

## Рекомендации по диагностике и ведению больных с дефицитом $\alpha_1$ -антитрипсина Испанского общества пульмонологии и торакальной хирургии (SEPAR)

1 – отделение пульмонологии Университетской клиники Vall d'Herbon, Барселона;

2 – отделение пульмонологии клиники Valle de Nalyn, Астуриас;

3 – отделение пульмонологии клиники San Cecilio, Гранада;

4 – отделение биохимии Университетской клиники Vall d'Herbon, Барселона;

5 – отделение пульмонологии клинического торакального института, Барселона

Опубликовано в Arch. Bronconeumol. 2006; 42 (12): 645–659.

R. Vidal, I. Blanco, F. Casas, R. Jardi, M. Miravittles, and the National Alpha-1 Antitrypsin Registry Committee

## Guidelines for the diagnosis and management of $\alpha_1$ -antitrypsin deficiency

Дефицит  $\alpha_1$ -антитрипсина (ААТ) – наиболее распространенное потенциально фатальное наследственно-обусловленное заболевание взрослых. Несмотря на это, по-прежнему имеет место гиподиагностика этого заболевания, и диагноз часто выставляется только на далеко зашедших стадиях, поэтому важно обратить внимание врачей, занимающихся лечением пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), как на рекомендации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), так и на стандарты, опубликованные совместно Американским торакальным обществом (ATS) и Европейским респираторным обществом (ERS). В обоих документах категорически утверждается, что у всех больных ХОБЛ измерение сывороточной концентрации ААТ должно быть частью рутинного диагностического алгоритма. Другой важный вопрос заключается в том, когда и как необходимо применять дополнительные лабораторные тесты и диагностические процедуры, такие как фено- и генотипирование. Наконец, существующие сегодня данные о внутривенной заместительной терапии нуждаются в обновлении и должны быть доступны врачам, занимающимся лечением таких больных. Учитывая эти цели, Испанское общество пульмонологии и торакальной хирургии (SEPAR) создало рабочую группу для составления рекомендаций по диагностике и ведению больных с дефицитом ААТ. В данном документе отражены эпидемиологическая значимость этого заболевания (со ссылками на результаты исследований, проведенных в Испании), клиническая характеристика больных с дефицитом ААТ, существующий в настоящее время протокол клинической и лабораторной диагностики и показания к заместительной терапии. Авторы надеются, что эти рекомендации будут полезны врачам, занятым в лечении больных

ХОБЛ, и дадут ответы на наиболее частые вопросы ведения пациентов с предполагаемым или подтвержденным дефицитом ААТ.

### Характеристика и последствия дефицита ААТ

#### Молекулярная характеристика

ААТ – гликопротеид весом в 52 кД, состоящий из одной цепочки из 394 аминокислот и 3 боковых гидрокарбонатных цепей. Ген, кодирующий ААТ, исходно экспрессируется в гепатоцитах [1]. ААТ является ингибитором протеаз. Наибольшие количества ААТ содержатся в сыворотке крови, его нормальная концентрация, по данным нефелометрии, составляет 120–220 мг/дл. В норме печень секретирует 34 мг/кг ААТ в сутки, но при наличии воспаления, опухоли или инфекции продукция может возрастать в 2–5 раз. Сывороточный ААТ составляет только 40 % его общего содержания в организме, остальные 60 % находятся во внеклеточном пространстве.

Помимо способности ингибировать трипсин [2], ААТ также ингибирует большинство нейтрофильных сериновых протеаз. Однако его специфической целью является нейтрофильная эластаза – фермент, расщепляющий эластин, базальную мембрану и другие компоненты экстрацеллюлярного матрикса. Кроме антипротеазной активности, ААТ также нейтрализует  $\alpha_1$ -дефензины нейтрофилов, лейкотриен В4 и интерлейкин-8 (IL-8), которые являются мощными хемоаттрактантами нейтрофилов в очаг воспаления [3]. Более того, ААТ регулирует адгезию нейтрофильной эластазы к фосфатидилсериновым рецепторам на мембране нейтрофилов – необходимый компонент инициации апоптоза – и, следовательно, может играть важную роль в разрешении воспаления. Кроме вышеперечисленных свойств,

АТТ имеет 9 метиониновых радикалов, что делает его мощным антиоксидантом. АТТ также способен подавлять или замедлять репликацию и вирулентность вирусов и бактерий, в том числе вирусов иммунодефицита человека. В целом все эти факты указывают на то, что вероятная функция АТТ, природной противовоспалительной молекулы широкого спектра действия, — регуляция воспалительных реакций, которые непрерывно возникают в организме человека [3, 4].

Ген АТТ наследуется аутосомно-доминантным менделевским путем в 2 аллелях, по 1 от каждого родителя; у 50 % потомков он экспрессируется самостоятельно [1]. Ген АТТ отличается высокой полиморфностью. С помощью методов изоэлектрической фокусировки было выделено > 70 вариантов АТТ, и это число растет по мере развития идентификационных технологий. Все аллели, несущие ген АТТ, получили название системы ингибиторов протеаз (Pi-системы). Большинство генетических вариантов АТТ не имеют клинического значения, но около 30 из них вызывают патологические проявления [1]. Варианты классифицируются по скорости электрофоретической миграции в магнитном поле при разных градиентах рН. Первые исследователи для обозначения вариантов средней подвижности использовали букву М (*medium*), высокой подвижности — F (*fast*) и медленной — S (*slow*). По мере открытия новых вариантов те из них, которые мигрировали к аноду, были обозначены первыми буквами алфавита, а те, которые мигрировали к катоду, — последними буквами. Нормальные аллели, присутствующие у 90 % здоровых людей, названы PiM. Наиболее часто встречающимися дефицитными аллелями являются PiS (которые экспрессируют примерно 50–60 % ААТ) и PiZ (которые экспрессируют примерно 10–20 % ААТ) [1]. Аллели S и Z экспрессируют патологический белок, полимеризующийся в печени. У лиц с таким фенотипом от 80 до 90 % молекул ААТ-Z и от 40 до 50 % молекул ААТ-S остаются в гепатоцитах, полимеризуются и в норме разрушаются протеазами.

### Заболевания, связанные с дефицитом ААТ

Поскольку лица с дефицитом ААТ имеют риск развития заболеваний в течение всей жизни, первичная легочная эмфизема и несколько видов патологий пе-

чени (в том числе неонатальный холестаза, ювенильный гепатит, цирроз у детей и взрослых и рак печени), расцениваются как системные заболевания [5, 6]. Причина поражения печени заключается во внутрипеченочном накоплении полимеров, а эмфизема легких развивается в результате недостаточной концентрации ААТ в плазме и тканях, слишком низкой для защиты соединительной ткани легких от деструктивного воздействия протеаз (табл. 1). Существующие в настоящее время доказательства недостаточны для того, чтобы говорить о влиянии дефектного ААТ на частоту либо тяжесть бронхиальной астмы (БА) [7]. Также предполагается, что дефицит ААТ может повышать риск развития неопластических заболеваний (лимфом, рака мочевого пузыря, желчного пузыря, легкого) и способствовать их более активному прогрессированию. Канцерогенный механизм, вероятно, заключается в избытке протеаз, не нейтрализованных ААТ, которые вызывают повреждение тканей и деградацию интрацеллюлярного барьера, что облегчает развитие и диссеминацию рака благодаря фактору некроза опухоли.

Существуют доказательства связи между дефицитом ААТ, системным васкулитом и некротизирующим панникулитом [1]. В настоящее время получено только одно слабое доказательство взаимосвязи между дефицитом ААТ и другими заболеваниями, такими как ревматоидный артрит, фибромиалгия, аневризмы, панкреатит, рак, системный склероз и т. д. [1, 4], но для окончательного решения этого вопроса необходимы дальнейшие исследования.

В клинической практике риск заболевания ограничен в основном фенотипом ZZ (96 %). Остальные 4 % лиц с повышенным риском имеют редкие дефицитные варианты или крайне редкий нулевой фенотип [1]. Имеющиеся сегодня сведения о распространенности этих вариантов (процент пациентов с клиническими проявлениями дефицита ААТ) весьма скудны, хотя установлено, что почти у всех лиц с нулевым фенотипом развивается эмфизема легких. Однако эти варианты не связаны с заболеваниями печени, т. к. при таких фенотипах АТТ не синтезируется и, следовательно, не накапливается в печени [8]. До 60 % лиц с фенотипом ZZ имеют хроническую бронхиальную обструкцию [1], и основным фактором риска при этом является воздействие табачного дыма. Это доказывает, что дефицит ААТ сам

Таблица 1  
Фенотипы и концентрация ААТ в плазме и связанный с ними риск развития патологии легких и печени\*

Фенотип	Концентрация ААТ в плазме		Риск эмфиземы	Риск заболеваний печени
	мкмоль*	мг/дл*		
MM	20–39	103–200	Не повышен	Не повышен
MS	19–35	100–180	Не повышен	Не повышен
SS	14–20	70–105	Не повышен	Не повышен
MZ	13–23	66–120	Возможно, слегка повышен	Слегка повышен
SZ	9–15	45–80	Слегка повышен (20–50 %)	Слегка повышен
ZZ	2–8	10–40	Высокий риск (80–100 %)	Высокий риск
Нулевой	0	0	Высокий риск	Не повышен

Примечание: уровень ААТ < 15 мкмоль (80 мг/дл) связан с повышенным риском развития эмфиземы легких. \* – результаты нефелометрии.

по себе при отсутствии других генетических факторов риска и внешних воздействий, как правило, не вызывает респираторной патологии [9].

### Эпидемиология

Согласно результатам недавно выполненного мета-анализа [10], частота встречаемости аллелей S и Z в Испании составляет 104 случая на 1 000 человек для PiS и 17 случаев на 100 человек для PiZ. Экстраполируя эти цифры на население Испании в целом, общее число лиц, гетерозиготных по AAT, составляет 9 173 181 (95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 9 167 966–9 178 398), которое распределяется следующим образом: MS – 7 358 263, MZ – 1 222 041, SS – 463 023, SZ – 144 827 и ZZ – 12 026 человек. Соответственно этим цифрам, общая распространенность гетерозиготного фенотипа в Испании составляет 1 на каждые 4,4 индивида, распределяясь следующим образом: MS – 1 : 5, MZ – 1 : 33, SZ – 1 : 278 и ZZ – 1 : 3,344 (95%-ный ДИ – 2 175–5 164) (табл. 2). На рис. 1 показано число лиц с фенотипом ZZ в ряде европейских стран. Рассчитанное число людей с дефицитным фенотипом ZZ в Испании составляет примерно 12 000, что ставит эту страну на 2-е место после Италии, где популяция лиц с серьезным дефицитом AAT самая большая в Европе [11, 12].

### Клинические и функциональные изменения

Возраст появления респираторных симптомов в значительной степени варьирует, хотя они редко возникают у лиц моложе 25 лет. Эта вариабельность зависит от курения табака, наличия бронхиальной гиперреактивности и повторных респираторных инфекций. У курильщиков с тяжелым дефицитом AAT симптомы появляются между 35 и 40 годами, тогда как у некурящих заболевание начинается примерно на 10 лет позже [13]. Наиболее частым симптомом является одышка, которая присутствует у 80–90 % больных; 65–75 % жалуются на хрипы, иногда хронические, иногда на фоне респираторных инфекций; до 40 % больных беспокоит продуктивный или непродуктивный кашель, связанный с бронхоэктазами. В исследовании, выполненном на основе регистра Национального института сердца, легких и крови (NHLBI), 35 % участников имели БА в анамнезе и свыше 50 % – положительный бронходилатационный ответ [14]. Это исследование оценивало наличие хрипов, атопии, повышенного уровня сывороточного иммуноглобулина E (IgE) и положительного бронходилатационного ответа как маркеров БА и

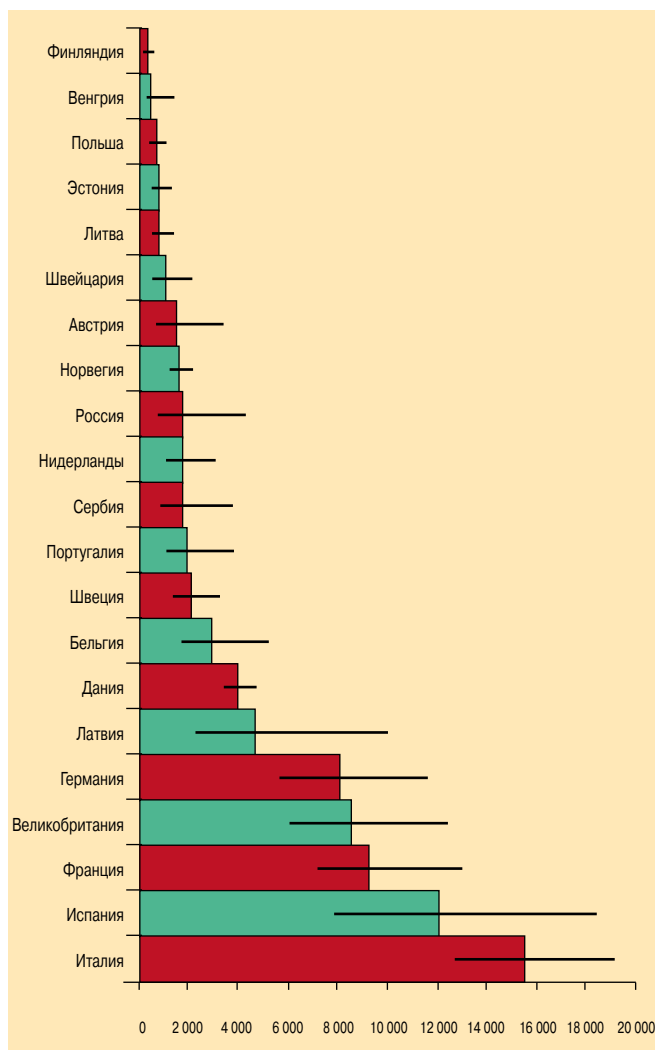


Рис. 1. Рассчитанное число лиц с фенотипом ZZ в 21 стране Европы (по I. Blanco et al. [10])

выявило присутствие  $\geq 3$  этих маркеров у 22 % больных с дефицитом AAT и только у 5 % больных ХОБЛ с нормальным уровнем AAT [15].

Несмотря на то, что наши знания о патогенезе этого заболевания пополнились благодаря изучению и наблюдению лиц, гомозиготных по PiZZ, многие аспекты по-прежнему требуют уточнения. В детстве единственной угрозой здоровью этих людей является вероятное развитие заболеваний печени. В одном исследовании не были получены различия в легочной функции 103 подростков с фенотипом PiZZ, выявленным при неонатальном скрининге, и контрольной группы того же возраста [17]. Меньше известно о патогенезе дефицита AAT у взрослых лиц

Таблица 2  
Рассчитанное число лиц с дефицитным фенотипом Pi в Испании

	MS	MZ	SS	SZ	ZZ
Население Испании (40 217 413 человек).	7 358 263	1 222 041	436 023	144 827	12 026
Рассчитанное число лиц с дефицитными фенотипами	(6 696 222 – 8 072 328)	(972 767 – 1 539 805)	(369 057 – 514 244)	(107 227 – 195 038)	(7 788 – 18 493)

Примечание: в Испании, стране с населением в 40 217 413 человек, проживают более 9 млн лиц с дефицитом AAT. Большинство из них имеют фенотипы MS или SS, которые не несут риска развития заболеваний. Рассчитанное число лиц с фенотипом PiZZ составляет 12 000. Эти лица имеют повышенный риск развития заболеваний в течение всей жизни. Остальные 14,6 % имеют фенотипы MZ или SZ, которые связаны с гораздо более низким риском развития патологии, чем фенотип PiZZ.

старше 20 лет. Одной из причин является трудность обобщения результатов исследований с различным дизайном и / или изучаемыми популяциями. Так, в большинстве из них участвуют как курильщики, так и бывшие курильщики и некурящие, и курение может маскировать влияние других факторов на легочную функцию. Недавно выполненные исследования среди некурящих лиц с фенотипом PiZZ показали, что воздействие домашних керосиновых обогревателей, занятость в сельском хозяйстве, профессиональное воздействие респираторных раздражителей в анамнезе, наличие хрипов, повторных респираторных инфекций и пневмоний гораздо сильнее ухудшают легочную функцию [18, 19].

В табл. 3 представлено снижение объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ<sub>1</sub>) в группах больных с фенотипом PiZZ, не получавших заместительную терапию (как симптомные, так и бессимптомные случаи). Во всех этих исследованиях ежегодное падение ОФВ<sub>1</sub> намного выше среди курящих, чем среди некурящих [16, 20–22]. Однако эти данные не совпадают с результатами, полученными у бывших курильщиков с ХОБЛ, полноценных по ААТ, у которых снижение ОФВ<sub>1</sub> было так же мало, как и у некурящих (30 мл в год). Эта закономерность меняется, ес-

ли анализировать данные с учетом исходных величин ОФВ<sub>1</sub> [23–26].

Несколько исследований показали, что ОФВ<sub>1</sub> является главным признаком, прогнозирующим выживаемость больных с тяжелым дефицитом ААТ [16, 20, 27]. Выживаемость в течение 2 лет составляет практически 100 %, пока ОФВ<sub>1</sub> не падает до 33 %<sub>долж.</sub>, и с этого момента выживаемость снижается экспоненциально, достигая 50 % при ОФВ<sub>1</sub> 15 %<sub>долж.</sub> [27]. Одним из факторов, вносящих противоречия в результаты разных исследований, является включение в анализ как больных с клиническими проявлениями заболевания (симптомные случаи), так и лиц, выявленных в ходе семейных исследований или скрининговых программ (бессимптомные случаи). В исследовании 52 человек с фенотипом PiZZ (20 из них – без клинических проявлений) получена высокая вариабельность показателей легочной функции и выявлены 3 фактора риска прогрессирования эмфиземы: бронхиальная гиперреактивность, повторные респираторные инфекции и семейный фактор. Родители пациентов с фенотипом PiZZ и низким ОФВ<sub>1</sub> чаще имели эмфизему, чем родители лиц с фенотипом PiZZ и нормальным ОФВ<sub>1</sub> [13]. В недавно проведенном исследовании было выдвинуто

**Таблица 3**  
**Снижение ОФВ<sub>1</sub> в группе лиц с фенотипом PiZZ, не получавших заместительную терапию (симптомные и бессимптомные случаи)**

Популяция	Ссылка	Год	Группы	Число лиц	Длительность наблюдения, месяцев	Снижение ОФВ <sub>1</sub> , мл/год*
PiZZ симптомные и бессимптомные	A.S.Buist et al. [26]	1983	ОФВ <sub>1</sub> – 30 %	52	NR	45 (8)
			30–65 %	30	NR	111 (102)
			> 65 %	22	NR	45 (52)
PiZZ симптомные и бессимптомные	E.D.Janus et al. [20]	1985	Курильщики	7	12–144	317 (80)
			Бывшие курильщики	6	12–144	61 (43)
			Некурящие	7	12–144	80 (38)
PiZZ симптомные	M.L.Brantly et al. [23]	1988	Все	24	32	51 (82)
			ОФВ <sub>1</sub> < 30 %	17	35	51 (81)
			30–65 %	5	25	40 (109)
			> 65 %	2	23	71 (5)
PiZZ симптомные и бессимптомные	M.C.Wu, S.Eriksson [16]	1988	Курильщики	40	36	61 (170)
			Бывшие курильщики	22	36	81 (70)
			Некурящие	18	36	61 (100)
PiZZ симптомные и бессимптомные	N.Seersholm et al. [21]	1995	Все	161	NR	81 (94)
			Симптомные	113	NR	88 (99)
			Бессимптомные	48	NR	63 (87)
			Курильщики	43	NR	132 (105)
			Бывшие курильщики	100	NR	58 (80)
			Некурящие	18	NR	86 (107)
			Некурящие и бессимптомные	11	NR	36 (50)
PiZZ симптомные	N.Seersholm et al. [24]	1998	Все	97	70	74 (59)
			ОФВ <sub>1</sub> < 30 %	27	70	31 (36)
			30–65 %	58	70	83 (49)
			> 65 %	12	70	140 (83)
PiZZ симптомные и бессимптомные	NHLBI (Исследовательская группа регистра дефицита ААТ) [25]	1998	Все	277	12–82	56 (86)
			ОФВ <sub>1</sub> < 35 %	99	12–82	44 (99)
			35–49 %	26	12–82	94 (79)
			50–79 %	40	12–82	84 (93)
			> 80 %	152	12–82	39 (75)
PiZZ симптомные и бессимптомные	E.Piitulainen et al. [22]	1999	Курильщики	46	66	70 (58 – 82)*
			Бывшие курильщики	351	66	41 (36 – 48)*
			Некурящие	211	66	47 (41 – 53)*

Примечание: ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю с; NR – незарегистрированные; NHLBI – Национальный институт сердца, легких и крови; \* – данные представлены как средняя (стандартное отклонение), кроме данных из работы E.Piitulainen et al.

предположение о существовании генетических мутаций, которые могут изменять течение заболевания у больных с фенотипом PiZZ. В одной работе выявлена значительно более высокая частота полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота (C774T) у лиц с фенотипом PiZZ и ОФВ<sub>1</sub> < 35 %<sub>долж.</sub> [28]. *F.Rodriguez et al.* [29] выявили более высокую частоту полиморфизма гена P1 глутатион-S-трансферазы (GST P1-105Val) у больных с дефицитом ААТ. Эти данные наряду с возрастом и стажем курения объясняют 41 % вариабельности ОФВ<sub>1</sub>, наблюдаемой у этих пациентов. В качестве прогностического маркера также используется плотность легочной ткани, измеренная при компьютерной томографии (КТ) легких. Снижение этого показателя значительно коррелирует с ростом летальности в течение 5 лет [30]. Другим фактором, самостоятельно связанным с выживаемостью, является индекс массы тела (ИМТ): более высокая летальность наблюдается среди лиц с ИМТ < 20 [31].

Таким образом, курение является ключевым элементом в патогенезе дефицита ААТ. От количества потребляемого табака напрямую зависят летальность и снижение ОФВ<sub>1</sub>. Несмотря на то, что при прекращении курения скорость падения ОФВ<sub>1</sub> замедляется, этот показатель остается ниже нормальных значений, свойственных лицам, полноценным по ААТ. Другими факторами, влияющими на развитие легочной патологии, являются производственное влияние ирритантов, определенные профессии с высоким риском поражения легких, наличие хрипов, респираторных инфекций (особенно пневмоний) и ИМТ < 20. Существуют также генетические факторы, увеличивающие частоту симптомных случаев в некоторых семьях. Продолжительность жизни некурящих лиц с дефицитом ААТ при отсутствии клинических проявлений и других факторов риска может быть такой же, как в популяции в целом [1, 32].

#### Умеренный дефицит ААТ: риск, связанный с гетерозиготностью и другими фенотипами

Аллели S и Z чаще других ассоциируются с умеренным дефицитом ААТ. Фенотипы MS и MZ, встречающиеся в европейской популяции с частотой 10 и 3 % соответственно [33], наиболее часто вызывают умеренный дефицит ААТ. Однако утверждение, что лица с этими фенотипами более предрасположены к развитию ХОБЛ и эмфиземы, чем с фенотипом MM, по-прежнему остается предметом споров [34]. Хотя многие исследователи не смогли продемонстрировать более высокую частоту респираторных симптомов и ХОБЛ у некурящих лиц с фенотипом PiMZ, в 2 работах, выполненных в обычной популяции, показано, что этот фенотип связан с более быстрым снижением ОФВ<sub>1</sub>, чем фенотип MM [35, 36]. В ходе исследований типа «случай–контроль» обнаружено, что фенотип PiMZ чаще встречается среди больных ХОБЛ, чем в контрольных группах, а в исследовании здоровья легких NHLBI выявлено более быстрое снижение ОФВ<sub>1</sub> среди курильщиков с фенотипом MZ, у которых риск развития ХОБЛ был повышен-

ным [36, 37]. Фенотип SS, который в 60 % случаев сопровождается нормальным уровнем ААТ, не связан с ХОБЛ [38]. Гетерозиготный фенотип SZ, при котором уровень ААТ составляет около 40 % от нормального, встречается редко (< 1 %) и сопровождается более частым развитием ХОБЛ на фоне курения. Однако функциональное ухудшение у этих больных происходит медленнее, чем у лиц с фенотипом PiZZ [39, 40]. В табл. 1 представлены уровни ААТ при каждом фенотипе и связанный с ними риск развития эмфиземы.

### Клиническая диагностика

#### Предполагаемый диагноз

Дефицит ААТ следует заподозрить при наличии нескольких клинических симптомов. Его классические проявления – прогрессирующая одышка и ярко выраженная эмфизема у взрослых молодых людей, курящих или некурящих, но часто диагноз устанавливается в гораздо более старшем возрасте у лиц, страдающих ХОБЛ с эмфиземой в течение многих лет. У части больных клинические проявления заболевания отсутствуют, и диагноз ставится в результате семейных исследований или скрининговых программ либо при развитии патологии печени в раннем детском возрасте.

Несмотря на то, что дефицит ААТ является наиболее частой наследственной патологией взрослых, в целом знания у врачей об этом заболевании явно недостаточны. Врачи не исследуют уровень ААТ у многих больных с ХОБЛ и не имеют информации о том, как диагностировать это состояние или как и где проконсультировать пациента для подтверждения диагноза. Причины такой ситуации заключаются в том, что возраст первых проявлений заболевания значительно варьирует и дефицит ААТ выявляется только у 1–2 % больных с эмфиземой. В результате значительная гиподиагностика этих генетических нарушений существует во всем мире. В Испании проходит в среднем 10 лет между постановкой диагноза ХОБЛ и последующим выявлением дефицита ААТ [41]. В США этот интервал составляет 7,2 года, и до установления диагноза 43 % больных осматриваются 3 врачами, а 12 % – более чем 6 врачами [42].

Испанский национальный регистр содержит сведения о 500 пациентах с фенотипом ZZ в стране. Это составляет 4 % от 12 000 больных, которые, согласно расчетам, проживают в Испании [10, 43]. Аналогичные соотношения получены в США и Великобритании, и только в Дании диагноз выставлен 28 % от рассчитанного числа больных.

Ранняя диагностика этого генетического нарушения важна потому, что позволяет своевременно предпринять интенсивные меры по прекращению курения (которое является основным фактором, определяющим прогноз при этом заболевании) и лечению эмфиземы и обострений, а также провести семейные исследования с целью ранней диагностики дефицита ААТ у других членов семей и генетическо-

го консультирования. При наличии показаний назначается заместительная терапия.

### Клинические проявления и диагностические исследования

Для взрослых с дефицитом ААТ характерно раннее появление типичных симптомов ХОБЛ: кашля, продукции мокроты, одышки и частых обострений. Однако основным признаком является прогрессирующая одышка. Примерно у 60 % некурящих лиц с фенотипом ZZ первые симптомы появляются к 40 годам, а у 90 % – к 50 годам, хотя у курильщиков начало заболевания более раннее. Таким образом, во многих случаях трудно дифференцировать ХОБЛ, вторичную по отношению к дефициту ААТ, и ХОБЛ, связанную с другими причинами, если врач не направил пациента на исследование уровня ААТ.

Рентгенограмма и КТ легких выявляют панлобулярную эмфизему преимущественно в базальных отделах. Буллы больших размеров встречаются нечасто. Бронхоэктазы обнаруживаются примерно у 25 % больных – в таком же проценте, как и у больных ХОБЛ [44]. Состояние легочной функции может быть различным, но у большинства пациентов выявляются обструктивные нарушения с наиболее выраженным снижением  $ОФВ_1$  и соотношения  $ОФВ_1$  и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), что можно объяснить и одним курением. К другим характерным изменениям относятся увеличение остаточного объема, гиперинфляция и снижение диффузионной способности легких. У некоторых больных возможен положительный бронходилатационный ответ, что иногда связано с клинической картиной БА. Бронхиальная гиперреактивность у больных с фенотипом ZZ является плохим прогностическим признаком.

При обострениях ХОБЛ у больных с дефицитом ААТ уровни воспалительных маркеров интерлейкина-8 и лейкотриена В4 выше, чем у других пациентов. Это объясняет, почему у больных ХОБЛ с дефицитом ААТ обострения более частые, более продолжительные и более тяжелые [45].

Первым симптомом у некоторых пациентов, гомозиготных по ZZ, является нарушение функции печени в раннем возрасте. У таких детей развивается холестаз разной выраженности, сопровождаемый желтухой и повышением уровня печеночных ферментов. В некоторых случаях это состояние прогрессирует до развития цирроза и печеночной недостаточности с летальным исходом, если не провести трансплантацию печени. Такая патология наблюдается при накоплении Z-типа ААТ в гепатоцитах, хотя остается неясным, почему болезнь развивается только у небольшого числа гомозиготных лиц. У большинства взрослых больных функция печени не нарушена.

Другой мало распространенной клинической формой является панникулит, который протекает в генерализованной болевой форме с эритематозными подкожными узлами, которые могут изъязвляться. На рис. 2 представлен диагностический алгоритм, применяемый при подозрении на дефицит ААТ.



Рис. 2. Диагностический алгоритм при дефиците ААТ  
Примечание: \* – см. табл. 4; \*\* – процент относительно нижней границы должной величины.

### Семейные генетические исследования и популяционный скрининг

При клиническом подозрении на дефицит ААТ необходимо генетическое обследование больного. Прежде всего, подозрительными в отношении дефицита ААТ являются некурящие пациенты, не имеющие БА, с одышкой и нарушениями легочной функции, а также курильщики в возрасте до 40 лет со снижением легочной функции. Однако использование только этих критериев не позволит поставить диагноз многим другим пациентам с менее типичными проявлениями, поэтому в согласительном документе, опубликованном в 1997 г., ВОЗ рекомендовала измерять концентрацию ААТ хотя бы однократно всем больным ХОБЛ. Эта рекомендация также включена в стандарты ATS / ERS [1, 46]. Однократное измерение сывороточной концентрации ААТ, таким образом, показано всем больным, у которых помимо ХОБЛ имеются другие заболевания, указанные в табл. 4. Фенотипирование показано больным с низким уровнем ААТ; генотипирование следует проводить только при противоречиях между уровнем ААТ и фенотипом (табл. 5.).

До проведения популяционных генетических исследований следует взвесить все преимущества

Таблица 4  
Кандидаты на измерение уровня ААТ

1. Больные с ХОБЛ
2. Взрослые с бронхоэктазами
3. Больные с частично обратимой астмой взрослых
4. Кровные родственники с выявленным дефицитом ААТ
5. Одышка и хронический кашель у многих членов одной семьи
6. Заболевания печени с невыясненной причиной
7. Снижение пика  $\alpha_1$ -белка на протеинограмме

**Таблица 5**  
**Кандидаты на определение фенотипа и генотипа**

Фенотип
1. Лица с концентрацией ААТ ниже нормы
2. Кровные родственники лиц с дефицитом ААТ
3. Супруги лиц, имеющих одну или две аллели Z, до рождения ребенка
Генотип
1. Несовпадение низкого уровня ААТ теоретически нормальному фенотипу

и потенциальные недостатки. Преимущества включают раннюю диагностику, возможность профилактических мероприятий, генетическое консультирование и специфическое лечение. Потенциальные недостатки подразделяются на психологические, социальные и профессиональные. Кроме того, данные исследования отличаются высокой стоимостью и научным характером.

У здоровых лиц определение сывороточного уровня ААТ проводят в следующих ситуациях.

- Исследование предрасположенности.** Предрасположенными считаются лица без специфических симптомов, которые, тем не менее, имеют высокий риск этой генетической аномалии, — главным образом кровные родственники пациентов с диагностированным дефицитом ААТ. Дети гетерозиготных родителей, каждый из которых имеет одну аллель Z, с вероятностью 25 % могут получить гомозиготный фенотип PiZZ. Дети от одного гомозиготного (ZZ) и одного гетерозиготного родителя могут иметь либо фенотип PiZZ, либо одну аллель Z. При появлении у таких пациентов признаков поражения печени или эмфиземы диагноз должен быть установлен незамедлительно. Более того, все кровные родственники гомозиготных (ZZ) или гетерозиготных (MZ или SZ) лиц либо носителей редких дефектных аллелей также должны пройти тестирование [47].
- Общий популяционный скрининг.** Популяционные скрининговые исследования следует проводить для определения распространенности дефицита ААТ в различных популяциях. Скрининг среди новорожденных или в популяции в целом следует предпринимать только для получения эпидемиологических данных в специфической популяции или географической области при наличии следующих условий: подозревается высокая распространенность заболевания или его гиподиагностика либо имеется значительная распространенность курения.

Скрининговое тестирование должно выполняться только в рамках регистров или научных обществ. Исследование необходимо планировать под наблюдением экспертов, и всех участников следует проинформировать как до начала исследования, так и после получения результатов [1, 48].

После определения концентрации ААТ лицам с уровнем ААТ ниже установленной нормы следует провести фенотипирование.

Лицам с дефицитом ААТ и конкордантным фенотипом, выявленными в ходе семейного исследова-

ния или популяционного скрининга, следует выполнить рентгенограмму легких, исследование легочной функции и функции печени. Кровные родственники лиц с дефицитом ААТ также должны обследоваться. Все диагностированные случаи необходимо занести в национальный регистр.

Всегда следует помнить, что существует важная разница — как в клиническом течении, так и в прогнозе — между случаями с клиническими проявлениями (установление диагноза в результате клинического подозрения) и бессимптомными случаями (пациенты, выявленные в результате семейных исследований или общего популяционного скрининга). У последних долговременный прогноз, как правило, более благоприятный, особенно при проведении профилактических мероприятий [49].

### Лабораторное тестирование

Лабораторный диагноз дефицита ААТ основан на количественном измерении уровня ААТ в сыворотке и идентификации фенотипа ААТ. Молекулярный анализ гена ААТ или генотипа является золотым стандартом в выявлении редких аллельных вариантов. Концентрация ААТ измеряется в цельной крови с использованием в качестве антикоагулянта этилендиаминтетрауксусной кислоты.

### Измерение сывороточной концентрации ААТ

Для определения уровня ААТ в сыворотке крови наиболее часто используют метод кинетической иммунной нефелометрии. Он основан на образовании нерастворимых иммунных комплексов в результате соединения белка с антителами к ААТ. Когда в ходе исследования мощный световой луч проходит через образец, он рассеивается частицами преципитата. Интенсивность рассеянного света пропорциональна количеству антигена в сыворотке образца. По возможности сыворотка должна быть свежей или замороженной при температуре  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Следует избегать ее повторного замораживания и размораживания (табл. 6).

Для правильной интерпретации результатов каждая лаборатория должна определить нормальный уровень ААТ в сыворотке здорового населения. Должны быть определены величины концентрации ААТ в сыворотке

**Таблица 6**  
**Стандарты получения образцов для фенотипирования и измерения ААТ**

5 мл крови без антикоагулянта центрифугировать и получить сыворотку
Разделить сыворотку на аликвоты 500 мкл (пластиковые пробирки)
Анализ должен по возможности выполняться со свежей сывороткой. Если образцы анализируются не сразу, они могут храниться максимум в течение 1 недели при температуре $4\text{--}8\text{ }^{\circ}\text{C}$ или замораживаться при температуре $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$
Избегайте повторного размораживания и замораживания
Образцы, направляемые в центральную лабораторию Регистра, должны замораживаться в герметичных пластиковых пробирках

Примечание: на результат влияют условия хранения образцов, в частности на идентификацию  $\alpha_1$ -антитрипсина PiZ, который может разрушаться.

находятся в пределах от 103 до 200 мг/дл [50]. Концентрация ААТ у детей ниже, чем у взрослых. Результаты количественного определения также могут выражаться в микромолях; для перевода в мкмоль концентрация в мг/дл умножается на 0,1923.

Измерение уровня ААТ в сыворотке является ключевым методом в диагностике наследственного дефицита ААТ. Величины ниже 35 % от нормы указывают на вероятный гомозиготный фенотип PiZZ.

При интерпретации результатов отдельных количественных исследований важно помнить, что ААТ является острофазовым белком, и инфекционный или воспалительный процесс может искажать результаты и создавать нормальную или высокую концентрацию у больных с умеренным дефицитом ААТ. Высокие концентрации ААТ также отмечаются во время беременности и после употребления пероральных контрацептивов. Таким образом, диагноз дефицита ААТ должен основываться как на измерении концентрации ААТ, так и на идентификации фенотипа пациента.

### Определение фенотипов ААТ

Высокая степень полиморфизма гена ААТ объясняет большое количество вариантов белка, или фенотипов, ААТ. Эти варианты в основном обусловлены мутациями одного основания в цепи ДНК, которые выражаются в замещении одной аминокислоты на другую и в изменении структуры белка.

Для идентификации белкового варианта наиболее широко применяется метод изоэлектрической фокусировки. Он использует электрофорез для разделения белков по их изоэлектрическим точкам в акриламидном / бисакриламидном геле при рН от 4,2 до 4,5. Если возможно, анализируют свежие или замороженные при  $-20^{\circ}\text{C}$  образцы сыворотки; следует избегать повторного размораживания и замораживания. Чрезвычайно важны условия хранения, поскольку они могут влиять на результат, особенно при идентификации PiZ фенотипа ААТ, который является весьма лабильным и легко разрушаемым антигеном.

Определение фенотипа требуется для подтверждения диагноза дефицита ААТ и показано больным, у которых концентрация ААТ в сыворотке ниже нормы или близка к ее нижней границе. Лица с низкими, но нормальными концентрациями ААТ могут иметь фенотипы MS, SS или MZ. Как упоминалось выше, следует установить должные величины ААТ, соответствующие каждому фенотипу. Очень важно определить, какие фенотипы преобладают в той географической области, где проводится тестирование. В табл. 1 показана зависимость концентрации ААТ и фенотипа. Максимальная концентрация ААТ – в сыворотке у лиц с фенотипами PiMM или PiMS, и отсутствует перекрест между уровнем ААТ при фенотипах PiMM, PiMS и PiSS (только слабый дефицит) и при фенотипах PiSZ и PiZZ. Единственный перекрест существует между концентрацией ААТ при фенотипах PiSZ и PiZZ, сопровождающихся дефицитом ААТ.

К 1 мл крови добавить этилендиаминтетрауксусную кислоту в качестве антикоагулянта

Не центрифугировать

Разделить сыворотку на аликвоты 500 мкл (пластиковые пробирки)

Образцы могут храниться при температуре  $4-8^{\circ}\text{C}$ . Если исследование проводится не сразу, образцы должны храниться при температуре  $4-8^{\circ}\text{C}$  или замораживаться при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$

Образцы, направляемые в центральную лабораторию Регистра, должны замораживаться в герметичных пластиковых пробирках

### Определение генотипа ААТ

Молекулярный анализ гена ААТ является золотым стандартом для идентификации редких аллельных вариантов, связанных с наследственным дефицитом ААТ, и для описания новых вариантов [51–53]. Это наиболее предпочтительный способ определения нулевых вариантов. Генотипирование также применяется при несоответствии между уровнем ААТ у пациента и его фенотипом, например у человека с дефицитом ААТ при нормальном фенотипе PiMM. Это может быть связано с присутствием варианта белка ААТ с изоэлектрической точкой, аналогичной таковой для варианта PiMM, что не позволяет идентифицировать его при фенотипировании.

Генотипирование выполняется в образцах цельной крови с добавлением этилендиаминтетрауксусной кислоты в качестве антикоагулянта. Образцы могут храниться при температуре  $4^{\circ}\text{C}$  в течение 48 ч после взятия либо замораживаться при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$ , если невозможно провести анализ сразу (табл. 7). Чаще всего применяется метод, заключающийся в амплификации ДНК, выделенной из мононуклеаров методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), и в последующем циклическом секвенировании продуктов ПЦР. Идентификация требует полного анализа последовательности ДНК в 4 экзонах и соответствующих интронах гена ААТ [54].

### Другие исследования

#### Определение способности ААТ ингибировать нейтрофильную эластазу

Ингибиторная активность в отношении эластазы коррелирует с концентрацией ААТ: более высокий уровень ААТ в крови соответствует более выраженному ингибирующему эффекту. Но антиэластазная активность может быть низкой у некоторых больных с нормальным или повышенным уровнем ААТ, поскольку не весь белок одинаково активен. Такие случаи связаны с окислением, разрушением ААТ или с низкой способностью ААТ связываться с нейтрофилами.

Определение антиэластазной активности показано в первую очередь при обследовании больных с ХОБЛ с явно нормальным уровнем ААТ и подозрением на дефицит ААТ. В этих случаях цель исследования, с точки зрения разрешения несоответствия между полученной концентрацией ААТ и клинической картиной, – установить, пропорционально ли повышение



концентрации ААТ при обострении ХОБЛ антиэластазной активности, и оценить в целом влияние дефицита ААТ на тяжесть легочной патологии.

Способность ингибировать эластазу анализируется при инкубации образцов сыворотки с избытком эластазы и количественном измерении остаточной эластазы; чем ниже остаточная концентрация эластазы, тем выше антиэластазная активность.

### Оценка печеночной функции

Функция печени оценивается у больных с дефицитом ААТ по уровню аланинаминотрансферазы (АлТ), аспаратаминотрансферазы (АсТ) и альбумина, а также в коагуляционном тесте.

### Диагностика дефицита ААТ по сывороточной протеинограмме

Диагностика дефицита ААТ по снижению или отсутствию  $\alpha_1$ -глобулина в сывороточной протеинограмме больше не используется. Этот метод, который был недостаточно специфичным и чувствительным, всегда требовал подтверждения результатов с помощью количественного и качественного анализа концентрации ААТ [55].

### Скрининг дефицита ААТ с использованием высушенного на бумаге образца крови

Образцы крови, высушенные на бумаге, особенно ценны при диагностике и скрининге генетических заболеваний. Процедура получения такого образца минимально инвазивна, образцы легко хранятся и транспортируются.

Анализ проводится в капиллярной крови, полученной при пункции подушечки дистальной фаланги пальца. Капли крови помещают на диск фильтровальной бумаги и оставляют высохнуть при комнатной температуре, а затем пересылают в центральную лабораторию (табл. 8) [56]. По установленному протоколу концентрация ААТ обычно измеряется методом кинетической нефелометрии [57], а наиболее частые дефицитные генотипы S и Z – методом ПЦР в реальном времени [54]. Следует помнить, что анализ высушенной крови является скрининговым методом и что во всех случаях выявления дефицита ААТ следует повторно оценить концентрацию ААТ в сыворотке и провести фенотипирование [48].

Таблица 8

#### Стандарты получения образцов высушенной крови

Вымыть и высушить руку пациента. Обработать дистальную фалангу пальца пациента стерильным тампоном, пропитанным спиртом, и дать высохнуть в течение 15 с, а затем произвести прокол мягких тканей подушечки пальца

После появления крови дать капле стечь на каждый из 3 дисков, напечатанных на фильтровальной бумаге, чтобы кровь хорошо пропитала бумагу (округлое пятно крови должно быть хорошо видно на обратной стороне). Очень важно тщательно высушить образцы при комнатной температуре, а затем поместить бумагу в непромокаемый конверт и отправить как можно быстрее в центральную лабораторию по почте

Выполнение этих рекомендаций позволит сохранить образцы крови в оптимальном состоянии как для определения количества ААТ, так и для генотипирования

### Испанский и Международный регистры дефицита ААТ

Важность регистрации больных с дефицитом ААТ обусловлена низкой распространенностью этого заболевания и необходимостью сбора информации о больших группах пациентов. Датский регистр, созданный в 1978 г., к 1994 г. насчитывал свыше 500 человек. В Швеции, стране, первой начавшей изучать это заболевание, регистр был создан в 1991 г., а к декабрю 1994 г. в нем состояло 665 пациентов. Интерес к регистрам возрос с появлением заместительной терапии, поскольку вначале считалось, что невозможно провести клинические исследования долговременной эффективности такого лечения. В связи с этим регистры стали создаваться как альтернатива таким исследованиям, чтобы дать возможность сравнивать большие когорты больных, получавших либо не получавших заместительную терапию. Основными регистрами, разработанными с этой целью, были Германский национальный регистр (1989 г.), содержащий к 1995 г. данные о 443 больных в 23 учреждениях здравоохранения, и регистр Института сердца, легких и крови (NHLBI), созданный в 1988 г. и насчитывавший к октябрю 1992 г. 1 129 больных из 37 учреждений здравоохранения в США и Канаде [25].

Испанский регистр основан в 1993 г. [58], и, учитывая небольшое число больных, его первоначальными целями были: а) сбор данных о характеристиках и частоте дефицита ААТ в Испании; б) разработка и адаптация в Испании клинических рекомендаций по лечению и наблюдению больных с дефицитом ААТ; в) информированность врачей, занятых в лечении таких больных в Испании; г) совершенствование знаний об этой не очень редкой болезни, снижение уровня гиподиагностики и поздней диагностики; д) техническая поддержка в выявлении фенотипа Pi и при показаниях – генотипа лиц с подозрением на дефицит ААТ.

Международный регистр дефицита ААТ (*the International Registry for AAT Deficiency – AIR*) создан в 1997 г. как европейская инициатива под эгидой ERS. Помимо европейских стран, таких как Великобритания, Швеция, Дания, Нидерланды, Испания, Италия, Швейцария и Германия, он охватывает Новую Зеландию, Австралию, Южную Африку, Аргентину, Бразилию и Канаду [59]. В будущем он может стать базой для более мощных программ с целью углубленного изучения патогенеза дефицита ААТ и, возможно, для клинических исследований по эффективности заместительной терапии. Очевидно, что такие инициативы, как национальные и международные регистры, представляют собой единственный способ объединения достаточного количества больных и расширения знаний о данной патологии [60].

Больные с дефицитом ААТ (фенотипы PiZZ, редкие дефицитные аллели и PiSZ) могут быть внесены в этот регистр через сайт SEPAR ([www.separ.es/air](http://www.separ.es/air)). Испанский регистр больных с дефицитом ААТ находится в ведении Ассамблеи по дыхательной недостаточности и нарушениям сна и доступен на веб-стра-

нице Ассамблеи (*Áreas de Trabajo, Sueño – ventilación mecánica – CRC*). Здесь содержится общая информация об Испанском регистре и его координаторах, людях, ответственных за каждую автономную область Испании, а также контакты с центральной лабораторией регистра и публикации. Страница также включает ссылки на другие медицинские веб-страницы и ассоциацию больных. Для доступа в базу данных пользователи должны зарегистрироваться, и в течение нескольких дней посетитель получит пароль и ключ для персонального доступа в регистр (табл. 9).

Обследование больных должно проводиться регулярно (табл. 10). Каждые 6 месяцев врач должен входить в базу данных и обновлять информацию о зарегистрированных больных, заполняя электронную форму наблюдения за пациентом.

## Заместительная терапия

### Фундаментальные аспекты биохимической эффективности заместительной терапии

Лечение больных с эмфиземой на фоне дефицита ААТ должно включать те же фармакологические и нефармакологические средства, что и при ведении больных с ХОБЛ, полноценных по ААТ [61, 62]. Очищенный препарат ААТ, полученный из донорской плазмы, в форме для внутривенного введения доступен в клинической практике с 1987 г. Было показано, что ферментная активность препарата сохраняется как в плазме, так и в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ). Более того, поскольку существует прямая корреляция между концентрацией ААТ в плазме и его активностью в легких, лечение можно мониторировать по измерению минимальной концентрации в плазме в стабильном состоянии ( $C_{\min}$ ), так называемой базовой концентрации.  $C_{\min}$  получают после достижения стабильного состояния и перед очередным введением препарата [63]. На основании результатов эпидемиологических исследований сделано заключение, что  $C_{\min}$  0,8 г/л, опреде-

ляемая при лучевой иммунодиффузии, или 0,5 г/л, определяемая при нефелометрии, является уровнем, обеспечивающим адекватную защиту легких, сравнимую с таковой у здоровых некурящих лиц [1]. Поскольку период полужизни внутривенного ААТ составляет 4–5 дней, первоначально препарат вводили еженедельно [63]. Режим дозирования, рекомендованный производителем и указанный в аннотации, по-прежнему составляет 60 мг/кг в неделю. Однако, учитывая явное неудобство еженедельных вливаний в течение всей жизни пациента, препарат пытаются назначать через 14, 21 либо 28 дней. В табл. 11 показаны биохимические результаты, полученные при разных режимах введения.

### Клиническая эффективность

Только в 1 рандомизированном, двойном слепом клиническом исследовании сравнивали лечение человеческим ААТ и плацебо. Режим дозирования составлял 250 мг/кг / 28 дней. В этом исследовании с участием 58 больных, которые получали лечение в течение 3 лет, не выявлено значительной динамики легочной функции, но у пациентов, получавших ААТ, ежегодные потери плотности легочной ткани, измеренные при КТ, составили 1,50 г/л по сравнению с 2,57 г/л у пациентов в группе плацебо ( $p = 0,07$ ) [64].

Все остальные сведения об эффективности заместительной терапии относятся к сравнительным когортным исследованиям. В них достигнуто значительное замедление падения ОФВ<sub>1</sub> у больных с ОФВ<sub>1</sub> 30–60 %<sub>долж.</sub> [65, 66]. Более того, данные NHLBI по 1 048 больным, наблюдаемым от 3,5 до 7 лет, свидетельствуют о снижении смертности на 36 % среди тех, кто получал заместительную терапию постоянно или периодически, по сравнению с пациентами, не получавшими такого лечения ( $p = 0,02$ ) [25].

Интересным эффектом заместительной терапии является ее вероятное протективное действие против бронхиальной инфекции, что весьма важно, учитывая высокую распространенность бронхоэктазов среди этих больных [67]. По результатам одного обсервационного исследования, у пациентов, получавших заместительную терапию, реже развиваются обострения [68]. Такой эффект можно объяснить восстановлением баланса между протеазами и антипротеазами и снижением воспаления в дыхательных путях [69].

Таблица 9

Пациенты, которые должны быть внесены в регистр

ZZ
SZ
Редкие дефицитные аллели

Таблица 10

Ведение больных, получающих заместительную терапию  $\beta_1$ -антитрипсином

Исследование	Время проведения
Спирометрия + бронходилатационный тест	Каждые 3 месяца
Измерение статических легочных объемов	Ежегодно
Легочная диффузия по СО	Ежегодно
Анализ газов артериальной крови и нагрузочное тестирование	В зависимости от клинической картины и результатов других исследований
Печеночная функция	Ежегодно
Рентгенограмма легких	Каждые 6 месяцев или при появлении новых симптомов
Компьютерная томография грудной клетки высокого разрешения	Как часть первичной диагностики, а затем только по клиническим показаниям
Серологическое определение вирусов гепатита В и С и ВИЧ	Если отсутствуют данные о заражении вирусом, рутинное использование этих тестов не рекомендуется

Таблица 11

## Биохимическая эффективность ААТ при различных режимах внутривенного введения

Автор	Число больных	Сывороточный ААТ, М (SD), мг/дл*	Методы	Дозирование	Результаты
M.D. Wewers et al. [63]	21	30 (1)	ЛИД	60 мг/кг / 7 дней	$C_{\min}$ = 126 мг/дл (SD = 1) при повышении антиэластазной активности в сыворотке и БАЛ
M. Schwaiblmair et al. [77]	20	43 (4)	ЛИД	60 мг/кг / 7 дней	$C_{\min}$ > 100 мг/дл в течение 36 месяцев > 3 000 доз
E.W. Schmidt et al. [78]	20	18 (3,2)	ЛИД	60 мг/кг / 7 дней	Через 6 месяцев для всех больных $C_{\min}$ > 80 мг/дл
M. Wencker et al. [66]	443	33 (22)	НФ	60 мг/кг / 7 дней, > 58 000 вливаний	$C_{\min}$ всегда > 80 мг/дл, средняя – 95 мг/дл
A.F. Barker et al. [79]	21	67 (15)	НФ	120 мг/кг/14 дней	После 9 доз $C_{\min}$ > 80 мг/дл до 8-го дня и > 70 мг/дл до 10-го дня у всех больных. $C_{\min}$ > 70 мг/дл на 14-й день только в 1 случае
M. Miravittles et al. [41]	6	25 (4)	НФ	240 мг/кг / 28 дней, > 250 вливаний	В 3 случаях $C_{\min}$ – 45-46 мг/дл. У 3 других больных $C_{\min}$ – 35-36 мг/дл
R.C. Hubbard et al. [70]	9	35 (10)	ЛИД	250 мг/кг / 28 дней	После 1 введения $C_{\min}$ > 80 мг/дл в течение 21 дня. Через 12 мес $C_{\min}$ > 80 мг/дл в течение 25 дней. Средняя (SD) $C_{\min}$ через 28 дней – 67 (10) мг/дл
A. Dirksen et al. [64]	26	32 (8)	НФ	250 мг/кг / 28 дней	$C_{\min}$ > 80 мг/дл 23-24 дня
C. de la Roza et al. [74]	7 (ПК)	24 (1)	НФ	Различные режимы	$C_{\min}$ > 50 мг/дл при дозах 50 и 60 мг/кг / 7 дней и 120 мг/кг / 14 дней. Доза 250 мг/кг / 28 дней создавала $C_{\min}$ > 50 мг/дл только в течение 22 дней. Доза 180 мг/кг / 21 день может поддерживать $C_{\min}$ > 50 мг/дл в течение 85 % времени
R. Vidal et al. [75]	7 (ПК)	36 (3)	НФ	Различные режимы	Режим 60 мг/кг / неделя и 120 мг/кг / 14 дней создает $C_{\min}$ > 50 мг/дл у 100 % больных. Доза 180 мг/кг / 21 день создает $C_{\min}$ > 50 мг/дл у 76 % больных

Примечание: М – среднее; SD – стандартное отклонение; БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж;  $C_{\min}$  – минимальная концентрация в сыворотке крови в состоянии покоя; ЛИД – лучевая иммунодиффузия; НФ – нефелометрия; ПК – фармакокинетическая модель внутривенного ААТ. \* – все представленные концентрации являются базовыми, измеренными перед введением очередной дозы. Протективной пороговой концентрацией является 80 г/л при лучевой иммунодиффузии и 50 г/л при нефелометрии [1].

У больных с тяжелым течением заболевания (ОФВ<sub>1</sub> < 30 %) эффективность заместительной терапии проследить трудно, поскольку длительность заместительной терапии у них невелика из-за частых летальных исходов либо проведения трансплантации легких. Также нельзя оценить эффективность лечения у пациентов с легким течением болезни (ОФВ<sub>1</sub> > 60 %) из-за сложности в определении показаний.

Несколько больных, получавших заместительную терапию на ранних стадиях заболевания, имели серьезные клинические проявления либо прогрессирующее снижение легочной функции, в то время как пациенты контрольной группы, не получавшие заместительную терапию, как правило, характеризовались бессимптомным течением болезни и стабильной легочной функцией и, таким образом, не имели показаний к назначению ААТ [25, 66].

Результаты основных исследований, оценивавших эффективность заместительной терапии, представлены в табл. 12.

### Безопасность

Доказано, что внутривенное введение человеческого ААТ в качестве постоянной терапии эмфиземы, вызванной дефицитом ААТ, очень безопасно. Такое лечение впервые было назначено в 1987 г., при этом не наблюдалось острых нежелательных реакций [63]. Следует заметить, что при регулярном ежемесячном введении высоких доз ААТ в течение длительного времени побочные эффекты, связанные с белковой перегрузкой, также отсутствовали [41, 64, 70]. В самой

крупной базе данных (регистр NHLBI) частота побочных эффектов составляет 0,02 на одного пациента в месяц, но только 9 % из них расценены как серьезные и только 1,7 % потребовали неотложных мер или госпитализации. До 85 % больных не испытывали побочных эффектов лечения. Наиболее часто наблюдались головная боль (47 %), головокружение (17 %), тошнота (9 %) и одышка (9 %). Не выявлены случаи передачи вируса иммунодефицита человека, прионных заболеваний, вирусов гепатитов А, В, С и дельта. При еженедельных введениях частота побочных эффектов и серьезных побочных эффектов выше [71].

### Препараты для внутривенного введения

В Испании в настоящее время имеются два препарата ААТ для внутривенного введения, полученные из человеческой плазмы:

- проластин (*QF Bayer, S.A.*), который поставляется во флаконах 50 мл в форме порошка для приготовления раствора. После разведения каждый флакон содержит не менее 20 мг/мл, или суммарно 1 000 мг ААТ;
- трипсон (*Instituto Grifols, S.A.*), который поставляется во флаконах 25 и 50 мл в форме порошка для приготовления раствора. После разведения каждый флакон содержит не менее 20 мг/мл, или суммарно 500 либо 1 000 мг ААТ соответственно.

В единственном проведенном исследовании сывороточная  $C_{\min}$  трипсона была эквивалентна уровням, полученным для проластина. Антиэластазная активность ААТ в БАЛ также была одинакова для обоих препаратов [72].

Таблица 12  
Эффективность заместительной терапии ААТ  
(по J.K.Stoller [81])

Автор	Доза	Дизайн исследования	Показатель результата	Результаты
M.Wencker et al. [66]	60 мг/кг / 7 дней	Обсервационное когортное без контрольной группы	Снижение ОФВ <sub>1</sub>	У больных с ОФВ <sub>1</sub> < 30 % – снижение на 35,6 мл в год, при ОФВ <sub>1</sub> = 30–65 % снижение на 64 мл в год
N.Seersholm et al. [65]	60 мг/кг / 7 дней	Обсервационное когортное с контрольной группой	Снижение ОФВ <sub>1</sub>	У больных с ОФВ <sub>1</sub> = 31–65% – лечение замедляло падение ОФВ <sub>1</sub> на 21 мл в год
M.Schwaiblmair et al. [77]	60 мг/кг / 7 дней	Обсервационное когортное без контрольной группы	Снижение ОФВ <sub>1</sub>	Снижение ОФВ <sub>1</sub> на 35,6 мл в год в течение 36 месяцев ниже, чем в историческом контроле
Регистр NHLBI [25]	33 % – еженедельно, 43 % – каждые 14 дней, 24 % – ежемесячно	Обсервационное когортное с группой, получавшей лечение, и нелеченной контрольной группой	Снижение ОФВ <sub>1</sub>	У больных с ОФВ <sub>1</sub> = 35–49 % лечение замедляло падение ОФВ <sub>1</sub> на 27 мл в год, относительный риск смерти на фоне лечения – 0,64
A.Dirksen et al. [64]	250 мг/кг / 28 дней	Двойное слепое рандомизированное контролируемое	Снижение ОФВ <sub>1</sub> и выживаемость	Потеря легочной ткани на 2,6 г/л/год в группе плацебо и 1,5 г/л/год в группе лечения (p = 0,07)
D.J.Gottlieb et al. [80]	60 мг/кг / 7 дней	Описательное	Десмозин мочи	Лечение не снизило экскрецию десмозина с мочой
J.Lieberman [68]	55 % еженедельно, 37 % каждые 2 недели, 8 % ежемесячно	Обсервационное (через интернет)	Частота бронхиальных инфекций	Число бронхиальных инфекций снизилось с 3–5 в год до лечения до 0-1 в год после лечения
M.Wencker et al. [66]	60 мг/кг / 7 дней	Обсервационное (до и после лечения)	Снижение ОФВ <sub>1</sub>	Снижение ОФВ <sub>1</sub> уменьшилось с 49,2 мл в год до лечения до 34,2 мл в год после лечения
R.A.Stockley et al. [69]	60 мг/кг / 7 дней	Описательное	Воспалительные маркеры в мокроте	После лечения LT B4 достоверно снизился, IL-8 также снизился, но недостоверно

Примечание: LT B4 – лейкотриен B4; IL-8 – интерлейкин-8.

Лечение проводят в дневных стационарах. Препарат для введения готовится фармацевтической службой стационара после прибытия пациента и должен вводиться как можно быстрее, поскольку период активности после разведения составляет от 3 до 4 ч. Скорость непрерывного введения препарата – не более 0,08 мл/кг/мин.

### Критерии лечения

Заместительная терапия показана только больным с эмфиземой, вызванной дефицитом ААТ. Она не влияет на патологию печени той же этиологии. Эффективность такой терапии при ведении больных с другими, менее распространенными проявлениями дефицита ААТ, такими как панникулит, не доказана.

Заместительная терапия должна назначаться только пациентам с тяжелым дефицитом ААТ – фенотипом PiZZ либо с редкими дефицитными вари-

антами – и с функционально подтвержденной эмфиземой легких [32]. В бессимптомных случаях (которые выявлены при семейном скрининге, а не в результате появления респираторных симптомов заболевания) показанием к лечению является прогрессирующее снижение легочной функции (как минимум в течение 1 года).

Заместительная терапия не показана при гетерозиготных фенотипах PiMZ или PiSZ. Учитывая, что препараты крови могут содержать следы IgA и что больные с дефицитом IgA могут иметь циркулирующие антитела к IgA, следует исключить дефицит IgA у больного до начала заместительной терапии. Критерии терапии приведены в табл. 13.

В настоящее время в повседневной практике не рекомендуется вакцинация против гепатитов А и В перед началом лечения (табл. 14) [1].

### Рекомендуемые режимы дозирования

Не существует единого режима дозирования ААТ при заместительной терапии. В аннотациях к препаратам – при отсутствии других медицинских ситуаций – рекомендуемая доза составляет 60 мг/кг в неделю, так как это наиболее хорошо изученный

Таблица 13  
Критерии начала заместительной терапии

1. Возраст старше 18 лет
2. Дефицит ААТ подтвержден сывороточной концентрацией ААТ < 35 % от нормы
3. Дефектный фенотип PiZZ или редкие дефектные варианты
4. Отказ от курения как минимум в последние 6 месяцев
5. Легочная эмфизема с клиническими проявлениями, ОФВ <sub>1</sub> / ФЖЕЛ – < 70 % и ОФВ <sub>1</sub> – < 80 %
6. В бессимптомных случаях – прогрессирующее снижение легочной функции в течение как минимум 1 года у больного с ОФВ <sub>1</sub> 70–80 %
7. Исключение дефицита IgA
8. Пациенты должны быть согласны проходить регулярное лечение в дневном стационаре

Таблица 14  
Исследования, необходимые до начала заместительной терапии

Иммуноглобулины
Легочная функция
Компьютерная томография легких высокого разрешения
Полный анализ функции печени

режим дозирования. Однако в нескольких исследованиях продемонстрирована безопасность и эффективность других режимов. В целом 67 % больных в США, занесенных в регистр NHLBI, получали лечение не еженедельно, а с другими интервалами времени. В свете этой информации, с учетом проблем, связанных с еженедельным режимом дозирования в течение всей жизни больного, доказательств того, что ежемесячное дозирование создает очень низкую  $C_{\min}$  [41, 64, 70], обычной рекомендацией в Испании является дозировка 180 мг/кг 1 раз в 21 день [32, 41]. Этот режим используется в большинстве испанских стационаров более 10 последних лет [73].

Современные фармакокинетические исследования представили данные о превращениях ААТ, введенного через разные интервалы времени, что позволило расширить спектр режимов дозирования [74, 75]. Новые режимы приведены в табл. 15.

Назначение 50 мг/кг 1 раз в 7 дней и 120 мг/кг 1 раз в 14 дней создают  $C_{\min}$  выше протективного порогового уровня более чем у 90 % больных. Назначение 180 мг/кг 1 раз в 21 день создает протективную  $C_{\min}$  примерно в течение 85 % времени между введениями. При отсутствии окончательных исследований по взаимосвязи между клинической эффективностью и фармакокинетическими параметрами режим дозирования подбирается индивидуально у каждого больного как компромисс между биохимической эффективностью, приемлемостью для пациента и возможностями стационара.

Не рекомендуется измерять  $C_{\min}$  в повседневной практике, т. к. интерпретация результатов сложна, а последующая корректировка режима дозирования потребует индивидуальных фармакокинетических исследований. При необходимости корректировки дозы следует проводить требуемые анализы в учреждении с опытом фармакокинетических исследований.

### Другие виды лечения

Рекомендации по ведению больных с эмфиземой, вызванной дефицитом ААТ, аналогичны таковым для больных с ХОБЛ и нормальным уровнем ААТ. Эти больные должны получить повседневную терапию ингаляционными бронходилататорами и при показаниях — ингаляционными кортикостероидами. Рекомендуется ежегодная вакцинация против гриппа и пневмококковая вакцинация, т. к. было показано, что у этих больных формируется хороший специфический иммунный ответ [67].

Обострения у пациентов, дефицитных по ААТ, характеризуются избыточной эластазной активностью,

гораздо более выраженной, чем у больных ХОБЛ, полноценных по ААТ [45]. По этой причине обострения должны лечиться активно и как можно раньше путем увеличения доз бронходилататоров, назначения коротких курсов пероральных стероидов, а при изменении свойств мокроты — антибиотиков.

Кислородотерапия применяется при появлении традиционных для этого вида лечения показаний. При ухудшении функционального статуса рекомендуется легочная реабилитация.

В отдельных случаях при тяжелом течении заболевания следует рассмотреть вопрос о трансплантации легких. Результаты хирургического уменьшения объема легких у больных с дефицитом ААТ пока не являются окончательными, и такие пациенты не считаются идеальными кандидатами для подобного лечения, учитывая морфологические характеристики их легочной патологии [76].

Общим правилом являются ежеквартальные посещения лечащего врача с проведением обычной спирометрии. Исследование статических легочных объемов и диффузионной способности легких рекомендуется проводить 1 раз в год. Исследование газового состава артериальной крови и КТ легких выполняются по клиническим показаниям (табл. 10).

### Литература

1. American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am. J. Respir. Clin. Care Med.* 2003; 168: 818–900.
2. *Laurell C.B., Eriksson S.* The electrophoretic alpha-1-globulin pattern of serum in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Scand. J. Clin. Invest.* 1963; 15: 132–140.
3. *Brantly M.* Alpha-1-antitrypsin: not just an antiprotease. Extending the half-life of a natural antiinflammatory molecule by conjugation with polyethylene glycol. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2002; 27: 652–654.
4. *Blanco I.E., de Serres F.J., Fernández-Bustillo E. et al.* Alpha-1-antitrypsin and fibromyalgia: new data in favour of the inflammatory hypothesis of fibromyalgia. *Medical Hypotheses.* 2005; 64:7 59–769.
5. *Sveger T.* Liver disease in  $\alpha_1$ -antitrypsin deficiency detected by screening of 200,000 infants. *N. Engl. J. Med.* 1976; 294: 1316–1321.
6. *Stockley R.A.*  $\alpha_1$ -antitrypsin: more than just deficiency. *Thorax* 2004; 59: 363–364.
7. *Miravittles M., Vila S., Torrella M. et al.* Influence of deficient alpha-1-antitrypsin phenotypes on clinical characteristics and severity of asthma in adults. *Respir. Med.* 2002; 96: 186–192.
8. *Cox D., Levison H.* Emphysema of early onset associated with a complete deficiency of alpha-1-antitrypsin (null homozygotes). *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988; 137: 371–375.
9. *DeMeo D.L., Silverman E.K.*  $\alpha_1$ -antitrypsin deficiency 2: genetic aspects of  $\alpha_1$ -antitrypsin deficiency: phenotypes and genetic modifiers of emphysema risk. *Thorax* 2004; 59: 259–264.
10. *Blanco I., De Serres F.J., Fernández-Bustillo E. et al.* Déficit de alfa-1-antitripsina en España (variantes deficientes PiS y PiZ): prevalencia estimada y número de sujetos deficientes calculados para cada fenotipo. *Med. Clin. (Barc.)* 2004; 123: 761–765.
11. *Blanco I., de Serres F.J., Fernández-Bustillo E. et al.* Estimates of the prevalence of alpha-1-antitrypsin deficiency Pi\*S and

**Таблица 15**  
**Рекомендуемые режимы дозирования при заместительной терапии**

1. 120 мг/кг / 14 дней
2. 180 мг/кг / 21 день
3. 60 мг/кг / 7 дней*
4. 50 мг/кг / 7 дней

Примечание: \* - режим, рекомендованный производителем препарата в аннотации.

- Pi\*Z alleles and the numbers at risk in Europe countries. *Eur. Respir. J.* 2006 (in press).
12. Blanco I., Fernández E., Bustillo E.F. et al. Alpha-1-antitrypsin Pi phenotypes S and Z in Europe: an analysis of the published surveys. *Clin. Genet.* 2001; 60: 31–41.
  13. Silverman E.K., Pierce J.A., Province M.A. Variability of pulmonary function in alpha-1-antitrypsin deficiency: clinical correlates. *Ann. Intern. Med.* 1989; 111: 982–991.
  14. McElvaney N.G., Stoller J.K., Buist A.S. et al. Baseline characteristics of enrollees in the National Heart, Lung and Blood Institute Registry of alpha-1-antitrypsin deficiency. Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. *Chest* 1997; 111: 394–403.
  15. Eden E., Mitchell D., Mehlman B. et al. Atopy, asthma, and emphysema in patients with severe alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 68–74.
  16. Wu M.C., Eriksson S. Lung function, smoking and survival in severe alpha-1-antitrypsin deficiency, PiZZ. *J Clin Epidemiol.* 1988;41:1157–65.
  17. Sveger T., Piitulainen E., Arborelius M. Lung function in adolescents with alpha-1-antitrypsin deficiency. *Acta Paediatr.* 1994; 83: 1170–1173.
  18. Piitulainen E., Tornling G., Eriksson S. Effect of age and occupational exposure to airway irritants on lung function in nonsmoking individuals with alpha-1-antitrypsin deficiency (PiZZ). *Thorax* 1997; 52: 244–248.
  19. Piitulainen E., Tornling G., Eriksson S. Environmental correlates of impaired lung function in non-smokers with severe alpha-1-antitrypsin deficiency (PiZZ). *Thorax* 1998; 53: 939–943.
  20. Janus E.D., Phillips N.T., Carrell R.W. Smoking, lung function, and alpha-1-antitrypsin deficiency. *Lancet* 1985; 1: 152–154.
  21. Seersholm N., Kok-Jensen A., Dirksen A. Decline in FEV<sub>1</sub> among patients with severe hereditary alpha-1-antitrypsin deficiency type PiZ. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152: 1922–1925.
  22. Piitulainen E., Eriksson S. Decline in FEV<sub>1</sub> related to smoking status in individuals with severe alpha-1-antitrypsin deficiency (PiZZ). *Eur. Respir. J.* 1999; 13: 247–251.
  23. Brantly M.L., Paul L.D., Miller B.H. et al. Clinical features and history of the destructive lung disease associated with alpha-1-antitrypsin deficiency in adults with pulmonary symptoms. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988; 138: 327–336.
  24. Seersholm N., Kok-Jensen A. Clinical features and prognosis of life time non-smokers with severe alpha-1-antitrypsin deficiency. *Thorax* 1998; 53: 265–268.
  25. The Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. Survival and FEV<sub>1</sub> decline in individuals with severe deficiency of alpha-1-antitrypsin. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 49–59.
  26. Buist A.S., Burrows B., Eriksson S. et al. The natural history of air-flow obstruction in PiZ emphysema. Report of a NHLBI workshop. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1983; 127 (suppl.): 43–45.
  27. Seersholm N., Dirksen A., Kok-Jensen A. Airways obstruction and two-year survival in patients with severe alpha-1-antitrypsin deficiency. *Eur. Respir. J.* 1994; 7: 1985–1987.
  28. Novoradovsky A., Brantly M.L., Waclawiw M.A. et al. Endothelial nitric oxide synthase as a potential susceptibility gene in the pathogenesis of emphysema in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 1999; 20: 441–447.
  29. Rodríguez F., de la Roza C., Jardi R. et al. Glutathione S-transferase P1 and lung function in patients with alpha-1-antitrypsin deficiency and COPD. *Chest* 2005; 127: 1537–1543.
  30. Dawkins P.A., Dowson L.J., Guest P.J., Stockley R.A. Predictors of mortality in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Thorax* 2003; 58: 1020–1026.
  31. Seersholm N. Body mass index and mortality in patients with severe alpha-1-antitrypsin deficiency. *Respir. Med.* 1997; 91: 77–82.
  32. Miravittles M., Vidal R., Barros-Tizón J.C. et al. Estado actual del tratamiento sustitutivo en el enfisema congénito por déficit de alfa-1-antitripsina. Informe del Registro Nacional. *Arch. Bronconeumol.* 1999; 35: 446–454.
  33. Blanco I, Fernández E. Alpha-1-antitrypsin Pi phenotypes S and Z in Spain: an analysis of the published surveys. *Respir. Med.* 2001; 95: 109–114.
  34. Needham M., Stockley R.A. Alfa-1-antitrypsin deficiency: Clinical manifestations and natural history. *Thorax* 2004; 59: 441–445.
  35. 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: 270–279.
  36. Sandford A.J., Chagani T., Weir T.D. et al. Susceptibility genes for rapid decline of lung function in the lung health study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 469–473.
  37. Sandford A.J., Weir T.D., Pare P.D. Genetic risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 1380–1391.
  38. Dahl M., Hersh C.P., Ly N.P. et al. The protease inhibitor PiS allele and COPD: a meta-analysis. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 67–76.
  39. Turino G.M., Barker A.F., Brantly M.L. et al. Clinical features of individuals with PiSZ phenotype of alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 1718–1725.
  40. Álvarez-Granda L., Cabero-Pérez M.J., Bustamante-Ruiz A. et al. PiSZ phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1997; 52: 659–661.
  41. Miravittles M., Vidal R., Torrella M. et al. Evaluación del tratamiento sustitutivo del enfisema por déficit de alfa-1-antitripsina. *Arch. Bronconeumol.* 1994; 30: 479–484.
  42. Stoller J.K. Clinical features and natural history of severe alpha-1-antitrypsin deficiency. Roger S. Mitchell Lecture. *Chest* 1997; 111 (suppl. 6): 123S–128S.
  43. Miravittles M. Enfisema por déficit de alfa-1-antitripsina: ¿es realmente una enfermedad infrecuente? *Med. Clin. (Barc.)* 2004; 123: 778–779.
  44. Dawson L.J., Guest P.J., Stockley R.A. The relationship of chronic sputum expectoration to physiologic, radiologic and health status characteristics in alpha-1 antitrypsin deficiency (PiZ). *Chest* 2002; 122: 1247–1255.
  45. Hill A.T., Campbell E.J., Bayley D.L. et al. Evidence for excessive bronchial inflammation during an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in patients with alpha-1-antitrypsin deficiency (PiZ). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 1968–1975.
  46. Alpha-1-antitrypsin deficiency: memorandum from a WHO meeting. *Bulletin of the WHO.* 1997; 75: 397–415.
  47. Miravittles M., Vila S., Jardi R. et al. Emphysema due to alpha-antitrypsin deficiency: familial study of the YBARCELONA variant. *Chest* 2003;124: 404–406.
  48. de la Roza C., Rodríguez-Frías F., Lara B. et al. Results of a case-detection programme for alpha-1-antitrypsin deficiency in COPD patients. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 616–622.

49. *Seersholm N., Kok-Jensen A., Dirksen A.* Survival of patients with severe alpha-1-antitrypsin deficiency with special reference to nonindex cases. *Thorax* 1994; 94: 695–698.
50. *Vidal R., Miravittles M., Jardí R. et al.* Estudio de la frecuencia de los diferentes fenotipos de la alfa-1-antitripsina en una población de Barcelona. *Med. Clin. (Barc.)* 1996; 107: 211–214.
51. *Jardí R., Rodríguez-Frias F., Casas F. et al.* Molecular characterization of two variants of alpha-1-antitrypsin deficiency: Pi Mpalermo and Pi Plovel. *Med. Clin. (Barc.)* 1997; 109: 463–466.
52. *Jardí R., Rodríguez-Frias F., López-Talavera J.C. et al.* Characterization of the new alfa1antitrypsin deficient PiM type allele, PiM Vall d'Hebron (Pro369Ser). *Hum. Hered.* 2000; 50: 320–321.
53. *Jardí R., Rodríguez F., Miravittles M. et al.* Identification and molecular characterization of the new alpha-1-antitrypsin deficient allele PI Y barcelona (Asp256—>Val and Pro391—>His). *Hum. Mutat.* 1998; 12: 213.
54. *Rodríguez F., Jardí R., Costa X. et al.* Rapid screening for alpha-1-antitrypsin deficiency in patients with chronic obstructive pulmonary disease using dried blood specimens. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 814–817.
55. *Miravittles M., Jardí R., Rodríguez-Frias F. et al.* Utilidad de la cuantificación de la banda alfa-1 del proteinogramasérico en el cribado del déficit de alfa-1-antitripsina. *Arch. Bronconeumol.* 1998; 34: 536–540.
56. *de la Roza C., Costa X., Vidal R. et al.* Programa de cribado para el déficit de alfa-1-antitripsina en pacientes con EPOC mediante el uso de gota de sangre en papel secante. *Arch. Bronconeumol.* 2003; 39: 8–12.
57. *Costa X., Jardí R., Rodríguez F. et al.* Easy method for screening dried blood spot specimens on filter paper for alpha-1 antitrypsin deficiency. *Eur. Respir. J.* 2000; 15: 1111–1115.
58. *Vidal R., Miravittles M., y Grupo de Estudio del Déficit de Alfa-1-anti-tripsina.* Informe del Registro Español de Pacientes con Déficit de Alfa-1-antitripsina. *Arch. Bronconeumol.* 1995; 31: 299–302.
59. *Wencker M.,* for the International Registry on alpha-1-antitrypsin deficiency. New formation of the International Registry on alpha-1antitrypsin deficiency as a joint database of multiple national registries. *Eur. Respir. J.* 1998; 12 (suppl. 28): 382.
60. *Luisetti M., Miravittles M., Stockley R.A.* Alpha-1-antitrypsin deficiency: a report from the 2nd meeting of the Alpha One International Registry, Rapallo (Genoa, Italy), 2001. *Eur. Respir. J.* 2002; 20: 1050–1056.
61. *Barberí J.A., Peces-Barba G., Agustí A.G.N. et al.* Guía clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch. Bronconeumol.* 2001; 37: 297–316.
62. *Miravittles M.* Tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Med. Clin. (Barc.)* 2005; 125: 65–74.
63. *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: 1055–1062.
64. *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: 1468–1472.
65. *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 alpha-1-antitrypsin deficiency? *Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen (WATL) alpha1-AT study group.* *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 2260–2263.
66. *Wencker M., Fuhrmann B., Banik N. et al.* Longitudinal follow-up of patients with alpha-1-protease inhibitor deficiency before and during therapy with alpha-1-protease inhibitor. *Chest* 2001; 119: 737–744.
67. *Miravittles M., de Gracia J., Rodrigo M.J. et al.* Specific antibody response against the 23-valent pneumococcal vaccine in patients with alpha-1-antitrypsin deficiency with and without bronchiectasis. *Chest* 1999; 116: 946–952.
68. *Lieberman J.* Augmentation therapy reduces frequency of lung infections in antitrypsin deficiency: a new hypothesis with supporting data. *Chest* 2000; 118: 1480–1485.
69. *Stockley R.A., Bayley D.L., Unsal I., Dowson L.J.* The effect of augmentation therapy on bronchial inflammation in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 1494–1498.
70. *Hubbard R.C., Sellers S., Czernski D. et al.* Biochemical efficacy and safety of monthly augmentation therapy for alpha-1-antitrypsin deficiency. *J. A. M. A.* 1988; 260: 1259–1264.
71. *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: 1425–1434.
72. *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: 66–74.
73. *Miravittles M., Vidal R., Barros-Tizón J.C. et al.* Usefulness of a national Registry of alpha-1-antitrypsin deficiency. The Spanish experience. *Respir. Med.* 1998; 92: 1181–1187.
74. *de la Roza C., Soy D., Lara B. et al.* Can the intervals of exogenous alpha-1-antitrypsin (AAT) administration be lengthened? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 2 (abstr. issue): A809.
75. *Vidal R., Drobnic M.E., Sala F. et al.* Farmacocinética de la alfa-1-antitripsina utilizada en el tratamiento sustitutivo del enfisema congénito grave. *Arch. Bronconeumol.* 2006 (in press).
76. *Cassina P.C., Teschler H., Konietzko N. et al.* Two-year results after lung volume reduction surgery in alpha-1-antitrypsin deficiency versus smoker's emphysema. *Eur. Respir. J.* 1998; 12: 1028–1032.
77. *Schwaiblmair M., Vogelmeier C., Fruhmann G.* Long-term augmentation therapy in twenty patients with severe alpha-1-antitrypsin deficiency—three-year follow-up. *Respiration.* 1997; 64: 10–15.
78. *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 (suppl. 6A): 63–69.
79. *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: 1406–1410.
80. *Gottlieb D.J., Luisetti M., Stone P.J. et al.* Short-term supplementation therapy does not affect elastin degradation in severe alpha-1-antitrypsin deficiency. The American-Italian AATD Study Group. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 2069–2072.
81. *Stoller J.K., Aboussonan L.S.* Alpha-1-antitrypsin deficiency. 5: intravenous augmentation therapy: current understanding. *Thorax* 2004; 59: 708–712.

Поступила 13.09.07

© Коллектив авторов, 2008

УДК [616-008.831:577.152.3]-008.64-07(035)