

С.И. Овчаренко, Е.А. Сон

Влияние недостаточности α_1 -антитрипсина на поражение легких

ГОУ ВПО "Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова", кафедра факультетской терапии № 1 лечебного факультета: 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, 6

S.I. Ovcharenko, E.A. Son

Effects of alfa-1-antitripsin deficiency on lung disease

Key words: alfa-1-antitripsin, alfa-1-antitripsin deficiency, neutrophil elastase, Laurell-Eriksson syndrome, pulmonary emphysema, chronic obstructive pulmonary disease.

Ключевые слова: α_1 -антитрипсин, недостаточность α_1 -антитрипсина, нейтрофильная эластаза, синдром Лаурелла–Эрикссона, эмфизема легких, хроническая обструктивная болезнь легких.

Недостаточность α_1 -антитрипсина (НААТ) — распространенная генетически обусловленная моногенная энзимопатия, наследуемая по аутосомно-рецессивному типу с преимущественным поражением легких, печени, сосудов и кожи, причиной которой являются мутации в гене PI — *protease inhibitor*. Ген PI кодирует синтез α_1 -антитрипсина (ААТ) — гликопротеина, состоящего из 418 аминокислот с молекулярной массой 52 кД. ААТ синтезируется преимущественно гепатоцитами печени и в значительно меньшем количестве — мононуклеарными фагоцитами, а также эпителиальными клетками легких и кишечника [1]. По химическому строению ААТ имеет сходство с некоторыми белками сыворотки, такими, например, как антитромбин, ингибиторы плазминогена, транскортин, транстиретин и др. Все эти белки содержат в своем активном центре аминокислоту серин и относятся к семейству сериновых протеаз — серпинов (*serpin* — сокращение от *SERine Protease INhibitors*). Свое название ААТ получил из-за принадлежности к α_1 -глобулиновой фракции белков сыворотки крови, устанавливаемой при электрофоретическом исследовании, а также благодаря его способности, наряду со многими иными сериновыми протеазами (плазмином, химотрипсином и др.), ингибировать трипсин. Тем не менее основная физиологическая роль ААТ заключается в ингибировании активности экстрацеллюлярной эндопептидазы — нейтрофильной эластазы (НЭ), участвующей в деградации эластина, базальных мембран и других компонентов межклеточного матрикса [1, 2]. Кроме того, ААТ является неспецифическим острофазовым белком сыворотки, уровень которого при воспалении повышается [3].

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), на 1997 г. было идентифицировано > 79 различных вариантов гена PI [4], а к 2003 г. их количество приблизилось к 100 [5]. Мутации в гене PI приводят либо к снижению концентрации ААТ в сыворотке (вплоть до невозможности определения),

либо, что бывает значительно реже, к изменению его свойств. Таким образом, возникает количественный или качественный дефицит ААТ. На основании уровня ААТ в сыворотке крови и его функциональной активности все известные варианты аллелей гена PI, кодирующие синтез ААТ, делятся на 4 типа: нормальные, нулевые, дефицитные и аллели с измененными свойствами [5]. Буквенное обозначение известных вариантов аллелей соответствует алфавитному порядку и определяется фенотипом молекул ААТ, синтез которых они кодируют. Фенотип ААТ определяется с помощью метода изоэлектрического фокусирования, или электрофокусирования, основанного на перемещении молекул под действием постоянного тока в область с величиной pH, соответствующей изоэлектрической точке белка. Быстро мигрирующим вариантам ААТ соответствуют начальные буквы алфавита, тем же, миграция которых более медленная, — конечные. Например, самый "медленный" ААТ — продукт аллеля Z-типа, в названии которого используется последняя буква английского алфавита. Преобладающим в популяции является нормальный фенотип — PI*MM (*medium mobility*) [6]. Наиболее распространенные и поэтому имеющие большее клиническое значение типы аллелей и фенотипы ААТ, синтез которых они кодируют, представлены ниже.

К нормальным аллелям относится M-тип, который характеризуется нормальным уровнем в плазме ААТ, который составляет > 20 ммоль / л и не ассоциируется с повышенным риском развития НААТ. Null-тип (нулевые аллели) ассоциирован с развитием эмфиземы и тяжелым течением хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) при отсутствии в плазме крови ААТ или наличии его в следовых количествах, которые не удается выявить с помощью существующих методик. Дефицитные аллели — Z- и S-типы. Их присутствие характеризуется плазменным уровнем ААТ ниже нормального, т. е. < 20 ммоль / л. Среди гомозигот Z-вариант —

наиболее распространенный дефицитный вариант с плазменным уровнем ААТ (~ 5–6 ммоль / л). Кроме того, было показано, что Z-ААТ ингибирует нейтрофильную эластазу в более медленном темпе, чем нормальный М-ААТ [7]. S-вариант — клинически более "мягкий", и в гомозиготном состоянии плазменный уровень ААТ составляет ~ 60 % от нормальных значений.

Одним из аллелей с измененными свойствами является тип *Pittsburgh*, который обладает дополнительным свойством другого родственного ему серпина — ингибитора тромбина антитромбина III. В каталоге *V. McKusick* они занимают соседствующие позиции (код ААТ по каталогу — MIM 107400, а код антитромбина III — MIM 107300). Таким образом, мутантный ААТ дополнительно к свойству ингибировать нейтрофильную эластазу приобрел способность ингибировать тромбин, что клинически проявляется склонностью к кровотечениям при отсутствии поражения легких [8].

В подавляющем большинстве случаев генетический дефицит ААТ проявляется 4 основными клиническими вариантами течения заболевания или их сочетаниями. В порядке убывания распространенности в популяции эти варианты можно расположить следующим образом: 1) ХОБЛ; 2) поражение печени с развитием цирроза в финале заболевания; 3) васкулит, ассоциированный с обнаружением антинейтрофильных цитоплазматических антител к протеиназе-3 (C-ANCA); 4) поражение кожи в виде некротизирующего панникулита, которое встречается довольно редко [5].

Наиболее распространенным фенотипическим проявлением НААТ является развитие эмфиземы легких, клинически схожей с эмфиземой при ХОБЛ. Впервые дефицит α_1 -глобулина у больного с эмфиземой легких был описан в 1963 г. *C.B. Laurell* и *S. Eriksson* [9], а поражение легких, развившееся вследствие НААТ, позже получило название синдрома Лаурелла—Эрикссона.

Эмфизема легких у лиц с НААТ развивается при снижении уровня ААТ в сыворотке крови ниже т. н. "протективного порога", величина которого составляет 50 мг / дл (или 11 ммоль / л) при применении метода нефелометрии и 80 мг / дл при использовании метода радиальной иммунодиффузии [10]. Его значение было получено эмпирическим путем на основании большого количества наблюдений, в соответствии с результатами которых установлено, что эмфизема не развивается при концентрации ААТ выше этого уровня. Следствием снижения сывороточного уровня ААТ ниже протективного порога является неконтролируемое повышение активности протеолитических ферментов, чрезмерную активность которых он ингибирует. В первую очередь это касается НЭ: превышение уровня ее физиологической активности приводит к возникновению протеазно-антипротеазного дисбаланса и служит патогенетической основой прогрессирующей деструкции преимущественно эластических волокон интерстиция, а также других экстрацеллюлярных матричных

компонентов нижних дыхательных путей с формированием необратимого эмфизематозного ремоделирования [10, 11].

При естественном течении болезни на протяжении 2 первых декад жизни функция легких, как правило, остается нормальной [12]. Эмфизема при НААТ приводит к смерти обычно в 3-й и 4-й декаде жизни пациентов [5]. Шанс дожить до 50 лет имеется у 52 %, а до 60 лет — только у 16 % больных с синдромом Лаурелла—Эрикссона [13]. В то же время результаты Национального регистра Дании свидетельствуют, что медиана предполагаемой продолжительности жизни некурящих бессимптомных носителей наиболее неблагоприятных генотипов ZZ или Z-null составила 69 лет, что достоверно не отличается от средней продолжительности жизни в этой стране [14]. Таким образом, на сегодняшний день имеются данные о значительной вариабельности течения НААТ, что обусловлено не только генетическими факторами. Наряду с этим риск развития синдрома Лаурелла—Эрикссона значимо выше при наличии нулевых и / или дефицитных аллелей, которые могут быть скомбинированы как в гомозиготном, так и в гетерозиготном состоянии. Особая роль принадлежит независимым факторам риска, к ним относятся мужской пол, возраст > 50 лет, курение, а также длительный (часто профессиональный) контакт с пылью, дымом и газами [15, 16]. Имеются исследования, свидетельствующие в возможной ассоциации повышения риска развития поражения легких у лиц с фенотипом PI*MZ, работающих на хлопковой фабрике [17, 18], на зерновом производстве [19] и в горной промышленности [20].

Наиболее значимый модифицируемый фактор, обуславливающий риск реализации неблагоприятного генотипа в синдроме Лаурелла—Эрикссона, — это загрязнение воздушного бассейна, причем главным образом — путем табакокурения. В прогрессировании заболевания табакокурение может являться не только пусковым механизмом, но и важным патогенетическим фактором.

Механизм патологического действия табачного дыма сложен. Не полностью обратимая бронхиальная обструкция, являющаяся проявлением основного патогенетического механизма поражения легких у курильщиков, обусловлена динамическим коллапсом бронхиол вследствие снижения эластической тяги легких на фоне развития гиперинфляции и эмфиземы. Было показано, что у ~ 60 % пациентов с тяжелой НААТ воздушный поток значительно ограничен [21]. Кроме того, сигаретный дым, как показано в экспериментах на животных, нарушает процесс ресинтеза эластина, что приводит к развитию эмфиземы, индуцированной эластазой [22], а также, вызывая мощный оксидативный стресс, может инактивировать ААТ посредством трансформации его активного сайта, что особенно актуально у лиц со сниженным уровнем ААТ в сыворотке [5]. Еще один возможный механизм влияния сигаретного дыма на процесс прогрессирования заболевания может реализовываться через привлечение клеток воспаления

в полость альвеол: нейтрофилы и макрофаги, которые освобождают различные металлопротеиназы, способны не только разрушать компоненты экстрацеллюлярного матрикса, но и инактивировать ААТ [23]. И, наконец, увеличение в полости альвеол нейтрофилов ведет к повышению количества нейтрофильной эластазы, и без того избыточного при НААТ [24]. При наблюдении группы из 246 пациентов с НААТ *C.Larsson et al.* показали, что медиана средней продолжительности жизни курильщиков составила 40 лет, по сравнению с 65-летним возрастом у никогда не куривших [21]. Таким образом, в настоящее время табакокурение рассматривается не только как значимый провоцирующий фактор риска реализации неблагоприятного генотипа в фенотип ХОБЛ, но и как предиктор сниженной продолжительности жизни у данной категории больных [5].

Проявления синдрома Лаурелла–Эрикссона имеют ряд особенностей. Эмфизема при этом заболевании проявляется клинической картиной ХОБЛ, нередко развивающейся в отсутствие типичных для нее факторов риска, таких как курение и длительная пылевая экспозиция. Если пациент курит, легочная симптоматика при НААТ, как правило, дебютирует в непривычно раннем для ХОБЛ возрасте – между 32 и 41 годами [13, 21, 25–28]. При этом обращает на себя внимание тот факт, что у никогда не куривших лиц, даже с неблагоприятным генотипом (Z-аллель в гомозиготном состоянии), появление первых симптомов болезни заметно отсрочено во времени, а некоторые из них, как уже упоминалось, могут иметь почти нормальную продолжительность жизни [14].

Наиболее распространенным симптомом у больных НААТ является одышка, возникающая при физической нагрузке, которая встречается у 84 % лиц. Свистящее дыхание определяется у 65 % человек, кашель – у 42 % пациентов [29]. Такой симптомокомплекс, сочетающийся с эмфизематозной трансформацией легких, клинически делает синдром Лаурелла–Эрикссона почти неотличимым от широко распространенной в популяции ХОБЛ. Поэтому, в соответствии с клиническими рекомендациями по ведению пациентов с НААТ, рекомендуется всем пациентам с ХОБЛ проводить исследование, направленное на количественное определение уровня ААТ в сыворотке крови. Особенно это актуально для пациентов, у которых клинические проявления ХОБЛ дебютировали в молодом возрасте – до 45 лет [5]. Следует отметить, что дополнительным фактором, свидетельствующим в пользу определения ААТ, является снижение пика α_1 -глобулинов, обнаруживаемое при рутинном электрофоретическом исследовании белков сыворотки.

Кроме того, особого внимания заслуживают клинические симптомы, которые часто являются проявлениями других заболеваний нижних дыхательных путей, таких как бронхиальная астма (БА) и бронхоэктатическая болезнь, но могут иметь место и при НААТ. Имеются данные о том, что у 22 % лиц с доказанным синдромом Лаурелла–Эрикссона в клинической картине заболевания присутствовали ≥ 3 симп-

томов, типичных для БА, таких как: свистящее дыхание, высокая обратимость, атопия и повышение сывороточного IgE [30]. Столь частая ассоциация синдрома Лаурелла–Эрикссона с симптомами, свойственными БА, требует обследования на НААТ лиц, страдающих тяжелой бронхиальной астмой, особенно при резистентности к проводимой адекватной терапии [5].

В то же время у лиц с НААТ достаточно часто описывается наличие бронхоэктазов. В классическом исследовании *S.Eriksson* они были обнаружены у 2 из 23 больных [25], *M.A.King* с соавторами описали доказанные бронхоэктазы у 6 из 14 пациентов (43 %) [31]. Утолщение стенок бронхов и / или их дилатация выявлялись в 41 % случаев – у 7 из 17 пациентов с НААТ, по результатам *P.J.Guest* и *D.M.Hansell* [32]. Проведенный анализ имеющихся на сегодняшний день данных не позволяет, тем не менее, однозначно рассматривать наличие бронхоэктазов как симптом, прочно ассоциированный с поражением легких при НААТ, поскольку такая оценка проводилась лишь в небольшом количестве исследований. Некоторые авторы рассматривают бронхоэктазы как результат эмфизематозных, т. е. "тракционных", изменений в паренхиме легких [33]. В то же время, учитывая распространенность НААТ в популяции, а также эпидемию табакокурения не только в развивающихся, но и в развитых странах, до получения результатов более полных исследований, посвященных этой проблеме, рекомендуется обсуждать вопрос количественного тестирования ААТ у лиц с бронхоэктазами без установленной причины [5].

Рентгенография органов грудной клетки на ранних стадиях болезни не изменена. При прогрессировании заболевания и формировании эмфизематозного ремоделирования легких выявляются типичные рентгенологические признаки эмфиземы, такие как опущение и уплощение диафрагмы, увеличение передне-заднего размера грудной клетки и расширение ретростерального пространства за тем лишь исключением, что обеднение сосудистого рисунка и увеличение рентгенологической прозрачности легких, в отличие от обычной эмфиземы, при ХОБЛ локализуются преимущественно в нижних сегментах, а не в верхушках легких [13, 32, 34, 35–37].

В последние годы в связи с широким внедрением в клиническую практику компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) удалось выявить некоторые характерные черты эмфиземы при синдроме Лаурелла–Эрикссона. КТВР, обладая большей чувствительностью по сравнению с рентгенографией легких, позволяет визуализировать базальную локализацию и панацинарный характер эмфиземы на более ранних стадиях заболевания [34, 38–40]. Одновременно КТВР является самым чувствительным методом выявления бронхоэктазов и булл, которые нередко встречаются при синдроме Лаурелла–Эрикссона, хотя наличие крупных булл, преимущественно в верхних сегментах легких, более характерно для рентгенологической картины типичной ХОБЛ. Кроме того, КТВР предоставляет наиболее

объективные данные, позволяющие отслеживать прогрессирование болезни [41, 42]. Резюмируя вышесказанное, следует отметить, что КТВР должна быть обязательно включена в план обследования лиц с подозрением на НААТ [5].

Основным методом оценки тяжести ХОБЛ, развившейся на фоне НААТ, является спирометрия. Как и при обычной ХОБЛ, не связанной с дефицитом ААТ, формирование эмфиземы приводит к снижению эластической тяги легких и динамическому коллапсу неповрежденных воздушных путей, которые совместно обуславливают развитие не полностью обратимой бронхиальной обструкции. Последняя выражается в снижении объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$), форсированной жизненной емкости легких и модифицированного индекса Тиффно. $ОФВ_1$ является наиболее значимым предиктором выживаемости у пациентов с синдромом Лаурелла—Эрикссона: при $ОФВ_1 < 25\%$ долж. медиана выживаемости составила 6,3 % долж. года, при $25\% < ОФВ_1 < 50\%$ долж. этот показатель равнялся 10,5 года, а при $ОФВ_1 > 50\%$ долж. — 14,2 года [43]. Поскольку основным отклонением у пациентов с НААТ является нарастание фиксированной обструкции дыхательных путей, целесообразно мониторингование $ОФВ_1$ на всем протяжении наблюдения за пациентами, однако измерения, проводимые чаще, чем 1 раз в год, малоинформативны вследствие их высокой вариабельности [44, 45]. Напротив, ежегодное измерение $ОФВ_1$ позволяет получить информацию о скорости прогрессирования функциональной недостаточности легких. Среднее падение $ОФВ_1$, по данным разных авторов, колеблется от 55 мл / год [46] до 100 мл / год [47], при этом скорость снижения этого показателя существенно больше у курящих лиц: она может достигать 316 мл / год у курящих и не превышать 80 мл / год у никогда не куривших [27]. В другом крупном исследовании скорость снижения $ОФВ_1$ была значительно ниже и составила для никогда не куривших 47 мл / год, а для курильщиков — 70 мл / год. Примечательно, что у никогда не куривших пациентов наибольший темп снижения $ОФВ_1$ наблюдался только после 50-летнего возраста [48].

Другие функциональные методики при синдроме Лаурелла—Эрикссона демонстрируют такие же изменения, как и при эмфиземе любого другого происхождения [38, 49]. Так, например, при проведении бодиплетизмографии выявляется увеличение остаточного объема и общей жизненной емкости легких, при исследовании газообмена легких регистрируются снижение диффузионной способности и расширение артериоло-альвеолярного градиента. Кардиопульмональное тестирование выявляет снижение парциального напряжения кислорода в артериальной крови и десатурацию при физической нагрузке.

В диагностике синдрома Лаурелла—Эрикссона существенную помощь могут оказать выявленные внелегочные проявления НААТ. В настоящее время доказанной считается ассоциация НААТ с поражением печени, васкулитами, ассоциированными с антинейтрофильными цитоплазматическими анти-

лами к протеиназе-3 и некротизирующим панникулитом.

Вторым по частоте проявлением НААТ после синдрома Лаурелла—Эрикссона является поражение печени, с возможным переходом в цирроз в финале заболевания. Тяжелые поражения печени у лиц с НААТ встречаются почти исключительно при гомозиготном состоянии Z-аллеля — PI^*ZZ -генотипе. Патогенез поражения печени при НААТ отличается от патогенеза поражения легких. Наиболее популярной является "теория накопления", основанная на экспериментальных данных. Согласно этой теории, поражение печени при НААТ является результатом того, что ~ 80–90 % всего синтезированного Z-ААТ не секретируется, как это бывает в норме, а сохраняется внутри эндоплазматического ретикула гепатоцитов в виде конгломератов, состоящих из молекул полимеризованного мутантного Z-ААТ [50, 51]. В 1971 г. *H. Sharp* впервые описал конгломераты полимеризованных молекул Z-ААТ как кислые включения внутри гепатоцитов, окрашивающиеся по Шиффу у пациентов с НААТ и поражением печени [52]. Клинически поражение печени может манифестировать неонатальным холестазом, который на некоторое время может спонтанно разрешиться, однако, несмотря на это, НААТ часто приводит к необходимости трансплантации печени в детском возрасте [53]. У взрослых поражение печени может длительно проявляться в повышении печеночных ферментов с развитием цирроза печени в пожилом возрасте [21].

К васкулитам, ассоциированным с НААТ, относятся гранулематоз Вегенера и микроскопический полиангиит, при которых выявляются C-ANCA [53–55]. Протеиназа-3, как и НЭ, является сериновой протеазой, также локализуется в гранулах нейтрофилов и обладает мощной способностью вызывать деструктивные процессы в тканях и, как и НЭ в межклеточной жидкости, в основном ингибируется ААТ. Вероятно, поэтому при угнетении контролирующей функции ААТ на фоне НААТ повышается активность этого фермента, что является пусковым механизмом для синтеза C-ANCA [56].

По данным ВОЗ, самое редкое состояние, ассоциированное с НААТ, — это некротизирующий паникулит, частота которого при НААТ составляет < 1 случая на 1 000 пациентов [57]. Паникулит, ассоциированный с НААТ проявляется болезненностью, покраснением, гипертермией кожи и формированием узелков в области бедер и ягодиц с последующим изъязвлением и дренажем стерильной прозрачной желтой маслянистой жидкости без запаха [58].

Принимая во внимание широкую распространенность в популяции эмфиземы легких и значительную вариабельность клинических проявлений НААТ, для определения показаний к количественному определению ААТ стоит использовать рекомендации, предложенные в Стандартах по диагностике и лечению лиц с НААТ, подготовленными Американским торакальным обществом (ATS) и Европей-

ским респираторным обществом (ERS). Количественное определение уровня ААТ показано, если имеют место [5]:

- снижение пика α_1 -глобулинов при электрофорезе белков сыворотки;
- ранняя эмфизема легких в отсутствии анамнеза курения;
- доказанная НААТ у членов семьи пациента;
- одышка и кашель у многих членов семьи в разных поколениях;
- заболевания печени неустановленной этиологии;
- ХОБЛ у всех пациентов;
- бронхоэктазы неустановленной этиологии у взрослых лиц;
- БА у пациентов, толерантных к адекватной терапии;
- необъяснимый панникулит и васкулит, ассоциированный с С-ANCA.

Снижение пика α_1 -глобулинов при рутинном электрофоретическом исследовании белков сыворотки крови является простым в выполнении и вместе с тем достаточно информативным маркером возможной НААТ. ААТ входит в состав глобулиновой фракции белков сыворотки крови и при электрофоретическом исследовании вместе с орозомукоидом, С-реактивным белком, серомукоидом, транскортином, транстиретином и некоторыми другими образует пик α_1 -глобулинов, причем представительство ААТ в этой фракции является доминантным. Таким образом, снижение пика α_1 -глобулинов при рутинном электрофоретическом исследовании белков сыворотки должно служить поводом для дальнейшего поиска фенотипических и генотипических маркеров дефицита ААТ. При количественном определении уровня ААТ следует учитывать, что, будучи неспецифическим острофазовым белком сыворотки, на фоне воспаления уровень ААТ у гетерозигот может повышаться в ≥ 3 раза [3].

В дальнейшем при проведении генетического тестирования пациентов, у которых клиническая картина позволяет заподозрить НААТ, целесообразно следовать рекомендациям, разработанным для определения таких показаний. Данные рекомендации подразделяются на 4 категории: А – генетическое исследование показано; В – генетическое исследование может быть полезным; С – генетическое исследование не рекомендовано; D – рекомендовано не выполнять генетическое тестирование [5].

Рекомендации категории А – тестирование показано:

- взрослым лицам с наличием эмфиземы, ХОБЛ, БА с не полностью обратимой бронхиальной обструкцией на фоне агрессивной терапии бронходилататорами;
- лицам с необъяснимым поражением печени, особенно пожилого возраста;
- пациентам с отсутствием клинических симптомов заболевания и с наличием бронхиальной обструкции, доказанной посредством спирометрии в сочетании с факторами риска, такими как табакокурение, профессиональные вредности и др.

Рекомендации категории В – тестирование может быть полезным:

- взрослым лицам с наличием бронхоэктазов недоказанной этиологии;
- подросткам с персистирующей обструкцией воздушного потока;
- пациентам с отсутствием клинических симптомов заболевания и с наличием персистирующей обструкции воздушного потока без факторов риска;
- взрослым, страдающим С-ANCA-ассоциированными васкулитами.

Рекомендации категории С – исследование не рекомендовано:

- взрослым лицам, страдающим БА с не полностью обратимой бронхиальной обструкцией.

Своевременная диагностика синдрома Лаурелла–Эрикссона при НААТ во многом определяет дальнейший прогноз пациентов. Большинство летальных исходов больных НААТ – 72 % – обусловлено прогрессирующей эмфиземой легких, 68 % больных в течение 3 последних лет жизни были вынуждены отказаться от работы и соблюдали домашний или постельный режим, а средней возраст наступления инвалидизации составил 46 лет [29]. Вовремя начатое лечение и модификация образа жизни, особенно в отношении курения, могут существенным образом повлиять на инвалидизацию и продолжительность жизни. Так, например, при естественном течении болезни медиана смерти для курильщиков составила 40 лет, а для никогда не куривших – 65 лет [21].

На предотвращение прогрессирования эмфиземы значительное, а иногда и определяющее влияние может оказать устранение экзогенных факторов риска: табакокурения [59], поллютантов из окружающей среды, профессиональных вредностей, что, вероятно, особенно актуально у лиц с гомозиготным фенотипом. Физическая реабилитация способна повышать выносливость и толерантность к физическим нагрузкам, снижать диспноэ и количество госпитализаций [60], тем более что страдающие синдромом Лаурелла–Эрикссона пациенты в среднем моложе больных ХОБЛ и лучше переносят физические нагрузки. Однако следует учитывать, что уровень нагрузок должен подбираться с учетом исключения значительной гипервентиляции и образования "воздушных ловушек" [5].

В качестве превентивной стратегии рекомендуется противогриппозная и противострептококковая вакцинация [5]. Назначение антибактериальных препаратов при присоединении бактериальной инфекции дыхательных путей считается оправданным – логично предположить, что подавление местного нейтрофильного воспаления должно снижать уровень активности НЭ [5]. В этом смысле более оправданным представляется назначение препаратов группы макролидов, поскольку они обладают большей способностью подавлять нейтрофильное воспаление [61].

В качестве неспецифической медикаментозной терапии этим больным назначаются ингаляционные

бронходилататоры, которые применяются не столько с целью достижения бронходилатирующего эффекта, сколько для улучшения качества жизни, т. к. они уменьшают диспноэ [5]. Несмотря на то, что данные по применению ингаляционных глюкокортикостероидов у больных с НААТ неоднозначны, вероятно, их использование целесообразно у пациентов с доказанной бронхиальной гиперреактивностью с целью снижения скорости падения ОФВ₁ как предиктора роста смертности посредством достижения контроля над бронхиальным воспалением [62]. Кислородотерапия больным синдромом Лаурелла—Эрикссона проводится по общим принципам, изложенным в официальных документах ATS и ERS по ведению пациентов с ХОБЛ [5]. Добавление к проводимой терапии пероральных глюкокортикостероидов возможно при наличии четкого астматического компонента [5], однако необходимо оценить риск развития побочных эффектов этой фармакологической группы с учетом длительности их приема. В отличие от больных ХОБЛ, средний возраст которых, как правило, значительно выше, можно предположить, что риск развития побочных эффектов, связанных с развитием стероидного остеопороза, у пациентов с НААТ будет ниже.

С патогенетической точки зрения наиболее оправданной лечебной тактикой, проводимой с целью предотвращения прогрессирования эмфиземы при синдроме Лаурелла—Эрикссона, является заместительная терапия, поскольку возникновение эмфиземы четко коррелирует со снижением уровня ААТ ниже протективного порога [10]. В настоящее время эта проблема активно разрабатывается в 4 основных направлениях: 1) внутривенная заместительная терапия дериватом человеческой плазмы; 2) заместительная ингаляционная терапия; 3) заместительная терапия рекомбинантным ААТ; 4) терапия синтетическими ингибиторами эластазы [63]. Дериваты человеческой плазмы для внутривенной заместительной терапии (препараты *Prolastin*, *Aralast* и *Zemaira*) способны не только замедлить прогрессирование эмфиземы, оцененное как по темпу снижения ОФВ₁ (эффект выявлен только у пациентов со значениями ОФВ₁ от 31 до 65 %) [64, 65], так и по степени уменьшения плотности легких, выявленной посредством КТВР [66], но и снизить смертность у лиц с низкими значениями ОФВ₁ [64, 65]. На сегодняшний день гораздо меньше данных имеется в отношении 3 остальных методов проведения заместительной терапии, а их клиническая эффективность и безопасность требует более пристального изучения. К сожалению, в настоящее время в России ни один из существующих препаратов для поддерживающей заместительной терапии больных синдромом Лаурелла—Эрикссона пока не доступен.

Учитывая небольшой средний возраст пациентов, страдающих синдромом Лаурелла—Эрикссона, методом выбора является трансплантация легких — либо односторонняя, либо билатеральная, либо пересадка комплекса "сердце—легкие". Около 12 % таких операций в мире производится пациентам

с НААТ [67]. Вторым оперативным методом лечения больных с эмфиземой, развившейся вследствие НААТ, является хирургическая редукция объема легких, которая выполняется при невозможности трансплантации. Однако клинический эффект после проведенной операции почти полностью нивелировался по прошествии 1-го года наблюдения [68].

Поскольку синдром Лаурелла—Эрикссона является самым частым проявлением НААТ, знание особенностей клинического течения этого состояния позволяет практикующему врачу не только своевременно диагностировать НААТ, но и повлиять на прогноз заболевания.

Литература

1. Travis J., Salvesen G.S. Human plasma proteinase inhibitors. *Ann. Rev. Biochem.* 1983; 52: 655–709.
2. Sandhaus R.A. Elastase may play a central role in the neutrophil migration through connective tissue. In: Taylor J.C., Mittman C., eds. *Pulmonary emphysema and proteolysis*. Orlando FL: Academic Press; 1997. 227–233.
3. Пузырев В.П., Огородова Л.М. (ред.). Генетика бронхолегочных заболеваний. (Серия монографий Российского респираторного общества; гл. ред. Чучалин А.Г.). М.: Атмосфера; 2010.
4. Bulletin of the World Health Organization. 1997; 75 (5): 397–415.
5. Standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168: 818–900.
6. Kamboh M.I. Biochemical and genetic aspects of human serum α_1 -proteinase inhibitor protein. *Dis. Markers* 1985; 3: 135.
7. Ogushi F., Fells G.A., Hubbard R.C. et al. Z-type α_1 -antitrypsin in less competent than M1-type α_1 -antitrypsin as an inhibitor of neutrophil elastase. *J. Clin. Invest.* 1987; 80: 1366–1374.
8. Owen M.C., Brennan S.O., Lewis J.H., Carrell R.W. Mutation of antitrypsin to antithrombin α_1 antitrypsin Pittsburgh (358-Met->Arg), a fatal bleeding disorder. *N. Engl. J. Med.* 1983; 309: 694–698.
9. Laurell C.B., Eriksson S. The electrophoretic pattern alpha-1-globulin pattern of serum in alpha 1-antitrypsin deficiency. *Scan. J. Clin. Lab. Invest.* 1963; 15: 132–140.
10. Crystal R.G. Alpha-1 antitrypsin deficiency, emphysema and liver disease: genetic basis and strategies for therapy. *J. Clin. Invest.* 1998; 85: 1343–1352.
11. Gadek J.E., Fells G.A., Zimmerman R.L. et al. Anti-elastase of the human alveolar structures: implications for the protease-antiprotease theory of emphysema. *J. Clin. Invest.* 1981; 68: 889–898.
12. Svegar T., Piitulainen E., Arborelius M. Jr. Lung function in adolescents with alpha-1-antitrypsin deficiency. *Acta Paediatr.* 1994; 83: 1170–1193.
13. Brantly M.L., Paul L.D., Miller B.H. et al. Clinical features and history of the destructive lung disease associated with alpha-1 antitrypsin deficiency of adults with pulmonary symptoms. *Am. Rev. Respir. Dis* 1988; 138: 327–336.
14. 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.
15. Piitulainen E., Tornning G., Eriksson S. Effect of age and occupational exposure to airway irritants on lung function in non-smoking individuals with α_1 -antitrypsin deficiency (PI*ZZ). *Thorax* 1997; 52: 244–248.

16. Piitulainen E., Tornig G., Eriksson S. Environmental correlates of impaired lung function in non-smokers with severe α_1 antitrypsin deficiency (PI*ZZ). *Thorax* 1998; 53: 939–943.
17. Brandslund I., Lund E.D., Sigsgaard T. Is a low serum concentration of α_1 -antitrypsin associated with an increased susceptibility for byssinosis in cotton mill workers? Considerations regarding analytical quality requirements and economical consequences. *Ups. J. Med. Sci.* 1993; 98: 299–310.
18. Sigsgaard T., Brandslund I., Rasmussen J.B. et al. Low normal α_1 -antitrypsin serum concentration and MZ-phenotype are associated with byssinosis and familial allergy in cotton mill workers. *Pharmacogenetics* 1994; 4: 135–141.
19. Home S.L., Tennent R.K., Cockcroft D.W. et al. Pulmonary function in PiM and MZ grainworkers. *Chest* 1986; 89: 795–799.
20. Pierre F., Pham Q.T., Mur J.M. et al. Respiratory symptoms and function in 871 miners according to Pi phenotype: a longitudinal study. *Eur. J. Epidemiol.* 1988; 4: 39–44.
21. Larsson C. Natural history and life expectancy in severe α_1 antitrypsin deficiency, PiZ. *Acta. Med. Scand.* 1978; 204: 345–351.
22. Osman M., Cantor J.O., Roffman S. et al. Cigarette smoke impairs elastin resynthesis in lungs of hamsters with elastase-induced emphysema. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; 132: 640–643.
23. Hautamaki R.D., Kobayashi D.K., Senior R.M., Shapiro S.D. Requirement for macrophage elastase for cigarette smoke-induced emphysema in mice. *Science* 1997; 277: 2002–2004.
24. Morrison H.M., Kramps J.A., Burnett D., Stockley R.A. Lung lavage fluid from patients with α_1 -proteinase inhibitor deficiency or chronic obstructive bronchitis: anti-elastase function and cell profile. *Clin. Sci.* 1987; 72: 373–381.
25. Eriksson S. Studies in α_1 -antitrypsin deficiency. *Acta. Med. Scand.* 1965; 432: 1–85.
26. Tobin M.J., Cook P.J.L., Hutchinson D.C.S. Alpha-1 antitrypsin deficiency: the clinical and physiological features of pulmonary emphysema in subjects homozygous for Pi type Z. *Br. J. Dis.* 1983; 77: 14–27.
27. Janus E.D., Phillips N.T., Carrel R.W. Smoking, lung function and α_1 -antitrypsin deficiency. *Lancet* 1985; 1: 152–154.
28. Rawlings W. Jr., Kreiss P., Levy D. et al. Clinical, epidemiological and pulmonary function studies in alpha-1 antitrypsin deficiency subjects of PI*ZZ type. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1976; 114: 945–953.
29. McElvaney N.G., Stoller J.K., Buist A.S. et al. Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Study Group. Baseline characteristics of enrollees in the National Heart, Lung, and Blood Institute Registry of α_1 -Antitrypsin deficiency. *Chest* 1997; 111: 394–403.
30. Eden E., Mitchell D., Mehlmann B. et al. Atopy, asthma and emphysema in patients with severe α_1 -antitrypsin deficiency. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 68–74.
31. 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.
32. 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.
33. Cuvelier A., Muir J.F., Hellot M.F. et al. Distribution of alpha-1-antitrypsin alleles in patients with bronchiectasis. *Chest* 2000; 117: 415–419.
34. Bienert T., Brand P., Behr J. et al. Peripheral airspace dimensions in patients with COPD. *Chest* 1995; 108: 998–1003.
35. Foster W.L., Gimenez E.I., Roubidoux M.A. et al. The emphysema: radiologic-pathologic correlations. *Radiographics* 1993; 13: 311–328.
36. Gishen P., Saunders A.J.S., Tobin M.J., Hutchison D.C.S. Alpha-1 antitrypsin deficiency: the radiological features of pulmonary emphysema in subjects of Pi-type-Z and Pi-type SZ. A survey by the British Thoracic Association. *Clin. Radiol.* 1982; 33: 371–377.
37. Guenter C.A., Welch M.H., Russel T.R. et al. The pattern of lung disease associated with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Arch. Intern. Med.* 1968; 122: 254–257.
38. Wilson J.S., Galvin J.R. Normal diffusing capacity in patients with PiZ alpha-1-antitrypsin deficiency, severe airflow obstruction, and significant radiographic emphysema. *Chest* 2000; 118: 867–871.
39. Schwaiblmair M., Beinert T., Seemann M. et al. Relations between cardiopulmonary exercise testing and quantitative high-resolution computed tomography associated in patients with alpha-1-antitrypsin deficiency. *Eur. J. Med. Res.* 1998; 3: 527–532.
40. Miller R.R., Muller N.L., Vedal S. et al. Limitations of computed tomography in the assessment of emphysema. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 139: 980–983.
41. Flenley D.C. Diagnosis and follow-up of emphysema. *Eur. Respir. Suppl.* 1998; 9: 5s–8s.
42. Biernacki W., Ryan M., MacNee W., Flenley D.C. Can the quantitative CT scan detect progression of emphysema? [abstract] *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 131: A120.
43. Seersholm N., Kok-Jensen A. Survival in relation to lung function and smoking cessation of patients with severe hereditary α_1 -antitrypsin deficiency. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151: 369–373.
44. Enright P.L., Connet J.E., Kanner R.E. et al. Spirometry in the Lung Health Study. II. Determinants of short-term intraindividual variability. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151: 406–411.
45. Dirksen A., Holstein-Rathlou N.-H., Madsen F. et al. Long range correlations of serial FEV₁ measurements in emphysematous and normal subjects. *J. Appl. Physiol.* 1998; 85: 259–265.
46. Hutchison D.C., Tobin M.J., Cooper D., Lowe D. Longitudinal studies in α_1 -antitrypsin deficiency: a survey by the British Thoracic Society. In: Taylor J.C., Mittman C., eds. *Pulmonary emphysema and proteolysis*. Orlando FL: Academic Press; 1987.
47. Buist A.S., Burrows B., Eriksson S. et al. The natural history of air-flow obstruction in PiZ emphysema: report of an NHLBI workshop. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1983; 127: S43–S45.
48. Seersholm N., Kok-Jensen A., Dirksen A. Decline in FEV₁ among patients with severe hereditary α_1 -antitrypsin type PiZ. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152: 1922–1925.
49. McElvaney N.G., Crystal R.D. Clinical manifestation of α_1 -antitrypsin deficiency. In: Crystal RD, ed. *Lung Biology in Health and Disease*, Vol.88: α_1 -antitrypsin deficiency. New York: Marcel Dekker; 1996.
50. Teckman J.H., Qu D., Perlmutter D.H. Molecular pathogenesis of liver disease in α_1 -antitrypsin deficiency. *Hepatology* 1996; 24: 1504–1516.
51. Marcus N., Teckman J.H., Perlmutter D.H. Alpha-1 antitrypsin deficiency: from genotype to childhood disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1998; 27: 65–74.

52. Sharp H.L. α_1 -antitrypsin deficiency. Hosp. Pract. 1971; 6: 83-96.
53. Migliazza L., Lopez S.M., Murcia J. et al. Long-term survival expectancy after liver transplantation in children. J. Pediatr. Surg. 2000; 35: 7-8.
54. Savige J.A., Chang L., Cook L. et al. Alpha1-antitrypsin deficiency and anti-proteinase 3 antibodies in antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated systemic vasculitis. Clin. Exp. Immunol. 1995; 100: 194-197.
55. Esnault V.L.M., Audrain M.A.P., Sesboüè R. Alpha-1 antitrypsin phenotyping in ANCA-associated diseases: one of several arguments for protease / antiprotease imbalance in systemic vasculitis. Exp. Clin. Immunogenet. 1997; 14: 206-213.
56. Segelmark M., Elzouki A.N., Wieslander J., Eriksson S. The PiZ gene of alpha1-antitrypsin as a determinant of outcome in PR3-ANCA-positive vasculitis. Kidney Int. 1995; 48: 844-850.
57. World Health Organization. Alpha1-antitrypsin deficiency: memorandum from a WHO meeting. Bull. World Health Organ. 1997; 75: 397-415.
58. Smith K.C., Su W.P.D., Pittelkow M.R., Winkelmann R.K. Clinical and pathologic correlations in 96 patients with panniculitis, including 15 patients with deficient levels of alpha1-antitrypsin. J. Am. Acad. Dermatol. 1989; 21: 1192-1196.
59. Lung Health Study. Effects of smoking intervention and use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV₁. J.A.M.A. 1994; 272: 1497-1505.
60. American Thoracic Society (Medical Section of the American Lung Association). Pulmonary rehabilitation-1999. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999; 159: 1666-1682.
61. Kojalima H., Geddes D.M. Erythromycin in diffuse panbronchiolitis. Thorax 1997; 52: 915-918.
62. Wilcke J.T., Dirksen A. The effect of inhaled glucocorticosteroids in emphysema due to α_1 -antitrypsin deficiency. Respir. Med. 1997; 9: 275-279.
63. Schwaibmaier M., Vogelmeier C. Alpha-1-antitrypsin: hope on the horizon for emphysema sufferers. Drug Ther. (NY) 1998; 12: 429-440.
64. Wencker M., Banik N., Buhl R., Konietzko N. Long-term treatment of α_1 antitrypsin deficiency-related pulmonary emphysema with human α_1 -antitrypsin. Eur. Respir. J. 1998; 11: 428-433.
65. Seersholm N., Wencker M., Banik N. et al. Does alpha1-antitrypsin augmentation therapy slow the annual decline in FEV₁ in patients with severe hereditary alpha1-antitrypsin deficiency? Eur. Respir. J. 1997; 10: 2260-2263.
66. Dirksen A., Dijkman J.H., Madsen F. et al. A randomized clinical trial of α_1 -antitrypsin augmentation therapy. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999; 160: 1468-1472.
67. Hosenpud J.D., Novick R.J., Breen T.J. et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twelfth official report. J. Heart Lung Transplant. 1995; 14: 805-815.
68. Cassina P.C., Teschler H., Konietzko N. et al. Two-year results after lung volume reduction surgery in α_1 -antitrypsin deficiency versus smoker's emphysema. Eur. Respir. J. 1998; 12: 1028-1032.

Информация об авторах

Овчаренко Светлана Ивановна – д. м. н., проф. кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета ГОУ ВПО "Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова"; тел.: (499) 248-56-67; e-mail: svetftk@mail.ru
 Сон Елена Алексеевна – к. м. н., ассистент кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета ГОУ ВПО "Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова"; тел.: (499) 248-55-24; e-mail: sonalex1110@mail.ru

Поступила 05.07.11
 © Овчаренко С.И., Сон Е.А., 2011
УДК 616.24-008.931-092