

# АЛЬФА-1-АНТИТРИПСИНОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

**Е.В. Колесникова**

ГУ «Институт терапии им. Л.Т. Малой АМН Украины», Харьков

**Ключевые слова:**  $\alpha_1$ -антитрипсиновая недостаточность, этиология, диагностика, лечение.

Нарушения в геноме человека не всегда являются абсолютными предикторами развития заболевания. За некоторым исключением, генные нарушения предсказывают риск болезни, который, несомненно, может изменяться под действием экологических факторов. Когда экологические факторы риска известны и минимальны, ранняя идентификация нарушений в структуре генома может существенно способствовать дальнейшему поддержанию качества жизни. Одним из примеров такой парадигмы является дефицит  $\alpha_1$ -антитрипсина.

Альфа-1-антитрипсиновая недостаточность — наследственное заболевание, обусловленное сниженной концентрацией  $\alpha_1$ -антитрипсина (ААТ) в сыворотке крови, возникающее вследствие различных мутаций в гене Pi, проявляющееся в виде хронических неспецифических заболеваний легких с развитием эмфиземы, а также поражением печени и сосудов [4].

## Физиологические свойства $\alpha_1$ -антитрипсина

Альфа-1-антитрипсин относится к семейству сериновых протеаз — серпинам (serpin — serpin protease inhibitors). Сложная структура и свойства серпинов обуславливают быстрое изменение конфигурации молекулы и формирование захлопывающейся «ловушки» при встрече с эластазой или другими протеазами. Серпины — главные антипротеазы человеческой плазмы. Помимо  $\alpha_1$ -антитрипсина к семейству сериновых протеаз относятся антитромбин, участвующий в реакциях свертывания крови, С-ингибитор, который регулирует реакции каскада системы комплемента, ингибиторы пламиногена, активизация которых сопровождается ингибацией процесса фибринолиза [16].

Альфа-1-антитрипсин — гликопротеин с молекулярной массой 52 кД и размером в 418 аминокислот. Основная его часть синтезируется в печени, а также в меньших количествах — в мононуклеарных фагоцитах и нейтрофилах, почках, тонкой кишке. Он может быть обнаружен в дуоденальном и бронхиальном секретах. Белок инактивирует различные группы протеаз в реакциях неспецифической защиты организма. Альфа-1-антитрипсин относят к маркерам острофазового воспаления вследствие повышения его уровня до 2-3 норм. Основным субстратом является эластаза нейтрофилов.

## Основы генетических нарушений

Ответственным за синтез ААТ является ген Pi, который картирован на длинном плече 14-й хромосо-

мы. Известно пять экзонов гена, причем Ic имеет промоторную область для транскрипции в гепатоцитах. Номенклатура аллелей гена Pi основана на электрофоретической подвижности продуктов аллелей. Многочисленные аллели гена делят на нормальные, дефицитные, нулевые и аллели с измененными свойствами. В зависимости от скорости движения к аноду варианты ААТ называются первыми буквами латинского алфавита. Аллель Z (наиболее частый дефицитный вариант) двигается медленно и расположен близко к катоду, в Z-области. M-аллель (нормальный аллель) продвигается к середине геля и попадает в M-область [2].

Известно более 75 вариантов гена, продукты которого обладают нормальной функцией и находятся в сыворотке крови в нормальных концентрациях. Дефицитные аллели обуславливают снижение концентрации ААТ в сыворотке крови. Эти аллели в сочетании с Z-аллелем в гомо- или гетерозиготном состоянии приводят к развитию хронических неспецифических заболеваний легких. Такие дефицитные аллели, как PiZ и PiM, вследствие полимеризации в гепатоцитах вызывают повреждение паренхимы печени [1].

95% пациентов с недостаточностью  $\alpha_1$ -антитрипсина в гомозиготном состоянии имеют аллель гена Pi — PiZ. PiZ-аллель является результатом замены глутаминовой кислоты на лизин. Учитывая существенную взаимосвязь PiZZ- и других Pi\*Z-фенотипов с эмфиземой легких, заболеваниями печени и сосудов, продолжается изучение этого аллеля [1].

Интересен тот факт, что аллель PiZ  $\alpha_1$ -антитрипсина обнаруживают у 33% пациентов с гранулематозом Вегенера при популяционной частоте 4,7%. Эти пациенты имеют нормальную концентрацию ААТ в плазме крови, а установление носительства возможно только при проведении молекулярно-генетической диагностики. По-видимому, возникновение такого феномена обусловлено выраженностью воспалительных процессов и чрезмерной стимуляцией синтеза ААТ в печени.

Распространенный в европеоидных популяциях аллель PiS встречается на юге Европы с частотой до 10%, на севере — до 5%. Продукты PiS-аллеля деградируют в гепатоцитах, не накапливаясь в них, что определяет среднепопуляционные показатели заболеваний печени у гомо- и гетерозигот по аллелю S [1].

В целом каждый десятый житель Европы гетерозиготен по PiZ- и PiS-аллелю. Закрепление в поколениях патологического генотипа объясняется компенсаторным механизмом у женщин, гетерозиготных по

дефицитным аллелям, проявляющимся высокой фертильностью и повышенной частотой многоплодных беременностей, что предопределяет высокую частоту аллеля в популяции [11].

### Эпидемиологические аспекты

#### $\alpha_1$ -антитрипсиновой недостаточности

Считается, что 60—100 тыс. американцев имеют  $\alpha_1$ -антитрипсиновую недостаточность. В то же время из 14 млн американцев с хроническими неспецифическими обструктивными заболеваниями легких у 2 млн диагностируют эмфизему легких. Из 965 пациентов с эмфиземой легких 2—3% имели  $\alpha_1$ -антитрипсиновую недостаточность, что при сопоставлении данных свидетельствует о том, что около 63 тыс. американцев страдают эмфиземой легких вследствие  $\alpha_1$ -антитрипсиновой недостаточности. По данным J.K. Stoller, с момента появления симптоматики до установления диагноза проходит, как правило, не менее 7 лет [15].

Несомненно, в группу пациентов с подтвержденным диагнозом попадают те, у кого имеется яркая клиническая картина заболевания. Поэтому скринирование на генотипы Pi должно носить более масштабный характер в целях предотвращения развития заболевания и раннего проведения заместительной терапии.

Патогенетические механизмы и клинические проявления при  $\alpha_1$ -антитрипсиновой недостаточности со стороны различных органов и систем многообразны.

### Изменения печени

#### при $\alpha_1$ -антитрипсиновой недостаточности

Harvey Sharp впервые описал развитие цирротических изменений при  $\alpha_1$ -антитрипсиновой недостаточности у 10 детей из шести семей. В 1971 г. он же описал стойкие капли или включения внутри гепатоцита вследствие формирования полимера мутантом белка Pi\*Z. И действительно, в последующих исследованиях было показано, что изменения в печени при  $\alpha_1$ -антитрипсиновой недостаточности (PiZZ-генотипе) являются следствием токсических эффектов аномальных молекул ААТ, накапливающихся в пределах эндоплазматического ретикула (ЭПР) гепатоцитов. 85% синтезированного Z-белка неспособно покинуть гепатоцит, что приводит к скоплению дефектного протеина, который обнаруживают при окраске по Шиффу в виде кислых включений. На скорость аккумуляции патологического продукта гена влияют как скорость синтеза самого белка, так и температура тела. При температуре 41 °С очень быстро происходит полимеризация Z-продукта. Последнее обстоятельство объясняет случаи тяжелого поражения печени у гомозиготных новорожденных и младенцев, у которых наблюдается выраженная гипертермическая реакция даже при легкой простуде. Вот почему этой категории пациентов показано быстрое снижение температуры тела даже при незначительной гипертермии [10].

Только у 12—15% человек с таким же самым генотипом наблюдается заболевание печени. В экспериментальной работе K. Frederick и соавторов, проведенной с использованием фибробластов кожи людей PiZZ с болезнью печени и без нее, показано, что и

другие генетические особенности, определяющие внутриклеточное накопление мутанта ААТ, могут повысить восприимчивость к изменениям в печени при  $\alpha_1$ -антитрипсиновой недостаточности. Полученные данные предполагают проведение дальнейшего поиска биохимических и генетических особенностей  $\alpha_1$ -антитрипсиновой недостаточности, необходимых для понимания путей деградации протеина (ААТ) в ЭПР [5].

Изменения печени выявляют чаще в младенческом возрасте, реже — у взрослых. У гомозигот по PiZ-фенотипу явные клинические проявления гепатита и цирроза печени выявляют в 10% случаев. У 70% пациентов наблюдаются субклинические изменения со стороны функциональных проб печени. Как правило, у большинства из этих пациентов показатели функциональных проб печени нормальные и только у 10% отмечаются отклонения. В целом прогноз у этой категории больных благоприятный. По данным S.A. Eriksson, с возрастом резко возрастает риск развития цирроза печени: если до 20 лет он составляет 3%, то у пожилых — 30—50% [1, 11].

Затяжная желтуха в первые недели жизни, мужской пол, инфицирование вирусом гепатита В — вот те триггеры, которые могут способствовать манифестации печеночной симптоматики. Выделены специфические факторы, которые способствуют развитию тяжелого заболевания печени (табл. 1, 2). Считается, что нивелировать развитие симптомов со стороны печени может кормление грудью. По статистическим данным, 10% пациентов с клиническими признаками заболевания умирают к 8 годам. В тех странах, в которых развита трансплантология,  $\alpha_1$ -антитрипсиновая недостаточность, а также атрезия желчевыводящих протоков является ведущим показанием к пересадке печени у детей [11].

Исследования последних лет показали, что пациенты с  $\alpha_1$ -антитрипсиновой недостаточностью склонны к инфицированию вирусом гепатита С. Кажется, нет никаких причинных связей между вирусным гепатитом, включая гепатит С, и болезнью печени, которая связана с дефицитом ААТ. Показано, что в семьях, в которых у первого ребенка была патология печени, увеличен шанс того, что течение заболевания у второго ребенка Pi\*ZZ будет подобным. Высокая гетерозиготность PiMZ обнаружена у пациентов с тяжелыми вирусными гепатитами В+С, алкогольными циррозами печени, первичными гепатокарциномами, криптогенным циррозом печени [14].

Одной из характерных черт  $\alpha_1$ -антитрипсиновой недостаточности является наличие злокачественных образований печени. У PiZ-дефицитных пациентов чаще, чем в общей популяции, встречаются холангиокарциномы, гепатохолангиокарциномы. Отличительной особенностью этих пациентов является возможное возникновение рака печени без предшествующего предракового состояния [5, 12].

### Изменения со стороны легких

#### при $\alpha_1$ -антитрипсиновой недостаточности

В изучении механизмов развития легочной ткани при  $\alpha_1$ -антитрипсиновой недостаточности ведущая роль принадлежит теории протеазно-антипротеазного равновесия. Чужеродные компоненты — бактерии,

Таблица 1. Факторы, определяющие потенциально более тяжелое течение заболевания печени у PI\*ZZ детей с дефицитом ААТ

Фактор риска	Уровень доказательств
PI*ZZ родственник с болезнью печени	II-2
Неонатальный холестаза	II-2
Мужской пол	II-2
Постоянная гипербилирубинемия	II-2
Гепатомегалия	II-2
Ранняя спленомегалия	II-2
Удлиненное протромбиновое время	II-2
Постоянное повышение уровня $\gamma$ -глутамилтранспептидазы	II-2

Таблица 2. Факторы риска хронических заболеваний печени у взрослых с дефицитом ААТ (резюме исследований)

Фактор риска	Уровень доказательств	
	PI*ZZ	PI*MZ, SZ
Мужской пол	II-2	II-3
Неонатальный гепатит	0	0
Другие генетические нарушения	II-3	0
HAV	Нет данных	Нет данных
HBV	0	II-3
HCV	0	II-2
Алкоголь	0	II-3
Аутоиммунные заболевания	0	0
Профессиональные вредности	Нет данных	Нет данных

поллютанты — инициируют неспецифическую реакцию нейтрофилов в легочной ткани с выбросом протеаз из нейтрофилов и альвеолярных макрофагов. Лейкоцитарная эластаза нейтрофилов создает так называемый кратковременный взрыв протеолитической активности до момента активизации антипротеаз (пероцеллюлярных ингибиторов), что приводит к разрушению собственной легочной ткани, прежде всего, эластичных волокон. В норме продолжительность воздействия этих ферментов на легочную ткань не превышает 20 мс (PiMM), при  $\alpha_1$ -антитрипсиновой недостаточности это время удлиняется до 80 мс (PiZ), приводя к деструкции эластичных волокон. С течением времени вследствие замещения соединительной тканью легкие теряют свою эластичность, что предрасполагает к формированию обструктивных изменений и эмфиземе. К поллютантам, которые стимулируют выброс протеаз в легкие, прежде всего относятся компоненты табачного дыма [3].

Риск возникновения эмфиземы возрастает при снижении уровня сывороточного ААТ до 0,8 г/л (N = 2—4 г/л). Причиной обращения к врачу является возникновение одышки (67—98% больных), существенно снижающей качество жизни пациентов. 37% больных жалуются на кашель, 38% — на отделение мокроты, 44% — на хрипы в грудной клетке без признаков простуды, 18% — на сенную лихорадку [6].

Эмфизема возникает первично, или на фоне хронического бронхита, или другого неспецифического заболевания легких. Эмфизема носит панацинарный характер, расширяя весь ацинус. Рентгенологические признаки эмфиземы выявляют у 85% гомозигот по PiZ, из них в 100% — эмфизематозные изменения в базальных отделах легких [9].

Альфа-1-антитрипсиновая недостаточность может проявляться, помимо эмфиземы, идиопатическим фиброзом, бронхоэктазами. Имеются данные, подтверждающие связь  $\alpha_1$ -антитрипсиновой недостаточности с развитием рака легких.

#### Изменения со стороны сосудов при $\alpha_1$ -антитрипсиновой недостаточности

Достоверно установленным последствием  $\alpha_1$ -антитрипсиновой недостаточности является некротизирующий панникулит, редкое, но поддающееся заместительной терапии поражение сосудов. Для панникулита характерно наличие воспалительных и некротических очагов в коже.

Имеются подтверждения ассоциации  $\alpha_1$ -антитрипсиновой недостаточности с гранулематозом Вегенера. При этом частота PiZ-аллеля составляет 33%, в то время как в популяции она соответствует 4,7%. У этих пациентов содержание ААТ в сыворотке крови нормальное, а установление носительства возможно только при проведении молекулярно-генетической диагностики. Развитие описанного феномена обусловлено выраженностью воспалительных процессов и чрезмерной стимуляцией синтеза  $\alpha_1$ -антитрипсина в печени [10].

Гораздо реже  $\alpha_1$ -антитрипсиновая недостаточность сочетается с фибромышечной дисплазией артерий, аневризмами и расслоением сосудов головного мозга, мембранозным и быстропротекающим гломеруло-нефритом, хроническим панкреатитом и колитом. Как правило, с момента развития первых симптомов до установления диагноза проходит не менее 7 лет.

#### Диагностика $\alpha_1$ -антитрипсиновой недостаточности

Часто дефицит PI\*ZZ ААТ клиницисты диагностируют неправильно. Следующие признаки должны вызвать подозрение врачей о вероятном дефиците ААТ [11]:

- Раннее развитие эмфизема легких (возраст 45 лет или меньше).
- Эмфизема при отсутствии установленного фактора риска (курение, профессиональные вредности, воздействие пыли и т. д.).
- Иначе необъясненная болезнь печени.
- Некротизирующий панникулит.
- Антипротеиназа 3-положительный васкулит (позитивные С-ANCA антинейтрофильные цитоплазматические антитела).

- Отягощенная наследственность по одному из следующих состояний: эмфизема, бронхоэктаз, заболевания печени или панникулит.
- Расширение бронхов без очевидной этиологии.

Проведение иммуноэлектрофореза считается «золотым стандартом» для фенотипирования  $\alpha_1$ -антитрипсиновой недостаточности. Позитивные PAS-D включения в печени являются маркерами заместителя аллели PI\*Z (и некоторых других редких вариантов).

Предполагая поражение печени при  $\alpha_1$ -антитрипсиновой недостаточности, необходимо проведение клинико-биохимического обследования, а также сонографического исследования. Обязательным является исключение другой причины заболевания печени (например, вирусной инфекции, гемохроматоза, болезни Вильсона, алкогольной и аутоиммунной болезни печени). Биопсия печени не обязательна, поскольку для установления диагноза достаточно проведения фенотипирования как золотого стандарта в диагнозе дефицита ААТ. В сомнительных случаях (например, существование двух или больше факторов риска для болезни печени) может требоваться ее проведение.

#### Скрининг $\alpha_1$ -антитрипсиновой недостаточности

К сожалению, в странах СНГ, в том числе и в Украине, целесообразность проведения скрининга для выявления  $\alpha_1$ -антитрипсиновой недостаточности не является актуальной, что связано не только с техническими трудностями, но и с тем, что эта патология отнесена в разряд «редких». К сожалению, диагноз  $\alpha_1$ -антитрипсиновой недостаточности основывается только на определении концентрации ААТ в сыворотке крови без генетической верификации.

С внедрением генодиагностики многие европейские страны, США проводят популяционные скрининги. Так, при помощи скрининговой программы в Америке для пациентов с хроническими бронхитами, эмфиземой, бронхиальной астмой и людей, в семьях которых были случаи  $\alpha_1$ -антитрипсиновой недостаточности, удалось в течение пяти лет выявить около 15% всех больных.

Пилотные исследования новорожденных проводятся не только в США, но и в Бельгии, Чехии и др. странах. ВОЗ рекомендует проведение такого скринирования для определения концентрации дефицитных аллелей и оценки прогноза заболевания.

В ряде европейских стран скринирование на  $\alpha_1$ -антитрипсиновую недостаточность проводится наряду со скринированием на фенилкетонурию, врожденный гипотиреоз, муковисцидоз, адреногиперплазию и недостаточность биотинидазы. Выявление этих заболеваний, их раннее лечение или профилактика являются экономически более выгодными, чем содержание больных или их лечение при диагностике в более позднем возрасте.

Хотя проведение скрининга позволяет нацелить пациентов на здоровый образ жизни и снизить заболеваемость и смертность от заболеваний легких, подобные исследования не получили достаточно широкого распространения.

#### Лечение $\alpha_1$ -антитрипсиновой недостаточности

Лечение  $\alpha_1$ -антитрипсиновой недостаточности многокомпонентное и включает: 1) прекращение ку-

рения, адекватное питание и физические занятия (первичная профилактика); 2) лечение сопутствующей патологии печени, бронхиальной астмы и инфекции дыхательных путей; 3) специфическую терапию (заместительная аугментационная) экзогенным ААТ для нормализации протеазно-антипротеазного равновесия в сыворотке крови.

Были предложены следующие критерии отбора для экзогенной заместительной терапии: возраст 18 лет и более (при отсутствии эмфиземы в более раннем возрасте); наличие генотипа высокого риска (ZZ, ZNull, NullNull); нарушения легочной функции, характерные для эмфиземы; убежденность в том, что пациент не является активным курильщиком; согласие пациента на регулярное исследование ВИЧ-инфекции и проведение иммунизации против гепатита В [9].

Развитие эмфиземы легких, как правило, коррелирует с уровнем ААТ 0,8 г/л и ниже, поэтому эта концентрация выбрана как показание для заместительной терапии.

К препаратам заместительной терапии относят проластин, араласт.

Проластин — наиболее распространенный препарат из сыворотки крови, представляющий собой концентрат ААТ. Он практически не вызывает аллергических и анафилактических реакций. Среди побочных эффектов — слабо выраженная недостаточность дыхания. Иногда ухудшается состояние из-за перегрузки белком [13].

При сравнении эффективности араласта и проластина при проведении аугментированной терапии показана большая толерантность и безопасность араласта, способность его предотвращать прогрессию эмфиземы, а также оказывать минимальное количество нежелательных событий. Фармакоэкономические исследования показали достаточную рентабельность этого препарата (соответствие цена — качество). Высокая эффективность и безопасность позволяют рекомендовать препарат для включения в рекомендации по ведению пациентов с  $\alpha_1$ -антитрипсиновой недостаточностью [7].

Обычный режим дозирования внутривенного ААТ — 60 мг/кг в 1 нед. Несмотря на предложение использования дозировки 250 мг/кг каждые 28 сут, долгосрочная эффективность ее не была определена [8].

Большинству пациентов с дефицитом ААТ при наличии признаков дыхательной недостаточности показаны бронходилататоры. Не всегда использование последних приводит к купированию клинических проявлений. Применение ингаляционных стероидов, особенно в случаях гиперреактивности, способствует уменьшению показателя форсированного объема выдоха (FEV1). При наличии клиники бронхита или инфекции верхних дыхательных путей целесообразно назначать антибиотики. Предпочтение отдают макролидам и  $\beta$ -лактамам, которые в большей степени по сравнению с другими антибактериальными средствами оказывают влияние на нейтрофильный лейкоцитоз у пациентов с  $\alpha_1$ -антитрипсиновой недостаточностью. При длительной гипоксемии больные нуждаются в ингаляциях кислорода [11].

Продолжается поиск ингаляционных форм для проведения заместительной терапии.

Использование ААТ в виде аэрозоля увеличивает его концентрацию, благодаря чему препарат воздействует на более низкие дыхательные пути. Предварительные данные свидетельствуют о том, что одноили двукратное использование ингаляционного ААТ способствует антиэластазной протекции легких.

В настоящее время проходят стадию клинических испытаний несколько синтетических ингибиторов эластазы с низкой молекулярной массой, но об их клинической эффективности и безопасности пока не сообщалось.

Существует и другой путь проведения терапии при  $\alpha_1$ -антитрипсиновой недостаточности, предполагающий применение препаратов (даназол, тамоксифен, эстроген-прогестинные препараты), стимулирующих синтез и секрецию ААТ из гепатоцитов. Такое лечение предпочтительнее у пациентов с мягким фенотипом, например, SZ [11].

*Особенности лечения пациентов с поражением печени на фоне  $\alpha_1$ -антитрипсиновой недостаточности [11]*

Метод	Уровень доказательности
Вакцинация против гепатита В	A-B
Отказ от алкоголя	A-B
Интравенозная «аугментация»	D
Трансплантация печени	A

Касаясь ведения пациентов с признаками цирроза печени при  $\alpha_1$ -антитрипсиновой недостаточности, долгие годы считалось, что единственным способом лечения является своевременная трансплантация печени. Однако последние сообщения свидетельствуют о том, что пациенты с PI\*ZZ-аллелем и признаками портальной гипертензии, повышенными уровнями трансаминаз в сыворотке крови и даже с удлинённым протромбиновым временем могут оставаться стабильными много лет без потребности в трансплантации печени. Решение переходить к трансплантации печени должно предусматривать много индивидуальных факторов (сведения о пациенте, его семье), принимая при этом во внимание прогрессивное ухудшение болезни печени [11]. Приводим клиническое наблюдение.

Больной П., 17 лет, обратился с жалобами на колющую боль в правом подреберье, усиливающуюся при физической нагрузке, кровоточивость десен, сухость во рту, сердцебиение при физической нагрузке, сопровождающееся повышением АД до 135/80 мм рт. ст. (рабочее — 110/70 мм рт. ст.).

Из анамнеза известно, что в течение первых 3 месяцев жизни отмечались желтуха, усиление венозного рисунка с явлениями гепатолиенального синдрома. Маркеры вирусных гепатитов В, С, цитомегаловирусная инфекция не были обнаружены. В 1991 г. в Институте педиатрии АМН СССР (г. Москва) установлен диагноз: «фетальный гепатит с переходом в цирроз печени», заподозрен дефицит  $\alpha_1$ -антитрипсина. В МГЦ Института медицинской генетики АМН в 1991 г. впервые определен уровень  $\alpha_1$ -антитрипсина — 0,55 г/л (при среднем содержании 2 г/л). Установлен ZZ фенотип (гомозиготное носительство варианта Z), PiZ, в результате чего диагноз недостаточ-

ности  $\alpha_1$ -антитрипсина подтвержден. Впоследствии наблюдался в ОДКБ г. Харькова, в 19-й детской больнице. В 2006 и 2007 гг. находился на обследовании в ИТ ПАГ АМНУ. Уровень  $\alpha_1$ -антитрипсина составил 32,20 мг/дл (референтные значения 89—205 мг/дл), что позволило подтвердить диагноз. В 2007 г. консультирован в Институте хирургии и трансплантологии им. акад. А.А. Шалимова. Предложена трансплантация печени.

При обследовании обращали внимание астенический тип телосложения, наличие единичных телеангиоэктазий на коже передней брюшной стенки, умеренная гепатомегалия (печень по Курлову: 12 × 11 × 10 см), селезенка в пределах физиологической нормы. В биохимическом спектре отмечали минимальную активность цитолитического синдрома; при инструментальном исследовании — незначительное расширение вен ректального сплетения, в нижней трети пищевода на задне-правой стенке наличие линейной вены диаметром до 2 мм. При сонографическом исследовании — эхогенность паренхимы печени несколько повышена, структура неоднородная, мелкозернистая. В области ворот печени размер портальной вены (ПВ) 1,84 см, левая ветвь ПВ — 1,74 см. Скорость линейного кровотока ПВ — 12,0 см/с. Признаки портальной гипертензии. НПВ — 1,5 см, правая ветвь воротной вены — 1,01 см. Рентгенологически определялись признаки эмфиземы легких.

Учитывая многофакторный патогенез некроза гепатоцитов при циррозе печени, а также необходимость в проведении патогенетического лечения, пациенту назначены: «Урсофальк», «Эссенциале», конкор. Даны рекомендации относительно дозирования физических нагрузок. Что касается целесообразности трансплантации печени в данной клинической ситуации с терапевтической точки зрения, то, наверное, учитывая медленно прогрессирующее течение болезни, отсутствие существенных изменений белково-синтетической функции печени, решение этого вопроса может быть отсрочено еще и потому, что риск возникновения осложнений в послетрансплантационный период достаточно велик.

Приведенный анализ истории болезни свидетельствует о многоликости данной патологии. Правильная и своевременная диагностика, а также адекватная терапия заболевания требует в каждом конкретном случае индивидуального и обоснованного подхода, подкрепленного научными достижениями.

В будущем основные исследования должны быть направлены на поиск максимально эффективных схем терапии при  $\alpha_1$ -антитрипсиновой недостаточности и ассоциированных с ней заболеваний. Коррекция генных нарушений должна способствовать урабельности заболевания.

Если на сегодня процессы, способствующие поражению легких при  $\alpha_1$ -антитрипсиновой недостаточности, являются более или менее понятными, то относительно поражения печени остается множество нерешенных вопросов. Необходимо более глубокое понимание факторов, предрасполагающих к серьезной дисфункции печени у пациентов с  $\alpha_1$ -антитрипсиновой недостаточностью с различными фенотипами.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Bornhorst J., Calderon F., Procter M. et al. Genotypes and serum concentrations of human alpha-1-antitrypsin «P» protein variants in a clinical population // J. Clin. Pathol.— 2007.— Vol. 60.— P. 1124—1128.*
2. *Brantly M. Efficient and Accurate Approaches to the Laboratory Diagnosis of  $\alpha_1$ -Antitrypsin Deficiency: The Promise of Early Diagnosis and Intervention // Clin. Chemistry.— 2006.— Vol. 52.— P. 2180—2181.*
3. *Corbo G.M., Forastiere F., Agabiti N. et al. Passive smoking and lung function in (1)-antitrypsin heterozygote schoolchildren // Thorax.— 2003.— Vol. 58.— P. 237—241.*
4. *DeMeo D.L., Silverman E.K.  $\alpha_1$ -Antitrypsin deficiency 2: Genetic aspects of  $\alpha_1$ -antitrypsin deficiency: phenotypes and genetic modifiers of emphysema risk // Thorax.— 2004.— Vol. 59.— P. 259—264.*
5. *Frederick K. Askari Molecular mechanism of hepatocellular injury in alpha1 antitrypsin deficiency // Hepatology.— 2005.— Vol. 21, Iss. 6.— P. 1745—1747.*
6. *Lomas D.A. Genetic predisposition to chronic obstructive pulmonary disease: advances in alpha1-antitrypsin deficiency and the serpinopathies // Clin. Med.— 2007.— N 7 (5).— P. 446—447.*
7. *Louie S.G., Sclar D.A., Gill M.A. Aralast: a new alpha1-protease inhibitor for treatment of alpha-antitrypsin deficiency // Ann. Pharmacother.— 2005.— N 39 (11).— P. 1861—1869.*
8. *Mordwinkin N.M., Louie S.G. Aralast: an alpha 1-protease inhibitor for the treatment of alpha-antitrypsin deficiency // Exp. Opin. Pharmacother.— 2007.— N 8 (15).— P. 2609—2614.*
9. *Prins J., van der Meijden B., Kraaijenhagen R.J. et al. Inherited chronic obstructive pulmonary disease: New Selective-Sequencing Workup for  $\alpha_1$ -Antitrypsin Deficiency Identifies 2 Previously Unidentified Null Alleles // Clin. Chemistry.— 2008.— Vol. 54.— P. 101—107.*
10. *Ranes J., Stoller J.K. A review of alpha-1 antitrypsin deficiency // Semin. Respir. Crit. Care Med.— 2005.— N 26 (2).— P. 154—166.*
11. *Standards for the Diagnosis and Management of Individuals with Alpha-1 Antitrypsin Deficiency // Am. J. Respirator. Crit. Care Med.— 2003.— Vol. 168.— P. 818—900.*
12. *Strange C., Dickson R., Carter C. et al. Genetic testing for alpha-1-antitrypsin deficiency // Genet. Med.— 2004.— Vol. 6.— P. 204—210.*
13. *Stolk J. Alpha-1-antitrypsin augmentation treatment: does one size fit all? // Thorax.— 2006.— Vol. 61.— P. 1034.*
14. *Stolk J., Seersholm N., Kalsheker N. Alpha1-antitrypsin deficiency: current perspective on research, diagnosis, and management // Int. J. Chron. Obstruct Pulmon. Dis.— 2006.— N 1 (2).— P. 151—160.*
15. *Stoller J.K., Snider G.L., Brantly M.L. et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Standards for the diagnosis and management of individuals with  $\alpha_1$ -antitrypsin deficiency // Pneumologie.— 2005.— Vol. 59.— P. 36—68.*
16. *Snyder M.R., Katzmann J.A., Butz M.L. et al. Diagnosis of  $\alpha_1$ -antitrypsin deficiency: an algorithm of quantitation, genotyping, and phenotyping // Clin. Chem.— 2006.— Vol. 12.— P. 2236—2242.*

## АЛЬФА-1-АНТИТРИПСИНОВА НЕДОСТАТНІСТЬ: СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

О.В. Колеснікова

У статті представлено сучасні погляди на етіологію, патогенез  $\alpha_1$ -антитрипсинової недостатності. Зауважено, що хвороба часто супроводжується клінікою хронічного гепатиту та цирозу печінки, хронічної обструктивної хвороби печінки та емфіземи. Розглянуто головні способи діагностики, скринінгу та терапії хворих з такою патологією.

## ALPHA-1-ANTITRYPSIN DEFICIENCY. THE MODERN VIEW ON THE PROBLEM

E.V. Kolesnikova

The article present the modern concepts of etiology, pathogenesis of  $\alpha_1$ -antitrypsin deficiency. It has been outlined that disease is often accompanied with the manifestations of chronic hepatitis, cirrhosis, chronic obstructive pulmonary disease, and emphysema. The main approaches to the diagnostics, screening and therapy of patients with this pathology have been considered.