



<sup>1</sup>Н. Н. СИЛИВОНЧИК, <sup>2</sup>О. А. ЖИГАЛЬЦОВА-КУЧИНСКАЯ

## ДЕФИЦИТ АЛЬФА-1-АНТИТРИПСИНА: ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ, ДИАГНОСТИКА И МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

<sup>1</sup>ИПК и ПКЗ УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь

<sup>2</sup>Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Дефицит альфа-1-антитрипсина (A1AT) является недостаточно диагностируемым наследственным заболеванием, характеризующимся снижением уровня A1AT в сыворотке крови и повышенным риском развития заболеваний легких и печени в раннем возрасте. A1AT кодируется высокополиморфным геном SERPINA1. В большинстве случаев клинические проявления дефицита A1AT связаны с генотипом PiZZ, реже могут присутствовать дефицитные или нулевые аллели. Дефицит A1AT диагностируется путем комбинации исследования уровня A1AT в сыворотке крови, фенотипирования A1AT и/или генотипирования гена A1AT. При постановке точного диагноза пациенту будет настоятельно рекомендовано отказаться от курения, предложено наблюдение пульмонологом и гастроэнтерологом, неспецифическое и при возможности специфическое лечение.

**Ключевые слова:** альфа-1-антитрипсин, дефицит альфа-1-антитрипсина, ZZ, хроническая обструктивная болезнь легких, неонатальная желтуха, гепатит, лечение, аугментационная терапия.

*Alpha-1-antitrypsin (A1AT) deficiency is an under-diagnosed hereditary disorder characterized by reduced serum levels of alpha1-antitrypsin (A1AT) and increased risk to develop lung and liver diseases at an early age. A1AT is encoded by the highly polymorphic SERPINA1 gene. In most cases the clinical manifestations of A1AT deficiency are associated with PiZZ genotype, less frequently, deficient or null alleles may be present. A1AT deficiency is diagnosed by a combination of serum A1AT levels, A1AT phenotyping and/or A1AT genotyping. An accurate diagnosis facilitates the physician's ability to actively intervene with measures such as smoking cessation and perhaps augmentation therapy.*

**Key words:** alpha-1-antitrypsin, alpha-1-antitrypsin deficiency, ZZ, chronic obstructive pulmonary disease, neonatal jaundice, hepatitis, therapy, augmentation therapy.

HEALTHCARE. 2024; 7: 21—28

ALPHA-1-ANTITRYPsin DEFICIENCY: GENETIC BASIS, DIAGNOSIS AND TREATMENT

N. N. Silivontchik, O. A. Zhigaltsova-Kuchinskaya

Дефицит альфа-1-антитрипсина (A1AT) — хроническое заболевание, сопряженное с/вызываемое аутосомно-рецессивным нарушением белкового метаболизма, протекающее в типичных случаях с ненормально низкими значениями сывороточного A1AT [1].

Несмотря на то что дефицит A1AT обычно называют редким заболеванием, оно является одним из наиболее распространенных аутосомно-генетических нарушений человека. Частота гомозиготного носительства мутаций структурного гена SERPINA1, отвечающего за продукцию A1AT, у европейцев составляет 1 : 2000 — 1 : 7000, гетерозиготного носительства — 1 : 10 (в Беларуси — 1 : 50) [2]. Широкие различия в частоте и тяжести заболеваний печени и легких среди людей с дефицитом A1AT сделали это заболевание одним из наиболее сложных для диагностики и лечения редких генетических заболеваний. Обнаружение дефицита A1AT может произойти при различных

обстоятельствах, но задержка в диагностике связана с худшей выживаемостью [3]. В последние годы диагностика дефицита A1AT заметно улучшилась в результате повышения осведомленности широкого круга специалистов, с появлением согласительных документов [4; 5]. Тем не менее скрининговые исследования показали, что менее 10 % больных ставят адекватный диагноз [6]. Хотя это улучшение по сравнению с более ранними исследованиями, в которых показатель составлял 5 %, тем не менее этот показатель остается неприемлемо низким [7]. В нашей стране определение концентрации A1AT в качестве диагностического теста при заболеваниях печени регламентируется клиническим протоколом «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения», утвержденным постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 01.07.2017 № 54 и инструкцией по применению «Алгоритмы диагностики,

лечение и мониторинг наследственных заболеваний печени», утвержденной 12.06.2013, рег. № 093-0612 (авт.: Н. Н. Силивончик, Н. Б. Гусина, Н. В. Румянцева и др.).

**Строение, принцип функционирования и физиологическая роль A1AT.** A1AT — низкомолекулярный белок, гликопротеин, молекулярная масса составляет 54 000—55 000 Д, состоит из 394 аминокислот с тремя определенным образом упакованными  $\beta$ -структурными и реактивным центром [8]. A1AT относится к семейству серпинов — главных антипротеаз человеческой плазмы, обеспечивает 90 % всей антипротеазной активности плазмы. Главной его функцией является инактивация протеаз полиморфнодерных гранулоцитов (эластазы, протеиназы), трипсина, химотрипсина, катепсина G, тканевого калликреина, фактора Xa, плазмина, тромбина, высвобождающихся при воспалительных реакциях [1]. Обнаруживается в сыворотке крови, тканевых жидкостях. Составляет 80—90 % фракции  $\alpha_1$ -глобулинов и 4 % всех сывороточных протеинов. Нормальная концентрация A1AT в крови — 2,0—4,0 г/л [1]. Должный уровень A1AT почти полностью обеспечивается печенью. С общим кровотоком A1AT попадает в легкие и другие органы. Часть A1AT синтезируется локально альвеолоцитами, макрофагами, нейтрофилами, моноцитами, интерстициальными клетками, в небольших количествах — клетками кишечного эпителия и паренхимы почек [1].

Встреча A1AT с протеазой завершается связыванием ее активным центром A1AT. При последующих конформационных изменениях A1AT протеаза погружается вглубь молекулы и инактивируется [8]. Так эластаза оказывается в захлопывающейся «ловушке» ингибитора, и комплекс «протеаза — ингибитор» подвергается лизосомальной деградации.

В организме человека A1AT выполняет защитную роль [1; 9; 10]. Является важным компонентом существующего в здоровом организме равновесия «протеолиз — антпротеолиз». При контакте нейтрофилов с чужеродными компонентами (микроорганизмами, поллютантами) активируются механизмы неспецифической защиты, сопровождающиеся выбросом из альвеолярных макрофагов и нейтрофилов протеаз, главным образом эластазы, призванных к разрушению чужеродных агентов. У здоровых людей воздействие протеаз на легочную

ткань кратковременно и не превышает 20 мс. Протективный и противовоспалительный эффект A1AT заключается в предотвращении протеолитического повреждения ткани легких путем ингибирования нейтрофильной эластазы, а также в участии в других механизмах [10].

**Генетические основы дефицита.** За продукцию A1AT отвечает ген, расположенный на хромосоме 14q32.1, называемый *SERPINA1* (serpin peptidase inhibitor, clade A), или *Pi* (proteinase inhibitor). Отличается выраженным полиморфизмом [1]. Генетический дефект представляет собой точечную мутацию, в результате могут нарушаться синтез, секреция и функциональная активность A1AT. Упоминается не менее чем о 186 вариантах мутаций [4; 6; 11]. Наследование осуществляется аутосомно-рецессивно или кодоминантно [1].

Для дефектного A1AT характерны неправильное его сворачивание, неэффективное прохождение секреторного пути с удержанием в ранних его частях, особенно в эндоплазматическом ретикулуме (ЭПР) гепатоцитов [4; 6; 11]. Сворачивание A1AT является необходимым условием для его высвобождения из ЭПР. Итогом снижения секреции A1AT становится падение антпротеиназной активности с риском разрушения матрикса соединительной ткани и развития хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), а накопленный A1AT в клетках печени оказывает цитотоксическое действие на печень, приводящее к фиброзу, циррозу и/или гепатоцеллюлярному раку (ГЦР) у некоторых людей.

Различия электрофоретической подвижности вариантов A1AT лежат в основе классификации фенотипов мутации; аллелям гена A1AT присваивается буквенный код от A до Z [11].

Нормальный вариант аллелей A1AT обозначается буквой M, нормальным генотипом является MM, его наследование обеспечивает нормальный уровень A1AT (20 мкмоль/л и выше), принимаемый за 100 % [11; 12]. Описано несколько субтипов аллеля M (M1V, M1A, M2, M3), продукты которых обладают нормальной функцией и представлены нормальной концентрацией A1AT в крови [11; 13]. Именно от M-субтипов путем мутации произошли все остальные нормальные и аномальные варианты гена *SERPINA1*.

Дефицитными аллелями гена *Pi* называют аллели, которые определяют низкие уровни

A1AT в сыворотке крови, наиболее частыми из которых являются варианты S и Z [11; 13]. Z-аллель рассматривается в качестве главного дефекта, обуславливающего дефицит A1AT: 95 % индивидуумов с тяжелым дефицитом A1AT гомозиготны по Z-аллелю, 5 % имеют другие редкие варианты [1]. У носителей Z-мутации от 80 до 90 % A1AT в местах синтеза образует полимеры. Это конформационное изменение приводит к гиперстабильной форме молекулы A1AT с потенциальным токсическим воздействием на печень. Небольшое количество A1AT, поступающего в кровоток, не способно ингибировать эластазу нейтрофилов, поэтому носители этого аллеля имеют высокий риск развития эмфиземы легких. При генотипе ZZ A1AT в крови полностью отсутствует. S-аллель является причиной умеренного снижения A1AT. Носительство S-аллелей также сопряжено со спонтанной полимеризацией A1AT, но в меньшей степени, что обуславливает более высокую концентрацию фермента в крови, чем при Z-варианте дефицита. Патологическое действие S-аллель оказывает лишь в гетерозиготном состоянии с другими дефектными аллелями гена *Pi* (компаунд-гетерозиготы).

Нулевые аллели (*Pi-null*) вносят наибольший вклад в недостаточность A1AT. В случае редкого гомозиготного генотипа по этим аллелям ни одним из методов обнаружить A1AT не удается [14].

При остальных вариантах происходит снижение концентрации A1AT в той или иной степени. Некоторые генетические варианты при электрофорезе трактуются как Р-фенотипические. Так, выделены аллели *P<sub>st albans</sub>*, *P<sub>yango</sub>*, *P<sub>budapest</sub>*, не несущие пагубных влияний, а также есть «вредные» варианты: *P<sub>lowell</sub>*, *P<sub>duarte</sub>* [15].

Некоторые варианты гена *Pi* могут не являться причиной дефицита A1AT. К таким аллелям относятся M1, M2, G, X, C, D [16; 17].

Различные комбинации существующих аллелей определяют генотип конкретного человека. Наиболее часто встречаются генотипы образованы комбинациями аллелей *PiM*, *PiS* и *PiZ*: *PiMM*, *PiMS*, *PiSS*, *PiMZ*, *PiSZ*, *PiZZ*. Лица, являющиеся гетерозиготными носителями мутаций, имеют промежуточный дефицит A1AT, такой уровень A1AT 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 A1AT. Носители генотипов *PiMZ* и *PiMS* могут иметь и нормальный уровень A1AT.

Данные литературы о концентрации A1AT в сыворотке крови при основных вариантах генотипов A1AT приведены в табл. 1.

Таблица 1

**Значения A1AT в крови при различных генотипах [18; 20]**

Генотип	Концентрация в плазме		Концентрация в плазме, % от должной
	мкмоль/л	мг/дл	
MM	20—50	150—350	100
MZ	12—35	90—210	81
SS	15—33	100—140	93
MS	18—52	94—270	97
SZ	8—19	75—120	51
PZ	—	42—61	—
PS	—	55—77	—
PP	—	72	—
ZZ	2,5—7	20—45	16
Null-null	0	0	—

**Клинические проявления.** Носительство мутации может быть асимптомным или манифестирует патологией легких, печени; более редкими являются поражения кожи, сосудов, почек, поджелудочной железы, кишечника. Степень клинических проявлений генетических нарушений широко варьирует [14].

**Патология бронхолегочной системы.** Большинство легочной патологии, обусловленной дефицитом A1AT, связано с носительством наиболее распространенных Z- и S-аллелей [19]. Наиболее частое клиническое расстройство, ассоциированное с дефицитом A1AT, — ХОБЛ. Частота мутации гена *Pi* у больных ХОБЛ около 3 %; приведены данные других исследователей о большей частоте ассоциации [1; 21]. Эмфизема легких возникает из-за тяжелого дефицита A1AT при гомозиготном статусе ZZ [5]. Z-гетерозиготность (MZ или SZ) несет риск заболевания легких или печени только в сочетании с дополнительными факторами риска. Особенностью эмфиземы при дефиците A1AT является преимущественное поражение базальных отделов легких и панцинарный характер. Тропность базальных отделов объясняется большим кровотоком в этих отделах, соответственно, большим поступлением

Z-A1AT, большей концентрацией полимеров и более активным воспалительным процессом [17]. Развитию эмфиземы способствует курение, которому придается особое значение [22]. При воздействии табачного дыма происходит окислительная инактивация молекулы A1AT и утрата ее антиэластазной активности. Источником оксидантов в легких курильщика является табачный дым, а также продукция активированными макрофагами, которые в изобилии присутствуют в нижних дыхательных путях курильщиков и бывших курильщиков. Некурящие подвергаются вдыханию окислителей из окружающей среды.

Сообщается о вероятной связи бронхэкстазов с низким уровнем A1AT при отсутствии эмфиземы и увеличении частоты встречаемости бронхиальной астмы [5; 23]. Вариабельность клинических проявлений ХОБЛ обусловлена сочетанным действием генетических факторов и факторов окружающей среды [5]. Респираторный синдром при дефиците A1AT может развиваться очень рано: на 3—4-м десятилетии жизни. В Минске описан случай недостаточности A1AT на фоне бронхолегочной дисплазии у мальчика в возрасте 5,5 года, выявленной при скрининговом обследовании [24].

Как констатирует GOLD, хотя A1AT встречается у малой части популяции, он иллюстрирует приводящее к ХОБЛ взаимодействие между генами и окружающей средой [25]. Типичные пациенты с дефицитом A1AT, как правило, проявляются в более молодом возрасте (младше 45 лет) с эмфиземой нижних долей и предполагают, что члены семьи могут быть идентифицированы. Сывороточная концентрация A1AT менее 15—20 % от нормы находит на мысль о гомозиготном носительстве мутации гена *Pi* [1; 26].

**Патология печени** является вторым по частоте клиническим синдромом дефицита A1AT [5; 27]. Полимеризация A1AT с накоплением полимеров выделена как основное патологическое событие, происходящее в печени [12; 28; 29]. Считается, что повреждение печени является результатом цитотоксических последствий накопления мутантного Z-A1AT в гепатоцитах [29].

Z-A1AT клинически характеризуется широкой вариабельностью как проявлений, так и пенетрантности фенотипа. Является наиболее распространенным генетическим заболе-

ванием печени у детей и гораздо более частой, чем считалось ранее, причиной заболеваний печени у взрослых [9; 29]. У детей клиническое проявление — синдром неонатального гепатита с холестазом; в большинстве случаев происходит спонтанный клинический регресс в возрасте до 6 мес., но в 20—30 % случаев отмечается прогрессирование заболевания [28]. У части детей патология прогрессирует до печеночной недостаточности, требующей трансплантации печени. У взрослых отмечается широкий спектр заболеваний печени: хронический гепатит, цирроз, ГЦР. Пик манифестации хронического гепатита и цирроза приходится на 51—60 лет [13]. Цирроз у взрослых может развиваться и без предшествовавшего поражения в детском возрасте.

Обычно заболевание печени характеризуется медленно прогрессирующим фиброзом и относительно слабым воспалением. Фиброз печени обусловлен гомозиготным статусом ZZ, однако только у части людей наблюдается клинически значимое заболевание печени. Z-гетерозиготность (MZ или SZ) несет риск заболевания легких или печени только в сочетании с дополнительными факторами риска [5; 27]. Тяжелые заболевания печени развиваются только примерно у 10 % людей с дефицитом A1AT, что позволяет предположить, что другие генетические факторы и/или внешние факторы (ожирение, алкоголь) определяют исход заболевания. Так, лихорадка дополнительно индуцирует скорость полимеризации A1AT типа ZZ [30]. Несмотря на то что болезнь печени PiZZ до сих пор недостаточно диагностируется у взрослых, она все чаще распознается при «криптогенном циррозе», алкогольной болезни печени. Действительно, возможная связь с коморбидными состояниями породила теорию «второго удара», согласно которой дефицит A1AT может привести к более тяжелой патологии.

Исследователи отмечают, что заболевания легких и печени у взрослых редко сосуществуют у одного и того же человека.

**Поражение других органов.** Панникулит — нечастое проявление дефицита A1AT (1 случай на 1000 больных с дефицитом A1AT). Встречается при всех фенотипах. Воспалительное и некротизирующее поражение — результат протеолиза в коже с участием неидентифицированных иммунных факторов.

Имеются данные, подтверждающие связь дефицита А1АТ с фиброму скеллярной дисплазией артерий, аневризмами и расслоением сосудов головного мозга, ревматоидным артритом, гломерулонефритом, хроническим панкреатитом, колитом [21].

**Диагностика.** Дефицит А1АТ устанавливается с помощью комбинации исследования уровня А1АТ в сыворотке крови, фенотипирования А1АТ и/или генотипирования А1АТ (чаще всего методом полимеразной цепной реакции) и/или секвенирования гена А1АТ [4]. Характерным лабораторным симптомом дефицита А1АТ считается низкий уровень а1-глобулинов [31].

Измерение уровня А1АТ в сыворотке крови признано первым тестом, позволяющим выявить дефицит А1АТ [32]. Обсуждается оптимальная точка отсечения уровня А1АТ. По данным I. Ferrarotti и соавт. [33]: 1) если целью является выявление генотипов с повышенным риском развития эмфиземы, то пороговый уровень 1 г/л (чувствительность — 95,8 %, специфичность — 94,8 %) оказывается удовлетворительным; 2) однако если цель состоит в том, чтобы гарантировать обнаружение всех аллелей S или Z, тогда более подходящим является пороговый уровень 1,1 г/л (чувствительность — 73,4 %, специфичность — 88,5 %); 3) в других исследованиях использовали пороговое значение 1,13 г/л, поскольку ни один аллель Z (или S) не был обнаружен выше этого уровня (чувствительность — 100 %, специфичность — 78 %; для дефицита А1АТ чувствительность составляет 79 %, специфичность — 83 %, если это связано с мутациями S или Z), выше этого уровня наблюдается заметный рост количества ложноположительных результатов. По данным TSANZ, концентрации А1АТ ниже 1,1 г/л обычно определяют лиц по крайней мере с одним дефицитным аллелем, а уровни ниже 0,5 г/л — с генотипами AATD, PiZZ [2; 4].

Следующим этапом диагностики являются электрофорез в крахмальном геле, перекрестный антиген-антитело электрофорез, изофокусный в поликарбамидном геле, молекулярно-генетические исследования по выявлению мутаций гена *Pi* [16]. Согласно рекомендациям ATS и ERS, генетические исследования по выявлению мутаций гена *Pi* подразделяются на категории [11]:

1) диагностические — проводятся лицам со сниженным уровнем А1АТ или с характерными клиническими проявлениями или при имеющихся экзогенных факторах риска ХОБЛ, болезнях печени неясной этиологии у взрослых и детей, некротизирующем панникулите;

2) семейные;

3) скрининговые — на больших выборках новорожденных, курильщиков без бронхиальной обструкции, а также в странах с высоким уровнем распространения мутаций.

Инструкция по применению «Алгоритмы диагностики, лечение и мониторинг наследственных заболеваний печени» включает поэтапный алгоритм диагностики, лечения и мониторинга заболеваний печени, обусловленных дефицитом А1АТ. Согласно ей скринингу подлежат:

— пациенты с наличием патологических симптомов: заболевания печени неясной этиологии, необъяснимое повышение печеночных ферментов, гепатомегалия, хроническая HCV-инфекция, снижение фракции а1-глобулинов на протеинограмме;

— пациенты без жалоб и симптомов заболевания (группа приоритета): родственники (сибы) пациентов с гомо- или гетерозиготным носительством патологических аллелей *Pi*, пациенты, родственники которых имеют в анамнезе заболевания печени неясной этиологии, пациенты с желтухой новорожденных и/или повышением активности трансаминаз в анамнезе.

Тесты, которые предназначены для диагностики поражения печени, обусловленного дефицитом А1АТ, представлены в табл. 2 [2].

Совместно с сотрудниками Института генетики и цитологии НАН Беларусь выполнено исследование частоты дефицита А1АТ у пациентов с заболеваниями легких, печени, воспалительными заболеваниями кишечника, частоты различных мутаций гена *SERPINA1* [34; 35]. Результаты молекулярно-генетического исследования гена *SERPINA1* в группе пациентов с бронхиальной астмой представлены в табл. 3 [34].

**Лечение.** Специальных лекарств для лечения пациентов с дефицитом А1АТ не существует, но на ранних стадиях ХОБЛ и заболеваний печени возможно изменение образа жизни для снижения риска развития и прогрессирования. Неспецифическое лечение заболеваний проводится в соответствии с актуальными принципами. В терминальной стадии заболеваний

Таблица 2

## Диагностические тесты для выявления поражения печени, обусловленного дефицитом А1АТ

Тесты	Характеристика
Скрининговые	Определение уровня А1АТ в сыворотке крови. Нормальные значения: — иммунотурбидиметрический метод — 0,9—2,0 г/л; — иммуноэлектрофорез, радиальная иммунодиффузия — 1,5—3,5 г/л; — нефелометрический метод — 1,2—3,5 г/л
Молекулярно-генетическое исследование	Определение Z- и S-аллелей гена <i>Pi</i> (гомо- и гетерозиготное состояние/носительство)
Биопсия печени	Выявление ШИК-положительных включений, устойчивых к воздействию диастазы

Таблица 3

Частоты М-генотипов и аллелей гена *SERPINA1* в группе пациентов с бронхиальной астмой, *n* = 70

Генотип	Частота, %
PiM1A/M1V	46,1
PiM1A/M2	23,1
PiM1A/M1A	23,1
PiM1V/M1V	7,7
Аллель	Частота, %
PiM1 (суммарно PiM1V + PiM1A):	88,5
— PiM1A (Arg <sup>125</sup> Ala <sup>237</sup> Glu <sup>400</sup> )	57,7
— PiM1V (Arg <sup>125</sup> Val <sup>237</sup> Glu <sup>400</sup> )	30,8
PiM2 (His <sup>125</sup> Ala <sup>237</sup> Asp <sup>400</sup> )	11,5
PiM3 (Arg <sup>125</sup> Val <sup>237</sup> Asp <sup>400</sup> )	0,0

легких и печени проводится трансплантация органов; после трансплантации печени реципиент приобретает донорский фенотип и рецидива заболевания печени не возникает [30].

Единственным методом лечения дефицита А1АТ является аугментационная терапия, которая заключается в введении экзогенного ингибитора протеаз в виде объединенных А1АТ из продуктов крови. Аугментационная терапия называется так, потому что она увеличивает концентрацию А1АТ в сыворотке крови выше предполагаемого защитного порога (11 мкмоль/л); была впервые одобрена Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США в 1987 г. для лечения эмфиземы, связанной с тяжелой формой дефицита А1АТ.

В базе данных PubMed на 25.02.2024 по поиску ключевых слов *alpha-1-antitrypsin*

*deficiency, augmentation therapy* содержалось 277 публикаций, из них 7 представляют результаты рандомизированных клинических исследований, 3 — метаанализов, 7 — систематических обзоров. В настоящее время в мире существует несколько различных коммерчески доступных лицензированных продуктов А1АТ на основе плазмы крови человека. Все препараты необходимо вводить внутривенно, обычно еженедельно. Известно, что инфузия А1АТ в дозе 60 мг/кг каждые 7 сут. может поддерживать общую концентрацию А1АТ в сыворотке выше 0,5 г/л в течение интервала между дозами. Неудобство еженедельных инфузий А1АТ на протяжении всей жизни привело к предположению, что расширенные схемы дозирования (каждые 14, 21 или 28 сут.) могут быть предпочтительными. Предварительные результаты показывают, что режимы дозирования А1АТ каждые 2 или 3 недели могут быть адекватными, но для увеличения интервала между дозами до 21 сут. требуется значительное увеличение дозы вводимого А1АТ, чтобы поддерживать общие концентрации А1АТ в сыворотке крови выше рекомендованного целевого значения.

Эффекты аугментационной терапии А1АТ связывают с заметным снижением частоты и тяжести легочных инфекций, замедлением темпов потери легочной ткани, улучшением качества жизни. Актуальные национальные рекомендации The Canadian Thoracic Society резервируют аугментационную терапию А1АТ для пациентов со следующими характеристиками:

концентрация А1АТ от 35 до 65 % прогнозируемых значений, прекращение курения, быстрое снижение ОФВ1, а также нуль-гомозиготы ввиду риска быстрого снижения функции легких по сравнению с PiZZ [9]. Руководство The Thoracic Society of Australia and New Zealand определяет аугментационную терапию А1АТ некурящим пациентам с дефицитом А1АТ [4].

Аугментационная терапия А1АТ направлена только на предотвращение прогрессирования заболевания легких, она не способствует восстановлению повреждений легких и не влияет на процессы в печени, так как механизмом повреждения печени является накопление дефектного А1АТ в гепатоцитах, а не дефицит антипротеаз [30].

Согласно данным литературы в ближайшем будущем появится несколько новых методов лечения дефицита А1АТ (например, ингаляционные А1АТ или синтетические пероральные ингибиторы эластазы) [27; 36]. Генная терапия с использованием рекомбинантных серпинов считается потенциально полезной; изучается метод внутримышечной инъекции гена А1АТ с использованием вектора рекомбинантного аденоассоциированного вируса (rAAV) [27; 37]. Разрабатываются инновационные стратегии на основе малых молекул и малых интерферирующих РНК (миРНК), которые в настоящее время проходят клинические испытания и направлены на снижение протеотоксичности и поддержание белкового гомеостаза в печени. Понимание того, как мутантные молекулы А1АТ накапливаются в гепатоцитах и вызывают повреждение клеток печени, с одной стороны, и достижения в рефолдинге (возвращение вторичной и третичной структур белку, которые были частично или полностью утрачены) и/или редукции молекулы — с другой, привели к разработке новой стратегии химиопрофилактики этого заболевания печени [27; 30; 38; 39]. Стратегия, ориентированная на печеночные эффекты аномального А1АТ, включает в себя препараты, которые усиливают внутриклеточную деградацию мутантного А1АТ. Такими препаратами оказались «Фазирсиран», «Карбамазепин», «Флуфеназин», «Пимозид» и др. Поскольку некоторые из них безопасно использованы для других показаний, ожидается, что стратегия может быть быстро перенесена в клинические испытания.

#### Контактная информация:

Силивончик Наталья Николаевна — д. м. н., профессор кафедры терапии.

Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения УО «Белорусский государственный медицинский университет».

Ул. П. Бровки, 3, к. 3, 220013, г. Минск.

Сл. тел. +375 29 135-45-70.

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Н. Н. С., О. А. Ж.-К.

Сбор информации и обработка материала: Н. Н. С., О. А. Ж.-К.

Написание статьи: Н. Н. С., О. А. Ж.-К.

Редактирование текста: Н. Н. С., О. А. Ж.-К.

Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Alpha 1-antitrypsin deficiency: memorandum from a WHO meeting / World Health Organization // Bull. World Health Organ.* — 1997. — Vol. 75, № 5. — P. 397—415.
2. Диагностика, лечение и мониторинг наследственных заболеваний печени (наследственный гемохроматоз, болезнь Вильсона — Коновалова, дефицит α1-антитрипсина) : учеб.-метод. пособие / Н. Н. Силивончик [и др.] ; Минздрав Респ. Беларусь [и др.]. — Минск : БелМАПО, 2012. — 47 с.
3. *Alpha 1-antitrypsin deficiency: a clinical-genetic overview / R. T. Abboud [et al.] // Appl. Clin. Genet.* — 2011. — № 4. — P. 55—65.
4. *Diagnosis and treatment of lung disease associated with alpha one-antitrypsin deficiency: a position statement from the Thoracic Society of Australia and New Zealand / J. Dummer [et al.] // Respirology.* — 2020. — № 25. — P. 321—335.
5. *Alpha 1-antitrypsin deficiency: an updated review / J. F. Mornex [et al.] // Presse Med.* — 2023. — Vol. 52, № 3. — P. 104170. — Mode of access: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37517655/>. — Date of access: 01.03.2024.
6. *Silverman, E. Clinical practice. Alpha 1-antitrypsin deficiency / E. Silverman, R. Sandhaus // N. Engl. J. Med.* — 2009. — Vol. 360, № 26. — P. 2749—2757.
7. *Luisetti, M. Alpha 1-antitrypsin deficiency. 1: epidemiology of alpha1-antitrypsin deficiency / M. Luisetti, N. Seersholm // Thorax.* — 2004. — Vol. 59, № 2. — P. 164—169.
8. *Identification of a novel alpha 1-antitrypsin variant / C. de Seynes [et al.] // Respir. Med. Case Rep.* — 2017. — Vol. 2. — P. 64—67.
9. *Activation of endoplasmic reticulum-specific stress responses associate with the conformational disease Z α1-antitrypsin deficiency / M. W. Lawless [et al.] // J. Immunol.* — 2004. — Vol. 172. — P. 5722—5726.
10. *Elastase-mediated phosphatidylserine receptor cleavage impairs apo ptotic cell clearance in cystic fibrosis and bronchiectasis / R. W. Vandiver [et al.] // J. Clin. Invest.* — 2002. — Vol. 109. — P. 661—670.
11. *American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency / J. K. Stoller [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2003. — Vol. 168, № 7. — P. 818—900.
12. *Carrel, R. W. Alpha 1-antitrypsin deficiency — a model for conformational diseases / R. W. Carrel, D. A. Lomas // N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 346, № 1. — P. 45—53.

13. Disease of the liver associated with  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency / D. Cuthbert [et al.] // CMA. — 1977. — Vol. 117, № 1. — P. 264—265.
14. Alpha 1-antitrypsin deficiency. 2: Genetic aspects of alpha 1-antitrypsin deficiency: phenotypes and genetic modifiers of emphysema risk / D. L. DeMeo [et al.] // Thorax. — 2004. — Vol. 59, № 3. — P. 259—264.
15. Molecular characterization of four alpha-1-antitrypsin variant alleles found in a Japanese population: a mutation hot spot at the codon for amino acid 362 / I. Yuasa [et al.] // Leg. Med. (Tokyo). — 2001. — Vol. 3, № 4. — P. 213—219.
16. Пузырев, В. П. Молекулярные основы и клинические аспекты недостаточности альфа 1-антитрипсина / В. П. Пузырев, В. Я. Савюк // Пульмонология. — 2003. — № 1. — P. 105—115.
17. Heteropolymerisation of S, I and Z  $\alpha$ 1-antitrypsin and liver cirrhosis / R. Mahadeva [et al.] // J. Clin. Invest. — 1999. — Vol. 103. — P. 999—1006.
18. Аверьянов, А. В. Дефицит  $\alpha$ 1-антитрипсина и хроническая обструктивная болезнь легких / А. В. Аверьянов, А. Э. Поливанова // Пульмонология. — 2007. — № 9. — P. 103—109.
19. 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. — Vol. 60. — P. 1124—1128.
20. Use of a highly purified alpha 1-antitrypsin standard to establish ranges for the common, normal and deficient alpha 1-antitrypsin phenotypes / M. L. Brantly [et al.] // Chest. — 1991. — Vol. 100. — P. 703—708.
21. Alpha 1-antitrypsin deficiency carriers, tobacco smoke, chronic obstructive pulmonary disease, and lung cancer risk / P. Yang [et al.] // Arch. Intern. Med. // 2008. — Vol. 168. — P. 1097—1103.
22. Clinical course and prognosis of never-smokers with severe alpha-1-antitrypsin deficiency (PiZZ) / H. A. Tanash [et al.] // Thorax. — 2008. — Vol. 63. — P. 1091—1095.
23. Piituanen, E. Respiratory symptoms and lung function in young adults with severe alpha (1)-antitrypsin deficiency (PiZZ) / E. Piituanen, T. Sveger // Thorax. — 2002. — Vol. 57, № 8. — P. 705—708.
24. Случай недостаточности  $\alpha$ 1-антитрипсина у мальчика 5 лет 11 месяцев / В. Ф. Жерносек [и др.] // Медицинская панорама. — 2006, № 85. — С. 48—51.
25. Global Strategy for the Diagnosis and Management and Prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Lung Disease. — 2014. — Mode of access: [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org). — Date of access: 01.03.2024.
26. McElvaney, N. G. Diagnosing  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency: how to improve the current algorithm / N. G. McElvaney // Eur. Respir. Rev. — 2015. — Vol. 24, № 135. — P. 52—57.
27. Stolk, J. Alpha 1-antitrypsin deficiency: current perspective on research, diagnosis, and management / J. Stolk, N. Seersholm, N. Kalsheker // Int. J. COPD. — 2006. — Vol. 1, № 2. — P. 151—160.
28. O'Reilly, L. P.  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency and the hepatocytes — an elegans solution to drug discovery / L. P. O'Reilly [et al.] // Int. J. Biochem. Cell Biol. — 2014. — Vol. 47. — P. 109—112.
29. Perlmutter D. H. Liver injury in alpha 1-antitrypsin deficiency: an aggregated protein induces mitochondrial injury / D. H. Perlmutter // J. Clin. Invest. 2002. — Vol. 110, № 11. — P. 1579—1583.
30. Maurice, N. Novel treatment strategies for liver disease Due to  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency / N. Maurice, D. H. Perlmutter // Clin. Transl. Sci. — 2012. — Vol. 5. — P. 289—294.
31. Abboud, R. T. Alpha1-antitrypsin deficiency: a position statement of the Canadian Thoracic Society / R. T. Abboud, G. T. Ford, K. R. Chapman ; Standards Committee of the Canadian Thoracic Society // Can. Respir. J. — 2001. — Vol. 8, № 2. — P. 81—88.
32. Wilson disease and alpha1-antitrypsin deficiency: a review of non-invasive diagnostic tests / O. Guillaud [et al.] // Diagnostics. — 2023. — Vol. 13. — P. 256.
33. Serum levels and genotype distribution of  $\alpha$ 1-antitrypsin in the general population / I. Ferrarotti [et al.] // Thorax. — 2012. — Vol. 67, № 8. — P. 669—674.
34.  $\alpha$ 1-антитрипсин: функциональные особенности, генетический полиморфизм и эффекты недостаточности / О. А. Жигальцова [и др.] // Лечебное дело. — 2015. — № 2. — С. 73—80.
35. Альфа-1-антитрипсин при заболеваниях органов дыхания и желудочно-кишечного тракта: результаты pilotного исследования / О. А. Жигальцова [и др.] // Медицина. — 2015. — № 1. — С. 26—34.
36. Lopez-Campos, J. L. Implications of a change of paradigm in alpha1-antitrypsin deficiency augmentation therapy. From Biochemical to Clinical Efficacy / J. L. Lopez-Campos, L. C. Hernandez, C. C. Eraso // J. Clin. Med. — 2020. — Vol. 9, № 8. — P. 2526.
37. Safety of Intravenous administration of an AAV8 Vector Coding for an oxidation-resistant human  $\alpha$ 1-antitrypsin for the treatment of  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency / I. B. Rosenberg [et al.] // Human Gene Ther. — 2022. — Vol. 34, № 3—4. — P. 139—149.
38. Maas, C. Therapeutic SERPINs: Improving on Nature / C. Maas, S. de Maat // Front. Cardiovasc. Med. — 2021. — Vol. 8. — P. 648349. — Mode of access: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11320399/>. — Date of access: 01.03.2024.
39. Alpha1-Antitrypsin deficiency and lung disease: risk modification by occupational and environmental inhalants / O. Senn [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2000. — Vol. 161. — P. 81—84.

Поступила 06.03.2024  
Принята к печати 12.04.2024