

# Наследственная недостаточность $\alpha_1$ -антитрипсина

Наследственная недостаточность  $\alpha_1$ -антитрипсина ( $\alpha_1$ -АТ) – генетическое заболевание, клинически проявляющееся эмфиземой легких, циррозом печени и значительно реже паникулитом. Недостаточность  $\alpha_1$ -АТ была описана в 1963 г. С.-В. Laurell и S. Eriksson, которые впервые обнаружили связь между низким сывороточным уровнем  $\alpha_1$ -АТ и эмфиземой легких.

## Молекулярная биология $\alpha_1$ -АТ

$\alpha_1$ -АТ – белок с массой 52 кДа, который синтезируется преимущественно гепатоцитами (возможно его образование также в моноцитах и легочном эпителии) и высвобождается в циркулирующую кровь. Этот белок присутствует во всех тканях организма, но физиологически его действие значимо в легких, где он защищает альвеолы от повреждения протеолитическими ферментами, такими как нейтрофильная эластаза.

$\alpha_1$ -АТ относится к белкам острой фазы, и его продукция регулируется различными стимулами, в том числе и воспалительными медиаторами. Поэтому концентрация циркулирующего  $\alpha_1$ -АТ может различаться у одного и того же человека в зависимости от сопутствующих заболеваний. В норме сывороточная концентрация  $\alpha_1$ -АТ составляет 1,5–3,5 г/л.

Ген, кодирующий  $\alpha_1$ -АТ, располагается в 14-й хромосоме в локусе q31-32.3 и называется SERPINA1. Промоутеры регулируют экспрессию этого гена в стабильном состоянии, а энхансеры усиливают ее во время воспаления. Существует полиморфизм гена  $\alpha_1$ -АТ, и некоторые аллельные варианты приводят к снижению сывороточного уровня  $\alpha_1$ -АТ ниже нормальных значений, что, однако, не всегда сопровождается клиническими проявлениями. Сывороточная концентрация  $\alpha_1$ -АТ ниже 0,5 г/л требует дальнейшего обследования.

В настоящее время изучены многие аллельные варианты гена  $\alpha_1$ -АТ. Так как возможно определение и материнского, и отцовского аллеля, данный тип взаимодействия аллелей относят к кодоминированию. Наиболее часто встречающиеся и клинически значимые аллели, ведущие к недостаточности  $\alpha_1$ -АТ, – аллели Z и S. Z-аллель представляет собой точечную замену глутамина лизином в позиции 342, S-аллель – замену глутамина валином в позиции 264. Гомозиготы PiSS имеют нестабильный  $\alpha_1$ -АТ, быстро деградирующий вне гепатоцитов. Z-аллель у гомозигот ведет к формированию полимеров  $\alpha_1$ -АТ внутри гепатоцитов и моноцитов, в результате чего  $\alpha_1$ -АТ секретируется в кровь в очень небольшом количестве.

Клинические проявления недостаточности  $\alpha_1$ -АТ строго коррелируют с генотипом PiZZ, однако выраженность симптомов сильно варьирует – от полного отсутствия до

фатальных легочных или печеночных проявлений. Также клиническими проявлениями сопровождается нулевой генотип, т.е. полное отсутствие продукции  $\alpha_1$ -АТ.

## Эпидемиология

В Европе распространенность генотипа PiZZ варьирует между странами, в среднем составляя 1 : 2500 новорожденных, а максимальна она на севере Европы (в Швеции – 1 : 1600 новорожденных).

## Клинические проявления

У небольшого числа новорожденных с ZZ-генотипом наблюдается **поражение печени**, протекающее с длительной желтухой за счет связанного билирубина и с повышением уровня печеночных ферментов в плазме. Возможны кровотечения вследствие печеночной недостаточности. Это состояние является острым ответом на полимеризацию Z-типа  $\alpha_1$ -АТ в гепатоцитах.

Вследствие хронической полимеризации Z-типа протеина в гепатоцитах формируются фиброз и цирроз печени. Эти состояния могут развиваться уже в детстве, но, как правило, манифестируют после 50 лет. Также у пациентов с недостаточностью  $\alpha_1$ -АТ отмечается относительно высокая частота гепатоцеллюлярной и холангиоцеллюлярной карцином.

**Легочными проявлениями** недостаточности  $\alpha_1$ -АТ служат эмфизема легких и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). У курильщиков эмфизема легких развивается на 3–4-й декаде жизни, у некурящих – на 5–7-й декаде. При нулевом варианте генотипа, т.е. при полностью отсутствующей продукции  $\alpha_1$ -АТ, и сопутствующем курении эмфизема формируется в еще более раннем возрасте.

В развитии эмфиземы легких при недостаточности  $\alpha_1$ -АТ участвуют два механизма: собственно дефицит  $\alpha_1$ -АТ, защищающего альвеолы от повреждения протеолитическими ферментами, а также полимеризация  $\alpha_1$ -АТ, которая наблюдается только при Z-мутации. Физиологически неактивный полимер  $\alpha_1$ -АТ способствует притоку нейтрофилов в альвеолы, что ведет к еще большему повреждению легких.

Согласно классическим представлениям, типичным проявлением недостаточности  $\alpha_1$ -АТ служит панлобулярная эмфизема легких с преимущественным поражением нижних долей, которая развивается у курильщиков в возрасте около 40 лет. Однако Международный регистр недостаточности  $\alpha_1$ -АТ содержит информацию о 40-летних курильщиках с ZZ-генотипом, у которых не снижены функциональные показатели легких, в том числе объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) и диффузионная способность легких.

С ZZ-генотипом недостаточности  $\alpha_1$ -АТ ассоциирован **паникулит**, который проявляется спонтанными некрозами кожи. Наиболее часто поражаются ягодицы, туловище, колени и руки. Гистологически в очагах поражения наблюдается лимфогистиоцитарная инфильтрация, иногда вторичный васкулит.

### Диагностика

**На предмет возможной недостаточности  $\alpha_1$ -АТ должны быть обследованы:**

- новорожденные с гемorragиями и/или длительной желтухой;
- больные ХОБЛ в возрасте моложе 40 лет;
- братья и сестры пациентов с подтвержденной недостаточностью  $\alpha_1$ -АТ;
- пациенты с необъяснимым циррозом печени.

Обследование должно быть начато с определения сывороточного уровня  $\alpha_1$ -АТ. Если уровень  $\alpha_1$ -АТ ниже референсных значений лаборатории, следует определить генотип пациента. В случае очень низкого сывороточного уровня  $\alpha_1$ -АТ (<50 мг/л) и отсутствия аллелей S и Z для исключения нулевого варианта недостаточности  $\alpha_1$ -АТ необходимо провести исследование методом изоэлектрической фокусировки сывотки и дальнейшее генетическое обследование.

При **дифференциальной диагностике** следует учитывать, что у людей в возрасте 30–40 лет нередко встречается эмфизема легких и без недостаточности  $\alpha_1$ -АТ. В настоящее время неизвестны другие генетические заболевания, помимо недостаточности  $\alpha_1$ -АТ, ассоциированные с эмфиземой легких.

У новорожденных при длительной желтухе и гемorragических состояниях следует исключать вирусные заболевания, гемохроматоз, болезнь Вильсона, аутоиммунный гепатит.

В случае обнаружения ZZ-генотипа у одного из супругов целесообразно провести **генетическое обследование** другого супруга, после чего возможно оценить риск наследования детьми недостаточности  $\alpha_1$ -АТ. Пренатальная диагностика недостаточности  $\alpha_1$ -АТ рутинно не проводится.

### Лечение

Пациентам с поражением печени надо рекомендовать отказ от алкоголя. Пациентам с поражением легких следу-

ет никогда не начинать курить или немедленно прекратить курение, если они курят. В настоящее время отказ от курения является единственным способом замедлить прогрессирование болезни. Всемирная организация здравоохранения рекомендует проводить ежегодную вакцинацию против гриппа, а также вакцинацию против пневмококковой инфекции 1 раз в 5 лет. Пациенты с циррозом печени должны проходить регулярное обследование.

Американское торакальное и Европейское респираторное общества рекомендуют пациентам с ZZ-генотипом при ОФВ<sub>1</sub> 35–65% от должного проводить внутривенную терапию  $\alpha_1$ -АТ. Для облегчения симптоматики применяют бронхолитики и ингаляционные глюкокортикостероиды. Так как полимеризация  $\alpha_1$ -АТ усиливается при лихорадке, следует рекомендовать прием парацетамола в случае повышения температуры тела. В финальных стадиях легочной и печеночной недостаточности возможна трансплантация органов.

### Прогноз

В нескольких исследованиях было показано, что ОФВ<sub>1</sub> является важным предиктором выживаемости пациентов с недостаточностью  $\alpha_1$ -АТ. При ОФВ<sub>1</sub> <20% от должного двухлетняя летальность составляет 40%. В других исследованиях было показано, что лучшим предиктором летальности является плотность легких, измеряемая при компьютерной томографии.

Обнаружение недостаточности  $\alpha_1$ -АТ при генетическом скрининге у некурящих людей, не имеющих симптомов, как правило, не влияет на ожидаемую продолжительность жизни. В большинстве случаев недостаточность  $\alpha_1$ -АТ манифестирует у взрослых людей, а в детстве наблюдается лишь повышение уровня печеночных ферментов в плазме. Цирроз печени у пациентов с недостаточностью  $\alpha_1$ -АТ может развиваться в любом возрасте, но чаще это происходит у пожилых людей. После установления диагноза цирроза печени средняя продолжительность жизни составляет 2 года, поэтому цирроз печени служит показанием к трансплантации печени. ●

Подготовила к.м.н. О.Н. Бродская по материалам:  
Fregonese L., Stolk J. Hereditary alpha-1-antitrypsin deficiency and its clinical consequences // Orphanet J. Rare Dis. 2008. V. 3. P. 16.



## Продолжается подписка на научно-практический журнал “Атмосфера. Пульмонология и аллергология”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.  
Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 100 руб., на один номер – 50 руб.

**Подписной индекс 81166.**