

Информация для цитирования:

Ганюкова Н.Г., Гофман Л.С., Якушенко М.Г., Елгина С.И., Рудаева Е.В., Мозес К.Б. ДЕФИЦИТ L-АНТИТРИПСИНА. АЛГОРИТМ ДЕЙСТВИЙ ПРИ ПОСТАНОВКЕ ДИАГНОЗА И ОПЕДЕЛЕНИЕ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТА//Медицина в Кузбассе. 2025. №3. С. 82-85.

Ганюкова Н.Г., Гофман Л.С., Якушенко М.Г., Елгина С.И., Рудаева Е.В., Мозес К.Б.

Кузбасская областная клиническая больница им. С.В. Беляева,
Кемеровский государственный медицинский университет,
г. Кемерово, Россия



ДЕФИЦИТ L-АНТИТРИПСИНА. АЛГОРИТМ ДЕЙСТВИЙ ПРИ ПОСТАНОВКЕ ДИАГНОЗА И ОПЕДЕЛЕНИЕ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТА

Представлена клиническая лекция о дефиците альфа-1-антитрипсина (A1AT) – генетически детерминированном заболевании, вызванном недостаточностью A1AT в сыворотке крови, проявляющемся в виде хронической обструктивной болезни легких, эмфиземы, поражения печени и сосудов, его патофизиологии, диагностике, лечении и профилактике.

Ключевые слова: альфа-1-антитрипсин; этиология; патогенез; диагностика; лечение

Ganyukova N.G., Hoffman L.S., Yakushenko M.G., Elgina S.I., Rudaeva E.V., Moses K.B.

S.V. Belyaev Kuzbass Regional Clinical Hospital,
Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

L-ANTITRYPSIN DEFICIENCY. THE ALGORITHM OF ACTIONS IN MAKING A DIAGNOSIS AND DETERMINING THE TACTICS OF PATIENT MANAGEMENT

The article presents a clinical lecture on alpha-1-antitrypsin (A1AT) deficiency, a genetically determined disease caused by A1AT deficiency in blood serum and manifested in the form of chronic obstructive pulmonary disease, emphysema, liver and vascular damage. Its pathophysiology, diagnosis, treatment and prevention.

Key words: alpha-1-antitrypsin; etiology; pathogenesis; diagnosis; treatment

Дефицит альфа-1-антитрипсина (A1AT) – генетически детерминированное заболевание, вызванное недостаточностью A1AT в сыворотке крови и проявляющееся в виде хронической обструктивной болезни легких, эмфиземы легких, поражения печени и сосудов (Клинические рекомендации РРО, 2017) [1].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Альфа-1-антитрипсин – ингибитор протеаз семейства серпинов, преимущественной мишенью которого является нейтрофильная эластаза. Нейтрофильная эластаза – фермент широкого спектра действия, который разрушает эластин, коллаген, фибронектин, ламинин, протеогликаны и другие компоненты экстрацеллюлярного матрикса. Кроме того, A1AT обладает противовоспалительным, иммуномодулирующим, антиоксидантным, бактерицидным и другими свойствами, обуславливающими его протективное действие на легочную ткань. Главным источником A1AT являются гепатоциты, но синтезировать его могут и мононуклеарные фагоциты, нейтрофилы, клетки эпителия слизистой дыхательных путей и кишечника.

Ген, отвечающий за продукцию A1AT, носит два названия – SERPINA1 (англ. serpin peptidase inhibitor, clade A) или Pi (proteinase inhibitor) и расположен на 14-й хромосоме. Он отличается высокой полиморфностью. К настоящему времени описано более 100 вариантов аллелей, из них в базу данных по мутациям человека вошло более 50 патогенных мутаций.

Все аллели классифицируются в зависимости от плазменной концентрации и свойств A1AT на следующие типы:

- нормальные аллели, ответственные за выработку A1AT с нормальными свойствами и в достаточном количестве – аллели M;
- дефицитные аллели, при которых вырабатывается очень низкое количество A1AT – аллели Z, самый распространенный вид дефицита L-антитрипсина;
- нулевые аллели, при которых A1AT в крови полностью отсутствует – аллели Q0;
- аллели с нарушением функции, при которых количество A1AT не отличается от нормы, но он не может выполнять свои функции – аллель S.

К основным дефицитным аллелям относятся варианты S и Z, при которых A1AT полимеризуется,

задерживается в печени и поступает в кровь в количестве, соответственно, 40-60% и 10-20% от нормы. Подавляющее большинство случаев клинически значимого дефицита А1АТ развивается при фенотипе ZZ (96%). S-аллель приобретает клиническое значение при сочетании с вариантами Z или Q0.

В ситуациях, когда активная форма А1АТ не образуется или концентрация его в сыворотке крови менее 1% от нормы, аллель называется нулевым, фенотип ассоциируется с развитием наиболее тяжелой формы дефицита А1АТ. Это крайне редкий вариант дефицита А1АТ, идентифицированный в единичных случаях [2].

Ведущей теорией поражения легочной ткани при дефиците А1АТ является дисбаланс в системе протеолиз-антипротеолиз. В условиях дефицита А1АТ происходит неконтролируемое повышение активности протеолитических ферментов, прежде всего нейтрофильной эластазы, в результате чего эластические волокна и другие структуры экстрацеллюлярного матрикса подвергаются медленной деструкции. Это приводит к потере эластичности легочной ткани, развитию обструктивных нарушений и эмфиземы.

Важную роль в повреждении легкого при дефиците А1АТ играет курение. Сигаретный дым может дополнительно усиливать полимеризацию молекул А1АТ, нарушать синтез эластина в легких, поддерживать нейтрофильное воспаление. Курение, воздействие поллютантов и легочные инфекции повышают уровень протеолитической нагрузки, ускоряя прогрессирование заболевания легких [3-5].

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ ДЕФИЦИТА L-АНТИТРИПСИНА

Жалобы неспецифичны: прогрессирующая одышка при физической нагрузке, кашель, продукция мокроты, хрипы в груди. Хронический кашель более характерен для больных с бронхоэктазами.

История семьи: наличие дефицита L-антитрипсина, эмфиземы, бронхоэктазий, болезней печени, панникулита у кровных родственников.

Заболевание легких у пациента: необратимое ограничение воздушного потока при спирографии, наличие эмфиземы в молодом возрасте, в том числе при отсутствии курения и профессиональных вредных факторов, наличие астмы с фиксированной бронхообструкцией после ингаляции бронхолитика по данным спирографии, необъяснимые бронхоэктазии.

Заболевания печени: неонатальный гепатит, цирроз у детей и взрослых, гепатоцеллюлярная карцинома, гепатомегалия, необъяснимые заболевания печени.

Заболевание кожи: некротический панникулит.

Другие ассоциации: ANCA-ассоциированный васкулит.

Лабораторные исследования: стойкий синдром цитоллиза, от легкой до умеренной степени.

ФИЗИКАЛЬНЫЙ ОСМОТР

При проведении физикального осмотра у пациентов с дефицитом А1АТ рекомендуется обращать

внимание на состояние дыхательной, гепатобилиарной систем, осматривать кожные покровы.

Грудная клетка. Физикальные проявления эмфиземы: увеличение переднезаднего размера грудной клетки (бочкообразная грудная клетка с горизонтальными ребрами, сглаженность межреберных промежутков, широкий эпигастральный угол, приподнятый плечевой пояс, уменьшение подвижности диафрагмы, коробочный перкуторный звук по всем полям, ослабленное дыхание при аускультации; иногда выслушиваются сухие хрипы).

Гепатобилиарная система. При дефиците А1АТ с преимущественным поражением печени при осмотре могут быть выявлены признаки цирроза печени.

Кожные покровы. Наиболее частой локализацией подкожных узлов при некротизирующем панникулите являются ягодичные области, нижняя часть живота, проксимальные отделы конечностей.

Характерные конституциональные черты — сниженный ИМТ.

ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Рентгенография органов грудной клетки. На ранних стадиях рентгенологические изменения в легких отсутствуют. На более поздних стадиях определяется низкое стояние и уплощение диафрагмы, вертикальное положение сердца, увеличение переднезаднего размера грудной клетки и расширение ретрогастерального пространства, обеднение сосудистого рисунка преимущественно в нижних отделах.

Компьютерная томография органов грудной клетки высокого разрешения. Выявление классических признаков — панацитарная (панлобулярная) эмфизема с преимущественным поражением нижних долей легких, выявление булл, преимущественно в базальных отделах, бронхоэктазов.

КТ-денситометрия. Измерение плотности легочной ткани. Выявление выраженности и оценка прогрессирования эмфиземы.

Спирографическая проба с бронхолитиком. Определяется преимущественно обструктивный тип нарушений: ОФВ1 и нормальная либо сниженная форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), снижение отношения ОФВ1/ФЖЕЛ. У многих пациентов определяется обратимость бронхиальной обструкции.

Бодиплетизмография и определение диффузионной способности легких. Определяется увеличение остаточного объема и общей емкости легких за счет снижения эластической тяги, снижение диффузионной способности легких.

Ультразвуковое исследование брюшной полости.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Алгоритм лабораторной диагностики дефицита α 1-антитрипсина

Количественное определение уровня L-антитрипсина в сыворотке крови методом иммунотурбидиметрии, при которой нормальными значениями А1АТ в сыворотке крови будут считаться 0,9-2 г/л (при

измерении методом нефелометрии — от 2 до 4 г/л). При интерпретации результатов следует учитывать, что при инфекционных и воспалительных реакциях, опухолях, стрессе, шоке, беременности, приеме эстрогенсодержащих препаратов уровень А1АТ в крови повышается. Исследование необходимо проводить вне периода обострения ассоциированных с дефицитом А1АТ заболеваний.

Исследование крови на СРБ.

Фенотипирование наиболее распространенных вариантов (изоэлектрическое фокусирование) и/или генотипирование (рекомендуется проводить методом аллельспецифической амплификации для выявления аллелей S и Z или прямым секвенированием ДНК, выделенной из любых ядросодержащих клеток для выявления редких мутаций).

Генотипирование обладает наибольшей чувствительностью и специфичностью для определения дефицита А1АТ (S- и Z-аллели). По уровню А1АТ в сыворотке крови невозможно предположить генотип дефицита А1АТ. Кровных родственников пациентов с дефицитом А1АТ (особенно родных братьев и сестер), а также супругов лиц, имеющих одну или две Z-аллели (до рождения ребенка), рекомендуется отправлять на консультацию к генетику и проводить у них генотипирование.

Биохимический анализ крови на определение аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, γ -глутамилтрансферазы, альбумина, общего билирубина [6].

ЛЕЧЕНИЕ

Внутривенная заместительная терапия очищенным человеческим А1АТ, полученным пулом донорской плазмы — внутривенное введение 1 раз в неделю в дозе 60 мг/кг.

Критерии отбора: пациенты с дефицитом А1АТ фенотипов Pi*ZZ, Pi*ZNull, Pi*NullNull либо с

редкими дефицитными вариантами; концентрация А1АТ меньше 0,8 г/л (11 мкмоль/л); лица старше 18 лет с наличием клинических проявлений со стороны органов дыхания; ОФВ1 30-65% от должного.

Заместительная терапия направлена на достижение и поддержание концентрации А1АТ выше порога безопасности — 0,8 г/л.

Результаты заместительной терапии: снижение ежегодной потери легочной ткани, уменьшение скорости снижения ОФВ1 в год, снижение частоты и тяжести обострений бронхообструктивного синдрома.

Пациентам с дефицитом А1АТ и бронхоэктазами без бронхообструктивного синдрома проведение заместительной терапии не рекомендуется.

Больным с поражением печени, ассоциированным с дефицитом А1АТ, проведение заместительной терапии не рекомендуется.

Лица с терминальной стадией заболевания печени являются кандидатами для ее трансплантации [7].

ПРОФИЛАКТИКА

Отказ от курения.

Ежегодная вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции, а при наличии поражения печени — вакцинация против гепатита В, дальнейшие исследования и сбор большего количества информации для оценки факторов риска и определения статистически значимых различий [7].

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Deficit al'fa-1-antitripsina u vzroslyh. Klinicheskie rekomendacii [Elektronnyj resurs] /MZ RF. Rossijskoe respiratornoe obshchestvo. M., 2017. Russian (Дефицит альфа-1-антитрипсина у взрослых. Клинические рекомендации [Электронный ресурс] /МЗ РФ. Российское респираторное общество. М., 2017.) URL: https://spulmo.ru/download/Rekomend_Antitripsin.pdf (дата обращения: 15.06.2025)
2. Alí-Munive A, Leidy P, Proaños NJ, Pedrozo-Pupo J, Giraldo A, Cano D, et al. Prevalence of genetic mutations in alpha-1 antitrypsin deficiency (aatd) in patients with chronic obstructive pulmonary disease in Colombia. *BMC Pulm Med.* 2023; 23(1): 156. doi: 10.1186/s12890-023-02453-0
3. Mróz J, Pelc M, Mitusińska K, Chorostowska-Wynimko J, Jezela-Stanek A. Computational Tools to Assist in Analyzing Effects of the SERPINA1 Gene Variation on Alpha-1 Antitrypsin (AAT). *Genes (Basel).* 2024; 15(3): 340. doi: 10.3390/genes15030340
4. American Thoracic Society; European Respiratory Society. 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
5. Fairbanks KD, Tavill AS. Liver disease in alpha 1-antitrypsin deficiency: a review. *Am J Gastroenterol.* 2008; 103(8): 2136-2142. doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.01955.x
6. American Thoracic Society; European Respiratory Society. 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
7. Franciosi AN, Ralph J, O'Farrell NJ, Buckley C, Gulmann C, O'Kane M, et al. Alpha-1 antitrypsin deficiency-associated panniculitis. *J Am Acad Dermatol.* 2022; 87(4): 825-832. doi: 10.1016/j.jaad.2021.01.074

Сведения об авторах:

ГАНЮКОВА Надежда Григорьевна, канд. мед. наук, врач-пульмонолог пульмонологического отделения, ГАУЗ КОКБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия.

ГОФМАН Людмила Сергеевна, зав. пульмонологическим отделением, ГАУЗ КОКБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия.

ЯКУШЕНКО Марина Геннадьевна, врач-пульмонолог пульмонологического отделения, ГАУЗ КОКБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия.

ЕЛГИНА Светлана Ивановна, доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия.

E-mail: elginas.i@mail.ru

РУДАЕВА Елена Владимировна, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия.

E-mail: rudaevae@mail.ru

МОЗЕС Кира Борисовна, ассистент кафедры поликлинической терапии и сестринского дела, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: kbsolo@mail.ru

Information about authors:

GANYUKOVA Nadezhda Grigoryevna, candidate of medical sciences, pulmonologist of the pulmonology department, S.V. Belyaev Kuzbass Regional Clinical Hospital, Kemerovo, Russia.

GOFMAN Lyudmila Sergeevna, head of the pulmonology department, S.V. Belyaev Kuzbass Regional Clinical Hospital, Kemerovo, Russia.

YAKUSHENKO Marina Gennadyevna, pulmonologist, pulmonology department, S.V. Belyaev Kuzbass Regional Clinical Hospital, Kemerovo, Russia.

ELGINA Svetlana Ivanovna, doctor of medical sciences, docent, professor of the G.A. Ushakova department of obstetrics and gynecology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.

E-mail: elginas.i@mail.ru

RUDAEVA Elena Vladimirovna, candidate of medical sciences, docent, docent of the G.A. Ushakova department of obstetrics and gynecology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.

E-mail: rudaeva@mail.ru

MOZES Kira Borisovna, assistant of the department of polyclinic therapy and nursing, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.

E-mail: kbsolo@mail.ru

Корреспонденцию адресовать: ЕЛГИНА Светлана Ивановна, 650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России.

Тел: 8 (3842) 73-48-56 E-mail: elginas.i@mail.ru