

# Первичная эмфизема легких у молодого мужчины, обусловленная гомозиготным дефицитом $\alpha_1$ -антитрипсина (генотип ZZ): перспективы организации помощи больным

Т.Е.Гембицкая<sup>1</sup>, А.Г.Черменский<sup>1</sup>, М.М.Илькович<sup>1</sup>, С.Цампруби<sup>2</sup>

1 – ГБОУ ВПО "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова" Минздрава России; 197089, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого 6 / 8;

2 – Институту Грифолз, С.А., Испания, Барселона: Can Guasch, 2, 08150 Parets del Valles, Барселона, Испания

## Резюме

Приводится клинический случай эмфиземы легких, связанный с гомозиготным дефицитом  $\alpha_1$ -антитрипсина, а также алгоритм диагностики.

**Ключевые слова:** эмфизема легких, дефицит  $\alpha_1$ -антитрипсина.

# Primary pulmonary emphysema due to a homozygous deficiency of alpha-1-antitrypsin (genotype ZZ) in a young man; perspectives of healthcare management

T.E.Gembitskaya<sup>1</sup>, A.G.Chermenskiy<sup>1</sup>, M.M.I'kovich<sup>1</sup>, S.Camprubi<sup>2</sup>

1 – State Institution "Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University": 6 / 8, L'va Tolstogo ul., Saint-Petersburg, 197089, Russia;

2 – Instituto Grifols SA, Barcelona, Spain: Can Guasch, 2, 08150, Parets del Valles, Barcelona, Spain

## Summary

This review discusses alpha-1-antitrypsin (AAT) deficiency that is a wide-spread autosomal-recessive monogenic enzymopathy related to PI gene mutations. The most serious injury related to AAT deficiency is primary emphysema. A role of AAT for normal growth and functioning of the lungs as well as for occurrence of various structural and functional disorders is reviewed in the articles. The authors' own findings about AAT deficiency prevalence in Russian population are also shown. Clinical features of AAT deficiency and diagnostic methods are described. Finally, a clinical report of primary pulmonary emphysema due to congenital AAT deficiency is demonstrated.

**Key words:** emphysema, alpha-1-antitrypsin deficiency.

Недостаточность  $\alpha_1$ -антитрипсина (ААТ) – распространенная генетически обусловленная моногенная энзимопатия, наследуемая по аутосомно-рецессивному типу с преимущественным поражением легких, печени, сосудов и кожи, причиной которой являются мутации в гене *Pi – protease inhibitor*.

Наиболее типичным поражением легких при выраженном дефиците ААТ является эмфизема, первичная по своему генезу.

Эмфизема – анатомическая альтерация легких, характеризующаяся патологическим расширением воздушных пространств, расположенных дистальнее терминальных бронхиол и сопровождающаяся деструктивными изменениями альвеолярных стенок. Эмфизема относится к группе хронических обструктивных заболеваний легких, наряду с хроническим обструктивным бронхитом, муковисцидозом, тяжелыми формами бронхиальной астмы (БА) [1].

*I.Jacken* (1837) отмечено существование семейных форм эмфиземы. Спустя достаточно длительное время (> 100 лет) этот факт вызвал живой интерес исследователей. *C.B.Laurell* и *S.Eriksson* (1963) сообщается о семейной недостаточности в сыворотке

крови ААТ, которая сочеталась с обструктивными заболеваниями легких (эмфиземой) и наследовалась по аутосомно-рецессивному типу [2]. Это открытие дало толчок к интенсивному изучению природы ААТ и механизмов формирования легочных изменений при его дефиците.

Свое название ААТ получил из-за принадлежности к  $\alpha_1$ -глобулиновой фракции белков сыворотки крови, устанавливаемой при электрофоретическом исследовании, а также благодаря его способности, наряду с другими сериновыми протеазами (плазмином, химотрипсином и др.), ингибировать трипсин. Практически неоспоримым в настоящее время является факт, что выраженный дефицит ААТ имеет значение в формировании обструктивных болезней легких. Генетическая предрасположенность к эмфиземе в группе больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) составляет 2–5 %.

В обзоре [3] (2011), посвященном генетике эмфиземы легких, указано, что в результате сотрудничества генетиков и клиницистов проблема тяжелого де-

фицита ААТ потеряла свою остроту. Это не совсем так. Представляет интерес частота выраженного снижения ААТ в различных популяциях, связь дефицита с различными формами легочной патологии (эмфизема, ХОБЛ, бронхоэктазы), курением и т. д., а также особенности ведения и лечения таких пациентов. В нашей стране проблема помощи пациентам с ААТ-дефицитом практически не разрабатывалась. Вместе с тем интерес к этой проблеме не ослабевает: в журнале "Пульмонология" (2008) опубликованы рекомендации Испанского общества пульмонологии и торакальной хирургии по диагностике и ведению таких больных [4], а также 2 обзора (2011), посвященных генетике эмфиземы [3, 5]. В последних обзорах [6] экспертов по данной проблеме уточняются некоторые положения и перспективы лечения заболеваний (в первую очередь эмфиземы легких), этиологически связанных с тяжелым дефицитом ААТ.

К настоящему времени достаточно хорошо разработаны вопросы строения и молекулярная характеристика ААТ. Система генов  $Pi$ , к которым относится ААТ, расположена на длинном плече хромосомы 14 (14q31-32). Продуктом генов является гликопротеин ААТ( $\alpha_1Pi$ ) массой 52 кДа, состоящий из 1 цепи из 394 аминокислот и 3 боковых гидрокарбонатных цепей. Ген, кодирующий ААТ, исходно экспрессируется в гепатоцитах. ААТ содержит в своем активном центре аминокислоту серин, следовательно, относится к семейству сериновых протеиназ.

Специфической целью ААТ является нейтрофильная эластаза — фермент, расщепляющий эластин, базальную мембрану и другие компоненты экстрацеллюлярного матрикса, а также протеиназа 3 [7, 8], а также:

- ингибирование трипсина и большинства нейтрофильных сериновых протеаз;
- нейтрализация  $\alpha_1$ -дефензинов нейтрофилов, лейкотриена В4 и интерлейкина (IL)-8, которые являются мощными хемоаттрактантами нейтрофилов в очаг воспаления;
- регулирование адгезии нейтрофильной эластазы к фосфатидилсериновым рецепторам на мембране нейтрофилов — необходимом компоненте инициации апоптоза — следовательно, ААТ играет важную роль в разрешении воспаления;

ААТ является неспецифическим острофазовым белком сыворотки, уровень которого при воспалении повышается, а 9 метиониновых радикалов делают его мощным антиоксидантом.

Ген АТТ отличается высокой полиморфностью: выделено > 100 вариантов АТТ,  $\approx 30$  из них вызывают патологические проявления.

На основании уровня содержания ААТ в сыворотке крови и его функциональной активности все известные варианты аллелей гена  $Pi$ , кодирующие синтез ААТ, делятся на 4 типа: нормальные, нулевые, дефицитные и с измененными свойствами. Фенотипы ААТ определяются с помощью метода изоэлектрического фокусирования. Быстро мигрирующие варианты ААТ обозначаются начальными буквами

алфавита, медленные — конечными. У 90 % здоровых людей присутствуют нормальные аллели —  $PiM$ .

Наиболее часто встречаются дефицитные аллели —  $PiS$  (экспрессирующие  $\approx 50$ –60 % ААТ) и  $PiZ$  (экспрессирующие  $\approx 10$ –20 % ААТ). Аллели S и Z экспрессируют патологический белок, полимеризующийся в печени. У лиц с таким фенотипом 80–90 % молекул ААТZ и 40–50 % молекул ААТS остаются в гепатоцитах, полимеризуются, разрушаются протеазами и не попадают в кровяное русло.

Риск заболевания ограничен в основном фенотипом ZZ (96 %). У остальных лиц с повышенным риском развития заболевания (4 %) отмечаются редкие дефицитные варианты или крайне редкий нулевой генотип. Сведения о распространенности этих вариантов (пациенты с клиническими проявлениями дефицита ААТ) весьма скудны, хотя установлено, что почти у всех лиц с нулевым генотипом развивается эмфизема легких. Эмфизема легких у лиц с дефицитом ААТ, выявляемая с помощью метода нефелометрии, развивается при снижении уровня ААТ в сыворотке крови < 11 ммоль / л (50 мг / дл).

Вследствие снижения сывороточного уровня ААТ появляются деструктивные изменения в ткани легких с формированием необратимого эмфизематозного ремоделирования. При содержании ААТ ниже указанного порога стимулируется неконтролируемое повышение активности протеолитических ферментов, прежде всего нейтрофильной эластазы, активность которых он ингибирует, что способствует появлению протеазоантитриптеазного дисбаланса. В итоге эластическая строма и другие экстрацеллюлярные матриксные структуры подвергаются медленной деструкции.

В последние 2 десятилетия в Западной Европе и Северной Америке были проведены эпидемиологические исследования в области частоты дефицита ААТ, составлены международные регистры больных. Наиболее высокая частота Z-аллеля определяется в странах Северной Европы, а S-вариант чаще встречается в Южной Европе; ZZ-генотип — в Европе и Северной Америке.

Согласно результатам метаанализа (2004) и более современным данным [9, 6], расчетное число лиц с фенотипом ZZ в 21 стране Европы колеблется:  $\approx 15\,000$  — в Италии,  $12\,000$  — в Испании,  $\approx 2\,000$  — в Нидерландах. В частности, в Испанском национальном регистре содержатся сведения о пациентах ( $n = 500$ ) с фенотипом ZZ, что составляет 4 % расчетного числа больных, проживающих в Испании ( $n = 12\,000$ ). Аналогичные соотношения получены в США и Великобритании, и только в Дании диагноз выставлен у 28 % расчетного числа больных. Таким образом, реальная частота больных, занесенных в Регистр, значительно отличается от расчетной. Частота гомозиготных носителей ААТ в европеоидных популяциях составляет от 1 : 670 до 1 : 5 097 среди живых новорожденных [10]. По данным Всемирной организации здравоохранения (1996), частота дефицита ААТ в европеоидных популяциях — 1 : 2 000—1 : 7 000. В работе [10] представлены и данные по России

( $n < 2\,000$ ), однако в нашей стране масштабных эпидемиологических исследований не проводилось. По имеющимся в отечественной литературе отдельным работам можно очень приблизительно судить о частоте дефицита ААТ среди больных с обструктивной легочной патологией.

В 1984–2000 гг. проведено исследование по определению уровня ААТ в сыворотке крови и фенотипирование электрофокусированием в полиакриламидном геле у больных ( $n = 366$ ) с хроническими обструктивными заболеваниями легких. Среди обследованных выявлено 11 (3,3 %) гомозиготных носителей ZZ и 5 (1,5 %) – SS (табл. 1). У всех больных с генотипом ZZ была диагностирована первичная эмфизема легких [11].

Проводилось также скрининговое эпидемиологическое исследование (2011–2012) для выявления наследственной недостаточности ААТ по протоколу IG0903. В Научно-клиническом центре интерстициальных и орфанных заболеваний ГБОУ ВПО "Первый СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова" обследованы пациенты с ХОБЛ, эмфиземой, БА ( $n = 149$ ). У 1 (0,67 %) пациента с генотипом PiZZ выявлено резкое снижение уровня ААТ в сыворотке крови, у 3 (2,01 %) – диагностирован гетерозиготный дефицит ААТ (Pi M1Z). Судить о частоте дефицита ААТ в российской популяции на основании этих сведений не представляется возможным.

Под эгидой ERS в качестве европейской инициативы создан Международный регистр дефицита ААТ (*The International Registry for AAT Deficiency – AIR*) (1997). Помимо европейских стран (Великобритания, Швеция, Дания, Нидерланды, Испания, Италия, Швейцария и Германия), им охвачены Новая Зеландия, Австралия, Южная Африка, Аргентина, Бразилия и Канада. Больные с дефицитом ААТ (фенотипы PiZZ, редкие дефицитные аллели и PiSZ) могут быть внесены в этот регистр через сайт SEPAR ([www.separ.es/air](http://www.separ.es/air)) [4].

В подавляющем большинстве случаев генетический дефицит ААТ проявляется 4 основными клини-

ческими вариантами течения заболевания или их сочетаниями. В порядке убывания распространенности в популяции эти варианты можно расположить следующим образом:

- поражение легких, чаще всего эмфизема легких; ХОБЛ с эмфиземой легких, реже – бронхоэктазы;
- поражение печени с развитием цирроза в финале заболевания;
- васкулит, ассоциированный с обнаружением антинейтрофильных цитоплазматических антител к протеиназе-3 (C-ANCA);
- поражение кожи в виде некротизирующего панникулита, которое встречается довольно редко (в данной статье акцент сделан на поражениях легких).

Классическими проявлениями дефицита ААТ являются прогрессирующая одышка и выраженная эмфизема у молодых взрослых лиц, курящих или некурящих. Однако диагноз нередко устанавливается в гораздо более старшем возрасте.

Основным признаком болезни является прогрессирующая одышка, а не кашель с отделением мокроты (эта жалоба может быть у курильщиков, что затрудняет диагностику). У  $\approx 60\%$  некурящих с фенотипом ZZ первые симптомы появляются к 40 годам, а у 90 % – к 50, хотя у курильщиков начало заболевания может быть более ранним. При физикальном обследовании подтверждаются признаки гиперинфляции легких (увеличение переднезаднего размера грудной клетки, эмфизематозные "подушки", уменьшение подвижности диафрагмы, ослабленное дыхание при аускультации, иногда выслушиваются сухие хрипы), снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) до 30–65 %<sub>долж.</sub> Наличие аналогичного заболевания у других членов семьи свидетельствуют о семейной форме патологии.

При рентгенографии и компьютерной томографии (КТ) легких высокого разрешения выявляется панлобулярная эмфизема преимущественно в базальных отделах. Буллы больших размеров встречаются нечасто. Бронхоэктазы обнаруживаются примерно у 25 % больных. Бронхиальная гиперреактивность у больных с фенотипом ZZ является плохим прогностическим признаком.

Первым симптомом у некоторых пациентов, гомозиготных по ZZ, является нарушение функции печени в раннем возрасте. У таких детей 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.

Другой малораспространенной клинической формой является панникулит, протекающий в генерализованной болевой форме с эритематозными подкожными узлами, которые могут изъязвляться.

Измерение уровня ААТ в сыворотке является ключевым методом в диагностике наследственного дефицита ААТ. Величины  $< 35\%$ <sub>долж.</sub> указывают на вероятный гомозиготный фенотип PiZZ. При интерпретации результатов отдельных количественных

Таблица 1  
Фенотипы ААТ у обследованных (1984–2000)

Table 1  
AAT phenotypes in Russian population (1984–2000)

Фенотип ААТ	n
M1M1	295
M1M2	16
M1M3	3
M1M4	1
M2M2	3
M3M3	1
M1Z	20
M1S	11
SS	5 (1,5 %)
ZZ	11 (3,3 %)
Всего	366

исследований важно помнить, что ААТ является острофазовым белком, и инфекционный или воспалительный процессы могут исказить результаты и создавать нормальную или высокую концентрации у больных с умеренным дефицитом ААТ. Высокие концентрации ААТ также отмечаются во время беременности и после употребления пероральных контрацептивов [12, 13]. У больных с выраженным гомозиготным дефицитом ААТ показатели в перечисленных случаях не нормализуются. Согласно современным представлениям, у больных определенных групп необходимо исследовать уровень ААТ. При этом определяется уровень ААТ в сыворотке крови, а при его резком снижении – фенотип и генотип пациента.

Кандидаты на измерение уровня ААТ:

- больные ХОБЛ;
- взрослые лица с бронхоэктазами;
- больные с частично обратимой БА взрослых;
- кровные родственники пациентов с выявленным дефицитом ААТ;
- члены 1 семьи с одышкой и хроническим кашлем у многих из них;
- лица с заболеваниями печени с невыясненной причиной;
- лица со снижением пика  $\alpha_1$ -белка на протеинограмме.

Кандидаты на определение фенотипа и генотипа:

Фенотип:

- лица с концентрацией ААТ ниже нормы;
- кровные родственники лиц с дефицитом ААТ;
- супруги лиц, имеющих 1 или 2 аллели Z (до рождения ребенка).

Генотип:

- при несоответствии низкого уровня ААТ теоретически нормальному фенотипу.

Таким образом, при клиническом подозрении на дефицит ААТ необходимо провести хотя бы однократное определение сывороточной концентрации фермента (вне периода обострения патологического процесса в легких), а при низких значениях – фенотипирование; генотипирование – только в случаях расхождения между уровнем ААТ и фенотипом.

В целом диагностика эмфиземы легких, обусловленной дефицитом ААТ, сложностей не представляет (при условии информированности врача об этой патологии).

### Клиническое наблюдение

Больной М. 43 лет (1971 года рождения) обратился к врачу впервые в 2008 г. (далее – неоднократно) с однотипными жалобами:

- одышка при подъеме на 2-й этаж;
- одышка при ходьбе по пересеченной местности 300 м;
- редкий кашель с отделением 3–5 мл вязкой слизистой мокроты;
- изредка приступы сердцебиения;
- болевые ощущения в области сердца при физической нагрузке;
- головные боли.

Считает себя больным с 2002 г., когда спустя 4–6 мес. после перенесенной острой респираторной инфекции (ОРВИ) (температура тела 38 °С в течение 3 дней, серозный ринит, кашель в течение 2 нед.) стал отмечать появление одышки и утреннего кашля. Однако пациент справлялся с обычной физической нагрузкой, работал в полном объеме. В марте 2007 г. (36 лет) после ОРВИ появились жалобы на продуктивный кашель, одышку по утрам и при физической нагрузке. В поликлинике диагностирована БА, в свя-

зи с чем рекомендован прием титропия бромида. Лекарство вызвало умеренный положительный эффект. В последующие месяцы одышка медленно прогрессировала. При обращении к пульмонологу в диагностическом центре было отмечено необычное течение БА и выраженная гиперинфляция легочной ткани при рентгенологическом исследовании. Больной был направлен в НИИ пульмонологии СПбГМУ им. И.П.Павлова, где была заподозрена первичная эмфизема легких. Рекомендовано исследование уровня ААТ сыворотки крови, при резком снижении – фенотипирование. По независящим от пациента обстоятельствам выполнение этих рекомендаций было невозможно. Пациент продолжал принимать бронхолитические препараты, ингаляционные кортикостероиды. В 2011 г. пациент был включен в скрининговое клиническое исследование IG0903 для выявления дефицита ААТ у больных ХОБЛ, БА и эмфиземой. Исследования образцов крови (сухие пятна) проводились в центральной лаборатории (Германия):

- содержание ААТ в сухой капле крови < 0,170 ммоль / л (норма  $\geq 0,313$  ммоль / л); снижение резкое. Был проведен 2-й этап обследования – определение мутации гена ААТ;
- генотип (PSR) ZZ.

*Anamnesis vitae:* родился здоровым, единственный ребенок в семье. Родители здоровы. Мать жива, заболеваниями легких и / или печени не страдает. Отец погиб в возрасте 60 лет. Рос и развивался согласно возрасту, занимался спортом. Курил в течение 5 лет (в возрасте 19–24 лет), не курит с 1995 г. Профессиональный анамнез: по специальности – прораб, работает начальником участка стройки. Систематических профессиональных вредностей не отмечено. Были переохлаждения, контакты с пылью. Болел ОРВИ 2–3 раза в год. До 2002 г. хорошо переносил физические нагрузки.

*Status praesens:* состояние средней тяжести. Нормостенического телосложения, пониженного питания. Отеков нет. Грудная клетка увеличена в переднезаднем размере, эмфизематозные подушки над ключицами. Частота дыхания – 20 в минуту<sup>-1</sup>, частота сердечных сокращений – 80 в минуту<sup>-1</sup>, сатурация кислородом – 95 %, артериальное давление – 120 / 70 мм рт. ст. Перкуторно: коробочный оттенок легочного звука. При аускультации: ослабленное везикулярное дыхание, необильные высокотональные сухие хрипы. Тоны сердца приглушены, акцент II тона над легочной артерией. Печень не увеличена.

В клиническом анализе крови обращает на себя внимание эритроцитоз (5,42) и повышение гемоглобина (187 г / л) при скорости оседания эритроцитов 1 мм / ч. В биохимическом анализе крови – небольшое повышение показателя активированного парциального тромбопластинового времени, снижение протромбинового индекса до 86,78. Общий анализ мочи и кислотно-основное состояние крови не изменены.

*Эхокардиография:* нерезкое расширение правого желудочка, расчетное систолическое давление в легочной артерии на верхней границе нормы. Показатели общей насосной функции не снижены.

*Рентгенография органов грудной клетки от 15.05.12:* определяется повышение прозрачности легочной ткани без инфильтративных изменений. Легочный рисунок обеднен в периферических отделах, больше слева. Корни легких не расширены, структурны. Диафрагма расположена низко, уплощена. Сердечная тень в размерах не увеличена.

*Ультразвуковая доплерография непарных висцеральных артерий от 22.05.12:* признаки гемодинамически выраженного компрессионного стеноза чревного ствола.

Исследование функции внешнего дыхания в динамике: крайне резкие нарушения бронхиальной проходимости, отрицательная динамика с 2007 г. (табл. 2).

*Бодиплетизмография:* общая емкость легких резко увеличена, в ее структуре остаточный объем легких резко увеличен (312 %<sub>долж.</sub>) при нормальной ЖЕЛ. Диффузионная способность легких умеренно снижена за счет уменьшения функционирующей поверхности.

*КТ грудной клетки 16.04.07:* эмфизема легких; КТ-признаки обструкции мелких бронхов.

*Клинический диагноз:*

*Основной:* эмфизема легких, связанная с врожденной недостаточностью ААТ. Генотип PiZZ.

*Сопутствующий:* компрессионный стеноз чревного ствола. Полип желчного пузыря. Язвенная болезнь. Язва желудка вне обострения.

**Осложнения:** Хроническое компенсированное легочное сердце. Легочная гипертензия I степени. Дыхательная недостаточность II степени. Гипотрофия I степени.

**Терапия:** Кораксан, Аевит, Кленил джет, Спирива, Саламол Эко Легкое Дыхание по потребности, Трентал, Мезим форте.

Таким образом, на основании анализа анамнеза, клинико-функционального и рентгенологического исследований у молодого мужчины уже при 1-й консультации заподозрена первичная эмфизема легких. Было логично объяснить выраженную эмфизему и obstructивный синдром у молодого мужчины с небольшим стажем курения, не имевшего контакта с профессиональными вредностями, не болевшим часто вирусными или бактериальными инфекциями дыхательных путей, генетическими факторами. При исследовании уровня ААТ, его резкого снижения и дальнейшей верификации генотипа эта гипотеза полностью подтвердилась. В дальнейшем отмечались большие трудности, связанные со специфическим этиопатогенетическим лечением пациента.

Согласно современным представлениям, при лечении пациентов с эмфиземой легких на фоне дефицита ААТ должны использоваться те же фармакологические и нефармакологические средства, что и при ведении больных ХОБЛ без дефицита ААТ: ежедневная терапия ингаляционными бронходилататорами и ингаляционными кортикостероидами (по показаниям). Рекомендуются ежегодная вакцинация против гриппа и пневмококковая вакцинация, т. к. было показано, что у этих больных формируется хороший специфический иммунный ответ. Обострения у пациентов с дефицитом ААТ характеризуются избыточной эластазной активностью, гораздо более выраженной, чем у больных ХОБЛ, полноценных по ААТ. По этой причине обострения должны лечиться активно и как можно раньше путем увеличения доз бронходилататоров, назначения коротких курсов пероральных стероидов, а при изменении свойств мокроты – антибактериальных препаратов.

Кислородотерапия применяется при появлении традиционных для этого вида терапии показаний. При ухудшении функционального статуса рекомендуется легочная реабилитация. В отдельных случаях при тяжелом течении заболевания следует рассмотреть

вопрос о трансплантации легких. Результаты хирургического уменьшения объема легких у больных с дефицитом ААТ пока не являются окончательными, такие пациенты не считаются идеальными кандидатами для подобного лечения, учитывая морфологические характеристики их легочной патологии.

С патогенетической точки зрения наиболее перспективной тактикой лечения пациентов с эмфиземой легких, связанной с дефицитом ААТ, является заместительная (аугментационная) терапия [14]. Очищенный препарат ААТ для внутривенного введения, полученный из донорской крови, доступен в клинической практике с 1987 г. В настоящее время применяются следующие препараты для заместительной терапии: *Prolastin, Prolastin-C (Griffols, Испания), Aralast, Aralast NP (Baxter, США), Zemaira (CSL Behring, США), Glassia (Baxter, США), Trupsone (Trypsan) (Grifols, Испания), Alfalastin (LFB, Франция)*. Только в 2014 г. на фармакологический рынок Российской Федерации вышел препарат Респикам (*Kamada Ltd, Израиль*), зарегистрированный в России еще в 2010 г.

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

- Заместительная терапия должна назначаться только пациентам с тяжелым дефицитом ААТ – фенотипом PiZZ либо с редкими дефицитными вариантами, а также с функционально подтвержденной эмфиземой легких.

- Заместительная терапия не показана при гетерозиготных фенотипах PiMZ или PiSZ.

Очень удобной формой является ААТ для ингаляций (<http://www.kamada.com>):

- доставка непосредственно к пораженной ткани легких;
- по данным клинических исследований 2-й фазы, значимый уровень депозиции действующего вещества в легких достигался у всех обследуемых;
- неинвазивный путь введения, не требующий госпитализации;
- низкая доза действующего вещества позволяет проводить лечение у большего (в 3–4 раза) числа больных по сравнению с ААТ в инъекционной форме;
- показано при редких заболеваниях (дефицит ААТ, муковисцидоз, бронхоэктатическая болезнь).

## Заключение

Интерес к генно-инженерным методикам лечения по-прежнему велик. Для введения нормального гена ААТ использовались плазмидно-катионный липосомальный комплекс, рекомбинантные аденоассоциированные вирусные векторы и ослабленные вирусы простого герпеса [15].

**Таблица 2**  
**Динамика показателей функции внешнего дыхания пациента М.**

**Table 2**  
**Lung function changes of the patient M.**

Показатель	28.03.07	23.05.12	Динамика
ЖЕЛ, л (%долж.)	4,04 (74)	3,23 (57)	-0,81
ОФВ <sub>1</sub> , л (%долж.)	0,85 (19)	0,9 (21)	
ОФВ <sub>1</sub> / ФЖЕЛ, %	42	31	-11
СОС <sub>25-75</sub> , л / с (%долж.)	0,59 (12)	0,5 (10)	-

Примечание: ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; СОС<sub>25-75</sub> – средняя скорость воздушного потока между 25 и 75 % ФЖЕЛ (средняя объемная скорость середины выдоха).

В новые парадигмы лечения, по мнению экспертов, в течение ближайших 5 лет будут включены ингаляционные и рекомбинантные формы ААТ, генная терапия и терапия стволовыми клетками.

Хотя проблема тяжелого дефицита ААТ изучена достаточно и роль этого генетического фактора доказана, разработаны и разрабатываются новые подходы к лечению, однако утверждать, что все вопросы решены, преждевременно. Возвращаясь к ситуации в России, следует с сожалением констатировать отсутствие данных (следовательно, и регистра) о частоте носительства ААТ-дефицитного гена и распространенности этой патологии среди больных пульмонологического профиля. К сожалению, в настоящее время в России в практической деятельности недоступен ни один из существующих препаратов для поддерживающей заместительной терапии больных эмфиземой легких с дефицитом ААТ. Дефицит ААТ относится к числу орфанных заболеваний и, согласно опубликованному Минздравом России списку, включен в число редких болезней. Таким образом, больные с дефицитом ААТ имеют право на получение патогенетической терапии.

В индивидуальном порядке обеспечение лечения конкретного больного (на основании приведенного клинического наблюдения) — задача неразрешимая, тем более если речь идет о длительной (многолетней) терапии, когда постоянно необходимы дорогостоящие лекарственные средства, а их введение и мониторинг состояния больного требуют индивидуального подхода в непрерывном режиме. Требуется также обсуждение организации помощи больным с дефицитом ААТ в рамках медицинского сообщества врачей, ученых-пульмологов, представителей Минздрава России, а также ассоциаций общественных организаций по редким орфанным болезням.

## Литература

1. The definition of emphysema. Report of a National Heart, Lung, and Blood Institute, Division of Lung Diseases workshop. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; 132 (1): 182–185.
2. Laurell C.-B., Eriksson S. The electrophoretic alpha-1-globulin pattern of serum in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1963; 15 (2): 132–140. DOI:10.1080/00365516309051324.
3. Ивчик Т.В. О генетике эмфиземы легких. *Пульмонология.* 2011; 4: 97–108.
4. Видаль Р., Бланко И., Касас Ф. и др. Рекомендации по диагностике и ведению больных с дефицитом  $\alpha_1$ -антитрипсина Испанского общества пульмонологии и торакальной хирургии (SEPAR). *Пульмонология.* 2008; 1: 14–28.
5. Овчаренко С.И., Сон Е.А. Влияние недостаточности  $\alpha_1$ -антитрипсина на поражение легких. *Пульмонология.* 2011; 5: 79–86.
6. Brebner J.A.; Stockley R.A. Recent advances in alpha-1-antitrypsin deficiency related lung disease. *Exp. Rev. Respir. Med.* 2013; 7 (3): 213–230. DOI: 10.1586/ers.13.20.
7. Sinden N.J., Stockley R.A. Proteinase 3 activity in sputum from subjects with alpha-1-antitrypsin deficiency and COPD. *Eur. Respir. J.* 2013; 41 (5): 1042–1050. DOI: 10.1183/09031936.00089712.
8. Churg A., Zhou S., Wright J.L. Series 'matrix metalloproteinases in lung health and disease': matrix metalloproteinases in COPD. *Eur. Respir. J.* 2012; 39 (1): 197–209.
9. Blanco I., De Serres F.J., Fernandez-Bustillo E. et al. Deficit de alfa-1-antitripsina en España (variantes deficientes PiS y PiZ): prevalencia estimada y numero de sujetos deficientes calculados para cada fenotipo. *Med. Clin. (Barc.)* 2004; 123: 761–765.
10. Blanco I., de Serres F.J., Fernandez-Bustillo E. et al. Estimates of the prevalence of alpha-1-antitrypsin deficiency Pi\*S and Pi\*Z alleles and the numbers at risk in European countries. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 77–84.
11. Гембицкая Т.Е. Первичная эмфизема легких, связанная с дефицитом альфа-1-антитрипсина. *Клиническая медицина.* 1984; 9: 86–91.
12. Miravittles M., Herr C., Ferrarotti I. et al. Laboratory testing of individuals with severe  $\alpha_1$ -antitrypsin deficiency in three European centres. *Eur. Respir. J.* 2010; 35 (5): 960–968.
13. Bornhorst J.A., Greene C.M., Ashwood E.R., Grenache D.G.  $\alpha_1$ -antitrypsin phenotypes and associated serum protein concentrations in a large clinical population. *Chest.* 2013; 143 (4): 1000–1008.
14. Chapman K.R., Stockley R.A., Dawkins C. et al. Augmentation therapy for  $\alpha_1$ -antitrypsin deficiency: a meta-analysis. *COPD.* 2009; 6 (3): 177–184.
15. Flotte T.R., Trapnell B.C., Humphries M. Phase 2 clinical trial of a recombinant adeno-associated viral vector expressing  $\alpha_1$ -antitrypsin: interim results. *Hum. Gene Ther.* 2011; 22 (10): 1239–1247. DOI: 10.1089/hum.2011.053.

Поступила 17.03.14  
УДК 616.24-007.63-056.7

## References

1. The definition of emphysema. Report of a National Heart, Lung, and Blood Institute, Division of Lung Diseases workshop. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; 132 (1): 182–185.
2. Laurell C.-B., Eriksson S. The electrophoretic alpha-1-globulin pattern of serum in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1963; 15 (2): 132–140. DOI:10.1080/00365516309051324.
3. Ivchik T.V. About genetics of pulmonary emphysema. *Pul'monologiya.* 2011; 4: 97–108 (in Russian).
4. Vidal' R., Blanco I., Kasas F. et al. Guidelines of the Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR) for the diagnosis and treatment of  $\alpha_1$ -antitrypsin deficiency. *Pul'monologiya.* 2008; 1: 14–28 (in Russian).
5. Ovcharenko S.I., Son E.A. A role of  $\alpha_1$ -antitrypsin deficiency for lung injury. *Pul'monologiya.* 2011; 5: 79–86 (in Russian).
6. Brebner J.A.; Stockley R.A. Recent advances in alpha-1-antitrypsin deficiency related lung disease. *Exp. Rev. Respir. Med.* 2013; 7 (3): 213–230. DOI: 10.1586/ers.13.20.
7. Sinden N.J., Stockley R.A. Proteinase 3 activity in sputum from subjects with alpha-1-antitrypsin deficiency and COPD. *Eur. Respir. J.* 2013; 41 (5): 1042–1050. DOI: 10.1183/09031936.00089712.
8. Churg A., Zhou S., Wright J.L. Series 'matrix metalloproteinases in lung health and disease': matrix metalloproteinases in COPD. *Eur. Respir. J.* 2012; 39 (1): 197–209.
9. Blanco I., De Serres F.J., Fernandez-Bustillo E. et al. Deficit de alfa-1-antitripsina en España (variantes deficientes PiS y PiZ): prevalencia estimada y numero de sujetos deficientes calculados para cada fenotipo. *Med. Clin. (Barc.)* 2004; 123: 761–765.

10. Blanco I., de Serres F.J., Fernandez-Bustillo E. et al. Estimates of the prevalence of alpha-1-antitrypsin deficiency Pi\*S and Pi\*Z alleles and the numbers at risk in European countries. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 77–84.
11. Gembitskaya T.E. Primary pulmonary emphysema related to  $\alpha_1$ -antitrypsin deficiency. *Klinicheskaya meditsina.* 1984; 9: 86–91 (in Russian).
12. Miravittles M., Herr C., Ferrarotti I. et al. Laboratory testing of individuals with severe  $\alpha_1$ -antitrypsin deficiency in three European centres. *Eur. Respir. J.* 2010; 35 (5): 960–968.
13. Bornhorst J.A., Greene C.M., Ashwood E.R., Grenache D.G.  $\alpha_1$ -antitrypsin phenotypes and associated serum protein concentrations in a large clinical population. *Chest.* 2013; 143 (4): 1000–1008.
14. Chapman K.R., Stockley R.A., Dawkins C. et al. Augmentation therapy for  $\alpha_1$ -antitrypsin deficiency: a meta-analysis. *COPD.* 2009; 6 (3): 177–184.
15. Flotte T.R., Trapnell B.C., Humphries M. Phase 2 clinical trial of a recombinant adeno-associated viral vector expressing  $\alpha_1$ -antitrypsin: interim results. *Hum. Gene. Ther.* 2011; 22 (10): 1239–1247. doi: 10.1089/hum.2011.053.

Received March 17, 2014  
UDC 616.24-007.63-056.7

#### Информация об авторах

Гембицкая Татьяна Евгеньевна – д. м. н., профессор, зав. отделом терапевтической пульмонологии НИИ пульмонологии ГБОУ ВПО "Пер-

вый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова"; тел.: (812) 234-13-83; e-mail: mukoviscidoz\_otd@mail.ru

Черменский Алексей Георгиевич – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории наследственных механизмов болезней органов дыхания НИИ пульмонологии ГБОУ ВПО "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова"; тел.: (812) 234-13-83; e-mail: tchermenski@mail.ru

Илькович Михаил Михайлович – д. м. н., профессор, директор Научно-клинического центра интерстициальных и орфанных заболеваний, зав. кафедрой пульмонологии ФПО ГБОУ ВПО "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова"; тел.: (812) 233-82-22; e-mail: mih.ilkovich@yandex.ru

Цампруби Сандра – сотрудник отдела клинических исследований и фармаконадзора, Института Грифолз, С.А., Барселона, San Guasch, 2, 08150 Parets del Valles, Испания; тел.: 34-93-5712200, факс: 34-93-5710267; e-mail: sandra.camprubi@grifols.com

#### Author information

Gembitskaya Tat'yana Evgen'evna, MD, Professor, Head of Therapeutic Pulmonology Department, State Budget High-Level Educational Institution "Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University"; tel.: (812) 234-13-83; e-mail: mukoviscidoz\_otd@mail.ru

Chermenskiy Aleksey Georgievich, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Inherited Mechanisms of Respiratory Diseases, Scientific Research Pulmonology Institute, State Budget High-Level Educational Institution "Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University"; tel.: (812) 234-13-83; e-mail: tchermenski@mail.ru

Il'kovich Mikhail Mikhailovich, MD, Professor, Director of Scientific and Clinical Center of Interstitial and orphan diseases, Head of Chair of Pulmonology, State Budget High-Level Educational Institution "Academician I.P.Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University"; tel.: (812) 233-82-22; e-mail: mih.ilkovich@yandex.ru

Camprubi Sandra, an officer of Department of Clinical Trials and Pharmaceutical supervision, Instituto Grifols SA, Barcelona, Spain; tel.: 34-93-5712200, fax.: 34-93-5710267; e-mail: sandra.camprubi@grifols.com

#### Опечатка

В № 5 / 2014 в статье Е.В.Бабарскова, Л.В.Шогеновой, З.Р.Айсанова, А.В.Черняка, А.Г.Чучалина "Моноксид углерода в выдыхаемом воздухе как маркер ацидоза у спортсменов" была допущена опечатка. В рисунке на стр. 74 вместо "Выделение СО, ммоль / мин" следует читать "Выделение СО, мкмоль / мин". Приносим свои извинения за ошибку.