

С.И. Мельник<sup>1, 2</sup>, Н.Н. Власов<sup>3</sup>, М.В. Пинеvская<sup>2</sup>, Е.А. Орлова<sup>1, 2</sup>, С.В. Старевская<sup>1, 2</sup>, И.Ю. Мельникова<sup>1</sup><sup>1</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация<sup>2</sup> Детская городская больница № 19 им. К.А. Раухфуса, Санкт-Петербург, Российская Федерация<sup>3</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

## Дефицит альфа-1-антитрипсина у детей: описание серии случаев

### Контактная информация:

Мельник Светлана Ивановна, ассистент кафедры педиатрии и детской кардиологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова

Адрес: 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41, e-mail: doc.melnik@yandex.ru

Статья поступила: 13.09.2016 г., принята к печати: 26.12.2016 г.

Дефицит альфа-1-антитрипсина (A1AT) — причина орфанного заболевания, случаи которого достаточно хорошо описаны у взрослых пациентов, однако у детей они освещены лишь в единичных публикациях, при этом зачастую ограничены описанием поражений печени. В настоящей статье представлены результаты наблюдения 5 детей с дефицитом альфа-1-антитрипсина, в числе которых 3 мальчика (гомозиготы по Z-аллели) и 2 девочки (носители PiMZ-фенотипа). Показано, что поражения легочной ткани у пациентов с дефицитом A1AT дебютировали в возрасте 2 лет с признаками рецидивирующей бронхиальной обструкции и в 7 лет в виде эмфиземы легких. Повышение осведомленности практикующих врачей различных специальностей позволит улучшить диагностику указанной формы патологии и коморбидных с ней состояний.

**Ключевые слова:** дети, дефицит альфа-1-антитрипсина, эмфизема, цирроз.

(Для цитирования: Мельник С. И., Власов Н. Н., Пинеvская М. В., Орлова Е. А., Старевская С. В., Мельникова И. Ю. Дефицит альфа-1-антитрипсина у детей: описание серии случаев. Вопросы современной педиатрии. 2016; 15 (6): 619–624. doi: 10.15690/vsp.v15i6.1660)

### ВВЕДЕНИЕ

Дефицит альфа-1-антитрипсина (A1AT) — причина орфанного заболевания, протекающего с поражением печени, эмфиземой легких, вовлечением в патологический процесс других органов. A1AT представляет собой низкомолекулярный гликопротеид массой 52–61 кДа [1], который составляет 80–90% фракции α1-глобулинов [2, 3]. A1AT относится к белкам острой фазы воспаления и принадлежит к семейству серпинов (англ. Serpin protease inhibitors) [4, 5], представителями

которого являются антитромбин, ингибитор С, ингибиторы плазминогена [4]. С их участием поддерживается равновесие в системе «протеолиз–антипротеолиз» [3], в частности A1AT ингибирует эластазу [6] и защищает таким образом ткани от протеолитического действия указанного фермента [3, 4]. Важно отметить, что A1AT в 10 раз интенсивнее ингибирует эластазу, чем другие серпины [3].

Эластаза разрушает эластин, коллаген, фибронектин, ламинин, протеоглики и другие белки экстрацел-

Svetlana I. Melnik<sup>1, 2</sup>, Nikolay N. Vlasov<sup>3</sup>, Marina V. Pinevskaya<sup>2</sup>, Elena A. Orlova<sup>1, 2</sup>, Svetlana V. Starevskaya<sup>1, 2</sup>, Irina Y. Melnikova<sup>1</sup><sup>1</sup> I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation<sup>2</sup> Rauhfus Children's City Hospital No. 19, Saint-Petersburg, Russian Federation<sup>3</sup> Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation

## Alpha-1-Antitrypsin Deficiency in Children: Case Series

Alpha-1-antitrypsin deficiency (A1AT) is a cause of an orphan disease, cases of which are well described in adult patients, but as for children, they are described only in a few publications, and in most of them the description is limited to liver lesions. This article presents the results from the observation of 5 children with alpha-1-antitrypsin deficiency, including 3 boys (Z-allele homozygotes) and 2 girls (PiMZ-phenotype carriers). It is shown that in patients with A1AT deficiency the onset of the destruction of lung tissue was at the age of 2 with the signs of recurrent bronchial obstruction and at the age of 7 in the form of emphysema. Raising awareness among practicing physicians of various specialties will improve diagnostics of this form of disease and its comorbid conditions.

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

(For citation: Melnik Svetlana I., Vlasov Nikolay N., Pinevskaya Marina V., Orlova Elena A., Starevskaya Svetlana V., Melnikova Irina Y. Alpha-1-Antitrypsin Deficiency in Children: Case Series. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2016; 15 (6): 619–624. doi: 10.15690/vsp.v15i6.1660)

люлярного матрикса легочной паренхимы [6], что приводит к поражению легочной ткани. Нарушение баланса между протеазами и антипротеазами связано с миграцией в альвеолярное пространство макрофагов и лейкоцитов в результате воздействия поллютантов или вследствие бактериальной инфекции [3]. Описанная реакция, являясь защитной, т.е. направленной на уничтожение чужеродного агента, приводит к повреждению легочной ткани у пациентов с дефицитом A1AT. В норме воздействие эластаз кратковременно и не превышает 20 мс [4], однако в случае дефицита A1AT увеличивается до 80 мс, что приводит к деструкции эластических волокон, замещению легочной ткани соединительной, раннему развитию обструктивных нарушений и эмфиземы [4].

Клинические проявления дефицита A1AT достаточно полно представлены у взрослых [5]. Вместе с тем описания этого заболевания у детей немногочисленны, что и послужило основанием к рассмотрению серии клинических случаев.

### ОПИСАНИЕ СЕРИИ СЛУЧАЕВ

Под нашим наблюдением находилось 5 детей (3 мальчика и 2 девочки) с дефицитом A1AT в возрасте от 1 года до 9 лет. Мальчики являлись гомозиготами по Z-аллели, девочки имели PiMZ-фенотип. Всем детям диагноз дефицита A1AT был установлен до поступления в наш стационар в ходе обследования у гепатолога в СПбГБУЗ «ДГКБ № 5 им. Н. Ф. Филатова».

Все дети были первыми членами своих семей, у кого был установлен данный диагноз. К настоящему времени обследованы родственники 2 детей. У одного ребенка оба родителя имеют низкий уровень A1AT и являются носителями Z-аллели в гетерозиготном состоянии. У отца другого ребенка выявлено снижение уровня A1AT, генетически не обследован; у матери уровень A1AT в пределах нормы; старший брат имеет нормальный уровень A1AT, клинически — бронхиальная астма; у младшей сестры снижен уровень A1AT, PiMZ-фенотип, лейкоз.

У 2 детей в ходе планового обследования перед оперативным лечением вентральных грыж выявлено повышение активности трансаминаз (аланинаминотрансфераза до 56 Ед/л в одном случае и аспартатаминотрансфераза до 54 Ед/л в другом; норма до 40). В связи со стойким характером изменений дети были обследованы гастроэнтерологом: методом иммунотурбидиметрии установлено снижение активности A1AT до 0,56 г/л (норма 1,2–2,4). При генетическом исследовании выявлен PiZZ-фенотип. У 3 детей причиной диагностического поиска послужили жалобы на срыгивания, недостаточную прибавку веса и затяжной характер желтухи. Все жалобы носили изолированный характер.

Для уточнения степени поражения легких все дети были обследованы в условиях пульмонологического отделения СПбГБУЗ «Детская городская больница № 19 им. К. А. Раухфуса». Дети были осмотрены пульмонологом, всем проведены клинический и биохимический анализы крови, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, электро- и эхокардиографическое исследование. Детям старше 2 лет ( $n = 4$ ) проведено исследование функции внешнего дыхания: импульсная

осциллометрия проведена всем детям, спирометрия — 3, общая бодиплетизмография — 1. Всем детям выполнена мультиспиральная компьютерная томография высокого разрешения (МСКТ). Пациентам с обструктивными нарушениями функции внешнего дыхания и/или изменениями по данным МСКТ ( $n = 4$ ) была проведена фиброbronхоскопия.

По результатам обследования установлено, что у 4 из 5 детей повышена активность щелочной фосфатазы (до 350 Ед/л; норма до 300), у 3 — уровень аланинаминотрансферазы (до 56 Ед/л). По данным УЗИ органов брюшной полости у 1 ребенка выявлены гепатоспленомегалия и мезаденит, у 1 — изолированная гепатомегалия, у 1 — изолированный мезаденит.

С точки зрения пульмонолога, особого внимания заслуживали 4 детей: 2 мальчика в возрасте 1 года и 9 лет и 2 девочки в возрасте 5 и 6 лет. Родители годовалого ребенка, носителя PiZZ, предъявляли жалобы на шумное дыхание, однако при обследовании, включившем в себя МСКТ и фиброbronхоскопию, патологии органов дыхания не обнаружено. Ребенок 9 лет респираторных жалоб не предъявлял, однако при анализе амбулаторной карты было установлено, что неоднократно при осмотре педиатром отмечались стойкие изменения в виде среднепузырчатых хрипов в S6 справа, дефицита веса, снижения аппетита. Функционально и катанамнестически признаки бронхиальной обструкции не фиксировались. По данным МСКТ органов грудной клетки определялась булла в S2 справа на фоне повышения прозрачности легочной ткани (-900 HU). По данным фиброbronхоскопии — эндоскопический вариант нормы.

Обе девочки родились раньше срока — на 35-й и 31-й нед гестации соответственно. Родители пациенток предъявляли жалобы на частые бронхиты. В анамнезе у детей имели место проявления атопического дерматита, бронхообструктивный синдром, стойкие обструктивные нарушения по данным спирометрии и импульсной осциллометрии, необратимые после ингаляции салбутамолом. По данным МСКТ и фиброbronхоскопии патологии не выявлено. Учитывая атопические проявления в анамнезе, наличие бронхиальной обструкции рецидивирующего характера, пациенткам проводится противовоспалительная терапия ингаляционными глюкокортикостероидами (согласно рекомендациям Американского торакального общества и Европейского респираторного общества [5]).

Заместительная терапия A1AT показана пациентам с PiZZ, PiZNull, PiNullNull фенотипами при наличии эмфиземы легких [5]. В нашем наблюдении данным критериям соответствовал один пациент. В настоящее время с целью заместительной терапии в Российской Федерации применяется зарегистрированный препарат альфа-1-антитрипсин человеческий, представляющий собой альфа-1-антитрипсин для внутривенного введения. Учитывая период полувыведения препарата, инфузии необходимо проводить 1 раз/нед, пожизненно [5]. Расчет дозы препарата происходит на килограмм веса пациента. С учетом раннего дебюта эмфизематозных изменений, снижения качества жизни и астенизации врачебной комиссией в составе генетика, пульмонолога и гепатолога было принято решение о проведении заместительной

**Рис.** Хронология ключевых событий жизни пациента с PiZZ-фенотипом и эмфиземой легких  
**Fig.** The course of key events in the life of a patient with PiZZ-phenotype and emphysema



терапии. Уровень А1АТ до введения препарата составлял 0,3 г/л, на следующие сутки после введения — 0,5 г/л, через 6 дней терапии (за сутки после повторной инфузии) — 0,4 г/л. На фоне проводимой терапии в течение 1 мес отмечены нормализация активности трансаминаз, регресс физикальных изменений в легких, улучшение аппетита и нарастание массы тела. Через 1 год терапии пациент достиг антропометрических значений, характерных для его возраста. В настоящее время физическое развитие ребенка определяется как гармоничный мезосоматотип (рис.).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Всемирная организация здравоохранения определяет дефицит А1АТ как генетически детерминированное заболевание, вызванное недостаточностью этого белка [1, 3]. Дефицит А1АТ является распространенным, но плоходиагностируемым, потенциально фатальным наследственным заболеванием [4, 7]. В Международной классификации болезней 10-го пересмотра дефицит А1АТ отнесен к рубрике E88 Другие нарушения обмена веществ [8].

**Эпидемиология.** Дефициту А1АТ подвержены жители стран Северной Европы, Пиренейского полуострова и Саудовской Аравии [3]. Распространенность в Европе варьирует в широких пределах — 1 к 1600–2500 новорожденным, что составляет порядка 125 тыс. человек [9, 10]. В Соединенных Штатах Америки насчитывается около 60–100 тыс. пациентов с этим заболеванием [4]. Распространенность дефицита А1АТ в Российской Федерации неизвестна.

**Патогенез.** Впервые дефицит А1АТ был описан в 1963 г. С.В. Laurell и S. Eriksson (Университет Лунд, Швеция) [11]. В ходе проведения электрофореза белков в 1500 образцов у 5 пациентов было выявлено снижение концентрации белков группы  $\alpha_1$ . У 3 из них отмечалось развитие эмфиземы в молодом возрасте. Поражение печени при дефиците А1АТ было установлено в 1969 г. Н.Л. Sharp, который описал развитие цирротических изменений у 6 из 10 детей с дефицитом А1АТ [7]. Наличие включений и стойких капель внутри гепатоцитов вследствие формирования полимеров патологического белка было описано им в 1971 г. [12].

Синтез А1АТ осуществляется преимущественно эндоплазматической сетью гепатоцитов. В то же время небольшое количество А1АТ вырабатывается бронхиальным эпителием, альвеолоцитами, клетками крови (нейтрофилами, макрофагами) и другими клетками [3, 13]. А1АТ вырабатывается в виде неактивного предшественника, состоящего из 418 аминокислот. Активная фор-

ма образуется путем отщепления N-концевых пептидов вследствие протеолиза и состоит из 394 аминокислот и 3 гидрокарбонатных цепей [13–15], включает в себя три  $\beta$ -структуры и реактивный метионинсодержащий центр [13, 15].

Распространяясь с кровотоком, А1АТ попадает в легкие путем диффузии через эндотелий и эпителиальные клетки. На поверхности бронхиального эпителия А1АТ определяется в количестве 10–15% от содержания в плазме [16]. Время на синтез молекулы А1АТ занимает порядка 1,5 ч, что позволяет относить А1АТ к быстросекретируемым белкам [2]. Период полураспада составляет от 3 до 6 сут [17]. Сывороточная концентрация А1АТ составляет 1,2–2,4 г/л (по данным нефелометрии — от 2 до 4 г/л) и может различаться у одного и того же человека в зависимости от сопутствующих заболеваний и проводимой терапии (так, при приеме эстрогенов уровень А1АТ повышается) [17]. В норме печень ежедневно секретирует 34 мг/кг массы тела А1АТ, а при развитии воспалительного и опухолевого процесса концентрация А1АТ увеличивается в 2–5 раз вследствие воспаления [18].

Ответственный за продукцию А1АТ ген носит название *SERPINA1* (англ. Serpin peptidase inhibitor, clade A), или PI (Proteinase inhibitor) [14]. Ген располагается на 14-й хромосоме (14q32.1) и имеет кодирующие (2, 3, 4, 5) и некодирующие (1a, 1b, 1c) экзоны [18]. Экспрессию гена в стабильном состоянии регулируют промоторы, при воспалении — энхансеры [1].

Ген обладает высокой полиморфностью: в настоящее время известно более 500 аллельных вариантов, клиническое значение из них имеют около 30 [17]. В зависимости от вырабатываемого продукта аллели А1АТ подразделяются на четыре класса: нормальные — I, дефицитные — II, нулевые — III, с нарушением функции — IV [19].

В зависимости от подвижности молекул А1АТ при электрофорезе аллели получили буквенную номенклатуру от «А» до «Z» [2]. Белок, имеющий нормальные свойства, останавливается на середине электрофорезного геля и обозначается буквой «М» [3]. В настоящее время описано несколько вариантов М-аллеля — M1V, M1A, M2, M3. При этом А1АТ вырабатывается в достаточном количестве и обладает нормальной функцией [3]. При мутации М-субтипов произошли остальные аллели. Среди них выделяют нормальные (Christchurch, В, F, X, M4, PSt.albans) и редкие аномальные (S и Z) аллели [3, 20, 21]. Плазменная концентрация А1АТ у носителей Z-мутации составляет 10–20% от нормы за счет полимеризации низкомолекулярного гликопротеида. Накопление А1АТ

в гепатоцитах происходит из-за невозможности преодолеть цитоплазматическую мембрану в связи с большой молекулярной массой молекулы [3]. Повреждение гепатоцитов вследствие накопления A1AT приводит к развитию различных заболеваний — неонатальных желтух, ювенильных гепатитов, цирроза [2, 15]. Высокая частота развития эмфиземы легких у пациентов с дефицитом A1AT обусловлена невозможностью ингибировать эластазу нейтрофилов небольшим количеством A1AT, поступающим в кровотоки [14].

Полимеризация A1AT происходит также при мутациях аллелей Mmalton и Siiyama [22]. Цирроз печени и эмфизема в раннем возрасте характерна для гомозигот по Mmalton [23]. Полимеризацию могут усиливать такие факторы, как повышение температуры тела, снижение pH, нарастание концентрации A1AT, воздействие аэрополлютантов, прежде всего табачного дыма [3]. Снижение концентрации A1AT у носителей S-аллелей связано с деградацией белка в гепатоцитах. В то же время количества A1AT, поступающего в кровь, достаточно для ингибирования нейтрофильной эластазы. Клиническое значение S-аллель приобретает только в сочетании с Z или QO вариантами гена PI [24]. Снижение концентрации A1AT у пациентов с мутациями Mheerlen, Mprocida, Mmineral spring также связано с быстрой деградацией белка, что ассоциировано с высоким риском развития эмфиземы у гомозигот [5]. В случаях однонуклеотидных мутаций в гене PI, приводящих к формированию преждевременных стоп-кодонов, происходит продукция быстро разрушающегося A1AT. Указанные изменения характерны для гомозигот QOgranite falls, QOmattawa, QObolton [20, 25]. Транскрипция аллелей IV приводит к синтезу A1AT в нормальном количестве, но с измененными функциями. Синтез аномального A1AT, близкого по свойствам к антитромбину, происходит у носителей мутации Pittsburg [25], что приводит к нарушению второй фазы свертывания крови и повышает риск развития геморрагического шока и смерти [14, 26]. В клинической практике можно столкнуться с ситуациями, когда имеют место нормальные концентрация и функции A1AT, однако отсутствует адекватный прирост концентрации белка при повышении уровня протеаз [3]. Данное состояние наблюдается в 17% случаев у носителей мутации Kalsheker–Poller [14, 25].

Носители генотипа PIMM имеют нормальный уровень A1AT, составляющий 20 мкмоль/л и более, который принимается за 100% [15]. Среди пациентов с тяжелым дефицитом A1AT 95% составляют носители ZZ-фенотипа [3].

**Клиническая картина.** Большинство пациентов с дефицитом A1AT имеют легочную форму заболевания, и лишь 12% — поражение печени. В младенческом возрасте поражение печени дебютирует с холестатической желтухи и гепатомегалии (у 10–20%) в первые недели жизни с разрешением в первые 4 мес жизни [4]. Наличие поражения печени в периоде новорожденности в 20% случаев приводит к развитию цирроза печени в детском возрасте. У остальных пациентов, вероятно, патологический белок разрушается. Лабораторными признаками повреждения печени являются гипербилирубинемия за счет не прямой фракции, гиперхолестеринемия, увеличение щелочной

фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы, умеренное повышение активности трансаминаз крови [27]. Порядка 70% пациентов имеют субклинические изменения лабораторных показателей [4]. Частота развития цирроза печени увеличивается с возрастом и составляет 3% среди пациентов до 20 лет и 30–50% — у пожилых [5, 29]. Среди пациентов с ранним дебютом печеночных проявлений, по данным статистики, 10% умирают к 8-летнему возрасту. Дефицит A1AT и атрезия желчевыводящих протоков являются ведущими показаниями для пересадки печени у детей в странах с развитой трансплантацией [28]. Поражение печени во взрослом возрасте представлено мелко- и крупноузловым циррозом печени, протекает бессимптомно и может приводить к развитию печеночноклеточного рака [19]. Поражение печеночной ткани приводит к снижению синтетической способности печени и вторичному дефициту A1AT [29]. Еще одной причиной гибели пациентов с дефицитом A1AT являются онкологические заболевания. Для данной группы пациентов характерно развитие рака печени без предшествующего предракового состояния [30, 31]. У пациентов с PiZ-аллелью холангиокарциномы, гепатохолангиокарциномы встречаются чаще, чем в общей популяции [4].

Поражение легких в виде эмфиземы, обструктивных нарушений, рецидивирующих бронхитов, повторных пневмоний чаще всего встречается у носителей Z- и S-аллелей, наиболее тяжелые формы встречаются у гомозигот этих аллелей. При этом уровень A1AT не превышает 0,3–0,4 г/л. По литературным данным, возраст манифестации клинических проявлений поражения легочной ткани различен [3]. В одних источниках указано, что к возрасту 20–40 лет эти пациенты имеют тяжелую панацинарную эмфизему с поражением нижних долей легких [3]. Клинически поражение легких проявляется незначительным кашлем, быстро прогрессирующей одышкой, у курильщиков — симптомами хронического бронхита. Выраженность поражения легочной ткани сильно варьирует и может сохраняться у курильщиков с Pi\*ZZ-фенотипом и снижена у некурящих носителей этого же фенотипа [32]. По другим данным, как у курящих, так и у некурящих пациентов поражение легочной ткани редко развивается до возраста 25 лет [3]. По данным L. Fregonese, у курящих пациентов эмфизема развивается в возрасте 30–40 лет, у некурящих — в 50–70 лет [33]. При наличии хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы необходимо исследование гена PI на наличие носительства дефицитных аллелей [21]. Дефицит A1AT при наличии патологии бронхолегочной системы диагностируется крайне редко по причине низкой осведомленности практикующих врачей различных специальностей о распространенности дефицита A1AT, ложных представлений взаимоисключающих диагнозов бронхиальной астмы и дефицита A1AT, а также изолированных проявлений каждого из заболеваний [26].

Вопрос сочетания дефицита A1AT и бронхиальной астмы изучался во многих исследованиях. При этом получены разноречивые результаты. Так, по данным N.G. McElvaney, гомозиготами PiZZ являлись 31% пациентов с бронхиальной астмой [34]. В исследовании M. Needham показана высокая распространенность



PIMS у пациентов с бронхиальной астмой [35]. Однако в исследовании R. M. Katz и соавт. данная зависимость обнаружена не была [36]. Не найдено различий и при сравнении течения бронхиальной астмы у пациентов с генотипами PIMM и PIMS, а также при анализе частоты встречаемости бронхиальной астмы у пациентов с PIMZ в сравнении с PIZZ-носителями [37]. Среди пациентов со стероидзависимой тяжелой бронхиальной астмой доля носителей аллели PiZ была выше, чем в общей популяции [35]. Ассоциация бронхиальной астмы и дефицита A1AT в семейном анамнезе была показана в исследовании G. Bruttman [38].

Публикаций, посвященных изучению заболевания во взрослой популяции, по данным базы данных PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), насчитывается более 3000, в то время как данная патология в детском возрасте освещена лишь в единичных публикациях. Так, в исследовании R. J. Browne [39], проведенном в период с 1979 по 1991 г. и опубликованном в 1996 г., было установлено, что 1,2% всех случаев смерти у детей в возрасте 1–14 лет связаны с дефицитом A1AT. По данным T. Sveger [40], наблюдавшим 200 тыс. новорожденных в продолжительном исследовании до возраста 18 лет, был выявлен 61 пациент с PIZZ. В дальнейшем проводилось наблюдение за основной (пациенты с PiZZ-фенотипом) и контрольной (пациенты с PiMM-фенотипом) группами. Было установлено, что легочная патология у детей с PIZZ встречается в 7 раз чаще по сравнению с детьми контрольной группы.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Alpha 1-antitrypsin deficiency: memorandum from a WHO meeting. *Bull World Health Organ.* 1997;75(5):397–415.
2. Основы клинической гепатологии. Заболевания печени и билиарной системы. Учебное пособие для системы последиplomного образования врачей / Под ред. В.Г. Радченко, А.В. Шаброва, Е.Н. Зиновьева. — СПб.: Диалект; М.: БИНОМ; 2005. — 862 с. [Osnovy klinicheskoi gepatologii. Zabolevaniya pecheni i biliarnoi sistemy. Uchebnoe posobie dlya sistemy poslediplomnogo obrazovaniya vrachei. Ed by Radchenko V.G., Shabrov A.V., Zinov'ev E.N. St. Petersburg: Dialekt; Moscow: BINOM; 2005. 862 p. (In Russ).]
3. Жигальцова-Кучинская А., Сивицкая Л.Н., Даниленко Н.Г. и др. Дефицит альфа-1-антитрипсина: генетические основы, эпидемиология, значение в развитии бронхо-легочной патологии // Вестник Витебского государственного медицинского университета. — 2015. — Т. 14. — № 6 — С. 39–52. [Zhigaltsova-Kuchinskaya OA, Sivitskaya LN, Danilenko NG, et al. Alpha-1-antitrypsin deficiency: genetic fundamentals, epidemiology, role in the development of bronchopulmonary pathology. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta.* 2015;14(6):39–52. (In Russ).]
4. Колесникова Е.В. Альфа-1-антитрипсиновая недостаточность: Современный взгляд на проблему // Сучасна гастроентерологія. — 2008. — № 2 — С. 93–98. [Kolesnikova EV. Al'fa-1-antitripsinovaya nedostatocnost': Sovremenniy vzglyad na problemu. *Contemporary gastroenterology.* 2008;(2):93–98. (In Russ).]
5. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(7):818–900. doi: 10.1164/rccm.168.7.818.
6. Churg A, Wang X, Wang RD, et al.  $\alpha$ 1-Antitrypsin suppresses TNF- $\alpha$  and MMP-12 production by cigarette smoke-stimulated macrophages. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2007;37(2):144–151. doi: 10.1165/rcmb.2006-0345OC.
7. Sharp HL. Alpha-1-antitrypsin deficiency. *Hosp Pract.* 1971; 6(5):83–96. doi: 10.1080/21548331.1971.11706032.
8. who.int [Internet]. International statistical classification of diseases and related health problems 10th revision [cited 2016 Nov 9]. Available from: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en>.
9. europeanlung.org [интернет]. Европейский пульмонологический фонд. Дефицит альфа1-антитрипсина [доступ от 21.10.2016]. Доступ по ссылке <http://www.europeanlung.org/assets/files/ru/publications/alpha1-anti-trypsin-ru.pdf>.
10. Hutchinson DCS. Alpha-1-Antitrypsin deficiency in Europe: geographical distribution of Pi types S and Z. *Respir Med.* 1998; 92(3):367–377. doi: 10.1016/S0954-6111(98)90278-5.
11. Laurell CB, Eriksson S. The electrophoretic pattern alpha-1-globulin pattern of serum in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Scan J Clin Lab Invest.* 1963;15(2):132–140. doi: 10.3109/00365516309051324.
12. Pariente EA, Degott C, Martin JP, et al. Hepatocytic PAS-positive diastase-resistance inclusions in the absence of alpha-1-antitrypsin deficiency — high prevalence in alcoholic cirrhosis. *Am J Clin Pathol.* 1981;76(3):299–302. doi: 10.1093/ajcp/76.3.299.
13. Протеолиз в норме и при патологии / Под ред. К.Н. Веремеенко, О.П. Голобородько, А.И. Кизим. — Киев: Здоров'я; 1988. — 199 с. [Proteoliz v norme i pri patologii. Ed by Veremeenko K.N., Goloborod'ko O.P., Kizim A.I. Kiev: Zdorov'ya; 1988. 199 p. (In Russ).]

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опыт наблюдения за детьми с дефицитом A1AT показывает необходимость дальнейшего изучения возрастных рамок клинически выраженных поражений легких с учетом случаев раннего дебюта бронхолегочной патологии. Наличие функциональных и рентгенологических изменений легких позволяет рекомендовать включение исследования функции внешнего дыхания и компьютерной томографии органов дыхания в план обследования всех детей с дефицитом A1AT. У пациентов со стойкой бронхиальной обструкцией в качестве рутинного обследования можно рекомендовать определение уровня A1AT.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## ORCID

**С. И. Мельник** <http://orcid.org/0000-0003-0465-3968>

14. Дидковский Н.А., Жарова М.А. Значение наследственных факторов в развитии эмфиземы легких // *Терапевтический архив*. — 2006. — Т. 78. — № 3 — С. 70–74. [Didkovsky NA, Zharova MA. The role of hereditary factors in development of pulmonary emphysema. *Ter Arkh*. 2006;78(3):70–74. (In Russ).]
15. Веремеенко К.Н. Ферменты протеолиза и их ингибиторы в медицинской практике. — Киев; 1971. — 216 с. [Veremeenko KN. *Fermenty proteoliza i ikh inhibitory v meditsinskoi praktike*. Kiev; 1971. 216 p. (In Russ).]
16. Hubbard RC, Crystal RG. Strategies for aerosol therapy of alpha 1-antitrypsin deficiency by the aerosol route. *Lung*. 1990;168 Suppl:565–578. doi: 10.1007/bf02718179.
17. Crowther DC, Belorgey D, Miranda E, et al. Practical genetics: alpha-1-antitrypsin deficiency and the serpinopathies. *Eur J Hum Genet*. 2004;12(3):167–172. doi: 10.1038/sj.ejhg.5201127.
18. Шапошникова Н.А., Шулятьев И.С., Варванина Г.Г., Дроздов В.Н. Клиническое значение наследственного и приобретенного дефицита альфа-1-антитрипсина у больных циррозом печени и болезнью Вильсона-Коновалова // *Лабораторная служба*. — 2010. — № 10 — С. 12–16. [Shaposhnikova NA, Shulyat'ev IS, Varvanina GG, Drozdov VN. Klinicheskoe znachenie nasledstvennogo i priobretnennogo defitsita al'fa-1-antitripsina u bol'nykh tsirrozm pečeni i bolezni'yu Vil'sona-Konovalova. *Laboratornaya sluzhba*. 2010;(10):12–16. (In Russ).]
19. Бродская О.Н. Наследственная недостаточность  $\alpha$ 1-антитрипсина // *Практическая пульмонология*. — 2008. — № 4 — С. 58–59. [Brodskaya ON. Nasledstvennaya nedostatochnost'  $\alpha$ 1-antitripsina. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2008;(4):58–59. (In Russ).]
20. Аверьянов А.В., Поливанова А.Э. Дефицит  $\alpha$ 1-антитрипсина и хроническая обструктивная болезнь легких // *Пульмонология*. — 2007. — № 3 — С. 103–109. [Averyanov AV, Polivanova AE. Alfa-1-antitripsin deficiency and chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2007;(3):103–109. (In Russ).]
21. Castaldi PJ, DeMeo DL, Kent DM, et al. Development of predictive models for airflow obstruction in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am J Epidemiol*. 2009;170(8):1005–1013. doi: 10.1093/aje/kwp216.
22. Davis ID, Burke B, Freese D, et al. The pathologic spectrum of the nephropathy associated with  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency. *Hum Pathol*. 1992;23(1):57–62. doi: 10.1016/0046-8177(92)90012-r.
23. Churg A, Wang X, Wang RD, et al. Alpha1-antitrypsin suppresses TNF-alpha and MMP-12 production by cigarette smoke-stimulated macrophages. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2007;37(2):144–151. doi: 10.1165/rcmb.2006-0345OC.
24. 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 — С. 14–28. [Vidal R, Blanco I, Casas F, et al. The National Alpha-1 Antitrypsin Registry Committee Guidelines for the diagnosis and management of alpha-1-antitrypsin deficiency of SEPAR. *Pul'monologiya*. 2008;(1):14–28. (In Russ).]
25. Назаров П.Г. Реактанты острой фазы воспаления. — СПб.: Наука; 2001. — 423 с. [Nazarov PG. *Reaktanty ostroi fazy vospaleniya*. St. Petersburg: Nauka; 2001. 423 p. (In Russ).]
26. Tanash HA, Nilsson PM, Nilsson JA, et al. Survival in severe alpha-1-antitrypsin deficiency (PIZZ). *Respir Res*. 2010;11:44. doi: 10.1186/1465-9921-11-44.
27. 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;60(10):1124–1128. doi: 10.1136/jcp.2006.042762.
28. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(7):818–900. doi: 10.1164/rccm.168.7.818.
29. Elzouki AN, Segelmark M, Wieslander J, Eriksson S. Strong link between the alpha 1-antitrypsin PiZ allele and Wegener's granulomatosis. *J Intern Med*. 1994;236(5):543–548. doi: 10.1111/j.1365-2796.1994.tb00842.x.
30. Askari FK. Molecular mechanism of hepatocellular injury in alpha 1 antitrypsin deficiency. *Hepatology*. 1995;21(6):1745–1747. doi: 10.1002/hep.1840210638.
31. Strange C, Dickson R, Carter C, et al. Genetic testing for alpha1-antitrypsin deficiency. *Genet Med*. 2004;6(4):204–210. doi: 10.109701.GIM.0000132669.09819.79.
32. Keatings VM, Collins PD, Scott DM, Barnes PJ. Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153(2):530–534. doi: 10.1164/ajrccm.153.2.8564092.
33. Fregonese L, Stolk J. Hereditary alpha-1-antitrypsin deficiency and its clinical consequences. *Orphanet J Rare Dis*. 2008;3:16. doi: 10.1186/1750-1172-3-16.
34. McElvaney NG, Stoller JK, Buist AS, et al. Baseline characteristics of enrollees in the National Heart, Lung and Blood Institute Registry of alpha 1-antitrypsin deficiency. Alpha 1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. *Chest*. 1997;111(2):394–403. doi: 10.1378/chest.111.2.394.
35. Needham M, Stockley RA. Alpha 1-antitrypsin deficiency. 3: Clinical manifestations and natural history. *Thorax*. 2004;59(5):441–445. doi: 10.1136/thx.2003.006510.
36. Katz RM, Lieberman J, Siegel SC. Alpha-1 antitrypsin levels and prevalence of Pi variant phenotypes in asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol*. 1976;57(1):41–45. doi: 10.1016/0091-6749(76)90077-4.
37. Bruttman G. [Reagin asthma and familial alpha-1antitrypsin deficiency. (In French).] *Nouv Presse Med*. 1974;3(10):589–591.
38. Bruttman G. [Asthma associated with a familial deficiency in alpha-1-antitrypsin. (In French).] *Revue francaise d'allergologie*. 1973;13(4):411–418 doi: 10.1016/S0035-2845(73)80062-9.
39. Browne RJ, Mannino DM, Khoury MJ. Alpha 1-antitrypsin deficiency deaths in the United States from 1979–1991. An analysis using multiple-cause mortality data. *Chest*. 1996;110(1):78–83. doi: 10.1378/chest.110.1.78.
40. Sveger T. Liver disease in alpha1-antitrypsin deficiency detected by screening of 200,000 infants. *N Engl J Med*. 1976;294(24):1316–1321. doi: 10.1056/NEJM197606102942404.