза ХОБЛ

Сериновые протеазы	Цистеиновые протеазы	Матриксные ММП
НЭ	катепсин B	ММП-1 (коллагеназа)
катепсин G	катепсин K	ММП-3 (стромолизин)
протеиназа 3	катепсин L	ММП-7 (матрилизин)
	катепсин S	ММП-9 (желатиназа B)
		ММП-12 (макрофагальная металлоэластаза)

Нарушение баланса протеаз и антипротеаз при ХОБЛ может возникать за счет гиперпродукции (или увеличения активности) протеаз или при подавлении активности (уменьшении активности) антипротеаз.

Основными группами протеаз, принимающими участие в патогенезе ХОБЛ, являются сериновые, цистеиновые, а также матриксные металлопротеиназы (ММП; табл. 1). Сериновые протеазы содержат в своем активном центре аминокислоту серин, цистеиновые — цистеин, а матриксные ММП — цинк. Источниками протеаз в легких служат непосредственные участники воспаления — макрофаги и нейтрофилы и в некоторой степени — бронхиальный эпителий (рисунок). Наиболее изученной сериновой протеазой является нейтрофильная эластаза (НЭ), которая участвует в естественной деградации белков экстрацеллюлярного матрикса легочной паренхимы — эластина, коллагена, фибронектина, ламинина, протеогликанов. НЭ является мощным индуктором секреции слизи и гиперплазии слизистых желез. Она также выступает как активный компонент инфекционной защиты, участвуя в расщеплении белковых компонентов бактериальной стенки.

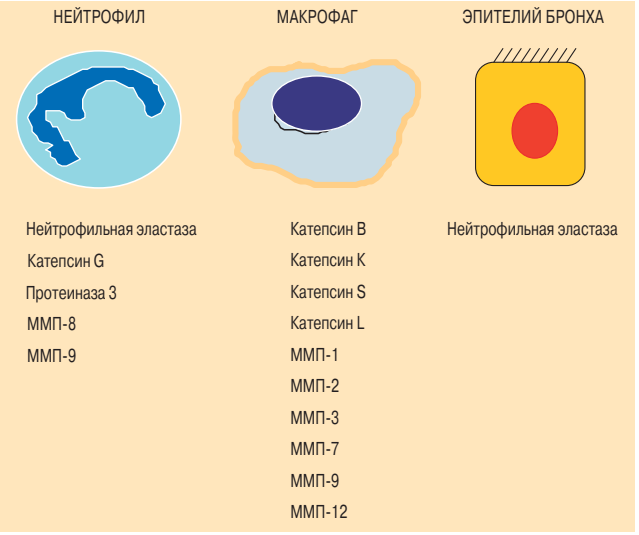

Рисунок. Источники протеаз в легких

Таблица 2
Ингибиторы протеаз в легких

Протеазный ингибитор	Источник	Физиологическая цель
ААТ	сыворотка крови (гепатоциты), бронхиальный эпителий, макрофаги	НЭ, протеиназа 3, катепсин G
α_1-антихимотрипсин	сыворотка крови (гепатоциты)	катепсин G
α_2-макроглобулин	сыворотка крови (гепатоциты)	цистеиновые протеиназы, НЭ
Секреторный лейкопротеазный ингибитор	тканевые макрофаги	сериновые протеазы
Цистатины A, C, S	макрофаги	цистеиновые протеазы
Тканевые ингибиторы ММП тип 1, 2	альвеолярные и тканевые макрофаги	металлопротеиназы

Выделение НЭ из нейтрофилов в экстрацеллюлярное пространство происходит под влиянием различных субстанций: цитокинов (ФНО-α, IL-8), липополисахаридов, фрагментов бактериальной стенки [4].

В группу антипротеаз, противостоящих деструктивному действию протеаз, входят ААТ, α_2-макроглобулин, цистатины, секреторные ингибиторы лейкопротеиназы и тканевые ингибиторы ММП (табл. 2) [5, 6].

ААТ: строение, функции, следствия дефицита

ААТ — это низкомолекулярный белок, состоящий из 394 аминокислот и 3 карбогидратных цепочек, относящийся к группе серпинов-ингибиторов сериновых протеаз. Он синтезируется и секретируется эндоплазматическим ретикулумом гепатоцитов, в меньшей степени макрофагами и бронхиальным эпителием. ААТ обладает широким спектром антипротеазной активности, включающим подавление протеиназы 3, катепсина G, активатора плазминогена, трипсина и др. Однако главной его физиологической целью является ингибирование НЭ. Невозможность ААТ нейтрализовать избыточные количества НЭ приводит к повреждению эластического каркаса легких и развитию эмфиземы. Такие же механизмы предполагаются и при дисбалансе в других группах протеаз-антипротеаз.

Курение (и другие возможные факторы риска ХОБЛ) приводит, с одной стороны, к миграции макрофагов и нейтрофилов в дыхательные пути с освобождением избытка протеаз, с другой — к развитию оксидативного стресса, продукты которого окисляют антипротеазы, снижая их ингибирующую активность.

На сегодняшний день протеазно-антипротеазная гипотеза происхождения эмфиземы является доминирующей. Подтверждением данной концепции служат эксперименты по искусственному индуцированию эмфиземы путем эндотрахеального введения эластазы [7].

ААТ обладает также противовоспалительными свойствами. Механизмы его противовоспалительных и протективных эффектов связывают с ингибированием НЭ. Установлено, что НЭ разрушает не только легочную паренхиму, но и фосфатидилсериновые рецепторы, ответственные за удаление погибших в зоне воспаления клеток путем запуска фагоцитарных механизмов. В частности, такие эффекты наблюдаются у больных муковисцидозом и бронхоэктазами. Нейтрализуя НЭ, ААТ, вероятно, способствует улучшению фагоцитоза [8]. На конгрессе Европейского респираторного общества в г. Копенгагене в сентябре 2005 г. *S.Janciauskiene* продемонстрировала предварительные результаты собственных исследований, свидетельствующих о возможных новых механизмах противовоспалительного действия ААТ путем усиления каскадной иммунной реакции в ответ на липополисахаридную стимуляцию. Как известно, липополисахариды являются обязательными компонентами клеточной стенки грамотрицательных бактерий — частых возбудителей обострения ХОБЛ. Заместительная терапия у больных с тяжелым дефицитом ААТ приводит к снижению маркеров воспаления в крови и мокроте, подтверждая противовоспалительные свойства ААТ [9].

Весьма важным представляется не только абсолютный дефицит ААТ, но и потеря его антиэластазной активности при сохранении нормальной концентрации фермента. Определена главная причина функциональной недостаточности ААТ. В ее основе лежит окисление метионина (положение 351 и 358) в активном центре молекулы ААТ в результате хронического воздействия табачного дыма, содержащего оксиданты, а также избыточного образования пероксида водорода у больных ХОБЛ [10, 11]. Вероятно, именно продолжающимся оксидативным стрессом объясняется сниженная активность ААТ у пациентов, прекративших курение, на поздних стадиях ХОБЛ.

Помимо окисления серьезным проявлением полиморфизма молекулы ААТ является феномен ее полимеризации у больных с PiZZ-фенотипом. Полимерные формы ААТ характеризуются бо̀льшим молекулярным весом, худшей растворимостью, склонностью к агрегации и низкой функциональной активностью в отношении своей физиологической цели, НЭ, но самое главное — они являются самостоятельными хемоаттрактантами нейтрофилов [12]. Образование и чрезмерное накопление полимеров ААТ в гепатоцитах у больных PiZZ-дефицитом ААТ приводит к миграции нейтрофилов в ткани печени с ее последующим повреждением и развитием гепатитов и циррозов в младенческом возрасте. Подобные процессы, вероятно, происходят и в легочной ткани, причем полимеры ААТ могут синтезироваться внутри легких. Об этом свидетельствуют факты обнаружения полимерных форм ААТ в бронхоальвеолярном лаваже у больных с PiZZ-фенотипом, перенесших трансплантацию печени [13]. Видимо, хемотаксическими свойствами полимеров ААТ в отношении нейтрофилов можно объяснить развитие эмфиземы у лиц

Таблица 3
Уровень ААТ в сыворотке крови и риск развития эмфиземы у различных фенотипов

Фенотип	Уровень ААТ, мкмоль/л (мг/дл)	Риск развития эмфиземы
MM	20–50 (150–350)	не возрастает
MZ	12–35 (90–210)	не возрастает
SS	15–33 (100–140)	не возрастает
MS	18–52 (94–270)	не возрастает
SZ	8–19 (75–120)	средний риск
ZZ	2,5–7 (20–45)	высокий риск
Null-null	0 (0)	очень высокий риск

с PiZZ-фенотипом без сопутствующих факторов хронического ингаляционного повреждения и легочных инфекций.

Генетические аспекты дефицита ААТ

За последние годы был сделан большой шаг вперед — выявлен и изучен ген, отвечающий за синтез ААТ. Ген, кодирующий синтез ААТ, обладает выраженным полиморфизмом, к середине 2005 г. в международной базе данных генома человека зафиксировано 186 его мутаций [14]. В результате мутаций могут нарушаться синтез, секреция и функциональная активность ААТ.

На основании анализа электрофоретической подвижности молекул, аллелям гена ААТ присваивается буквенный код от A до Z. Нормальный вариант аллелей ААТ обозначается буквой M (существуют M1, M2 и M3 варианты). Среди дефицитных чаще всего встречаются S и Z аллели. Различные комбинации существующих аллелей определяют фенотип конкретного человека, который обозначается как Pi (*Proteinase inhibitor*). Нормальным является PiMM фенотип, он характеризуется уровнем ААТ в сыворотке крови более 20 мкмоль/л. При остальных вариантах происходит снижение концентрации ААТ в той или иной степени (табл. 3). Как видно, наибольший вклад в дефицит ААТ вносят 0-(*null*) и Z-аллели. В случае редкого фенотипа Pi00 ААТ в крови полностью отсутствует.

Итоги многочисленных эпидемиологических исследований, выполненных в 58 странах, по распространенности M-, S- и Z-аллелей были подведены в 2002 г. *F.J. de Serres* (табл. 4, 5) [15]. Оказалось, что M-аллель встречается у 95 % населения. Второй по частоте S-аллель занимает около 3 % случаев, а Z-аллель — чуть больше 1 %. Интересно, что мутантные аллели более всего распространены среди лиц европейского происхождения, причем Z-аллель чаще обнаруживается у жителей Скандинавии, в то время как у представителей Центральной, Южной и Западной Европы и их прямых потомков в Северной Америке и Австралии преобладает S-вариант. Согласно расчетам в мире проживают более 175 тыс. носителей ZZ-фенотипа, свыше 3 млн дефицитных SZ- и SS-фенотипов.

Таблица 4
Распределение аллелей гена ААТ в популяции [15]

Регион	PiM, %	PiS, %	PiZ, %
Африка	95,91	2,22	0,52
Австралия и Новая Зеландия	94,1	3,95	1,51
Азия:			
Центральная	98,72	0,43	0,4
Дальневосточная	99,37	0,07	0,04
Юго-восточная	97,3	1,6	0,36
Европа:			
Центральная	97,08	1,92	0,74
Северная	95,77	1,76	1,53
Южная	92,72	5,64	1,25
Западная	93,7	4,51	1,28
Северная Америка	95,29	3,28	0,92

Существуют некоторые сложности, связанные с количественным определением ААТ в сыворотке крови. Во-первых, различные методы диагностики определяют различные нормы ААТ. Так, например, наиболее доступные методы иммуноэлектрофореза и радиальной иммунодиффузии трактуют нормальные значения уровня ААТ как 150–350 мг/дл. В то время как более специфичный метод нефелометрии устанавливает норму ААТ на уровне 120–220 мг/дл. Соответственно, минимальный уровень концентрации ААТ, обеспечивающий защиту легких от протеазного повреждения, в случае измерения методом радиальной иммунодиффузии составляет 80 мг/дл, а при нефелометрии протективный порог определяется как 50 мг/дл. Подобные разночтения обязательно должны учитываться при сопоставлении результатов исследований, использовавших различные методологии.

Второй проблемой адекватной оценки уровня ААТ являются его значительные колебания в зависимости от состояния индивидуума. Например, в

Таблица 5
Распределение фенотипов больных с дефицитом ААТ [15]

	PiMM, %	PiMS, %	PiMZ, %	PiSS, %	PiSZ, %	PiZZ, %
Африка	83	6,2	0,75	0,21	0,035	0,005
Австралия и Новая Зеландия	88,1	7,95	2,8	0,18	0,12	0,02
Азия	97,85	0,39	0,21	0,002	0,003	0,001
Европа	90,6	6,24	1,75	0,2	0,074	0,011
Северная Америка	83,7	5,88	2,28	0,11	0,08	0,017

период острого воспалительного процесса любой локализации, стрессовой реакции, шока и других ситуаций, сопровождающихся освобождением НЭ, происходит увеличение концентрации ААТ, нередко многократно превышающее его обычный уровень.

В настоящее время количество ААТ измеряется в мкмоль/л (рекомендовано US Institute of Health), и пороговым протективным значением считается 11 мкмоль/л. Лица, имеющие более низкие значения ААТ, относятся к категории больных с тяжелым дефицитом ААТ. Больше всего подвергаются риску развития эмфиземы PiZZ гомозиготы, гомозиготы с нулевым значением ААТ и PiSZ гетерозиготы, а у PiSS гомозигот и других гетерозигот (PiMZ, PiMS) этот риск невысок (табл. 3) [16].

В зависимости от уровня ААТ в крови и его активности можно выделить 4 группы больных ХОБЛ [17]:

1. нормальные: сочетание нормального уровня ААТ в сыворотке крови с нормальной функциональной активностью;
2. дефицитные: снижение уровня ААТ в сыворотке крови ниже 20 мкмоль/л (тяжелый дефицит < 11 мкмоль/л);
3. дисфункциональные: ААТ присутствует в сыворотке крови, однако функционально неактивен;
4. нулевые: ААТ в сыворотке не определяется.

Согласно рекомендациям, выработанным в 2003 г. рабочими группами Американского торакального и Европейского респираторного общества, генетические исследования по выявлению мутаций гена ААТ делятся на 3 категории (табл. 6):

а) диагностические — у лиц со сниженным уровнем ААТ или клиническими проявлениями, характерными для этого состояния или имеющих экзогенные факторы риска ХОБЛ;
б) семейные — обследование родственников больных;
в) скрининговые — производящиеся на больших выборках.

Проведение диагностических генетических тестирований является обязательным, в то время как решение о семейных и скрининговых программах должно приниматься с учетом множества факторов в каждом конкретном случае. Определение мутантных аллелей ААТ проводится либо методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), тогда говорят о генотипе больного, либо традиционным методом изоэлектрического фокусирования белка плазмы. В этом случае речь идет о фенотипе. С практической точки зрения, данные термины равнозначны [18].

Клиническое значение дефицита ААТ

Впервые на значение ААТ в развитии легочной патологии указали в 1963 г. *Laurell* и *Ericsson* [19], обнаружившие у 3 из 5 больных с дефицитом ААТ признаки эмфиземы легких.

В настоящее время установлена связь между дефицитом ААТ и тремя заболеваниями органов дыхания: легочной эмфиземой, бронхиальной астмой (БА) и бронхоэктазами. Безусловным фактором риска развития эмфиземы у лиц с дефицитом ААТ является курение. Так, например, средняя продолжительность жизни курильщиков с ZZ-фенотипом приблизительно на 10 лет короче по сравнению с некурящими, а средний возраст появления первого клинического симптома, одышки, составляет 40 лет против 52 лет у некурящих, причем разница между женским и мужским полом отсутствует [18, 20].

Подозрение на наличие дефицита ААТ должно возникать при клинически выраженной эмфиземе у лиц 45 лет и моложе, при развитии ее в отсутствие факторов риска (провоцирующих факторов), при наличии бронхоэктазов неясной этиологии или отягощенной наследственности по бронхолегочным заболеваниям [20].

Несмотря на многочисленные доказательства связи ХОБЛ с дефицитом ААТ, распространенность этого генетического дефекта среди больных ХОБЛ не столь высока, как можно было бы ожидать. В исследовании *J.Lieberman et al.* [21] среди 965 пациентов с ХОБЛ было всего 8 % дефицитных по ААТ с PiMZ-фенотипом и 1,9 % PiZZ-гомозигот против соответственно 2,94 и 0,04 % в контрольной группе. В более ранних работах эти цифры еще ниже [22]. Скрининговое исследование по определению частоты дефицитных аллелей гена ААТ среди больных ХОБЛ в России, выполненное в середине 90-х гг. прошлого века, показало, что распространенность Z-, S-, I-, P-, F-аллелей в российской популяции (г. Москва) составляет 3,7 % [23].

Таблица 6

Показания к различным вариантам генетического тестирования

Диагностические	Семейные	Скрининговые
Больные с ХОБЛ и эмфиземой	родственники больных с подтвержденным дефицитом ААТ	новорожденные
Больные с бронхоэктазами неясного происхождения	семейные случаи заболеваний печени и болезней легких	курильщики без бронхиальной обструкции
Больные астмой с неполной обратимостью бронхиальной обструкции		в странах с высоким уровнем распространения мутаций
Курящие с бронхиальной обструкцией		
Профессиональные поллютанты + бронхиальная обструкция		
Лица с болезнями печени неясной этиологии (в том числе новорожденные)		
Больные некротизирующим панникулитом		

Клинические проявления ХОБЛ у больных с дефицитом ААТ, особенно у курильщиков, возникают рано — приблизительно в 32–41 год [18], редко — у лиц моложе 25 лет. По данным исследования *National Heart, Lung, and Blood Institute*, проведенного при помощи стандартизированного опросника, среди 1 129 человек, страдающих тяжелым дефицитом ААТ, было определено, что самой частой жалобой являлась одышка при физической нагрузке — у 84 % опрошенных. Свистящие хрипы зафиксированы у 76 %, кашель беспокоил 42 % опрошенных; кашель с мокротой в течение как минимум 3 нед. в году отмечался у 50 % респондентов [18, 20].

Несмотря на то, что клинические проявления ХОБЛ возникают в среднем лишь у 60 % людей, страдающих тяжелым дефицитом ААТ [18], признаки эмфиземы при проведении компьютерной томографии высоких разрешений (КТВР) находят практически у всех больных старше 50 лет [24].

Особенностью эмфиземы при дефиците ААТ является ее панацинарный характер, в то время как для ХОБЛ характерна центроацинарная эмфизема. Еще одной специфической чертой эмфиземы у дефицитных по ААТ больных является поражение как верхних, так и базальных отделов легких, в которых нередко определяются буллезные изменения.

Поражение бронхов при дефиците ААТ встречается реже, чем эмфизема, но все-таки достаточно типично для таких больных. *M.A.King et al.* [25] при использовании КТВР обнаружили бронхоэктазы в 43 % случаев. Как правило, бронхоэктазы сочетаются с панацинарной эмфиземой, однако описаны случаи бронхоэктазов у молодых больных (ZZ-вариант) до развития эмфиземы [26]. По-видимому, условием образования бронхоэктазов является предельно низкая концентрация ААТ, что наблюдается при гомозиготном PiZZ-фенотипе, во всяком случае распределение гетерозигот у больных с бронхоэктазами не отличается от такового в здоровой популяции [27]. Еще одной радиологической находкой со стороны бронхиального дерева у больных с недостаточностью ААТ является истончение и дилатация стенок бронхов без развития очевидных бронхоэктазов [24]. Третьим заболеванием органов дыхания, ассоциированным с дефицитом ААТ, является БА. В 2003 г. были подведены итоги 5-летнего проспективного исследования, в котором участвовали 37 клинических центров в США. В выборке из 1 052 больных с тяжелым дефицитом ААТ, включенных в Национальный регистр, анализировали симптомы и признаки БА. Неоднократные эпизоды затрудненного дыхания отмечали 66 % опрошенных; у 90 % в период респираторных инфекций появлялись дистанционные хрипы; у 49 % во время спирометрии был получен значимый прирост объема форсированного выдоха за 1-ю с ($ОФВ_1$) в ответ на бронходилататор. Повышенный уровень общего IgE зафиксирован у 16,7 % пациентов. В итоге диагноз астмы был установлен у 21 % больных. Положительный бронходилатационный тест у остальных участников исследования расценивался как бронхиальная гиперреактивность при ХОБЛ. Причем этот феномен ассоциировался с более быстрыми темпами падения $ОФВ_1$ [28]. В более раннем наблюдении среди больных с PiZZ-фенотипом и бронхиальной обструкцией уровень распространенности атопии составил 49 %, а БА — 22 %, в то время как в группе сравнения у больных ХОБЛ эти цифры были значительно ниже (27 % и 5 % соответственно) [29]. Таким образом, БА у лиц с дефицитом ААТ встречается примерно в 3-4 раза чаще, чем среди популяции в целом. Распространенность БА у взрослого населения США оценивается на уровне 6,8–7,6 %, а бронхиальной гиперреактивности — 10,9 % [30]. Диагноз БА у больных с недостаточностью ААТ нередко маскирует этот генетический дефект. Между тем развитие эмфиземы у лиц с БА, тяжелое течение заболевания, недостаточный ответ на кортикостероидную терапию должны побуждать врача провести определение уровня ААТ. Всемирная Организация здравоохранения (ВОЗ) дает более жесткие рекомендации. На заседании ВОЗ в г. Женеве в 1997 г. был принят меморандум по проблеме дефицита ААТ. Согласно этому документу все больные ХОБЛ, пациенты с бронхоэктазами неясной этиологии, а также взрослые и подростки с БА должны быть фенотипированы на предмет носительства дефицитных аллелей гена ААТ [31].

Вопреки распространенному мнению вторичный спонтанный пневмоторакс у лиц с дефицитом ААТ развивается не чаще, чем в популяции ХОБЛ в целом. Что касается первичного спонтанного пневмоторакса, то изолированное развитие субплевральных булл, лежащее в его основе, не характерно для больных с недостаточностью ААТ [32, 33].

Уникальное наблюдение сочетания дефицита ААТ и муковисцидоза у одного больного было описано в 1994 г. в клинике НИИ пульмонологии [34].

Заместительная терапия у больных с дефицитом ААТ

С момента установления связи между дефицитом ААТ и легочной эмфиземой предпринимались попытки заместительной терапии у таких больных сначала цельной плазмой, а позднее очищенными лиофилизированными экстрактами ААТ из человеческой плазмы. В настоящее время на рынке представлено 3 подобных препарата — *Prolastin® (Bayer)*, *Aralast® (Baxter) и Zemaira® (ZLB Behring)*. Ни один из них не зарегистрирован пока в России. Поскольку лечение такими средствами чрезвычайно дорого даже для западного потребителя и составляет 50-60 тыс. долл. США в год, существуют строгие показания к назначению этой группы препаратов, а именно:

1) больные с фенотипами PiZZ, PiZnull, PiNullNull;
2) клинически выраженная эмфизема;
3) уровень ААТ в сыворотке ниже 11 мкмоль/л.

Только сочетание всех трех условий дает право врачу рекомендовать лечение препаратами ААТ.

Наряду с традиционными противопоказаниями для введения белковых экстрактов не рекомендуется проведение заместительной терапии у больных, продолжающих курить.

Препараты ААТ вводятся внутривенно капельно 1 раз в нед. из расчета 60 мг/кг веса больного. Так как лечение должно проводиться фактически пожизненно, значительную часть расходов берут на себя фонды помощи больным с дефицитом ААТ.

Большинство исследований по оценке эффективности заместительной терапии свидетельствуют о снижении темпов падения $ОФВ_1$ у больных, получавших препараты ААТ, на 15–27 мл/год, кроме того, на 36 % снижается смертность в этой группе пациентов [35–37]. Метаанализ, проведенный *K.R.Chapman et al.* [38], подтверждает снижение скорости падения $ОФВ_1$ в группе заместительной терапии на 23 %, причем этот эффект наблюдался только у больных с показателями бронхиальной обструкции средней степени тяжести. В случае $ОФВ_1$ ниже 30 и выше 65 $\%_{долж.}$, достоверных различий с группами плацебо получено не было. Существуют и иные позитивные следствия заместительной терапии. В работе *J.Lieberman* [39] наблюдалось достоверное снижение числа инфекционных обострений у больных, получавших ААТ, с 3–5 в начале лечения до 0–1 в год на фоне терапии. Возможным объяснением противорецидивного эффекта является усиление фагоцитарной активности ААТ, о чем уже упоминалось выше.

К сожалению, заместительная терапия не решает всех проблем у таких больных. Несмотря на достоверное замедление темпов прогрессирования бронхиальной обструкции на фоне заместительной терапии, во всех исследованиях ежегодное падение $ОФВ_1$ сохранялось на высоком уровне (37–57 мл/год). В наблюдении *D.J.Gottlieb et al.* [40] 8-недельная терапия ААТ не привела к значимому снижению уровня десмозина в моче (маркера деградации эластина). Эти факты говорят о том, что объяснение развития эмфиземы даже при тяжелом дефиците ААТ нельзя сводить лишь к протеазно-антипротеазному дисбалансу.

Заключение

Несмотря на то, что в нашей стране первые случаи дефицита ААТ были выявлены более 30 лет назад *Н.А.Дидковским* [40], до настоящего времени методы диагностики этого серьезного генетического заболевания не получили широкого распространения. Возможно, что причины такой ситуации кроются в отсутствии у практического врача реальных инструментов влияния на течение болезни. Хотя профилактические мероприятия, такие как отказ от курения, исключение контактов с поллютантами, вакцинопрофилактика инфекций, и являются мерами, уменьшающими темпы прогрессирования заболевания, однако эти рекомендации должны выполняться всеми больными ХОБЛ, вне зависимости от того, дефицитны они по ААТ или нет. Конечно, в идеале желательна доклиническая диагностика серпинопатии, что могло бы определять выбор профессии, место жительства, образ жизни индивидуума. Как показывает опыт зарубежных стран (США, Швеции), создание регистров больных с дефицитом ААТ является весьма эффективным с точки зрения профилактики и социальной поддержки этих пациентов. В рамках реализации национального проекта "Здравоохранение" и федеральной целевой программы "Дети России" предусмотрена неонатальная диагностика фенилкетонурии и муковисцидоза, заболеваний гораздо более редких, нежели недостаточность ААТ. Возможно, что согласованная активная позиция педиатров и пульмонологов приведет к включению и этой патологии в диагностические скрининговые программы у новорожденных в России.

Литература

1. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Bethesda, National Heart, Lung and Blood Institute, April 2001; Update of the management section, GOLD website (www.goldcopd.com). Date update: September, 2005.
2. *Чучалин А.Г.* Хроническая обструктивная болезнь легких. (Клинические рекомендации). М.: Изд-во " Атмосфера"; 2003.
3. *Cosio M., Ghezzo H., Hogg J.C. et al.* The relations between structural changes in small airways and pulmonary-function tests. N. Engl. J. Med. 1978; 298: 1277–1281.
4. *Lee W.L., Downey G.P.* Leukocyte elastase physiological functions and role in acute lung injury. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; 164 (5): 896–904.
5. *Sommerhoff C.P., Nadel J.A., Basbaum C.B. et al.* Neutrophil elastase and cathepsin G stimulate secretion from cultured bovine airway gland serous cells. J. Clin. Invest. 1990; 85: 682–689.
6. *Rodriguez-Roisin R., MacNee W.* Pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease. Eur. Respir. Mono. 1998; 3: 107–126.
7. *Mercer R., Crapo J.D.* Structural changes in elastic fibers after pancreatic elastase administration in hamsters. J. Appl. Physiol. 1992; 72: 1473–1479.
8. *Vandivier R.W., Fadok V.A., Hoffmann P.R. et al.* Elastase-mediated phosphatidylserine receptor cleavage impairs apoptotic cell clearance in cystic fibrosis and bronchiectasis. J. Clin. Invest. 2002; 109: 661–670.
9. *Stockley R.A., Bayley D.L., Unsal I., Dowson L.J.* The effect of augmentation therapy on bronchial inflammation in 1-antitrypsin deficiency. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002; 165: 1494–1498.
10. *Carp H., Miller F., Hoidal J.R., Janoff A.* Potential mechanism of emphysema: alpha 1-proteinase inhibitor recovered from lungs of cigarette smokers contains oxidized methionine and has decreased elastase inhibitory capacity. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1982; 79: 2041–2045.
11. *Taggart C., Cervantes-Laurean D., Kim G.* Oxidation of either methionine 351 or methionine 358 in 1-antitrypsin causes loss of anti-neutrophil elastase activity. J. Biol. Chem. 2000; 275 (35): 27258–27265.

12. *Parmar J.S., Mahadeva R., Reed B.J.* Polymers of 1-antitrypsin are chemotactic for human neutrophils. A new paradigm for the pathogenesis of emphysema.Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. 2002; 26 (6): 723–730.
13. *Mulgrew A.T., Taggart C.C., Lawless M.W.* 1-antitrypsin polymerizes in the lung and acts as a neutrophil chemoattractant. Chest 2004; 125: 1952–1957.
14. *Senn O., Russi E.W., Imboden M.* alpha1-Antitrypsin deficiency and lung disease: risk modification by occupational and environmental inhalants. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000; 161(1): 81–84.
15. *De Serres F.J.* Worldwide racial and ethnic distribution of alpha1-antitrypsin deficiency: summary of an analysis of published genetic epidemiologic surveys. Chest 2002; 122: 1818–1829.
16. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. Am. J. Respir. Crit Care Med. 2003; 168: 818–900.
17. *Пузырев В.П., Савюк В.Я.* Молекулярные основы и клинические аспекты недостаточности α_1-антитрипсина. Пульмонология 2003; 3: 105–115.
18. *Hoidal J.R.* Genetics of COPD: present and futute. Eur. Respir. J. 2001; 18: 741–743.
19. *Laurell C.B., Ericsson S.* The electrophoretic alpha1-globulin pattern of serum in alpha1-antitrypsin deficiency. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1963; 15: 132–140.
20. The Alpha 1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. Survival and FEV_1 decline in individuals with severe deficiency of alpha 1-antitrypsin. Am. J. Respir Crit. Care Med. 1998; 158: 49–59.
21. *Lieberman J., Winter B., Sastre A.* Alpha 1-antitrypsin Pi-types in 965 COPD patients. Chest 1986; 89: 370–373.
22. *Shigeoka J.W., Hall W.J., Hyde R.W.* The prevalence of alpha1-antitrypsin heterozygotes (PiMZ) in patients with obstructive pulmonary disease. Am. Rev. Respir. Dis. 1976; 114: 1077–1084.
23. *Самильчук Е.И.* Роль наследственных факторов в развитии хронических обструктивных заболеваний органов дыхания: Автореф. дис. д-ра. мед. наук. М.; 1997.
24. *Guest P.J., Hansell D.M.* High resolution computed tomography (HRCT) in emphysema associated with alpha-1-antitrypsin deficiency. Clin. Radiol. 1992; 45: 260–266.
25. *King M.A., Stone J.A., Diaz P.T. et al.* Alpha 1-antitrypsin deficiency: evaluation of bronchiectasis with CT. Radiology 1996; 199: 137–141.
26. *Shin M.S., Ho K.J.* Bronchiectasis in patients with alpha 1-antitrypsin deficiency. A rare occurrence? Chest 1993; 104: 1384–1386.
27. *Cuvelier A., Muir J.-F., Hellot M.-F. et al.* Distribution of {alpha}1-antitrypsin alleles in patients with bronchiectasis. Chest 2000; 117(2): 415–419.
28. *Eden E., Hammel J., Rouhani F.N.* Asthma features in severe {alpha}1-antitrypsin deficiency: Experience of the National Heart, Lung, and Blood Institute Registry. Chest 2003; 123 (3): 765–771.
29. *Eden E., Mitchell D., Mehlman B. et al.* Atopy, asthma, and emphysema in patients with severe alpha-1-antitrypsin deficiency. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1997; 156: 68–74.
30. *Tashkin D.P., Altose M.D., Bleecker E.R. et al.* The lung health study: airway responsiveness to inhaled methacholine in smokers with mild to moderate airflow limitation; The Lung Health Study Research Group. Am. Rev. Respir. Dis. 1992; 145: 301–310.
31. World Health Organization. 1-Antitrypsin deficiency: Memorandum from a WHO meeting. Bull. Wld. Hlth. Org.1997; 75: 397–415.
32. *Bense L., Lewander R., Eklund G. et al.* Nonsmoking, non-alpha 1-antitrypsin deficiency-induced emphysema in nonsmokers with healed spontaneous pneumothorax, identified by computed tomography of the lungs. Chest 1993; 103: 433–438.
33. *Henry M., Arnold T., Harvey J.* BTS guidelines for the management of spontaneous pneumothorax.Thorax. 2003; 58 (suppl. 2): 39–52.
34. *Чучалин А.Г., Кронина Л.А., Воронина Л.М., Самильчук Е.И.* Случай сочетания муковисцидоза с дефицитом альфа-1-антитрипсина. Пульмонология 1994; 3: 82–84.
35. Seersholm N., Wencker M., Banik N. et al. Does alpha-1-antitrypsin augmentation therapy slow the annual decline in FEV_1 in patients with severe hereditary alpha-1-antitrypsin deficiency? Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen (WATL) alpha1-AT study group. Eur. Respir. J. 1997; 10: 2260–2263.
36. *Wencker M., Fuhrmann B., Banik N. et al.* Longitudinal follow-up of patients with alpha(1)-protease inhibitor deficiency before and during therapy with IV alpha(1)-protease inhibitor. Chest 2001; 119: 737–744.
37. *Strange C., Dickson R., Cartier C. et al.* Survival and FEV_1 decline in individuals with severe deficiency of alpha-1-antitrypsin. The Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998; 158: 49–59.
38. *Chapman K.R., Stockley R.A., Dawkins C. et al.* Augmentation therapy for α_1-antitrypsin deficiency: a meta-analysis of randomized and non-randomized clinical studies. Eur. Respir. J. 2005; 26 (49): 288.
39. *Lieberman J.* Augmentation therapy reduces frequency of lung infections in antitrypsin deficiency: a new hypothesis with supporting data. Chest 2000; 118: 1480–1485.
40. *Gottlieb D.J., Luisetti M., Stone P.J. et al.* Short-term supplementation therapy does not affect elastin degradation in severe 1-antitrypsin deficiency. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000; 162: 2069–2072.
41. *Дидковский Н.А., Лебедев Ю.А.* Наследственный дефицит альфа-1-антитрипсина и хронические неспецифические заболевания легких. Тер. арх. 1974; 11: 30–33.

Поступила 27.03.06
© Аверьянов А.В., Поливанова А.Э., 2007
УДК 616.24-036.12-07:[616-008.931:577.152.34]-074