

С.И. МЕЛЬНИК^{1,2}, М.В. ПИНЕВСКАЯ², Е.А. ОРЛОВА^{1,2}, к.м.н., С.В. СТАРЕВСКАЯ^{1,2}, к.м.н., И.Ю. МЕЛЬНИКОВА¹, д.м.н., профессор, В.И. ЛАРИОНОВА¹, д.м.н.

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

² Детская городская больница №19 им. К.А. Раухфуса, Санкт-Петербург

ДЕФИЦИТ АЛЬФА-1-АНТИТРИПСИНА У ДЕТЕЙ

Среди причин развития хронических неспецифических заболеваний легких с формированием эмфиземы у детей ведущее место занимает наследственный дефицит альфа-1-антитрипсина. Дефицит альфа-1-антитрипсина является потенциально фатальным наследственным заболеванием, недостаточно диагностируемым врачами любых специальностей. Авторы знакомят педиатров с этим наследственным заболеванием, сложностями диагностики и лечения. Приводят собственные данные по диагностике и опыту заместительной терапии дефицита альфа-1-антитрипсина препаратом с МНН альфа-1-антитрипсин человеческий.

Ключевые слова: наследственные заболевания, дефицит альфа-1-антитрипсина, пульмонология, гастроэнтерология, педиатрия, дети.

S.I. MELNIK, M.V. PINEVSKAYA, E.A. ORLOVA, PhD in medicine, S.V. STAREVSKAYA, PhD in medicine, I.Y. MELNIKOVA, MD, Prof., V.I. LARIONOVA, MD

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Public Health of the Russian Federation Health of Russia, St. Petersburg

² Children's Municipal Hospital №19 named after C.A. Rauhfus, St. Petersburg

ALPHA-1-ANTITRYPSIN DEFICIENCY IN CHILDREN

Hereditary deficiency of the alpha-1-antitrypsin occupies a leading position among the causes of chronic nonspecific lung diseases with emphysema formation. Deficiency of alpha-1-antitrypsin is a potentially fatal hereditary disease, under-diagnosed by physicians of various specialities. The authors familiarize pediatricians with this hereditary disease, difficulties of its diagnosis and treatment. There are presented own author's data on the diagnosis and the experience of the enzyme replacement therapy of alpha-1-antitrypsin deficiency with the drug INN «Alpha-1 antitrypsin human» (Respikam).

Keywords: hereditary diseases, a deficiency of alpha-1-antitrypsin, pulmonology, gastroenterology, pediatrics, children.

Неинфекционные хронические заболевания органов дыхания у детей занимают ведущие места среди причин смертности по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Установлено, что одной из причин развития хронических неспецифических заболеваний легких (ХНЗЛ) с развитием эмфиземы является наследственный дефицит альфа-1-антитрипсина [1]. Осведомленность практикующих врачей различных специальностей в этой области позволит улучшить диагностику данного заболевания и коморбидных с ним состояний.

ВОЗ определяет дефицит альфа-1-антитрипсина (А1АТ) как генетически детерминированное заболевание, вызванное недостаточностью этого белка. Дефицит А1АТ является недостаточно диагностируемым, потенциально фатальным наследственным заболеванием [2, 3]. В международной классификации болезней X пересмотра дефицит А1АТ отнесен к рубрике E88 «Другие нарушения обмена веществ».

Впервые дефицит А1АТ описан в 1963 г. С.В. Laurell и S. Eriksson. В ходе проведения электрофореза белков в 1 500 образцов у 5 пациентов выявлено снижение А1АТ. У троих из пяти пациентов отмечалось развитие эмфиземы в молодом возрасте. Поражение печени при дефиците А1АТ было установлено в 1969 г. Sharp, который описал развитие цирротических изменений в печени у шести

детей из группы десяти детей с дефицитом А1АТ. Наличие изменений внутри гепатоцитов, характерных для формирования полимеров патологического белка, было описано им в 1971 г. [4].

Дефициту А1АТ подвержены жители стран Северной Европы, Пиренейского полуострова и Саудовской Аравии. Распространенность в Европе варьирует в пределах от 1 на 1:800 до 1 на 2:500 новорожденных, что составляет порядка 125 000 человек [1]. В США насчитывается около 60–100 тыс. пациентов с этим заболеванием [4].

Полимеризацию могут усиливать такие факторы, как повышение температуры тела, снижение pH, нарастание концентрации А1АТ, воздействие аэрополлютантов, и прежде всего табачного дыма

Альфа-1-антитрипсин представляет собой низкомолекулярный гликопротеид с массой 52–61 кДа и составляет 80–90% фракции α1-глобулинов и 4% всех сывороточных протеинов [3].

Ген, отвечающий за его структуру, расположен на 14 хромосоме (14q32.1) и состоит из 5 экзонов. Синтез А1АТ осуществляется преимущественно в гепатоцитах, в меньшем количестве он вырабатывается макрофагами,

моноклеарными фагоцитами, нейтрофилами, бронхиальным эпителием, альвеолоцитами, клетками кишечного эпителия и паренхимы почек [1]. В печени происходит выработка неактивного предшественника А1АТ, который состоит из 418 аминокислотных остатков.

При нарушении баланса между протеазами и антипротеазами происходит поражение легочной ткани

Активная форма состоит из 394 аминокислот и трех гидрокарбонатных цепей [5–9], включает в себя три β-структуры и активный, метионин-содержащий центр [1, 6, 7, 10]. Активация А1АТ происходит путем протеолитического отщепления N-концевых пептидов. После секреции в кровь А1АТ распределяется по сосудам и в дальнейшем, благодаря кровотоку, диффундирует через эндотелиальные и эпителиальные клетки в легкие. На поверхности бронхиального эпителия А1АТ определяется в количестве 10–15% от его содержания в плазме [11]. Время на синтез занимает порядка 1,5 ч, что относит А1АТ к быстросекретируемым белкам [10]. Период полураспада составляет от 3 до 6 дней. Сывороточная концентрация А1АТ составляет 1,5–3,5 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 лечении эстрогенами уровень А1АТ повышается). Печень секретирует в норме 34 мг/кг А1АТ в сутки, а при развитии воспалительного и опухолевого процесса концентрация А1АТ увеличивается в 2–5 раз [7].

А1АТ относится к белкам острой фазы воспаления и принадлежит к семейству серпин (serpin protease inhibitors) [4]. К этому семейству относятся антитромбин, ингибитор С, ингибиторы плазминогена [12]. В здоровом организме существует равновесие в системе «протеолиз – антипротеолиз». Главными участниками системы антипротеолиза являются серпины. Основной задачей А1АТ является ингибирование эластазы [13] и защита тканей от протеолитического воздействия [14]. А1АТ в 10 раз интенсивнее ингибирует эластазу, чем другие серпины [15]. Эластаза расщепляет эластин, коллаген, фибронектин, ламинин, протеогликаны и другие белки экстрацеллюлярного матрикса легочной паренхимы [13].

При нарушении баланса между протеазами и антипротеазами происходит поражение легочной ткани. Воздействие поллютантов, а также бактериальная инфекция приводят к активации неспецифической защиты. Макрофаги и лейкоциты, мигрирующие в альвеолярное пространство, вырабатывают биологически активные вещества, в том числе эластазу, приводя к увеличению протеолитической активности. Являясь защитной реакцией, направленной на уничтожение чужеродного агента, у пациентов с дефицитом А1АТ сама эта реакция приводит к повреждению легочной ткани. В норме воздействие эластаз кратковременно и не превышает 20 мс [13, 15, 16]. В случае дефицита А1АТ

увеличивается до 80 мс, что приводит к деструкции эластических волокон [8] и раннему развитию эмфиземы [13, 15, 17, 18]. В дальнейшем легочная ткань замещается соединительной тканью, что приводит к обструктивным нарушениям и эмфиземе.

Расположенный на хромосоме 14q32.1 ген отвечает за продукцию А1АТ, носит название SERPINA1 (serpin peptidase inhibitor, clade A) или PI (proteinase inhibitor) [6] и имеет кодирующие экзоны – 2, 3, 4, 5 и некодирующие – 1a, 1b, 1c [19]. Экспрессию гена в стабильном состоянии регулируют промоторы, при воспалении значительная роль отводится энхансерам [20].

Ген обладает высоким полиморфизмом: в настоящее время известно более 500 аллельных вариантов, клиническое значение из которых имеет около 30 [3]. В зависимости от вырабатываемого белка А1АТ аллели кодирующего гена подразделяются на четыре функциональных класса: нормальные – I, дефицитные – II, нулевые – III, с нарушением функции – IV [19].

ВОЗ определяет дефицит альфа-1-антитрипсина как генетически детерминированное заболевание, вызванное недостаточностью этого белка

В зависимости от подвижности молекул А1АТ при электрофорезе аллели получили буквенную номенклатуру – от А до Z [18]. Белок, имеющий нормальные свойства, останавливается на середине электрофорезного геля и обозначается буквой М [1]. В настоящее время описано несколько вариантов М-аллеля – M1V, M1A, M2, M3. При этом А1АТ вырабатывается в достаточном количестве и обладает нормальной функцией [1]. Имеются результаты исследований, указывающие на то, что остальные аллели произошли в результате изменений последовательности ДНК, определяющей структуру вариантов М-аллеля. Среди них выделяют нормальные (Christchurch, В, F, X, M4, PSt.albans) редкие аллели и аномальные аллели, среди которых наиболее частыми являются S и Z [1, 21, 22]. Плазменная концентрация А1АТ у носителей Z-мутации составляет 10–20% от нормы за счет полимеризации А1АТ. Большая молекулярная масса А1АТ не позволяет ему проникать через цитоплазматическую мембрану, что приводит к накоплению в гепатоцитах. Накопление А1АТ в гепатоцитах оказывает цитотоксическое действие, приводя к развитию неонатальной желтухи, ювенильного гепатита, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы [5, 18, 21, 23]. Высокая частота развития эмфиземы легких у данной группы пациентов обусловлена невозможностью ингибировать эластазу нейтрофилов небольшим количеством А1АТ, поступающим в кровотоки [6]. Мутации Mmalton и Siyama ассоциированы с полимеризацией белка [23]. Полимеризацию могут усиливать такие факторы, как повышение температуры тела, снижение pH, нарастание концентрации А1АТ, воздействие аэрополлютантов, и прежде всего табачного дыма. Цирроз печени и эмфизема в раннем возрасте характерны для гомозигот

по Mmalton [24]. 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 Q0-вариантами гена PI [25]. Снижение концентрации A1AT у пациентов с мутацией Mheerlen, Mprocida-, Mmineral spring-мутациями также связано с быстрой деградацией белка, что ассоциировано с высоким риском развития эмфиземы у гомозигот [26]. К продукции быстроразрушающегося A1AT приводят однонуклеотидные замены в гене PI, результатом которых является формирование преждевременных стоп-кодиров. Данные изменения характерны для гомозигот Q0granite falls, Q0mattawa, Q0bolton [18, 21, 27]. В результате экспрессии аллелей, относящихся к IV классу, происходит синтез A1AT в нормальном количестве, но с измененными функциями. Синтез аномального A1AT, близкого по свойствам к антитромбину, происходит у носителей мутации Pittsburg [27]. Такие изменения повышают риск развития геморрагического шока и смерти при воспалительных процессах и травмах и нарушения второй фазы свертывания крови [6, 28]. В клинической практике можно столкнуться с ситуациями, когда имеют место нормальные исходно количество и функции A1AT, однако отсутствует его прирост при повышении уровней ИЛ-6 и эластазы нейтрофилов при воспалении [1]. Данное состояние ассоциировано с носительством мутации Kalsheker – Poller, которую имеют 17% пациентов с ХНЗЛ [6, 27].

Носители генотипа PIMM имеют нормальный уровень A1AT, составляющий 20 мкмоль/л и более, который принимается за 100% [5]. Среди пациентов с тяжелым дефицитом A1AT 95% составляют носители ZZ-фенотипа, другие редкие варианты составляют 5% [1].

В клинической практике можно столкнуться с ситуациями, когда имеют место нормальные исходно количество и функции A1AT, однако отсутствует его прирост при повышении уровней ИЛ-6 и эластазы нейтрофилов при воспалении

Большинство пациентов с дефицитом A1AT имеют легочную форму заболевания и лишь 12% пациентов имеют поражение тканей печени. В младенческом возрасте поражение печени дебютирует с холестатической желтухой и гепатомегалиями (у 10–20%) в первые недели жизни с разрешением этих клинических симптомов в первые четыре месяца 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 непрямого фракции, гиперхолестеринемия, увеличение щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы, умеренный

подъем уровня трансаминаз крови [29, 30]. Примерно в 70% случаев пациенты 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 пациентов [31, 32]. Среди пациентов с ранним дебютом печеночных проявлений, по данным статистики, 10% умирает к 8 годам. Дефицит A1AT и атрезия желчевыводящих протоков являются ведущими показаниями для пересадки печени у детей [32]. 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 [33, 34]. 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 носителей этих аллелей в гомозиготном состоянии. При этом уровень A1AT не превышает 30–40 мг/дл (5–6 мкмоль/л). По данным литературы, описывается разный возраст клинических проявлений поражения легочной ткани. В одних источниках указано, что к возрасту 20–40 лет эти пациенты имеют тяжелую панацинарную эмфизему с поражением нижних долей легких. Клинически поражение легких проявляется незначительным кашлем, быстро прогрессирующей одышкой, у курильщиков – симптомами хронического бронхита. Выраженность поражения легочной ткани очень варьирует и может сохраняться у курильщиков с Pi*ZZ-фенотипом и снижена у некурящих носителей этого же фенотипа. По другим данным, как у курящих, так и некурящих пациентов поражение легочной ткани редко развивается до возраста 25 лет. По данным Fregonese L., у курящих пациентов эмфизема развивается в возрасте 30–40 лет, у некурящих – в 50–70 лет [20]. При наличии хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы (БА) необходимо исследование гена Pi на наличие носительства дефицитных аллелей [22]. Дефицит A1AT при наличии патологии бронхолегочной системы диагностируется крайне редко ввиду заблуждения о низкой распространенности дефицита A1AT, взаимоисключающих диагнозах БА и дефиците A1AT, ложном представлении об изолированных проявлениях каждого из заболеваний [28].

Вопрос сочетания дефицита A1AT и БА изучался многими учеными. При этом получены разноречивые результаты. Так, по данным McElvaney N.G. [35], среди пациентов с БА в 31% случаев эти больные являлись гомозиготами PIZZ. В работах M. Needham показана высокая распро-

страненность PIMS у пациентов с БА [36]. В то же время количество носителей PIMS среди пациентов с БА и без таковой было сопоставимым в работах Katz R.M. et al. (1976). Сравнивая течение БА у пациентов с различными аллелями, не было получено различий у носителей генотипов PIMM и PIMS [37], а у носителей PIMZ-генотипа БА встречалась в три раза чаще по сравнению с носителями PiZZ [38]. В то же время среди пациентов с тяжелой, стероид-зависимой БА чаще встречается носительство аллеля PiZ [37].

Ассоциация БА и дефицита A1AT в семейном анамнезе была показана в работах Bruttman G. [39].

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 носителей этих аллелей в гомозиготном состоянии

Информация о патологии легких у детей с дефицитом альфа-1-антитрипсина немногочисленна, что побудило нас к публикации результатов наблюдения детей с верифицированным первичным дефицитом альфа-1-антитрипсина.

Под нашим наблюдением находилось 5 детей с дефицитом A1AT в возрасте от 1 до 9 лет, трое мальчиков и две девочки. Все мальчики являлись гомозиготами по Z-аллели, девочки имели PiMZ-фенотип.

Всем детям данный диагноз был установлен до обследования в нашем стационаре.

Приводим клинический пример пациента с дефицитом альфа-1-антитрипсина.

Пациент К., от 1-й беременности, протекавшей на фоне хронического пиелонефрита без обострений. Роды в срок, через естественные родовые пути. Антропометрические данные при рождении в пределах нормальных значений. Вес 3250, длина 51 см. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Период новорожденности без патологии. С рождения ребенок находится на естественном вскармливании. С возраста 3 месяцев отмечено снижение весовых прибавок, что потребовало дополнительного обследования, при котором было установлено стойкое повышение уровня трансаминаз (АЛТ 110 ЕД/л, АСТ 80 ЕД/л, при норме 0–40 ЕД/л). Результаты обследования на вирусные гепатиты – отрицательные. Уровень общего билирубина и его фракций – в пределах нормальных значений. При определении уровня альфа-1-антитрипсина (A1AT) отмечено его снижение до 0,3 г/л (норма 1,2–2,0 г/л). Установлен PiZZ-фенотип (p.E342K). С целью верификации характера поражения печени была проведена ее биопсия. В микропрепарате получены типичные для дефицита A1AT PAS(+)-включения. С возраста 6 лет отмечались стойкие изменения физикальных данных легких – среднепузырчатые хрипы в проекции S6 справа. При этом изменений в клиническом анализе крови и на рентгенограмме органов грудной клетки выявлено не было.

С целью уточнения поражения органов дыхания пациент был обследован в пульмонологическом отделении СПбГБУЗ «Детская городская больница №19 им. К.А. Раухфуса». При осмотре обращали на себя внимание сниженное настроение, астенический тип телосложения. Вес 15 кг (1). Рост 105 см (3). Микросоматотип. Дисгармоническое развитие. При аускультации легких выслушивались среднепузырчатые хрипы в проекции S6 справа. Перкуторно ясный легочный звук без локальных изменений. В остальном внутренние органы без патологии. По данным функции внешнего дыхания (ФВД) (спирометрия, импульсная осциллометрия, общая бодиплетизмография) жизненная емкость легких (ЖЕЛ) в пределах нормы, обструктивные нарушения не выявлены. Бронходилатационные пробы с сальбутамолом, атровентом отрицательные. На рентгенограмме органов грудной клетки без очаговых и инфильтративных изменений. С учетом локальных физикальных изменений, а также основного диагноза было принято решение о проведении углубленного пульмонологического обследования, которое включало в себя мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) органов грудной клетки, фибробронхоскопию. По данным МСКТ установлено, что воздушность легких в пределах нормальных значений (-860 HU), в проекции S2 справа имеется булла. По данным фибробронхоскопии, эндобронхит 1–2-й степени.

С учетом полученных результатов обследования был установлен диагноз «Дефицит альфа-1-антитрипсина: Эмфизема легких, хронический гепатит».

Информация о патологии легких у детей с дефицитом альфа-1-антитрипсина немногочисленна, что побудило нас к публикации результатов наблюдения детей с верифицированным первичным дефицитом альфа-1-антитрипсина

В настоящее время с целью заместительной терапии в Российской Федерации зарегистрирован препарат Респикам, представляющий собой альфа-1-антитрипсин для внутривенного введения. Учитывая период полувыведения препарата, инфузии необходимо проводить 1 раз в неделю, пожизненно. Расчет дозы препарата происходит на килограмм веса пациента. С учетом раннего дебюта эмфизематозных изменений, снижения качества жизни, астенизации пациента врачебной комиссией в составе генетика, пульмонолога и гепатолога было принято решение о проведении заместительной терапии пациенту с PiZZ-фенотипом и эмфиземой легких. По решению врачебной комиссии, в состав которой входили генетик, пульмонолог, гастроэнтеролог, педиатр, было принято решение начать заместительную терапию пациенту с PiZZ-фенотипом и эмфиземой легких. В качестве препарата использовался МНН альфа-1-антитрипсин человеческий, коммерческое название Респикам, в дозе 60 мг/кг/введение. Согласно рекомендациям Американского торакального общества и Европейского респираторного общества, заместительная терапия проводится с частотой внутривенной инфузии 1 раз в неделю. На фоне проводимой

терапии отмечено нарастание уровня А1АТ, регресс физи-
кальных изменений в легких, нормализация уровня транс-
аминаз, улучшение аппетита и эмоционального фона
ребенка, нарастание весовых прибавок. Через год тера-
пии пациент достиг возрастных норм в антропометриче-
ских данных и в настоящее время трактуется как гармо-
ничный мезосоматотип. По данным МСКТ, без динамики.

Таким образом, заместительная терапия дефицита
альфа-1-антитрипсина препаратом МНН альфа-1-
антитрипсин человеческий, коммерческое название
Респикам в дозе 60 мг/кг/введение, позволила суще-
ственно улучшить качество жизни пациента с данным
заболеванием, а также нормализовать физикальные и
лабораторные результаты.



ЛИТЕРАТУРА

1. Жигальцова-Кучинская А., Сивичка Л.Н., Даниленко Н.Г., Жигальцов А.М., Нагорнов И.В., Метельский С.М. Дефицит альфа-1-антитрипсина: генетические основы, эпидемиология, значение в развитии бронхо-легочной патологии. *Вестник ВГМУ*, 2015, 14(6): 39-52.
2. Vidal R et al. Diagnostico y tratamiento del deficit de alfa-1antitripsina Guidelines for the Diagnosis and Management of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. *Arch. Bronconeumol.*, 2006 Dec, 42(12): 645-659.
3. α 1-Antitrypsin deficiency: memorandum from a WHO meeting. *WHO Bulletin OMS*, 1997, 75(5): 397-415.
4. Колесникова Е.В. Альфа-1-антитрипсиновая недостаточность: Современный взгляд на проблему. *Сучасна гастроентерологія*, 2008, 2(40): 93-98.
5. Веремеенко К.Н. Ферменты протеолиза и их ингибиторы в медицинской практике. Киев, 1971. 216 с.
6. Дидковский Н.А. Жарова М.А. Значение наследственных факторов в развитии эмфиземы легких. *Тер. архив*, 2006, 78(3): 70-73.
7. Веремеенко К.Н., Голобородько О.П., Кизим А.И. Протеолиз в норме и при патологии. Киев: Здоровья, 1988. 199 с.
8. Katz RM, Lieberman J, Siegel SC. Alpha-antitrypsin levels and prevalence of Pi variant phenotypes in asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol*, 1976 Jan, 57(1): 41-5.
9. Crowther DC, Belorgey D, Miranda E, Kinghorn KJ, Sharp LK, Lomas DA. Practical genetics: alpha-1antitrypsin deficiency and the serpinopathies. *Eur J Hum Genet*, 2004 Mar, 12(3): 167-72.
10. Averyanov AV, Polivanova AE. Defitsit α 1-antitripsina i khronicheskaiya obstruktivnaia bolezn' legkikh [A1-antitrypsin deficiency and chronic obstructive pulmonary disease]. *Pul'monologiya*, 2007, 3: 103-9.
11. Hubbard RC, Crystal RG. Strategies for aerosol therapy of alpha 1-antitrypsin deficiency by the aerosol route. *Lung*, 1990, 168(Suppl): 565-78.
12. Snyder MR, Katzmann JA, Butz ML et al. Diagnosis of α 1antitrypsin deficiency: an algorithm of quantitation, geno typing, and pheno typing. *Clin. Chem.*, 2006, 12: 2236-2242.
13. Churg A, Wang X, Wang RD, Meixner SC, Prydzial EL, Wright JL. α 1-Antitrypsin suppresses TNF- α and MMP-12 production by cigarette smoke-stimulated macrophages. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2007 Aug, 37(2): 144-51.
14. Keatings VM, Collins PD, Scott DM, Barnes PJ. Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factoralpha in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996 Feb, 153(2): 530-4.
15. Mueller R, Chanez P, Campbell AM, Bousquet J, Heusser C, Bullock GR. Different cytokine patterns in bronchial biopsies in asthma and chronic bronchitis. *Respir Med*, 1996 Feb, 90(2): 79-85.
16. Schwartz RH, Van Ess JD, Johnstone DE, Dreyfuss EM, Abrishami MA, Chai H. Alpha-1 antitrypsin in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 1977 Jan, 59(1): 31-4.
17. Janciauskiene S, Larsson S, Larsson P, Virtala R, Jansson L, Stevens T. Inhibition of lipopolysaccharide mediated human monocyte activation, in vitro, by alpha1-antitrypsin. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004 Aug, 321(3): 592-600.
18. Радченко В.Г., Шабров А.В., Зиновьева Е.Н. Основы клинической гепатологии. Заболевания печени и билиарной системы : учеб. пособие для системы последиплом. образования врачей. СПб.: Диалект, М.: БИНОМ, 2005. 862 с.
19. 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. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, 2010, 10: 12-16.
20. Бродская О.Н. Наследственная недостаточность α 1-антитрипсина. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*, 2008, 4: 58-59.
21. Crowther DC et al. Practical genetics: alpha-1-antitrypsin deficiency and the serpinopathies. *Eur. J. Hum. Genet.*, 2004 Mar, 12(3): 167-172.
22. Аверьянов А.В., Поливанова А.Э. Дефицит α 1-антитрипсина и хроническая обструктивная болезнь легких. *Пульмонология*, 2007, 3: 103-109.
23. Castaldi PJ et al. Development of predictive models for airflow obstruction in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am. J. Epidemiol.*, 2009 Oct, 170(8): 1005-1013.
24. Davis ID et al. The pathologic spectrum of the nephropathy associated with α 1-antitrypsin deficiency. *Hum. Pathol.*, 1992 Jan, 23(1): 57-62.
25. Churg A et al. α 1-Antitrypsin suppresses TNF- α and MMP-12 production by cigarette smoke-stimulated macrophages. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 2007 Aug, 37(2): 144-151.
26. American Thoracic Society. European Respiratory Society Statement, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2000, 168(7): 818-900.
27. Видаль Р. и др. Рекомендации по диагностике и ведению больных с дефицитом α 1-антитрипсина Испанского общества пульмонологии и торакальной хирургии (SEPAR). *Пульмонология*, 2008, 1: 14-28.
28. Назаров П.Г. Реактанты острой фазы воспаления. СПб.: Наука, 2001. 423 с.
29. Elzouki AN et al. Strong link between the alpha1-antitrypsin PiZ allele and Wegener's granulomatosis. *J. Intern. Med.*, 1994 Nov, 236(5): 543-548.
30. Tanash HA, Nilsson PM, Nilsson JA et al. Survival in severe alpha-1-antitrypsin deficiency (PiZZ). *Respir. Res.*, 2010, 11: 44. PMID: 20420704.
31. 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: 1124-1128.
32. Standards for the Diagnosis and Management of Individuals with Alpha 1 Antitrypsin Deficiency. *Am. J. Respirator. Crit. Care Med*, 2003, 168: 818-900.
33. Frederick K. Askari Molecular mechanism of hepatocellular injury in alpha1 antitrypsin deficiency. *Hepatology*, 2005, 21(Iss. 6): 1745-1747.
34. Strange C, Dickson R, Carter C et al. Genetic testing for alpha 1antitrypsin deficiency. *Genet. Med.*, 2004, 6: 204-210.
35. Keatings VM et al. Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factoralpha in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1996 Feb, 153(2): 530-534.
36. Needham M, Stockley RA. α 1-antitrypsin deficiency. 3: Clinical manifestations and natural history. *Thorax*, 2004 May, 59(5): 441-445.
37. Katz RM, Lieberman J, Siegel SC. Alpha-antitrypsin levels and prevalence of Pi variant phenotypes in asthmatic children. *J Allergy Clin. Immunol.*, 1976, 57(1): 41-45.
38. Bomhorst JA et al. Genotypes and serum concentrations of human alpha-1antitrypsin «P» protein variants in a clinical population. *J. Clin. Pathol.*, 2007 Oct, 60(10): 1124-1128.
39. Katz RM, Bruttman G. Alpha-1 antitrypsin levels and prevalence Bruttman, G. Reagin asthma and familial alpha-1antitrypsin deficiency. *Nouv. Presse Med.*, 1974 Mar, 3(10): 589-591.