

# Диагностика и лечение легочной патологии при дефиците альфа-1-антитрипсина: доклад Европейского респираторного общества

По материалам: Miravittles M., Dirksen A., Ferrarotti I. et al. European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in  $\alpha_1$ -antitrypsin deficiency. *Eur. Respir. J.* 2017; 50: 1700610. DOI: 10.1183/13993003.00610-2017

## Резюме

Дефицит альфа-1-антитрипсина (ДААТ) — наиболее распространенное наследственное заболевание взрослых, связанное с повышенным риском развития эмфиземы легких и патологии печени. Поражение легких при ДААТ тесно связано с курением, но даже у никогда не куривших больных может развиваться прогрессирующее поражение легких, вызванное этим генетическим дефектом. У многих больных с ДААТ болезнь остается недиагностированной, соответственно, такие больные не получают должного лечения. В 2003 г. опубликован совместный доклад Американского торакального и Европейского респираторного обществ по ДААТ. В последующие годы появились новые, более точные и недорогие по стоимости генетические методы диагностики, разработаны новые конечные показатели для использования в клинических исследованиях, выполнены новые наблюдательные и рандомизированные клинические исследования, по результатам которых представлены новые доказательства безопасности и эффективности заместительной терапии, которая сегодня остается единственным методом специфической терапии поражения легких при ДААТ. Поскольку ДААТ является редким заболеванием, для получения проспективной информации о естественном его течении важно создавать национальные и международные регистры. Пациенты с ДААТ должны наблюдаться и лечиться в национальных экспертных центрах; следует совместно обсуждать любые разногласия в ведении таких больных в Европе.

**Ключевые слова:** дефицит альфа-1-антитрипсина, эмфизема легких, генетические методы диагностики, регистр, заместительная терапия.

Для цитирования: Диагностика и лечение легочной патологии при дефиците альфа-1-антитрипсина: доклад Европейского респираторного общества. *Пульмонология*. 2018; 28 (3): 273–295. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-273-295

## Diagnosis and treatment of pulmonary disease in alpha-1-antitrypsin deficiency: a statement of European Respiratory Society

Adopted from: Miravittles M., Dirksen A., Ferrarotti I. et al. European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in  $\alpha_1$ -antitrypsin deficiency. *Eur. Respir. J.* 2017; 50: 1700610. DOI: 10.1183/13993003.00610-2017

## Abstract

Alpha-1-antitrypsin deficiency (AATD) is the most common hereditary disorder in adults. It is associated with an increased risk of developing pulmonary emphysema and liver disease. The lung injury in AATD is closely associated with smoking, but progressive lung disease could occur even in never-smokers. A number of individuals with AATD remain undiagnosed and therefore do not receive appropriate care and treatment. The most recent international document on AATD was the joint statement of the American Thoracic Society and the European Respiratory Society published in 2003. Thereafter, there has been a continuous development of novel, more accurate and less expensive genetic diagnostic methods. Furthermore, new outcome parameters have been developed and validated for use in clinical trials and a new series of observational and randomized clinical trials have provided more evidence concerning the efficacy and safety of augmentation therapy, the only specific treatment available for the pulmonary disease associated with AATD. As AATD is a rare disease, it is important to create national and international registries and to collect information prospectively about the natural history of the disease. Management of AATD patients must be supervised by national or regional expert centres and inequalities in access to therapies across Europe should be addressed.

**Key words:** alpha-1-antitrypsin deficiency; pulmonary emphysema, genetics, diagnosis, augmentation therapy, registry.

For citation: Diagnosis and treatment of pulmonary disease in alpha-1-antitrypsin deficiency: a statement of European Respiratory Society. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (3): 273–295 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-273-295

## Введение

С тех пор как были описаны первые случаи дефицита  $\alpha_1$ -антитрипсина (ДААТ), прошло более 50 лет [1]; сейчас известно гораздо больше об этом заболевании, особенно в последние годы. Описано > 100 генетических вариантов, среди которых тяжелый дефицит сывороточного  $\alpha_1$ -антитрипсина (ААТ) (< 11 мкмоль или < 0,5 г / л) связан с повышенным риском развития эмфиземы даже у никогда не куривших больных. Наиболее распространенным генетическим нарушением, связанным с тяжелым ДААТ, является гомозиготный генотип PiZZ, при котором, помимо патологии легких, развиваются

цирроз печени, гепатоцеллюлярный рак, васкулит и панникулит. По мере развития местных, национальных и международных регистров больных с ДААТ появляется новая информация об этом заболевании и его естественном течении, а также о механизмах развития эмфиземы и цирроза. Распространенность ДААТ в Европе составляет от 1 : 1 368, в Дании — до 1 : 58 319, в Польше — в зависимости от миграции населения [2].

Сложность в интерпретации генетических вариантов, их значение и роль генетического скрининга для пациента и его родственников, а также ведение

болезни требуют опыта, который появляется только при регулярном общении с такими больными. При назначении заместительной терапии (ЗТ) и трансплантации органов требуется скрупулезный и многопрофильный подход. В свою очередь, при развитии новых методов лечения, таких как выключение гена, терапия низкомолекулярными лекарственными препаратами и другими видами противовоспалительной и антипротеиназной терапии требуются новые подходы к дизайну и проведению клинических исследований для преодоления некоторых трудностей, связанных с исследованием редких заболеваний. При расширении знаний об этом заболевании, разработке дизайна и проведении новых клинических исследований важную роль играют организации по защите прав пациентов, которые тесно сотрудничают с клиницистами и другими работниками здравоохранения. Интересы пациентов представляют Европейский легочный фонд вместе с национальными организациями больных с ДААТ. Они также привлекались к составлению данного документа и упомянуты в дополнительных материалах онлайн ([erj.ersjournals.com](http://erj.ersjournals.com)).

Данный доклад Европейского респираторного общества (*European Respiratory Society* – ERS) представляет собой обновленную современную информацию по изучению поражения легких при ДААТ и ведению таких больных.

## Методы

Сопредседатели Рабочей группы *R.A. Stockley* и *M. Miravittles* возглавляли все стороны данного проекта и отбирали его участников. В проект включены 13 специалистов с опытом ведения больных с ДААТ и / или хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) без ДААТ, также участвовавших в фундаментальных и клинических исследованиях. Сопредседатели и члены Рабочей группы обсуждали доказательства и формулировали данное соглашение. Все члены Рабочей группы раскрыли потенциальные конфликты интересов, отсутствовавшие по крайней мере у 1/3 из них.

Члены Рабочей группы составили список вопросов, которые они посчитали важными для диагностики и ведения легочной патологии при ДААТ. Поиск литературы основывался на предшествующем соглашении Американского торакального общества (*American Thoracic Society* – ATS) / ERS (2003) [3]. Поиск осуществлялся по базам данных MEDLINE, MEDLINE in Process, EMBASE, *Cochrane Library* CENTRAL, CDSR, HTA, BED и DARE (см. дополнительные материалы онлайн) без языковых ограничений. Кроме того, для поиска абстракт и материалов конференций использовались цитируемые материалы конференций (*Conference Proceeding Citation Index*) на сайтах *Web of Science* и база ZETOC Британской библиотеки. Также в отобранных исследованиях и обзорах использованы ссылки. Поиск ограничивался ДААТ гомозиготного генотипа Z, нулевого генотипа (Null) или генотипа

Null/Z. Поиск литературы и составление соглашения проводились под наблюдением одного из методистов ERS.

## Дефицит α<sub>1</sub>-антитрипсина и поражение легких

*C.B. Laurell* и *S. Eriksson* [1] впервые описаны случаи ДААТ у лиц с эмфизематозным поражением легких ( $n = 5$ ), молодого ( $n = 1$ ) и пожилого ( $n = 1$ ) возраста без явных симптомов ХОБЛ. Впоследствии *S. Eriksson* [4] собрана информация еще о 33 больных по данным историй болезни и сформирована когорта пациентов со значительной вариабельностью по наличию и тяжести поражения легких, которые частично были подвержены систематическим ошибкам, хотя в целом у всех больных были диагностированы ХОБЛ с ранним началом и панлобулярная эмфизема в базальных отделах легких. Этот паттерн болезни стал классическим клиническим фенотипом, что привело к преимущественному обследованию на ДААТ молодых людей с тяжелым поражением легких. Однако в настоящих рекомендациях содержится призыв обследовать всех больных ХОБЛ независимо от возраста и тяжести состояния [3, 5–7]. Патофизиология заболевания связана с недостаточной функцией ААТ как основного сывороточного и легочного ингибитора сериновых протеиназ, защищающих легочную ткань от протеолитической деструкции, которая во многом зависит от нейтрофилов. Однако несмотря на то, что курение, при котором усиливается миграция нейтрофилов в легочную ткань, является основным фактором риска, им не может быть объяснено все разнообразие клинических проявлений и структурных изменений, которые развиваются у больных с ДААТ, как курящих, так и никогда не куривших.

В последние годы при создании регистров больных с ДААТ [8, 9] и по результатам наблюдения таких больных, полученным в шведской когорте лиц, рожденных в 1972 г. [10], подчеркнуто разнообразие клинических проявлений и вариантов поражения легких, в т. ч. влияния болезни на состояние здоровья и физиологию легких. Одной из наиболее обширных баз данных является национальный регистр Великобритании, в котором содержится подробная информация о длительном наблюдении больных ( $n > 1\,000$ ) [11]. Клинические проявления болезни в этой когорте подчеркивают многообразие ДААТ, которое не всегда можно объяснить простым дисбалансом между ААТ и нейтрофильными протеиназами.

Во-первых, не выявлено совпадений между братьями и сестрами, выросшими в одинаковых внешнесредовых условиях. У таких братьев и сестер отсутствует взаимосвязь между объемом форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) даже после коррекции по диффузионной способности легких (ДСЛ) [12], при этом, в свою очередь, возникают 2 вопроса о том, что ОФВ<sub>1</sub> является недостаточно хорошим суррогатным маркером эмфиземы у таких больных, а исход заболевания зависит от других, пока не

выясненных внешнесредовых или генетических факторов.

Во-вторых, снижение ОФВ<sub>1</sub> отражает поздние физиологические изменения, возникающие только на 4-м десятилетии жизни, тогда как ДСЛ снижается гораздо раньше и, следовательно, может быть более специфичным и чувствительным тестом при развитии эмфиземы [13, 14]. Это подтверждается по данным наблюдательного мониторингирования шведской когорты лиц, рожденных в 1972 г., в которой нарушение ДСЛ выявлялось у некоторых больных с нормальным ОФВ<sub>1</sub> [15].

В-третьих, у некоторых никогда не куривших пациентов эмфизема со снижением ОФВ<sub>1</sub> развивается в среднем возрасте, а у других нормальная спирометрия сохраняется до пожилого возраста [16] и их продолжительность жизни приближается к нормальной [17].

В-четвертых, при мониторингировании физиологических параметров подтверждается разная динамика показателей легочной функции: у некоторых пациентов ДСЛ сохраняется нормальной даже при снижении ОФВ<sub>1</sub>, а других – наоборот [18], что отражает, по крайней мере, частично, разные варианты распределения эмфиземы в легочной ткани [14, 19]. Действительно, классическое базальное преобладание эмфиземы присутствует не всегда, и у части больных распределение эмфиземы более типично для больных ХОБЛ без ДААТ [19]. Это имеет большое значение для ведения больных и оценки стабильности или прогрессирования заболевания. Указано, что наиболее ранним изменением является снижение ДСЛ, которое может не зависеть от ОФВ<sub>1</sub> и прогрессировать быстрее, чем бронхиальная обструкция [20]. Это особенно явно при очень тяжелом течении болезни, когда снижение ДСЛ прогрессирует с максимальной скоростью, а среднее снижение ОФВ<sub>1</sub> – минимально [21, 22].

Наконец, клиническая картина у больных с ДААТ может быть аналогичной таковой при ХОБЛ без ДААТ, включая бронхоэктазы, хронический бронхит, бактериальную колонизацию, частые обострения (но с более высоким воспалением в легочной ткани и связанной с этим скоростью прогрессирования), сниженное качество жизни (КЖ) и степень обратимости бронхиальной обструкции [20, 23, 24]. Таким образом, рекомендации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по исследованию ААТ у каждого больного ХОБЛ или бронхиальной астмой (БА) с поздним началом на ДААТ должны стать стандартом [25].

#### Положения:

- клиническое значение ДААТ крайне вариабельно. Гетерогенность поражения легких при этом заболевании лишь отчасти объясняется воздействием известных факторов риска, таких как курение;
- поражение легких при ДААТ в целом развивается в более молодом возрасте, чем «обычная» ХОБЛ и может быть ошибочно принято за БА;

- клинический фенотип больных с ДААТ может изменяться, но все же у них чаще, чем у больных «обычной» ХОБЛ, встречается базальная эмфизема;
- согласно рекомендации ВОЗ, исключать ДААТ следует у всех больных с диагнозом ХОБЛ или БА с поздним началом.

#### Лабораторная диагностика и последовательность обследования

Лабораторная диагностика ДААТ существует > 50 лет и стала развиваться после того как были описаны первые случаи этого заболевания. Тогда она была основана на слабых отпечатках ААТ или полном их отсутствии при бумажном электрофорезе [1]. Экспертами проведен обзор литературы по последовательности использования разных диагностических методов при выявлении ДААТ.

Количественное определение уровня ААТ в сыворотке крови является важнейшим первоначальным тестом при диагностике ДААТ. Оригинальные методы, такие как радиальная иммунодиффузия и ракетный электрофорез, больше не применяются в лабораториях. Сегодня уровень ААТ в сыворотке крови измеряется преимущественно методом нефелометрии или (реже) сравнительным иммуно-турбидиметрическим методом, усиленным латексом (табл. 1) [26].

В последнее десятилетие широкое распространение получили наиболее воспроизводимые и надежные количественные методы, основанные на применении высушенных образцов крови, которые позволяют централизовать тестирование больных [27–29].

ААТ является полиморфным белком с > 100 генетическими вариантами, который кодируется двумя кодоминантными аллелями. Многие генетические варианты ААТ отражают точечные мутации в гене, приводящие к замене аминокислот, что может влиять на электрофоретическую подвижность конкретного вида ААТ. Эти варианты идентифицируются с помощью изоэлектрического фокусирования, им присваивается буквенное обозначение от А до Z в зависимости от подвижности молекулы (быстрее или медленнее по сравнению с наиболее распространенными (нормальными) вариантами, обозначаемыми буквой М); при этом наибольшая подвижность соответствует первым буквам алфавита, наименьшая – последним. Другими распространенными вариантами являются варианты S и Z, при этом по данным большинства популяционных исследований [30], на фенотипы MM, MS, MZ, SS, SZ и ZZ приходится > 99 % всех вариантов. При фенотипировании выявляется белок, содержащийся в крови, однако это рутинный тест диагностики ДААТ. Редкие нулевые варианты, включающие множество вариантов замены гена, делеции или точечных мутаций, могут приводить к отсутствию синтеза ААТ. Нулевые гетерозиготы могут быть нормальными (Mnull) или патологическими (Znull), в зависимости от электрофоретического паттерна фенотипирования белка, хотя

**Таблица 1**  
**Лабораторные методы, используемые для диагностики дефицита  $\alpha_1$ -антитрипсина**  
**в различных национальных центральных лабораториях Европы**  
**Table 1**  
**Laboratory methodologies used in different central national laboratories across Europe**  
**for diagnosis of alpha1-antitrypsin deficiency**

Страна	Биологический материал	Начальные методы	Последующие методы	Дополнительные методы	Ссылка
Ирландия	Сыворотка / плазма	Уровень ААТ	Фенотипирование	Генотипирование, секвенирование	[131]
Польша	Сыворотка / высушенное пятно крови	Сывороточный уровень ААТ	Определение концентрации ААТ в высушенном пятне крови, фенотипирование, генотипирование	Секвенирование	[132]
Сербия	Кровь	Иммунонефелометрический метод; генотипирование		Изоэлектрическое фокусирование, секвенирование ДНК	[133]
Франция	Сыворотка	Количественная оценка сывороточной концентрации ААТ с возможным дополнительным измерением ингибиторной способности эластазы сыворотки	Фенотипирование, генотипирование	Прямое секвенирование	[134]
Германия	Высушенное пятно крови	Уровень ААТ	Измерение уровня ААТ методом нефелометрии, генотипирование	Фенотипирование, секвенирование	[31]
Италия	То же	Уровень ААТ, генотипирование	Фенотипирование	Секвенирование	[31]
Испания	– " –	Уровень ААТ	Генотипирование	Фенотипирование, секвенирование	[31]
США	Кровь / сыворотка	Уровень ААТ, генотипирование	Фенотипирование		[135]
Италия	Высушенное пятно крови	Уровень ААТ, генотипирование, фенотипирование	Секвенирование		[136]
Польша	То же	Сывороточный уровень ААТ	Фенотипирование	Генетический скрининг	[137]
Италия	Кровь / высушенное пятно крови	То же	То же	Генотипирование, секвенирование	[138]
США	Кровь	Уровень ААТ, генотипирование	– " –		[139]
США	Высушенное пятно крови	Концентрация ААТ в плазме или сыворотке (иммунный метод)	Фенотипирование (изоэлектрическое фокусирование)	Генотипирование (ПЦР), функциональный тест (ингибирование лейкоцитарной эластазы)	[140]

Примечание: ААТ –  $\alpha_1$ -антитрипсин; ПЦР – полимеразная цепная реакция.

и не всегда совпадают с ожидаемой семейной наследственностью. Другие дефицитные мутации, такие как M<sup>Malton</sup>, M<sup>Wurzburg</sup>, M<sup>Heerlen</sup>, также представляют собой электрофоретический фенотип М-белка. В связи с этим необходимо выполнять анализ в центральных лабораториях с опытом диагностики ДААТ, а также проводить генетическое консультирование [31]. В последнее десятилетие стандартные неавтоматизированные методы заменены на полуавтоматизированные [32], что ускорило и упростило процесс тестирования, хотя для интерпретации его результатов по-прежнему требуется значительный опыт [33].

Недавно проанализирован диапазон уровня ААТ в сыворотке крови в общей популяции населения [34].

Оптимальный пороговый уровень ААТ для разделения нормального генотипа PI\*MM и других генотипов, содержащих хотя бы один дефицитный аллель S или Z, составляет 24,4 мкмоль (1,1 г / л) при чувствительности 73,4 % и специфичности 88,5 % [34]. ААТ является острофазовым белком, и, несмотря на то, что его средняя концентрация различается внутри фенотипа, существует высокая степень перекреста, поэтому определение ААТ только в плазме крови недостаточно для диагностики умеренно выраженного дефицита в связи с возможной

гетерозиготностью. Известно, что острофазовые реакции влияют на ААТ и могут быть выявлены, по крайней мере в некоторых случаях, путем одновременного измерения С-реактивного белка (СРБ). Однако эту проблему можно устранить с помощью фенотипирования или особенно генотипирования; оба эти методы не зависят от концентрации ААТ в крови.

При генотипировании выявляются специфические мутации гена ААТ, прежде всего – S и Z. При использовании данного метода применяются принципы полимеразной цепной реакции (ПЦР), при этом также могут выявляться редкие и нулевые варианты, например M<sup>Malton</sup> [35–37]. Однако таким путем можно определить только известные дефекты последовательностей, каждая из которых требует специфических праймеров. Некоторые праймеры используются в повседневной работе ряда лабораторий, например F и I. Отсутствие необходимых праймеров приводит к ложным результатам.

Секвенирование целого гена (стоимость которого становится все ниже) позволяет обнаружить стоп-мутации и изучить природу редких вариантов, таких как E, F, G, I и P без использования специфических праймеров, а также диагностировать пока не известные варианты. Генотипирование дает оптимальный результат, если выполняется в лаборатории эксперт-

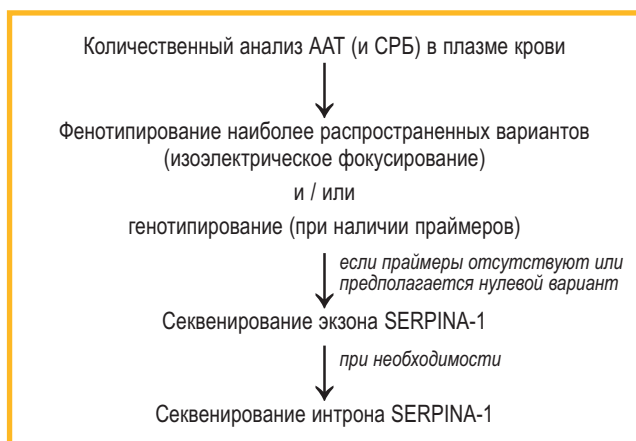


Рис. 1. Алгоритм лабораторной диагностики дефицита  $\alpha_1$ -анти-трипсина. В данном алгоритме описывается принятая в настоящее время практика, которой пользуются члены Рабочей группы; алгоритм не является полноценной рекомендацией. Примечание: ААТ –  $\alpha_1$ -антитрипсин; СРБ – С-реактивный белок. Figure 1. Algorithm for laboratory testing of  $\alpha_1$ -antitrypsin deficiency (AATD). This algorithm describes the current practice of how members of the task force treat patients with AATD and is not provided as a general recommendation. AAT:  $\alpha_1$ -antitrypsin; CRP: C-reactive protein

ного уровня и интерпретируется генетиком или клиницистом с опытом диагностики ДААТ в комплексе с концентрацией белка и семейным анамнезом.

Как правило, в каждой специализированной лаборатории вырабатываются собственные алгоритмы для местных или национальных программ диагностики ДААТ, начиная от взятия образцов биологического материала (кровь, плазма или высушенное пятно крови) [31]. Первым шагом является измерение ААТ в плазме крови, что позволяет выделить больных с наиболее тяжелым дефицитом (ZZ, Znull, Nullnull и большинство лиц с вариантом SZ), M-гетерозигот с умеренным дефицитом (MZ, MS и Mnull) и пациентов с нормальным уровнем ААТ (вариант MM). Следующими этапами являются фенотипирование, генотипирование или секвенирование целого гена в зависимости от доступности этих тестов и / или необходимости в более подробной интерпретации. По мере понижения стоимости ПЦР и секвенирования гена в будущем эти методы могут стать вторым шагом в алгоритме диагностики ДААТ.

На рис. 1 представлен диагностический алгоритм с начальным количественным определением уровня ААТ в крови в совокупности с измерением СРБ для выяснения, не завышен ли уровень ААТ из-за возможных острых воспалительных процессов. Таким образом, фенотипирование белка с помощью изоэлектрического фокусирования или генотипирование, если доступны специфические праймеры к известным мутациям, позволяют идентифицировать наиболее распространенные варианты ААТ. Можно прибегнуть к секвенированию целого экзона, особенно если заподозрены нулевые варианты. Роль секвенирования интрона пока не определена.

Поскольку ДААТ является наследственным заболеванием, после установления диагноза необходимо обследовать других членов семьи больного. Чаще всего родители пациента являются гетерозиготами

по фенотипу PiMZ. В консультативных центрах также проводится обследование братьев и сестер больного, потому что родители с генотипом MZ могут быть гетерозиготами с вероятностью 1 : 2 или иметь фенотип PiZZ с вероятностью 1 : 4. При выявлении PiZZ у братьев или сестер им предлагается наблюдение аналогично случаям впервые диагностированного заболевания. Братьям и сестрам с фенотипом PiZZ следует рекомендовать отказ от курения и обследование их партнеров, т. к. фенотип PiMZ встречается достаточно часто (распространенность 1–3 %), поэтому существует риск рождения детей с фенотипом PiZZ, которые будут нуждаться в своевременной диагностике и наблюдении как в детстве, так и во взрослом возрасте. По этой же причине при обследовании родителей больного может быть выявлена дефектная аллель, а у ребенка – тяжелый ДААТ с вероятностью 1 : 2. Рекомендуется раннее выявление ДААТ у таких детей, поэтому юридических препятствий для такого обследования не существует (рис. 2). В некоторых семьях целесообразно расширенное обследование (с вовлечением более дальних родственников) с учетом семейного анамнеза или результатов обследования родителей больного (например, при фенотипе PiZZ у одного из родителей).

В соответствии с национальным законодательством важно обеспечить адекватное генетическое консультирование как до, так и после генетического тестирования, [38]. Перед тестированием больным

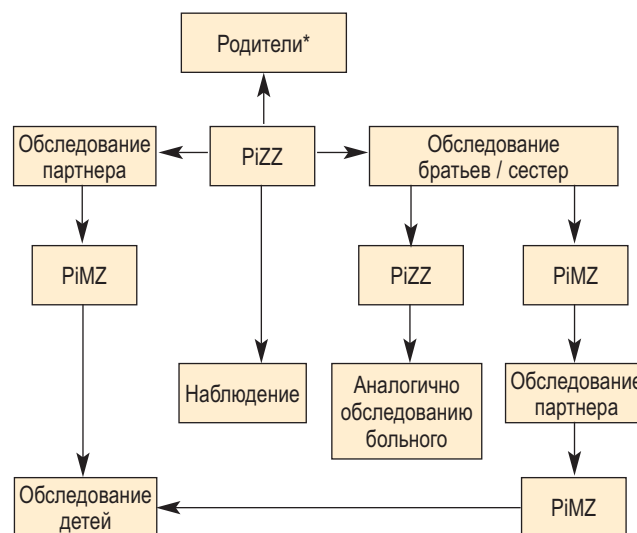


Рис. 2. Алгоритм обследования семьи больного с дефицитом  $\alpha_1$ -анти-трипсина. В алгоритме описывается существующая практика лечения больных с дефицитом  $\alpha_1$ -анти-трипсина и их родственников 1-й линии членами Рабочей группы. Данный алгоритм не является рекомендацией. В некоторых случаях показано более подробное обследование родственников больного. Примечание: \* – обследование родителей больного (если возможно) показано при подозрении на нулевой ген. Figure 2. Algorithm for familial testing for alpha-1-antitrypsin deficiency (AATD). This algorithm describes the current practice of how members of the task force treat patients with AATD and their first degree relatives and is not provided as a general recommendation. Wider family testing may be indicated in some instances (see text)

Notes. \*, test parents (if available) if a null gene is suspected.

следует объяснить возможные практические аспекты генетического исследования и получить информированное согласие. Таким образом, больной должен быть направлен на экспертное генетическое тестирование своим врачом.

### Положения

- количественное определение уровня ААТ в крови является важным первым шагом в диагностике ДААТ. Количественная диагностика ДААТ должна быть дополнена качественным тестом для выявления генетических мутаций, вызвавших ДААТ;
- фенотипирование белков с помощью изоэлектрического фокусирования позволяет выявить варианты, при которых синтез ААТ частично сохранен, в т. ч. редкие варианты — F, I и P и т. д.;
- генотипирование позволяет быстро и точно подтвердить или исключить присутствие аллелей S и Z и других вариантов, если доступны специфические праймеры;
- секвенирование гена по-прежнему необходимо при подозрении на нулевой вариант или другие варианты ДААТ, отличные от аллелей Z и S;
- необходимость в соответствующем обследовании родственников больного обсуждается после генетического консультирования;
- генетическое тестирование должно проводиться только после получения информированного согласия пациента и соответствовать рекомендациям и законодательству.

### Прогрессирование легочной патологии при дефиците $\alpha_1$ -антитрипсина

Неизвестно, у какой части больных с ДААТ развивается поражение легких, хотя по данным поперечных исследований показано, что у около 50 % никогда не куривших больных сохраняются нормальные спирометрические показатели легочной функции в течение длительного времени [16, 17]. Тем не менее распространено мнение, что прогрессирование легочной патологии у больных с ДААТ, особенно курящих, происходит быстрее, чем при ХОБЛ. Однако при отказе от курения скорость прогрессирования может снизиться до аналогичной у никогда не куривших больных с ДААТ [20].

Традиционно основным показателем наличия, прогрессирования и тяжести поражения легких при ДААТ служит ОФВ<sub>1</sub>. Однако эти данные плохо отражают состояние эмфиземы, в отличие от более специфичного показателя диффузии газов. В когортных исследованиях эти два параметра хорошо коррелируют друг с другом, однако они имеют разное значение для установления клинического фенотипа, скорости прогрессирования или стабильности состояния больного. Аналогичным образом, по данным компьютерно-томографической денситометрии легких (КТ-денситометрии), прогрессирование эмфиземы продолжается, даже если ОФВ<sub>1</sub> остается стабильным [14, 18, 20, 22].

### Мониторирование прогрессирования поражения легких при дефиците $\alpha_1$ -антитрипсина

#### Физиология / функция легких

Сложность интерпретации результатов, полученных при обычном измерении легочной функции, таком как спирометрия и диффузионная способность легких по монооксиду углерода (DL<sub>CO</sub>), иллюстрирует разная динамика этих показателей при прогрессировании заболевания. Быстрое снижение ОФВ<sub>1</sub> возможно даже у больных с первоначально нормальной легочной функцией, а быстрое снижение ДСЛ может происходить даже при тяжелой бронхиальной обструкции с небольшой скоростью снижения ОФВ<sub>1</sub>. В связи с этим возникает необходимость мониторинга легочной функции у всех больных, по крайней мере в течение некоторого времени, для выбора метода лечения, в т. ч. ЗТ. Тщательное мониторирование должно включать такие показатели, как ОФВ<sub>1</sub>, DL<sub>CO</sub> или отношение DL<sub>CO</sub> к альвеолярному объему, дистанция, пройденная при выполнении 6-минутного шагового теста (6-МШТ), и КЖ.

#### Компьютерно-томографическая денситометрия

КТ-денситометрия является наиболее чувствительным и специфичным суррогатным показателем при оценке эффективности ЗТ; метод представляет собой визуализированный биомаркер. Широко проводится валидизация методики этого исследования как объективной и специфической оценки эмфиземы [39–44]: в поперечных исследованиях выявлена тесная корреляция его результатов с морфологией и легочной функцией, включая ОФВ<sub>1</sub> и ДСЛ [45–47], с КЖ [47] и переносимостью физической нагрузки [48]. По результатам продольных наблюдательных исследований показано, что, несмотря на корреляцию прогрессирующего снижения плотности легочной ткани с ухудшением легочной функции и КЖ по мере прогрессирования эмфиземы [22, 49], КТ-денситометрия является наиболее чувствительным методом оценки прогрессирования эмфиземы по сравнению с традиционными клиническими параметрами [13, 22, 50].

В нескольких рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях этот новый суррогатный показатель позволил оценить эффективность лечения в сжатые сроки и при меньшем размере выборок больных [51–53], чем это требовалось в исследованиях, в которых в качестве конечного показателя использовался показатель ОФВ<sub>1</sub> [54]. После публикации доказательств в рамках совещания Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (*Food and Drug Administration* — FDA, 2009) [55] сделано заключение, что допустимо использовать серийные измерения плотности легочной ткани по КТ легких в качестве клинически значимого конечного показателя для оценки влияния ЗТ внутривенным ААТ на прогрессирование эмфиземы, а также в качестве основного конечного показателя в клинических исследованиях IV фазы.

Несмотря на этот прогресс, надежность КТ-денситометрии для подтверждения эффективности лечения по-прежнему вызывает много вопросов из-за невозможности одновременного сопоставления с традиционными суррогатными маркерами, такими как легочная функция и КЖ. При расчете мощности, который исторически использовался для планирования более поздних интервенционных исследований, показано, что для демонстрации эффективности лечения по результатам КТ-денситометрии достаточно 3-летнего исследования с участием 130 больных [51], тогда как при использовании показателей ОФВ<sub>1</sub> в качестве конечного показателя при такой же длительности исследования требуется  $\geq 550$  больных в одной группе [54]. Расчет мощности исследований, по данным которых оценивалось КЖ, не выполнялся.

В настоящем систематическом обзоре литературы проанализировано 200 публикаций (см. дополнительные материалы онлайн). В табл. 2 представлены результаты ежегодного снижения плотности легочной ткани, измеренной как 15-я перцентиль (обозначенная как Perc15 или PD15; г / л), одновременно с ОФВ<sub>1</sub>, DL<sub>CO</sub> и трансфер-коэффициентом по монооксиду углерода (K<sub>CO</sub>) (последние 2 показателя скорректированы по концентрации гемоглобина). В табл. 2 приведены данные по больным, получавшим плацебо в контролируемых рандомизированных клинических исследованиях (РКИ), за исключением последних 2 строк, в которых представлены данные из проспективных исследований. В табл. 2 четко продемонстрирована высокая вариабельность средних значений каждого из показателей прогрессирования заболевания. Для популяции больных с ДААТ в литературе описаны только повторные измерения плотности легочной ткани [56]. Фактически колебания 15-й перцентили, скорректированной по разнице общего объема легких между двумя сканами, минимальны (внутриклассовый

коэффициент корреляции — 0,96; 95%-ный ДИ — 0,86–0,99) [56].

Больше информации по мониторингованию прогрессирования эмфиземы получено для больных без ДААТ. Рабочей группой ATS / ERS (2005) опубликован документ по интерпретации легочных функциональных тестов [57], в котором показано, что оптимальным методом определения краткосрочной вариабельности показателя («помехи измерения») является расчет коэффициента повторяемости.

#### Положения:

- количественное определение уровня ААТ в крови является важным первым шагом в диагностике ДААТ. Количественная диагностика ДААТ должна быть дополнена качественным тестом для выявления генетических мутаций, вызвавших ДААТ;
- согласно результатам наблюдательных когортных исследований и РКИ, наиболее чувствительным маркером прогрессирования эмфиземы является денситометрия легких;
- взаимосвязь между изменениями плотности легочной ткани и любыми краткосрочными изменениями легочной функции слабая. Однако при более длительном периоде наблюдения снижение плотности легочной ткани по данным КТ-денситометрии коррелирует со снижением ОФВ<sub>1</sub> и КЖ;
- роль КТ легких при наблюдении больных в рутинной клинической практике нуждается в дальнейшем уточнении.

#### Риск поражения легких у гетерозиготных пациентов

#### Риск поражения легких у лиц с генотипом MZ

Предрасположенность больных с генотипом MZ к развитию ХОБЛ изучалась в метаанализе C.P.Hersh

**Таблица 2**  
**Ежегодное снижение плотности легочной ткани, оцененное по 15-й перцентили (обозначенной как Perc15 или PD15), объема форсированного выдоха за 1-ю секунду и диффузионной способности легких у больных, получавших плацебо, в рандомизированных контролируемых исследованиях или исследованиях естественного течения эмфиземы, связанной с дефицитом  $\alpha_1$ -антитрипсина**

**Table 2**  
**Annual change in lung density measured as the 15<sup>th</sup> percentile point (abbreviated as Perc15 or PD15), FEV<sub>1</sub> and gas transfer in placebo-treated patients in randomised controlled trials or studies on the natural course of AATD-associated emphysema**

Ссылка	Число больных, л	Длительность наблюдения, мес.	Perc15 (PD15), г / л	ОФВ <sub>1</sub> , мл в год	DL <sub>CO</sub> , ммоль / мин / кПа	K <sub>CO</sub> , ммоль / мин / кПа / л
[51]	28	36	-2,57 $\pm$ 0,41*	-59,1 $\pm$ 11,9*	-0,16 $\pm$ 0,04*	-0,0162 $\pm$ 0,004*
[52]	35	25	-2,241** (-2,90 – (-1,577))	-23 мл** (-0,043 – (-0,004))	-0,343** (-0,489 – (-0,196))	-0,035** (-0,051 – (-0,020))
[141]	110	14	-1,81 $\pm$ 0,5*	-50 $\pm$ 13*	-0,23 $\pm$ 0,05*	NA
[142]	51	96	NA	-66 $\pm$ 60,9+	NA	-0,0275 $\pm$ 0,00259+
[53]	87	24	-2,19 $\pm$ 0,23*	-2,3 $\pm$ 13,1 %***	-1,5 $\pm$ 19,5 %***	NA
[111]	76	24	-3,2 $\pm$ 0,5	-44,67 $\pm$ 8,71	-0,37 $\pm$ 0,04	-0,01 $\pm$ 0,01

Примечание: ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; DL<sub>CO</sub> – диффузионная способность легких по монооксиду углерода, K<sub>CO</sub> – трансфер-коэффициент по монооксиду углерода (D<sub>CO</sub> / альвеолярный объем), NA – нет данных в публикации; \* – средняя  $\pm$  ошибка средней; \*\* – 95 % доверительный интервал, + – средняя  $\pm$  стандартное отклонение; \*\*\* – среднегодовое снижение, %долж.

*et al.* [58] в 2004 г. В него включены 16 исследований «случай–контроль» или поперечных исследований с бинарным конечным показателем наличия ХОБЛ или бронхиальной обструкции и 7 поперечных исследований с ОФВ<sub>1</sub> (%<sub>долж.</sub>) в качестве непрерывного конечного показателя. В одном из исследований использовались оба конечных показателя, это исследование включено в оба анализа [59]. Суммарное отношение шансов (ОШ) для ХОБЛ у гетерозиготных лиц по сравнению с носителями нормального генотипа было значительно повышено (2,31; 95%-ный ДИ — 1,60–3,35), хотя между исследованиями отмечалась значительная гетерогенность [58]. По данным поперечных исследований и исследований, в которых использовалась коррекция по статусу курения, получен более низкий и недостоверный риск по сравнению с таковым в случае дизайна «случай–контроль» и работами, в которых результаты по статусу курения не были скорректированы. В суммарном анализе не выявлено разницы в среднем ОФВ<sub>1</sub> (%<sub>долж.</sub>) между лицами с генотипами PiMM и PiMZ. В исследовании «случай–контроль», выполненном в Норвегии, и многоцентровом исследовании семей, выполненном в Европе и Северной Америке [60], отмечено, что генотип PiMZ связан с более низким соотношением ОФВ<sub>1</sub> и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и более тяжелой эмфиземой по данным КТ легких. Однако число лиц с генотипом MZ в обеих группах было небольшим, а размер выборок в исследованиях не достигал масштабов популяционного исследования.

*K.Molloy et al.* [61] в генетическом исследовании семей изучен риск развития ХОБЛ у носителей генотипа PiMZ непосредственно в семьях, в которых уже были выявлены больные ХОБЛ с таким же генотипом. В исследовании сравнивались данные носителей генотипов PiMM ( $n = 99$ ) и PiMZ ( $n = 89$ ), отобранные в 51 семье носителей PiMZ с ХОБЛ II–IV стадий, диагностированной в соответствии с критериями Глобальной инициативы по ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD*). Показано, что среди курящих больных с генотипом PiMZ бронхиальная обструкция и клинически значимая ХОБЛ встречались чаще, чем среди тщательно подобранных контрольных лиц с генотипом PiMM.

### Риск поражения легких у лиц с генотипом SZ

В мире число носителей генотипа PiSZ меньше, чем носителей генотипа PiMZ, однако риск развития ХОБЛ у них до конца не изучен. *M.Dahl et al.* [62] выполнен метаанализ риска развития ХОБЛ у лиц с аллелем PIS. В него включено 21 исследование, в т. ч. 6 — дизайна «случай–контроль» и поперечных исследований. В суммарном анализе выявлено 42 носителя генотипа PiSZ, из которых у 27 диагностирована ХОБЛ. Суммарное ОШ развития ХОБЛ среди носителей генотипа PiSZ было значительно выше (3,26 (95%-ный ДИ — 1,24–8,57), чем среди носителей генотипа PiMM, однако после исключения из анализа лиц, значительно отличавшихся от основ-

ной массы, ОШ достоверно не отличалось от группы сравнения [63]. *N.Seersholm et al.* [64] в исследовании с участием носителей генотипа PiSZ ( $n = 94$ ) показано, что у носителей PiSZ снижена выживаемость. По данным итальянского и испанского регистров [24, 65] показано, что лица с генотипом PiSZ на момент постановки диагноза были старше, у них отмечалась более сохранная легочная функция, чем у больных с генотипом PiZZ, несмотря на более высокое воздействие курения. В более поздних исследованиях [66] авторы аналогичным образом полагают, что носители генотипа PiSZ менее восприимчивы к воздействию табачного дыма, чем носители генотипа PiZZ, а паттерн эмфиземы, выявленный с помощью КТ легких в момент постановки диагноза, был аналогичен эмфиземе, выявляемой у больных с обычной ХОБЛ, в отличие от преимущественно базальной локализации панлобулярной эмфиземы у больных с генотипом PiZZ.

Собранные вместе, эти результаты свидетельствуют о повышенной предрасположенности курильщиков с фенотипом SZ к развитию ХОБЛ, однако необходимы дальнейшие исследования, в т. ч. по влиянию внешнесредовых факторов, с аналогичным дизайном, использованным для носителей MZ [61].

### Редкие гетерозиготные мутации (FZ, IZ, MMalton, Mnull)

Данные о редких мутациях при ДААТ представлены скудно, но в некоторых исследованиях показано, что мутации F, I и MMalton связаны с повышенной предрасположенностью к развитию ХОБЛ, если наследуются с аллелем Z. Нулевые мутации, связанные с ДААТ, встречаются редко, но в исследованиях показано, что нулевые гомозиготы (Null) имеют более тяжелое течение заболевания легких, чем лица с генотипами PiZZ или PiSZ [67–70], а у носителей генотипа Mnull отмечаются более выраженные симптомы поражения и обструктивной болезни легких [71].

### Положения:

- у некурящих лиц с генотипом PiMZ не отмечен повышенный риск развития ХОБЛ;
- у курящих лиц с генотипами PiMZ или PiSZ установлен повышенный риск развития ХОБЛ по сравнению с курящими носителями генотипа PiMM;
- роль других гетерозигот остается неясной из-за их редкой встречаемости и потенциальных погрешностей в измерении ААТ при редких вариантах поражения легких или печени.

### Роль и преимущества скрининга

Существуют разные подходы к выявлению больных с ДААТ. Первый метод основан на популяционных исследованиях, в которых обследуются группы больных, не проходивших специальный отбор (скрининговые исследования). Второй метод представляет собой целевые исследования, в которых обследуют-

ся пациенты с особым подозрением на ДААТ, включая лиц с ранним началом ХОБЛ (в возрасте моложе 40 лет), базальной панлобулярной эмфиземой, семейным анамнезом ХОБЛ или ДААТ, с перинатальной желтухой, циррозом печени, васкулитом или панникулитом.

Эффективность скрининговых программ для выявления ДААТ не изучалась ни в одном контролируемом РКИ. Большинство скрининговых исследований были селективными, в них не включались рандомизированные популяционные выборки, но были включены более здоровые (доноры крови) лица или более больные (госпитализированные), чем составляющие популяцию в целом. По данным нескольких популяционных исследований, в которых проводился рандомизированный скрининг общей популяции [72, 73] или в них принимали участие большое число новорожденных [10, 74], предоставлены более точные данные о распространенности специфических фенотипов ААТ с меньшими систематическими ошибками. В исследованиях с участием новорожденных также получена ценная информация о естественном течении ДААТ с оценкой риска развития поражения легких и печени без систематических ошибок. По результатам таких исследований выявлено, что у участников в возрасте в среднем 15 [75] и 30 лет [76] часто отмечалась нормальная легочная функция. По данным, полученным у пациентов в возрасте в среднем 35 лет, показано, что по крайней мере у некоторых из них выявлено снижение ДСЛ и плотности легочной ткани [15]. Эти результаты совпали с данными ретроспективного анализа, по результатам которого установлена более высокая чувствительность этих показателей для ранней диагностики по сравнению со спирометрией [14]. По данным недавних когортных исследований продемонстрировано, что у 2 из 4 курильщиков в возрасте 37–40 лет уже отмечается ХОБЛ [77].

К потенциальным преимуществам систематического скрининга относятся генетическое консультирование, рекомендации по образу жизни (предотвращение или отказ от курения, выбор профессий, не сопряженных с высоким риском развития ХОБЛ, ограничение потребления алкоголя) и обсуждение раннего начала ЗТ. Потенциальными недостатками скрининга являются психологические эффекты, социальные ограничения и стоимость. Эти недостатки могут компенсироваться уверенностью в том, что если больной с ДААТ не начнет курить, его продолжительность жизни будет нормальной [17, 78]. По данным более крупного популяционного исследования, посвященного ДААТ, выполненного между 1972 и 1974 гг. в Швеции с участием новорожденных ( $n = 200\,000$ ), выявлены носители генотипов PiMZ ( $n = 127$ ) и PiSZ ( $n = 48$ ) [10]. Основной целью исследования явилось снижение воздействия на детей курения родителей в детском и подростковом возрасте и предотвращение активного курения. При неонатальном скрининге показано, что число курящих среди 18–20-летних снизилось по сравнению с контрольной группой соответствующего возраста

(6 % vs 17 % активных курильщиков;  $p < 0,05$  и 88 % vs 65 % никогда не куривших;  $p < 0,05$  [79]), хотя влияния на активное курение родителей не установлено. Аналогичные результаты получены в другом неонатальном скрининговом исследовании в Орегоне со значительно меньшей распространенностью курения среди лиц с диагностированным ДААТ по сравнению с контрольной группой (27,3 % vs 56,9 %;  $p = 0,02$ ) [75].

Неонатальный скрининг не вызывает нежелательных психологических последствий у подростков, у которых ДААТ диагностирован при рождении, хотя обнаружены нежелательные психологические эффекты среди родителей (негативное влияние на психологическую взаимосвязь между матерью и ребенком) [80], и даже 20 лет спустя у матерей таких подростков отмечен более высокий уровень тревожности, чем в контрольной группе [81]. Из-за этих негативных аспектов неонатальный скрининг в Швеции не был продолжен, хотя было бы полезно получить более четкое представление о соотношении риска и пользы и естественном течении заболевания.

#### Положения:

- в большинстве скрининговых исследований отмечается высокий риск систематических ошибок, т. к. в них не были включены рандомизированные популяционные выборки;
- в популяционных скрининговых исследованиях установлен меньший риск систематических ошибок и предоставлены данные о распространенности специфического ДААТ и клинических фенотипов, а также ценная информация о естественном течении ДААТ;
- при неонатальном скрининге эффективно снижается частота курения в возрасте 18–20 лет по сравнению с контрольными группами соответствующего возраста;
- неонатальный скрининг может иметь негативное влияние на родителей и психологическую взаимосвязь между матерями и их детьми. Однако эти негативные эффекты можно преодолеть полноценным генетическим консультированием и медицинской помощью в специализированных центрах по ДААТ.

#### Заместительная терапия при дефиците $\alpha_1$ -антитрипсина

Поскольку ЗТ в настоящее время является единственным вариантом специфической терапии при ДААТ, она стала предметом для интенсивного обсуждения в литературе и темой многочисленных обзоров и статей. При редких заболеваниях, к которым относится ДААТ, трудности набора больных в клинические исследования в совокупности с недостаточной чувствительностью специфических конечных показателей затрудняют планирование и проведение клинических исследований. При этом сложилась необычная ситуация, при которой ЗТ в течение некоторого периода была ориентирована

только на биохимические данные, а именно — на уровень ААТ в крови [82] и, таким образом, стала использоваться во многих странах, в которых доказательная база, которая сегодня опирается на такие респираторные конечные показатели, как ОФВ<sub>1</sub>, КЖ и летальность, отсутствовала.

Опубликовано 2 систематических обзора: один сконцентрирован на контролируемых РКИ ЗТ [83], в другой были включены все контролируемые исследования ЗТ, в т. ч. нерандомизированные, в нем представлен анализ снижения ОФВ<sub>1</sub> [84]. Помимо этого, опубликованы результаты анализа КТ-денситометрии у больных, принимавших участие в 2 РКИ [85]. В 2 более поздних исследованиях подтверждено, что ЗТ может затормозить, хотя и не устранить полностью, прогрессирование эмфиземы [84, 85]. По результатам метаанализа, выполненного *P.C. Gøtzsche et al.* [83], также продемонстрировано, что на фоне ЗТ плотность легочной ткани по КТ-денситометрии снижается медленнее, чем на фоне плацебо. Однако сделан вывод, что это недостаточный критерий эффективности. Аналогичная точка зрения высказана в более позднем обновлении тех же авторов [86] и последующей публикации исследования RAPID [53].

Для суммации всех доказательств эффективности ЗТ и минимизации систематических ошибок в настоящем документе использованы стандартные

методы систематического обзора (см. дополнительные онлайн-материалы). Найдено 8 РКИ внутривенной ЗТ, в 3 из которых активная терапия сравнивалась с плацебо [51–53, 87] и в 5 — с другим активным лечением [88–92], в основном новыми для ЗТ препаратами. Кроме этого, найдено 6 наблюдательных исследований с включением контрольной группы [8, 93–97], по данным которых проанализированы преимущественно данные регистров, и 11 неконтролируемых наблюдательных исследований [82, 98–108], посвященных фармакокинетике, безопасности или новым исходам заболевания. В момент написания настоящего документа продолжались еще 2 клинических исследования (идентификационные номера NCT00242385 и NCT01213043 на сайте *ClinicalTrials.gov*). Для краткости изложения в настоящем документе плацебо-контролируемые РКИ обсуждаются подробно, а другие исследования приведены в табл. 3, в которой содержится краткое резюме характеристик и результатов исследований.

В РКИ включены в общей сложности 315 больных. В более ранние РКИ были включены бывшие курильщики ( $n = 58$ ) с генотипом PiZZ и со средне-тяжелой или тяжелой эмфиземой, леченных как минимум в течение 3 лет, и рандомизированные для лечения внутривенными инфузиями ААТ в дозе 250 мг / кг либо человеческим альбумином каждые 4 нед. [51]. Основным конечным показателем был ОФВ<sub>1</sub>.

**Таблица 3**  
**Исследования заместительной терапии при дефиците  $\alpha_1$ -антитрипсина**  
**Table 3**  
**Studies on augmentation therapy for  $\alpha_1$ -antitrypsin deficiency**

Дизайн исследования	Ссылка	Вмешательство	Сравнение	Основной конечный показатель	Число больных, л	Длительность лечения	Эффект лечения
Плацебо-контролируемые РКИ	[51]	ЗТ 250 мг / кг, 4 нед.	Раствор альбумина мг / кг	Снижение ОФВ <sub>1</sub>	58	≥ 3 лет	Недостовверная разница в снижении ОФВ <sub>1</sub> (59 мл в год vs 79 мл в год; $p = 0,25$ ); замедление скорости снижения плотности легочной ткани по КТ (2,6 г / л в год vs 1,5 г / л в год; $p = 0,07$ )
	[52]	Проластин 60 мг / кг еженедельно	2%-ный раствор альбумина	КТ-денситометрия	77	≥ 2 лет	Замедление снижения плотности легочной ткани по КТ (1,4 г / л в год vs 2,2 г / л в год; $p = 0,06$ )
	[53]	Земайра 60 мг / кг еженедельно	Лиофилизированный препарат	КТ-денситометрия	180	≥ 2 лет	Замедление снижения плотности легочной ткани по КТ (1,5 г / л в год vs 2,2 г / л в год; $p = 0,03$ )
РКИ со сравнением с другим активным лечением	[88]*	Проластин 60 мг / кг еженедельно	Респитин 60 мг / кг еженедельно	Уровень ААТ в сыворотке крови	28	≥ 12 нед.	Основной конечный показатель в обеих группах одинаков, различия по ОФВ <sub>1</sub> , DL <sub>CO</sub> , десмоксину мочи незначительны
	[89]*	Проластин 60 мг / кг еженедельно	Земайра 60 мг / кг еженедельно	Уровень ААТ в сыворотке крови	44	≥ 10 нед.	Основной конечный показатель одинаков в обеих группах
	[90]*, **	Проластин-С 60 мг / кг еженедельно	Проластин 60 мг / кг еженедельно	Уровень ААТ в плазме крови	24	10 нед.	Основной конечный показатель одинаков в обеих группах
	[91]*	Проластин-С 120 мг / кг еженедельно	Проластин 60 мг / кг еженедельно	Уровень ААТ в плазме крови, безопасность	30	8 нед.	Основной конечный показатель одинаков в обеих группах, разница в побочных эффектах незначительна
	[92]*	Глассия 60 мг / кг еженедельно	Проластин 60 мг / кг еженедельно	Уровень ААТ в плазме крови	50	≥ 1 нед.	Основной конечный показатель одинаков в обеих группах, разница по ОФВ <sub>1</sub> и ФЖЕЛ незначительна

Продолжение табл. 3 см. на стр. 283

Наблюдательные исследования с контрольной группой	[93]	Проластин или Трипсон 60 мг / кг еженедельно	Отсутствие ЗТ	Снижение ОФВ <sub>1</sub>	295	1 год	Замедление скорости снижения ОФВ <sub>1</sub> (53 мл в год vs 75 мл в год; $p = 0,02$ )
	[8]	Проластин 60 мг / кг еженедельно	Нерегулярная ЗТ или ее отсутствие	Снижение ОФВ <sub>1</sub> , выживаемость	1 129	12–86 мес.	Лучшая выживаемость ( $p = 0,001$ ), недостоверная разница в снижении ОФВ <sub>1</sub> ( $p = 0,40$ ); если ОФВ <sub>1</sub> = 35–49 %, скорость снижения ОФВ <sub>1</sub> медленнее на фоне лечения (73 мл в год vs 93 мл в год; $p = 0,01$ )
	[95]	ЗТ 60 мг / кг еженедельно	Данные до начала ЗТ	Снижение ОФВ <sub>1</sub>	96	≥ 12 мес.	Замедление скорости снижения ОФВ <sub>1</sub> (34 мл в год vs 49 мл в год; $p = 0,02$ )
	[94]	ЗТ в любом дозовом режиме	Обычное лечение	Побочные эффекты	1 129	12–86 мес.	У 83 % больных, получавших ЗТ, не отмечено побочных эффектов; частота побочных эффектов составила 0,02 на 1 пациента в месяц
	[96]	ЗТ в любом дозовом режиме	Отсутствие ЗТ	Снижение ОФВ <sub>1</sub>	164	В среднем 42 мес.	Замедление скорости снижения ОФВ <sub>1</sub> (37 мл в год vs 46 мл в год; $p = 0,05$ )
	[97]	Проластин или Трипсон 60 мг / кг с любой периодичностью	Данные до начала ЗТ	Частота обострений	127	18 мес.	Снижение частоты обострений (1,2 в год vs 1 в год; $p < 0,01$ ) и стоимости госпитализаций
Наблюдательные исследования без контрольных групп	[82]	ЗТ 60 мг / кг еженедельно	Нет	Уровень ААТ в сыворотке крови, безопасность	21	6 мес.	Уровень ААТ повысился по сравнению с исходным, частота побочных эффектов низкая (лечение безопасное)
	[98]	ЗТ 60 мг / кг еженедельно	Нет	Уровень ААТ в сыворотке крови	20	6 мес.	Концентрация ААТ сохранялась на уровне 35 % <sub>доп.</sub> (эквивалентно PiMZ)
	[99]**	Проластин 60 мг / кг еженедельно	Нет	Функциональное состояние	14	12–48 мес.	У 12 из 14 больных по их собственной оценке функциональное состояние стабилизировалось
	[101]***	Проластин 60 мг / кг еженедельно	Нет	Безопасность, уровень ААТ	13	До 6 лет	Значительные побочные эффекты отсутствовали; у 10 из 13 больных уровень АТ составил > 50 мг / дл
	[100]	Проластин 120 мг / кг 1 раз в 2 нед.	Нет	Уровень ААТ, безопасность	23	20 нед.	Уровень ААТ на фоне 2-недельных интервалов между дозами был неадекватным; лечение безопасно
	[102]	Проластин 60 мг / кг еженедельно	Нет	ОФВ <sub>1</sub>	20	3 года	Снижение ОФВ <sub>1</sub> на 36 мл в год
	[103]	Проластин 60 мг / кг еженедельно	Нет	Снижение ОФВ <sub>1</sub> , безопасность	443	3,1–82,8 мес.	Снижение ОФВ <sub>1</sub> на 57 мл в год на фоне лечения, которое расценено как безопасное
	[106]	Любая ЗТ	Нет	Сравнение больных в возрасте старше и моложе 60 лет	1 062	1 год	У пожилых больных болезнь протекала менее активно, с более редкими обострениями
	[105]	Любая ЗТ	Нет	Обострения	922	1 год	Средняя частота обострений составила 2,4 случая в год, средняя длительность обострений – 17 дней
	[108]	Трипсон 60 мг / кг еженедельно	Нет	Безопасность	23	24 нед.	В 1 случае из 555 выявлены побочные эффекты, связанные с лечением
	[107]	Проластин 60 мг / кг еженедельно	Нет	ПЭТ-КТ	10	12 нед.	Разница в результатах ПЭТ на фоне лечения недостоверна

Примечание: РКИ – рандомизированные контролируемые исследования; ЗТ – заместительная терапия; ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; КТ – компьютерная томография; DL<sub>CO</sub> – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; ААТ – α<sub>1</sub>-антитрипсин; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость; ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография; \* – перекрестный дизайн исследования (полностью либо только для группы плацебо); \*\* – у некоторых больных доза была увеличена до 120–180 мг / кг на 2–3 нед.; \*\*\* – доза была увеличена до 240 мг / кг на 4 нед.

Notes. \*, crossover study (either wholly or as follow on for the placebo group); \*\*, some patients changed to 120–180 mg·kg<sup>-1</sup>, 2–3 weekly; \*\*\*, changed to 240 mg·kg<sup>-1</sup>, 4 weekly.

Дополнительными конечными показателями являлись трансфер-коэффициент (K<sub>CO</sub>), DL<sub>CO</sub> и изменение плотности легочной ткани по КТ. Различий в снижении физиологических показателей не получено, однако выявлена выраженная тенденция к более медленному снижению плотности легочной ткани, измеренной по КТ-денситометрии на фоне активной терапии.

В исследование EXACTLE включены лица ( $n = 77$ ) с тяжелым ДААТ, которые в течение 2 лет получали еженедельные инфузии ААТ 60 мг / кг либо плацебо, после чего лечение было выборочно продлено еще на 6 мес. [5]. Основным конечным показателем явилась скорость прогрессирования эмфиземы по ежегодной КТ-денситометрии, выполненной на уровне общей емкости легких (ОЕЛ), но это исследование

было пробным, тогда как оптимальный метод визуализационного анализа в период проведения исследования не определен. Выявлена выраженная тенденция к замедлению снижения плотности легочной ткани, которая стабильно сохранялась при использовании 4 различных аналитических методов. В одном из них была достигнута традиционная статистическая достоверность ( $p = 0,049$ ).

Дополнительными конечными показателями явились частота обострений по сообщениям самих пациентов,  $DL_{CO}$  и КЖ. Группы активного лечения и плацебо не различались по этим показателям, хотя в группах активного лечения снизилась частота госпитализаций по поводу обострений. В самое последнее из выполненных исследований (RAPID) были включены больные с эмфиземой ( $n = 180$ ), обусловленной ДААТ, с ОФВ<sub>1</sub> 35–70 %<sub>долж.</sub> [53], получавшие либо еженедельные инфузии ААТ 60 мг / кг, либо плацебо в течение 2 лет; затем некоторые больные продолжили лечение ААТ еще в течение 2 лет при открытом дизайне [87]. Это было первое исследование, мощность которого являлась достаточной для установления эффективности лечения по среднегодовой скорости снижения плотности легочной ткани, измеренной по КТ; дополнительными конечными показателями были частота обострений, изменение ОФВ<sub>1</sub> в процентах от должного, КЖ по шкале респираторного вопросника Клиники Святого Георга для больных ХОБЛ (*The Saint George Respiratory Questionnaire* – SGRQ) и изменение  $DL_{CO}$ . КТ легких выполнялась при полном вдохе (уровень ОЕЛ) и спокойном выдохе (уровень функциональной остаточной емкости (ФОЕ)). Поскольку заранее определенным основным конечным показателем являлась плотность легочной ткани по КТ-денситометрии (PD15), измеренная на уровне ОЕЛ и ФОЕ (динамика которой не достигла статистической значимости), то отдельные визуализационные серии на уровне ОЕЛ и ФОЕ были включены в дополнительные конечные показатели. Основным результатом заключался в замедлении темпов снижения плотности легочной ткани по данным КТ-денситометрии. Терапевтический эффект был статистически достоверным при количественной оценке с использованием КТ легких, выполненной при полном вдохе (ОЕЛ), по аналогии с предшествующими исследованиями (которые обсуждались ранее). При продолжении исследования в открытом дизайне у больных, переведенных с плацебо на активную терапию, показатели КТ-денситометрии снижались аналогично таковой у лиц, получавших лечение в рандомизированной фазе. Однако как и в предыдущих исследованиях в этой области, достоверного влияния лечения на другие конечные показатели, такие как легочная функция и КЖ, не выявлено [87]. В дополнительной информации об исследованиях также подробно описано снижение циркулирующего десмосина, что свидетельствует о положительном влиянии ЗТ на процесс разрушения эластина [109].

ЗТ во многих исследованиях признана безопасной. Частота побочных эффектов аналогична у больных, по-

лучавших активное лечение и плацебо, как в исследовании EXACTLE [52], так и в исследовании RAPID [53], но не оценивалась в более ранних РКИ [51].

При такой стабильности результатов разных исследований относительно КТ-денситометрии и факт, что КТ-денситометрия в поперечных и продольных исследованиях хорошо коррелировала с другими клиническими конечными показателями, такими как летальность и КЖ [47, 110], подтверждается клиническая значимость данного показателя. Более того, снижение показателей КТ-денситометрии также связано с летальностью [111], т. е. снижение плотности легочной ткани по данным КТ-денситометрии относительно снижения летальности в РКИ совпадают с результатами более длительных наблюдательных исследований [8].

Выживаемость также отражена в большинстве РКИ последних лет (1 летальный исход – на фоне ЗТ, 3 – на фоне плацебо), однако низкая летальность не позволила сделать никаких заключений.

Поскольку во многих наблюдательных исследованиях показаны преимущества лечения в отношении влияния на скорость снижения ОФВ<sub>1</sub> вероятность систематических ошибок в них выше, чем в РКИ, и их результаты следует интерпретировать с осторожностью. Влияние ЗТ на обострения легочного процесса у больных с ДААТ остается неопределенным, поскольку результаты некоторых РКИ расходятся [52, 53], а в 1 ретроспективном наблюдательном исследовании сообщается о снижении частоты обострений [97]. По данным исследований большей продолжительности с использованием дневников для мониторингирования симптомов и / или при отборе больных с частыми обострениями может быть подтверждено влияние терапии на клинические симптомы, но в таких случаях требуются большие выборки пациентов, а включение контрольной плацебо-группы признано неэтичным, учитывая очевидные преимущества ЗТ по торможению скорости снижения плотности легочной ткани.

#### Положения:

- в нескольких РКИ с участием больных с тяжелым ДААТ показано, что по данным КТ-денситометрии при внутривенной ЗТ замедляется прогрессирование эмфиземы;
- в настоящее время отсутствуют доказательства эффективности ЗТ ААТ у больных с генотипами PiSZ, PiMZ или активных курильщиков с любым фенотипом ААТ;
- в клинических исследованиях использовались фиксированные дозы ААТ, рассчитанные по массе тела. Необходимо уточнить, имеет ли преимущества индивидуальный подбор дозы в зависимости от уровня ААТ в крови конкретного больного.

#### Обследование больного и этапы ведения

Представлен пошаговый подход к ведению больных с описанием существующей практики членов Рабо-

чей группы по лечению больных с ДААТ и их родственников первой линии (данный алгоритм не является рекомендацией):

- выявление больных с тяжелым ДААТ;
- следует убедиться, что больной прекратил курить, если до того был активным курильщиком;
- выявить и модифицировать все остальные потенциальные факторы риска;
- оптимизировать терапию ХОБЛ;
- обследовать больного в экспертном консультативном центре;
- при показаниях начать ЗТ;
- продолжить наблюдение.

### Хирургическая редукция объема легких при дефиците $\alpha_1$ -антитрипсина

Больные с тяжелой эмфиземой жалуются на одышку, которая связана в т. ч. с эмфизематозной гиперинфляцией легких. Установлено, что у отдельных больных ХОБЛ при целенаправленной резекции таких участков легочной ткани может значительно улучшиться КЖ и снизиться летальность. В предыдущем документе ATS / ERS сделан вывод, что двусторонняя хирургическая редукция объема легких (ХРОЛ) имеет небольшую краткосрочную эффективность и не рекомендуется при эмфиземе, связанной с ДААТ, по крайней мере до получения новых данных [3]. J.K.Stoller et al. [112] представлены результаты Национального исследования по лечению эмфиземы (*National Emphysema Treatment Trial*), в котором больные с ДААТ ( $n = 10$ ) перенесли двустороннюю ХРОЛ (из них у 5 преобладала верхнедолевая эмфизема). При этом получены более высокая летальность по сравнению с медикаментозным лечением и тенденция к сокращению величины и продолжительности положительного эффекта по сравнению с обычными больными ХОБЛ.

Что касается односторонней ХРОЛ при ДААТ, то при сравнении G.Dauriat et al. [113] исходов у лиц с ДААТ ( $n = 17$ ) и ХОБЛ ( $n = 35$ ), не связанной с ДААТ, в обеих группах через 3–6 мес. получено улучшение показателей ОФВ<sub>1</sub>, напряжения кислорода в артериальной крови, уменьшение одышки. В группе больных с ДААТ через 12 мес. исчезало положительное влияние на пройденное расстояние при выполнении 6-МШТ, но сохранялись более высокий показатель ОФВ<sub>1</sub> и менее выраженная одышка.

Эти исследования были выполнены 10 лет назад или ранее, после чего произошли значительные изменения в отборе больных, методике операции; в РКИ последних лет используются методики для нехирургического уменьшения объема легочной ткани (например, эндобронхиальные клапаны (ЭБК), эндобронхиальные спирали, герметизация части легкого, термическая паровая абляция). Отбор больных в настоящее время ведется многопрофильным коллективом с участием лечащего врача, хирурга, рентгенолога и интервенционного бронхолога с опытом выполнения редукции объема легких (РОЛ).

Известно, что для больных с поздними стадиями заболевания и, следовательно, с более высоким риском, ключевым фактором при многопрофильном обследовании является соотношение риска / пользы от вмешательства. Улучшились краткосрочные конечные показатели при ХРОЛ, вероятно, как отражение более тщательного отбора больных, многопрофильного подхода и использования в большинстве случаев минимально инвазивных методик (видеоассистированная торакоскопическая (ВАТС) хирургия), а также одностороннего вмешательства вместо двустороннего. Пока неизвестно, насколько такой подход повлияет на отдаленные исходы. Однако в последние 20 лет летальность после ХРОЛ составляет 3 % [114] как при нижне-, так и при верхнедолевой локализации эмфиземы; при односторонней ХРОЛ летальность также очень низкая [115].

В настоящее время разрабатываются множество терапевтических методик, которые смогут применяться при специфических паттернах эмфиземы. Лучше всего изучены эндобронхиальные спирали и ЭБК. Эффективность эндобронхиальной спирали исследована у больных с эмфиземой, при этом получено достоверное увеличение дистанции, пройденной при выполнении 6-МШТ, ОФВ<sub>1</sub> и КЖ. В лечении некоторых больных с эмфиземой, обусловленной ДААТ, использовалась эндобронхиальная спираль, но в этой специфической подгруппе больных улучшения не достигнуто. По результатам исследования продемонстрировано увеличение заболеваемости и, следовательно, персонифицированное соотношение риска и пользы является критическим [116, 117]. ЭБК представляют собой однонаправленные клапаны, которые помещают с помощью бронхоскопа в дыхательные пути пораженной доли. В целом ХРОЛ эффективна у тщательно отобранных больных. При использовании ЭБК ключевым моментом, определяющим успешный исход, является отсутствие коллатеральной вентиляции между пораженной и непораженными долями легкого. В одном из недавних РКИ продемонстрировано значительное увеличение дистанции, пройденной при выполнении 6-МШТ, ОФВ<sub>1</sub> и КЖ через 6 мес.; показано также, что специалисты медицинских центров должны осознавать потенциальный риск развития пневмоторакса, связанного с раздуванием непораженной доли легкого, и осуществлять постановку и поддержание ЭБК в соответствии с высокими стандартами [118]. В исследование также были включены некоторые больные с ДААТ, которым также установлены ЭБК. Однако в связи с низкой распространенностью ДААТ в настоящее время отсутствуют крупные исследования, в которых детально оценивались бы эффективность эндобронхиальных спиралей, ЭБК или ХРОЛ исключительно у лиц с ДААТ. В отличие от ЭБК, эндобронхиальные спирали могут применяться у пациентов с гомогенной эмфиземой вне зависимости от коллатеральной вентиляции, но данные специально для больных с ДААТ отсутствуют. Обнадешивающие результаты применения ЭБК означают, что врачи специализированных отделений

ний РОЛ теперь не отказываются от таких методов терапии у больных с ДААТ, хотя требуются дальнейшие исследования этой проблемы.

#### Положения:

- хирургическое уменьшение объема легких и постановка ЭБК могут обсуждаться у отдельных больных с ДААТ, но требуются дальнейшие исследования для уточнения места такой терапии;
- оптимальные результаты таких методик можно получить при тщательной оценке риска и пользы с участием многопрофильного коллектива врачей с опытом РОЛ и ведения больных с ДААТ.

### Трансплантация легких при эмфиземе, связанной с дефицитом $\alpha_1$ -антитрипсина

Тяжелая эмфизема, связанная с ДААТ, составляет 5,4 % всех трансплантаций легких, выполненных в 1995–2004 гг.<sup>1</sup> После публикации последнего документа ATS / ERS [3] появилось несколько исследований, в которых сообщаются результаты трансплантации легких во многих известных трансплантационных центрах разных стран, но все эти исследования были ретроспективными. *M. de Perrot et al.* [119] сообщает о повышении ранней летальности из-за сепсиса и снижении 10-летней выживаемости после трансплантации легких у больных с ДААТ по сравнению с обычными лицами с ХОБЛ без ДААТ. Аналогичным образом *G. Thabut et al.* [120] показана меньшая выживаемость пациентов с ДААТ по сравнению с больными ХОБЛ без ДААТ. Это может быть связано с сопутствующим избыточным воспалительным процессом при инфекции в посттрансплантационном периоде у больных с ДААТ [121, 122], что, в свою очередь, связано со снижением противовоспалительной функции ААТ [123]. Однако повышение ранней летальности у больных с ДААТ в посттрансплантационном периоде не подтверждается другими исследованиями, например, *C.M. Burton et al.* [124], по данным которых различий в ранней и поздней летальности у больных с ДААТ по сравнению с лицами с ХОБЛ без ДААТ не установлено.

Что касается посттрансплантационной выживаемости по сравнению с больными с ДААТ, не переносившими трансплантацию легких, *H.A. Tanash et al.* [125] сделал вывод, что при трансплантации существенно (с 5 до 11 лет) повышается выживаемость по сравнению с больными с ДААТ, не переносившими трансплантацию легких, сопоставимыми по показателям ОФВ<sub>1</sub>, возрасту, полу и анамнезу курения. Наиболее частыми причинами смерти являлись легочная инфекция у посттрансплантационных больных и дыхательная недостаточность — у контрольных пациентов. В отличие от этого исследования, британскими авторами [126] также анализированы данные больных с ДААТ, сопоставимых по ОФВ<sub>1</sub>, возрасту и полу, переносивших и не переносивших трансплантацию легких; обнаружено, что

у лиц с ДААТ, переносивших трансплантацию легких, исходно отмечались более низкие показатели ДСЛ и КЖ, по сравнению с пациентами, у которых трансплантация легких не выполнялась. При последующей коррекции по КЖ (SGRQ), ДСЛ и дотрансплантационной скорости снижения легочной функции показано, что в случае трансплантации легких не повышается послеоперационная выживаемость, хотя существенно улучшается КЖ. Эти противоречащие друг другу результаты продемонстрировали, насколько сложно оценить улучшение выживаемости после трансплантации легких; в исследованиях по сравнению сопоставимых групп больных с трансплантацией и без таковой априори заложены систематические ошибки [127]. Таким образом, преимущества трансплантации с точки зрения выживаемости остаются невыясненными, и, следовательно, основное показание к трансплантации должно быть связано с улучшением КЖ.

При отборе кандидатов для трансплантации легких крайне важна оценка сопутствующих заболеваний, а у больных с ДААТ особое значение имеет состояние печени [128]. В некоторых медицинских центрах систематически выполняется биопсия печени у кандидатов на трансплантацию легких, хотя наличие заболевания печени само по себе не является противопоказанием к трансплантации легких у этих больных. В мире существует опыт одновременной успешной трансплантации легких и печени.

#### Положения:

- улучшение выживаемости после трансплантации легких у больных с ДААТ остается неопределенным;
- в целом у больных с ДААТ при трансплантации легких улучшается КЖ;
- время направления к трансплантологу, скорость снижения легочной функции, состояние здоровья и социальная поддержка различаются у разных больных, но могут влиять на предтрансплантационную оценку;
- требуется дальнейшее изучение роли ЗТ в посттрансплантационном периоде.

### Новые направления исследований при дефиците $\alpha_1$ -антитрипсина

Существует несколько аспектов поражения легких при дефиците ААТ, при которых требуются дальнейшие исследования. Основными темами новых исследований являются:

- биомаркеры прогрессирования эмфиземы при ДААТ;
- биомаркеры ответа на ЗТ;
- изучение минимальной клинически значимой разницы в скорости снижения плотности легочной ткани;

<sup>1</sup> International Society for Heart and Lung Transplantation. Available at: <https://www.ishlt.org/registries/slides.asp?slides=heartLungRegistry> [Accessed March 15, 2017].

- персонифицированная ЗТ с индивидуальным выбором режима терапии;
- развитие генетической и регенеративной терапии;
- другие виды лечения, такие как биохимические ингибиторы нейтрофильных протеиназ;
- разработка специфических конечных показателей, оцениваемых самими больными с ДААТ;
- эффективность ЗТ после трансплантации легких у больных с ДААТ.

### Организация медицинской помощи: консультативные центры и регистры

В связи с низкими распространенностью и диагностикой ДААТ это заболевание считается редким. Для отдельного врача или медицинского учреждения по-

чти невозможно накопить достаточный опыт в диагностике и ведении этого заболевания. Таким образом, медицинская помощь для лиц с ДААТ лучше всего налажена в специализированных медицинских центрах экспертного уровня, в условиях которых может быть обеспечен высочайший стандарт ведения и консультирования больных и их родственников, а также внесен вклад в накопление информации о заболевании. Оптимальный формат организации медицинской помощи больным с ДААТ в специализированном консультативном центре представлен на рис. 3, хотя возможно использование и других схем.

Европейской комиссией также рекомендуется развитие консультативных центров для редких заболеваний. Основанные в рамках Европейской консультативной сети (*European reference networks – ERN*) медицинские центры для редких заболеваний долж-

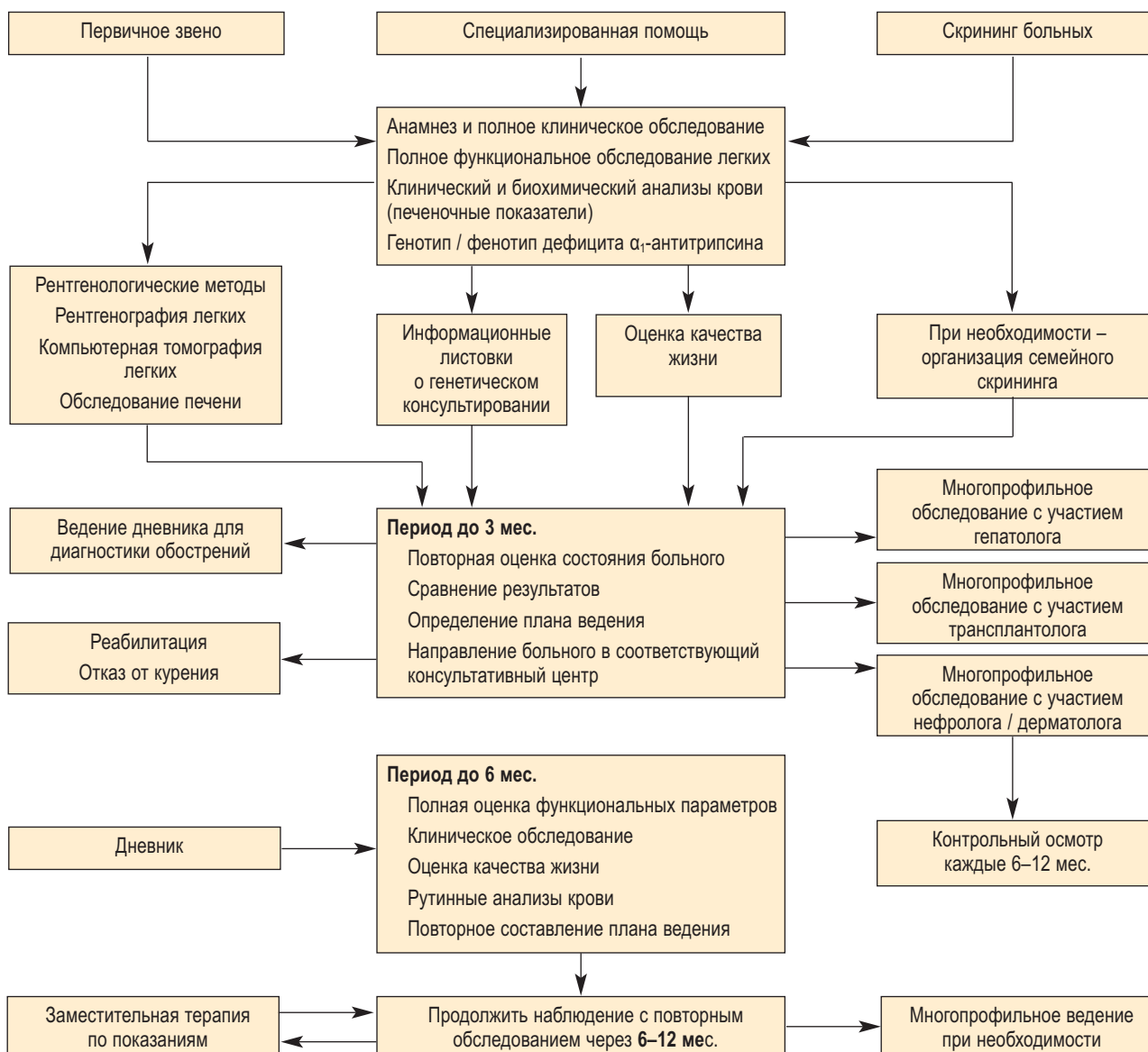


Рис. 3. Предполагаемая схема обследования больных с дефицитом  $\alpha_1$ -антитрипсина в консультативном центре. В данном алгоритме представлена существующая практика лечения больных с дефицитом  $\alpha_1$ -антитрипсина и их родственников первой линии членами Рабочей группы (не является рекомендацией)

Figure 3. Proposal for service provision by a reference centre in  $\alpha_1$ -antitrypsin deficiency (AATD). This algorithm describes the current practice of how members of the task force treat patients with AATD and is not provided as a general recommendation

**Таблица 4**  
**Требования к консультативному центру по редким заболеваниям<sup>2</sup>**  
**Table 4**  
**Criteria required for reference centres for rare diseases<sup>2</sup>**

Соответствующие возможности диагностики, мониторингования и ведения больных с признаками благоприятного исхода
Достаточные возможности для экспертного заключения, постановки или подтверждения диагноза, разработки и выполнения рекомендаций качественной клинической практики, использования конечных показателей и контроля качества
Возможности осуществления многопрофильного подхода в обследовании и ведении больных
Экспертиза высокого уровня и соответствующий опыт работы, подтвержденный публикациями, грантами или наградами, участие в обучении специалистов
Активное участие в научных исследованиях
Участие в эпидемиологических исследованиях, в т. ч. при создании регистров
Тесные связи и сотрудничество с другими экспертными центрами на национальном и международном уровнях
Тесные связи и сотрудничество с ассоциациями пациентов, если таковые существуют
Обучение, информирование и сотрудничество с больными для их психологической поддержки
Несмотря на то, что критерий ENCR должен соответствовать большинству из перечисленных, эти критерии определяются конкретным заболеванием или группами заболеваний, с которыми работает консультативный центр

Примечание: ENCR (European National Centre of Excellence) – Европейский национальный центр усовершенствования<sup>2</sup>.

ны быть также и научно-исследовательскими центрами, по результатам работы которых обновлялись бы и пополнялись современные научные данные, а при лечении больных обеспечивался бы доступ к разным видам лечения по необходимости. Деятельность ERN должна отражать потребность в медицинской помощи и экспертизе на всей территории Европейского Союза (ЕС). В документе Европейской комиссии (2006) четко определены требования к консультативному центру для редких заболеваний (табл. 4)<sup>2</sup>.

В консультативном центре должен быть разработан регистр его активности и собрана проспективная информация о течении заболевания у наблюдаемых. Эти данные могут передаваться на национальный и международный уровень и лечь в основу регистров больных с ДААТ. Создание регистров крайне важно, т. к. это единственный способ эффективного сбора информации о клинических характеристиках и течении редких заболеваний, включая ДААТ, и ответа больных на лечение.

Европа явилась пионером в создании национальных регистров больных с ДААТ. Первые регистры были созданы в Швеции [15] и Дании [16] в 1970-х годах, а затем – в Нидерландах, Испании, Италии, Германии, Ирландии и Великобритании. Позже были созданы регистры в Швейцарии, Латвии, Эстонии, Чехии, Польше, Австрии, Бельгии и Франции. Однако низкая распространенность заболевания стимулирует организацию международных регистров, выходящих за пределы Европы, но с преобладанием европейских стран. Регистр *Alpha One International Registry* (AIR) был основан в 1997 г. [9] по рекомендациям ВОЗ о создании регистров для больных с ДААТ [25]. AIR стал успешной платформой для проведения клинических исследований новых и прежних методов лечения этого заболевания и внес существенный вклад в углубление знаний врачей о заболевании по всей Европе [129].

#### Положения:

- согласно документам ЕС, ведение пациентов с ДААТ должно осуществляться под наблюдением консультативного центра на национальном или региональном уровне;
- систематический сбор информации о клинических характеристиках и течении заболевания у лиц с ДААТ в национальных и международных регистрах будет углублять знания об этой болезни и ее оптимальном лечении;
- для многих больных с ДААТ пульмонологическая служба является первым шагом к постановке диагноза, включая индивидуализированное обследование и наблюдение соответственно риску пациента и установленному фенотипу поражения легких. При многопрофильном подходе обеспечивается наилучшее качество медицинской помощи.

#### Доступность оптимальной медицинской помощи и заместительной терапии при дефиците α<sub>1</sub>-антитрипсина в Европе

В Европе многие решения, связанные с обеспечением медицинской помощи, ведением больных и назначением лекарственных препаратов, принимаются местными организаторами здравоохранения, агентствами по оценке медицинских технологий и финансирующими органами. Это приводит к различиям в стандартах медицинской помощи для больных с ДААТ, оценке оптимальной медицинской помощи, клинической экспертизы и эффективной терапии в разных странах. В частности доступность дорогостоящей терапии редких заболеваний, такой как ЗТ при дефиците ААТ, может значительно различаться [130]. В некоторых странах, таких как Германия, Италия, Испания, Португалия, Франция и др., ЗТ полностью оплачивается государством.

<sup>2</sup> [http://ec.europa.eu/health/archive/ph\\_threats/non\\_com/docs/contribution\\_policy.pdf](http://ec.europa.eu/health/archive/ph_threats/non_com/docs/contribution_policy.pdf)

Однако в большинстве стран Восточной Европы и в некоторых странах Западной Европы, таких как Великобритания, Ирландия, Дания и Швеция (табл. 5), государство не возмещает расходы больного на ЗТ.

Организаторами здравоохранения прикладываются возрастающие усилия к тому, чтобы боль-

ные с редкими заболеваниями, такими как ДААТ, получали своевременный и адекватный доступ к высококачественной медицинской помощи. Можно привести следующие примеры таких инициатив: рекомендации Европейского Совета по деятельности в области редких заболеваний, которые обязали всех

**Таблица 5**  
**Описание доступности лечения для больных с дефицитом  $\alpha_1$ -антитрипсина**  
**в некоторых странах Восточной и Западной Европы**  
**Table 5**

*Description of access to care for alfa-1-antitrypsin deficiency patients in some Eastern and Western European countries*

Страна	Популяция, млн*	Национальные центры, <i>n</i>	Локализация национальных центров	Пациенты с ДААТ			
				наблюдение	доступность ЗТ	больные, получающие ЗТ, <i>n</i>	Возмещение стоимости лечения**
Центры Восточной Европы							
Болгария	7,09	0	0	В университетских клиниках на индивидуальной основе	Ограниченная доступность	0	Стоимость лечения не покрывается общедоступным медицинским страхованием
Хорватия	4,22	0	0	То же	Недоступна	0	То же
Чехия	10,55	1	Больница <i>Thomayer</i> , Прага	В национальном центре; больные ( <i>n</i> = 63) с фенотипом PiZZ	Не ограничена	21	Стоимость лечения покрывается общедоступным медицинским страхованием в 100 % случаев
Венгрия	9,81	4	Планируется организовать 4 национальных центра при университетах (2016)	В национальных центрах	Недоступна	0	Стоимость лечения не покрывается общедоступным медицинским страхованием
Латвия	1,95	1	Центр по туберкулезу и легочным заболеваниям, больница Восточного Университета (Рига, Латвия)	В национальных центрах	Ограниченная доступность	1	То же
Польша	38,59	1	Национальный институт туберкулеза и легочных заболеваний в Варшаве; Мемориальный институт здоровья детей в Варшаве	В национальном центре ( <i>n</i> = 70)	Недоступна	0	– " –
Румыния	19,34	1	Институт пульмонологии <i>Marius Nasta</i> , Бухарест	В национальном центре ( <i>n</i> = 7)	Недоступна	0	– " –
Россия	143,44	0	0	В университетских клиниках на индивидуальной основе	Недоступна	7	– " –
Сербия	8,80	0	0	То же	Недоступна	0	– " –
Словакия	5,43	3	Планируется организовать центры в Кошице, Братиславе, Вышни Хаги	В национальных центрах	Ограниченная доступность	1	Каждый случай обсуждается индивидуально с медицинскими страховыми компаниями
Словения	2,09	0	0	Нет информации	Недоступна	0	Стоимость лечения не покрывается общедоступным медицинским страхованием
Западноевропейские страны							
Австрия	8,49	8	Вена, Зальцбург, Грас, Хергас-Энценбах, Вельс-Грискирхен, Наттерс, Клагенфурт, Хознемс	Врачами общей практики	Не ограничена	130	Стоимость лечения покрывается общедоступным медицинским страхованием в 100 % случаев
Бельгия	11,48	Нет информации	По всей стране	Пульмонологами университетских и местных больниц	Не ограничена	156	Стоимость лечения покрывается общедоступным медицинским страхованием в 100 % случаев, но только для больных, начавших лечение до 2010 г. После 2010 г. новые больные не получают возмещения стоимости лечения
Дания	5,70	1	Копенгаген	В университетских клиниках наблюдаются больные на индивидуальной основе	Недоступна	0	Стоимость лечения не покрывается общедоступным медицинским страхованием

Продолжение табл. 5 см. на стр. 290

Окончание табл. 5. Начало см. на стр. 289

Франция	64,73	Нет информации	По всей стране	В университетских и местных больницах, в частных клиниках	Не ограничена (для больных с генотипами PiSZ и PiZZ)	> 300	Стоимость лечения покрывается общедоступным медицинским страхованием в 100 % случаев
Германия	80,68	60	То же	То же	Не ограничена	> 1 000	То же
Италия	59,80	> 20	– " –	Пульмонологии университетских и местных больниц	То же	115	– " –
Ирландия	4,72	1	Дублин	В национальном центре	Ограниченная доступность	23	Стоимость лечения не покрывается общедоступным медицинским страхованием
Нидерланды	15,1	1	Медицинский центр Университета Лейдена	То же	Недоступна	0	То же
Португалия	10,29	27	По всей стране	В университетских и местных больницах	Не ограничена	118	Стоимость лечения покрывается общедоступным медицинским страхованием в 100 % случаев
Испания	46,05	> 40	То же	Пульмонологии университетских и местных больниц	То же	170	То же
Великобритания	65,20	5	Бирмингем, Эдинбург, Кембридж, Ковентри, Лондон	Экспертами в крупных центрах и пульмонологии в местных больницах	Недоступна, кроме некоторых конкретных больных с панникулитом (незарегистрированное показание)	0	Полностью, если лечение данного больного одобрено местными уполномоченными представителями национальной системы здравоохранения Англии

Примечание: ЗТ – заместительная терапия; ДААТ – дефицит  $\alpha_1$ -антитрипсина; данные предоставлены: К.Шмид-Шерцер (Австрия); Ж.Хутсебаут (Бельгия); К.Костов (Болгария); Н.Тудорич (Хорватия); Я.Шлумски (Чехия); А.Дирксен (Дания); Г.Табу (Франция); К.Вогельмейер (Германия); А.Сомфай (Венгрия); Н.Г.МакЭлвани (Ирландия); И.Феррароти (Италия); А.Крамс (Латвия); Ж.Штольк (Нидерланды); Дж.Хоростовска-Винимко (Польша); М.Сусена (Португалия); Р.Ульмеану (Румыния); К.Зыков (Россия); Б.Миленкович (Сербия); И.Солович (Словакия); М.Миравитлс (Испания); Р.А.Стокли (Великобритания); \* – информация получена на сайте [www.worldometers.info](http://www.worldometers.info); \*\* – состояние на январь 2017 г.

Notes. Data were provided by: Karin Schmid-Scherzer (Austria); Jacques Hutsebaut (Belgium); Kosta Kostov (Bulgaria); Neven Tudoric (Croatia); Jan Chlumsky (Czech Republic); Asger Dirksen (Denmark); Gabriel Thabut (France); Claus Vogelmeier (Germany); Attila Somfay (Hungary); Noel G. McElvaney (Ireland); Ilaria Ferrarotti (Italy); Alviis Krams (Latvia); Jan Stolk (the Netherlands); Joanna Chorostowska-Wynimko (Poland); Maria Sucena (Portugal); Ruxandra Ulmeanu (Romania); Kirill Zykov (Russia); Branislava Milenkovic (Serbia); Ivan Solovic (Slovakia); Marc Miravittles (Spain); Robert A. Stockley (UK). \*, information from [www.worldometers.info](http://www.worldometers.info); \*\*, status in January 2017.

членов ЕС к концу 2013 г. разработать национальные планы и национальную политику по редким заболеваниям<sup>3</sup>; Европейская сеть агентств по оценке медицинских технологий (EUnetHTA), направленная на разработку надежной, своевременной, понятной информации, которая может распространяться между странами для дальнейшей оценки медицинских технологий в европейских странах<sup>4</sup>; пилотный проект Европейского медицинского агентства по развитию медицины, который обеспечит ранний и прогрессивный доступ больного к ресурсам здравоохранения<sup>5</sup>.

При отсутствии законодательства, которое регулировало бы медицинскую помощь и доступность ЗТ и других специфических видов лечения для больных с ДААТ во всех странах Европы, улучшить практическое положение может только сотрудничество руководителей здравоохранения и постоянное совершенствование существующей доказательной базы по клинической и экономической эффективности терапии ДААТ.

Адаптированный перевод к. м. н. Чикиной С.Ю.  
Adapted translation – Svetlana Yu. Chikina, Candidate of Medicine

<sup>3</sup> <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2009:151:0007:0010:EN>

<sup>4</sup> <http://www.eunethta.eu>

<sup>5</sup> European Medicines Agency. Adaptive pathways. [www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000601.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000601.jsp)

## Литература / References

- Laurell C.B., Eriksson S. The electrophoretic alpha1-globulin pattern of serum in alpha1-antitrypsin deficiency. *COPD*. 2013; 10 (Suppl. 1): 3–8. DOI: 10.3109/15412555.2013.771956.
- Blanco I., de Serres F.J., Fernández-Bustillo E. et al. Estimates of the prevalence of alpha-1 antitrypsin deficiency PI\*S and PI\*Z alleles and the numbers at risk in Europe countries. *Eur. Respir. J.* 2006; 27 (1): 77–84. DOI: 10.1183/09031936.06.00062305.
- American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168 (7): 818–900. DOI: 10.1164/rccm.168.7.818.
- Eriksson S. Pulmonary emphysema and alpha1-antitrypsin deficiency. *Acta Med. Scand.* 1964; 175: 197–205.
- Casas F., Blanco I., Martínez M.T. et al. Indications for active case searches and intravenous alpha-1 antitrypsin

- treatment for patients with alpha-1 antitrypsin deficiency chronic obstructive pulmonary disease: an update. *Arch. Bronconeumol.* 2015; 51 (4): 185–192. DOI: 10.1016/j.arbres.2014.05.008.
6. Marciniuk D.D., Hernandez P., Balter M. et al. Alpha-1 antitrypsin deficiency targeted testing and augmentation therapy: a Canadian Thoracic Society clinical practice guideline. *Can. Respir. J.* 2012; 19: 109–116. DOI: 10.1155/2012/920918.
  7. Sandhaus R.A., Turino G., Brantly M.L. et al. The diagnosis and management of alpha-1 antitrypsin deficiency in the adult. *Chronic Obstr. Pulm. Dis.* 2016; 3 (3): 668–682. DOI: 10.15326/jcopdf.3.3.2015.0182.
  8. Survival and FEV1 decline in individuals with severe deficiency of alpha-1 antitrypsin. The alpha-1 antitrypsin deficiency registry study group. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158 (1): 49–59. DOI: 10.1164/ajrccm.158.1.9712017.
  9. Luisetti M., Miravittles M., Stockley R.A. Alpha-1 antitrypsin deficiency: a report from the 2<sup>nd</sup> meeting of the Alpha One International Registry, Rapallo (Genoa, Italy), 2001. *Eur. Respir. J.* 2002; 20 (4): 1050–1056. DOI: 10.1183/09031936.02.00302502.
  10. Sveger T. Liver disease in alpha-1 antitrypsin deficiency detected by screening of 200,000 infants. *N. Engl. J. Med.* 1976; 294 (24): 1316–1321. DOI: 10.1056/NEJM197606102942404.
  11. Stockley R.A. Antitrypsin deficiency assessment and programme for treatment (ADAPT): the United Kingdom registry. *COPD.* 2015; 12 (Suppl. 1): 63–68. DOI: 10.3109/15412555.2015.1021911.
  12. Wood A.M., Needham M., Simmonds M.J. et al. Phenotypic differences in alpha-1 antitrypsin deficient sibling pairs may relate to genetic variation. *COPD.* 2008; 5 (6): 353–359. DOI: 10.1080/15412550802522320.
  13. Stolk J., Cooper B.G., Stoel B. et al. Retinoid treatment of emphysema in patients on the alpha-1 International registry. The repair study: study design, methodology and quality control of study assessments. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2010; 4 (6): 319–332. DOI: 10.1177/1753465810379617.
  14. Holme J., Stockley R.A. Radiologic and clinical features of COPD patients with discordant pulmonary physiology: lessons from alpha-1 antitrypsin deficiency. *Chest.* 2007; 132 (3): 909–915. DOI: 10.1378/chest.07-0341.
  15. Piitulainen E., Montero L.C., Nystedt-Düzakin M. et al. Lung function and CT densitometry in subjects with alpha-1 antitrypsin deficiency and healthy controls at 35 years of age. *COPD.* 2015; 12 (2): 162–167. DOI: 10.3109/15412555.2014.922068.
  16. Piitulainen F., Tornling G., Eriksson S. Effect of age and occupational exposure to airway irritants on lung function in non-smoking individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency (PiZZ). *Thorax.* 1997; 52 (3): 244–248. DOI: 10.1136/thx.52.3.244.
  17. Tanash H.A., Nilsson P.M., Nilsson J.A., Piitulainen E. Survival in severe alpha-1 antitrypsin deficiency (PiZZ). *Respir. Res.* 2010; 11: 44. DOI: 10.1186/1465-9921-11-44.
  18. Ward H., Turner A.M., Stockley R.A. Spirometric and gas transfer discordance in alpha-1 antitrypsin deficiency; patient characteristics and progression. *Chest.* 2014; 145 (6): 1316–1324. DOI: 10.1378/chest.13-1886.
  19. Parr D.G., Stoel B.C., Stolk J., Stockley R.A. Pattern of emphysema distribution in alpha-1 antitrypsin deficiency influences lung function impairment. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170 (11): 1172–1178. DOI: 10.1164/rccm.200406-761OC.
  20. Stockley R.A., Edgar R.G., Pillai A., Turner A.M. Individualized lung function trends in alpha-1-antitrypsin deficiency: a need for patience in order to provide patient centered management? *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2016; 11: 1745–1756. DOI: 10.2147/COPD.S111508.
  21. Dawkins P.A., Dawkins C.L., Wood A.M. et al. Rate of progression of lung function impairment in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Eur. Respir. J.* 2009; 33 (6): 1338–1344. DOI: 10.1183/09031936.00061208.
  22. Parr D.G., Stoel B.C., Stolk J., Stockley R.A. Validation of computed tomographic lung densitometry for monitoring emphysema in alpha-1 antitrypsin deficiency. *Thorax.* 2006; 61 (6): 485–490. DOI: 10.1136/thx.2005.054890.
  23. Piitulainen E., Tanash H.A. The clinical profile of subjects included in the Swedish National Register on individuals with severe alpha-1 antitrypsin deficiency. *COPD.* 2015; 12 (Suppl. 1): 36–41. DOI: 10.3109/15412555.2015.1021909.
  24. Piras B., Ferrarotti I., Lara B. et al. Clinical phenotypes of Italian and Spanish patients with  $\alpha_1$ -antitrypsin deficiency. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (1): 54–64. DOI: 10.1183/09031936.00104712.
  25. Alpha-1-antitrypsin deficiency: memorandum from a WHO meeting. *Bull. World Health Organization.* 1997; 75 (5): 397–415.
  26. Ledue T.B., Collins M.F. Development and validation of 14 human serum protein assays on the Roche cobas® c 501. *J. Clin. Lab. Anal.* 2011; 25 (1): 52–60. DOI: 10.1002/jcla.20430.
  27. Costa X., Jardi R., Rodriguez F. et al. Simple method for alpha-1-antitrypsin deficiency screening by use of dried blood spot specimens. *Eur. Respir. J.* 2000; 15 (6): 1111–1115.
  28. Gorrini M., Ferrarotti I., Lupi A. et al. Validation of a rapid, simple method to measure alpha-1-antitrypsin in human dried blood spots. *Clin. Chem.* 2006; 52 (5): 899–901. DOI: 10.1373/clinchem.2005.062059.
  29. Zillmer L.R., Russo R., Manzano B.M. et al. Validation and development of an immunonephelometric assay for the determination of alpha-1-antitrypsin levels in dried blood spots from patients with COPD. *J. Bras. Pneumol.* 2013; 39 (5): 547–554. DOI: 10.1590/S1806-37132013000500004.
  30. Blanco I., Bueno P., Diego I. et al. Alpha-1 antitrypsin Pi\*Z gene frequency and Pi\*ZZ genotype numbers worldwide: an update. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 561–569. DOI: 10.2147/COPD.S125389.
  31. Miravittles M., Herr C., Ferrarotti I. et al. Laboratory testing of individuals with severe alpha-1-antitrypsin deficiency in three European centres. *Eur. Respir. J.* 2010; 35 (5): 960–968. DOI: 10.1183/09031936.00069709.
  32. Zerimech F., Hennache G., Bellon F. et al. Evaluation of a new Sebia isoelectrofocusing kit for alpha-1-antitrypsin phenotyping with the Hydrasys System. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2008; 46 (2): 260–263. DOI: 10.1515/CCLM.2008.036.
  33. Greene D.N., Elliott-Jelf M.C., Straseski J.A. et al. Facilitating the laboratory diagnosis of  $\alpha_1$ -antitrypsin deficiency. *Am. J. Clin. Pathol.* 2013; 139 (2): 184–191. DOI: 10.1309/AJCP6XBK8ULZXWFP.
  34. Ferrarotti I., Thun G.A., Zorzetto M. et al. Serum levels and genotype distribution of  $\alpha_1$ -antitrypsin in the general population. *Thorax.* 2012; 67 (8): 669–674. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-201321.
  35. Orrù G., Faa G., Pillai S. et al. Rapid PCR real-time genotyping of M-Malton alpha-1-antitrypsin deficiency

- alleles by molecular beacons. *Diagn. Mol. Pathol.* 2005; 14 (4): 237–244.
36. Denden S., Lakhdar R., Keskes N.B. et al. PCR-based screening for the most prevalent alpha-1-antitrypsin deficiency mutations (PI S, Z, and Mmalton) in COPD patients from Eastern Tunisia. *Biochem. Genet.* 2013; 51 (9–10): 677–685. DOI: 10.1007/s10528-013-9597-6.
37. Belmonte I., Montoto L., Miravittles M. et al. Rapid detection of Mmalton  $\alpha_1$ -antitrypsin deficiency allele by real-time PCR and melting curves in whole blood, serum and dried blood spot samples. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2016; 54 (2): 241–248. DOI: 10.1515/cclm-2015-0297.
38. Soini S. Genetic testing legislation in Western Europe – a fluctuating regulatory target. *J. Community Genet.* 2012; 3 (2): 143–153. DOI: 10.1007/s12687-012-0078-0.
39. Hruban R.H., Meziane M.A., Zerhouni E.A. et al. High resolution computed tomography of inflation-fixed lungs. Pathologic-radiologic correlation of centrilobular emphysema. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 136 (4): 935–940. DOI: 10.1164/ajrccm/136.4.935.
40. Hayhurst M.D., MacNee W., Flenley D.C. et al. Diagnosis of pulmonary emphysema by computerised tomography. *Lancet.* 1984; 2 (8398): 320–322. DOI: 10.1016/S0140-6736(84)92689-8.
41. Gould G.A., MacNee W., McLean A. et al. CT measurements of lung density in life can quantitate distal airspace enlargement—an essential defining feature of human emphysema. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988; 137(2): 380–392. DOI: 10.1164/ajrccm/137.2.380.
42. Gevenois P.A., de Maertelaer V., De Vuyst P. et al. Comparison of computed density and macroscopic morphometry in pulmonary emphysema. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152 (2): 653–657. DOI: 10.1164/ajrccm.152.2.7633722.
43. Gevenois P.A., De Vuyst P., de Maertelaer V. et al. Comparison of computed density and microscopic morphometry in pulmonary emphysema. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154 (1): 187–192. DOI: 10.1164/ajrccm.154.1.8680679.
44. Muller N.L., Staples C.A., Miller R.R., Abboud R.T. “Density mask”. An objective method to quantitate emphysema using computed tomography. *Chest.* 1988; 94 (4): 782–787. DOI: 10.1378/chest.94.4.782.
45. Gould G.A., Redpath A.T., Ryan M. et al. Lung CT density correlates with measurements of airflow limitation and the diffusing capacity. *Eur. Respir. J.* 1991; 4 (2): 141–146.
46. Kinsella M., Muller N.L., Abboud R.T. et al. Quantitation of emphysema by computed tomography using a “density mask” program and correlation with pulmonary function tests. *Chest.* 1990; 97 (2): 315–321. DOI: 10.1378/chest.97.2.315.
47. Dowson L.J., Guest P.J., Hill S.L. et al. High-resolution computed tomography scanning in alpha1-antitrypsin deficiency: relationship to lung function and health status. *Eur. Respir. J.* 2001; 17(6): 1097–1104.
48. Dowson L.J., Newall C., Guest P.J. et al. Exercise capacity predicts health status in alpha1-antitrypsin deficiency. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163 (4): 936–941. DOI: 10.1164/ajrccm.163.4.2007048.
49. Stolk J., Ng W.H., Bakker M.E. et al. Correlation between annual change in health status and computer tomography derived lung density in subjects with alpha1-antitrypsin deficiency. *Thorax.* 2003; 58 (12): 1027–1030. DOI: 10.1136/thorax.58.12.1027.
50. Dowson L.J., Guest P.J., Stockley R.A. Longitudinal changes in physiological, radiological, and health status measurements in alpha(1)-antitrypsin deficiency and factors associated with decline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164 (10, Pt 1): 1805–1809. DOI: 10.1164/ajrccm.164.10.2106036.
51. Dirksen A., Dijkman J.H., Madsen F. et al. A randomized clinical trial of alpha(1)-antitrypsin augmentation therapy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160 (5, Pt 1): 1468–1472. DOI: 10.1164/ajrccm.160.5.9901055.
52. Dirksen A., Piitulainen E., Parr D.G. et al. Exploring the role of CT densitometry: a randomised study of augmentation therapy in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Eur. Respir. J.* 2009; 33 (6): 1345–1353. DOI: 10.1183/09031936.00159408.
53. Chapman K.R., Burdon J.G., Piitulainen E. et al. Intravenous augmentation treatment and lung density in severe  $\alpha_1$ -antitrypsin deficiency (RAPID): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015; 386 (9991): 360–368. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60860-1.
54. Schluchter M.D., Stoller J.K., Barker A.F. et al. Feasibility of a clinical trial of augmentation therapy for alpha(1)-antitrypsin deficiency. The Alpha 1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161 (3, Pt 1): 796–801. DOI: 10.1164/ajrccm.161.3.9906011.
55. Plasma protein therapeutics association (PPTA). Clinical and surrogate endpoints for evaluating efficacy of alpha-1-proteinase Inhibitor (human) augmentation therapy. Available at: [http://www.pptaglobal.org/images/regulatory/FDAA09009\\_A1-PIStatement\\_BPAC\\_final.pdf](http://www.pptaglobal.org/images/regulatory/FDAA09009_A1-PIStatement_BPAC_final.pdf)
56. Stolk J., Dirksen A., van der Lugt A.A. et al. Repeatability of lung density measurements with low-dose computed tomography in subjects with alpha-1-antitrypsin deficiency-associated emphysema. *Invest. Radiol.* 2001; 36 (11): 648–651.
57. Miller M.R., Crapo R., Hankinson J. et al. General considerations for lung function testing. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (1): 153–161. DOI: 10.1183/09031936.05.00034505.
58. Hersh C.P., Dahl M., Ly N.P. et al. Chronic obstructive pulmonary disease in alpha1-antitrypsin PI MZ heterozygotes: a meta-analysis. *Thorax.* 2004; 59 (10): 843–849. DOI: 10.1136/thx.2004.022541.
59. Dahl M., Tybjaerg-Hansen A., Lange P. et al. Change in lung function and morbidity from chronic obstructive pulmonary disease in alpha-1-antitrypsin MZ heterozygotes: a longitudinal study of the general population. *Ann. Intern. Med.* 2002; 136 (4): 270–279.
60. Sørheim I.C., Bakke P., Gulsvik A. et al.  $\alpha_1$ -Antitrypsin protease inhibitor MZ heterozygosity is associated with airflow obstruction in two large cohorts. *Chest.* 2010; 138 (5): 1125–1132. DOI: 10.1378/chest.10-0746.
61. Molloy K., Hersh C.P., Morris V.B. et al. Clarification of the risk of chronic obstructive pulmonary disease in  $\alpha_1$ -antitrypsin deficiency PiMZ heterozygotes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 189 (4): 419–427. DOI: 10.1164/rccm.201311-1984OC.
62. Dahl M., Hersh C.P., Ly N.P. et al. The protease inhibitor Pi\*S allele and COPD: a meta-analysis. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (1): 67–76. DOI: 10.1183/09031936.05.00135704.
63. Bartmann K., Fooke-Achterrath M., Koch G. et al. Heterozygosity in the Pi-system as a pathogenetic cofactor in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur. J. Respir. Dis.* 1985; 66 (4): 284–296.
64. Seersholm N., Kok-Jensen A. Intermediate alpha-1-antitrypsin deficiency PiSZ: a risk factor for pulmonary emphysema? *Respir. Med.* 1998; 92 (2): 241–245.

65. Lara B., Miravittles M. Spanish registry of patients with alpha-1 antitrypsin deficiency; comparison of the characteristics of PISZ and PIZZ individuals. *COPD*. 2015; 12 (Suppl. 1): 27–31. DOI: 10.3109/15412555.2015.1021912.
66. Green C.E., Vayalapr S., Hampson J.A. et al. PiSZ alpha-1-antitrypsin deficiency (AATD): pulmonary phenotype and prognosis relative to PiZZ AATD and PiMM COPD. *Thorax*. 2015; 70 (10): 939–945. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-206906.
67. Cox D.W., Levison H. Emphysema of early onset associated with a complete deficiency of alpha-1-antitrypsin (null homozygotes). *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988; 137 (2): 371–375. DOI: 10.1164/ajrccm/137.2.371.
68. Cook L., Janus E.D., Brenton S. et al. Absence of alpha-1-antitrypsin (Pi Null Bellingham) and the early onset of emphysema. *Aust. N. Z. J. Med.* 1994; 24 (3): 263–269. DOI: 10.1111/j.1445-5994.1994.tb02170.x.
69. Fregonese L., Stolk J., Frants R.R., Veldhuisen B. Alpha-1 antitrypsin Null mutations and severity of emphysema. *Respir. Med.* 2008; 102 (6): 876–884. DOI: 10.1016/j.rmed.2008.01.009.
70. Rodríguez-Frías F., Miravittles M., Vidal R. et al. Rare alpha-1-antitrypsin variants: are they really so rare? *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2012; 6 (2): 79–85. DOI: 10.1177/1753465811434320.
71. Ferrarotti I., Carroll T.P., Ottaviani S. et al. Identification and characterisation of eight novel SERPINA1 Null mutations. *Orphanet J. Rare. Dis.* 2014; 9: 172. DOI: 10.1186/s13023-014-0172-y.
72. Carroll T.P., O'Connor C.A., Floyd O. et al. The prevalence of alpha-1-antitrypsin deficiency in Ireland. *Respir. Res.* 2011; 12: 91. DOI: 10.1186/1465-9921-12-91.
73. Kaczor M.P., Sanak M., Libura-Twardowska M., Szczeklik A. The prevalence of alpha-1-antitrypsin deficiency in a representative population sample from Poland. *Respir. Med.* 2007; 101 (12): 2520–2525. DOI: 10.1016/j.rmed.2007.06.032.
74. O'Brien M.L., Buist N.R., Murphey W.H. Neonatal screening for alpha1-antitrypsin deficiency. *J. Pediatr.* 1978; 92 (6): 1006–1010.
75. Wall M., Moe E., Eisenberg J. et al. Long-term follow-up of a cohort of children with alpha-1-antitrypsin deficiency. *J. Pediatr.* 1990; 116 (2): 248–251.
76. Bernspang E., Sveger T., Piitulainen E. Respiratory symptoms and lung function in 30-year-old individuals with alpha-1-antitrypsin deficiency. *Respir. Med.* 2007; 101 (9): 1971–1976. DOI: 10.1016/j.rmed.2007.04.003.
77. Piitulainen E., Mostafavi B., Tanash H.A. Health status and lung function in the Swedish alpha 1-antitrypsin deficient cohort, identified by neonatal screening, at the age of 37–40 years. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; 12: 495–500. DOI: 10.2147/COPD.S120241.
78. Seersholm N., Kok-Jensen A., Dirksen A. Survival of patients with severe alpha 1-antitrypsin deficiency with special reference to non-index cases. *Thorax*. 1994; 49 (7): 695–698. DOI: 10.1136/thx.49.7.695.
79. Thelin T., Sveger T., McNeil T.F. Primary prevention in a high-risk group: smoking habits in adolescents with homozygous alpha-1-antitrypsin deficiency (ATD). *Acta Paediatr.* 1996; 85 (10): 1207–1212. DOI: 10.1111/j.1651-2227.1996.tb18230.x.
80. McNeil T.F., Sveger T., Thelin T. Psychosocial effects of screening for somatic risk: the Swedish alpha 1 antitrypsin experience. *Thorax*. 1988; 43 (7): 505–507. DOI: 10.1136/thx.43.7.505.
81. Sveger T., Thelin T., McNeil T.F. Neonatal alpha1-antitrypsin screening: parents' views and reactions 20 years after the identification of the deficiency state. *Acta Paediatr.* 1999; 88 (3): 315–318. DOI: 10.1111/j.1651-2227.1999.tb01103.x.
82. Wewers M.D., Casolaro M.A., Sellers S.E. et al. Replacement therapy for alpha-1-antitrypsin deficiency associated with emphysema. *N. Engl. J. Med.* 1987; 316 (17): 1055–1062. DOI: 10.1056/NEJM198704233161704.
83. Götzsche P.C., Johansen H.K. Intravenous alpha-1 antitrypsin augmentation therapy for treating patients with alpha-1-antitrypsin deficiency and lung disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010; (7): CD007851. DOI: 10.1002/14651858.CD007851.
84. Chapman K.R., Stockley R.A., Dawkins C. et al. Augmentation therapy for alpha1 antitrypsin deficiency: a meta-analysis. *COPD*. 2009; 6 (3): 177–184.
85. Stockley R.A., Parr D.G., Piitulainen E. et al. Therapeutic efficacy of alpha-1-antitrypsin augmentation therapy on the loss of lung tissue: an integrated analysis of 2 randomised clinical trials using computed tomography densitometry. *Respir. Res.* 2010; 11: 136. DOI: 10.1186/1465-9921-11-136.
86. Götzsche P.C., Johansen H.K. Intravenous alpha-1-antitrypsin augmentation therapy for treating patients with alpha-1 antitrypsin deficiency and lung disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016; (9): CD007851. DOI: 10.1002/14651858.CD007851.
87. McElvaney N.G., Burdon J., Holmes M. et al. Long-term efficacy and safety of  $\alpha_1$  proteinase inhibitor treatment for emphysema caused by severe  $\alpha_1$ -antitrypsin deficiency: an open-label extension trial (RAPID-OLE). *Lancet Respir. Med.* 2017; 5 (1): 51–60. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30430-1.
88. Stoller J.K., Rouhani F., Brantly M. et al. Biochemical efficacy and safety of a new pooled human plasma alpha-1-antitrypsin, *Respitin*. *Chest*. 2002; 122 (1): 66–74. DOI: 10.1378/chest.122.1.66.
89. Stocks J.M., Brantly M., Pollock D. et al. Multi-center study: the biochemical efficacy, safety and tolerability of a new alpha1-proteinase inhibitor, Zemaira. *COPD*. 2006; 3 (1): 17–23.
90. Stocks J.M., Brantly M.L., Wang-Smith L. et al. Pharmacokinetic comparability of Prolastin(R)-C to Prolastin(R) in alpha-1-antitrypsin deficiency: a randomized study. *BMC Clin. Pharmacol.* 2010; 10: 13. DOI: 10.1186/1472-6904-10-13.
91. Campos M.A., Kueppers F., Stocks J.M. et al. Safety and pharmacokinetics of 120 mg/kg versus 60 mg/kg weekly intravenous infusions of alpha-1 proteinase inhibitor in alpha-1 antitrypsin deficiency: a multicenter, randomized, double-blind, crossover study (SPARK). *COPD*. 2013; 10 (6): 687–695. DOI: 10.3109/15412555.2013.800852.
92. Sandhaus R.A., Stocks J., Rouhani F.N. et al. Biochemical efficacy and safety of a new, ready-to-use, liquid alpha-1-proteinase inhibitor, GLASSIA (alpha1-proteinase inhibitor (human), intravenous). *COPD*. 2014; 11 (1): 17–25. DOI: 10.3109/15412555.2013.804500.
93. Seersholm N., Wencker M., Banik N. et al. Does alpha-1-antitrypsin augmentation therapy slow the annual decline in FEV<sub>1</sub> in patients with severe hereditary alpha1-antitrypsin deficiency? Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen (WATL) alpha-1-AT study group. *Eur. Respir. J.* 1997; 10 (10): 2260–2263.

94. Stoller J.K., Fallat R., Schluchter M.D. et al. Augmentation therapy with alpha-1-antitrypsin: patterns of use and adverse events. *Chest*. 2003; 123 (5): 1425–1434. DOI: 10.1378/chest.123.5.1425.
95. Wencker M., Fuhrmann B., Banik N., Konietzko N. Longitudinal follow-up of patients with alpha-1-protease inhibitor deficiency before and during therapy with IV alpha-1-protease inhibitor. *Chest*. 2001; 119 (3): 737–744. DOI: 10.1378/chest.119.3.737.
96. Tonelli A.R., Rouhani F., Li N. et al. Alpha-1-antitrypsin augmentation therapy in deficient individuals enrolled in the alpha-1 foundation DNA and tissue bank. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2009; 4: 443–452. DOI: 10.2147/COPD.S8577.
97. Barros-Tizon J.C., Torres M.L., Blanco I. et al. Reduction of severe exacerbations and hospitalization-derived costs in alpha-1-antitrypsin-deficient patients treated with alpha-1-antitrypsin augmentation therapy. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2012; 6 (2): 67–78. DOI: 10.1177/1753465812438387.
98. Schmidt E.W., Rasche B., Ulmer W.T. et al. Replacement therapy for alpha-1-protease inhibitor deficiency in PiZ subjects with chronic obstructive lung disease. *Am. J. Med.* 1988; 84 (6, Suppl. 1): 63–69. DOI: 10.1016/0002-9343(88)90160-X.
99. Barker A.F., Siemsen F., Pasley D. et al. Replacement therapy for hereditary alpha-1-antitrypsin deficiency. A program for long-term administration. *Chest*. 1994; 105 (5): 1406–1410. DOI: 10.1378/chest.105.5.1406.
100. Barker A.F., Iwata-Morgan I., Oveson L., Roussel R. Pharmacokinetic study of alpha-1-antitrypsin infusion in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Chest*. 1997; 112 (3): 607–613. DOI: 10.1378/chest.112.3.607.
101. Miravittles M., Vidal R., Torrella M. et al. [Evaluation of replacement therapy in emphysema caused by alpha-1-antitrypsin deficiency]. *Arch. Bronconeumol.* 1994; 30: 479–484 (in Spanish).
102. Schwaiblmair M., Vogelmeier C., Fruhmair G. Long-term augmentation therapy in twenty patients with severe alpha-1-antitrypsin deficiency – three-year follow-up. *Respiration*. 1997; 64 (1): 10–15. DOI: 10.1159/000196636.
103. Wencker M., Banik N., Buhl R. et al. [Long-term therapy of alpha-1-antitrypsin-deficiency-associated pulmonary emphysema with human alpha-1-antitrypsin]. *Pneumologie*. 1998; 52 (10): 545–552 (in German).
104. Wencker M., Banik N., Buhl R. et al. Long-term treatment of alpha-1-antitrypsin deficiency-related pulmonary emphysema with human alpha-1-antitrypsin. Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen (WATL)-alpha-1-AT-study group. *Eur. Respir. J.* 1998; 11 (2): 428–433.
105. Campos M.A., Alazemi S., Zhang G. et al. Exacerbations in subjects with alpha-1-antitrypsin deficiency receiving augmentation therapy. *Respir. Med.* 2009; 103 (10): 1532–1539. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.04.008.
106. Campos M.A., Alazemi S., Zhang G. et al. Clinical characteristics of subjects with symptoms of alpha-1-antitrypsin deficiency older than 60 years. *Chest*. 2009; 135 (3): 600–608. DOI: 10.1378/chest.08-1129.
107. Subramanian D.R., Jenkins L., Edgar R. et al. Assessment of pulmonary neutrophilic inflammation in emphysema by quantitative positron emission tomography. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186 (11): 1125–1132. DOI: 10.1164/rccm.201201-0051OC.
108. Vidal R., Barros-Tizón J.C., Gáldiz J.B. et al. Tolerance and safety of Trypsone: prospective follow-up in alpha-1-antitrypsin deficient subjects with pulmonary emphysema. *Minerva Pneumologica*. 2010; 49 (2): 83–91.
109. Ma S., Lin Y.Y., Cantor J.O. et al. The effect of alpha-1-proteinase inhibitor on biomarkers of elastin degradation in alpha-1-antitrypsin deficiency: an analysis of the RAPID/RAPID extension trials. *Chron. Obst. Pulm. Dis.* 2017; 4 (1): 34–44. DOI: 10.15326/jcopdf.4.1.2016.0156.
110. Dawkins P.A., Wood A., Nightingale P., Stockley R. Mortality in alpha-1-antitrypsin deficiency in the United Kingdom. *Respir. Med.* 2009; 103 (10): 1540–1547. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.04.004.
111. Green C.E., Parr D.G., Edgar R. et al. Lung density decline associates with mortality in alpha-1-antitrypsin deficient patients. *Respir. Med.* 2016; 112: 81–87. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.01.007.
112. Stoller J.K., Gildea T.R., Ries A.L. et al. Lung volume reduction surgery in patients with emphysema and alpha-1-antitrypsin deficiency. *Ann. Thorac. Surg.* 2007; 83 (1): 241–251. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2006.07.080.
113. Dauriat G., Mal H., Jebrak G. et al. Functional results of unilateral lung volume reduction surgery in alpha-1-antitrypsin deficient patients. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2006; 1 (2): 201–206. DOI: 10.2147/copd.2006.1.2.201.
114. Rathinam S., Oey I., Steiner M. et al. The role of the emphysema multidisciplinary team in a successful lung volume reduction surgery programme. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2014; 46 (6): 1021–1026. DOI: 10.1093/ejcts/ezu129.
115. Clark S.J., Zoumot Z., Bamsey O. et al. Surgical approaches for lung volume reduction in emphysema. *Clin. Med. (Lond)*. 2014; 14 (2): 122–127. DOI: 10.7861/clinmedicine.14-2-122.
116. Sciurba F.C., Criner G.J., Strange C. et al. Effect of endobronchial coils vs usual care on exercise tolerance in patients with severe emphysema: the RENEW randomized clinical trial. *JAMA*. 2016; 315 (20): 2178–2189. DOI: 10.1001/jama.2016.6261.
117. van Geffen W.H., Herth F.J., Deslee G. et al. Lung volume reduction for emphysema. *Lancet Respir. Med.* 2017; 5 (7): 147–156. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30232-1.
118. Klooster K., ten Hacken N.H., Hartman J.E. et al. Endobronchial valves for emphysema without interlobar collateral ventilation. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373 (24): 2325–2335. DOI: 10.1056/NEJMoa1507807.
119. de Perrot M., Chaparro C., McRae K. et al. Twenty-year experience of lung transplantation at a single centre: influence of recipient diagnosis on long-term survival. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2004; 127 (5): 1493–1501. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2003.11.047.
120. Thabut G., Ravaud P., Christie J.D. et al. Determinants of the survival benefit of lung transplantation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177 (10): 1156–1163. DOI: 10.1164/rccm.200708-1283OC.
121. Trulock E.P. Lung transplantation for alpha 1-antitrypsin deficiency emphysema. *Chest*. 1996; 110 (6, Suppl.): 284S–294S. DOI: 10.1378/chest.110.6\_Supplement.284S.
122. King M.B., Campbell E.J., Gray B.H., Hertz M.I. The proteinase-antiproteinase balance in alpha-1-proteinase inhibitor-deficient lung transplant recipients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149 (4, Pt 1): 966–971. DOI: 10.1164/ajrcm.149.4.8143063.
123. Janciauskiene S., Welte T. Well-known and less well-known functions of alpha-1 antitrypsin. Its role in chronic

- obstructive pulmonary disease and other disease developments. *Ann. Am Thorac. Soc.* 2016; 13 (Suppl. 4): S280–288. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201507-468KV.
124. Burton C.M., Milman N., Carlsen J. et al. The Copenhagen National Lung Transplant Group: after single lung, double lung, and heart-lung transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 2005; 24 (11): 1834–1843. DOI: 10.1016/j.healun.2005.03.001.
  125. Tanash H.A., Riise G.C., Hansson L. et al. Survival benefit of lung transplantation in individuals with severe  $\alpha_1$ -antitrypsin deficiency (PiZZ) and emphysema. *J. Heart Lung Transplant.* 2011; 30 (12): 1342–1347. DOI: 10.1016/j.healun.2011.07.003.
  126. Stone H.M., Edgar R.G., Thompson R.D., Stockley R.A. Lung transplantation in alpha-1-antitrypsin deficiency. *COPD.* 2016; 13 (2): 146–152. DOI: 10.3109/15412555.2015.1048850.
  127. Thabut G. Estimating the survival benefit of lung transplantation: considering the disease course during the wait. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2017; 14 (2): 163–164.
  128. Morer L., Choudat L., Dauriat G. et al. Liver involvement in patients with PiZZ-emphysema, candidates for lung transplantation. *Am. J. Transplant.* 2016; 17 (5): 1389–1395. DOI: 10.1111/ajt.14152.
  129. Stockley R.A., Luisetti M., Miravittles M. et al. Ongoing research in Europe: alpha one International registry (AIR) objectives and development. *Eur. Respir. J.* 2007; 29 (3): 582–586. DOI: 10.1183/09031936.00053606.
  130. Luisetti M., Balfour-Lynn I.M., Johnson S. et al. Perspectives for improving the evaluation and access of therapies for rare lung diseases in Europe. *Respir. Med.* 2012; 106 (6): 759–768. DOI: 10.1016/j.rmed.2012.02.016.
  131. McElvaney N.G. Diagnosing  $\alpha_1$ -antitrypsin deficiency: how to improve the current algorithm. *Eur. Respir. Rev.* 2015; 24 (135): 52–57. DOI: 10.1183/09059180.10010814.
  132. Chorostowska-Wynimko J. Targeted screening programmes in COPD: how to identify individuals with  $\alpha_1$ -antitrypsin deficiency. *Eur. Respir. Rev.* 2015; 24 (135): 40–45. DOI: 10.1183/09059180.00010614.
  133. Beletic A., Dudvarski-Ilic A., Milenkovic B. et al. Is an integrative laboratory algorithm more effective in detecting alpha-1-antitrypsin deficiency in patients with pre-mature chronic obstructive pulmonary disease than AAT concentration based screening approach? *Biochem. Med. (Zagreb).* 2014; 24 (2): 293–298. DOI: 10.11613/BM.2014.032.
  134. Balduyck M., Odou M.F., Zerimech F. et al. Diagnosis of alpha-1 antitrypsin deficiency: modalities, indications and diagnosis strategy. *Rev. Mal. Respir.* 2014; 31 (8): 729–745. DOI: 10.1016/j.rmr.2014.06.001.
  135. Bornhorst J.A., Procter M., Meadows C. et al. Evaluation of an integrative diagnostic algorithm for the identification of people at risk for alpha1-antitrypsin deficiency. *Am. J. Clin. Pathol.* 2007; 128 (3): 482–490. DOI: 10.1309/44J4KBCFQ8E9D1B8.
  136. Ferrarotti I., Scabini R., Campo I. et al. Laboratory diagnosis of alpha1-antitrypsin deficiency. *Transl. Res.* 2007; 150 (5): 267–274. DOI: 10.1016/j.trsl.2007.08.001.
  137. Kaczor M.P., Sanak M., Szczeklik A. Molecular diagnostics of  $\alpha_1$ -antitrypsin deficiency. *Exp. Opin. Med. Diagn.* 2007; 1(2): 253–265. DOI: 10.1517/17530059.1.2.253.
  138. Corda L., Bertella E., Pini L. et al. Diagnostic flow chart for targeted detection of alpha1-antitrypsin deficiency. *Respir. Med.* 2006; 100 (3): 463–470. DOI: 10.1016/j.rmed.2005.06.009.
  139. Snyder M.R., Katzmann J.A., Butz M.L. et al. Diagnosis of alpha-1-antitrypsin deficiency: an algorithm of quantification, genotyping, and phenotyping. *Clin. Chem.* 2006; 52 (12): 2236–2242. DOI: 10.1373/clinchem.2006.072991.
  140. Campbell E.J. Alpha1-antitrypsin deficiency: incidence and detection program. *Respir. Med.* 2000; 94 (Suppl. C): S18–21.
  141. Stolk J., Stockley R.A., Stoel B.C. et al. Randomised controlled trial for emphysema with a selective agonist of the  $\gamma$ -type retinoic acid receptor. *Eur. Respir. J.* 2012; 40 (2): 306–312. DOI: 10.1183/09031936.00161911.
  142. Stolk J., Stockley R.A., Piitulainen E., Stoel B.C. Relationship between change in lung density and long-term progression of lung function. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 192 (1): 114–116. DOI: 10.1164/rccm.201502-0370LE.

Поступила 04.07.18  
Received July 04, 2018