70. *Mazzocato C., Buclin T., Rapin C.H.* The effects of morphine on dyspnea and ventilatory function in elderly patients with dvanced cancer: a randomized double-blind controlled trial. Ann. Oncol. 1999; 10 (12): 1511–1514.
71. *Mitchell-Heggs P., Murphy K., Minty K. et al.* Diazepam in the treatment of dyspnea in the "pink puffer" syndrome. Quart. J. Med. 1980; 193: 9–20.
72. *Woodcock A.A., Gross E.R., Geddes D.M.* Drug treatment of breathlessness: contrasting effects of diazepam and promethazine in pink puffers. Br. Med. J. (Clin. Res.) 1981; 282: 343–346.
73. *Man G.C.W., Hsu K., Sproule B.* Effect of alprazolam on exercise and dyspnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Chest 1986; 90: 832–836.
74. *O'Neill P.A., Morton P.B., Stark R.D.* Chlorpromazine — a specific effect on breathlessness? Br. J. Clin. Pharmacol. 1985; 19: 793–797.
75. *Woodcock A.A., Johnson M.A., Geddes D.M.* Breathlessness, alcohol and opiates. N. Engl. J. Med. 1982; 306: 1363–1364.
76. *Burki N.K.* Dyspnea. Lung 1987; 165: 269–277.

Поступила 15.06.01

© ПУЗЫРЕВ В.П., САВЮК В.Я., 2003

УДК [616–008.831:577.152.3]–008.64

В.П.Пузырев, В.Я.Савюк

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НЕДОСТАТОЧНОСТИ α_1-АНТИТРИПСИНА

НИИ медицинской генетики ТНЦ СО РАМН

Недостаточность α_1-антитрипсина — распространенное наследственное заболевание, обусловленное сниженной концентрацией α_1-антитрипсина в сыворотке крови вследствие различных мутаций в гене Pi, проявляющееся чаще всего в виде хронических неспецифических заболеваний легких с развитием эмфиземы, а также поражением печени и сосудов [5].

α_1-Антитрипсин представляет собой гликопротеин, синтезирующийся главным образом в печени и в меньших количествах в мононуклеарных фагоцитах, нейтрофилах, клетках кишечного эпителия, паренхимы почек. Главной его функцией является инактивация разнообразных протеаз, высвобождающихся из лейкоцитов при реакциях неспецифической защиты организма. Название "гликопротеин" — не совсем точно: хотя α_1-антитрипсин и оказывает слабое ингибирующее действие на трипсин, основным его субстратом является эластаза нейтрофилов [16,52]. Доказательством этого является быстрая потеря эластических свойств легочной ткани и развитие эмфиземы при недостаточности α_1-антитрипсина. Он также относится к маркерам острофазового воспаления и его уровень в плазме крови может возрастать в 3 раза.

α_1-Антитрипсин относится к семейству сериновых протеаз — серпинам *(serpin — serin protease inhibitors)*. Серпины отличаются сложной структурой и свойствами, обусловливающими быстрое изменение конформации молекулы и формирование захлопывающейся "ловушки" при встрече с эластазой или другой протеазой. Серпины являются главными антипротеазами человеческой плазмы. Яркими представителями семейства, помимо α_1-антитрипсина, являются антитромбин, контролирующий свертывание крови, С1-ингибитор, регулирующий реакции каскада системы комплемента, различные ингибиторы плазминогена, активация которых ингибирует процесс фибринолиза [16].

Патологические состояния, связанные с α_1-антитрипсином и его дефицитом, наследуются рецессивно, в ряде случаев — кодоминантно. Однако биологические фенотипы, определяемые при изоэлектрическом фокусировании белка в агарозном геле, обычно представлены одним бэндом у гомозигот и двумя бэндами у гетерозигот. В то же время, если один из аллелей является нулевым, тогда биохимическая диагностика гомозиготности и гетерозиготности с аллелем *null* невозможна. Следовательно, биологический фенотип практически всегда наследуется кодоминантно. Поэтому в отношении аллелей α_1-антитрипсина допустимо употребление как термина генотип, если полагать, что для диагностики использовались методы молекулярной генетики, так и фенотип, если использовалось изоэлектрическое фокусирование белка плазмы, которое на сегодняшний день является самым популярным методом диагностики аллельных состояний α_1-антитрипсина у человека. С этих позиций понятия фенотипа и генотипа совпадают.

Ген Pi

Ген α_1-антитрипсина — Pi картирован на длинном плече хромосомы 14. Известна его полная нуклеотидная последовательность [13]. Многочисленные аллели гена можно подразделить на нормальные, дефицитные, нулевые и аллели с измененными свойствами. Ген имеет 5 экзонов (рис.1), причем экзон I подразделяется на Ia, Ib и Ic. Экзоны Ia и Ib содержат фрагменты, ответственные за транскрипцию в макрофагах, а экзон Ic имеет промоторную область,

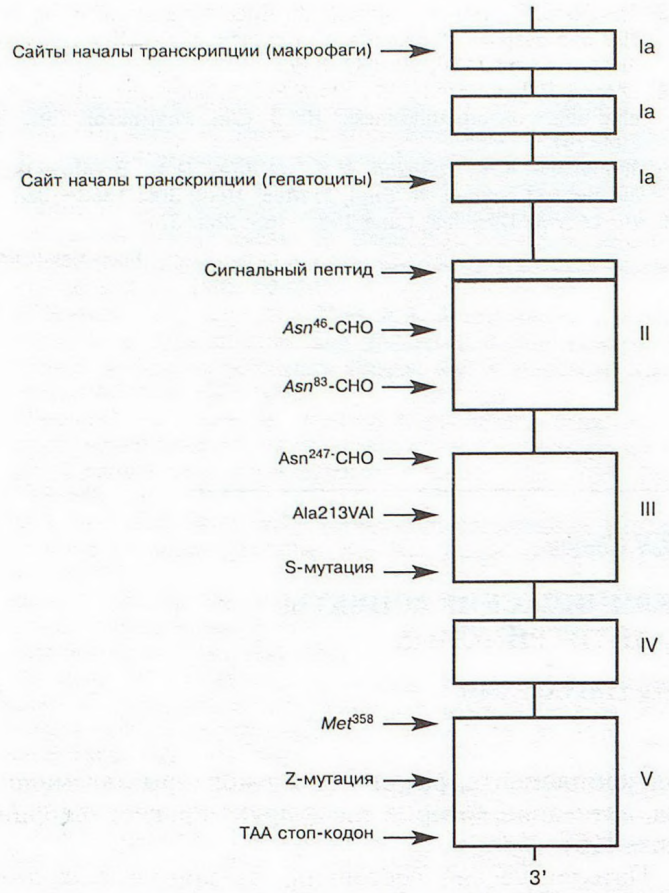

Рис.1. Структура гена ингибитора протеаз Pi–*protease inhibitor.*

необходимую для транскрипции в гепатоцитах. Кодирующая область гена распространяется на 4 экзона (II–V). Старт-кодон для 24-аминокислотного сигнального пептида и 2 из 3 сайтов гликозилирования белковой молекулы локализованы в экзоне II. В экзоне III имеется последний из 3 сайтов гликозилирования и наиболее полиморфный сайт в кодирующей области Val213Ala. Экзон V — это месторасположение наиболее частой мутации, связанной с α_1-антитрипсиновой недостаточностью (Z-вариант), активного сайта M358, стоп-кодона TAA и сайта полиаденилирования (ATAA) [8]. Вследствие трансляции мРНК α_1-антитрипсина образуется 418-аминокислотный белок, включающий сигнальный пептид. Внутри эндоплазматического ретикулума сигнальный пептид отсекается от белковой молекулы, начинается гликозилирование олигосахаридами. В это же время белок начинает принимать свойственную пространственную структуру в присутствии шаперонов. Затем молекула подвергается процессингу в комплексе Гольджи и полученный гликопротеин секретируется в кровь. Весь процесс от трансляции до секреции занимает менее 90 мин [8].

Номенклатура аллелей гена Pi

Номенклатура аллелей гена Pi основана на электрофоретической подвижности продуктов этих аллелей. Варианты α_1-антитрипсина, двигающиеся наиболее быстро к аноду, названы первыми буквами латинского алфавита. Нормальные аллели обычно продвигаются к середине геля и попадают в M-область, поэтому называются чаще всего M-аллелями. Наиболее частый дефицитный вариант — Z-аллель — двигается медленно и расположен очень близко к катоду, в Z-области [7].

Насчитывается более 75 вариантов гена, продукты которого обладают нормальной функцией и представлены в сыворотке крови в нормальных концентрациях. Наиболее часто встречающиеся варианты нормальных аллелей отображены в табл.1. Основой всего разнообразия аллелей гена Pi являются 2 варианта аллеля M1, определяющиеся аминокислотами аланин или валин в 213-м положении. M2, M3 произошли от M1V вследствие замены одного основания в различных участках гена. Аллель M2, произошедший от M3, имеет то же отличие в первичной структуре белка, которые отличают M3 от M1V, однако в нем наблюдается еще одна добавочная мутация в 110-м положении. Четыре основных аллеля M1ala, M1val, M3 и M2 — это основа, от которой произошли все остальные нормальные и аномальные варианты гена. M4 является редким нормальным аллелем (рис.2) [17,18,26,36].

Дефицитными называют аллели, наличие которых обусловливает снижение концентрации α_1-антитрипсина в сыворотке крови. Многие из этих аллелей в гомозиготном или в гетерозиготном с Z-аллелем состоянии приводят к развитию хронических неспецифических заболеваний легких. Часть дефицитных аллелей вследствие полимеризации в гепатоцитах вызывают повреждение паренхимы печени — PiZ, Pi M *(Malton)*.

Наиболее частым аллелем гена Pi, обусловливающим дефицит α_1-антитрипсина в крови, является

Таблица 1

Нормальные аллели гена Pi

Аллель	Генетическая основа	Локализация мутации, экзон
Pi M1A		Ala213(GCG), 3
Pi M1V		Val213(GTG), 3
Pi M2	M3	Arg(CGT)101His(CAT), 2
Pi M3	M1V	Glu(GAA)376Asp(GAC), 5
Pi M4	M1V	Arg(CGT)101His(CAT), 2
Pi B		Asp-Lys, неизвестно
Pi F	M1V	Arg(CGT)223Cys(TGT), 3
Pi P *(St.Albans)*	M1V	Asp(GAC)341Asn(AAC), 5 Asp(GAT)256Asp(GAC), 3
Pi X	M1V	Glu(GAG)204Lys(AAG), 3
Pi *Christchurch*		Glu(GAG)363Lys(AAG), 5

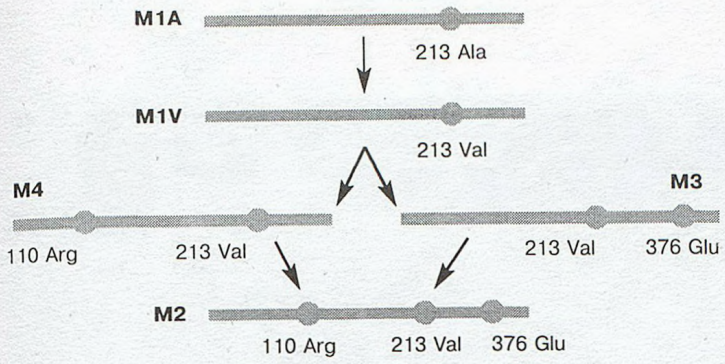

Рис.2. Эволюция базисных нормальных аллелей гена Pi.

PiZ. Он встречается в гомозиготном состоянии у 95% пациентов с недостаточностью α_1-антитрипсина. Как правило, Z-аллель встречается только у европеоидов и исключительно редко среди негров и монголоидов. Замена глутаминовой кислоты *(GAG)* на лизин *(AAG)*, обусловившая наличие PiZ-аллеля, произошла около 6000 лет назад на севере Европы. Он встречается с частотой 5% в Скандинавии, 4,5% в Латвии, 4% в Британии, 1–3% в Южной Европе и среди европеоидов США [18]. В связи со значительной корреляцией PiZZ- и других Pi*Z-фенотипов с эмфиземой, заболеваниями печени и сосудов, ведется интенсивное изучение этого аллеля и его продукта.

PiS-аллель более распространен в европеоидных популяциях. С частотой до 10% он встречается в Южной Европе и 5% — в Северной. Большая часть продукта этого аллеля полностью деградирует в гепатоцитах, но не накапливается в них, что объясняет среднепопуляционные показатели заболеваемости печени у гомо- и гетерозигот по S-аллелю. Остаточное, недеградировавшее количество α_1-антитрипсина, которое покидает гепатоциты, обладает достаточным антипротеазным эффектом, чтобы защитить от эмфиземы даже гомозигот. Однако гомозиготы-курильщики могут все же иметь несколько повышенный риск заболеваний легких. Ощутимое патологическое действие аллель оказывает лишь в гетерозиготном состоянии с PiZ- или *null*-аллелями.

В среднем каждый десятый житель Европы является гетерозиготным по PiZ- или PiS-аллелю. Предполагается, что одним из преимуществ распространенных дефицитных аллелей гена Pi является повышенная частота многоплодных беременностей и высокая фертильная способность матерей — гетерозиготных носительниц [3,12].

Нулевыми называются аллели, продукты которых невозможно определить в сыворотке крови. Общая концентрация α_1-антитрипсина при этом значительно снижена у гетерозигот или равна нулю в гомозиготном состоянии. Причинами такой неполноценности гена могут быть однонуклеотидные мутации, формирующие преждевременный стоп-кодон, инсерции и делеции одного или нескольких нуклеотидов (вплоть до целых экзонов или всей кодирующей области гена), сдвигающие рамку считывания. При этом не наблюдается накопления патологических продуктов аллелей в гепатоцитах и, как правило, риск заболеваний печени не повышается. В табл.2 приведены наиболее часто встречающиеся дефицитные и нулевые аллели гена Pi.

Pi (*Pittsburg* (Met[ATG]358Arg[AGG], экзон 5) относится к группе аллелей с особыми свойствами. Указанная мутация в гене Pi изменяет его функцию таким образом, что продукт гена приобретает свойства антитромбина (другого представителя серпинов), что ведет к манифестации геморрагических нарушений. α_1-Антитрипсин (MIM 107400) и антитромбин III (MIM 107300) имеют похожую структуру, что объясняется родственным происхождением белков около 500 млн лет назад. Оба являются ингибиторами протеолитических энзимов, но имеют свои особенности. В то время как концентрация α_1-антитрипсина изменяется под воздействием экзогенных факторов, таких как инфекция, травма, концентрация антитромбина остается постоянной. В ответ на травму происходит усиленный синтез продукта Pi *(Pittsburg)*, обладающего антитромбиновыми свойствами. У таких пациентов утяжеляются проявления геморрагического шока, повышается риск смерти при нетяжелом травматизме. Pi *(Pittsburg)* сохраняет свои антиэластазные свойства и поэтому у пациентов нет повышенного риска развития эмфиземы.

Другим интересным аллелем является Pi (*Kalsheker-Poller*) с мутацией в 3'-фланкирующей регуляторной области гена. Эта мутация никак не влияет на базальную экспрессию Pi-гена и концентрация

Таблица 2

Наиболее часто встречающиеся дефицитные и нулевые аллели гена Pi

Аллель	Генетическая основа	Локализация мутации, экзон
Pi Z	M1A	Glu(GAG)342Lys(AAG), 5
Pi M *(Malton)*	M2	Phe(TTC)51(или 52)del, 2
Pi S	M1V	Glu(GAA)264Val(GTA), 3
Pi I	M1V	Arg(CGC)39Cys(TGC), 2
Pi V *(Munich)*	M1V	Asp(GAT)2Ala(GCT), 2
Pi W *(Bethesda)*	M1A	Ala(GCT)336Thr(ACT), 5
Pi S *(Iiyama)*		Ser(TCC)53Phe(TTC), 2
Null *(Cardiff)*	M1V	Asp(GAT)256Val(GTT), 3
Null *(Bellingham)*	M1V	Lys(AAG)217Ter(TAG)
Null *(Mattawa)*	M1V	Leu1bp^{ins}353Phe — 376ter, 5
Null *(Procida)*		17-kb del, экзоны 2-5
Null *(Hong Kong)*		2bp^{del}318 — 334(TAA)ter, 4
Null *(Riedenburg)*		Pi, del

Таблица 3

Частота (в %) наиболее распространенных аллелей Pi в разных регионах мира

Регион	M1	M2	M3	S	Z
Испания [11]		87,6		9,99	1,97
Венесуэла [24]	80,5	7,0	6,2	5,0	0,9
Польша [29]	72	16	9,6	0,94	0,67
Киргизия [3][1]	70	21	5	0,4	2,5
Западный Памир [3]	79	9	10	0,4	0,8
Дания [8]	72,8	13,6	8,2	2,2	2,3
Нидерланды [8]	67,9	14,7	12,9	2,9	1,3
Португалия [8]	51	26	5,3	15	0,9
США (европеоиды) [8]	72,4	13,7	9,5	2,3	1,4
США (негры) [8]	98,2	–	–	1,5	–
Китай [8]	70,9	20,9	7	–	–
Япония [8]	78,6	15,3	6,2	–	–
Франция [8]		90		7,1	1,4
Греция [8]		96		2,8	0,2
Великобритания [8]		93		5,2	1,4
Саудовская Аравия [8]		92,6		5,2	2,2
Индия [8]		99,4		–	0,6
Россия [1,2,9,57]	74,3–84,5	8,6–22,4	3,5–8,2	1,5	0,4

[1] В цитируемой работе отмечена близость киргизов по аллельным частотам Pi к популяциям Центрального и Южного Китая, Кореи, Японии, Таиланда. Этническая группа западных памирцев, антропологически тяготея к народам Ближнего Востока и Южной Индии, по характеру распределения аллелей Pi существенно отличается от последних, приближаясь к населению Западной и Северной Европы.

α_1-антитрипсина в обычных условиях у носителей этого варианта гена нормальная. Однако во время воспалительных реакций не происходит подъема концентрации сывороточного α_1-антитрипсина. Это связано с тем, что в области мутации находится один из двух энхансеров гена Pi, реагирующий на концентрацию в крови интерлейкина-6 (MIM 147620). При изменении последовательности в области энхансера нарушаются взаимодействия ИЛ-6-индуцированного протеина и регулирующей области α_1-антитрипсина [34]. Частота этого аллеля среди русских составляет 2,7% [42].

Эпидемиология α_1-антитрипсиновой недостаточности

В табл.3 приведены частоты основных аллелей гена Pi в некоторых регионах мира [8]. Предположительно 60 000–100 000 американцев имеют α_1-антитрипсиновую недостаточность [54]. Основываясь на данных *National Health Interview* исследований, установлено, что из 14 млн американцев с хроническими неспецифическими обструктивными заболеваниями легких 2 млн имеют эмфизему [27]. При обследовании 965 пациентов с эмфиземой показано, что тяжелая α_1-антитрипсиновая недостаточность обнаруживается у 2–3% [32]. Сопоставив эти цифры, можно прогнозировать, что примерно 63 000 американцев страдают эмфиземой, обусловленной α_1-антитрипсиновой недостаточностью. Многие исследования показывают, что в настоящее время диагностировано лишь небольшое число больных с α_1-антитрипсиновой недостаточностью (4–4,5%) [54]. В основном в группу диагностированных пациентов попадают больные с яркими клиническими проявлениями болезни. В среднем с момента появления симптоматики со стороны легких до установления диагноза проходит 7 лет [53]. Остается непонятным, почему в клинической практике это состояние до сих пор определяется как "редкое" и не требующее особого внимания врачей. Так как это заболевание обусловлено генетически и риску подвержены родственники больного, а также ввиду возможности заместительной терапии больных, профилактики пагубных эф-

фектов курения и вдыхания других поллютантов, следует проводить массовое скринирование на генотипы Pi и оказывать услуги медицинского и генетического консультирования в группе пациентов с полным (гомозиготы) или частичным (гетерозиготы) дефицитом α_1-антитрипсина.

Проявления недостаточности α_1-антитрипсина со стороны легких

При дефиците α_1-антитрипсина эмфизема может возникать первично или же на фоне хронического бронхита или другого хронического неспецифического заболевания легких [5]. Чаще всего расширяется весь ацинус и эмфизема характеризуется как панацинарная. Буллезные изменения наиболее выражены в основании легких, а не на верхушках, что больше характерно для эмфиземы, не связанной с α_1-антитрипсиновой недостаточностью [54]. Около 85% всех гомозигот по PiZ имеют рентгенологические признаки эмфиземы, из них практически в 100% случаев отмечаются эмфизематозные изменения в базальных отделах легких [8]. Как правило, в клинике у таких пациентов отмечается одышка (67–98%), которая значительно снижает качество жизни и иногда заставляет их впервые обратиться к врачу. Пациенты также жалуются на кашель (37%), отхождение мокроты (38%), хрипы в грудной клетки без признаков простуды (44%), сенную лихорадку (18%) [49].

Одной из причин быстрого развития эмфиземы у пациентов с дефицитом α_1-антитрипсина может быть бронхиальная астма. По крайней мере 20% гомозигот по PiZ имеют симптомы астмы [10]. Многие такие пациенты отмечают субъективное улучшение при заместительной терапии препаратами α_1-антитрипсина. Вероятно, вследствие поздних аллергических проявлений (обструктивные явления со стороны верхних дыхательных путей развиваются через 6–24 ч после контакта с антигеном и связаны с накоплением в очаге реакции нейтрофилов и их медиаторов) у пациентов с PiZZ-фенотипом быстро развивается тяжелая эмфизема [50].

Частота бронхоэктазов также повышена у больных с α_1-антитрипсиновой недостаточностью (2–43%) [21,30,47].

У части гомозиготных пациентов по аллелю PiZ проявлений со стороны органов дыхания может не быть: примерно у 20–30% некурящих людей с α_1-АТ-недостаточностью, диагноз которой подтвержден или поставлен после смерти, не обнаруживается хронических обструктивных заболеваний легких. По-видимому, со временем количество диагностированных пациентов без клинических проявлений будет возрастать по мере улучшения и расширения биохимической и молекулярно-генетической диагностики [23].

Дискутируемой является тема подверженности обструктивным заболеваниям дыхательных путей гетерозигот MZ и SZ. Хотя при PiMZ-фенотипе концентрация α_1-антитрипсина в сыворотке крови снижена (примерно до 60%), в широкомасштабных исследованиях с учетом возраста, расы, пола и статуса курения не обнаружено различий функциональных показателей легких между PiMZ- и PiMM-исследуемыми. Но в других исследованиях продемонстрировано, что курильщики с PiMZ-фенотипом имели снижение показателей функции легких, но показатель обструкции — объем форсированного выдоха за одну секунду ($ОФВ_1$) оставался в пределах нормы. Нет различий в риске легочной патологии между некурящими PiMZ и PiMM. Однако исследования пациентов с хроническими неспецифическими заболеваниями легких выявляют множество пациентов с PiMZ-фенотипом, частота которых превышает популяционные показатели [50]. Лишь небольшая часть некурящих пациентов с PiSZ-фенотипом имеют повышенный риск развития эмфиземы. Обычно болезнь дебютирует в более позднем возрасте, чем у больных с Pi*Z (PiZZ или PiZ*Null*) [46]. Среди курильщиков и бывших курильщиков частота и тяжесть обструкции дыхательных путей у пациентов с SZ такие же, как и у пациентов с ZZ-фенотипом [58].

Механизмы развития и прогрессирования эмфиземы при α_1-антитрипсиновой недостаточности до конца неясны. Наиболее признанной является теория протеазно-антипротеазного равновесия. При неспецифической реакции нейтрофилов на инородные компоненты (поллютанты, бактерии) в легочной ткани происходит выброс многочисленных протеаз из нейтрофилов и альвеолярных макрофагов, направленных на разрушение чужеродного агента. Миллимолярная концентрация лейкоцитарной эластазы из азурофильных гранул нейтрофилов создает кратковременный "взрыв" протеолитической активности до момента подавления реакции перицеллюлярными ингибиторами (антипротеазами). Вследствие такой ферментативной атаки происходит разрушение собственной легочной ткани, в первую очередь ее эластических волокон. Продолжительность воздействия

Рис.3. Риск легочной патологии при различных аллельных вариантах и концентрациях α_1-антитрипсина в сыворотке крови.

агрессивных ферментов на легочную ткань не превышает в норме 20 мс (PiMM), при дефиците α_1-антитрипсина такое пагубное действие может продолжаться до 80 мс (PiZ) с неизбежной деструкцией эластических волокон легких. Таким образом, "скачки" протеазной активности в легких аномально удлинены и усилены у людей с дефицитом α_1-антитрипсина и риск травматизации ткани значительно возрастает в окрестности активированных нейтрофилов [15]. Замещаясь соединительной тканью, легкие со временем теряют свою эластичность, развиваются обструктивные явления, формируется эмфизема.

Риск появления эмфиземы значительно возрастает при снижении уровня сывороточного α_1-антитрипсина до 0,8 г/л, или 11 ммоль/л (норма 2–4 г/л) [25]. На рис.3 представлены степени риска при различных концентрациях α_1-антитрипсина в сыворотке крови.

Наиболее распространенными поллютантами, стимулирующими выброс протеаз в легкие, являются компоненты табачного дыма. Так, общее количество нейтрофилов, обнаруживаемых в промывных водах при лаваже легких, примерно в 5 раз больше у курильщиков, чем у не курящих, что обусловливает более быстрое развитие эмфиземы у курильщиков даже в отсутствии α_1-антитрипсиновой недостаточности. *In vitro* показано, что α_1-антитрипсин может инактивироваться вследствие окислительных реакций, протекающих в присутствие активных форм кислорода табачного дыма, и под воздействием миелопероксидазной системы нейтрофилов. Маркеры деградации эластина обнаруживаются в большей концентрации в моче курильщиков, чем не курящих. Все эти факты показывают, что курение является одним из главных факторов развития эмфиземы у курящих людей, которая манифестирует быстрее и в более тяжелой форме у α_1-антитрипсин-дефицитных пациентов с фенотипом ZZ уже на 3-м десятке жизни [45].

Некоторые другие генетические факторы могут способствовать развитию эмфиземы или быть модификаторами клинического течения заболевания у пациентов с α_1-антитрипсиновой недостаточностью. Такими факторами могут быть полиморфизмы α_1-антихимотрипсина (Pro229Ala) [40], α_2-макроглобулин, витамин-D-связывающий белок, антигены групп крови [43], SLPI, элафин [28]. Полиморфизмы синтазы оксида азота (NOS_3) 774T и 894T предрасполагают к тяжелому течению эмфиземы, тогда как другие частые аллели этого гена не оказывают существенного влияния на тяжесть процесса [35]. Некоторые аллели гена муковисцидоза способствуют появлению диссеминированных бронхоэктазов [43]. В литературе имеются описания случаев сочетания муковисцидоза и α_1-антитрипсиновой недостаточности, причем одни аллели гена CF предрасполагают к более доброкачественному процессу в легких, другие — к более злокачественному [10,33].

Различные состояния, которые приводят к обструкции дыхательных путей, ускоряют развитие эмфиземы: рецидивирующие воспалительные процессы в легких, скопление слизи вследствие различных причин (прием препаратов йода и других лекарств) [54]. Использование в домашнем хозяйстве устройств, работающих на керосине, а также профессиональная деятельность в сельскохозяйственной отрасли способствуют прогрессированию недостаточности легочной функции у некурящих людей с PiZZ [38].

Таблица 4

Факторы риска, приводящие к более ранней и тяжелой манифестации легочных проявлений при α_1-антитрипсиновой недостаточности

Фактор риска	Комментарий
Курение	Главный фактор риска, приводящий к ухудшению легочной функции
Гиперреактивность дыхательных путей	Приводит к ухудшению легочной функции, выражена у пациентов с бронхиальной астмой
Острые респираторные заболевания	Частые ОРЗ, особенно в детстве
Профессиональные вредности	Кадмиевая пыль, угольная пыль, неспецифические поллютанты
Загрязнение окружающей среды	У больных ХНЗЛ влияет на заболеваемость и смертность
Пассивное курение	Особенно у детей курящих родителей
Диета	Богатый рыбой рацион уменьшает риск
Возраст	Снижается легочная функция в процессе естественного старения, аддитивный эффект других факторов риска
Пол	Мужчины подвержены риску ХНЗЛ больше

Примечание. ХНЗЛ — хронические неспецифические заболевания легких, ОРЗ — острые респираторные заболевания.

Среди больных асбестозом отмечается возрастание частоты аллеля PiS в 4 раза, что свидетельствует о предрасположенности пациентов с α_1-антитрипсиновой недостаточностью к развитию этой профессиональной патологии [4]. В табл.4 перечислены наиболее значимые факторы риска, приводящие к развитию хронических неспецифических заболеваний легких [50].

Известно, что некоторые этиологические моменты рака легких и хронических неспецифических заболеваний легких совпадают. Недавно показано, что недостаточность α_1-антитрипсина — причина ХНЗЛ — также способствует развитию злокачественных новообразований легких, особенно сквамозно-клеточной и бронхоальвеолярной карциномы [59].

Проявления недостаточности α_1-антитрипсина со стороны печени

Клинические проявления дефицита α_1-антитрипсина со стороны печени многообразны [5]. На сегодняшний день принято считать, что одной из главных причин поражения печени является агрегация плохорастворимого PiZ-белка в эндоплазматическом ретикулуме гепатоцитов. Примерно до 85% синтезированного Z-белка неспособно покинуть гепатоцит. Такие скопления дефектного протеина, непроникающего через мембраны клетки, можно обнаружить в виде кислых включений, окрашивающихся по Шиффу. Скорость аккумуляции патологического продукта гена зависит от двух причин: скорости синтеза белка и температуры тела [16]. Полимеризация Z-продукта очень быстро происходит при температуре тела 41°С. Этим можно попытаться объяснить тяжелое спорадическое поражение печени у гомозиготных новорожденных и младенцев, склонных к выраженному гипертермическому ответу даже при легких простудах. Таким пациентам показано экстренное снижение температуры тела даже при субнормальных значениях гипертермии.

Поражение печени могут быть обнаружены в младенческом возрасте или у взрослых. Из всех новорожденных и младенцев гомозиготных по PiZ-фенотипу явные клинические проявления гепатита и цирроза могут быть обнаружены у 10% [31]. Факторами риска появления печеночной симптоматики в детстве являются затяжная гипербилирубинемия в первые недели жизни, мужской пол и инфицирование вирусом гепатита В. Фактором, снижающим риск, является кормление грудью [8]. Примерно 10% пациентов с клиническими симптомами в младенчестве умирают к 8 годам. В странах с развитой трансплантационной хирургией α_1-антитрипсиновая недостаточность наряду с атрезией желчевыводящих протоков является ведущим показанием к трансплантации печени у детей [8].

Большинство новорожденных (до 70%) PiZ-гомозигот имеют субклинические изменения со стороны печеночных биохимических проб. Прогноз в этой группе пациентов благоприятный, большинство из них к 18 годам имеют нормальные показатели функции печени и лишь у 10% из них сохраняются изменения [56]. С возрастом резко возрастает риск развития цирроза печени: до 20 лет этот риск составляет 3%, у пожилых — 30–50% [23].

В последнее время показано, что пациенты с α_1-антитрипсиновой недостаточностью склонны к инфицированию вирусом гепатита С. Предполагается, что эта инфекция может являться одной из причин частого развития поражений печени в данной группе больных [41]. При исследовании групп больных с тяжелыми болезнями печени выявлено, что среди различных патологий отмечается особенно высокая гетерозиготность PiMZ в группах больных с вирусными гепатитами В и С, алкогольным циррозом печени, первичными гепатокарциномами, криптогенным циррозом печени и ряде других болезней [20].

Злокачественные образования печени являются одной из характерных черт α_1-антитрипсиновой недостаточности. Некоторые первичные опухоли печени, такие как холангиокарцинома и гепатохолангиокарцинома, значительно чаще встречаются у дефицитных PiZ индивидов, чем в общей популяции. В этой группе пациентов рак печени часто возникает без предшествующего цирроза как предракового состояния [60].

Проявления α_1-антитрипсиновой недостаточности со стороны сосудов

Некротизирующий панникулит является редким, однако достоверно установленным последствием недостаточности α_1-антитрипсина, поддающимся заместительной терапии [39]. Панникулит характеризуется воспалительными и некротическими очагами в коже. Частота встречаемости этой патологии среди пациентов с α_1-антитрипсиновой недостаточностью достигает 1:1000 при фенотипах ZZ, MZ, SS, MS.

Найдены ассоциации с гранулематозом Вегенера, где частота PiZ-аллеля достигает 33% при популяционной частоте аллеля 4,7% [22]. Эти пациенты имеют нормальную концентрацию α_1-антитрипсина в плазме, и установление носительства возможно лишь при проведении изоэлектрического фокусирования белков плазмы или молекулярно-генетической диагностики. Этот феномен обусловлен выраженностью воспалительных процессов и чрезмерной стимуляцией синтеза α_1-антитрипсина в печени.

Несколько других заболеваний реже проявляют ассоциацию с α_1-антитрипсиновой недостаточностью. Объединяющим компонентом этих заболеваний является либо деструкция коллагена, либо затяжное воспаление. Например, имеются ассоциации с развитием фибромускулярной дисплазии артерий, аневризмами и расслоением сосудов головного мозга, эрозивным ревматоидным артритом, мембранозным и быстропрогрессирующим гломерулонефритом, *cutis laxa*, хроническим панкреатитом и колитом [7].

Смертность больных с α_1-антитрипсиновой недостаточностью

Помимо всех перечисленных заболеваний, которые могут в значительной степени снижать качество жизни больных с α_1-антитрипсиновой недостаточностью, у пациентов отмечается и снижение продолжительности жизни. Например, в ходе одного 14-летнего наблюдения 246 пациентов с PiZ-фенотипом 37% умерло [30]. Причинами большинства смертей стали недостаточность дыхания (62%) и осложнения хронических заболеваний печени (13%), т.е. печеночная недостаточность и пищеводное кровотечение. Вероятность доживания до 60 лет у среднего американца равна 85%; у больного с α_1-антитрипсиновой недостаточностью — 16%. Среди 26 866 600 смертей в США за период с 1979 по 1991 г. α_1-антитрипсиновая недостаточность указана как причина в 1930 случаях, хотя ожидаемая смертность в этой группе пациентов равна 5400–14 400. Это указывает на плохую диагностику состояния даже в развитых странах [14]. С позиций продолжительности жизни курение также является мощнейшим фактором риска. Так, среди некурящих срок жизни больных с α_1-антитрипсиновой недостаточностью практически приравнивается к сроку жизни здоровых людей [44,54]. Курящие же пациенты умирают в среднем на 10–20 лет раньше, чем некурящие [2,14].

Лечение больных с α_1-антитрипсиновой недостаточностью

Лечение α_1-антитрипсиновой недостаточности состоит из множества компонентов и включает прекращение курения, лечение сопутствующей бронхиальной астмы, профилактику и своевременное лечение инфекций дыхательных путей и легких, адекватное питание и физические упражнения. Однако специфическое лечение основывается на заместительной аугментационной (от англ. "*augmentation*" — приращение, увеличение) терапии экзогенным α_1-антитрипсином для воссоздания нормального баланса протеазных и антипротеазных компонентов в сыворотке крови и базальных отделах легких.

Поскольку в современной литературе нет описания случаев развития преждевременной эмфиземы при уровне α_1-антитрипсина 0,8 г/л (11 ммоль/л) и выше, то именно концентрация ниже этого порога была выбрана как показание для заместительной терапии. Наиболее широко распространен препарат "проластин" (фирма "*Bayer*"), получаемый из сыворотки крови и представляющий концентрат α_1-антитрипсина. В настоящее время около 2200 человек получают проластин в США, он разрешен к применению в Канаде, Германии, Испании, где его получают еще около 2000 больных [8]. Проластин назначается в дозе 60 мг на 1 кг массы тела 1 раз в 7 дней внутривенно. Побочные эффекты заместительной терапии относительно редки. Небольшое число пациентов могут предъявлять жалобы на головную боль, миалгию, артралгию, боль в нижней части спины. У пациентов с выраженной недостаточностью дыхания возможно ухудшение состояния на фоне лечения в связи с перегрузкой белком. Проластин практически не вызывает аллергических и анафилактических реакций [8]. В настоящее время идет разработка препаратов, которые можно было бы применять ингаляционно.

Предложены следующие критерии для рассмотрения возможности экзогенной аугментационной терапии [7]:

- возраст 18 лет и более, если только эмфизема не развилась в более раннем возрасте;
- наличие фенотипа высокого риска (ZZ, *ZNull*, *NullNull)*;
- нарушения легочной функции, свойственные эмфиземе;
- уверенность врача в выполнении пациентом условий проведения терапии;
- пациент не является активным курильщиком;
- пациент согласен регулярно тестироваться на ВИЧ-инфекцию и привиться против гепатита В.

В некоторых случаях возможно применение так называемой эндогенной аугментации. При этом подходе пациенты принимают лекарства, которые стимулируют синтез и секрецию α_1-антитрипсина из гепатоцитов. К таким препаратам относятся даназол, тамоксифен и эстрогенпрогестиновые препараты. Пациенты с "мягкими" фенотипами, например SZ, могут получать подобную терапию. Препарат "дапсон" также является лекарством из этой же группы и применяется для лечения панникулита [7].

Используются также и хирургические методы лечения. Примерно 12% всех трансплантаций легких выполняются по поводу эмфиземы, обусловленной α_1-антитрипсиновой недостаточностью. 5-летняя выживаемость после трансплантации составляет 45% [7]. Редукция объема легочной ткани представляет собой иссечение наиболее пораженных эмфиземой участков легочной ткани, определенных при помощи визуализирующих методик. Смертность после этой операции невелика и составляет около 5%. Положительные эффекты операции сохраняются в течение 1 года [8].

Скрининг на α_1-антитрипсиновую недостаточность

Врачи с сомнением относятся к идее тестирования на "редкие" болезни, такие как α_1-антитрипсиновая недостаточность, поскольку количество выявляемых пациентов относительно невелико. Максимальное количество положительных результатов при проведении теста возможно при исследовании сибсов и других родственников пораженных людей, однако составить такую выборку достаточно трудно. В России очень небольшое число пациентов имеет диагноз α_1-антитрипсиновой недостаточности, чаще всего он основан только на данных исследования концентрации

α_1-антитрипсина в сыворотке крови и не имеет генетической верификации.

В последние годы во многих странах появился повышенный интерес к проблеме генодиагностики больных и носителей α_1-антитрипсиновой недостаточности с целью выявления среди них курящих пациентов и профилактики курения в этой группе. Становятся актуальными вопросы пренатальной диагностики α_1-антитрипсиновой недостаточности в семьях —-носителях дефицитных аллелей гена Pi.

Скрининг на α_1-антитрипсиновую недостаточность может эмпирически быть разделено на 3 типа:

1) популяционное скрининг взрослых;

2) скрининг групп людей более чем со средними шансами иметь патологические аллели гена α_1-антитрипсина (например, страдающие от эмфиземы);

3) скрининг новорожденных.

Популяционные скрининги взрослых предпринимались среди доноров крови в США в конце 80-х годов XX века. Такие скрининги выявили большое количество недиагностированных пациентов. С 1991 г. в Центре α_1-антитрипсиновой недостаточности в Солт Лэйк Сити (США) организована скрининговая программа для пациентов с хроническими бронхитами, эмфиземой и бронхиальной астмой и людей, в семьях которых были случаи α_1-антитрипсиновой недостаточности. В течение 5 лет центр проанализировал 16 748 образцов крови пациентов. Было выявлено 515 пациентов с концентрацией α_1-антитрипсина ниже 11 ммоль/л. При помощи изоэлектрического фокусирования один из них был фенотипирован как PiSZ-гетерозигота, остальные как Pi*Z (т.е. имели генотип ZZ или Z*Null*). Таким образом, 3,1% прошедших тестирование оказались больными α_1-антитрипсиновой недостаточностью. Основываясь на предварительных популяционных пилотных скринингах новорожденных и взрослых показано, что за указанные годы своей работы центр и предшествующие диагностические программы выявили примерно 15% всех больных в США.

Неонатальные скрининги проводятся спорадически в разных странах. Самые большие программы скрининга были осуществлены в 70-е годы в Швеции и Орегоне (США) (200 000 и 107 038 новорожденных соответственно). Такие программы наиболее достоверно показывают отягощенность α_1-антитрипсиновой недостаточностью в изучаемых популяциях. Эти скрининги позволили осуществлять длительное наблюдение и изучение течения заболевания у детей и взрослых. В наши дни пилотные исследования новорожденных периодически проводятся в США, Чехословакии, Бельгии и других странах [37,48,51,55]. ВОЗ рекомендует именно подобный тип скрининга в развивающихся странах с европеоидным населением для определения концентрации дефицитных аллелей и "груза" заболевания. Однако, несмотря на очевидное преимущество неонатальных скринингов, которые помогают сфокусировать пациентов на здоровый образ жизни и снижение заболеваемости ХНЗЛ и смертности от болезней легких, подобные формы исследований не получили широкого распространения.

Во Франции скрининг на α_1-антитрипсиновую недостаточность проводится наряду со скринированием на фенилкетонурию, врожденный гипотиреоз, муковисцидоз, адреногиперплазию и недостаточность биотинидазы. Считается, что именно выявление этих болезней, их раннее лечение или профилактика экономически выгоднее, чем содержание больных или их лечение при выставлении диагноза в позднем возрасте.

Опыт скрининга 18-летних в Европе показывает, что этот возраст является слишком поздним для выявления α_1-антитрипсиновой недостаточности, так как значительная часть больных уже начинают курить к этому возрасту и у них проявляются симптомы поражения легких.

Национальные регистры и ассоциации больных α_1-антитрипсиновой недостаточностью функционируют в США (с 1986 г.), Великобритании (с 90-х годов), Испании (с 1993 г.), Канаде (с 1999 г.) и некоторых других странах. Целью подобных государственных и общественных организаций является помощь в идентификации больных и улучшение качества их жизни через поддержку, образование, защиту интересов и стимулирование исследовательской деятельности. Такие организации финансируются пожертвованием частных и государственных фондов.

В процессе скрининга на α_1-антитрипсиновую недостаточность в Швеции диагностика состояния у некоторых новорожденных имела негативный психологический эффект в некоторых семьях. Психологи из Швеции и ВОЗ дают следующие рекомендации, для избежания этих негативных эффектов [8]:

- родители должны быть предупреждены заранее, что кровь ребенка, помимо исследования на фенилкетонурию, будет протестирована на α_1-антитрипсиновую недостаточность,
- родители должны быть информированы о результатах анализов в ранние сроки,
- должна быть специально подготовлена первая консультация для родителей,
- встречу лучше всего проводить одновременно с обоими родителями,
- печатные материалы должны быть подготовлены и предложены на консультации,
- должны быть назначены повторные консультации,
- один и тот же врач должен встречаться с родителями при каждом их посещении.

Тестирование на основные патологические варианты гена α_1-антитрипсина возможно в виде фенотипирования при помощи изоэлектрического фокусирования белков плазмы крови или более дешевых методов ДНК-диагностики. Наиболее часто используются ПДРФ-анализ, секвенирование V экзона. Существуют дешевые и быстрые методы диагностики, основанные на полимеразной цепной реакции и последующего рестрикционного анализа TaqI-рестриктазой с введением одной нуклеотидной замены в

прямой праймер [19]. Используя эти методы, чувствительность которых составляет 99–100%, результаты могут быть получены в течение 2–3 дней.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Кравчук О.И., Балановский О.П., Нурбаев С.Д. и др.* Геногеография коренного населения Марий Эл (по данным об иммунобиологическом полиморфизме). Генетика 1998; 34: 1542–1554.
2. *Кучер А.Н., Пузырев В.П., Иванова О.Ф. и др.* Изучение субтипов сывороточных белков у русских жителей Томской области. Там же 1993; 29: 845–852.
3. *Спицын В.А., Новорадовский А.Г., Спицына Н.Х., Парик Ю.Я.* Полиморфизм α_1-антитрипсина в популяциях Памира. Репродуктивная компенсация — возможный механизм поддержания генетического разнообразия популяций по генам Pi у человека. Там же 1989; 25: 2218–2224.
4. *Спицын В.А., Макаров С.В., Пай Г.В. и др.* Генетический полиморфизм и профессиональные заболевания: итоги 10-летних исследований. Вестн. РАМН 2000; 5: 27–32.
5. Терапия: Пер. с англ. М.: Гэотар медицина; 1997. 97, 311, 909.
6. *Чучалин А.Г., Кронина Л.А., Воронина Л.М., Симильчук Е.И.* Случай сочетания муковисцидоза с дефицитом альфа-1-антитрипсина. Пульмонология 1994; 4 (3): 82–85.
7. *Aboussouan L.S., Stoller J.K.* New developments in α_1-antitrypsin deficiency. Seminars Respir. Crit. Care Med. 1999; 20: 301–310.
8. α_1-Antitrypsin deficiency: Memorandum from a WHO meeting. Bull. WHO. 1997; 75 (5): 397–415.
9. *Beckman L., Sikstrom C., Mikelsaar A.-V. et al.* α_1-Antitrypsin (Pi) alleles as markers of westeuropean influence in the Baltic Sea Region. Hum. Hered. 1999; 49: 52–55.
10. *Blank C.A., Brantly M.* Clinical features and molecular characteristics of α_1-antitrypsin deficiency. Ann. Allergy 1994; 72: 105–122.
11. *Blanko I., Fernandez E., Rodriguez M.C., Fernandez A.* Allelic frequency of the gene of α_1-antitrypsin in the general population in a county in Asturias. Med. Clin. (Barc.) 1999; 113: 266–270.
12. *Boomsma D.I., Frants R.R., Bank R.A., Martin N.G.* Protease inhibitor (Pi) locus, fertility and twinning. Hum. Genet. 1992; 89: 329–332.
13. *Brantly M., Nukiwa T., Crystal R.G.* Molecular basis of Z α_1-antitrypsin deficiency. Am. J. Med. 1988; 84 (suppl.6A): 13–31.
14. *Browne R.J., Mannino D.M., Khoury M.J.* α_1-Antitrypsin deficiency deaths in the United States from 1979–1991. An analysis using multiple-cause mortality data. Chest 1996; 110: 78–83.
15. *Campbell E.J., Campbell M.A., Boukedes S.S., Owen C.A.* Quantum proteolysis by neutrophils: implication for pulmonary emphysema in α_1-antitrypsin deficiency. J. Clin. Invest. 1999; 104: 337–344.
16. *Carrell R.W., Lomas D.A., Sidhar S., Foreman R.* α_1-Antitrypsin deficiency — a conformational disease. Chest 1996; 110: 243S–247S.
17. *Cox D.W.* α_1-Antitrypsin deficiency. In: Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S., Valle D., eds. The metabolic basis of inherited disease. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 1989. 35.
18. *Crystal R.G.* The α_1-antitrypsin gene and its deficiency states. Trends Genet. 1989; 5: 411–417.
19. *Dry P.J.* Rapid detection of α_1-antitrypsin deficiency by analysis of PCR-induced TaqI restriction site. Hum. Genet. 1991; 87: 742–744.
20. *Eigenbrodt M.L., McCashland T.M., Dy R. M. et al.* Heterozygous α_1-antitrypsin phenotypes in patients with end stage liver disease. Am. J. Gastroenterol. 1997; 92: 602–607.
21. *El-Kassimi F.A., Warsy A.S., Uz-Zaman A.A., Pillai D.K.* α_1-Antitrypsin serum levels in widespread bronchiectasis. Respir. Med. 1989; 83: 119–121.
22. *Elzouki A.N.Y., Segelmark M., Wieslander J., Eriksson* S. Strong link between the α_1-antitrypsin PiZ allele and Wegener's granulomatosis. J. Intern. Med. 1994; 236: 543–548.
23. *Eriksson S.A.* 30-year perspective on α_1-antitrypsin deficiency. Chest 1996; 110 (suppl. P): 237S–242S.
24. *Fonseca-Perez T., Gonzales-Coira M., Arias S.* Pi locus (α_1-antitrypsin) allelic frequences in an Andean Venezuelan population. Gene Geogr. 1996; 10: 65–74.
25. *Gadek J.E., Crystal R.G.* α_1-Antitrypsin deficiency. In: Stanbury J.B., Wyngaarden J.B., Frederickson D.S. et al., eds. The metabolic basis of inherited disease. 5th ed. New York: McGraw-Hill; 1983. 1450–1467.
26. *Graham A., Hayes K., Weidinger S. et al.* Characterization of the α_1-antitrypsin M3 gene, a normal variant. Hum. Genet. 1990; 85: 381–382.
27. *Higgins M.W., Thom T.* Incidence, prevalence, and mortality: intra- and intercountry differences. In: Hensley M.J., Saunders M.A., eds. Clinical epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. New York: Marcel Dekker; 1989. 71.
28. *Knight K.R., Burdon J.G., Cook L. et al.* The proteinase-antiproteinase theory of emphysema: a speculative analysis of recent advances into the pathogenesis of emphysema. Respirology 1997; 2: 91–95.
29. *Kowalska A., Rujner J., Titenko-Holland N.V., Pilacik B.* α_1-Antitrypsin subtypes in Polish newborns. Hum. Hered. 1995; 45: 351–354.
30. *Larsson C.* Natural history and life expectancy in severe α_1-antitrypsin deficiency, PiZ. Acta Med. Scand. 1978; 204: 345–351.
31. *Lomas D.A., Carrell R.W.* A protein structural approach to the solution of biological problems: α_1-antitrypsin as a recent example. Am. J. Physiol. 1993; 265: 211–219.
32. *Lieberman J., Winter B., Sastre A.* α_1-Antitrypsin P-types in 965 COPD patients. Chest 1986; 89: 370–373.
33. *Mahadeva R., Stewart S., Bilton D., Lomas D.A.* α_1-Antitrypsin deficiency alleles and severe cystic fibrosis lung disease. Thorax 1998; 53: 1022–1024.
34. *Morgan K., Scobie G., Kalsheker N.A.* Point mutation in a 3-prime flanking sequence of the α_1-antitrypsin gene associated with chronic respiratory disease occurs in a regulatory sequence. Hum. Mol. Genet. 1993; 2: 253–257.
35. *Novoradovsky A., Brantly M.L., Waclawiw M.A. et al.* Endothelial nitric oxide synthase as a potential susceptibility gene in the pathogenesis of emphysema in α_1-antitrypsin deficiency. Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. 1999; 20: 441–447.
36. *Nukiwa T., Brantly M.L., Ogushi F. et al.* Characterization of the gene and protein of the common α_1-antitrypsin normal M2 allele. Am. J. Hum. Genet. 1998; 43: 322–330.
37. *O'brien M. L., Buist N. R., Murphey W.H.* Neonatal screening for α_1-antitrypsin deficiency. J. Pediatr. 1978; 92: 1006–1010.
38. *Piitulainen E., Tornling G., Eriksson S.* Environmental correlates of impaired lung function in non-smokers with severe α_1-antitrypsin deficiency (PiZZ). Thorax 1998; 53: 939–943.
39. *Pittelkow M.R., Smith K.C., Su W.P.D.* α_1-Antitrypsin deficiency and panniculitis: perspectives on disease relationship and replacement therapy. Am. J. Med. 1988; 84: 80–86.
40. *Poller W., Faber J.-P., Scholz S. et al.* Mis-sence mutation of α_1-antichymotrypsin gene associated with chronic lung disease. Lancet 1992; 339: 1538.
41. *Propst T., Propst A., Dietze O. et al.* High prevalence of viral infection in adults with homozygous and heterozygous α_1-antitrypsin deficiency and chronic liver disease. Ann. Intern. Med. 1992; 117: 641–645.
42. *Samilchuk E., D'Souza B., Voevodin A. et al.* TaqI polymorphism in the 3'-flanking region of the Pi gene among Kuwaiti Arabs and Russians. Dis. Markers 1997; 13 (2): 87–92.
43. *Sandford A.J., Weir T.D., Pare P.D.* Genetic risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. Eur. Respir. J. 1997; 10: 1380–1391.
44. *Seersholm N., Kok-Jensen A., Dirksen A.* Survival of patients with severe α_1-antitrypsin deficiency with special reference to non-index cases. Thorax 1994; 49: 695–698.
45. *Seersholm N., Kok-Jensen A., Dirksen A.* Decline in FEV_1 among patients with severe hereditary α_1-antitrypsin deficiency type PiZ. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1995; 152: 1922–1925.

46. *Seersholm N., Kok-Jensen A.* Intermediate α_1-antitrypsin deficiency PiSZ: a risk factor for pulmonary emphysema? Respir. Med. 1998; 92: 241–245.
47. *Shin M.S., Ho K.-J.* Bronchiectasis in patients with α_1-antitrypsin deficiency: a rare occurrence? Chest 1993; 104: 1384–1386.
48. *Silverman E.K., Miletich J.P., Pierce J.A. et al.* α_1-Antitrypsin deficiency: high prevalence in the St. Louis area determined by direct population screening. Am. Rev. Respir. Dis. 1989; 140: 961–966.
49. *Silverman E.K., Pierce J.A., Province M.A. et al.* Variability of pulmonary function in α_1-antitrypsin deficiency: clinical correlates. Ann. Intern. Med. 1989; 111: 982–991.
50. *Silverman E.K., Speizer F.E.* Risk factors for the development of chronic obstructive pulmonary disease. Med. Clin. N. Am. 1996; 80: 501–522.
51. *Spence W.C., Morris J.E., Pass K., Murphy P.D.* Molecular confirmation of α_1-antitrypsin genotypes in newborn dried blood specimens. Biochem. Med. Metab. Biol. 1993; 50: 233–240.
52. *Stockley R.A.* α_1-Antitrypsin and the pathogenesis of emphysema. Lung 1987; 165: 61–77.
53. *Stoller J.K., Smith P., Yang P., Spray J.* Physical and social impact of α_1-antitrypsin deficiency: results of a mail survey of the readership of a national newsletter. Cleveland Clin. J. Med. 1994; 61: 461–467.
54. *Stoller J.K.* Clinical features and natural history of severe α_1-antitrypsin deficiency. Chest 1997; 111: 123S–128S.
55. *Sveger T.* Liver disease in α_1-antitrypsin deficiency detected by screening of 200,000 infants. N. Engl. J. Med. 1976; 294: 1316–1321.
56. *Sveger T.* Prospective study of children with α_1-antitrypsin deficiency: 8-year-old follow-up. J. Pediatr. 1984; 104: 91–94.
57. *Titenko-Holland N.V., Kowalska A.* α_1-Antitrypsin (Pi) subtypes in Russians and Poles. Hum. Hered. 1992; 42: 384–386.
58. *Turino G.M., Barker A.F., Brantly M.L. et al.* Clinical features of individuals with Pi*SZ phenotype of α_1-antitrypsin deficiency. α_1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1996; 154: 1718–1725.
59. *Yang P., Wentzlaff K.A., Katzman J.A. et al.* α_1-Antitrypsin deficiency allele carriers among lung cancer patients. Cancer Epidemiol., Biomarkers Prevent. 1999; 8: 461–465.
60. *Zhou H., Fisher H.P.* Liver carcinoma in PiZ α_1-antitrypsin deficiency. Am. J. Surg. Pathol. 1998; 22: 742–748.

Поступила 05.07.2000

Заметки из практики

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616.248–079.4:616.233–007.271

А.А.Юдин, О.М.Курбачева, Т.А.Полетаева, В.Н.Азеркович

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И СИНДРОМА ЧАРДЖА–СТРОССА (анализ клинического наблюдения)

ГНЦ — Институт иммунологии Минздрава РФ;
Центральная клиническая больница "Узкое" РАН, Москва

Синдром Чарджа–Стросса согласно классификации *Chapel Hill* (1992 г.) (опубликованной в "*Arthritis Rheum*", 1994) является первичным системным васкулитом с поражением сосудов мелкого калибра, к которым помимо названного синдрома относится гранулематоз Вегенера, микроскопический полиангиит, пурпура Шенлейна–Геноха, эссенциальный криоглобулинемический васкулит. Все названные васкулиты ассоциированы с наличием антинейтрофильных цитоплазматических аутоантител.

Собственно синдром Чарджа–Стросса был описан в 1951 г. *J.Churg* и *L.Strauss* как особый вариант узелкового периартериита с тяжелым течением бронхиальной астмы, периферической эозинофилией, а также признаками внелегочных проявлений васкулита. Они же описали анатомическую картину, характеризующуюся появлением специфических "аллергических гранулем" с эозинофильным экссудатом, фиброидным поражением коллагена, а также собственно пролиферативным процессом эпителиоидных и гигантских клеток [2–4].

Согласно классификационным критериям *A.Masi и соавт.* (1990) выделяют 7 критериев синдрома Чарджа–Стросса: бронхиальная астма, эозинофилия периферической крови более 10%, аллергические проявления (аллергический риноконъюнктивит, пищевая аллергия, другие аллергические проявления, за исключением лекарственной аллергии), мононейропатия или полинейропатия (синдром перчаток), поражение придаточных пазух носа, внесосудистые эозинофилии, летучие эозинофильные инфильтраты [1,2]. При наличии 4 из указанных критериев диагностика синдрома Чарджа–Стросса становится вероятной, причем наиболее специфическими синдромами являются бронхиальная