

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования  
"Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-  
Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Кафедра внутренних болезней № 2 с курсом ПО**

**Рецензия д.м.н., зав. кафедрой внутренних болезней № 2 с курсом ПО, проф. Демко Ирины Владимировны на реферат ординатора первого года обучения по специальности «Терапия», Адамян Рипсима Ашотовны по теме: «Дефицит альфа-1-антитрипсина у взрослых»**

Рецензия на реферат – это критический отзыв о проведенной самостоятельной работе ординатора с литературой по выбранной специальности обучения, включающий анализ степени раскрытия выбранной тематики, перечисление возможных недочетов и рекомендации по оценке.

Ознакомившись с рефератом, преподаватель убеждается в том, что ординатор владеет описанным материалом, умеет его анализировать и способен аргументированно защищать свою точку зрения. Написание реферата производится в произвольной форме, однако автор должен придерживаться определенных негласных требований по содержанию. Для большего удобства, экономии времени и повышения наглядности качества работ, нами были введены стандартизированные критерии оценки рефератов.

Основные оценочные критерии:

| Оценочный критерий                                    | Положительный/отрицательный |
|---|-----------------------------|
| 1. Структурированность                                | +                           |
| 2. Наличие орфографических ошибок                     | +                           |
| 3. Соответствие текста реферата его теме              | +                           |
| 4. Владение терминологией                             | +                           |
| 5. Полнота и глубина раскрытия основных понятий темы  | +                           |
| 6. Логичность доказательной базы                      | +                           |
| 7. Умение аргументировать основные положения и выводы | +                           |
| 8. Круг использования известных научных источников    | +                           |
| 9. Умение сделать общий вывод                         | +                           |

**Итоговая оценка: положительная/отрицательная**

**Комментарии рецензента:**

*Замечаний нет.  
Тема раскрыта полностью.  
Источники нет-рн  
соответствуют современным  
требованиям*

20.06.2019 Дата:

Подпись рецензента:

*Рипсима*

Подпись ординатора:

*Адамян*

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования "Красноярский государственный медицинский  
университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства  
здравоохранения Российской Федерации

Кафедра внутренних болезней №2 с курсом ПО

Зав.кафедрой: д.м.н., профессор Демко И. В.  
Руководитель ординатры: к.м.н., доцент Мосина В. А.

РЕФЕРАТ на тему:  
«Дефицит альфа-1-антитрипсина у взрослых»

Выполнила:  
Ординатор 1 года  
Обучения, Адамян Р. А.

## **Содержание**

Список сокращений

Термины и определения

1. Краткая информация

1.1 Определение

1.2. Эпидемиология

1.3. Этиология и патогенез

1.4 . Кодирование по МКБ-10

1.5. Классификация

1.6. Клинические проявления

1.7. Прогноз

2. Диагностика

2.1. Жалобы и анамнез

2.2. Физикальное обследование

2.3. Лабораторная диагностика

2.4. Инструментальная диагностика

2.5. Иная диагностика

3. Лечение

3.1. Консервативная терапия

Заместительная терапия

Терапия ХОБЛ при дефиците А1АТ

3.2. Хирургические методы лечения

4. Профилактика

5. Особые ситуации

6. Список литературы

## **Список сокращений**

**A1AT – альфа-1-антитрипсин**

**АлАТ – аланинаминотрансфераза**

**АсАТ – аспаргатаминотрансфераза**

**ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза**

**ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота**

**КТ – компьютерная томография**

**КТВР – компьютерная томография высокого разрешения МКБ-10 – международная статистическая классификация болезней 10-го**

**пересмотра**

**ОЕЛ – общая емкость легких**

**ООЛ – остаточный объем легких**

**ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду**

**ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких**

**ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких**

**ШИК – Шифф-йодная кислота**

**IgA – иммуноглобулин класса А**

## **Термины и определения**

Альфа-1-антитрипсин – ингибитор протеаз семейства серпинов, преимущественной мишенью которого является нейтрофильная эластаза.

Нейтрофильная эластаза – фермент широкого спектра действия, который разрушает эластин, коллаген, протеогликаны и другие компоненты экстрацеллюлярного матрикса.

Эмфизема – наличие постоянного расширения дыхательных путей дистальнее терминальных бронхиол, связанное с деструкцией стенок альвеол.

Хроническая обструктивная болезнь легких – заболевание, характеризующееся персистирующим ограничением воздушного потока, которое обычно прогрессирует и является следствием хронического воспалительного ответа дыхательных путей и легочной ткани на воздействие ингалируемых повреждающих частиц или газов.

### **1. Краткая информация**

#### **1.1 Определение**

Дефицит альфа-1-антитрипсина (А1АТ) – генетически детерминированное заболевание, вызванное недостаточностью А1АТ в сыворотке крови и проявляющееся в виде хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), эмфиземы легких, поражения печени и сосудов.

#### **1.2. Эпидемиология**

Точная распространенность дефицита А1АТ в большинстве популяций неизвестна, у многих лиц он остается недиагностированным.

По данным Европейского легочного фонда, в странах Европы распространенность дефицита А1АТ варьирует в пределах 1 к 1800–2500 новорожденным, что составляет порядка 125 тыс. человек [1, 2].

В Российской Федерации масштабных эпидемиологических исследований по распространенности дефицита А1АТ не проводилось.

В случайной выборке русских из различных областей европейской части России частота Z-аллели колебалась от 0,3 до 1%, частота S-аллели – от 0,2 до 1,5%. По расчетам, в европейской части РФ около 17,7 тыс. гомозиготных или компаунд-гетерозиготных лиц по S- или Z-аллели, а также 2,6 млн. носителей. В азиатской части эти цифры составляют 1,2 тыс. и 500 тыс. соответственно [3]. Однако судить о частоте дефицита А1АТ в российской популяции на основании этих сведений не представляется возможным.

Распространенность дефицита А1АТ среди пациентов с диагностированной ХОБЛ точно неизвестна, однако по результатам небольших исследований составляет от 1 до 5% [4, 5].

В 1984–2000 годах в РФ проведено исследование по определению уровня А1АТ в сыворотке крови у 366 пациентов с бронхообструктивными заболеваниями. Среди обследованных больных выявлено 11 (3,3%) гомозиготных носителей ZZ-аллелей и 5 (1,5%) носителей SS-аллелей [6].

#### **1.3. Этиология и патогенез**

Альфа-1-антитрипсин – одноцепочечный гликопротеин массой 52 кДа, ингибитор протеаз семейства серпинов (serin protease inhibitor – serpin), преимущественной мишенью которого является нейтрофильная эластаза. Нейтрофильная эластаза – фермент широкого спектра действия, который разрушает эластин, коллаген, фибронектин, ламинин, протеогликаны и другие компоненты экстрацеллюлярного матрикса [4].

Альфа-1-антитрипсин обеспечивает более 90% защиты от протеолитической нагрузки на нижние дыхательные пути. Кроме того, А1АТ обладает противовоспалительным, иммуномодулирующим, антиоксидантным, бактерицидным и другими свойствами, обуславливающими его протективное действие на легочную ткань [7, 8].

Главным источником А1АТ являются гепатоциты, но синтезировать его могут и мононуклеарные фагоциты, нейтрофилы, клетки эпителия слизистой дыхательных путей и кишечника [4].

Ген, отвечающий за продукцию А1АТ, носит два названия – SERPINA1 (англ. serpin peptidase inhibitor, clade A), или Pi (proteinase inhibitor) и расположен на 14-й хромосоме (14q32.1) [9–11]. Он отличается высокой полиморфностью: к настоящему времени описано более 100 вариантов аллелей [7], из них в базу данных по мутациям человека (HGMD) вошло более 50 патогенных мутаций.

Все аллели классифицируются в зависимости от плазменной концентрации и свойств А1АТ на следующие типы [4]:

- нормальные аллели, ответственные за выработку А1АТ с нормальными свойствами и в достаточном количестве;
- дефицитные аллели, при которых вырабатывается недостаточное количество А1АТ;
- нулевые аллели, при которых А1АТ в крови полностью отсутствует;
- аллели с нарушением функции, при которых количество А1АТ не отличается от нормы, но он не может выполнять свои функции.

Для дифференцировки различных генетических вариантов молекул А1АТ используют их подвижность при электрофорезе, обозначая буквами от «А» до «Z».

Аллели наследуются по кодоминантному типу, специфический фенотип А1АТ определяется двумя аллелями.

Наиболее распространенным нормальным фенотипом является Pi\*MM (средняя подвижность), определяемый у 95% лиц европеоидной расы [4].

Дефицит А1АТ обычно возникает в результате наследования двух дефицитных аллелей. Гетерозиготное носительство дефицитного аллеля скорее можно рассматривать как предрасположенность к развитию патологии [12, 13]. У курящих лиц с фенотипом Pi\*MZ выше риск развития бронхиальной обструкции.

К основным дефицитным аллелям относятся варианты S и Z, при которых А1АТ полимеризуется, задерживается в печени и поступает в кровь в количестве,

соответственно, 40–60 и 10–20% от нормы [4]. Подавляющее большинство случаев клинически значимого дефицита А1АТ развивается при фенотипе ZZ (96%). S-аллель приобретает клиническое значение при сочетании с вариантами Z или QO (нулевая аллель) [14–16].

В ситуациях, когда активная форма А1АТ не образуется или концентрация его в сыворотке крови менее 1% от нормы, аллель называется нулевым, фенотип обозначается

NullNull или QOQO и ассоциируется с развитием наиболее тяжелой формы дефицита А1АТ. Это крайне редкий вариант дефицита А1АТ, идентифицированный в единичных случаях.

Среди аллелей с нарушением функции А1АТ наиболее подробно изучена Pittsburgh мутация, при которой концентрация А1АТ не отличается от нормы, однако его свойства близки к антитромбину, что приводит к нарушению свертыванию крови во второй фазе и повышает риск геморрагического шока и смерти при воспалительных процессах или травмах [17].

### **Патогенез поражения легочной ткани**

Ведущей теорией поражения легочной ткани при дефиците А1АТ является дисбаланс в системе протеолиз–антипротеолиз [18]. В условиях дефицита А1АТ происходит неконтролируемое повышение активности протеолитических ферментов, прежде всего нейтрофильной эластазы, в результате чего эластические волокна и другие структуры экстрацеллюлярного матрикса нижних отделов дыхательных путей подвергаются медленной деструкции. Это приводит к потере эластичности легочной ткани, развитию обструктивных нарушений и эмфиземы.

Повреждающую роль играет и воздействие нейтрофильной эластазы на рецепторы системы комплемента, рецепторы CXCR1, иммуноглобулины, другие антипротеазы, а также на активность реснитчатого эпителия. Повышенная активность нейтрофильной эластазы также способствует гиперсекреции слизи, ассоциированной с хроническим бронхитом [19,20].

Альфа-1-антитрипсин обладает важной противовоспалительной и иммуномодулирующей активностью – влиянием на цитокиновый профиль, миграцию лейкоцитов, активацию и пролиферацию Т-лимфоцитов, недостаточность которой вносит существенный вклад в развитие клинических проявлений дефицита А1АТ [21].

Полимеры А1АТ Z-типа, образующиеся непосредственно в легком, также обладают провоспалительными свойствами: оказывают хемотаксическое действие в отношении нейтрофилов, стимулируют их адгезию и выход миелопероксидазы.

Важную роль в повреждении легкого при дефиците А1АТ играет курение. Сигаретный дым может дополнительно усиливать полимеризацию молекул А1АТ, нарушать синтез эластина в легких, поддерживать нейтрофильное воспаление [22, 23]. Курение, воздействие поллютантов и легочные инфекции повышают уровень протеолитической нагрузки, ускоряя прогрессирование заболевания легких.

### **Патогенез поражения ткани печени**

Заболевания печени при дефиците А1АТ возникают только при мутациях, которые ведут к накоплению А1АТ в печеночных клетках. Классический тип такой мутации – генотип Pi\*ZZ, при котором полимеризованные молекулы А1АТ задерживаются в эндоплазматическом ретикулуме печеночных клеток и оказывают гепатотоксический эффект [24, 25].

В то же время у многих лиц с фенотипом Pi\*ZZ клинических проявлений болезни печени не возникает. Вероятно, способствуют развитию заболевания стеатогепатоз, токсическое повреждение печени вследствие употребления алкоголя и инфицирование вирусами гепатита [3, 26, 27].

#### **1.4. Кодирование по МКБ-10**

E88.0 Дефицит альфа-1-антитрипсина.

#### **1.5. Классификация**

**По клиническому варианту течения можно выделить:**

- дефицит A1AT с преимущественным поражением гепатобилиарной системы;
- дефицит A1AT с преимущественным поражением дыхательной системы;
- дефицит A1AT с сочетанным поражением легких и печени.

#### **1.6. Клинические проявления**

Как при большинстве других наследственных заболеваний, клинические проявления дефицита A1AT сильно варьируют и зависят от факторов окружающей среды.

Среди клинических проявлений дефицита A1AT у взрослых преобладают легочные формы. Наиболее типичны эмфизема, ХОБЛ, рецидивирующие бронхиты, бронхообструктивный синдром. Кроме того, ряд исследований указывают на связь дефицита A1AT с образованием бронхоэктазов, бронхиальной астмой, повторными пневмониями, идиопатическим фиброзом, развитием рака легких [28–31]. Первым проявлением болезни или осложнением уже известного заболевания может быть спонтанный пневмоторакс.

Следующей по распространенности клинической формой дефицита A1AT является поражение печени. Поражение печени у лиц с фенотипом Pi\*ZZ часто дебютирует в детском возрасте и может как носить субклинические формы, так и протекать в виде тяжелого заболевания с развитием цирроза. Частота развития цирроза печени увеличивается с возрастом и составляет 3% среди пациентов до 20 лет и 30–50% – у пожилых [32]. При дефиците A1AT редко наблюдается одновременно выраженное поражение легких и печени.

Одним из редких проявлений дефицита A1AT является некротизирующий панникулит. Есть сообщения о связи дефицита A1AT с ANCA-ассоциированными (ANCA – антитела к цитоплазме нейтрофилов) васкулитами, в частности с гранулематозом Вегенера (гранулематоз с полиангиитом) [33, 34]. Предполагается существование связи между дефицитом A1AT и такими заболеваниями, как фибромускулярная дисплазия, гломерулонефрит, панкреатит и колит, рак мочевого пузыря, колоректальный рак, рак легкого и крапивница [35–39].

#### **1.7. Прогноз**

Ряд лиц с дефицитом A1AT имеют нормальные показатели функции легких на момент постановки диагноза. Точный прогноз (при естественном течении заболевания) у данных индивидуумов неизвестен. Однако есть данные, подтверждающие нормальную выживаемость у некурящих лиц с PiZZ-фенотипом [19].

Наиболее распространенной причиной смерти у пациентов с дефицитом А1АТ является дыхательная недостаточность (45–72% смертей), затем следует цирроз печени (10–13% смертей) [40,41]. Среди некурящих пациентов с фенотипом Рi\*ZZ эмфизема ответственна за меньшее количество смертей (45%), а цирроз – за большее (28%) [42].

Прогноз дефицита А1АТ помимо курения отягчают ряд генетических и внешних факторов – воздействие пыли и испарений, частые обострения ХОБЛ и респираторные инфекции, бронхиальная астма. Значимыми предикторами выживаемости у пациентов с дефицитом А1АТ является значение объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ1), а также показатели КТ-денситометрии (КТ – компьютерная томография) [40].

## Диагностика

Диагностические маркеры дефицита А1АТ суммированы в табл. 1 [4, 7, 16].

Таблица 1. Диагностические маркеры дефицита А1АТ

| Проявления со стороны органов дыхания   | Проявления со стороны других органов и систем  |
|---|--|
| <p>Рано возникшая эмфизема (в возрасте &lt;45 лет)</p> <p>Эмфизема легких в отсутствие известных факторов риска (курение, производственное воздействие пыли и др.)</p> <p>Эмфизема с преимущественным поражением базальных отделов</p> <p>Развитие ХОБЛ у лиц моложе 40 лет и/или со стажем курения менее 20 пачек-лет</p> <p>Бронхоэктазы неясной этиологии</p> <p>бронхиальная астма с устойчивым к терапии нарушением функции легких</p> | <p>Болезнь печени неясной этиологии</p> <p>Некротизирующий панникулит</p> <p>ANCA-ассоциированный васкулит</p> <p>Наличие в семейном анамнезе эмфиземы легких, бронхоэктазов, болезни печени, панникулита либо подтвержденный дефицит А1АТ у кровных родственников (особенно у братьев и сестер)</p> |

Пациентов с ХОБЛ, особенно при дебюте заболевания в возрасте <40 лет, стаже курения <20 пачек-лет, эмфизематозном фенотипе, с преимущественным расположением эмфиземы в базальных отделах рекомендуется тестировать на дефицит А1АТ.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии. *Раннее выявление дефицита А1АТ позволит предупредить воздействие факторов риска (курение и др.) и мониторировать состояние пациента.*

- Всех пациентов с хроническим заболеванием печени неясной этиологии, некротизирующим панникулитом, гранулематозом с полиангиитом (гранулематозом Вегенера) и бронхоэктазами неясной этиологии рекомендуется тестировать на дефицит А1АТ [6–13].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 3).

## **2.1. Жалобы и анамнез**

- При сборе анамнеза у пациентов с дефицитом А1АТ рекомендуется оценивать наличие одышки, кашля, продукции мокроты, хрипов в груди, возраст дебюта клинических проявлений, стаж курения, уточнять наличие патологии дыхательной системы (эмфиземы) и печени у кровных родственников.

### **Уровень GPP**

Комментарии. *Клинические симптомы со стороны дыхательной системы при дефиците А1АТ неспецифичны. Наиболее часто возникает прогрессирующая одышка при физической нагрузке, многие пациенты отмечают эпизоды свистящего дыхания, кашель, продукцию мокроты. Хронический кашель более характерен для больных с бронхоэктазами [7,29].*

*Клинические проявления начинаются, как правило, в среднем возрасте (32–41 год), хотя описана значительная вариабельность времени их дебюта [4, 43-45]. На скорость развития и тяжесть поражения легких существенное влияние оказывают ряд внешних (в первую очередь курение) и генетических факторов. Однако лица с недостаточностью А1АТ могут болеть ХОБЛ даже при отсутствии курения в анамнезе. Пациентов ХОБЛ с дефицитом А1АТ по сравнению с больными ХОБЛ без него более выражена одышка, хуже качество жизни и функциональные показатели [8,46]. К факторам риска быстрого прогрессирования ХОБЛ у пациентов с дефицитом А1АТ относятся курение, принадлежность к мужскому полу, дебют клинических проявлений в возрасте 30–44 лет, ОФВ1 в интервале 35–79% от должного, отрицательная проба с бронхолитиком и низкий уровень А1АТ.*

- Всех пациентов с дефицитом А1АТ независимо от возраста рекомендуется расспрашивать о наличии симптомов со стороны гепатобилиарной системы.

### **Уровень GPP**

Комментарии. *У детей с дефицитом А1АТ обычно развивается холестаз разной степени выраженности, сопровождающийся желтухой и повышением уровня печеночных ферментов. В некоторых случаях это состояние прогрессирует до развития цирроза и печеночной недостаточности с летальным исходом [3, 47, 48]. У некоторых пациентов без признаков раннего заболевания печени возникает нарушение функции печени в подростковом возрасте и позже.*

*Поражение печени во взрослом возрасте проявляется мелко- и крупноузловым циррозом и часто приводит к развитию гепатоцеллюлярной и холангиоцеллюлярной карциномы [48, 49,50].*

- При дефиците А1АТ с преимущественным поражением печени дифференциальную диагностику рекомендуется проводить с хроническим вирусным гепатитом, гемохроматозом, болезнью Вильсона–Коновалова, неалкогольным стеатогепатитом, первичным билиарным циррозом печени [3].

## **Уровень GPP**

Комментарии. *За исключением низкой плазменной концентрации А1АТ, другие лабораторные и клинические проявления у таких пациентов неотличимы от проявлений цирроза другой этиологии.*

Некротизирующий панникулит при дефиците А1АТ протекает в генерализованной форме с эритематозными болезненными подкожными узлами, которые могут изъязвляться [7, 51, 52].

### **2.2. Физикальное обследование**

- При проведении физикального осмотра у пациентов с дефицитом А1АТ рекомендуется обращать внимание на состояние дыхательной, гепатобилиарной системы, осматривать кожные покровы.

## **Уровень GPP**

Комментарии. *У пациентов с дефицитом А1АТ могут определяться признаки эмфиземы – увеличение переднезаднего размера грудной клетки, эмфизематозные «подушки», уменьшение подвижности диафрагмы, ослабленное дыхание при аускультации; иногда выслушиваются сухие хрипы [7].*

*При дефиците А1АТ с преимущественным поражением печени при осмотре могут быть выявлены признаки цирроза печени.*

*Наиболее частой локализацией подкожных узлов при некротизирующем панникулите являются ягодичные области, нижняя часть живота, проксимальные отделы конечностей.*

### **2.3. Лабораторная диагностика**

- Всем пациентам с подозрением на наследственный дефицит А1АТ рекомендуется измерение уровня А1АТ в сыворотке крови [4, 16,53].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии. *В условиях РФ оптимальным является определение уровня А1АТ методом иммунотурбидиметрии, при которой нормальными значениями А1АТ в сыворотке крови будут считаться 0,9–2 г/л (при измерении методом нефелометрии – от 2 до 4 г/л) [7].*

*При интерпретации результатов следует учитывать, что при инфекционных и воспалительных реакциях, опухолях, стрессе, шоке, беременности, приеме эстрогенсодержащих препаратов уровень А1АТ в крови повышается [7, 54-56]. Исследование лучше проводить вне периода обострения ассоциированных с дефицитом А1АТ заболеваний [7].*

- Определение уровня а1-фракции глобулинов с целью диагностики дефицита А1АТ не рекомендуется, так как требует дальнейших исследований для подтверждения диагноза [4].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии. *Снижение либо отсутствие фракции а1-глобулинов при рутинном электрофорезе белков плазмы крови позволяет заподозрить наличие дефицита А1АТ, поскольку он составляет 80–90% а1-глобулинов крови.*

- Всем пациентам с дефицитом А1АТ рекомендуется ежегодное исследование биохимического анализа крови с определением аспартатаминотрансферазы (АсАТ), аланинаминотрансферазы (АлАТ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), альбумина, билирубина, а также определение количества тромбоцитов в крови [57,58].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 3).

*Комментарии. У пациентов с дефицитом А1АТ часто выявляется транзиторное повышение трансаминаз. Снижение синтетической функции печени (снижение альбумина) и тромбоцитопения более специфичны для цирроза печени.*

### **Фенотипирование и генотипирование**

Под термином «фенотип» принято понимать экспрессию определенного типа

А1АТ, а понятие генотип отражает специфическую комбинацию аллелей.

- Всем пациентам с клиническими признаками дефицита А1АТ (см. табл. 1) и/или сниженной концентрации А1АТ в сыворотке крови рекомендуется проводить фенотипирование или генотипирование [54,55].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).

*Комментарии. Генотипирование обладает наибольшей чувствительностью и специфичностью для определения дефицита А1АТ (S- и Z-аллели). По уровню А1АТ в сыворотке крови невозможно предположить генотип дефицита А1АТ.*

- Кровных родственников пациентов с дефицитом А1АТ (особенно родных братьев и сестер), а также супругов лиц, имеющих 1 или 2 Z-аллели (до рождения ребенка), рекомендуется отправлять на консультацию к генетику и проводить у них генотипирование [19,54,55].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 3).

*Комментарии. В данном случае определение только уровня А1АТ в сыворотке крови недостаточно, поскольку данное исследование неточно отражает риск развития заболеваний, ассоциированных с дефицитом А1АТ.*

- Генотипирование рекомендуется проводить методом аллельспецифической амплификации (для выявления аллелей S и Z) или прямым секвенированием ДНК, выделенной из любых ядродержащих клеток для выявления редких мутаций [59].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 3).

- Определение фенотипа А1АТ (А–Z) рекомендуется проводить с помощью тонкослойного изоэлектрического фокусирования [4].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии. Начальными буквами алфавита обозначают варианты с высокой скоростью перемещения, конечными – перемещающиеся с низкой скоростью.

## **2.4. Инструментальная диагностика**

### **Методы визуализации**

- При оценке результатов рентгенографии органов грудной клетки у пациентов с дефицитом А1АТ рекомендуется обращать внимание на наличие признаков эмфиземы и локализацию повышения прозрачности легочной ткани [4,60].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии. На ранней стадии заболевания изменения на рентгенограмме органов грудной клетки, как правило, отсутствуют. На более поздних стадиях определяется низкое стояние и уплощение диафрагмы, вертикальное положение сердца, увеличение переднезаднего размера грудной клетки и расширение ретростерального пространства. Обеднение сосудистого рисунка наблюдается главным образом в нижних отделах в отличие от преобладающего поражения верхних долей у пациентов с эмфиземой без дефицита А1АТ. Сопутствующее расширение корней легких является признаком возможной легочной гипертензии.

1. У пациентов с впервые выявленным дефицитом А1АТ с респираторными симптомами и/или изменением показателей функции легких рекомендуется проведение компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) органов грудной клетки

[19,60].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии. Компьютерная томография высокого разрешения является более надежным методом диагностики эмфиземы, позволяет обнаружить буллы и бронхоэктазы. При дефиците А1АТ классическим признаком является панацинарная (панлобулярная) эмфизема с преимущественным поражением нижних долей легких. Буллы больших размеров встречаются нечасто, но также более выражены в базальных отделах. Бронхоэктазы обнаруживаются примерно у 25% пациентов [7].

*Компьютерная томография высокого разрешения позволяет выявить эмфизему*

*даже у пациентов с нормальными показателями комплексного исследования функции внешнего дыхания.*

*Наибольшей чувствительностью и специфичностью в оценке прогрессирования эмфиземы обладает метод КТ-денситометрии, количественно оценивающий выраженность эмфиземы [60-61].*

2. Регулярное проведение КТВР для оценки прогрессирования поражения легочной ткани, ассоциированного с дефицитом А1АТ, не рекомендуется [19].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии. В настоящее время нет данных, которые продемонстрировали улучшение клинических исходов заболевания в зависимости от данных, полученных при КТВР грудной клетки.

## Функциональная диагностика

3. Пациентам с дефицитом А1АТ, не сопровождающимся клиническими проявлениями, рекомендуется проведение спирометрии на этапе первичного обследования [19,62,63].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 3).

*Комментарии. По данным спирометрии определяется преимущественно обструктивный тип нарушений: ОФВ1 и нормальная либо сниженная форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), снижение отношения ОФВ1/ФЖЕЛ. Данные изменения обусловлены главным образом снижением эластической тяги вследствие деструкции паренхимы легких (эмфиземы) с динамическим спадением непораженных дыхательных путей. Как правило, на кривой поток–объем определяется вогнутость экспираторной части. У многих пациентов определяется обратимость бронхиальной обструкции.*

Ранняя диагностика функциональных изменений (бронхиальной обструкции) позволяет своевременно принять меры по устранению факторов риска повреждения легких, начать терапию ХОБЛ и рассмотреть вопрос о специфической терапии дефицита А1АТ.

4. Пациентам с легочной формой дефицита А1АТ вначале рекомендуется проводить спирометрию каждые 6–12 месяцев до тех пор, пока не будет исключено быстрое прогрессирование заболевания, после чего частота исследований может быть снижена [4,19,63].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

*Комментарии. Скорость снижения ОФВ1 при дефиците А1АТ сильно варьирует у разных пациентов.*

5. Всем пациентам с поражением легких, ассоциированном с дефицитом А1АТ, рекомендуется проведение бодиплетизмографии и определение диффузионной способности легких.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3).

*Комментарии. Комплексное исследование функции легких отражает различные аспекты патологического процесса и позволяет более объективно оценить степень тяжести легочной патологии. Данные спирометрии не отражают степень выраженности деструкции паренхимы легких у пациентов с эмфиземой на фоне дефицита А1АТ.*

*Снижение эластической тяги сопровождается увеличением остаточного объема и общей емкости легких, характерно формирование «воздушных ловушек». Кроме того, развитие эмфиземы, как правило, сопровождается снижением диффузионной способности легких [8].*

На более поздних стадиях поражения легких можно оценить влияние эмфиземы на активность мышц грудной клетки и диафрагмы путем измерения максимального инспираторного и экспираторного давления в ротовой полости.

6. Пациентам с дефицитом А1АТ рекомендуется ежегодно проводить ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости для исключения проявления болезни со стороны печени [57,58].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 3).

1. Пациентам с циррозом печени на фоне дефицита А1АТ рекомендуется проведение УЗИ брюшной полости каждые 6 мес для исключения гепатоцеллюлярной карциномы [4,19,58].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

### **2.5. Иная диагностика**

2. Проведение биопсии печени для подтверждения дефицита А1АТ не рекомендуется[4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

*Комментарии. При случайном обнаружении ШИК-позитивных включений в ходе биопсии печени следует заподозрить наличие Z-аллели гена Pi или других дефицитных аллелей, приводящих к полимеризации А1АТ. При этом может быть виден гепатоцеллюлярный некроз различной степени выраженности, воспалительные клеточные инфильтраты, перипортальный фиброз или цирроз печени. Часто имеется десквамация эпителиальных клеток желчных протоков, а иногда внутripеченочный стаз желчи.*

*Роль биопсии печени ограничена определением стадии заболевания у пациентов*

3. *наличием выраженных клинических проявлений.*

## **Лечение**

### **3.1. Консервативная терапия**

#### **Заместительная терапия**

На сегодняшний день единственным доступным специфическим средством лечения эмфиземы легких, обусловленной дефицитом А1АТ, является внутривенная заместительная (аугментационная) терапия человеческим А1АТ, полученным из пула донорской плазмы.

Заместительная терапия эффективно снижает ежегодную потерю легочной ткани, о чем свидетельствует оценка показателей КТ -денситометрии в динамике [64-68]. Есть также данные, подтверждающие уменьшение скорости снижения ОФВ1 в год

1. Статистически значимое увеличение продолжительности жизни при проведении аугментационной терапии [63, 66, 68–71]. Согласно ряду исследований, заместительная терапия способствует снижению частоты и уменьшению тяжести обострений ХОБЛ при дефиците А1АТ, а также улучшению качества жизни пациентов по вопросу клиники святого Георгия, однако доказательной базы пока недостаточно [72 –74].

Заместительная терапия оказывает противовоспалительное действие, что подтверждается снижением количества нейтрофилов и уровня интерлейкина-8 в промывных водах бронхов, уменьшением активности нейтрофильной эластазы и лейкотриена В4 в мокроте. Однако она не может повлиять на провоспалительные свойства полимеров Z-типа А1АТ.

Таким образом, заместительная терапия замедляет прогрессирование болезни легких и является наиболее патогенетически обоснованным методом лечения дефицита А1АТ.

2. Внутривенная заместительная терапия очищенным человеческим А1АТ рекомендуется лицам с дефицитом А1АТ фенотипов Pi\*ZZ, Pi\*ZNull, Pi\*NullNull либо с редкими дефицитными вариантами с концентрацией А1АТ меньше 0,8 г/л

(11 мкмоль/л) старше 18 лет, наличием клинических проявлений со стороны органов дыхания и ОФВ<sub>1</sub> 30–65% от должного [4, 7, 16,19, 69,74,75,76].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

*Комментарии. Заместительная терапия направлена на достижение и поддержание концентрации А1АТ выше порога безопасности – 0,8 г/л. Устранение дефицита не может восстановить поврежденные структуры легкого, но может предотвратить дальнейшее повреждение легочной ткани и стабилизировать состояние пациента [75].*

3. У пациентов с дефицитом А1АТ и ОФВ<sub>1</sub> <30% рекомендуется рассмотреть вопрос о внутривенной заместительной терапии [19].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3).

*Комментарии. В качестве аргументов за проведение заместительной терапии выступает потенциальная возможность уменьшить смертность, замедлить прогрессирование заболевания. Однако доказательной базы для проведения заместительной терапии у данной категории пациентов недостаточно.*

4. У пациентов с дефицитом А1АТ с ОФВ<sub>1</sub> >65% решение относительно проведения заместительной терапии рекомендуется принимать в индивидуальном порядке, с учетом потенциальной возможности замедлить прогрессирование заболевания и в то же время высокой стоимости терапии и отсутствием доказательной базы для данной категории больных [19].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 3).

*Комментарии. Профилактическое применение аугментационной терапии нецелесообразно, поскольку не у всех пациентов с тяжелым дефицитом А1АТ развивается эмфизема легких.*

*При принятии решения относительно проведения заместительной терапии у этих пациентов следует учитывать такие факторы, как возраст, быстрое снижение ОФВ<sub>1</sub>, снижение диффузионной способности легких и прогрессирование эмфиземы по данным КТВР органов грудной клетки.*

1. Внутривенная заместительная терапия не рекомендуется пациентам с ХОБЛ с гетерозиготным генотипом дефицита А1АТ [77,78].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 3).

*Комментарии. Роль заместительной терапии у данных пациентов в настоящее время не ясна.*

3. Заместительную терапию при дефиците А1АТ не рекомендуется проводить пациентам, продолжающим курить [66,79].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии. *Показано, что сигаретный дым подавляет антиэластазную активность А1АТ in vitro и in vivo.*

5. Пациентам с дефицитом А1АТ и бронхоэктазами без бронхообструктивного синдрома проведение заместительной терапии не рекомендуется [19].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3).

8. Пациентам с поражением печени, ассоциированным с дефицитом А1АТ, проведение заместительной терапии не рекомендуется [4,19,80].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии. *Поскольку поражение печени связано с накоплением полимеров А1АТ, а не с потерей протеолитической защиты, заместительная терапия неэффективна. Клинический опыт лечения пациентов с заболеваниями легких и печени, обусловленных дефицитом А1АТ, подтверждает, что заместительная терапия не влияет на поражение печени у этих пациентов.*

9. настоящее время отсутствует какая-либо специфическая терапия для заболеваний печени, связанных с дефицитом А1АТ. Лица с терминальной стадией заболевания печени являются кандидатами для ее трансплантации.

10. Пациентам с дефицитом А1АТ, перенесшим пересадку печени, проведение заместительной терапии не показано [19,80].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии. *Успешно трансплантированная донорская печень синтезирует и высвобождает в кровь нормальное количество А1АТ.*

- Пациентам с некротизирующим панникулитом на фоне дефицита А1АТ рекомендуется проведение внутривенной заместительной терапии [81].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии. *Документирована относительная эффективность заместительной терапии в предупреждении развития и контроле кожных проявлений данного заболевания. Пациентам с некротизирующим панникулитом может потребоваться большая доза препарата, чем пациентам с легочной формой дефицита А1АТ.*

- У пациентов с IgA-дефицитом (наличием анти-IgA-антител) проведение заместительной терапии не рекомендуется [4].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии. *Препарат А1АТ, как каждый препарат, изготовленный из плазмы крови человека, потенциально может содержать следовые количества IgА, в связи с чем из-за риска анафилаксии данный вид терапии противопоказан этим пациентам.*

11. При проведении заместительной терапии рекомендуется внутривенное введение очищенного А1АТ 1 раз в неделю в дозе 60 мг/кг [4,82].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

Комментарии. *Большинство исследований, сравнивавших эффективность разных схем терапии, выявили преимущества еженедельного введения препарата. Показано, что эта схема позволяет поддерживать уровень А1АТ выше порога безопасности на всем интервале между введениями и повышает уровень антиэластазной активности.*

*Определение уровня А1АТ в сыворотке крови с целью подбора дозы заместительной терапии не рекомендуется.*

Заместительная терапия, как правило, хорошо переносится. Побочные реакции обычно относительно легкие и купируются самостоятельно. Наиболее часто встречаются небольшая лихорадка и озноб, крапивница, тошнота и рвота, слабость, головокружение. Анафилаксия описана, но встречается крайне редко. Случаев парентерального заражения вирусным гепатитом и ВИЧ (вирус иммунодефицита человека) и летальных исходов не зафиксировано [67, 71, 83-86].

### **Терапия ХОБЛ при дефиците А1АТ**

- У пациентов с ХОБЛ при дефиците А1АТ рекомендуется использовать ингаляционные М-холиноблокаторы, b2-адреномиметики, ингаляционные глюкокортикостероиды, комбинированные препараты, а также кислородотерапию по стандартным показаниям [4,87].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии. *Лечение ХОБЛ проводится в соответствии с международными и отечественными рекомендациями по лечению данного заболевания.*

В Для лечения обострений ХОБЛ на фоне дефицита А1АТ рекомендуется увеличение доз бронходилататоров, назначение коротких курсов пероральных кортикостероидов, при изменении свойств мокроты – раннее использование антибиотиков, а также проведение респираторной поддержки при наличии показаний [4,7,87].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии. *Обострения ХОБЛ, особенно с признаками бактериальной инфекции, у пациентов с дефицитом А1АТ характеризуются избыточной эластазной активностью, в связи с чем активное лечение должно быть назначено как можно раньше.*

### **3.2. Хирургические методы лечения**

12. Проведение хирургического уменьшения объема легких (ХУОЛ) у пациентов с эмфиземой на фоне дефицита А1АТ не рекомендуется [88-90].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3).

*Комментарии. У пациентов с дефицитом А1АТ эмфизема часто локализована преимущественно в базальных отделах легких или носит генерализованный характер, что делает выполнение ХУОЛ технически более сложным и ведет к увеличению смертности.*

*Есть отдельные данные об эффективности ХУОЛ у пациентов с эмфиземой на фоне дефицита А1АТ, согласно которым после ее проведения возможно уменьшение одышки, повышение толерантности к физической нагрузке, а также улучшение функции легких. Однако на сегодняшний день нет четких критериев отбора для такого вмешательства. Кроме того, показано, что при дефиците А1АТ улучшение от ХУОЛ менее выраженное и менее продолжительное, чем при ХОБЛ в его отсутствие.*

□ При тяжелом течении заболевания (выраженная эмфизема и одышка в покое и минимальной физической нагрузке, сохраняющаяся несмотря на оптимальную медикаментозную и реабилитационную терапию) рекомендуется рассмотреть вопрос о трансплантации легких [91,92,93].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 3).

*Комментарии. Выживаемость у пациентов с ХОБЛ, ассоциированной с дефицитом А1АТ, после трансплантации легких не отличалась от выживаемости после трансплантации пациентов с ХОБЛ без дефицита А1АТ.*

## **Профилактика**

1. Всем пациентам с дефицитом А1АТ рекомендуется использовать все меры для отказа от курения [78,94,95].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

*Комментарии. Отказ от курения – основная мера профилактики развития и замедления прогрессирования заболевания легких при дефиците А1АТ. Показано, что скорость снижения ОФВ1 и смертность снижается у пациентов, успешно бросивших курить [94].*

2. Пациентам с дефицитом А1АТ рекомендуется проведение вакцинации против гриппа и пневмококковой инфекции, а при наличии поражения печени – вакцинации против гепатита В [4].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 3).

3. Пациентам с ХОБЛ и дефицитом А1АТ с нарушением функционального статуса рекомендуется проведение пульмонологической реабилитации [19,87].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).

*Комментарии. Показано, что реабилитация может повысить выносливость, снизить выраженность одышки и число госпитализаций.*

4. У пациентов с дефицитом А1АТ рекомендуется сведение к минимуму воздействие факторов, раздражающих дыхательные пути, таких как табачный дым (пассивное курение), пыль и испарения [4,87].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии. *При частом профессиональном контакте с такими факторами может потребоваться смена места работы.*

5. Пациентам с поражением печени, ассоциированным с дефицитом А1АТ, рекомендуется отказ от алкоголя, соблюдение диеты № 5 [4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Важную роль играет и лечение сопутствующей патологии печени, бронхиальной астмы и своевременная терапия инфекций дыхательных путей.

## 15. Особые ситуации

Имеются данные о возможных проблемах во время беременности у некоторых женщин с дефицитом А1АТ с фенотипом PI\*ZZ. Описано увеличение частоты выкидышей и мертворождений, а также развитие пневмоторакса во время беременности у женщин с исходным наличием булл [96-98]. Тем не менее у пациенток с тяжелой эмфиземой наблюдались успешно завершившиеся доношенные беременности [96].

Перед воздушными перелетами пациенты с эмфиземой должны проходить специальное обследование. Необходимо принимать меры, чтобы избежать гипоксемии.

□ В случае повышения температуры тела пациентам с дефицитом А1АТ рекомендуется ранний прием жаропонижающих препаратов [25].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии. *Данная рекомендация основана на том, что полимеризация А1АТ усиливается при лихорадке.*

в ходе анестезии при операциях в верхнем отделе брюшной полости, а также в восстановительном периоде непосредственно после операции важную роль играет искусственная вентиляция легких с удлинненным выдохом. В послеоперационном периоде также важно обеспечить дренирование мокроты.

• Урологические, гинекологические и колоректальные вмешательства у пациентов с дефицитом А1АТ рекомендуется, по возможности, проводить в условиях местной или перидуральной анестезии [99].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

## Список литературы

1. Hutchison DC. Alpha 1-antitrypsin deficiency in Europe: geographical distribution of Pi types S and Z. *Respiratory Medicine* 1998 Mar;92(3):367-77.
2. [Europeanlung.org/assets/files/ru/publications/alpha1-anti-trypsin-ru.pdf](http://Europeanlung.org/assets/files/ru/publications/alpha1-anti-trypsin-ru.pdf). Accessed 2017 December 18.
3. Журкова Н.В., Кондакова О.Б., Строкова Т.В., Дублина Е.С., Симонова О.И., Кузьмина Л.П., Потапов А.С., Асанов А.Ю. Недостаточность  $\alpha 1$  -антитрипсина у детей с патологией печени. *Педиатрия* 2008;87(3):138 -41.
4. American Thoracic Society; European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2003 Oct;168(7):818-900.
5. Abboud RT, Ford GT, Chapman KR; Standards Committee of the Canadian Thoracic Society. Alpha-1-antitrypsin deficiency: a position statement of the Canadian Thoracic Society. *Canadian Respiratory Journal* 2001 Mar-Apr;8(2):81-8.
6. Гембицкая Т.Е. Первичная эмфизема легких, связанная с дефицитом альфа-1-антитрипсина. *Клиническая медицина* 1984;9:86 -91.
7. Гембицкая Т.Е., Черменский А.Г., Илькович М.М., Цампруби С. Первичная эмфизема легких у молодого мужчины, обусловленная гомозиготным дефицитом  $\alpha 1$  - антитрипсина (генотип ZZ): перспективы организации помощи больным. *Пульмонология* 2014;6:115-21.
8. Первакова М.Ю., Титова О.Н., Шумилов А.А., Лапин С.В., Суркова Е.А., Эмануэль В.Л. Особенности показателей функции внешнего дыхания у больных хронической обструктивной болезнью легких с дефицитом альфа-1-антитрипсина. *Медицинский совет* 2016;15:18-22.
9. Cox DW, Woo SL, Mansfield T. DNA restriction fragments associated with  $\alpha$ -1 antitrypsin indicate a single origin for deficiency allele PIZ. *Nature* 1985;316:79-81.
10. Cox DW, Billingsley GD, Mansfield T DNA restriction site polymorphisms associated with alpha 1-antitrypsin gene. *American Journal of Human Genetics* 1987 Nov;41(5):891-906.
11. Seixas S, Garcia O, Trovoada MJ, Santos MT, Amorim A, Rocha J. Patterns of haplotype diversity within the serpin gene cluster at 14q32.1: insights into the natural history of the alpha 1-antitrypsin polymorphism. *Human Genetics* 2001 Jan;108(1):20-30.
12. . Keren DF. Protein electrophoresis in clinical diagnosis. London, England: Hodder Arnold;2003:71-7.
13. Brantly M, Nukiwa T, Crystal RG. Molecular basis of alpha-1-antitrypsin deficiency. *The American Journal of Medicine* 1988;84(6A):13-31.
14. Cox DW. Alpha-1 antitrypsin deficiency. In: *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. Scriver CR, Beadet AL, Sly WS, Valle D, editors. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 1995:4125-58.
15. Kamboh MI. Biochemical and genetic aspects of human serum  $\alpha$ -1 proteinase inhibitor protein. *Disease Markers* 1985;3:135.
16. Marciniuk DD, Hernandez P, Balter M, Bourbeau J, Chapman KR, Ford GT, Lauzon JL, Maltais F, O'Donnell DE, Goodridge D, Strange C, Cave AJ, Curren K, Muthuri S; Canadian Thoracic Society COPD Clinical Assembly Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Expert Working Group. Alpha-1 antitrypsin deficiency targeted testing and augmentation therapy: a Canadian Thoracic Society clinical practice guideline. *Canadian Respiratory Journal* 2012 Mar-Apr;19(2):109-16.
17. Owen MC, Brennan SO, Lewis JH, Carrell RW. Mutation of antitrypsin to antithrombin alpha 1-antitrypsin Pittsburgh (358Met leads toArg), a fatal bleeding disorder. *The New England Journal of Medicine* 1983 Sep;309(12):694-8.

18. Gadek JE, Fells GA, Zimmerman RL, Rennard SI, Crystal RG. Antielastase of the human alveolar structures: implications for the protease-antiprotease theory of emphysema. *The Journal of Clinical Investigation* 1981;68:889-98.
19. Sandhaus RA, Turino G, Brantly ML et al. The diagnosis and management of alpha-1 antitrypsin deficiency in the adult // *Journal of the COPD Foundation* 2016 Vol 3 N 3 P 668 – 682.
20. Sinden NJ, Stockley RA. Proteinase 3 activity in sputum from subjects with alpha -1-antitrypsin deficiency and COPD. *The European Respiratory Journal* 2013; 41(5):1042-50.
21. Churg A., Zhou S. Wright JL. Matrix metalloproteinases in COPD. *The European Respiratory Journal* 2012;39(1):197-209.
22. Osman M, Cantor JO, Roffman S, Keller S, Turino GM, Mandl I. Cigarette smoke impairs elastin resynthesis in lungs of hamsters with elastase-induced emphysema. *The American Review of Respiratory Disease* 1985 Sep;132(3):640-43.
23. Morrison HM, Kramps JA, Burnett D, Stockley RA. Lung lavage fluid from patients with  $\alpha$ -1 proteinase inhibitor deficiency or chronic obstructive bronchitis: anti-elastase function and cell profile. *Clinical Science (London)* 1987 Mar;72(3):373-81.
24. Lomas DA, Evans DL, Finch JT, Carell RW. The mechanism of Z  $\alpha$ 1-antitrypsin accumulation in the liver. *Nature* 1992 Jun;357(6379):605-7.
25. Ranes J, Stoller JK. A review of alpha 1-antitrypsin deficiency. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* 2005 Apr;26(2):154-66.
26. de Serres FJ, Blanco I, Fernández-Bustillo E. Genetic epidemiology of alpha-1 antitrypsin deficiency in North America and Australia/New Zealand: Australia, Canada, New Zealand and the United States of America. *Clinical Genetics* 2003 Nov;64(5):382-97.
27. Пузырев В.П., Савюк В.Я. Молекулярные основы и клинические аспекты недостаточности  $\alpha$ 1-антитрипсина. *Пульмонология* 2003;105-17.
28. Needham M, Stockley RA. Alpha 1-antitrypsin deficiency. 3: Clinical manifestations and natural history. *Thorax* 2004 May;59(5):441-5.
29. Shin MS, Ho KJ. Bronchiectasis in patients with  $\alpha$ -1 antitrypsin deficiency. A rare occurrence? *Chest* 1993 Nov;104(5):1384-6.
30. Eden E, Mitchell D, Mehlman B, Khouli H, Mejat M, Grieco MH, Turino GM. Atopy, asthma and emphysema in patients with severe  $\alpha$ -1-antitrypsin deficiency. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1997 Jul;156(1):68-74.
31. Higgins MW, Thom T. Incidence, prevalence and mortality: intra - and inter country differences. In: *Clinical epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease*. Hensley MJ, Saunders NA, editors. New York: Marcel Dekker; 1989:23 -43.
32. Eriksson S. Alpha-1 antitrypsin deficiency: natural course and therapeutic strategies. In: *Proceedings of the Falk Symposium no. 115*. Dordrecht, The Netherlands. Dordrecht/Boston/London: Kluwer Academic Publishers; 1999:307-15.
33. Elzouki AN, Segalmark M, Mazodier P, Eriksson S. Wegener's granulomatosis in a patient with severe PiZZ alpha 1-antitrypsin deficiency. *QJM* 1996 Nov;89(11):877.
34. Mahr AD, Edberg JC, Stone JH, Hoffman GS, St Clair EW, Specks U, Dellaripa PF, Seo P, Spiera RF, Rouhani FN, Brantly ML, Merkel PA. Alpha 1-antitrypsin deficiency-related alleles Z and S and the risk of Wegener's granulomatosis. *Arthritis & Rheumatology* 2010 Dec;62(12):3760-7.

35. Yang P, Sun Z, Krowka MJ, Krowka MJ, Aubry MC, Bamlet WR, Wampfler JA, Thibodeau SN, Katzmann JA, Allen MS, Midthun DE, Marks RS, de Andrade M. Alpha1-antitrypsin deficiency carriers, tobacco smoke, chronic obstructive pulmonary disease, and lung cancer risk. *Archives of Internal Medicine* 2008 May;168(10):1097-103.
36. Montanelli A, Mainardi E, Pini L, Corda L, Grassi V. Alpha 1-antitrypsin deficiency and nephropathy. *Nephron* 2002 Jan;90(1):114-5.
37. Rabassa AA, Schwartz MR, Ertan A. Alpha 1 -antitrypsin deficiency and chronic pancreatitis. *Digestive Diseases and Sciences* 1995 Sep;40(9):1997-2001.
38. Sun Z, Yang P. Role of imbalance between neutrophil elastase and  $\alpha$  alpha 1 -antitrypsin in cancer development and progression. *The Lancet Oncology* 2004 Mar;5(3):182-190.
39. Bofinger A, Hawley C, Fisher P, Daunt N, Stowasser M, Gordon R. Alpha 1 -antitrypsin phenotypes in patients with renal arterial fibromuscular dysplasia. *Journal of Human Hypertension* 2000 Feb;14(2):91-4.
40. Dawkins PA, Dowson LJ, Guest PJ, Stockley RA. Predictors of mortality in alpha 1 - antitrypsin deficiency. *Thorax* 2003 Dec;58(12):1020 -6.
41. Survival and FEV1 decline in individuals with severe deficiency of alpha1-antitrypsin. The Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1998 Jul;158(1):49-59.
42. Tanash HA, Nilsson PM, Nilsson JA, Pitulainen E. Survival in severe alpha 1-antitrypsin deficiency (PiZZ). *Respiratory Research* 2010 Apr;11:44
43. Janus ED, Phillips NT, Carrell RW. Smoking, lung function and  $\alpha$ -1 antitrypsin deficiency. *Lancet* 1985 Jan;1(8421):152-4.
44. Brantly ML, Paul LD, Miller BH, Falk RT, Wu M, Crystal RG. Clinical features and history of the destructive lung disease associated with pulmonary symptoms. *The American Review of Respiratory Disease* 1988 Aug;138(2):327-36.
45. Stoller JK, Smith P, Yang P, Spray J. Physical and social impact of  $\alpha$ -1 antitrypsin deficiency: results of a survey. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 1994 Nov-Dec;61(6):461-7.
46. Sørheim IC, Bakke P, Gulsvik A, Pillai SG, Johannessen A, Gaarder PI, Campbell EJ, Agustí A, Calverley PM, Donner CF, Make BJ, Rennard SI, Vestbo J, Wouters EF, Paré PD, Levy RD, Coxson HO, Lomas DA, Hersh CP, Silverman EK.  $\alpha$ -1 antitrypsin protease inhibitor MZ heterozygosity is associated with airflow obstruction in two large cohorts. *Chest* 2010 Nov;138(5):1125-32.
47. Bornhorst J, Calderon F, Procter M, Tang W, Ashwood ER, Mao R. Genotypes and serum concentrations of human alpha-1-antitrypsin "P" protein variants in a clinical population. *Journal of Clinical Pathology* 2007 Oct;60(10):1124-8.
48. Мельник С.И., Власов Н.Н., Пиневская М.В., Орлова Е.А., Старевская Е.В., Мельникова И.Ю. Дефицит альфа-1-антитрипсина у детей: описание серии случаев. *Вопросы современной педиатрии* 2016;15(6):619-24.
49. Elzouki AN, Eriksson S. Risk of hepatobiliary disease in adults with severe alpha 1-antitrypsin deficiency (PiZZ): is chronic viral hepatitis B or C an additional risk factor for cirrhosis and hepatocellular carcinoma? *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 1996; Oct;8(10):989-94.
50. Eriksson S, Carison J, Velez R. Risks for cirrhosis and primary liver cancer in  $\alpha$ -1 antitrypsin deficiency. *The New England Journal of Medicine* 1986 Mar;314(12):736-9.
51. O'Riordan K, Blei A, Rao MS, Abecassis M. Alpha-1 antitrypsin deficiency-associated panniculitis: resolution with intravenous  $\alpha$ -1 antitrypsin and liver transplantation. *Transplantation* 1997 Feb;63(3):480-2.

52. Aboussouan LS, Stoller JK. New developments in alpha 1-antitrypsin deficiency. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* 1999;20(4):301-10.
53. Zorzetto M, Russi E, Senn O, Imboden M, Ferrarotti I, Tinelli C, Campo I, Ottaviani S, Scabini R, von Eckardstein A, Berger W, Brändli O, Rochat T, Luisetti M, Probst-Hensch N; SAPALDIA Team. SERPINA 1 gene variants in individuals from the general population with reduced alpha 1-antitrypsin concentrations. *Clinical Chemistry* 2008 Aug;54(8):1331-8.
54. Miravittles M, Herr C, Ferrarotti I, Jardi R, Rodriguez -Frias F, Luisetti M, Bals R. Laboratory testing of individuals with severe alpha 1 -antitrypsin deficiency in three European centers. *The European Respiratory Journal* 2010 May;35(5):960-8.
55. Bornhorst JA, Greene CM, Ashwood ER., Greenache DG.  $\alpha$ 1-antitrypsin phenotypes and associated serum protein concentrations in a large clinical population. *Chest* 2013 Apr;143(4):1000-8.
56. Crowther DC, Belogrey D, Miranda E, Kinghorn KJ, Sharp LK, Lomas DA. Practical genetics: alpha-1-antitrypsin deficiency and the serpinopathies. *European Journal of Human Genetics* 2004 Mar;12(3):167-72.
57. Nelson DR, Teckman J, Di Bisceglie AM et al. Diagnosis and management of patients with alpha 1-antitrypsin deficiency. *Clin. Gastroenterol Hepatol.* 2012; 10(6):575-580.
58. Dawwas MF, Davies SE, Griffiths WJ et al. Prevalence and risk factors for liver involvement in individuals with PiZZ-related lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(5): 502-508.
59. Sandhaus RA. Alpha 1-antitrypsin deficiency: whom to test, whom to treat? *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* 2010 Jun;31(3):343-7.
60. Dowson LJ, Guest PJ, Hill SL, Holder RL, Stockley RA. High-resolution computed tomography scanning in alpha 1-antitrypsin deficiency: relationship to lung function and health status. *The European Respiratory Journal* 2001 Jun;17(6):1097-104.
61. Parr DG, Stoel BC, Stolk J, Stockley RA. Validation of computed tomography lung densitometry for monitoring emphysema alpha 1-antitrypsin deficiency. *Thorax* 2006 Jun;61(6):485-90.
62. Lomas DA. Genetic predisposition to chronic obstructive pulmonary disease: advances in alpha 1-antitrypsin deficiency and serpinopathies. *Clinical Medicine* 2007;7(5):446-7.
63. Tanash HA, Nilsson PM, Nilsson JA et al. Clinical course and prognosis of never-smokers with severe alpha 1-antitrypsin deficiency (PiZZ). *Thorax.* 2008;63(12):1091-1095.
64. Dirksen A, Dijkman JH, Madsen F, Stoel B, Hutchinson DC, Ulrik CS, Skovgaard LT, Kok-Jensen A, Rudolphus A, Seersholm N, Vrooman HA, Reiber JH, Hansen NC, Heckscher T, Viskum K, Stolk J. A randomized clinical trial of  $\alpha$ -1 antitrypsin augmentation therapy. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1999 Nov;160(5 Pt 5):1468-72.
65. Dirksen A., Piitulainen E, Parr DG, Deng C, Wencker M, Shaker SB, Stockley RA. Exploring the role of CT densitometry: a randomized study of augmentation therapy in alpha1-antitrypsin deficiency. *The European Respiratory Journal* 2009 Jun;33(6):1345-53.
66. Chapman KR, Stockley RA, Dawkins C, Wilkes MM, Navickis RJ. Augmentation therapy for alpha1-antitrypsin deficiency: a meta-analysis. *COPD* 2009 Jun;6(3):177-84.
67. Gotzsche PC, Johansen HK. Intravenous alpha-1 antitrypsin augmentation therapy for treating patients with alpha-1 antitrypsin deficiency and lung disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010 Jul;7(7):CD007851.
68. McElvaney NG, Burdon J, Holmes M, Glanville A, Wark PA, Thompson PJ, Hernandez P, Chlumsky J, Teschler H, Ficker JH, Seersholm N, Altraja A, Mäkitaro R, Chorostowska-Wynimko J, Sanak M, Stoicescu PI, Piitulainen E, Vit O, Wencker M, Tortorici MA, Fries M, Edelman JM, Chapman KR; RAPID Extension Trial Group. 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). *The Lancet Respiratory Medicine* 2017 Jan;5(1):51-60.
69. The Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. Survival and FEV1 decline in individuals with severe deficiency of alpha 1-antitrypsin. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1998;127(Suppl):S43-S45.
70. Seersholm N, Wencker M, Banik N, Viskum K, Dirsken A, Kok-Jensen A, Konietzko N. Does alpha1-antitrypsin augmentation therapy slow the annual decline in FEV1 in patients with severe hereditary alpha1-antitrypsin deficiency? *Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen (WATL) alpha1-AT study group. The European Respiratory Journal* 1997 Oct;10(10):2260-3.
71. Wencker M, Banik N, Buhl R, Seidel R, Konietzko N. Long-term treatment of alpha1-antitrypsin deficiency-related pulmonary emphysema with human alpha1-antitrypsin. *Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen (WATL)-alpha1-AT-study group. The European Respiratory Journal* 1998 Feb;11(2):428-33.
72. Barros-Tizón JC, Torres ML, Blanco I, Martínez MT; Investigators of the rEXA study group. Reduction of severe exacerbations and hospitalization-derived costs in alpha 1-antitrypsin-deficient patients treated with alpha 1-antitrypsin augmentation therapy. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease* 2012 Apr;6(2):67-78.
73. Lieberman J. Augmentation therapy reduces frequency of lung infections in antitrypsin deficiency: a new hypothesis with supporting data. *Chest* 2000 Nov;118(5):1480-5.
74. Rahaghi FF, Miravittles M. Long-term clinical outcomes following treatment with alpha 1-proteinase inhibitor for COPD associated with alpha 1-antitrypsin deficiency: a look at the evidence. *Respiratory Research* 2017 May;18(1):105.
75. Balbi B, Ferrarotti I, Miravittles M. Efficacy of augmentation therapy for emphysema associated with  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency: enough is enough. *The European Respiratory Journal* 2016 Jan;47(1):35-8.
76. Prins J, van der Meijden B, Kraaijenhagen RJ, Wielders JP. Inherited chronic obstructive pulmonary disease: new selective-sequencing workup for alpha1-antitrypsin deficiency identifies 2 previously unidentified null alleles. *Clinical Chemistry* 2008 Jan;54(1):101-7.
77. Sandhaus RA, Turino G, Stocks J et al. Alpha-1antitrypsin augmentation therapy for Pi\*MZ heterozygotes: a cautionary note. *Chest* 2008; 134 (4):831-834.
78. Molloy K, Hersh CP, Morris VB 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.
79. Tonelli AR, 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 Obstr Pulmon Dis.* 2009 ;4:443-452
80. Bugeja T, Gelson W, Massood A et al. A high prevalence of heterozygous alpha-1 antitrypsin deficiency in patients with advanced parenchymal liver disease. *J Hepatol.* 2012;56:S227.
81. Gross B, Grebe M, Wencker M et al. New findings in PiZZ alpha-1-antitrypsindeficiency-related panniculitis. Demonstration of skin polymers and high dosing requirements of intravenous augmentationtherapy. *Dermatology.* 2009;218(4):370-375.
82. Campos MA, Kueppers F, Stocks JM et al. Safety and pharmacokinetics of 120mg/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
83. Meyer FJ, Wencker M, Teschler H, StevelingH, Sennekamp J, Costbel U, Konietzko N. Acute allergic reaction and demonstration of specific IgE antibodies against alpha-1-protease inhibitor. *The European Respiratory Journal*1998;12(4):996-7.

84. Stoller JK, Fallat R, Schluchter MD, O'Brien RG, Connor JT, Gross N, O'Neil K, Sandhaus R, Crystal RG. Augmentation therapy with alpha 1 antitrypsin: patterns of use and adverse events. *Chest* 2003 May;123(5):1425-34.