

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

## ДЕФИЦИТ АЛЬФА-1-АНТИТРИПСИНА: ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЗНАЧЕНИЕ В РАЗВИТИИ БРОНХО-ЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИИ

О.А. ЖИГАЛЬЦОВА-КУЧИНСКАЯ\*, Л.Н. СИВИЦКАЯ\*\*, Н.Г. ДАНИЛЕНКО\*\*,  
А.М. ЖИГАЛЬЦОВ\*\*\*, И.В. НАГОРНОВ\*\*\*\*, С.М. МЕТЕЛЬСКИЙ\*\*\*\*\*

\*ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г.Минск, Республика Беларусь

\*\*ГНУ «Институт генетики и цитологии НАН Беларуси», г.Минск, Республика Беларусь

\*\*\*УО «Гродненский государственный медицинский университет», г.Гродно, Республика Беларусь

\*\*\*\*ГУ «432 ордена Красной Звезды главный военный клинический медицинский центр Вооруженных Сил Республики Беларусь», г.Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2015. – Том 14, №6. – С. 39-52.

## ALPHA-1-ANTITRYPSIN DEFICIENCY: GENETIC FUNDAMENTALS, EPIDEMIOLOGY, ROLE IN THE DEVELOPMENT OF BRONCHOPULMONARY PATHOLOGY

O.A. ZHIGALTSOVA-KUCHINSKAYA\*, L.N. SIVITSKAYA\*\*, N.G. DANILENKO\*\*,  
A.M. ZHIGALTSOV\*\*\*, I.V. NAGORNOV\*\*\*\*, S.M. METELSKY\*\*\*\*\*

\*State Educational Establishment «Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education», Minsk, Republic of Belarus

\*\*State Scientific Establishment «Institute of Genetics and Cytology of Belarusian National Academy of Sciences», Minsk, Republic of Belarus

\*\*\*Educational Establishment «Grodno State Medical University», Grodno, Republic of Belarus

\*\*\*\*State Establishment «432 Order of the Red Star Main Military Clinical Center of the Armed Forces of the Republic of Belarus», Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2015;14(6):39-52.

### Резюме.

Статья посвящена одному из ингибиторов сериновых протеаз – альфа-1-антитрипсину. Дефицит альфа-1-антитрипсина — это наследственное заболевание, обусловленное сниженной концентрацией альфа-1-антитрипсина в сыворотке крови, возникающее вследствие различных мутаций гена PI (*Proteinase inhibitor*), проявляющееся в виде хронических неспецифических заболеваний легких с развитием эмфиземы, а также поражением печени, сосудов и других органов. При заболеваниях бронхо-легочной системы недостаточность альфа-1-антитрипсина по ряду причин распознается крайне редко. Наследственная предрасположенность является важным внутренним фактором риска развития хронической патологии органов дыхания. У пациентов с дефицитом альфа-1-антитрипсина могут наблюдаться кашель, одышка, хрипы в легких, что является поводом для установления диагноза: бронхиальная астма или хроническая обструктивная болезнь легких. Бронхиальная астма – это наиболее частый предварительный диагноз, выставляемый у лиц со сниженным уровнем альфа-1-антитрипсина, предшествующий выявлению недостаточности альфа-1-антитрипсина. В то же время, важная роль в развитии бронхиальной астмы также отводится дефициту альфа-1-антитрипсина. Бронхиальная астма может проявляться как самостоятельное заболевание, а также может развиваться на фоне наследственного дефицита альфа-1-антитрипсина. В статье уделяется внимание роли альфа-1-антитрипсина в организме человека, основным механизмам действия альфа-1-антитрипсина, состояниям, обусловленным низким уровнем альфа-1-антитрипсина при различных мутациях гена PI. Данное генетическое расстройство часто встречается в европейских странах. Распространенность аллельных вариантов гена PI в Беларуси не изучена, не налажен скрининг на предмет носительства дефицитных аллелей гена PI. По расчетным данным, в Беларуси можно ожидать около 1 900–6 300 таких пациентов. С учетом этих данных заместительная терапия представляется чрезвычайно дорогой. Своевременное выявление

ние носительства патологических аллелей PI позволяет проводить мероприятия, направленные на предотвращение развития заболевания и развития манифестных форм патологии. При отсутствии адекватной терапии прогноз неблагоприятный.

*Ключевые слова:* дефицит альфа-1-антитрипсина, хронические заболевания легких, мутации гена *Proteinase inhibitor*.

**Abstract.**

The article is dedicated to one of the serine proteases inhibitors – alpha-1-antitrypsin. Alpha-1-antitrypsin deficiency is a hereditary disease caused by the diminished level of blood serum alpha-1-antitrypsin occurring as a result of different mutations in PI (*Proteinase inhibitor*) gene and manifesting itself as chronic nonspecific lung diseases with the development of emphysema, the damage of the liver, vessels and other organs. Alpha-1-antitrypsin deficiency is very rarely recognized in the respiratory system diseases for various reasons. Hereditary predisposition is an important internal risk factor for the chronic respiratory diseases development. In patients with alpha-1-antitrypsin deficiency cough, shortness of breath, wheezing may be revealed. These symptoms are the reason for the diagnosis of bronchial asthma or chronic obstructive pulmonary disease. Bronchial asthma is the most common preliminary diagnosis, made in individuals with the reduced levels of alpha-1-antitrypsin, preceding the detection of alpha-1-antitrypsin deficiency. At the same time, an important role in the development of bronchial asthma is also assigned to alpha-1-antitrypsin deficiency. Bronchial asthma may occur as an independent disease, but can also develop against the background of hereditary deficiency of alpha-1-antitrypsin. In this article the attention is paid to the role of alpha-1-antitrypsin in the human body, the main mechanisms of alpha-1-antitrypsin action, conditions caused by low levels of alpha-1-antitrypsin on different PI gene mutations.

This genetic disorder is common in European countries. The prevalence of PI gene allelic variants in Belarus has not been studied yet, screening aimed at the detection of deficient PI gene alleles carriage hasn't been set going. According to the calculated data about 1 900 – 6 300 of patients with alpha-1-antitrypsin deficiency can be expected in Belarus. With these data taken into account replacement therapy appears to be extremely expensive. Timely identification of pathological PI gene alleles carriage allows to carry out measures aimed at the prevention of the development of the disease as well as manifest forms of pathology. In the absence of adequate therapy, the prognosis is unfavourable.

*Key words:* alpha-1-antitrypsin deficiency, chronic lung diseases, *Proteinase inhibitor gene mutations*.

---

Наследственная предрасположенность является важным внутренним фактором риска развития хронической патологии органов дыхания. Генетические механизмы формирования болезни легких в последние годы стали объектом широкомасштабных исследований во всем мире. Выявлено, что одной из причин хронических неспецифических заболеваний легких с развитием эмфиземы является альфа-1-антитрипсиновая недостаточность, обусловленная снижением соответствующего белка в сыворотке крови вследствие мутаций в гене *SERPINA1* [1]. Усугубляют ситуацию внешние факторы окружающей среды: атмосферные поллютанты, инфекционные агенты, активное или пассивное курение, профессиональные вредности, низкий социально-экономический статус пациента. Таким образом, при наличии неблагоприятного генетического фона развития хронической патологии органов дыхания не избежать.

По определению Всемирной Организации Здравоохранения, дефицит альфа-1-

антитрипсина (A1AT) – это заболевание, вызванное генетически детерминированной недостаточностью этого белка. Это одно из распространенных потенциально фатальных наследственных заболеваний у взрослых лиц европеоидной расы, характеризующееся низким уровнем A1AT в сыворотке крови [2, 3].

Бронхиальная астма – это наиболее частый предварительный диагноз, выставляемый у лиц со сниженным уровнем A1AT, предшествующий недостаточности A1AT [4]. Общеизвестно, что эмфизема легких является следствием воспалительного процесса в дыхательных путях, важная роль в ее развитии также отводится дефициту A1AT. У пациентов с дефицитом A1AT могут наблюдаться кашель, одышка, хрипы в легких, что является поводом для установления диагноза: бронхиальная астма или хроническая обструктивная болезнь легких [1, 5]. Бронхиальная астма может проявляться как самостоятельное заболевание, а также может развиваться на фоне наследственного дефицита A1AT. При заболе-

ваниях бронхо-легочной системы недостаточность А1АТ выявляется крайне редко. Причинами этого являются: 1) заблуждение о низкой распространенности дефицита А1АТ; 2) ложное представление об обязательной клинической презентации каждого из заболеваний самостоятельными симптомами; 3) неверное мнение о том, что бронхиальная астма и дефицит А1АТ являются взаимоисключающими состояниями [6].

### Общие сведения об альфа-1-антитрипсине

А1АТ представляет собой низкомолекулярный гликопротеин, состоящий из 394 аминокислотных остатков и трех гидрокарбонатных цепей [7-11]. Свойства и функции молекулы А1АТ определяются сложным строением: тремя определенным образом упакованными β-структурами и реактивным центром, содержащим метионин [8, 9, 12]. А1АТ является ингибитором сериновых протеаз, относится к семейству серпинов (serpin – serin protease inhibitors) [12-14]. Основным субстратом для А1АТ служит эластаза нейтрофилов, выделяющаяся при защитных реакциях организма [9].

А1АТ, главным образом, продуцируется в рибосомальной эндоплазматической сети гепатоцитов. В меньших количествах А1АТ вырабатывается макрофагами, мононуклеарными фагоцитами, нейтрофилами, бронхиальным эпителием, альвеолоцитами, клетками кишечного эпителия, паренхимы почек [7, 12, 13, 15-17]. Секретируемый в плазму, А1АТ благодаря относительно низкой молекулярной массе (54 000 – 61 000 Да) распределяется по сосудам и с общим кровотоком попадает в легкие, диффундирует через эндотелиальные и эпителиальные клетки и обнаруживается на поверхности эпителия в количестве 10–15% от плазменного уровня [17].

В печени в эндоплазматической сети гепатоцитов синтезируется неактивный предшественник А1АТ, состоящий из 418 аминокислотных остатков. Путем протеолитического отщепления N-концевых пептидов образуется активная форма А1АТ. В дальнейшем активный гликопротеин секретируется в кровь [6, 7, 12]. А1АТ относится к быстро синтезируемым белкам: время его синтеза занимает не более 90 минут [12].

### Механизм взаимодействия альфа-1-антитрипсина с протеазами

Взаимодействие А1АТ с протеазой начинается с того, что она подвергается атаке метионин реактивного центра ингибитора антитрипсина [12]. Остаток метионина реактивного центра А1АТ служит «приманкой» для фермента. Образовавшийся комплекс претерпевает конформационные изменения, в результате которых протеаза погружается вглубь молекулы А1АТ и в дальнейшем инактивируется [16]. Этот процесс напоминает захлопывание «мышеловки». Комплекс протеаза-ингибитор распознается рецепторами печеночных клеток и элиминируется из циркуляции [16], подвергаясь лизосомальной деградации [13].

### Генетический полиморфизм альфа-1-антитрипсина

За продукцию А1АТ отвечает ген, расположенный на хромосоме 14q32.1, называемый SERPINA1 (serpin peptidase inhibitor, clade A) или PI (proteinase inhibitor) [8]. Ген высоко полиморфен: известно более 500 его аллельных вариантов, из них около 30 имеют клиническое значение [3]. Наследование осуществляется по законам Менделя аутосомно-рецессивно [18] или кодоминантно [15].

Буквенная номенклатура аллелей основана на электрофоретической подвижности молекул А1АТ [15]. Нормальный белок имеет среднюю миграционную способность и обозначается буквой М. Z-А1АТ менее подвижен. При наследовании PI-null аллелей ни в плазме ни на электрофореграмме обнаружить белок не удается [12, 13].

В таблице 1 приведены наиболее часто встречающиеся фенотипы и соответствующие уровни А1АТ [9].

Следствием полиморфизма гена PI являются разнообразные механизмы развития недостаточности А1АТ, изменение уровня А1АТ в крови и его функциональной активности [6, 12, 19]. На основании изменения уровня А1АТ в крови и его функциональной активности различают [12, 19]:

1. Нормальные аллели;
2. Дефицитные аллели. Причиной недостаточности ингибитора протеаз является его внутриклеточное накопление в гепатоцитах,

Таблица 1 – Значения альфа-1-антитрипсина в крови при различных генотипах

Генотип	Концентрация альфа-1-антитрипсина	
	г/л	мкмоль/л
<i>MM</i>	1,03	20 – 39
<i>MS</i>	1,00 – 1,80	19 – 35
<i>SS</i>	0,70 – 1,05	14 – 20
<i>MZ</i>	0,66 – 1,20	13 – 23
<i>SZ</i>	0,45 – 0,80	9 – 15
<i>ZZ</i>	0,10 – 0,40	2 – 8
<i>Null-null</i>	0	0

Таблица 2 – Аллельный полиморфизм гена *PI*

Аллель	Тип мутации	Дефект
Нормальные аллели		
<i>M (M1V, M1A, M2, M3, M4)</i>	Однонуклеотидный полиморфизм	Нет
<i>Christchurch</i>	<i>Lys363Glu</i>	Нет
Дефицитные аллели		
<i>S</i>	<i>Glu264Val</i>	Внутриклеточная деградация
<i>Z</i>	<i>Glu342Lys</i>	Аккумуляция белка в гепатоцитах
<i>M<sub>malton</sub></i>	Делеция <i>Phe52Del</i>	Аккумуляция белка в гепатоцитах
<i>S<sub>iiyama</sub></i>	<i>Ser53Phe</i>	Аккумуляция белка в гепатоцитах
<i>M<sub>Heerlen</sub></i>	<i>Pro369Leu</i>	Внутриклеточная деградация
<i>M<sub>procida</sub></i>	<i>Leu41Pro</i>	Внутриклеточная деградация
<i>M<sub>mineral spring</sub></i>	<i>Gly67Glu</i>	Внутриклеточная деградация
<i>P<sub>Lowell</sub></i>	Делеция 1 п.н., <i>Asp256Val</i>	Частичная деградация белка, сниженный уровень белка в крови
Нулевые аллели		
<i>Q0<sub>granite falls</sub></i>	Делеция 1 п.н., <i>Tyr160Stop</i>	Преждевременный стоп-кодон; мРНК отсутствует
<i>Q0<sub>ludwigshafen</sub></i>	<i>Ile92Asn</i>	Нарушение упаковки белка, быстрая деградация
<i>Q0<sub>hongkong1</sub></i>	Делеция 2 п.н., <i>Ser319Arg</i>	Усеченный белок, не транспортируемый через ЭПС; аккумуляция в гепатоцитах
<i>Q0<sub>isola di procida</sub></i>	Делеция 17 т.п.н.	Делеция экзонов 2-5; мРНК отсутствует
<i>Q0<sub>bellingham</sub></i>	<i>Lys217Stop</i>	Преждевременный стоп-кодон; нестабильный транскрипт; мРНК отсутствует
<i>Q0<sub>mattawa</sub></i>	Инсерция 1 п.н., <i>Leu353Phe</i>	Сдвиг рамки считывания; синтез усеченного белка
Дисфункциональные аллели		
<i>Pittsburg</i>	<i>Met358Arg</i>	Антитромбиновая активность
<i>Kalsheker-Poller</i>	Дефект 3'-энхансера	Отсутствие роста продукции А1АТ, индуцируемого ИЛ-6 при воспалении
<i>M<sub>mineral spring</sub></i>	<i>Gly67Glu</i>	Неполное ингибирование эластазы нейтрофилов
<i>Z</i>	<i>Glu342Lys</i>	Неполное ингибирование эластазы нейтрофилов

Примечание: варианты *Z* и *M<sub>mineral spring</sub>* являются как дефицитными, так и дисфункциональными аллелями.

где он синтезируется, или деградация с высвобождением в кровотоки минимальных его количеств;

3. Нулевые аллели. Недостаточность А1АТ обусловлена нарушениями транскрипции и синтезом неполноценного или не-



стабильного белка, разрушающегося еще до секреции, в итоге белок в крови полностью отсутствует;

4. Дисфункциональные аллели обуславливают снижение или утрату антиэластазной активности А1АТ.

Различные варианты аллелей гена PI, соответствующие типы мутаций и обусловленные ими нарушения представлены в таблице 2.

Аллель M является самым распространенным нормальным вариантом PI-гена и встречается у 95% населения [12]. Описано несколько субтипов аллеля M (M1V, M1A, M2, M3), продукты которых обладают нормальной функцией и представлены нормальной концентрацией А1АТ в крови. Именно от M-субтипов путем мутирования произошли все остальные нормальные и аномальные варианты гена PI. К нормальным аллелям относятся также очень редкие Christchurch, B, F, X, M4, P<sub>St.albans</sub> и др.

Дефицитными называют аллели гена PI, которые обуславливают снижение уровня А1АТ в сыворотке крови. Наиболее частыми являются варианты S и Z [11, 12].

У носителей Z мутации от 80 до 90% молекулы А1АТ в местах синтеза образуют полимеры. Из-за большой молекулярной массы полимеризованный А1АТ не способен проникать через цитоплазматическую мембрану и накапливается в гепатоцитах. Оказывая гепатотоксичное действие депозиты А1АТ в клетках печени вызывают повреждение паренхимы печени и могут приводить к развитию неонатального холестаза, ювенильных гепатитов, циррозов и гепатоцеллюлярных карцином [9, 11, 15, 16]. Небольшое количество А1АТ, поступающего в кровоток, неспособно ингибировать эластазу нейтрофилов, поэтому носители этого аллеля имеют высокий риск развития эмфиземы легких [8]. Среди пациентов с недостаточностью А1АТ на долю гомозиготных носителей ZZ приходится 95%.

Феномен полимеризации доказан также при мутациях M<sub>malton</sub> и S<sub>iiyama</sub> [16]. Полимеризация может происходить спонтанно или под влиянием неблагоприятных факторов среды. Снижение pH, нарастающая концентрация А1АТ в очаге воспаления, локальное повышение температуры и общая гипертермия, наряду с влиянием табачного дыма, аэрополлютантов, ускоряют процесс полимеризации.

Продукты такого межмолекулярного взаимодействия накапливаются в эндоплазматическом ретикулуме гепатоцитов, являются стабильными, но неактивными, что и приводит к  $\alpha_1$ -антитрипсиновой недостаточности [14, 16]. У гомозигот по M<sub>malton</sub> уже в детском возрасте развивается эмфизема или цирроз печени [19].

Дефицит А1АТ у носителей S-аллелей обусловлен деградацией белка в гепатоцитах. Однако остаточное количество А1АТ, поступившее в кровь, сохраняет способность ингибировать нейтрофильную эластазу. Патологическое действие S-аллель оказывает лишь в гетерозиготном состоянии с Z- и Q0-вариантами гена PI [20].

Недостаточность А1АТ у носителей мутаций M<sub>heerlen</sub>, M<sub>procida</sub>, M<sub>mineral spring</sub> также обусловлена быстрой деградацией белка. В случае M<sub>heerlen</sub> критичной оказалась замена пролина в первичной структуре белка, что повлекло за собой нарушение упаковки А1АТ. Вариант M<sub>mineral spring</sub> ассоциирован с нарушениями в посттрансляционном созревании А1АТ и снижением его стабильности. Гомозиготные носители этих редких аллелей имеют высокий риск развития эмфиземы [1].

Наибольший вклад в недостаточность А1АТ вносят нулевые аллели, представленные разными субтипами Q0. В случае редкого гомозиготного генотипа по этим аллелям А1АТ в крови полностью отсутствует [12, 19]. Причинами такой неполноценности А1АТ являются однонуклеотидные мутации в гене PI (замены, инсерции, делеции), сдвигающие рамку считывания и формирующие преждевременный стоп-кодон, например Q0<sub>granite falls</sub>, Q0<sub>mattawa</sub>, Q0<sub>bolton</sub>, что вызывает образование неполноценных быстро разрушающихся белков [11, 13, 15]. Другой вариант – Q0<sub>isola di procida</sub> – обусловлен крупной делецией протяженностью в 17 т.п.н., затрагивающей значительную часть кодирующего региона гена PI. Аллели Q0 являются крайне редкими и были идентифицированы в единичных случаях у пациентов с эмфиземой легких.

Обнаружен ряд аллелей, обеспечивающих нормальное количество А1АТ в крови, но свойства и функции продуктов этих аллелей отличаются от «неизмененного» А1АТ, это дисфункциональные аллели. Так, например, Pittsburg-мутация приводит к синтезу аномального А1АТ - белка близкого по свойствам

к антитромбину [13]. Это увеличивает риск геморрагического шока и смерти при воспалительных процессах или травмах вследствие значительного роста концентрации А1АТ и нарушения второй фазы свертывания крови [6, 8].

Другая мутация – Kalsheker-Poller – затрагивает регуляторный участок гена – энхансер. В норме энхансер увеличивает экспрессию гена PI при повышении концентрации ИЛ-6 в ответ на воспаление. У носителей мутации Kalsheker-Poller в крови определяют нормальный уровень А1АТ, однако при воспалительном процессе, несмотря на повышение уровня ИЛ-6 и эластазы нейтрофилов, содержание А1АТ не изменяется. Дисбаланс в системе «протеолиз-антипротеолиз» возникает в данном случае из-за относительной недостаточности А1АТ. Мутацию Kalsheker-Poller несут около 17% пациентов с хроническими респираторными заболеваниями [8, 13].

Кроме перечисленных выше аллельных состояний, существуют и другие варианты гена PI, встречаемость которых в человеческой популяции крайне мала.

Наиболее часто встречаемые генотипы образованы комбинациями PIM, PIS и PIZ аллелей: PIMM, PIMS, PISS, PIMZ, PISZ и PIZZ. Лица, являющиеся гетерозиготными носителями мутаций гена PI, имеют промежуточный дефицит А1АТ, такой уровень А1АТ не обеспечивает должной защиты легочной ткани от стрессовых воздействий, но в то же время легкие гетерозиготных носителей мутаций гена PI являются более защищенными, чем у гомозигот, имеющих тяжелый дефицит А1АТ. Носители PIMZ и PIMS генотипов могут иметь и нормальный уровень А1АТ [10].

### **Уровень альфа-1-антитрипсина в норме и физиологические колебания**

Наибольшие количества А1АТ содержатся в сыворотке крови, обеспечивая 90% всей ее антипротеазной активности [8, 12]. Также А1АТ обнаруживается в спинномозговой, тканевых жидкостях [7, 12]. А1АТ составляет 80–90% фракции  $\alpha_1$ -глобулинов [12, 15] и 4% всех сывороточных протеинов. Существует А1АТ в крови короткое время. Период его полураспада от 3 до 6 дней [18].

Наследование генотипа PIMM обеспечи-

вает нормальный уровень А1АТ (20 мкмоль/л и выше), принимаемый за 100% [7]. 95% индивидуумов с тяжелым дефицитом А1АТ гомозиготны по Z-аллелю, 5% имеют другие редкие варианты. S-аллель является причиной умеренного снижения А1АТ [18].

Нормальная концентрация А1АТ в крови составляет 2,0-4,0 г/л, по данным нефелометрии. В норме печень секретирует 34 мг/кг А1АТ в сутки, но при наличии воспалительного, опухолевого процесса продукция может возрастать в 2–5 раз [9]. На этом основании А1АТ относится к маркерам острой фазы [8, 13]. Стрессовые реакции, шок, беременность, прием эстроген-содержащих препаратов сопровождаются повышением концентрации А1АТ в крови [8, 12, 13, 15, 18]. Наблюдаются сезонные колебания А1АТ с подъемом в осенний период и уменьшением весной [12].

### **Заболевания, обусловленные недостаточностью альфа-1-антитрипсина**

Мутация одного гена может повлечь за собой целый ряд патологических изменений. Последствия генетической «поломки» - поражение многих органов. Дефицит ингибитора протеаз сказывается, главным образом, на балансе в системе «протеолиз – антипротеолиз» и уровне противовоспалительного потенциала. Некоторым дефектным вариантам А1АТ приписываются свойства цитотоксичности. Отражением патофизиологических изменений является наиболее частое поражение легких и печени.

Дефицит А1АТ в большинстве случаев проявляется хроническими неспецифическими заболеваниями легких и поражением печени. Согласно рекомендациям ВОЗ при хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астме необходимо генетическое исследование на предмет носительства дефицитных аллелей гена PI [12]. Вторичный дефицит А1АТ может быть обусловлен избыточной потерей белка или снижением синтетической функции печени [18].

Полимеризованный А1АТ вызывает более интенсивный хемотаксис нейтрофилов, повреждающих окружающие ткани, к месту синтеза гликопротеина (печень, легкие, кишечник). Вполне возможно, этот провоспалительный эффект полимеров лежит в основе

разлитого воспаления [20] и развития таких состояний, как панникулит (Christian-Weber syndrome) [12], гранулематоз Вегенера [21], панкреатит, гломерулонефрит [22], астма, бронхоэктазы [23]. Следствием локального повреждения тканей в результате дисбаланса в системе «протеолиз – антипротеолиз» могут явиться рак, аутоиммунные заболевания [24]. Предполагается связь дефицита А1АТ с развитием синдрома фибромиалгии [12].

Еще одним эффектом А1АТ является предупреждение прогрессирования атеросклеротического поражения коронарных артерий. Основным компонентом сосудистой стенки является эластин. Деградация эластических волокон сопровождается потерей сосудистого тонуса, снижением эластичности стенки артерий. Повышенная эластазная активность при недостаточности А1АТ ускоряет «затвердевание» стенки артерий и развитие атеросклероза [25].

В исследовании Eden E. et al. (2006), охватившем 2437 пациентов с дефицитом А1АТ, состоявших в Национальном регистре (alpha-1 foundation research registry), бронхиальная астма выявлена у 45% лиц. Бронхиальная астма установлена у 50% носителей PIZZ, у 31% лиц с PIMZ и 42% составили другие генотипы [26].

По данным Piras V. et al. (2013), включавшим 745 пациентов из Испанского и Итальянского национальных реестров дефицита А1АТ, носители PISZ, по сравнению с носителями PIZZ, были старше на момент выявления дефицита А1АТ, и функция легких у них была нарушена в меньшей степени, несмотря на более длительный средний стаж курения [27].

У носителей мутаций гена PI нередким является сочетанная патология легких. По результатам исследования Edena E. et al. (2006) сочетание бронхиальной астмы с хронической обструктивной болезнью легких встречалось в 83% случаев у носителей PIZZ и в 48% случаев у носителей PIMZ [26].

### Эпидемиология

Считается, что в Европе дефицит А1АТ наблюдается в среднем у 1 на 1 800–2 500 человек, что в целом составляет около 125 000 индивидуумов. Это фактически одно из самых распространенных наследственных заболеваний в европейских странах. Однако существует проблема в его распознавании. Дефицит

А1АТ выявляется в среднем через 7 лет после появления первых симптомов заболевания [28]. В целом каждый десятый житель Европы гетерозиготен по PIZ и PIS аллелям [26]. В клинической практике 96% пациентов имеют PIZZ генотип, остальные 4% являются носителями PISZ и других более редких мутаций [28].

Встречаемость дефицита А1АТ и некоторых аллелей гена PI заметно варьирует в разных странах Европы. Предполагают, что аллель Z имеет относительно недавнее происхождение, он возник на севере Европы примерно 6000 лет назад, о чем свидетельствует градиентное распространение этого аллеля с севера на юг: 5% – у скандинавов, 4% – у британцев, 1-2% – в Южной Европе. В распространении S-аллеля наблюдается обратная тенденция – 10% носителей на юге и 5% на севере Европы. Предполагают, что этот аллель появился на севере Пиренейского полуострова, но точная дата его возникновения не установлена. Согласно расчетам, в мире проживают более 175 тыс. носителей ZZ-генотипа и свыше 3 млн. носителей дефицитных SZ- и SS-генотипов [20].

Несмотря на довольно широкую распространенность недостаточности А1АТ и несомненные преимущества ее ранней диагностики, лишь в десятке стран (США, Франция, Испания и др.) осуществляются скрининговые программы по выявлению этой патологии. В настоящее время ведутся активные разработки биочипов для детекции дефицитных аллелей гена SERPINA1. В Беларуси скрининг на предмет дефицита А1АТ и носительства мутаций гена, отвечающего за синтез А1АТ, не налажен.

### Физиологическая роль альфа-1-антитрипсина

Главная физиологическая роль А1АТ состоит в ингибировании эластазы [20], участвующей в естественной деградации белков экстрацеллюлярного матрикса легочной паренхимы: эластина, коллагена, фибронектина, ламинина, протеогликанов [20], и защите тканей от протеолитического воздействия [29]. Инактивация эластазы А1АТ в 10 раз интенсивнее, чем других сериновых протеаз [30].

В здоровом организме существует равновесие в системе «протеолиз – антипротеолиз».

В основе поражения легочной ткани при недостаточности А1АТ ведущая роль принадлежит теории нарушения этого равновесия. При бактериальной инфекции или воздействии поллютантов запускаются реакции неспецифической защиты. Мигрирующие в альвеолярное пространство макрофаги и лейкоциты реагируют выделением большого количества биологически активных веществ, в том числе эластазы. Выделяемые в огромном количестве протеазы создают так называемый кратковременный «взрыв» протеолитической активности. Этот механизм призван «уничтожить» проникнувший в легкие чужеродный агент. После инактивации чужеродного агента в легочной ткани сохраняется значительное количество выделившейся с избытком нейтрофильной эластазы до момента активизации антипротеаз (перидцеллюлярных ингибиторов). При нормальном содержании А1АТ в сыворотке крови избыток эластазы инактивируется адекватно увеличивающимся количеством А1АТ, и воздействие протеаз на легочную ткань кратковременно, не превышает 20 мс (PIMM) [20, 30, 31]. При альфа-1-антитрипсиновой недостаточности это время удлиняется до 80 мс (PIZ), приводя к деструкции эластических волокон [10]. Антипротеазы (к которым относится и А1АТ) в условиях их дефицита неспособны в полной мере нейтрализовать выделившееся количество протеолитических ферментов. Дисбаланс в системе «протеолиз – антипротеолиз» ведет к необратимой деструкции эластических волокон легочной ткани и раннему развитию эмфиземы [20, 30, 32]. С течением времени вследствие замещения соединительной тканью легкие теряют свою эластичность, что предрасполагает к формированию обструктивных изменений и эмфиземы. К поллютантам, которые стимулируют выброс протеаз в легкие, прежде всего относятся компоненты табачного дыма [33].

Защитное действие А1АТ не ограничивается прямым ингибированием эластазы. Помимо деградации паренхимы легких, в очаге воспаления эластаза разрушает и фосфатидилсериновые рецепторы, ответственные за инициацию фагоцитоза [10].

А1АТ контролирует секрецию фактора некроза опухолей- $\alpha$  [35]. Воспалительный процесс сопровождается повышением уровня А1АТ в плазме [34], мокроте [36], стенке бронхов [37]. При дефиците А1АТ продукция фактора некро-

за опухолей- $\alpha$  активированными макрофагами, лимфоцитами, нейтрофилами возрастает, стимулируя системное воспаление [38].

Противовоспалительная активность А1АТ реализуется увеличением количества циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в клетках. А1АТ имеет высокое сродство к поверхностным рецепторам клеточных мембран. Активация мембранных рецепторов или снижение катаболизма цАМФ приводит к повышению его содержания в клетках воспаления и торможению высвобождения цитокинов и хемокинов при липополисахаридной стимуляции, к уменьшению миграции лейкоцитов, подавлению активации и пролиферации Т-лимфоцитов [39].

Подавление активности моноцитов в ответ на липополисахаридную стимуляцию, уменьшение миграции клеток воспаления в легких после воздействия дыма сигарет, препятствие апоптозу эндотелиальных клеток микроциркуляторного русла легких относят к так называемым «несерпиновым» эффектам, характерным как для нативного А1АТ, так и для полимеризованного [31, 40, 41].

### **Клиническая картина дефицита альфа-1-антитрипсина и бронхиальной астмы**

Ряд наблюдений показал нередкое сочетание бронхиальной астмы и дефицита А1АТ [42]. Имеются данные, которые указывают на высокую встречаемость носителей PIMS среди пациентов с бронхиальной астмой [43]. В исследовании Katz R.M. et al. (1976) такой тенденции не отмечалось: количество носителей PIMS в группе пациентов с бронхиальной астмой и в контрольной группе были сопоставимы. PIMZ-носители чаще встречались в группе пациентов с бронхиальной астмой. Заболевание у этих пациентов не отличалось более тяжелым течением, в сравнении с носителями генотипов PIMM и PIMS [10]. По данным тех же авторов, большая доля PIZ-носителей встречалась среди пациентов с тяжелым течением стероид-зависимой бронхиальной астмы. Таким образом, пациентам с отягощенным семейным анамнезом необходимо назначать глюкокортикостероиды для контроля бронхиальной астмы. Пациентам с бронхиальной астмой показано определение



уровня А1АТ и молекулярно-генетическое исследование [10]. Несколько ранее Bruttman G. (1973) продемонстрировал ассоциацию дефицита А1АТ и бронхиальной астмы в семейном анамнезе [44].

Окончательных данных в отношении PIZ аллеля нет [30]. По данным McElvaney N.G. et al. (1997), установлено, что гомозиготы PIZZ среди пациентов с бронхиальной астмой встречаются в 31% случаев [29].

Было установлено, что бронхиальная астма встречается в три раза чаще среди пациентов с генотипом PIMZ, по сравнению с носителями PIZZ [45]. Обычно интерес представляет сочетание дефицитного варианта гена PI со снижением концентрации А1АТ менее, чем до 40% от нормы. Такая ситуация встречается у гетерозигот PIMS, которые составляют около 8% от всего населения Северной Европы [42].

Хотя существуют данные, согласно которым PIMS гетерозиготы имеют повышенный риск развития бронхиальной астмы [39], PIMZ генотип в популяции пациентов с бронхиальной астмой по одним данным встречается чаще [46], по другим - нет [45-47]. В иных исследованиях сообщается о большей распространенности PIMZ среди пациентов с аспириновой бронхиальной астмой [38]. У некурящих носителей PIMZ снижение функции легких может происходить медленно. У курящих носителей PIMZ имеет место нарушение легочной функции, связанное с потерей эластичности легочной ткани, рано развиваются клинические симптомы [48]. Потеря эластичности легочной ткани у курящих носителей PIMZ сопоставима с таковой у некурящих носителей PIZZ. Начало развития симптомов отмечается в 40-50 лет у курящих, некурящие могут оставаться без симптомов на протяжении всей жизни [41]. Исследование функции легких у пациентов с мутациями гена PI, возможно, поможет выявить предикторы тяжелого течения бронхиальной астмы [42].

Риск возникновения эмфиземы возрастает при снижении уровня А1АТ в сыворотке крови до 0,8 г/л (в норме 2-4 г/л). Частой причиной обращения к врачу является возникновение одышки (67-98% пациентов), существенно снижающей качество жизни. В наблюдении Lomas D.A. (2007) 37% пациентов жаловались на кашель, 38% - на отделение мокроты, 44% - на хрипы в грудной клетке без признаков про-

студы, 18% - на сennую лихорадку [28].

Одно состояние может утяжелять другое. В исследованиях Townley R.G. (1970) симптомы бронхиальной астмы у гомозиготных носителей мутаций гена PI были более выраженными и начинались раньше у курящих пациентов и у пациентов с хроническим аллергическим ринитом и синуситом [39].

Эмфизема возникает на фоне хронической обструктивной болезни легких. Эмфизема носит панацинарный характер, при котором имеет место расширение всего ацинуса. Рентгенологические признаки эмфиземы выявляются у 85% гомозигот по PIZ, из них в 100% случаев эмфизематозные изменения затрагивают базальные отделы легких [31]. Альфа-1-антитрипсиновая недостаточность может проявляться, помимо эмфиземы, идиопатическим фиброзом, бронхоэктазами. Имеются данные, подтверждающие связь альфа-1-антитрипсиновой недостаточности с развитием рака легких [48].

Дефицит А1АТ часто остается нераспознанным. Это связано с тем, что исследование концентрации А1АТ широко не назначается даже пациентам с хронической обструктивной болезнью легких, несмотря на существующие рекомендации, а также с тем, что вместе с недостаточностью А1АТ пациент чаще всего страдает и другим заболеванием бронхолегочной системы. Подобные случаи представляют сложности для диагностики.

### Возможности терапии

Лечение легочной формы заболевания проводится очищенным человеческим А1АТ (60 мг/кг внутривенно один раз в неделю, или 250 мг/кг один раз в месяц). Поскольку эмфизема приводит к постоянным структурным изменениям, терапия не может улучшить поврежденную структуру легкого или функцию, но проводится для прекращения прогрессирования поражения легких. Лечение дефицита А1АТ чрезвычайно дорого и поэтому предназначено для пациентов некурящих, с незначительными или умеренными патологическими изменениями легочной функции и сывороточным уровнем А1АТ менее 80 мг/дл. Лечение дефицита А1АТ не назначается пациентам с тяжелой формой заболевания или с нормальным или гетерозиготным фенотипом [17].

Прекращение курения, использование бронхолитических средств и раннее лечение инфекций дыхательных путей особенно важно для пациентов с дефицитом А1АТ пациентов с эмфиземой. Экспериментальные препараты типа фенилбутировой кислоты, которая может полностью изменить метаболизм патологических антитрипсиновых белков в гепатоцитах, стимулируя таким образом выделение белков, находятся на стадии разработки [17].

В настоящее время около 2200 человек получают проластин в США; он разрешен к применению в Канаде, Германии, Испании и ряде других стран, где его получают еще около 2000 человек. Применяемый в зарубежных странах препарат для заместительной терапии проластин в Республике Беларусь не зарегистрирован. Для людей с выраженным дефицитом моложе 60 лет необходимо рассмотреть вариант трансплантации легкого. Генная терапия находится на стадии исследования [17].

В некоторых случаях возможна стимуляция выработки эндогенного А1АТ. При этом подходе к терапии пациенты принимают лекарства, которые стимулируют синтез и секрецию А1АТ из гепатоцитов. К таким препаратам относятся даназол, тамоксифен и эстроген-прогестинные препараты. Подобную терапию могут получать пациенты с мягкими фенотипами, например SZ. Препарат дапсон также относится к этой группе и применяется для лечения панникулита [17].

Пациентам с печеночной недостаточностью может быть проведена трансплантация печени [17].

При отсутствии адекватной терапии прогноз заболевания весьма неблагоприятный, так как прогрессирование патологии, а именно развитие дыхательной и сердечной недостаточности, приводит к нетрудоспособности и ранней инвалидизации пациента.

Стоимость годового курса заместительной терапии недостаточности А1АТ составляет 92 091 доллар США [32]. Распространенность дефицита А1АТ в мире составляет 1:1 500 – 5 000. Таким образом, в Беларуси можно ожидать около 1 900–6 300 таких пациентов. С учетом этих данных заместительная терапия представляется весьма недешевой. Более экономически выгодными могли бы быть профилактические мероприятия, направленные на раннее выявление носителей патоло-

гических аллелей Р1 и проведение профилактических мероприятий по предотвращению развития выраженного дефицита А1АТ и тяжелой легочной патологии.

У лиц-носителей Р1З заместительная терапия А1АТ приводит к облегчению симптомов бронхиальной астмы: уменьшается количество свистящих хрипов за последние 12 месяцев, хрипов после контакта с аллергеном, уменьшается частота приступов бронхиальной астмы [26]. Улучшение на фоне заместительной терапии отмечалось также у курильщиков и у бывших курильщиков [26].

Носительство неблагоприятных аллелей и, как следствие, развитие серьезной патологии, значительно ухудшающей качество жизни человека и даже сокращающей ее продолжительность, диктует необходимость выявления носителей патологических аллелей. Так, например, в США и странах Европы по рекомендации Американского торакального общества (American Thoracic Society) и Европейского Респираторного Общества (European Respiratory Society) с 2003 г. начат генетический скрининг взрослых лиц с симптомами хронической обструкции легких и бронхиальной астмой [18]. Необходимость проведения молекулярно-генетического анализа гена SERPINA1 среди лиц, относящихся к группе риска, сегодня очевидна.

## Заключение

Мутация одного гена может повлечь за собой целый ряд патологических изменений. Последствия генетической «поломки» - поражение многих органов. Дефицит ингибитора протеаз сказывается на балансе в системе «протеолиз – антипротеолиз» и уровне противовоспалительного потенциала. Отражением патофизиологических изменений является наиболее частое поражение легких.

Тяжесть заболевания и индивидуальный прогноз определяются не только вариантом мутации, но и внешними факторами, способными у клинически здоровых лиц провоцировать и существенно отягощать проявления дефицита.

Исследование механизмов и полиморфизма проявлений, обусловленных недостаточностью альфа-1-антитрипсина, имеет значение для практической медицины при раз-

работке возможных мер профилактики и минимизации развития манифестных форм, способов воздействия на клинически выраженные стадии процесса.

Распространенность аллельных вариантов гена *PI* в Беларуси не изучена, что предполагает целесообразность популяционного скрининга и генотипирования членов семей-носителей дефицитных аллелей, позволяющих выявить лиц с изначально низкими резервами организма и определить приоритеты первичной и вторичной профилактики довольно частого в других европейских странах генетического расстройства.

### Литература

1. American Thoracic Society / European Respiratory Society Statement, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2000. – Vol. 168, N 7. – P. 818–900.
2. Diagnostico y tratamiento del deficit de alfa-1-antitripsina Guidelines for the Diagnosis and Management of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency / R. Vidal [et al.] // Arch. Bronconeumol. – 2006 Dec. – Vol. 42, N 12. – P. 645–659
3.  $\alpha$ 1-Antitrypsin deficiency: memorandum from a WHO meeting // WHO Bulletin OMS. – 1997. – Vol. 75, N 5. – P. 397–415.
4. A family study of the variability of pulmonary function in alpha1-antitrypsin deficiency. Quantitative phenotypes / E. K. Silverman [et al.] // Am. Rev. Respir. Dis. – 1990 Nov. – Vol. 142, N 5. – P. 1015–1021.
5. Janciauskiene, S. M. New insights into the biology of  $\alpha$ 1-antitrypsin and its role in chronic obstructive pulmonary disease / S. M. Janciauskiene, T. Stevens, I. Blanco // Curr. Respir. Med. Rev. – 2007. – Vol. 3, N 2. – P. 147–158.
6. Назаров, П. Г. Реактанты острой фазы воспаления / П. Г. Назаров. – СПб. : Наука, 2001. – 423 с.
7. Веремеенко, К. Н. Ферменты протеолиза и их ингибиторы в медицинской практике / К. Н. Веремеенко. – Киев, 1971. – 216 с.
8. Дидковский, Н. А. Значение наследственных факторов в развитии эмфиземы легких / Н. А. Дидковский, М. А. Жарова // Тер. архив. – 2006. – Т. 78, № 3. – С. 70–73.
9. Веремеенко, К. Н. Протеолиз в норме и при патологии / К. Н. Веремеенко, О. П. Голобородько, А. И. Кизим. – Киев : Здоров'я, 1988. – 199 с.
10. Katz, R. M. Alpha1-antitrypsin levels and prevalence of Pi variant phenotypes in asthmatic children / R. M. Katz, J. Lieberman, S. C. Siegel // J. Allergy Clin. Immunol. – 1976. – Vol. 57, N 1. – P. 41–45.
11. Practical genetics: alpha-1-antitrypsin deficiency and the serpinopathies / D. C. Crowther [et al.] // Eur. J. Hum. Genet. – 2004 Mar. – Vol. 12, N 3. – P. 167–172.
12. Аверьянов, А. В. Дефицит  $\alpha$ 1-антитрипсина и хроническая обструктивная болезнь легких / А. В. Аверьянов, А. Э. Поливанова // Пульмонология. – 2007. – № 3. – С. 103–109.
13. Рекомендации по диагностике и ведению больных с дефицитом  $\alpha$ 1-антитрипсина Испанского общества пульмонологии и торакальной хирургии (SEPAR) / Р. Видадь [и др.] // Пульмонология. – 2008. – № 1. – С. 14–28.
14. Carrell, R. W. Conformational changes in serpins and the mechanism of alpha 1-antitrypsin deficiency / R. W. Carrell, J. Whistock, D. A. Lomas // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1994 Dec. – Vol. 150, N 6, pt. 2. – P. S171–175.
15. Радченко, В. Г. Основы клинической гепатологии. Заболевания печени и билиарной системы : учеб. пособие для системы последиплом. образования врачей / В. Г. Радченко, А. В. Шабров, Е. Н. Зиновьева. – СПб. : Диалект ; М. : БИНОМ, 2005. – 862 с.
16. Development of predictive models for airflow obstruction in alpha-1-antitrypsin deficiency / P. J. Castaldi [et al.] // Am. J. Epidemiol. – 2009 Oct. – Vol. 170, N 8. – P. 1005–1013.
17. Hubbard, R. C. Strategies for aerosol therapy of alpha 1-antitrypsin deficiency by the aerosol route / R. C. Hubbard, R. G. Crystal // Lung. – 1990. – Vol. 168, suppl. – P. 565–578.
18. Strong link between the alpha1-antitrypsin PiZ allele and Wegener's granulomatosis / A. N. Elzouki [et al.] // J. Intern. Med. – 1994 Nov. – Vol. 236, N 5. – P. 543–548.
19. The pathologic spectrum of the nephropathy associated with  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency / I. D. Davis [et al.] // Hum. Pathol. – 1992 Jan. – Vol. 23, N 1. – P. 57–62.
20.  $\alpha$ 1-Antitrypsin suppresses TNF- $\alpha$  and MMP-12 production by cigarette smoke-stimulated macrophages / A. Churg [et al.] // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. – 2007 Aug. – Vol. 37, N 2. – P. 144–151.
21. Asthma and allergy in alpha-1 antitrypsin deficiency / E. Edena [et al.] // Respir. Med. – 2006 Aug. – Vol. 100, N 8. – P. 1384–1391.
22. de Serres, F. J. PIS and PIZ alpha-1 antitrypsin deficiency worldwide. A review of existing genetic epidemiological data / F. J. de Serres, I. Blanco, E. Fernández-Bustillo // Monaldi Arch. Chest. Dis. – 2007 Dec. – Vol. 67, N 4. – P. 184–208.
23. Lomas, D. A. Genetic predisposition to chronic obstructive pulmonary disease: advances in alpha1antitrypsin deficiency and the serpinopathies / D. A. Lomas // Clin. Med. – 2007 Oct. – Vol. 7, N 5. – P. 446–447.
24. Baseline characteristics of enrollees in the National Heart, Lung and Blood Institute Registry of alpha-a-antitrypsin deficiency. Alpha 1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group // N. G. McElvaney [et al.] // Chest. – 1997 Feb. – Vol. 111, N 2. – P. 394–403.
25. Influence of deficient alfa-1-antitripsina phenotypes on clinical characteristics and severity of asthma in adults / M. Miravittles [et al.] // Respir. Med. – 2002 Mar. – Vol. 96, N 3. – P. 186–192.
26. Alpha-1 antitrypsin inhibits caspase-3 activity, preventing lung endothelial cell apoptosis / I. Petrache [et al.] // Am. J. Pathol. – 2006 Oct. – Vol. 169, N 4. – P. 1155–1166.

27. Clinical phenotypes of Italian and Spanish patients with  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency / B. Piras [et al.] // Eur. Respir. J. – 2013 Jul. – Vol. 42, N 1. – P. 54–64.
28. Passive smoking and lung function in alpha(1)-antitrypsin heterozygote schoolchildren / G. M. Corbo [et al.] // Thorax. – 2003 Mar. – Vol. 58, N 3. – P. 237–241.
29. Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma / V. M. Keatings [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1996 Feb. – Vol. 153, N 2. – P. 530–534.
30. Different cytokine patterns in bronchial biopsies in asthma and chronic bronchitis / R. Mueller [et al.] // Respir. Med. – 1996 Feb. – Vol. 90, N 2. – P. 79–85.
31. Alpha-1 antitrypsin in childhood asthma / R. H. Schwartz [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 1977 Jan. – Vol. 59, N 1. – P. 31–34.
32. Inhibition of lipopolysaccharide-mediated human monocyte activation, in vitro, by alpha1-antitrypsin / S. Janciauskiene [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2004 Aug. – Vol. 321, N 3. – P. 592–600.
33. Alpha-1-antitrypsin ameliorates cigarette smoke-induced emphysema in the mouse / A. Churg [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2003 Jul. – Vol. 168, N 2. – P. 199–207.
34. New international reference preparation for proteins in human Serum (RPPHS) / J. T. Whicher [et al.] // Clin. Chem. – 1994 Jun. – Vol. 40, N 6. – P. 934–938.
35. Fagerhol, M. K. Serum Pi types in patients with pulmonary diseases / M. K. Fagerhol, H. E. Hauge // Acta Allergol. – 1969 May. – Vol. 24, N 2. – P. 107–114.
36. Molecular basis of a1-antitrypsin deficiency revealed by the structure of a domain-swapped trimer / M. Yamasaki [et al.] // EMBO Rep. – 2011 Sep. – Vol. 12, N 10. – P. 1011–1017.
37. Phenotypes of alpha-1antitrypsin in intrinsic asthma and ASA-triad patients / M. Prados [et al.] // Allergol. Immunopathol. (Madr.). – 1995 Jan-Feb. - Vol. 23, N 1. – P. 24–28.
38. Lindmark, B. Heterozygous alpha-1-antichymotrypsin and PiZ  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency. Prevalence and clinical spectrum in asthmatic children / B. Lindmark, E. Svenonius, S. Eriksson // Allergy. – 1990 Apr. - Vol. 45, N 3. – P. 197–203.
39. Relation of alpha-1-antitrypsin phenotype to the performance of pulmonary function tests and to the prevalence of respiratory illness in a working population / R. B. Cole [et al.] // Thorax. - 1976 Apr. – Vol. 31, N 2. – P. 149–157.
40. Markers of early disease and prognosis in COPD / C. P. Hersh [et al.] // Thorax. – 2004. – Vol. 59, N 10. – P. 843–849.
41. Survival benefit of lung transplantation in individuals with severe  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency (PiZZ) and emphysema / H. A. Tanash [et al.] // J. Heart Lung Transplant. – 2011 Dec. – Vol. 30, N 12. – P. 1342–1347.
42. Моногарова, Н. Е. Недостаточность альфа-1-антитрипсина / Н. Е. Моногарова, Т. В. Мороз, А. А. Минаев // Новости медицины и фармации. – 2009. – № 304. – С. 81–86.
43. Needham, M.  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency. 3: Clinical manifestations and natural history / M. Needham, R. A. Stockley // Thorax. – 2004 May. – Vol. 59, N 5. – P. 441–445. Thorax. 2004 May;59(5):441-5.
44. Katz, R. M. Alpha-1 antitrypsin levels and prevalence Bruttman, G. Reagin asthma and familial alpha-1-antitrypsin deficiency / G. Bruttman // Nouv. Presse Med. – 1974 Mar. – Vol. 3, N 10. – P. 589–591.
45. Genotypes and serum concentrations of human alpha-1-antitrypsin «P» protein variants in a clinical population / J. A. Bomhorst [et al.] // J. Clin. Pathol. – 2007 Oct. – Vol. 60, N 10. – P. 1124–1128.
46. Relation of alpha-1-antitrypsin phenotype to the performance of pulmonary function tests and to the prevalence of respiratory illness in a working population / R. B. Cole [et al.] // Thorax. – 1976 Apr. – Vol. 31, N 2. – P. 149–157.
47. Bronchial reactivity, smoking and alpha1-antitrypsin. A population-based study of middle-aged men / M. U. Kabiraj [et al.] // Am. Rev. Respir. Dis. - 1982 Nov. – Vol. 126, N 5. – P. 864–869.
48. Alpha1-antitrypsin deficiency carriers, tobacco smoke, chronic obstructive pulmonary disease, and lung cancer risk / P. Yang [et al.] // Arch. Intern. Med. – 2008 May. – Vol. 168, 10. – P. 1097–1103.

Поступила 02.11.2015 г.

Принята в печать 11.12.2015 г.

## References

1. European Respiratory Society Statement, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. American Thoracic Society. Am J Respi. Crit Care Med. 2000;168(7):818-900.
2. Vidal R, Blanco I, Casas F, Jardí R, Miravittles M. Diagnostico y tratamiento del deficit de alfa-1-antitripsina Guidelines for the Diagnosis and Management of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. Arch Bronconeumol. 2006 Dec;42(12):645-59.
3.  $\alpha$ 1-Antitrypsin deficiency: memorandum from a WHO meeting. WHO Bulletin OMS. 1997;75(5):397-415.
4. Silverman EK, Province MA, Rao DC, Pierce JA, Campbell EJ. A family study of the variability of pulmonary function in alpha1-antitrypsin deficiency. Quantitative phenotypes. Am Rev Respir Dis. 1990 Nov;142(5):1015-21.
5. Janciauskiene SM, Stevens T, Blanco I. New insights into the biology of  $\alpha$ 1-antitrypsin and its role in chronic obstructive pulmonary disease. Curr Respir Med Rev. 2007;3(2):147-58.
6. Nazarov PG. Reaktanty ostroi fazy vospaleniia [Reaktanta of an acute phase of an inflammation]. Saint-Petersburg, RF: Nauka; 2001. 423 p.
7. Veremeenko KN. Fermenty proteoliza i ikh inhibitory v meditsinskoj praktike [Enzymes of a proteolysis and their inhibitors in medical practice]. Kiev, Ukraine,



1971. 216 p.
8. Didkovskiy NA, Zharova MA. Znachenie nasledstvennykh faktorov v razvitii emfizemy legkikh [Value of hereditary factors in development of an emphysema of lungs]. *Ter Arkhiv.* 2006;78(3):70-3.
  9. Veremeenko KN, Goloborodko OP, Kizim AI. Proteoliz v norme i pri patologii [Proteolysis in norm and at pathology]. Kiev, Ukraine: Zdorov'ia; 1988. 199 p.
  10. Katz RM, Lieberman J, Siegel SC. Alpha-antitrypsin levels and prevalence of Pi variant phenotypes in asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol.* 1976 Jan;57(1):41-5. Повторяет № 44
  11. Crowther DC, Belorgey D, Miranda E, Kinghorn KJ, Sharp LK, Lomas DA. Practical genetics: alpha-1-antitrypsin deficiency and the serpinopathies. *Eur J Hum Genet.* 2004 Mar;12(3):167-72.
  12. Averyanov AV, Polivanova AE. Defitsit  $\alpha$ 1-antitripsina i khronicheskaia obstruktivnaia bolezn' legkikh [A1-antitrypsin deficiency and chronic obstructive pulmonary disease]. *Pul'monologiya.* 2007;(3):103-9.
  13. Vidal R, Blanco I, Kasas F, Zhardi R, Miravittles M. Rekomendatsii po diagnostike i vedeniiu bol'nykh s defitsitom  $\alpha$ 1-antitripsina Ispanskogo obshchestva pul'monologii i torakal'noi khirurgii (SEPAR) [References on diagnostics and maintaining patients with deficiency  $\alpha$ 1-антитрипсина the Spanish society of pulmonology and thoracic surgery (SEPAR)]. *Pul'monologiya.* 2008;(1):14-28.
  14. Carrell RW, Whisstock J, Lomas DA. Conformational changes in serpins and the mechanism of alpha 1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994 Dec;150(6 Pt 2):S171-5.
  15. Radchenko VG, Shabrov AV, Zinovyeva EN. Osnovy klinicheskoi gepatologii. Zabolevaniia pecheni i biliarnoi sistemy: ucheb posobie dlia sistemy poslediplom obrazovaniia vrachei. Sankt-Peterburg, RF: Dialekt; Moskva, RF: BINOM; 2005. 862 p.
  16. Castaldi PJ, DeMeo DL, Kent DM, Campbell EJ, Barker AF, Brantly ML, Eden E, McElvaney NG, Rennard SI, Stocks JM, Stoller JK, Strange C, Turino G, Sandhaus RA, Griffith JL, Silverman EK. Development of predictive models for airflow obstruction in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am J Epidemiol.* 2009 Oct;170(8):1005-13.
  17. Hubbard RC, Crystal RG. Strategies for aerosol therapy of alpha 1-antitrypsin deficiency by the aerosol route. *Lung.* 1990;168 Suppl:565-78.
  18. Elzouki AN, Segelmark M, Wieslander J, Eriksson S. Strong link between the alpha1-antitrypsin PiZ allele and Wegener's granulomatosis. *J Intern Med.* 1994 Nov;236(5):543-8.
  19. Davis ID, Burke B, Freese D, Sharp HL, Kim Y. The pathologic spectrum of the nephropathy associated with  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency. *Hum Pathol.* 1992 Jan;23(1):57-62.
  20. Churg A, Wang X, Wang RD, Meixner SC, Prydzial EL, Wright JL.  $\alpha$ 1-Antitrypsin suppresses TNF- $\alpha$  and MMP-12 production by cigarette smoke-stimulated macrophages. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2007 Aug;37(2):144-51.
  21. Eden E, Strange C, Holladay B, Xie L. Asthma and allergy in alpha-1 antitrypsin deficiency. *Respir Med.* 2006 Aug;100(8):1384-91.
  22. de Serres FJ, Blanco I, Fernández-Bustillo E. PIS and PIZ alpha-1 antitrypsin deficiency worldwide. A review of existing genetic epidemiological data. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2007 Dec;67(4):184-208.
  23. Lomas DA. Genetic predisposition to chronic obstructive pulmonary disease: advances in alpha1antitrypsin deficiency and the serpinopathies. *Clin Med.* 2007 Oct;7(5):446-7.
  24. McElvaney NG, Stoller JK, Buist AS, Prakash UB, Brantly ML, Schluchter MD, Crystal RD. Baseline characteristics of enrollees in the National Heart, Lung and Blood Institute Registry of alpha-a-antitrypsin deficiency. Alpha 1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. *Chest.* 1997 Feb;111(2):394-403.
  25. Miravittles M, Vila S, Torrella M, Balcells E, Rodriguez-Frias F, de la Roza C, Jardi R, Vidal R. Influence of deficient alfa-1-antitripsina phenotypes on clinical characteristics and severity of asthma in adults. *Respir Med.* 2002 Mar;96(3):186-92.
  26. Petrache I, Fijalkowska I, Medler TR, Skirball J, Cruz P, Zhen L, Petrache HI, Flotte TR, Tuder RM. Alpha-1 antitrypsin inhibits caspase-3 activity, preventing lung endothelial cell apoptosis. *Am J Pathol.* 2006 Oct;169(4):1155-66.
  27. Piras B, Ferrarotti I, Lara B, Martinez MT, Bustamante A, Ottaviani S, Pirina P, Luisetti M, Miravittles M. Clinical phenotypes of Italian and Spanish patients with  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J.* 2013 Jul;42(1):54-64.
  28. Corbo GM, Forastiere F, Agabiti N, Dell'Orco V, Pistelli R, Massi G, Perucci CA, Valente S. Passive smoking and lung function in alpha(1)-antitrypsin heterozygote schoolchildren. *Thorax.* 2003 Mar;58(3):237-41.
  29. Keatings VM, Collins PD, Scott DM, Barnes PJ. Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996 Feb;153(2):530-4.
  30. Mueller R, Chanez P, Campbell AM, Bousquet J, Heusser C, Bullock GR. Different cytokine patterns in bronchial biopsies in asthma and chronic bronchitis. *Respir Med.* 1996 Feb;90(2):79-85.
  31. Schwartz RH, Van Ess JD, Johnstone DE, Dreyfuss EM, Abrishami MA, Chai H. Alpha-1 antitrypsin in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1977 Jan;59(1):31-4.
  32. Janciauskiene S, Larsson S, Larsson P, Virtala R, Jansson L, Stevens T. Inhibition of lipopolysaccharide-mediated human monocyte activation, in vitro, by alpha1-antitrypsin. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004 Aug;321(3):592-600.
  33. Churg A, Wang RD, Xie C, Wright JL. Alpha-1-antitrypsin ameliorates cigarette smoke-induced emphysema in the mouse. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003 Jul;168(2):199-207. Epub 2003 Apr 10.
  34. Whicher JT, Ritchie RF, Johnson AM, Baudner S, Bienvenu J, Blirup-Jensen S, Carlstrom A, Dati F, Ward AM, Svendsen PJ. New international reference preparation for proteins in human Serum (RPPHS). *Clin Chem.* 1994 Jun;40(6):934-8.
  35. Fagerhol MK, Hauge HE. Serum Pi types in patients

- 
- with pulmonary diseases. *Acta Allergol.* 1969 May;24(2):107-14.
36. Yamasaki M, Sendall TJ, Pearce MC, Whisstock JC, Huntington JA. Molecular basis of  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency revealed by the structure of a domain-swapped trimer. *EMBO Rep.* 2011 Sep;12(10):1011-7.
37. Prados M, Monteseirin FJ, Carranco MI, Aragón R, Conde A, Conde J. Phenotypes of alpha-1 antitrypsin in intrinsic asthma and ASA-triad patients. *Allergol Immunopathol (Madr).* 1995 Jan-Feb;23(1):24-8.
38. Lindmark B, Svenonius E, Eriksson S. Heterozygous alpha-1-antichymotrypsin and PiZ  $\alpha$ -1 antitrypsin deficiency. Prevalence and clinical spectrum in asthmatic children. *Allergy.* 1990 Apr;45(3):197-203.
39. Cole RB, Nevin NC, Blundell G, Merrett JD, McDonald JR, Johnston WP. Relation of alpha-1-antitrypsin phenotype to the performance of pulmonary function tests and to the prevalence of respiratory illness in a working population. *Thorax.* 1976 Apr;31(2):149-57.
40. Hersh CP, Dahl M, Ly NP, Berkey CS, Nordestgaard BG, Silverman EK. Markers of early disease and prognosis in COPD. *Thorax.* 2004;59(10):843-9.
41. Tanash HA, Riise GC, Hansson L, Nilsson PM, Piitulainen E. Survival benefit of lung transplantation in individuals with severe  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency (PiZZ) and emphysema. *J Heart Lung Transplant.* 2011 Dec;30(12):1342-7.
42. Monogarova NE, Moroz TV, Minaev AA. Nedostatochnost'  $\alpha$ 1-antitripsina [The lack of alpha-1-antitrypsin]. *Novosti meditsiny i farmatsii.* 2009;(304):81-6.
43. Needham M, Stockley RA.  $\alpha$ 1-Antitrypsin deficiency. 3: Clinical manifestations and natural history. *Thorax.* 2004 May;59(5):441-5.
44. Bruttman G. Reagin asthma and familial alpha 1 antitrypsin deficiency / G. Bruttman. *Nouv Presse Med.* 1974 Mar;3(10):589-91.
45. Bornhorst JA, Calderon FR, Procter M, Tang W, Ashwood ER, Mao R. Genotypes and serum concentrations of human alpha-1-antitrypsin «P» protein variants in a clinical population. *J Clin Pathol.* 2007 Oct;60(10):1124-8.
46. Cole RB, Nevin NC, Blundell G, Merrett JD, McDonald JR, Johnston WP. Relation of alpha-1-antitrypsin phenotype to the performance of pulmonary function tests and to the prevalence of respiratory illness in a working population. *Thorax.* 1976 Apr;31(2):149-57.
47. Kabiraj MU, Simonsson BG, Groth S, Björklund A, Bülow K, Lindell SE. Bronchial reactivity, smoking and alpha1-antitrypsin. A population-based study of middle-aged men. *Am Rev Respir Dis.* 1982 Nov;126(5):864-9.
48. Yang P, Sun Z, 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. *Arch Intern Med.* 2008 May;168(10):1097-103.

*Received 02.11.2015*

*Accept 11.12.2015*

#### **Сведения об авторах:**

Жигальцова-Кучинская О.А. – ассистент кафедры общей врачебной практики ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»;

Сивицкая Л.Н. – старший научный сотрудник лаборатории нехромосомной наследственности ГНУ «Институт генетики и цитологии НАН Беларуси»;

Даниленко Н.Г. – ведущий научный сотрудник лаборатории нехромосомной наследственности ГНУ «Институт генетики и цитологии НАН Беларуси»;

Жигальцов А.М. – к.м.н., доцент 1-й кафедры внутренних болезней УО «Гродненский государственный медицинский университет»;

Нагорнов И.В. – подполковник медицинской службы, старший ординатор гастроэнтерологического отделения ГУ «432 ордена Красной Звезды главный военный клинический медицинский центр Вооруженных Сил Республики Беларусь»;

Метельский С.М. – полковник медицинской службы начальник пульмонологического отделения ГУ «432 ордена Красной Звезды главный военный клинический медицинский центр Вооруженных Сил Республики Беларусь».

**Адрес для корреспонденции:** Республика Беларусь, 220013, г. Минск, ул. П. Бровки, д. 3, корп. 3, ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», кафедра общей врачебной практики. E-mail: zhigaltsova-olga@rambler.ru – Жигальцова-Кучинская Ольга Александровна.