

МЕДИЦИНСКАЯ ГЕНЕТИКА

УДК 616.008.811.4:577.15.645

С.В. Буйкин, В.П. Пузырев

АЛЬФА1 АНТИТРИПСИНОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ. ПЕРСПЕКТИВЫ СКРИНИНГА. СООБЩЕНИЕ 1

ГУ НИИ Медицинской генетики ТНЦ СО РАМН
Сибирский государственный медицинский университет, Томск

В данном обзоре представлены современные взгляды на этиологию, патогенез аутосомно-рецессивного заболевания альфа1 антитрипсиновой недостаточности (ААТН), часто проявляющейся клиникой хронической обструктивной болезни легких, эмфиземы, гепатита и цирроза. Освещены методы консервативного и хирургического лечения. Рассмотрены модели национальных скрининговых программ, их достоинства и недостатки применительно к организации данной программы в Томске. Анализ вышеизложенной информации позволил предложить модель скрининговой программы на ААТН в Томске.

Ключевые слова: альфа1 антитрипсин, альфа1 антитрипсиновая недостаточность, серпин, скрининг

Недавно (А. Beaudet, 1997 г.) появился термин “геномная медицина”, в задачу которой входит “рутинное использование генотипического анализа, обычно в форме ДНК тестирования, с целью улучшения качества медицинской помощи” [1]. Использование подобного подхода требует пересмотра стратегии в отношении диагноза, профилактики и лечения целого ряда заболеваний. Внедрение молекулярных методов диагностики в медицинскую практику позволяет более грамотно осуществлять “ведение” пациента. Одним из заболеваний, требующих молекулярной диагностики, является альфа1 антитрипсиновая недостаточность (ААТН) – распространенное наследственное заболевание, обусловленное сниженной концентрацией альфа1 антитрипсина (ААТ) в сыворотке крови вследствие различных мутаций в гене *Pi*, проявляющееся чаще всего в виде хронических неспецифических заболеваний легких с развитием эмфиземы, а также поражением печени и сосудов.

Структура гена и номенклатура аллелей. Ген *Pi*, ответственный за синтез ААТ, картирован на длинном плече хромосомы 14. Известна его полная нуклеотидная последовательность размером 12 kb [8]. Ген имеет пять экзонов, причем экзон I подразделяется на Ia, Ib и Ic (рис. 1). Экзоны Ia и Ib содержат фрагменты, ответственные за транскрипцию в макрофагах, а экзон Ic имеет промоторную область, необходимую для транскрипции в гепатоцитах. Кодировочная область гена захватывает четыре экзона (II–V). Старт-кодон для 24-аминокислотного сигнального пептида и два из трех сайтов гликозилирования белковой молекулы локализованы в экзоне II. В экзоне III располагается третий сайт гликозилирования и наиболее полиморфный сайт в кодирующей области Val213Ala. В экзоне V расположены активный сайт

M358, стоп-кодон ТАА и сайт полиаденилирования АТАА. В этом экзоне наиболее часто встречаются мутации, приводящие к ААТН (Z-вариант) [6, 9].

Номенклатура аллелей гена *Pi* основана на электрофоретической подвижности продуктов этих аллелей. Варианты ААТ,двигающиеся наиболее быстро к аноду, названы первыми буквами латинского алфавита. Многочисленные аллели гена можно подразделить на нормальные, дефицитные, нулевые и аллели с измененными свойствами. Наиболее частый дефицитный вариант – аллель Z – движется медленно и расположен очень близко к катоду, в Z-области [5]. Нормальные аллели обычно продвигаются к середине геля и попадают в M-область, поэтому называются чаще всего M-аллелями.

Патогенез и нозологические формы ААТН. Альфа1 антитрипсин (серпин) (serpin – serine protease inhibitors – сывороточный ингибитор протеаз) является одним из представителей семейства сериновых протеаз, к которым относят также антитромбин, контролирующий свертывание крови; С-ингибитор, регулирующий реакции каскада системы комплемента, различные ингибиторы плазминогена, останавливающие процесс фибринолиза [11].

Серпин представляет собой гликопротеин с молекулярной массой 52 кД и размером в 418 аминокислот. Синтез его проходит главным образом в печени и в меньших количествах – в мононуклеарных фагоцитах и нейтрофилах. Главной функцией белка является инаktivация различных групп протеаз, секретируемых лейкоцитами при реакциях неспецифической защиты организма. При воспалении уровень ААТ может возрастать в три раза, вследствие чего его относят к маркерам острофазового воспаления [11, 42].

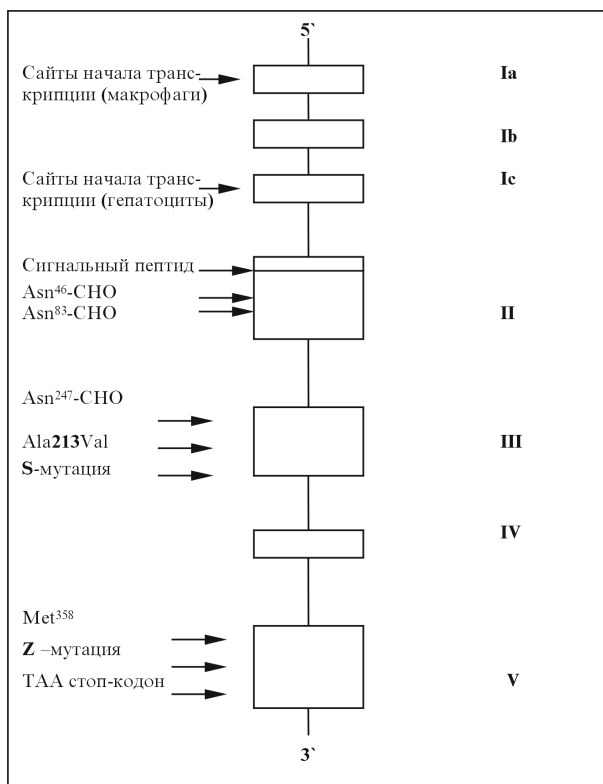


Рис. 1. Структура гена *Pi*

Структура белка представляет собой совокупность бета-слоев и редких альфа-спиралей, имеющих четыре боковые углеводные цепи, одна из которых представлена сиаловой кислотой. Такое строение позволяет быстро изменять конформацию молекулы с формированием комплекса серпин-эластазы или с другой протеазой.

Патология легких. Патогенетические механизмы развития заболевания различных органов неодинаковы. При поражении легких наиболее признанной является теория протеазно-антипротеазного равновесия. В норме миллимолярная концентрация лейкоцитарной эластазы из азурофильных гранул нейтрофилов создает кратковременный взрыв протеолитической активности до момента подавления реакции перичеселлюлярными ингибиторами (антипротеазами). Продолжительность воздействия агрессивных ферментов на легочную ткань не превышает в норме 20 миллисекунд. В результате снижения концентрации ААТ в крови время взаимодействия ферментов с тканями легких может удлиниться до 80 миллисекунд, что приводит к неизбежной деструкции эластических волокон легких. Замещаясь соединительной тканью, легкие со временем теряют свою эластичность; развиваются обструктивные явления; формируется эмфизема, которая возникает первично, на фоне хронического бронхита или другого хронического неспецифического заболевания легких [10, 23, 41]. Чаше всего расширяется весь ацинус и эмфизема характеризуется как панацинарная. Буллезные изменения наиболее выражены в основании легких, а не на вер-

хушках, что больше характерно для эмфиземы, не связанной с ААТН [42]. Среди всех гомозигот по *PiZ* около 85% имеют рентгенологические признаки эмфиземы; из них, практически, в 100% случаев отмечаются эмфизематозные изменения в базальных отделах легких [9, 10, 35].

Риск появления эмфиземы значительно возрастает при снижении уровня сывороточного ААТ до 0,8 г/л или 11 ммоль/л (норма – 2,0–4,0 г/л) [18]. На рис. 2 отображены степени риска при различных концентрациях ААТ в сыворотке крови. Как правило, в клинике у таких пациентов отмечается одышка (67–98%), которая значительно снижает качество жизни пациентов и заставляет их впервые обратиться к врачу. Кроме эмфиземы, ААТН может проявляться идиопатическим фиброзом [22, 26], бронхоэктазами [15, 24, 37, 38]; имеются данные о ее влиянии на развитие рака легких [44].

Некоторые аллели гена муковисцедоза способствуют развитию диссеминированных бронхоэктазов. Описаны случаи сочетания муковисцедоза и ААТН, причем одни аллели гена *CF* предрасполагают к более доброкачественному течению процесса, другие – более тяжелому [4]. Среди больных асбестозом отмечается возрастание частоты аллеля *PiS* в 4 раза, что свидетельствует о предрасположенности пациентов с ААТН к развитию данной профессиональной патологии [2].

Патология печени. На сегодняшний день принято считать, что одной из главных причин поражения печени является агрегация плохо растворимого белка *PiZ* в эндоплазматическом ретикулуме гепатоцитов. Примерно до 85% синтезированного белка *PiZ* неспособно покинуть гепатоциты, и скопления дефектного протеина можно обнаружить в виде кислых включений, окрашивающихся по Шиффу. Скорость аккумуляции патологического продукта гена зависит от двух факторов: скорости синтеза белка и температуры тела [8, 11]. Полимеризация Z-продукта очень быстро происходит при температуре тела 41°C. Пациентам, гомозиготным по аллелю *Z*, склонным к выра-

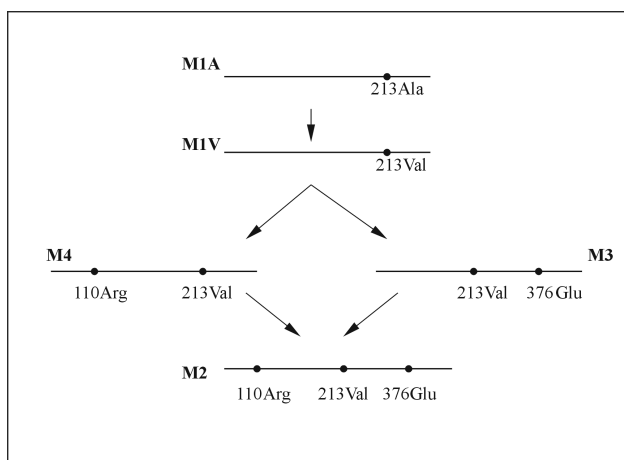


Рис. 2. Эволюция аллелей гена *Pi*

женному гипертермическому ответу, уже при легких простудах, показано экстренное снижение температуры тела даже при субнормальных значениях гипертермии.

Из всех новорожденных и младенцев, гомозиготных по генотипу *PiZ*, явные клинические проявления гепатита и цирроза могут быть обнаружены у 10% [25]. Факторами риска появления печеночной симптоматики в детстве являются затяжная гипербилирубинемия в первые недели жизни, мужской пол и инфицирование вирусом гепатита В. Фактором, снижающим риск, является кормление грудью [9]. Примерно 10% пациентов с клиническими симптомами в младенчестве погибают к восьми годам. В странах с развитой трансплантационной хирургией ААТН, наряду с атрезией желчевыводящих протоков, является ведущим показанием к трансплантации печени у детей [9].

В последнее время показано, что пациенты с ААТН склонны к инфицированию вирусом гепатита С. При исследовании групп больных с тяжелыми болезнями печени выявлено, что среди различных патологий отмечается особенно высокая гетерозиготность *PiMZ* в группах больных с вирусными гепатитами В и С, алкогольным циррозом печени, первичными гепатокарциномами, криптогенным циррозом печени и рядом других болезней [14, 33, 45].

Патология сосудов. Патогенез поражения сосудов сходен с таковым при поражении легких и проявляется в основном в виде паникулита. Некротизирующий паникулит, характеризующийся воспалительными и некротическими очагами в коже, является редким, но достоверно установленным проявлением ААТН. Частота встречаемости этой патологии среди пациентов с ААТН достигает 1:1000 у больных с дефицитными аллелями. Данная патология хорошо поддается заместительной терапии [31]. Более редкую ассоциацию с ААТН обнаружили такие заболевания, как фибромускулярная дисплазия артерий, аневризмы и расслоения сосудов головного мозга,

мембранозный и быстро прогрессирующий гломерулонефрит, *cutis laxa*, хронический панкреатит и колит [5]. В среднем с момента выявления симптоматики до постановки диагноза проходит 7 лет. Частота дефицитных аллелей достигает 1:1500, ставя под сомнение целесообразность определения данной патологии как редкой.

Связь аллелей гена *Pi* с патологией

Нормальные аллели. Известно более 79 вариантов гена, их продукты обладают нормальной функцией и представлены в сыворотке крови в нормальных концентрациях (табл. 1).

Основой всего разнообразия аллелей гена *Pi* являются два варианта аллеля M1, различающиеся наличием аминокислот аланина или валина в 213-м положении (рис. 2). Аллели M2, M3 произошли от M1 Val вследствие замены одного основания в различных участках гена. Аллель M2, произошедший от M3, имеет то же отличие в первичной структуре белка, которое дифференцирует M3 от M1 Val, однако в нем наблюдается еще одна добавочная мутация в 110-м положении. Четыре основных аллеля M1 Ala, M1 Val, M3 и M2 – эволюционно наиболее ранние и являются прототипами для всех остальных нормальных и аномальных вариантов гена. M4 является редким нормальным аллелем [12, 13, 18, 19, 29].

Дефицитными называют аллели, обуславливающие снижение концентрации ААТ в сыворотке крови. Многие из этих аллелей в гомозиготном или в гетерозиготном с аллелем Z состоянии приводят к развитию хронических неспецифических заболеваний легких.

Аллель *PiZ*. Наиболее частым дефицитным аллелем гена *Pi* является *PiZ* (Glu342Lys). Он встречается в гомозиготном состоянии у 95% пациентов с недостаточностью ААТ. Как правило, аллель Z встречается только у европеоидов и исключительно редко среди негроидов и монголоидов.

У части гомозиготных пациентов по аллелю *PiZ* проявлений со стороны органов дыхания может не

Таблица 1

Нормальные аллели гена *Pi**

Аллель	Генетическое происхождение	Мутация	Экзон
<i>PiM1A</i>		Ala213(GCG)	3
<i>PiM1V</i>		Val213(GTG)	3
<i>PiM2</i>	M3	Arg(CGT)101His(CAT)	2
<i>PiM3</i>	M1V	Glu(GAA)376Asp(GAC)	5
<i>PiM4</i>	M1V	Arg(CGT)101His(CAT)	2
<i>PiB</i>		Asp-Lys	Неизвестно
<i>PiF</i>	M1V	Arg(CGT)223Cys(TGT) Asp(GAC)341Asn(AAC)	3 5
<i>PiP</i> (St. Albans)	M1V	Asp(GAT)256Asp(GAC)	3
<i>PiX</i>	M1V	Glu(GAG)204Lys(AAG) Glu(GAG)363Lys(AAG)	3
<i>Pi</i> Christchurch			5

Примечание. * – таблица составлена по данным Bulletin of the World Health Organization. 1997. Vol. 75(5). P. 397–415 [9].

быть. Примерно у 20–30% некурящих людей с ААТН, диагноз которой подтвержден или поставлен после смерти, не обнаруживается хронических обструктивных заболеваний легких [17, 21, 30].

Дискутируется вопрос о возможном влиянии гетерозигот MZ и SZ на предрасположенность к обструктивным заболеваниям дыхательных путей [37, 39, 40, 43]. Хотя при *Pi*MZ фенотипе концентрация ААТ в сыворотке крови снижена (примерно до 60%), в масштабных исследованиях с учетом возраста, расы, пола и статуса курения не обнаружено различий функциональных показателей легких между *Pi*MZ и *Pi*MM. Курильщики с генотипом *Pi*MZ имели снижение показателей функции легких, но признаки обструкции отсутствовали. Однако исследования пациентов с хроническим неспецифическим заболеванием легких (ХНЗЛ) выявляют множество индивидов с генотипом *Pi*MZ, частота которых превышает популяционные показатели [20, 23, 40]. Среди курильщиков и бывших курильщиков частота и тяжесть обструкции дыхательных путей у пациентов с SZ такие же, как и у пациентов с генотипом ZZ [43].

Некоторые первичные опухоли печени, такие, как холангиокарцинома и гепатохолангиокарцинома, значительно чаще встречаются у дефицитных *Pi*Z индивидов, чем в общей популяции. В этой группе пациентов рак печени часто возникает без предракового состояния в виде цирроза [45].

При исследовании больных с грануломатозом Вегенера на наличие ААТН было обнаружено, что частота аллеля *Pi*Z составила 33% у больных при популяционной частоте аллеля 4,7% [16]. Эти пациенты имели нормальную концентрацию ААТ в плазме, и установление носительства было возможно лишь при проведении изоэлектрического фокусирования белков плазмы или молекулярно-генетической диагностики. Данный феномен обусловлен выраженностью воспалительных процессов и чрезмерной стимуляцией синтеза ААТ в печени.

Аллель *Pi*S (Glu264Val) более распространен в европеоидных популяциях. С частотой до 10% он встречается в Южной Европе и 5% – в Северной [21]. Большая часть продукта этого аллеля полностью деградирует в гепатоцитах, но не накапливается в них, что объясняет отсутствие корреляции между этим аллелем и поражением печени у гомо- и гетерозигот по данному генотипу. Остаточное количество ААТ, покидающее гепатоциты, обладает достаточным антипротеазным эффектом, чтобы защитить от эмфиземы даже гомозигот. Однако аллель может оказывать ощутимое патологическое действие в гетерозиготном состоянии с *Pi*Z- или Null аллелями.

В среднем каждый десятый житель Европы является гетерозиготным по *Pi*Z или *Pi*S аллелю. Такое закрепление в поколениях заведомо патологического генотипа имеет объяснение: существует компенсаторный механизм у женщин, гетерозиготных по дефицитному аллелю в виде высокой фертильности и повышенной частоты многоплодных беременностей,

что объясняет высокую частоту аллеля в популяции [3, 7].

Нулевыми называются аллели, продукты которых невозможно определить в сыворотке крови. Исходная концентрация ААТ при этом значительно снижена у гетерозигот или равна нулю в гомозиготном состоянии. Причинами такой неполноценности гена могут быть однонуклеотидные мутации, формирующие преждевременный стоп-кодон, инсерции и делеции одного или нескольких нуклеотидов (вплоть до целых экзонов или всей кодирующей области гена), сдвигающие рамку считывания. При этом не наблюдается накопления патологических продуктов аллелей в гепатоцитах и, как правило, не отмечается повышения риска заболеваний печени. Однако отмечен значительный вклад данной группы аллелей в патогенез развития поражения легочной системы при ААТН [9]. В табл. 2 приведены наиболее часто встречающиеся дефицитные и нулевые аллели гена *Pi*.

Аллели с особыми свойствами

Pi Pittsburg. Клинически *Pi* Pittsburg проявляется геморрагическими нарушениями, так как мутация (Met358Arg) приводит к тому, что продукт гена *Pi* приобретает свойства антитромбина (другого представителя серпинов).

ААТ (код по каталогу МакКьюсика – MIM 107400) и антитромбин III (MIM 107300) имеют похожую структуру, что связано с их родственным происхождением. В то время как концентрация ААТ изменяется под воздействием экзогенных факторов, концентрация антитромбина остается постоянной. В ответ на травму происходит усиленный синтез продукта *Pi* Pittsburg, обладающего антитромбиновыми свойствами. В результате у таких пациентов утяжеляются проявления геморрагического шока, повышается риск смерти при легком травматизме. *Pi* Pittsburg сохраняет свои протективные свойства и поэтому у пациентов нет повышенного риска развития эмфиземы.

Pi Kalsheker-Poller, с мутацией в 3'-фланкирующей регуляторной области гена, также является представителем данной группы. Базальная экспрессия гена *Pi* при этой мутации не изменяется и концентрация ААТ в обычных условиях у носителей этого варианта гена нормальная. Однако во время воспалительных реакций не происходит подъема концентрации сывороточного ААТ. Это связано с тем, что в области мутации находится один из двух энхансеров гена *Pi*, реагирующий на концентрацию в крови интерлейкина-6 (MIM 147620). При мутации в этой области нарушаются взаимодействия ИЛ-6-индуцированного протеина и регулирующей области ААТ [27, 32]. Частота этого аллеля у русских составляет 2,7% [34].

Лечение

Лечение ААТН состоит из нескольких этапов и включает в себя:

1. Первичную профилактику (прекращение курения, адекватное питание и физические упражнения);

Таблица 2

Наиболее часто встречающиеся дефицитные и нулевые аллели гена *Pi**

Аллель	Генетическое происхождение	Мутация	Экзон
<i>PiZ</i>	M1A	Glu(GAG)342Lys(AAG)	5
<i>Pi M</i> (Malton)	M2	Phe(TTC)51(или 52)del	2
<i>PiS</i>	M1V	Glu(GAA)264Val(GTA)	3
<i>PiI</i>	M1V	Arg(CGC)39Cys(TGC)	2
<i>PiV</i> (Munich)	M1V	Asp(GAT)2Ala(GCT)	2
<i>PiW</i> (Bethesda)	M1A	Ala(GCT)336Thr(ACG)	5
<i>PiS</i> (Liyama)		Ser(TCC)53Phe(TTC)	2
Null (Cardiff)	M1V	Asp(GAT)256Val(GTT)	3
Null (Bellingham)	M1V	Lys(AAG)217Ter(TAG)	
Null (Mattawa)	M1V	Leu1bp ^{ins} 353Phe–376Ter	5
Null (Procida)		17-kb del, экзоны 2–5	2–5
Null (Hong Kong)		2bp ^{del} 318–334(TAA)ter, 4	4
Null (Riedenburg)		<i>Pi</i> , del	

Примечание. * – таблица составлена по данным Bulletin of the World Health Organization. 1997. Vol. 75(5). P. 397–415 [9].

2. Лечение сопутствующей патологии (бронхиальная астма, профилактика и своевременное лечение инфекций дыхательных путей и легких, гепатиты);

3. Специфическую терапию. Специфическое лечение основывается на заместительной аугментационной (от англ. augmentation – приращение, увеличение) терапии экзогенным ААТ для нормализации протеазно-антипротеазного равновесия в сыворотке крови и базальных отделах легких.

Предложены следующие критерии для рассмотрения возможности экзогенной заместительной терапии [5]:

- возраст 18 лет и более (если только эмфизема не развилась в более раннем возрасте);
- наличие генотипа высокого риска (ZZ, ZNull, NullNull);
- нарушения легочной функции, свойственные для эмфиземы;
- уверенность врача в выполнении пациентом условий проведения терапии;
- убежденность в том, что пациент не является активным курильщиком;
- согласие пациента регулярно тестироваться на ВИЧ-инфекцию и сделать прививку против гепатита В.

Поскольку в современной литературе нет описания случаев развития преждевременной эмфиземы при уровне альфа1-антитрипсина 0,8 г/л (11 ммоль/л) и выше, то именно концентрация ниже этого порога была выбрана как показание для заместительной терапии. Наиболее широко распространенный препарат данной группы – проластин (фирма “Bayer”), – получаемый из сыворотки крови и представляющий концентрат ААТ. В настоящее время около 2200 человек получают проластин в США; он разрешен к применению в Канаде, Германии, Испании и ряде других стран, где его получают еще около 2000 человек. Проластин практически не вызывает аллерги-

ческих и анафилактических реакций [9]. При внутривенной инъекции проластин (из расчета 60 мг/кг массы тела, 1 раз в неделю) стоимость процедуры составляет от 34,6 до 67,4 \$ в зависимости от массы тела пациента. В год стоимость заместительной терапии составляет от 1660,8 до 3325,2 \$ [28]. Побочные эффекты заместительной терапии относительно редки и проявляются слабо выраженной недостаточностью дыхания. Возможно ухудшение состояния на фоне лечения в связи с перегрузкой белком. В настоящее время идет разработка препаратов, которые можно было бы применять ингаляционно.

В некоторых случаях возможно применение стимуляции выработки эндогенного ААТ. При этом подходе к терапии пациенты принимают лекарства, которые стимулируют синтез и секрецию ААТ из гепатоцитов. К таким препаратам относятся даназол, тамоксифен и эстроген-прогестинные препараты. Подобную терапию могут получать пациенты с “мягкими” фенотипами, например SZ. Препарат дапсон также является лекарством этой группы и применяется для лечения панникулита [5].

Для лечения этого состояния активно используется практика хирургических вмешательств. Примерно 12% всех трансплантаций легких выполняются по поводу эмфиземы, обусловленной ААТН. Пятилетняя выживаемость после данной манипуляции составляет 45% [5]. Такая операция, как редукция объема легочной ткани, представляет собой иссечение наиболее пораженных эмфиземой участков легочной ткани, определенных при помощи визуализирующих методов. Смертность после этой операции невелика и составляет около 5%. Положительные эффекты операции сохраняются в течение одного года [9].

ALPHA1 ANTITRYPSIN DEFICIENCY. PROSPECT SCREENING. THE FIRST REPORT

S.V. Buikin, V.P. Puzyrev

Pathology of autosomal – recessive disease alpha1-antitrypsin deficiency (AATD) has been presented in the review. This pathology often manifests as chronic obstructive pulmonary disease, emphysema, hepatitis and cirrhosis. Methods conservative and surgery treatment are presented. The models of national screening programs, their merits and demerits were considered in order to organize such program in Tomsk. The information analysis allows to suggest the model screening programs for AATD in Tomsk.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пузырев В.П. Вольности генома и медицинская патогенетика: Серия "Наследственность и здоровье". Вып. № 3. Томск, 2001.
2. Спицын В.А., Новорадовский А. Г., Спицына Н.Х., Парик Ю.Я. // Генетика. 1989. Т. 25. С. 2218–2224.
3. Спицын В.А., Макаров С.В., Пан Г.В., Кузьмина Л.П. и др. // Вестн. Рос. АМН. 2000. № 5. С. 27–32.
4. Чучалин А.Г., Кренина Л.А., Воронина Л.М., Симильчук Е.И. // Пульмонология. 1994. Т. 4. № 3. С. 82–85.
5. Abousouan L.S., Stoller J.K. // Seminars in Resp. and Crit. Care Med. 1999. Vol. 20. P. 301–310.
6. Blank C.A., Brantly M. // Ann. Allergy. 1994. Vol. 72. P. 105–122.
7. Boomsma D.I., Frants R.R., Bank R.A., Martin N.G. // Hum. Genet. 1992. Vol. 89. P. 329–332.
8. Brantly M., Nukiwa T., Crystal R.G. // Am. J. Med. 1988. Vol. 84 (suppl. 6A). P. 13–31.
9. Bulletin of the World Health Organization. 1997. Vol. 75(5). P. 397–415.
10. Campbell E.J., Campbell M.A., Boukedes S.S., Owen C.A. // J. Clin. Invest. 1999. Vol. 104. P. 337–344.
11. Carrell R.W., Lomas D.A., Sidhar S., Foreman R. // Chest. 1996. Vol. 110. P. 243–247.
12. Cox D.W. Alpha1-antitrypsin deficiency. In: The metabolic basis of inherited disease. 6th. ed. New York, McGraw-Hill, 1989.
13. Crystal R.G. // Trends Genet. 1989. Vol. 5. P. 411–417.
14. Eigenbrodt M.L., McCashland T.M., Dy R.M. et al. // Am. J. Gastroenterol. 1997. Vol. 92. P. 602–607.
15. El-Kassimi F.A., Warsy A.S., Uz-Zaman A.A., Pillai D.K. // Respir. Med. 1989. Vol. 83. P. 119–121.
16. Elzouki A.N., Segelmark M., Wieslander J., Eriksson S. // J. Intern. Med. 1994. Vol. 23. P. 543–548.
17. Eriksson S.A. // Chest. 1996. Vol. 110(suppl.). P. 237S–242S.
18. Gadek J. E. Alpha1-antitrypsin deficiency. In: The metabolic basis of inherited disease. 5th. ed. New York, 1983.
19. Graham A., Hayes K., Weidinger S. et al. // Hum. Genet. 1990. Vol. 85. P. 381–382.
20. Hana I., Eun J.S., Myeong-Hee Y. // J. Biol. Chem. 1999. Vol. 274. № 16. P. 11072–11077.
21. Hatchison D.C. // Respir. Med. 1998. P. 367–377.
22. Higgins M. W. Incidence, prevalence, and mortality: intra- and intercountry differences. In clinical epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. New York: Marcel Dekker, 1989.
23. Knight K. R., Burdon J. G., Cook L. et al. // Respiriology. 1997. Vol. 2. P. 91–95.
24. Larsson C. // Acta Med. Scand. 1978. Vol. 204. P. 345–351.
25. Lomas D.A., Carrell R.W. // Am. J. Physiol. 1993. Vol. 265. P. 211–219.
26. Mahadeva R., Stewart S., Bilton D., Lomas D.A. // Thorax. 1998. Vol. 53. P. 1022–1024.
27. Morgan K., Scobie G., Kalsheker N.A. // Hum. Molec. Genet. 1993. Vol. 2. P. 253–257.
28. Mullins C.D., Huang X., Merchant S., Stoller J.K. // Chest. 2001. Vol. 119. P. 745–752.
29. Nukiwa T., Brantly M.L., Ogushi F. et al. // Am. J. Hum. Genet. 1998. Vol. 43. P. 322–330.
30. Piitulainen E., Tornling G., Eriksson S. // Thorax. 1998. Vol. 53. P. 939–943.
31. Pittelkow M.R., Smith K.C., Su W.P. // Am. J. Med. 1988. Vol. 84. P. 80–86.
32. Poller W., Faber J.P., Scholz S. et al. // Lancet. 1992. Vol. 339. P. 15–38.
33. Propst T., Propst A., Dietze O. et al. // Ann. Intern. Med. 1992. Vol. 117. P. 641–645.
34. Samilchuk E., D'Souza B., Voevodin A. et al. // Dis. Markers. 1997. Vol. 13(2). P. 87–92.
35. Sandford A.J., Weir T.D., Pare P.D. // Eur. Respir. J. 1997. Vol. 10. P. 1380–1391.
36. Seersholm N., Kok-Jensen A., Dirksen A. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1995. Vol. 152. P. 1922–1925.
37. Seersholm N., Kok-Jensen A. // Respir. Med. 1998. Vol. 92. P. 241–245.
38. Shin M.S., Ho K.-J. // Chest. 1993. Vol. 104. P. 1384–1386.
39. Silverman E.K., Pierce J.A., Province M. A. et al. // Ann. Intern. Med. 1989. Vol. 111. P. 982–991.
40. Silverman E.K., Speizer F.E. // Med. Clin. North Am. 1996. Vol. 80. P. 501–522.
41. Silverman E.K., Mosley J.D. et al. // Hum. Mol. Gen. 2002. Vol. 11. № 6. P. 623–632.
42. Stockley R.A. // Lung. 1987. Vol. 165. P. 61–77.
43. Turino G.M., Barker A.F., Brantly M.L. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1996. Vol. 154. P. 1718–1725.
44. Yang P., Wentzlaff K.A., Katzman J.A. et al. // Cancer Epidemiol., Biomarkers & Prevention. 1999. Vol. 8. P. 461–465.
45. Zhou H., Fisher H.P. // Am. J. Surg. Pathol. 1998. Vol. 22. P. 742–748.