

УДК 616-071+616-08+616.24+616.36+616.5-005

О.Л. Цимбаліста

Характеристика захворювань у дітей при спадковому дефіциті альфа 1-антитрипсину

Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2021). 5(117): 55-65. doi 10.15574/SP.2021.117.55

For citation: Tsymbalista OL. (2021). Characteristics of diseases in children with inherited α -1 antitrypsin deficiency. Modern Pediatrics. Ukraine. 5(117): 55-65. doi 10.15574/SP.2021.117.55

Висвітлено сучасні погляди на генетику, особливості порушень метаболізму, перебіг різних клінічних варіантів маніфестації, критерії діагностики та принцип лікування моногенної ензимопатії — спадкового дефіциту α 1-антитрипсину (ААТ).

Спадковий дефіцит ААТ маніфестує чотирма клінічними синдромами: ураженням дихальної системи (емфіземою легень, хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ), бронхіальною астмою, спонтанним пневмотораксом та бронхоектазами); ураженням печінки, судин.

Клініка ураження дихальної системи проявляється у віці 20–40 років. Хронічна емфізема легень є характерною для гомозиготних носіїв PIZZ. Найбільш несприятливим варіантом перебігу є фенотип PISZ: постійний кашель, розвивається ХОЗЛ, бронхіальна астма, пневмонії, поєднання різних респіраторних захворювань зі складними порушеннями в системі зовнішнього дихання. Бронхіальна астма має тяжкий перебіг із торпідним гнійним ендобронхітом, часто неконтрольована базовою терапією. У хворих із ХОЗЛ загострення є частими, перебігають тяжко і тривало. У зв'язку з редукцією судин малого кола кровообігу наростає гіпертензія в ньому, правощлуночкова недостатність. При дефіциті ААТ спостерігається висока частота бронхоектазів, злякислених новоутворів у легенях.

Ураження печінки маніфестує неонатальним гепатитом, атрезією жовчовивідних шляхів, розвитком цирозу печінки, інфекційних ускладнень. Хронічна форма захворювання характеризується субклінічними змінами біохімічних показників функцій печінки, які в більшості з них (до 70%) нормалізуються до 18 років. У частини пацієнтів захворювання повільно прогресує і призводить до розвитку цирозу печінки до 20 років — 30%, у старших — 30–50%. Доброякісний перебіг ураження печінки може бути у вигляді гепатомегалії.

Геморагічний синдром зумовлений тим, що продукт гена інгібітора протеїнази набуває властивостей антитромбіну.

Ураження судин маніфестує некротичним панікулітом, тяжким перебігом геморагічного васкуліту з антинейтрофільними цитоплазматичними антитілами до протеїнази (C-ANCA) у сироватці крові. Дефіцит ААТ може поєднуватися із системними васкулітами, аневризмами судин, багатьма захворюваннями, а також із розвитком непластичних процесів різної локалізації.

Діагностика спадкового дефіциту ААТ поєднує, крім клінічних проявів, скринінгові програми, інструментальні (рентгенологічні, спірометрію, електрокардіографію, ультразвукові), лабораторні (функція печінки, коагулограма, імунограма, вміст ААТ у сироватці крові), генетичні дослідження, виключення муковісцидозу, вірусних гепатитів та інших захворювань.

Лікування пацієнтів зі спадковою недостатністю ААТ поєднує: адекватне харчування і фізичні навантаження, лікування фонових захворювань, профілактику і своєчасну терапію інфекцій дихальних шляхів, патогенетичну терапію. Патогенетична терапія — замісна (аугментаційна) екзогенним α 1-антитрипсином. Замісна терапія є показаною тільки пацієнтам у віці понад 18 років із фенотипом PIZZ або іншими рідкими фенотипами ААТ.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, спадковий дефіцит α 1-антитрипсину, діагностика, терапія.

Characteristics of diseases in children with inherited α -1 antitrypsin deficiency

O.L. Tsymbalista

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine

The article presents the current views on genetics, features of metabolic disorders, course of various clinical manifestations, diagnostic criteria, and treatment principles for monogenic enzymopathy — an inherited α 1-antitrypsin (AAT) deficiency.

Inherited AAT deficiency manifests itself as four clinical syndromes: respiratory disease (pulmonary emphysema, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), bronchial asthma, spontaneous pneumothorax, bronchiectasis); liver disease and blood vessel damage.

Respiratory disease manifests itself between the ages of 20–40 years. Chronic pulmonary emphysema is typical for homozygous PIZZ gene carriers. The most unfavorable clinical course variant including persistent cough, COPD development, bronchial asthma, pneumonia, co-existence of various respiratory diseases and severe disorders of external respiration is the PISZ phenotype. Bronchial asthma has severe clinical course with torpid purulent endobronchitis; is often uncontrolled despite background therapy. In COPD patients, exacerbations are frequent, severe, and prolonged. The reduction in the vessels of the pulmonary circulation results in pulmonary hypertension, right ventricular failure. In AAT deficiency, there is a high incidence of bronchiectasis, lung cancer.

Liver diseases manifest themselves as neonatal hepatitis, biliary atresia, liver cirrhosis, infectious complications. Chronic form is characterized by subclinical changes in the biochemical parameters of liver function most of which (up to 70%) normalize before the age of 18 years. In patients until the age of 20 years, disease slowly progresses and leads to the development of liver cirrhosis in 30% of cases, while older patients develop liver cirrhosis in 30–50% of cases. Some patients have a benign course of liver disease and present with hepatomegaly.

Hemorrhagic syndrome occurs when protease inhibitor gene product acquires the properties of antithrombin.

Vascular disease manifests itself as necrotizing panniculitis, severe hemorrhagic vasculitis with serum antineutrophil cytoplasmic antibodies to proteinase (C-ANCA.) AAT deficiency may coexist with systemic vasculitis, vascular aneurysm, many other diseases, as well as with the development of aplastic processes of various localization.

In addition to clinical manifestations, diagnosis of inherited AAT deficiency includes screening programs, instrumental (X-ray, spirometry, ECG, ultrasound), laboratory (liver function, coagulation profile, immunogram, serum AAT concentration), genetic investigations, exclusion testing for cystic fibrosis, viral hepatitis, and other diseases.

Treatment of patients with inherited AAT deficiency consists in adequate nutrition and physical activity; treatment of pre-existing conditions; prevention and timely therapy for respiratory infections; pathogenetic therapy. Pathogenetic therapy for AAT deficiency is a replacement (augmentation) therapy with exogenous α 1-antitrypsin concentrate. Replacement therapy is indicated only in patients >18 years of age with the PIZZ phenotype or other rare AAT phenotypes.

No conflict of interest was declared by the author.

Key words: children, inherited α 1-antitrypsin deficiency, diagnosis, therapy.

Характеристика захворювань у дітей при наследственном дефіциті альфа 1-антитрипсина**О.Л. Цимбаліста**

Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

Представлені сучасні погляди на генетику, особливості порушень метаболізму, перебіг, маніфестацію, критерії діагностики і принципи лікування моногенної ензимопатії — наследственного дефіциту α 1-антитрипсина (ААТ).

Дефіцит ААТ проявляється такими клінічними синдромами: ураженням дихальної системи (емфіземою легких, хронічним обструктивним захворюванням легких — ХОЗЛ, бронхіальною астмою, спонтанним пневмотораксом і бронхоектазами); ураженням печінки, судин.

Клініка ураження дихальної системи проявляється в 20–40 років. Хронічна емфізема характерна гомозиготним носителям PIZZ. Найбільш важким варіантом перебігу є фенотип PIZZ: постійний кашель, розвивається ХОЗЛ, бронхіальна астма, пневмонія, поєднання різних респіраторних захворювань зі складними порушеннями в системі зовнішнього дихання. Бронхіальній астмі характерно важке перебіг з торpidним гнійним ендобронхітом, часто неконтрольована базисної терапії. У великих ХОЗЛ обструкції часті, протікають важко і довго. В зв'язі з редукцією судин малого кола кровообігу розвивається легочна гіпертензія, правожелудочкова недостаточність. При дефіциті ААТ має місце висока частота бронхоектазов, злоякісних новоутворень в легенях.

Ураження печінки проявляється неонатальним гепатитом, атрезією жовчовивідних шляхів, розвитком циррозу печінки, інфекційними ускладненнями. Хронічній формі захворювання характерні субклінічні зміни біохімічних показників функції печінки, які у більшості (до 70%) приходять в норму до 18 років. У частини пацієнтів захворювання повільно прогресує і призводить до розвитку циррозу печінки: до 20 років — 30%, у старших — 30–50%. Доброякісний перебіг ураження печінки може бути в формі гепатомегалії.

При геморагічному синдромі продукт гена інгібітора протеїнази набуває властивості антитромбіна.

Ураження судин проявляється некротизуючим паникулитом, важким перебігом геморагічного васкуліту з антинейтрофільними цитоплазматичними антитілами (С-ANCA) в сироватці крові. Дефіцит ААТ може поєднатися з системними васкулітами, аневризмами судин, різними захворюваннями, а також з розвитком неопластичних процесів різної локалізації.

Діагностика наследственного дефіциту ААТ включає також скринінгові програми, інструментальні (рентгенологічні, спірометрія, електрокардіографія, ультразвукові), лабораторні (функція печінки, коагулограма, імунограма, вміст ААТ в сироватці крові), генетичні дослідження, виключення муковісцидозу, вірусних гепатитів і інших захворювань.

Лікування пацієнтів з наследственной недостаточністю ААТ включає: адекватне харчування і фізичні навантаження, лікування фонового захворювання, профілактику і своєчасну терапію інфекцій дихальних шляхів, патогенетичну терапію. Патогенетична терапія — замінювальна (аугментуюча) екзогенним α 1-антитрипсином. Замінювальна терапія показана тільки пацієнтам старше 18 років з фенотипом PIZZ або іншими рідкими фенотипами ААТ.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, наследственный дефіцит α 1-антитрипсина, діагностика, терапія.

Недостатність α 1-антитрипсину (ААТ) — поширена генетично детермінована моногенна ензимопатія, що успадковується за автосомно-рецесивним типом із переважним ураженням легень, печінки, судин і шкіри, причиною якої є мутації гена PI — proteinase inhibitor [28,35,36].

Ген, який кодує синтез ААТ, експресований у гепатоцитах, успадковується за автосомно-домінантним типом у двох алелях (по одному від кожного з батьків) і характеризується найбільшим поліморфізмом геному людини. Система генів (SERPIN 1), яка контролює генетичні варіанти ААТ, названа Fogerhold у 1968 р. PI-системою. Остання знаходиться на довгому плечі 14 хромосоми (14q, 32.1). Ідентифіковано понад 100 його варіантів. З усієї сукупності генетичних варіантів ААТ лише приблизно 30 із них викликають патологічні прояви. Нормальні алелі, які є у 90% випадків серед здорової популяції людей, називають PIMM (medium mobility), для яких характерним є нормальний рівень у плазмі ААТ >20 мкмоль/л [10,15,28,36].

Дефіцитні алелі зумовлюють зниження концентрації ААТ у сироватці крові (<20 мкмоль/л). Останні переважно є PIS (експресують майже 50–95% дефіциту ААТ)

і PIZ (експресують 10–20% дефіциту ААТ). У гомозигот PIZZ має місце суттєве зниження вмісту ААТ (5–6 мкмоль/л), а його повна відсутність пов'язана з нульовим алелем (PI). За таких варіантів найвищий ризик розвитку емфізему легень. Z-ААТ нейтралізує нейтрофільну еластазу повільніше, ніж М-ААТ; S-варіант: у гомозиготному стані вміст у плазмі крові становить майже 60% від нормальних величин [7,27,28].

У гетерозигот (PIMS, PIMZ) активність ААТ є менше зниженою. PIS і PIZ алелі зустрічаються переважно в людей європейської популяції. Кожний десятий житель Європи є гетерозиготним за PIZ або PIS-алелем. Існує думка, що однією з переваг поширених дефіцитних алелей гена PI є підвищена частота багатоплідних вагітностей, висока фертильна здатність матерів — гетерозиготних носіїв [12,13,27,36].

Нульовими (Null-тип) називають алелі, продукти яких не визначаються в сироватці крові. При цьому концентрація ААТ у сироватці крові є значно зниженою в гетерозигот або рівна нулю — у гомозигот і асоціюється з розвитком емфізему легень і тяжким перебігом хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) за відсутності в плазмі крові ААТ або наявності тільки його слідів [5,7,27,35,37].

Одним з алелей зі зміненими властивостями є Pittsburgh — інгібітор протромбіну антитромбіну III: схильність до кровотеч за відсутності ураження [28,36,38].

Синтезується ААТ переважно в гепатоцитах і виділяється в плазму, забезпечуючи 90% усієї антипротеазної її активності. Значно менша продукція ААТ у мононуклеарних фагоцитах, епітеліальних клітинах легень і кишечнику. Отже, найвища концентрація ААТ відмічається в сироватці крові (нормальна концентрація становить 20–50 мкмоль/л). Період піврозпаду останнього дорівнює 4–5 діб. Сироватковий ААТ складає 40% загального вмісту в організмі, решта (60%) — у позаклітинному просторі. У невеликій кількості (10%) ААТ знаходиться в бронхоальвеолярному секреті на поверхні альвеолярних макрофагів (АМ), нейтрофілів і синтезується легневим епітелієм, а також у мононуклеарних фагоцитах, клітинах кишкового епітелію, паренхімі нирок [1,14,23,35–37].

Біологічна роль α 1-антитисину в організмі людини

ААТ містить амінокислоту серин і всі білки, які містять серин, відносять до сімейства серпінів (serpin — скорочення від *Serine Protease Inhibitor*) і входить до складу α 1-глобулінової фракції білків сироватки крові. ААТ є основним інгібітором серинових протеаз, має найбільше значення (75% усіх інгібіторів протеаз) і виконує функцію інгібітора протеолітичних ферментів ендogenous і екзогенного походження. В здоровому організмі існує рівновага в системі «протеоліз-антипротеоліз», завдяки якій (підвищена секреція протеаз при бактеріальній інфекції і запаленні) нейтралізується ААТ. При дефіциті ААТ цього немає або є недостатнім, у зв'язку з чим зберігається висока протеазна активність. За нормального вмісту ААТ у сироватці крові відмічається надлишок нейтрофільної еластази, яка продукується активованими нейтрофілами у вогнищі запалення, може бути інактивована адекватним збільшенням продукції ААТ. Усяке нейтрофільне запалення супроводжується збільшенням локального, а в разі вираженого запального процесу — системного рівня нейтрофільної еластази. При дефіциті ААТ ця рівновага порушується в бік збільшення кількості нейтрофільної еластази. При цьому надлишок еластази призводить до непоправної деструкції еластичних волокон, розвитку емфіземи легень і симптомів бронхіальної обструкції. Окрім цього, нейтрофільна еластаза стимулює пнев-

мофіброз, так як її вміст в альвеолах у прямій взаємозалежності з трансформуючими факторами росту α і β . Останні стимулюють фіброз. Розвитку фіброзу сприяє підвищена чутливість ендотелію до впливу нейтрофільної еластази, що зумовлює редукцію мікроциркуляторного русла [1,4,10,15].

До деградації альвеол при емфіземі, крім нейтрофільної еластази, призводять і інші групи протеаз. Передусім це матриксні металопротеїнази (ММР), здатні розщеплювати майже усі складові екстрацелюлярного матриксу. Дія ММР нейтралізується їх тканинними інгібіторами (ТІМР). В основі однієї з гіпотез патогенезу ХОЗЛ є дисбаланс між ММР і ТІМР [3,4,13,17,37].

Отже, розвиток інфекційно-запальних процесів у легенях характеризується збільшенням великої кількості протеаз, які є визначальними в руйнуванні складових еластичного каркасу, перебігу і прогнозу захворювання. Найважливішими інгібіторами протеаз у дихальних шляхах є інгібітор секреторної лейкоцитарної пептидази (SLPI), інгібітор протеїнази 3 (PI3), які продукуються місцево альвеоцитами II типу, епітелієм трахеї і бронхів, клітинами Клара, АМ, моноцитами і нейтрофілами. Таким чином, SLPI, PI3 і ААТ забезпечують основний антипротеазний захист трахеобронхіального дерева. Індукція продукції інгібіторів протеаз, цитокінів сімейства IL-1, кальцій-зв'язуючих білків є початком розвитку запального процесу. Інгібітори протеаз SLPI і PI3 нейтралізують найбільшою мірою нейтрофільну еластазу, а також катепсин G, трипсин нейтрофілів, хімазу, триптазу опасистих клітин, трипсин і хімотрипсин панкреатичних клітин [1,13,24].

Нейтрофільна еластаза і нейтрофільна пептидазна протеїназа 3 (NPM) є основними сериновими протеазами дихальних шляхів, продукція яких різко зростає при захворюваннях органів дихання. При цьому основною мішенню для них є білки екстрацелюлярного матриксу (зокрема колаген, еластин), окремі білки (імунoglobуліни, компоненти комплементу, системи згортання крові, ін.), ендотелій капілярів. У результаті порушується структура паренхіми легень, розвивається емфізема, спостерігається редукція мікроциркуляторного русла легень [5,16,27,29,30]. Окрім цього, сериновим протеазам (нейтрофільній еластазі і NPM) притаманні інші властивості: зумовлюють зниження мукоциліарного кліренсу бронхіального дерева; ремоделювання дихальних шляхів (розви-

ток фіброзу); участь у репарації епітелію слизової оболонки.

SLPI, P13 беруть участь у регуляції місцевого і системного запалення:

- характерною є прозапальна дія (стимулюють хемотаксис прозапальних клітин, інгібують апоптоз нейтрофілів, стимулюють продукцію прозапальних цитокінів);

- нейтралізація α_1 -дефенсинів, нейтрофілів, лейкотрієну B₄, IL-8, які є сильними хемоатрактантами нейтрофілів у вогнищі запалення;

- протизапальний ефект інгібіторів серинових протеаз SLPI і P13 найбільшою мірою зумовлений інгібіцією нейтрофільної еластази і NPM, а також стимуляцією продукції протизапальних цитокінів, пригніченням продукції прозапальних цитокінів, звільнення гістаміну опасистими клітинами;

- тому найбільше серед інгібіторів протеаз функція ААТ полягає в регуляції реакції запалення в організмі людини;

- P13 сприяє формуванню Th1-імунної відповіді;

- ААТ є неспецифічним білком сироватки крові гострої фази запалення, і рівень його при запаленні зростає, а також йому притаманні антиоксидантні властивості.

Важливими характеристиками SLPI, P13, ААТ є антибактеріальні властивості:

- стимулюють продукцію антимікробного пептиду β -дефенсину;

- бактерицидний ефект щодо грампозитивних (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*), грамнегативних бактерій (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Branchamella catarrhalis*);

- інактивація *M. tuberculosis* (SLPI);

- уповільнюють реплікацію вірусів, бактерій, у тому числі вірусу імунодефіциту;

- SLPI забезпечує значною мірою природну антифунгальну активність слизових оболонок (фунгіцидний ефект проти *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans*) [1,20,24,34].

У країнах Європи гомозиготи із дефіциту ААТ зустрічаються з частотою від 1 на 670 до 1 на 15 097 серед живих новонароджених, гетерозиготи в цій популяції становлять майже 5% випадків. За даними ВООЗ, частота дефіциту ААТ в європейській популяції дорівнює 1:2000–1:7000. Серед населення скандинавських країн найвища поширеність мутацій P13 і PIS, у країнах Америки — 1–3 на 5000 населення [7,14,20,34,37].

Клініка. Спадковий дефіцит ААТ маніфестує чотирма основними клінічними синдромами:

- ураженням дихальної системи, насамперед емфіземою легень, ХОЗЛ з емфіземою легень, бронхіальною астмою, рідше бронхоектазами;

- ураженням печінки з формуванням цирозу;

- васкулітом, асоційованим з наявністю антинейтрофільних цитоплазматичних антитіл до протеїнази-3 (С-ANCA);

- ураженням шкіри — некротичним панікулітом [20,27,34].

Ураження дихальної системи

Патогенетичні механізми розвитку ураження дихальної системи

Уперше дефіцит α_1 -глобулінової фракції в пацієнта з емфіземою легень описали у 1963 р. С.В. Laurelli і S. Erikson, які обґрунтували, що в основі деяких обструктивних захворювань легень (зокрема емфіземи легень у молодих людей) є спадковий дефіцит ААТ, який успадковується за автосомно-рецесивним типом (синдром Лаурелла—Еріксона). Вік, в якому починає розвиватись емфізема легень, і швидкість її прогресування залежить від типу мутації гена ААТ.

Класична клінічна картина хронічної емфіземи легень характерна для гомозиготних носіїв PIZZ (70–80%). У гетерозигот ризик появи хронічної емфіземи значно нижчий. Дані про респіраторні симптоми і стан функції зовнішнього дихання в гетерозигот з PIMZ- і PIMS-варіантами є доволі суперечливими [12].

Розвиток панлобулярної емфіземи при дефіциті ААТ пов'язаний з недостатньою інактивацією власних еластаз організму, зокрема лейкоцитарних. Збільшенню продукції протеаз сприяють вплив інфекційних агентів, токсинів, які створюють короткочасний «вибух» протеолітичної активності до моменту пригнічення його інгібіторами (антипротеазами). У результаті руйнується еластичний каркас легеневої тканини, паралельно збільшується тривалість впливу на легеневу тканину. Ризик появи емфіземи зростає при зниженні рівня ААТ у сироватці крові <10 г/л. Підвищена протеолітична активність бронхоальвеолярного секрету не нейтралізується протеазними інгібіторами через дефіцит останніх, що призводить до деструкції еластичних волокон легень, надалі — розвитку пневмофіброзу. При дефіциті ААТ емфізема легень може виникати первинно або на тлі хронічного бронхіту чи іншої форми хронічних захворювань легень [16,37].

Клініка спадкового дефіциту ААТ є найбільше вивченою в дорослих. Симптоми ураження

легень з'являються у віці 20–40 років. На термін появи перших симптомів і подальший перебіг захворювання істотний вплив чинять обтяжений сімейний анамнез із захворювань органів дихання, гіперактивність бронхів, а також навколишнє середовище: повторні респіраторні інфекції, куріння, ступінь забруднення атмосферного повітря різними поллютантами [23,24,35].

У дітей з дефіцитом ААТ клініка емфіземи легень спостерігається рідко. Клінічна маніфестація захворювання звичайно виявляється рецидивним бронхітом, пневмонією, бронхіальною астмою, бронхоектазами, поєднанням патології легень із патологією печінки. При дефіциті ААТ повторні респіраторні захворювання частіше супроводжуються гнійним ендобронхітом, гнійними легеневиими ускладненнями, швидше розвивається хронізація запального процесу за рахунок формування бульозної емфіземи, розвитку пневмофіброзу з подальшою гіпертензією в малому колі кровообігу (МКК), ремоделюванням бронхів і утворенням бронхоектазів [11,28,30].

У більшості хворих із фенотипом ZZ спостерігається хронічна бронхіальна обструкція зі скаргами хворих на напади задухи (76%), постійну задишку (80–90%), оральні хрипи (65–75%), постійний вологий продуктивний кашель, зумовлений бронхоектазами (40%). У частини хворих характерними є прояви атопії і підвищений вміст у сироватці крові загального і специфічного IgE, симптоми бронхіальної астми (35%). Рідше є клініка гіперчутливого пневмоніту з різними варіантами перебігу. Бронхіальна астма при спадковому дефіциті ААТ зазвичай має тяжкий перебіг, мало або неконтрольована препаратами базової терапії. Крім того, для бронхіальної астми характерним є торпідний перебіг гнійного ендобронхіту. Для усіх нозологічних форм притаманним є швидке прогресування гіповентиляції і гіпоперфузії, передусім у нижніх відділах легень. У хворих із ХОЗЛ загострення є частими, перебігають тяжко і тривало [25,28,30,35,36].

В окремих випадках прогресуючий розвиток емфіземи легень має місце і без чітких епізодів респіраторних захворювань. Емфізема легень (як і емфізема легень при ХОЗЛ) є найчастішим фенотиповим проявом спадкової недостатності ААТ. Тяжкий дефіцит ААТ в основі розвитку емфіземи легень є тільки у 1–2% випадків. Доказана роль і інших генетичних факторів у розвитку захворювання. При емфіземі

легень, що супроводжується підвищеною деструкцією білків стромы, упродовж певного часу ці патологічні зміни набувають системного характеру. Насамперед у ці процеси втягуються дихальні шляхи, де відбувається ушкодження еластичного каркасу бронхів із порушенням їх функції. Клінічною маніфестацією таких змін є трахеобронхіальна дискінезія. У пацієнтів з емфіземою легень виявлено генетичні маркери дисплазії сполучної тканини (2–5%). На цей час емфізему легень розглядають не тільки як вияв дефіциту ААТ, але і як системний процес дисплазії сполучної тканини з переважним ураженням респіраторного відділу дихальних шляхів та інших органів [20,21].

При цьому найпершою скаргою є прогресуюча задишка, поступове зниження маси тіла пацієнтів, а кашель частіше відсутній або виражений незначно. Як правило, кашель сухий, рідше з виділенням в'язкого гнійного мокротиння. Під час огляду: пацієнти астеничної будови тіла, грудна клітка швидко деформується до бочкоподібної, задишка в спокої, ціаноз з'являється при цьому пізно. Часто пацієнти роблять видих при зімкнутих губах (підвищується внутрішньобронхіальний тиск, що перешкоджає колапсу бронхів). У зв'язку з редуцією судин МКК наростає гіпертензія в ньому, правошлуночкова недостатність [16,21,24,28].

Найбільш несприятливим варіантом перебігу є фенотип PISZ: постійний кашель, розвивається ХОЗЛ, бронхіальна астма, пневмонія, поєднання різних респіраторних захворювань, ознаки гіповентиляції і гіпоперфузії нижніх відділів легень.

Рентгенологічно: зростає прозорість легневих полів, збіднення легеневого малюнка, опущення куполів діафрагми. На комп'ютерній томографії (КТ) виявляють великі множинні булли, бронхоектази. Корені легень є майже незмінними. Серцева тінь крапельної форми. В описаному варіанті емфіземи легень гіпертензія в МКК розвивається пізно, повільно прогресує. При хронічних гнійних процесах у легнях легенева гіпертензія в умовах глибокого дефіциту ААТ прогресує значно швидше. Метод КТ легень є вирішальним як для діагностики емфіземи легень (переважно в базальних відділах легень і її панацінарний характер на ранніх стадіях захворювання), так і контролю за її прогресуванням, діагностики бронхоектазів, булл. Останні частіше виявляються у верхніх долях [24,28,31,32].

Основним методом оцінки тяжкості захворювань органів дихання, які розвинулися на тлі спадкового дефіциту ААТ, є спірометрія (СПМ). Формування емфіземи легень призводить до зниження еластичної тяги легень і динамічного колапсу неушкоджених дихальних шляхів, які разом зумовлюють розвиток неповної зворотної бронхіальної обструкції [29,31,35,36].

У пацієнтів з емфіземою легень виявляють складні порушення в системі зовнішнього дихання, насамперед діагностують синдром «в'ялої легені»: одразу зростає залишковий об'єм легень при паралельному збільшенні загальної ємності легень і зниженні форсованої життєвої ємності легень. Надалі знижується дихальний об'єм, а резервний об'єм видиху майже не визначається. Об'єм закриття різко зростає, знижується об'єм форсованого видиху за 1 секунду (ОФВи₁). Різко знижуються показники пікової швидкості, максимальної об'ємної швидкості на рівні 25%, 50% і 75% форсованої життєвої ємності легень (це вказує на клапанний механізм бронхіальної обструкції). Зростає Raw, знижується DLCO.

Прогностично найбільш об'єктивним показником функції зовнішнього дихання є ОФВи₁, який вказує на швидкість прогресування функціональної недостатності легень. У середньому щорічне зниження ОФВи₁ становить 55–100 мл/рік. Паралельно зниженню ОФВи₁ скорочується термін життя пацієнтів: при ОФВи₁ <25% від належних величин медіана виживання дорівнює 6,3 року, ОФВи₁ 25–50% — 10,5 років і ОФВи₁ >50% — 14 років [21,29,30,35].

За звичайного перебігу захворювання впродовж перших двох декад життя функція легень переважно залишається нормальною. Емфізема легень призводить до смерті, зазвичай на 3–4-й декаді життя пацієнтів. Імовірність життя пацієнтів до 50 років є у половини, до 60 років — тільки у 15% випадків серед хворих на синдром Лаурелла—Еріксона. Ризик розвитку останнього є вищим за наявності нульових і дефіцитних алелей, які у гомої в гетерозиготному стані. Фактори ризику: чоловіча стать, вік від 50 років, куріння, тривалий контакт із димом, пилом [20,23,35].

Одним із варіантів спадкового дефіциту ААТ є спонтанний пневмоторакс (СП). Останній зустрічається також при синдромі Марфана, прогерії, синдромі Елерса—Данлоса. Безпосередньою причиною СП є розрив витончених

стінок субплеврально розташованих булл. Клінічні прояви залежать від ступеня колапсу легені. При повторних епізодах СП м.б. обмеженим завдяки плевральним зрошенням. *Діагностика*: рентгенографія органів грудної клітки. *Лікування*: дренажування плевральної порожнини з подальшою активною аспірацією повітря. При частих епізодах СП показане хірургічне лікування з видаленням булл [19,28,34,35].

Родинні випадки СП також є частиною клінічної маніфестації синдрому Birt—Hogg—Dube, який, окрім СП, поєднує доброякісне ураження волосяних фолікулів і підвищений ризик новоутворень нирок і товстої кишки [14,19,35].

У пацієнтів при дефіциті ААТ відмічається висока частота бронхоектазів (43–45%). Недостатність ААТ спричиняє розвиток злоякісних новоутворень у легенях частіше, ніж серед здорової популяції населення [11,20,35].

Причиною смерті більшості хворих з ураженням дихальної системи при спадковому дефіциті ААТ є: хронічна емфізема, ХОЗЛ, в окремих випадках хворі помирають від пневмотораксу, легенево-серцевої недостатності, емболії гілок легеневої артерії. При автопсії нерідко виявляють субплевральну емфізему, яка прижиттєво немає клінічних проявів, хоча можливі спонтанні пневмоторакси [2,15,18,28,34,35].

Позалегеневі прояви спадкового дефіциту α 1-антитрипсину

Ураження печінки і біліарного тракту найчастіше (18–20%) спостерігається в дітей з генотипом PIZZ, 10% — PISZ, майже 6% — PISS-генотипом. Основною причиною ураження печінки в дітей з недостатністю ААТ є утворення в цитоплазмі включень внаслідок утворення і агрегації аномального ААТ (PIZ-білок), нерозчинного в ендоплазматичному ретикулімі і гепатоцитах. Майже 85% синтезованого Z-білка нездатні покинути гепатоцит. Останнє зумовлює нагромадження його в гепатоцитах, розвиток фіброзу печінки із запальною реакцією в ділянці v.portae, внутрішньопечінкового холестазу, гігантоклітинну трансформацію і проліферацію протоків, закупорку їх жовчю і біліарну атрезію. Ураження печінки може бути діагностовано як у немовлят, так і в дітей та дорослих.

Фактори ризику ураження печінки при спадковому дефіциті ААТ: затяжна гіпербілірубінемія новонароджених, автоімунні процеси, інфікування вірусом гепатиту В, штучне виго-

довування. У грудному молоці є високий рівень ААТ, який частково компенсує його дефіцит. Майже в 10% випадків пацієнти з клінічними симптомами ураження печінки на першому році життя помирають до восьмирічного віку. Недостатність ААТ з атрезією жовчовивідних шляхів є основним показанням до трансплантації печінки [7,20,28,29].

У клінічній картині недостатності ААТ, яка характеризується ураженням печінки, виділяють тяжку неонатальну і хронічну форму ураження печінки.

Тяжка неонатальна форма маніфестує в перші дні життя (перші місяці) синдромом неонатального гепатиту (іктеричністю шкіри, склер, гепатолієнальним синдромом, гіпербілірубінемією), білково-енергетичною недостатністю, затримкою психомоторного розвитку. При обстеженні діагностують картину внутрішньопечінкового холестазу, атрезію жовчовивідних шляхів. Прогресування захворювання призводить до розвитку цирозу печінки, інфекційних ускладнень, сепсису.

Хронічна форма захворювання перебігає більш сприятливо. Більшість новонароджених (до 70%) PIZ-гомозигот мають субклінічні зміни з боку біохімічних показників функції печінки. Прогноз у цій групі пацієнтів є сприятливим: у більшості з них до 18 років нормалізуються показники функції печінки і тільки у 10% випадків із них зберігаються зміни. У частини пацієнтів основним клінічним симптомом є гепатомегалія. Захворювання повільно прогресує і призводить до хронічної печінкової недостатності і за несприятливих умов (інтоксикації, гепатиту В, С, ін.) розвивається цироз печінки. Ризик розвитку цирозу печінки зростає з віком: до 20 років – 30%, у старших – 30–50%. Можливий доброякісний перебіг ураження печінки, за якого єдиним симптомом є гепатомегалія. В біохімічному аналізі крові констатують гіпербілірубінемію, незначно підвищений вміст АСТ, АЛТ. У дітей гетерозигот PIMZ доволі рідко до 5-місячного віку спостерігається підвищення вмісту трансаміназ і ознаки дисфункції печінки, які зникають до дворічного віку. У цей час доказаною є підвищена схильність пацієнтів із дефіцитом ААТ до інфікування вірусом гепатиту С. Від криптогенного цирозу печінки або гепатоцелюлярної карциноми помирає третина хворих на спадковий дефіцит ААТ [20,28,35,36,38].

Геморагічний синдром. P1 (Pittsburg) екзон, що відноситься до групи алелей з особливими

властивостями: згадана мутація в гені P1 змінює його властивості так, що продукт гена набуває властивостей антитромбіну. Це призводить до маніфестації геморагічного синдрому. ААТ і антитромбін III мають спільну структуру, обидва є інгібіторами протеолітичних ферментів. Однак концентрація ААТ змінюється під впливом ендогенних факторів (інфекція, травма), а концентрація антитромбіну залишається стабільною. У відповідь на травму підвищується синтез продукту P1 (Pittsburg), якому притаманні антитромбінові властивості. При цьому настає геморагічний синдром, поглиблюються симптоми геморагічного шоку, зростає ризик смерті при нетяжкій травмі. P1 (Pittsburg) зберігає свої антиеластазні властивості, тому в пацієнтів немає підвищеного ризику емфіземи легень [20,35,36].

Ураження судин

Некротичний панікуліт є доволі рідкісним проявом спадкового дефіциту ААТ (1% на 1000 пацієнтів) при фенотипах ZZ, MZ, SS, MS. Панікуліт характеризується запальними і некротичними змінами на шкірі. При цьому характерними є болючість, гіперемія, гіпертермія шкіри і формування вузликів у ділянці стегон і сідниць із наступним виразкуванням і дренажем стерильної прозорої жовтої маслянистої рідини без запаху [20,24,35].

Тяжкий перебіг геморагічного васкуліту з антинейтрофільними цитоплазматичними антитілами до протеїназ (С-ANCA) у сироватці крові.

Дефіцит ААТ може поєднуватись із гранульоматозом Вегенера, мікроскопічним поліангіїтом, розшаруванням аневризми судин головного мозку, ревматоїдним артритом. Діагностика є можливою при молекулярно-генетичному дослідженні.

Асоціація спадкового дефіциту ААТ з іншими захворюваннями: доведена недостатність ААТ при ідіопатичному ювенільному артриті (ІЮА), виразковому коліті, фіброміалгіях, панкреатиті, передньому увеїті, нефротичному синдромі гломерулонефриту, системній склеродермії і меншою мірою – при системному червоному вовчаку, анкілозуючому спондилоартриті, контактному дерматиті. З дефіцитом ААТ пов'язаний розвиток неопластичних захворювань (лімфоми, раку жовчного міхура, раку сечового міхура) і швидке їх прогресування, що зумовлено надлишком протеаз, і ушкодження останніми тканин [20,35,36].

Діагностика

Насамперед необхідно виділити групи ризику щодо спадкового дефіциту ААТ (особи, які

підлягають визначенню вмісту ААТ у сироватці крові):

- задишка і кашель, які спостерігаються в кількох поколіннях;
- пацієнти з хронічними захворюваннями легень;
- хворі на БА за відсутності ефекту від базової терапії;
- емфізема легень (особливо до 20 років) за відсутності клініки ураження дихальної системи;
- родичі пацієнтів із дефіцитом ААТ;
- доказана недостатність ААТ у членів родини пацієнта;
- сімейний анамнез емфіземи легень, бронхоектатичної хвороби;
- захворювання печінки, особливо в дітей раннього віку неясного генезу;
- знижений вміст α 1-глобулінової фракції протеїнограми;
- переважне збільшення прозорості легеневої тканини в медіальних зонах легень при рентгенологічному обстеженні;
- васкуліт, асоційований з антитілами до цитоплазми нейтрофілів;
- некротичний панікуліт;
- хворі на ідіопатичний ювенільний артрит (ІЮА) [20,35].

Кандидати для визначення фенотипу: особи зі зниженим вмістом ААТ у сироватці крові нижче нормальних величин; кровні родичі осіб із дефіцитом ААТ; подружні пари, які мають 1 або 2 алелі Z (до народження дитини). Генотип визначається за невідповідності низького вмісту ААТ теоретично нормальному фенотипу.

Враховуючи тяжкий перебіг усіх клінічних форм цієї патології, важливе значення мають скринінгові програми. Скринінг на α -1-анти-трипсинову недостатність проводять у трьох варіантах:

- обстеження дорослих загальної популяції;
- обстеження людей з шансами мати патологічні алелі гена ААТ;
- у новонароджених проводять перелометричним методом із використанням зразків сухої плями крові на фільтрувальному папері, і він є альтернативою визначення сироваткового ААТ.

Нормальний вміст ААТ у сироватці крові становить 2,0–4,0 г/л або 20–50 мкМоль/л, 150–350 мг/дл і прийнятий за 100%. Нормальні величини ААТ дорівнюють від 80% до 100%,

при гетерозиготній недостатності — від 15% до 80%, а дефіцитний — <15% нормальних величин. У разі зниженого рівня ААТ показана молекулярно-генетична діагностика.

Інструментальні дослідження:

- рентгенографія органів грудної клітки, у тому числі комп'ютерна томографія (КТ). Остання є вирішальною як для діагностики, так і для контролю за прогресуванням емфіземи легень і є інформативнішою за СПМ;
- моніторинг функції системи зовнішнього дихання СПМ, щоденна пікфлоуметрія, визначення дифузійної здатності легень;
- електрокардіографія, ультразвукове дослідження серця і магістральних судин із визначенням тиску в легеневій артерії (передусім контроль за розвитком легеневої гіпертензії і правошлуночкової недостатності);
- моніторинг газового складу крові;
- за показаннями — бронхоскопія [20,25,31,32,35].

Лабораторні дослідження

- Функція печінки, коагулограма, протеїнограма, імунограма — гуморальна ланка (IgA, M, G, E), клітинна ланка (СД3, СД4, СД8, СД16, СД19); вміст ААТ у сироватці крові.

На думку експертів ВООЗ, саме по собі зниження вмісту ААТ є недостатнім для діагностики. Особи зі зниженим рівнем ААТ підлягають фенотипуванню. Усі численні сім'ї зі зниженим рівнем ААТ (або з виявленим патологічним геном P1) також підлягають обстеженню.

- Виключення муковісцидозу: пілокарпіновий тест, молекулярна діагностика для виключення мутації гена муковісцидозного трансмембранного регулятора.

- ПЛР для виключення інфікування вірусами гепатиту В і С [20,28,35].

Лікування пацієнтів із недостатністю α -антитрипсину

Лікування спадкової недостатності ААТ є комплексним і поєднує: відмову від куріння; адекватне харчування і фізичні навантаження; лікування фонових захворювань; профілактику і своєчасне лікування інфекцій дихальної системи, патогенетичну терапію.

Патогенетична терапія є замісна — аугментаційна (augmentation — приріст, збільшення) екзогенним α 1-антитрипсином для створення нормального балансу протеазних і антипротеазних компонентів у сироватці крові і в базальних відділах легень. У цей час замісну терапію проводять у чотирьох напрямках: внутрішньовенна замісна терапія препаратами з людської

плазми; замісна інгаляційна терапія; замісна терапія рекомбінантним ААТ; терапія синтетичними інгібіторами протеаз.

Критерії для замісної терапії

Замісна терапія показана тільки пацієнтам із функціонально підтвердженою емфіземою легень, зумовленою дефіцитним тяжким фенотипом PIZZ або іншими рідкісними фенотипами ААТ. Вона не впливає на інші прояви спадкового дефіциту ААТ. При гетерозиготних фенотипах PIMZ або PISZ замісна терапія не показана.

- Вік ≥ 18 років.
- Зниження вмісту ААТ у сироватці крові $< 35\%$ ($< 0,84$ г/л або < 11 ммоль/л) від нормальних величин.
- Фенотипи високого ризику захворювання (PIZZ, Null, Null Null) або рідкі дефектні гени.
- Відмова від куріння в останні 6 місяців.
- Емфізема легень із клінічними проявами, ОФВ₁ — $< 80\%$.
- За безсимптомного перебігу — прогресуюче зниження функції легень упродовж року (ОФВ₁).
- Виключення дефіциту IgA. Визначення Ig сироватки крові зумовлене тим, що при їх дефіциті, зокрема IgA, у крові м.б. циркулюючі антитіла до нього.
- Регулярне обстеження на ВІЛ.

Перед початком замісної терапії рекомендують вакцинацію проти гепатиту А і В.

До початку замісної терапії необхідно зробити такі дослідження: визначення вмісту імуноглобулінів у сироватці крові; проведення спірометрії, визначення дифузійної здатності легень; КТ легень; повний аналіз функції печінки.

Важливим ефектом замісної терапії є її протективний вплив проти респіраторної інфекції, що є дуже важливим, враховуючи високу поширеність бронхоектазів серед цих пацієнтів. Це пояснюється відновленням балансу між протеазами і антипротеазами та зменшенням запалення в дихальних шляхах.

Замісну терапію проводять очищеними препаратами, отриманими з донорської плазми: Prolastin, Prolastin-C (Іспанія), Aralast, Aralast NP (США), Zemaira (Іспанія), Elasia (США), Trupsone (Trypson Іспанія), Alfalastin (Франція), Respicam (Ізраїль) [9,16,20,28,33,35].

Замісна терапія також є ефективною при інгаляційному введенні ААТ завдяки тому, що є безпосереднє введення препарату в легені. Терапевтична концентрація препарату досягається у всіх

хворих. Неінвазивний шлях введення препаратів ААТ не потребує госпіталізації пацієнтів. Перевагою інгаляційної форми замісної терапії є низька доза діючої речовини, що дає змогу проводити лікування в більшості (у 3–4 рази) пацієнтів порівняно з дозою ААТ в ін'єкційній формі. Замісна терапія ААТ також показана при муковісцидозі, бронхоектатичній хворобі [6,20,28].

Синтезовано синтетичний інгібітор нейтрофільної еластази Midesteine.

Патогенетично обґрунтованим є використання інгібіторів протеаз як білкових препаратів з органів і тканин тварин (гразилол, контрикал, салол, гордокс, ін.), так і синтетичних — інгібіторів фібринолізу, плазміну, хемотрипсину і трипсину (ініпрол, амінокапронова кислота, параамінометилбензойна кислота).

Окрім цього, пацієнти отримують терапію залежно від клінічної маски і періоду захворювання (ремісія, загострення) спадкового дефіциту ААТ.

Враховуючи розбалансування системи протеолізу в пацієнтів із недостатністю ААТ, перспективним є застосування антиферментних білкових інгібіторів протеїназ плазми крові донорів, зокрема α_2 -макроглобуліну. Останньому, крім властивостей інгібітора майже всіх відомих протеїназ, притаманні інші біологічні ефекти: один із поліфункціональних білків — регуляторів функції клітин, клітинного метаболізму, транспортування цитокінів, регуляція процесів ендоцитозу, гемостазу, фібринолізу, кооперація різних клітин крові. Вагома роль належить α_2 -макроглобуліну в імунологічних реакціях, клітинному рості, метаболізмі сполучної тканини, модуляції активності різних цитокінів, регуляції синтезу оксиду азоту макрофагами. При SaO₂ $< 90\%$ показана тривала оксигенотерапія за загальноприйнятою методикою [33].

Методом вибору в лікуванні дітей, хворих на ювенільний цироз печінки, є трансплантація печінки. Враховуючи молодий вік пацієнтів з емфіземою легень, в основі якої є спадкова недостатність ААТ, методом вибору є одностороння або білатеральна трансплантація легень, серце-легені [19,20,28,36,38].

Отже, викладені матеріали, дають змогу практичним лікарям удосконалити знання про генетичні аспекти доволі складної спадкової патології як дефіцит альфа 1-антитрипсину, особливості порушень метаболізму, клінічні варіанти перебігу, діагностику, сучасні принципи лікування.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Abaturov AE. (2011). Rol mestnykh ingibitorov proteaz v nespetsificheskoy zashchite respiratornogo trakta. *Child's Health*. 4: 117–124. [Абатуров АЕ. (2011). Роль местных ингибиторов протеаз в неспецифической защите респираторного тракта. *Здоровье ребенка*. 4: 117–124].
2. Alam S, Li Z, Atkinson C et al. (2014). Alpha 1-antitrypsin confers a proinflammatory phenotype that contributes to chronic obstructive pulmonary disease. *Am.J.Respir.Crit.Care Med*. 189, 8: 909–931.
3. Atkinson JJ, Lutey BA, Suzuki Y et al. (2011). The role of matrix metalloproteinase-9 in cigarette smoke — induced emphysema. *Am.J.Respir.Crit.Care.Med*. 83: 876–884.
4. Averyanov AV, Polivanova AE. (2006). Neytrofilnaya elastaza i bolezni organov dykhaniya. *Pulmonologiya*. 5: 74–77. [Аверьянов АВ, Поливанова АЭ. (2006). Нейтрофильная эластаза и болезни органов дыхания. *Пульмонология*. 5: 74–77].
5. Balbi B, Ferrarotti I, Miravittles M. (2015). Efficacy of augmentation therapy for emphysema associated with α 1-antitrypsin deficiency: enough is enough. *European Respiratory Journal*. 47 (1): 35–38. doi: 10.1183/13993003.01145-2015.
6. Barrecheguren M, Miravittles M. (2019). Treatment with inhaled α 1-antitrypsin: a square peg in a round hole? *European Respiratory Journal*. 54 (5): 180–1894. doi: 10.1183/13993003.01894-2019.
7. Blanko J. (2018). A well-designed/conducted study on alpha-1 antitrypsin epidemiology not quoted. *European Respiratory Journal*. 51; 3. doi: 10.1183/13993003.02662-2017.
8. Bowick S, Bowick M. (2019). Living with Alpha-1-antitrypsin Deficiency. Columbia Southern University. 96p. doi: 10.1183/13993003.01894-2019.
9. Campos MA, Kupperts F, Stocks JM et al. (2013). Safety and pharmacokinetics of 120 mg/kg versus 60 mg/kg weekly intravenous infusions of alpha-1 proteinase inhibitor in alpha-1-antitrypsin deficiency: a multicenter, randomized, double-blind, crossover study SPARK. *COPD*. 10 (6): 687–695.
10. Chuchalin AG. (2014). Sindrom defitsita alfa-1-antitripsina. *Entsiklopediya redkikh zabolevaniy*. Moscow: Littera: 672. [Чучалин АГ. (2014). Синдром дефицита альфа-1-антитрипсина. *Энциклопедия редких заболеваний*. Москва.: Литтера: 672].
11. Cuvelier A, Muir JF, Hellot MF et al. (2000). Distribution of alpha-1-antitrypsin alleles in patients with bronchiectasis. *Chest*. 117: 415–419.
12. Dawwas MF, Davies SE, Griffiths WJ et al. (2013). Prevalence and risk factors for liver involvement in individuals with PiZZ-related lung disease. *Am.J.Respir.Crit.Care. Med*. 187 (5): 502–508.
13. Didkovsky NA, Zharova MS, Kablashova NA, Malashenkova IK. (2011). A case of multiple genetic lesions in different systems of the lung defense. *Pulmonologiya*. 1: 111–114. [Дидковский НА, Жарова МА, Каблашова НА, Малашенкова ИП. (2011). Случай множественных генетических нарушений в различных системах защиты легких. *Пульмонология*. 1: 111–114]. URL: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2011-0-1-111-114>.
14. Ferrarotti J, Ghun GA, Zorzetto M et al. (2012). Serum levels and genotype distribution of alpha-1-antitrypsin in the general population. *Thorax*. 67 (8): 669–674.
15. Greene CM, Hassan, Molloy TK et al. (2011). The role of proteases, endoplasmic reticulum stress and SERP1 NA1 heterozygosity in lung disease and α 1-antitrypsin deficiency. *Exp.Rev.Respir.Med*. 5 (3): 395–411.
16. Ivchik TV. (2011). About the genetics of pulmonary emphysema. *Pulmonologiya*. 4: 97–108. [Ивчик ТВ. (2011). О генетике эмфиземы легких. *Пульмонология*. 4: 97–108]. URL: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2011-0-4-97-108>.
17. Korytina GF, Akhmadishina LZ, Yanbaeva DG et al. (2008). Association of polymorphic variants of matrix metalloproteinase and antiprotease genes with development and severity of chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya*. 1: 33–38. [Корытина ТФ, Ахмадишина ЛЗ, Ямбаева ДГ и др. (2008). Ассоциация полимерных вариантов генов ферментов матриксных металлопротеаз и антипротеаз с развитием и тяжестью хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 1: 33–38]. URL: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2008-0-1-33-38>.
18. Lin YC, Chiu WK, Chang H et al. (2008). Spontaneous pneumothorax in flight as first manifestation of alpha-1-antitrypsin deficiency. *Aviat.Space.Enviro.Med*. 79: 704–706.
19. Migliazza L, Lopez SM, Murcia J et al. (2000). Long-term survival expectancy after liver transplantation in children. *J Redial Surg*. 35: 7–8.
20. Miraviteles M, Dirksen A, Ferrarotti I et al. (2017). European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in α 1-antitrypsin deficiency. *European Respiratory Journal*. 50 (5): 1700610. doi: 10.1183/13993003.00610-2017.
21. Nechayev VI. (2001). Emfizema legkikh: sistemnyye proyavleniya bolezni. *Pulmonologiya*. 9: 54–58. [Нечаев ВИ. (2001). Эмфизема легких: системные проявления болезни. *Пульмонология*. 9: 54–58].
22. Omesova OYu, Grabovskaya OV, Teplyuk NP et al. (2014). Pannikulit, obuslovlennyy defitsitom α 1-antitripsina. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 3: 32–35. [Омесова ОЮ, Грабовская ОВ, Теплюк НП и др. (2014). Панникулит, обусловленный дефицитом α 1-антитрипсина. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 3: 32–35].
23. Ortega V, Pecchiari M. (2017). Understanding at-risk subgroups for lung function impairment in life-long nonsmokers with α 1-antitrypsin deficiency. *European Respiratory Journal*. 49 (3): 17–114. doi: 10.1183/13993003.01986-2018.
24. Ovcharenko SI, Son EA. (2011). Effects of alfa-1-antitrypsin deficiency on lung disease. *Pulmonologiya*. 5: 79–86. [Овчаренко СИ, Сон ЕА. (2011). Влияние недостаточности α 1-антитрипсина на поражение легких. *Пульмонология*. 5: 79–86]. URL: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2011-0-5-79-86>.
25. Palamarchuk GF, Akopov AP, Arsenyev AM et al. (2019). Bronkhoskopiya v diagnostike i lecheniyi zabolevaniy organov dykhaniya. SPb: Foliant: 328. [Паламарчук ГФ, Акопов АП, Арсеньев АМ и др. (2019). Бронхоскопия диагностики и лечения заболеваний органов дыхания. СПб.: Фолиант. 328].
26. Pini L, Tiberio L, Venkatesan N et al. (2014). The role of bronchial epithelial cells in the pathogenesis of COPD in Z-alpha-1 antitrypsin deficiency. *Respir.Res*. 15 (1): 112.
27. Puzyrev VP, Savjuk VYa. (2003). Molekulyarnyye osnovy i klinicheskiye aspekty nedostatochnosti α 1-antitripsina. *Pulmonologiya*. 1: 105–114. [Пузырев ВП, Савюк ВЯ. (2003). Молекулярные основы и клинические аспекты недостаточности α 1-антитрипсина. *Пульмонология*. 1: 105–114].
28. Rozinova NN, Mizernitskiy YuL. (2015). Orfannyye zabolevaniya legkikh u detey. Moscow: ID MEDPRAKTIKA-M: 240. [Розина НН, Мизерницкий ЮЛ. (2015). Орфанные заболевания легких у детей. Москва.: ИД МЕДПРАКТИКА-М: 240].
29. Solov'eva OG. (2015). α 1-Antitrypsin deficiency in a pulmonologist' practice. *Pulmonologiya*. 25 (4): 505–508. [Соловьева ОГ. (2015). Дефицит α 1-антитрипсина в практике пульмонолога. *Пульмонология*. 25 (4):

- 505–508]. URL: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2015-25-4-505-508>.
30. Spichak TV. (2005). Defitsit a1-AT pri boleznyakh legkikh u detey. Russian Pediatric Journal. 4: 30–33. [Спичак ТВ. (2005). Дефицит α 1-АТ при болезнях легких у детей. Российский педиатрический журнал. 4: 30–33].
 31. Struchkov PV, Drozdov DV, Lukina OF. (2019). Spirografiya: rukovodstvo. Moscow: GEOTAR-Media: 112. [Стручков ПВ, Дроздов ДВ, Лукина ОФ. (2019). Спирография: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа: 112].
 32. Troyan VN. (2018). Klinicheskaya interpretatsiya rentgenografiyi: Spravochnik. Darbi M, ed. Moscow: GEOTAR-Media: 216. [Троян ВН. (2018). Клиническая интерпретация рентгенографии легких: Справочник. Под ред. Дарби М; Москва: ГЭОТАР-Медиа: 216].
 33. Tymchenko AS. (2009). Perspektivnyst vykorystannia natyvnykh inhibitoriv proteinaz z plazmy krovi, yak protyzapalnykh ta antyfermentnykh preparativ. Journal of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine. 15 (3): 604–608. [Тимченко АС. (2009). Перспективність використання нативних інгібіторів протеїназ з плазми крові, як протизапальних та антиферментних препаратів. Журнал АМН України. 15 (3): 604–608].
 34. Vershinina MV, Nechaeva GI, Grinberg LM, Govorova SE. (2012). Spontaneous pneumothorax and connective tissue dysplasia: molecular and genetic analysis. Pulmonologiya. 2: 34–39. [Вершинина МВ, Нечаева ГИ, Гринберг ЛМ, Говорова СЕ. (2012). Спонтанный пневмоторакс и дисплазия соединительной ткани: молекулярно-генетические исследования. Пульмонология. 2: 34–39]. URL: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2012-0-2-34-39>.
 35. Vidal R, Blanco I, Casas F et al. (2008). Guidelines for the diagnosis and management of α 1-antitrypsin deficiency. Pulmonologiya. 1: 14–28. [Видаль Р, Бланко И, Касас Ф и др. (2008). Рекомендации по диагностике и ведению больных с дефицитом α 1-антитрипсина испанского общества пульмонологии и торакальной хирургии (SEPAR). Пульмонология. 1: 14–28]. URL: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2008-0-1-14-28>.
 36. Zaynudinov ZM, Zhurkova NV, Kaganov BS. (2009). Nedostatochnost alfa-1-antitripsina u detey. Voprosy prakticheskoy pediatriyi. 4 (4): 67–70. [Зайнудинов ЗМ, Журкова НВ, Каганов БС. (2009). Недостаточность альфа-1-антитрипсина у детей. Вопросы практической педиатрии. 4 (4): 67–70].
 37. Zhigaltsova-Kuchinskaya OA, Sivitskaya LN, Danilenko NG et al. (2015). Alpha-1-antitrypsin deficiency: genetic fundamentals, epidemiology, role in the development of bronchopulmonary pathology. Vestnik VGMU. 14: 39–52. [Жигальцова ОА, Кучинская ОА, Савицкая ЛН, Даниленко НТ и др. (2015). Дефицит α 1-антитрипсина: генетические основы, эпидемиология, значение в развитии бронхолегочной патологии. Вестник ВМНУ. 14: 39–52].
 38. Zhurkova NV, Kondakova OB, Strokov TV et al. (2008). Nedostatochnost a1-antitripsina u detey s patologiyey pecheni. Peditria Journal Named after G.N. Speransky. 87 (3): 138–141. [Журкова НВ, Кондакова ОБ, Строкова ТВ и др. (2008). Недостаточность α 1-антитрипсина у детей с патологией печени. Педиатрия. Журнал им. ГН Сперанского. 87, 3: 138–141].

Відомості про авторів:

Цимбаліста Ольга Леонтівна - д.мед.н., проф. каф. дитячих хвороб ПО ННІ ПО Івано-Франківського НМУ. Адреса: м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2; тел. (067) 789-40-59. <https://orcid.org/0000-0003-3038-7050>.

Стаття надійшла до редакції 05.05.2021 р., прийнята до друку 07.09.2021 р.

УВАГА!

Передплатити журнал «Сучасна педіатрія. Україна» можна в будь-якому відділенні «Укрпошти».

Передплатний індекс журналу «СУЧАСНА ПЕДІАТРІЯ. УКРАЇНА» — **09850**