

Дефицит альфа-1-антитрипсина у взрослых

Профессиональные ассоциации:

Российское респираторное общество

Утверждены

Российским респираторным обществом

Содержание

Ключевые слова.....	3
Список сокращений.....	3
Термины и определения.....	4
1. Краткая информация.....	4
1.1 Определение.....	4
1.2. Эпидемиология.....	4
1.3. Этиология и патогенез.....	5
1.4. Кодирование по МКБ-10.....	7
1.5. Классификация.....	7
1.6. Клинические проявления.....	8
1.7. Прогноз.....	8
2. Диагностика.....	9
2.1. Жалобы и анамнез.....	9
2.2. Физикальное обследование.....	11
2.3. Лабораторная диагностика.....	11
2.4. Инструментальная диагностика.....	13
2.5. Иная диагностика.....	15
3. Лечение.....	16
3.1. Консервативная терапия.....	16
Заместительная терапия.....	16
Терапия ХОБЛ при дефиците A1AT.....	19
3.2. Хирургические методы лечения.....	19
4. Профилактика.....	20
5. Особые ситуации.....	21
Критерии оценки качества медицинской помощи.....	21
Приложение А1. Состав рабочей группы.....	22
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций.....	23
Приложение Б. Алгоритм диагностики дефицита A1AT.....	28
Приложение В. Информация для пациентов.....	29
Список литературы.....	30

Ключевые слова

- Дефицит альфа-1-антитрипсина
- Нейтрофильная эластаза
- Хроническая обструктивная болезнь легких
- Эмфизема
- Цирроз печени
- Заместительная терапия

Список сокращений

А1АТ – альфа-1-антитрипсин

АлАТ – аланинаминотрансфераза

АсАТ – аспартатаминотрансфераза

ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

КТ – компьютерная томография

КТВР – компьютерная томография высокого разрешения

МКБ-10 – международная статистическая классификация болезней 10-го

пересмотра

ОЕЛ – общая емкость легких

ООЛ – остаточный объем легких

ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду

ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ШИК – Шифф-йодная кислота

IgA – иммуноглобулин класса А

Термины и определения

Альфа-1-антитрипсин – ингибитор протеаз семейства серпинов, преимущественной мишенью которого является нейтрофильная эластаза.

Нейтрофильная эластаза – фермент широкого спектра действия, который разрушает эластин, коллаген, протеогликаны и другие компоненты экстрацеллюлярного матрикса.

Эмфизема – наличие постоянного расширения дыхательных путей дистальнее терминальных бронхиол, связанное с деструкцией стенок альвеол.

Хроническая обструктивная болезнь легких – заболевание, характеризующееся персистирующим ограничением воздушного потока, которое обычно прогрессирует и является следствием хронического воспалительного ответа дыхательных путей и легочной ткани на воздействие ингалируемых повреждающих частиц или газов.

1. Краткая информация

1.1 Определение

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

1.2. Эпидемиология

Точная распространенность дефицита A1AT в большинстве популяций неизвестна, у многих лиц он остается недиагностированным.

По данным Европейского легочного фонда, в странах Европы распространенность дефицита A1AT варьирует в пределах 1 к 1800–2500 новорожденным, что составляет порядка 125 тыс. человек [1, 2].

В Российской Федерации масштабных эпидемиологических исследований по распространенности дефицита A1AT не проводилось.

В случайной выборке русских из различных областей европейской части России частота Z-аллели колебалась от 0,3 до 1%, частота S-аллели – от 0,2 до 1,5%. По расчетам, в европейской части РФ около 17,7 тыс. гомозиготных или компаунд-гетерозиготных лиц по S- или Z-аллели, а также 2,6 млн. носителей. В азиатской части эти цифры составляют 1,2 тыс. и 500 тыс. соответственно [3]. Однако судить о частоте дефицита A1AT в российской популяции на основании этих сведений не представляется возможным.

Распространенность дефицита А1АТ среди пациентов с диагностированной ХОБЛ точно неизвестна, однако по результатам небольших исследований составляет от 1 до 5% [4, 5].

В 1984–2000 годах в РФ проведено исследование по определению уровня А1АТ в сыворотке крови у 366 пациентов с бронхообструктивными заболеваниями. Среди обследованных больных выявлено 11 (3,3%) гомозиготных носителей ZZ-аллелей и 5 (1,5%) носителей SS-аллелей [6].

1.3. Этиология и патогенез

Альфа-1-антитрипсин – одноцепочечный гликопротеин массой 52 кДа, ингибитор протеаз семейства серпинов (serin protease inhibitor – serpin), преимущественной мишенью которого является нейтрофильная эластаза. Нейтрофильная эластаза – фермент широкого спектра действия, который разрушает эластин, коллаген, фибронектин, ламинин, протеогликаны и другие компоненты экстрацеллюлярного матрикса [4].

Альфа-1-антитрипсин обеспечивает более 90% защиты от протеолитической нагрузки на нижние дыхательные пути. Кроме того, А1АТ обладает противовоспалительным, иммуномодулирующим, антиоксидантным, бактерицидным и другими свойствами, обуславливающими его протективное действие на легочную ткань [7, 8].

Главным источником А1АТ являются гепатоциты, но синтезировать его могут и мононуклеарные фагоциты, нейтрофилы, клетки эпителия слизистой дыхательных путей и кишечника [4].

Ген, отвечающий за продукцию А1АТ, носит два названия – SERPINA1 (англ. serpin peptidase inhibitor, clade A), или Pi (proteinase inhibitor) и расположен на 14-й хромосоме (14q32.1) [9–11]. Он отличается высокой полиморфностью: к настоящему времени описано более 100 вариантов аллелей [7], из них в базу данных по мутациям человека (HGMD) вошло более 50 патогенных мутаций.

Все аллели классифицируются в зависимости от плазменной концентрации и свойств А1АТ на следующие типы [4]:

- нормальные аллели, ответственные за выработку А1АТ с нормальными свойствами и в достаточном количестве;
- дефицитные аллели, при которых вырабатывается недостаточное количество А1АТ;
- нулевые аллели, при которых А1АТ в крови полностью отсутствует;

- аллели с нарушением функции, при которых количество A1AT не отличается от нормы, но он не может выполнять свои функции.

Для дифференцировки различных генетических вариантов молекул A1AT используют их подвижность при электрофорезе, обозначая буквами от «А» до «Z».

Аллели наследуются по кодоминантному типу, специфический фенотип A1AT определяется двумя аллелями.

Наиболее распространенным нормальным фенотипом является Pi*MM (средняя подвижность), определяемый у 95% лиц европеоидной расы [4].

Дефицит A1AT обычно возникает в результате наследования двух дефицитных аллелей. Гетерозиготное носительство дефицитного аллеля скорее можно рассматривать как предрасположенность к развитию патологии [12, 13]. У курящих лиц с фенотипом Pi*MZ выше риск развития бронхиальной обструкции.

К основным дефицитным аллелям относятся варианты S и Z, при которых A1AT полимеризуется, задерживается в печени и поступает в кровь в количестве, соответственно, 40–60 и 10–20% от нормы [4]. Подавляющее большинство случаев клинически значимого дефицита A1AT развивается при фенотипе ZZ (96%). S-аллель приобретает клиническое значение при сочетании с вариантами Z или Q0 (нулевая аллель) [14–16].

В ситуациях, когда активная форма A1AT не образуется или концентрация его в сыворотке крови менее 1% от нормы, аллель называется нулевым, фенотип обозначается NullNull или QQQQ и ассоциируется с развитием наиболее тяжелой формы дефицита A1AT. Это крайне редкий вариант дефицита A1AT, идентифицированный в единичных случаях.

Среди аллелей с нарушением функции A1AT наиболее подробно изучена Pittsburgh мутация, при которой концентрация A1AT не отличается от нормы, однако его свойства близки к антитромбину, что приводит к нарушению свертыванию крови во второй фазе и повышает риск геморрагического шока и смерти при воспалительных процессах или травмах [17].

Патогенез поражения легочной ткани

Ведущей теорией поражения легочной ткани при дефиците A1AT является дисбаланс в системе протеолиз–антипротеолиз [18]. В условиях дефицита A1AT происходит неконтролируемое повышение активности протеолитических ферментов, прежде всего нейтрофильной эластазы, в результате чего эластические волокна и другие структуры экстрацеллюлярного матрикса нижних отделов дыхательных путей

подвергаются медленной деструкции. Это приводит к потере эластичности легочной ткани, развитию обструктивных нарушений и эмфиземы.

Повреждающую роль играет и воздействие нейтрофильной эластазы на рецепторы системы комплемента, рецепторы CXCR1, иммуноглобулины, другие антипротеазы, а также на активность реснитчатого эпителия. Повышенная активность нейтрофильной эластазы также способствует гиперсекреции слизи, ассоциированной с хроническим бронхитом [19,20].

Альфа-1-антитрипсин обладает важной противовоспалительной и иммуномодулирующей активностью – влиянием на цитокиновый профиль, миграцию лейкоцитов, активацию и пролиферацию Т-лимфоцитов, недостаточность которой вносит существенный вклад в развитие клинических проявлений дефицита А1АТ [21].

Полимеры А1АТ Z-типа, образующиеся непосредственно в легком, также обладают провоспалительными свойствами: оказывают хемотаксическое действие в отношении нейтрофилов, стимулируют их адгезию и выход миелопероксидазы.

Важную роль в повреждении легкого при дефиците А1АТ играет курение. Сигаретный дым может дополнительно усиливать полимеризацию молекул А1АТ, нарушать синтез эластина в легких, поддерживать нейтрофильное воспаление [22, 23]. Курение, воздействие поллютантов и легочные инфекции повышают уровень протеолитической нагрузки, ускоряя прогрессирование заболевания легких.

Патогенез поражения ткани печени

Заболевания печени при дефиците А1АТ возникают только при мутациях, которые ведут к накоплению А1АТ в печеночных клетках. Классический тип такой мутации – генотип Pi*ZZ, при котором полимеризованные молекулы А1АТ задерживаются в эндоплазматическом ретикулуме печеночных клеток и оказывают гепатотоксический эффект [24, 25].

В то же время у многих лиц с фенотипом Pi*ZZ клинических проявлений болезни печени не возникает. Вероятно, способствуют развитию заболевания стеатогепатоз, токсическое повреждение печени вследствие употребления алкоголя и инфицирование вирусами гепатита [3, 26, 27].

1.4 . Кодирование по МКБ-10

E88.0 Дефицит альфа-1- антитрипсина.

1.5. Классификация

По клиническому варианту течения можно выделить:

- дефицит A1AT с преимущественным поражением гепатобилиарной системы;
- дефицит A1AT с преимущественным поражением дыхательной системы;
- дефицит A1AT с сочетанным поражением легких и печени.

1.6. Клинические проявления

Как при большинстве других наследственных заболеваний, клинические проявления дефицита A1AT сильно варьируют и зависят от факторов окружающей среды.

Среди клинических проявлений дефицита A1AT у взрослых преобладают легочные формы. Наиболее типичны эмфизема, ХОБЛ, рецидивирующие бронхиты, бронхообструктивный синдром. Кроме того, ряд исследований указывают на связь дефицита A1AT с образованием бронхоэктазов, бронхиальной астмой, повторными пневмониями, идиопатическим фиброзом, развитием рака легких [28–31]. Первым проявлением болезни или осложнением уже известного заболевания может быть спонтанный пневмоторакс.

Следующей по распространенности клинической формой дефицита A1AT является поражение печени. Поражение печени у лиц с фенотипом PI*ZZ часто дебютирует в детском возрасте и может как носить субклинические формы, так и протекать в виде тяжелого заболевания с развитием цирроза. Частота развития цирроза печени увеличивается с возрастом и составляет 3% среди пациентов до 20 лет и 30–50% – у пожилых [32]. При дефиците A1AT редко наблюдается одновременно выраженное поражение легких и печени.

Одним из редких проявлений дефицита A1AT является некротизирующий панникулит. Есть сообщения о связи дефицита A1AT с ANCA-ассоциированными (ANCA – антитела к цитоплазме нейтрофилов) васкулитами, в частности с гранулематозом Вегенера (гранулематоз с полиангиитом) [33, 34]. Предполагается существование связи между дефицитом A1AT и такими заболеваниями, как фибромускулярная дисплазия, гломерулонефрит, панкреатит и колит, рак мочевого пузыря, колоректальный рак, рак легкого и крапивница [35–39].

1.7. Прогноз

Ряд лиц с дефицитом A1AT имеют нормальные показатели функции легких на момент постановки диагноза. Точный прогноз (при естественном течении заболевания) у данных индивидуумов неизвестен. Однако есть данные, подтверждающие нормальную выживаемость у некурящих лиц с PiZZ-фенотипом [19].

Наиболее распространенной причиной смерти у пациентов с дефицитом A1AT является дыхательная недостаточность (45–72% смертей), затем следует цирроз печени

(10–13% смертей) [40,41]. Среди некурящих пациентов с фенотипом Pi*ZZ эмфизема ответственна за меньшее количество смертей (45%), а цирроз – за большее (28%) [42].

Прогноз дефицита A1AT помимо курения отягчают ряд генетических и внешних факторов – воздействие пыли и испарений, частые обострения ХОБЛ и респираторные инфекции, бронхиальная астма. Значимыми предикторами выживаемости у пациентов с дефицитом A1AT является значение объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ1), а также показатели КТ-денситометрии (КТ – компьютерная томография) [40].

2. Диагностика

Диагностические маркеры дефицита A1AT суммированы в табл. 1 [4, 7, 16].

Таблица 1. Диагностические маркеры дефицита A1AT

Проявления со стороны органов дыхания	Проявления со стороны других органов и систем
Рано возникшая эмфизема (в возрасте ≤ 45 лет) Эмфизема легких в отсутствие известных факторов риска (курение, производственное воздействие пыли и др.) Эмфизема с преимущественным поражением базальных отделов Развитие ХОБЛ у лиц моложе 40 лет и/или со стажем курения менее 20 пачек-лет Бронхоэктазы неясной этиологии бронхиальная астма с устойчивым к терапии нарушением функции легких	Болезнь печени неясной этиологии Некротизирующий панникулит ANCA-ассоциированный васкулит Наличие в семейном анамнезе эмфиземы легких, бронхоэктазов, болезни печени, панникулита либо подтвержденный дефицит A1AT у кровных родственников (особенно у братьев и сестер)

- Пациентов с ХОБЛ, особенно при дебюте заболевания в возрасте <40 лет, стаже курения <20 пачек-лет, эмфизематозном фенотипе, с преимущественным расположением эмфиземы в базальных отделах рекомендуется тестировать на дефицит A1AT.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии. Раннее выявление дефицита A1AT позволит предупредить воздействие факторов риска (курение и др.) и мониторировать состояние пациента.

- Всех пациентов с хроническим заболеванием печени неясной этиологии, некротизирующим панникулитом, гранулематозом с полиангиитом (гранулематозом Вегенера) и бронхоэктазами неясной этиологии рекомендуется тестировать на дефицит A1AT [6–13].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 3).

2.1. Жалобы и анамнез

- При сборе анамнеза у пациентов с дефицитом A1AT рекомендуется оценивать наличие одышки, кашля, продукции мокроты, хрипов в груди, возраст дебюта клинических

проявлений, стаж курения, уточнять наличие патологии дыхательной системы (эмфиземы) и печени у кровных родственников.

Уровень GPP

Комментарии. Клинические симптомы со стороны дыхательной системы при дефиците A1AT неспецифичны. Наиболее часто возникает прогрессирующая одышка при физической нагрузке, многие пациенты отмечают эпизоды свистящего дыхания, кашель, продукцию мокроты. Хронический кашель более характерен для больных с бронхоэктазами [7,29].

Клинические проявления начинаются, как правило, в среднем возрасте (32–41 год), хотя описана значительная вариабельность времени их дебюта [4, 43-45]. На скорость развития и тяжесть поражения легких существенное влияние оказывают ряд внешних (в первую очередь курение) и генетических факторов. Однако лица с недостаточностью A1AT могут болеть ХОБЛ даже при отсутствии курения в анамнезе.

У пациентов ХОБЛ с дефицитом A1AT по сравнению с больными ХОБЛ без него более выражена одышка, хуже качество жизни и функциональные показатели [8,46]. К факторам риска быстрого прогрессирования ХОБЛ у пациентов с дефицитом A1AT относятся курение, принадлежность к мужскому полу, дебют клинических проявлений в возрасте 30–44 лет, ОФВ1 в интервале 35–79% от должного, отрицательная проба с бронхолитиком и низкий уровень A1AT.

- Всех пациентов с дефицитом A1AT независимо от возраста рекомендуется расспрашивать о наличии симптомов со стороны гепатобилиарной системы.

Уровень GPP

Комментарии. У детей с дефицитом A1AT обычно развивается холестаз разной степени выраженности, сопровождающийся желтухой и повышением уровня печеночных ферментов. В некоторых случаях это состояние прогрессирует до развития цирроза и печеночной недостаточности с летальным исходом [3, 47, 48]. У некоторых пациентов без признаков раннего заболевания печени возникает нарушение функции печени в подростковом возрасте и позже.

Поражение печени во взрослом возрасте проявляется мелко- и крупноузловым циррозом и часто приводит к развитию гепатоцеллюлярной и холангиоцеллюлярной карциномы [48, 49,50].

- При дефиците A1AT с преимущественным поражением печени дифференциальную диагностику рекомендуется проводить с хроническим вирусным гепатитом, гемохроматозом, болезнью Вильсона–Коновалова, неалкогольным стеатогепатитом, первичным билиарным циррозом печени [3].

Уровень GPP

Комментарии. *За исключением низкой плазменной концентрации А1АТ, другие лабораторные и клинические проявления у таких пациентов неотличимы от проявлений цирроза другой этиологии.*

Некротизирующий панникулит при дефиците А1АТ протекает в генерализованной форме с эритематозными болезненными подкожными узлами, которые могут изъязвляться [7, 51, 52].

2.2. Физикальное обследование

- При проведении физикального осмотра у пациентов с дефицитом А1АТ рекомендуется обращать внимание на состояние дыхательной, гепатобилиарной системы, осматривать кожные покровы.

Уровень GPP

Комментарии. *У пациентов с дефицитом А1АТ могут определяться признаки эмфиземы – увеличение переднезаднего размера грудной клетки, эмфизематозные «подушки», уменьшение подвижности диафрагмы, ослабленное дыхание при аускультации; иногда выслушиваются сухие хрипы [7].*

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

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

2.3. Лабораторная диагностика

- Всем пациентам с подозрением на наследственный дефицит А1АТ рекомендуется измерение уровня А1АТ в сыворотке крови [4, 16, 53].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии. *В условиях РФ оптимальным является определение уровня А1АТ методом иммунотурбидиметрии, при которой нормальными значениями А1АТ в сыворотке крови будут считаться 0,9–2 г/л (при измерении методом нефелометрии – от 2 до 4 г/л) [7].*

При интерпретации результатов следует учитывать, что при инфекционных и воспалительных реакциях, опухолях, стрессе, шоке, беременности, приеме эстрогенсодержащих препаратов уровень А1АТ в крови повышается [7, 54–56]. Исследование лучше проводить вне периода обострения ассоциированных с дефицитом А1АТ заболеваний [7].

- Определение уровня α 1-фракции глобулинов с целью диагностики дефицита A1AT не рекомендуется, так как требует дальнейших исследований для подтверждения диагноза [4].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии. *Снижение либо отсутствие фракции α 1-глобулинов при рутинном электрофорезе белков плазмы крови позволяет заподозрить наличие дефицита A1AT, поскольку он составляет 80–90% α 1-глобулинов крови.*

- Всем пациентам с дефицитом A1AT рекомендуется ежегодное исследование биохимического анализа крови с определением аспартатаминотрансферазы (АсАТ), аланинаминотрансферазы (АлАТ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), альбумина, билирубина, а также определение количества тромбоцитов в крови [57,58].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии. *У пациентов с дефицитом A1AT часто выявляется транзиторное повышение трансаминаз. Снижение синтетической функции печени (снижение альбумина) и тромбоцитопения более специфичны для цирроза печени.*

Фенотипирование и генотипирование

Под термином «фенотип» принято понимать экспрессию определенного типа A1AT, а понятие генотип отражает специфическую комбинацию аллелей.

- Всем пациентам с клиническими признаками дефицита A1AT (см. табл. 1) и/или сниженной концентрации A1AT в сыворотке крови рекомендуется проводить фенотипирование или генотипирование [54,55].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии. *Генотипирование обладает наибольшей чувствительностью и специфичностью для определения дефицита A1AT (S- и Z-аллели). По уровню A1AT в сыворотке крови невозможно предположить генотип дефицита A1AT.*

- Кровных родственников пациентов с дефицитом A1AT (особенно родных братьев и сестер), а также супругов лиц, имеющих 1 или 2 Z-аллели (до рождения ребенка), рекомендуется отправлять на консультацию к генетику и проводить у них генотипирование [19,54,55].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии. *В данном случае определение только уровня A1AT в сыворотке крови недостаточно, поскольку данное исследование неточно отражает риск развития заболеваний, ассоциированных с дефицитом A1AT.*

- Генотипирование рекомендуется проводить методом аллельспецифической амплификации (для выявления аллелей S и Z) или прямым секвенированием ДНК, выделенной из любых ядродержащих клеток для выявления редких мутаций [59].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 3).

- Определение фенотипа A1AT (A–Z) рекомендуется проводить с помощью тонкослойного изоэлектрического фокусирования [4].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии. Начальными буквами алфавита обозначают варианты с высокой скоростью перемещения, конечными – перемещающиеся с низкой скоростью.

2.4. Инструментальная диагностика

Методы визуализации

- При оценке результатов рентгенографии органов грудной клетки у пациентов с дефицитом A1AT рекомендуется обращать внимание на наличие признаков эмфиземы и локализацию повышения прозрачности легочной ткани [4,60].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии. На ранней стадии заболевания изменения на рентгенограмме органов грудной клетки, как правило, отсутствуют. На более поздних стадиях определяется низкое стояние и уплощение диафрагмы, вертикальное положение сердца, увеличение переднезаднего размера грудной клетки и расширение ретростернального пространства. Обеднение сосудистого рисунка наблюдается главным образом в нижних отделах в отличие от преобладающего поражения верхних долей у пациентов с эмфиземой без дефицита A1AT. Сопутствующее расширение корней легких является признаком возможной легочной гипертензии.

- У пациентов с впервые выявленным дефицитом A1AT с респираторными симптомами и/или изменением показателей функции легких рекомендуется проведение компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) органов грудной клетки [19,60].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии. Компьютерная томография высокого разрешения является более надежным методом диагностики эмфиземы, позволяет обнаружить буллы и бронхоэктазы. При дефиците A1AT классическим признаком является панацинарная (панлобулярная) эмфизема с преимущественным поражением нижних долей легких. Буллы больших размеров встречаются нечасто, но также более выражены в базальных отделах. Бронхоэктазы обнаруживаются примерно у 25% пациентов [7].

Компьютерная томография высокого разрешения позволяет выявить эмфизему

даже у пациентов с нормальными показателями комплексного исследования функции внешнего дыхания.

Наибольшей чувствительностью и специфичностью в оценке прогрессирования эмфиземы обладает метод КТ-денситометрии, количественно оценивающий выраженность эмфиземы [60-61].

- Регулярное проведение КТВР для оценки прогрессирования поражения легочной ткани, ассоциированного с дефицитом A1AT, не рекомендуется [19].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии. В настоящее время нет данных, которые продемонстрировали улучшение клинических исходов заболевания в зависимости от данных, полученных при КТВР грудной клетки.

Функциональная диагностика

- Пациентам с дефицитом A1AT, не сопровождающимся клиническими проявлениями, рекомендуется проведение спирометрии на этапе первичного обследования [19,62,63].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии. По данным спирометрии определяется преимущественно обструктивный тип нарушений: ОФВ1 и нормальная либо сниженная форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), снижение отношения ОФВ1/ФЖЕЛ. Данные изменения обусловлены главным образом снижением эластической тяги вследствие деструкции паренхимы легких (эмфиземы) с динамическим спадением непораженных дыхательных путей. Как правило, на кривой поток–объем определяется вогнутость экспираторной части. У многих пациентов определяется обратимость бронхиальной обструкции.

Ранняя диагностика функциональных изменений (бронхиальной обструкции) позволяет своевременно принять меры по устранению факторов риска повреждения легких, начать терапию ХОБЛ и рассмотреть вопрос о специфической терапии дефицита A1AT.

- Пациентам с легочной формой дефицита A1AT вначале рекомендуется проводить спирометрию каждые 6–12 месяцев до тех пор, пока не будет исключено быстрое прогрессирование заболевания, после чего частота исследований может быть снижена [4,19,63].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии. Скорость снижения ОФВ1 при дефиците A1AT сильно варьирует у разных пациентов.

- Всем пациентам с поражением легких, ассоциированным с дефицитом A1AT, рекомендуется проведение бодиплетизмографии и определение диффузионной

способности легких.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии. Комплексное исследование функции легких отражает различные аспекты патологического процесса и позволяет более объективно оценить степень тяжести легочной патологии. Данные спирографии не отражают степень выраженности деструкции паренхимы легких у пациентов с эмфиземой на фоне дефицита A1AT.

Снижение эластической тяги сопровождается увеличением остаточного объема и общей емкости легких, характерно формирование «воздушных ловушек». Кроме того, развитие эмфиземы, как правило, сопровождается снижением диффузионной способности легких [8].

На более поздних стадиях поражения легких можно оценить влияние эмфиземы на активность мышц грудной клетки и диафрагмы путем измерения максимального инспираторного и экспираторного давления в ротовой полости.

- Пациентам с дефицитом A1AT рекомендуется ежегодно проводить ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости для исключения проявления болезни со стороны печени [57,58].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 3).

- Пациентам с циррозом печени на фоне дефицита A1AT рекомендуется проведение УЗИ брюшной полости каждые 6 мес для исключения гепатоцеллюлярной карциномы [4,19,58].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

2.5. Иная диагностика

- Проведение биопсии печени для подтверждения дефицита A1AT не рекомендуется [4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии. При случайном обнаружении ШИК-позитивных включений в ходе биопсии печени следует заподозрить наличие Z-аллели гена Pi или других дефицитных аллелей, приводящих к полимеризации A1AT. При этом может быть виден гепатоцеллюлярный некроз различной степени выраженности, воспалительные клеточные инфильтраты, перипортальный фиброз или цирроз печени. Часто имеется десквамация эпителиальных клеток желчных протоков, а иногда внутриспеченочный стаз желчи.

Роль биопсии печени ограничена определением стадии заболевания у пациентов с наличием выраженных клинических проявлений.

3. Лечение

3.1. Консервативная терапия

Заместительная терапия

На сегодняшний день единственным доступным специфическим средством лечения эмфиземы легких, обусловленной дефицитом A1AT, является внутривенная заместительная (аугментационная) терапия человеческим A1AT, полученным из пула донорской плазмы.

Заместительная терапия эффективно снижает ежегодную потерю легочной ткани, о чем свидетельствует оценка показателей КТ-денситометрии в динамике [64–68]. Есть также данные, подтверждающие уменьшение скорости снижения ОФВ₁ в год и статистически значимое увеличение продолжительности жизни при проведении аугментационной терапии [63, 66, 68–71]. Согласно ряду исследований, заместительная терапия способствует снижению частоты и уменьшению тяжести обострений ХОБЛ при дефиците A1AT, а также улучшению качества жизни пациентов по вопроснику клиники святого Георгия, однако доказательной базы пока недостаточно [72–74].

Заместительная терапия оказывает противовоспалительное действие, что подтверждается снижением количества нейтрофилов и уровня интерлейкина-8 в промывных водах бронхов, уменьшением активности нейтрофильной эластазы и лейкотриена В₄ в мокроте. Однако она не может повлиять на провоспалительные свойства полимеров Z-типа A1AT.

Таким образом, заместительная терапия замедляет прогрессирование болезни легких и является наиболее патогенетически обоснованным методом лечения дефицита A1AT.

- Внутривенная заместительная терапия очищенным человеческим A1AT рекомендуется лицам с дефицитом A1AT фенотипов Pi*ZZ, Pi*ZNull, Pi*NullNull либо с редкими дефицитными вариантами с концентрацией A1AT меньше 0,8 г/л (11 мкмоль/л) старше 18 лет, наличием клинических проявлений со стороны органов дыхания и ОФВ₁ 30–65% от должного [4, 7, 16, 19, 69, 74, 75, 76].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

Комментарии. Заместительная терапия направлена на достижение и поддержание концентрации A1AT выше порога безопасности – 0,8 г/л. Устранение дефицита не может восстановить поврежденные структуры легкого, но может предотвратить дальнейшее повреждение легочной ткани и стабилизировать состояние пациента [75].

- У пациентов с дефицитом A1AT и ОФВ₁ <30% рекомендуется рассмотреть вопрос о

внутривенной заместительной терапии [19].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии. В качестве аргументов за проведение заместительной терапии выступает потенциальная возможность уменьшить смертность, замедлить прогрессирование заболевания. Однако доказательной базы для проведения заместительной терапии у данной категории пациентов недостаточно.

- У пациентов с дефицитом A1AT с ОФВ1 >65% решение относительно проведения заместительной терапии рекомендуется принимать в индивидуальном порядке, с учетом потенциальной возможности замедлить прогрессирование заболевания и в то же время высокой стоимости терапии и отсутствием доказательной базы для данной категории больных [19].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии. Профилактическое применение аугментационной терапии нецелесообразно, поскольку не у всех пациентов с тяжелым дефицитом A1AT развивается эмфизема легких.

При принятии решения относительно проведения заместительной терапии у этих пациентов следует учитывать такие факторы, как возраст, быстрое снижение ОФВ1, снижение диффузионной способности легких и прогрессирование эмфиземы по данным КТВР органов грудной клетки.

- Внутривенная заместительная терапия не рекомендуется пациентам с ХОБЛ с гетерозиготным генотипом дефицита A1AT [77,78].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии. Роль заместительной терапии у данных пациентов в настоящее время не ясна.

- Заместительную терапию при дефиците A1AT не рекомендуется проводить пациентам, продолжающим курить [66,79].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии. Показано, что сигаретный дым подавляет антиэластазную активность A1AT *in vitro* и *in vivo*.

- Пациентам с дефицитом A1AT и бронхоэктазами без бронхообструктивного синдрома проведение заместительной терапии не рекомендуется [19].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3).

- Пациентам с поражением печени, ассоциированным с дефицитом A1AT, проведение заместительной терапии не рекомендуется [4,19,80].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии. Поскольку поражение печени связано с накоплением полимеров A1AT, а не с потерей протеолитической защиты, заместительная терапия неэффективна. Клинический опыт лечения пациентов с заболеваниями легких и печени, обусловленных дефицитом A1AT, подтверждает, что заместительная терапия не влияет на поражение печени у этих пациентов.

В настоящее время отсутствует какая-либо специфическая терапия для заболеваний печени, связанных с дефицитом A1AT. Лица с терминальной стадией заболевания печени являются кандидатами для ее трансплантации.

- Пациентам с дефицитом A1AT, перенесшим пересадку печени, проведение заместительной терапии не показано [19,80].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии. Успешно трансплантированная донорская печень синтезирует и высвобождает в кровь нормальное количество A1AT.

- Пациентам с некротизирующим панникулитом на фоне дефицита A1AT рекомендуется проведение внутривенной заместительной терапии [81].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии. Документирована относительная эффективность заместительной терапии в предупреждении развития и контроле кожных проявлений данного заболевания. Пациентам с некротизирующим панникулитом может потребоваться большая доза препарата, чем пациентам с легочной формой дефицита A1AT.

- У пациентов с IgA-дефицитом (наличием анти-IgA-антител) проведение заместительной терапии не рекомендуется [4].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии. Препарат A1AT, как каждый препарат, изготовленный из плазмы крови человека, потенциально может содержать следовые количества IgA, в связи с чем из-за риска анафилаксии данный вид терапии противопоказан этим пациентам.

- При проведении заместительной терапии рекомендуется внутривенное введение очищенного A1AT 1 раз в неделю в дозе 60 мг/кг [4,82].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

Комментарии. Большинство исследований, сравнивавших эффективность разных схем терапии, выявили преимущества еженедельного введения препарата. Показано, что эта схема позволяет поддерживать уровень A1AT выше порога безопасности на всем интервале между введениями и повышает уровень антиэластазной активности.

Определение уровня A1AT в сыворотке крови с целью подбора дозы заместительной терапии не рекомендуется.

Заместительная терапия, как правило, хорошо переносится. Побочные реакции обычно относительно легкие и купируются самостоятельно. Наиболее часто встречаются небольшая лихорадка и озноб, крапивница, тошнота и рвота, слабость, головокружение. Анафилаксия описана, но встречается крайне редко. Случаев парентерального заражения вирусным гепатитом и ВИЧ (вирус иммунодефицита человека) и летальных исходов не зафиксировано [67, 71, 83-86].

Терапия ХОБЛ при дефиците A1AT

- У пациентов с ХОБЛ при дефиците A1AT рекомендуется использовать ингаляционные М-холиноблокаторы, β_2 -адреномиметики, ингаляционные глюкокортикостероиды, комбинированные препараты, а также кислородотерапию по стандартным показаниям [4,87].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии. *Лечение ХОБЛ проводится в соответствии с международными и отечественными рекомендациями по лечению данного заболевания.*

- Для лечения обострений ХОБЛ на фоне дефицита A1AT рекомендуется увеличение доз бронходилататоров, назначение коротких курсов пероральных кортикостероидов, при изменении свойств мокроты – раннее использование антибиотиков, а также проведение респираторной поддержки при наличии показаний [4,7,87].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии. *Обострения ХОБЛ, особенно с признаками бактериальной инфекции, у пациентов с дефицитом A1AT характеризуются избыточной эластазной активностью, в связи с чем активное лечение должно быть назначено как можно раньше.*

3.2. Хирургические методы лечения

- Проведение хирургического уменьшения объема легких (ХУОЛ) у пациентов с эмфиземой на фоне дефицита A1AT не рекомендуется [88-90].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии. *У пациентов с дефицитом A1AT эмфизема часто локализована преимущественно в базальных отделах легких или носит генерализованный характер, что делает выполнение ХУОЛ технически более сложным и ведет к увеличению смертности.*

Есть отдельные данные об эффективности ХУОЛ у пациентов с эмфиземой на фоне дефицита A1AT, согласно которым после ее проведения возможно уменьшение одышки, повышение толерантности к физической нагрузке, а также улучшение

функции легких. Однако на сегодняшний день нет четких критериев отбора для такого вмешательства. Кроме того, показано, что при дефиците А1АТ улучшение от ХУОЛ менее выраженное и менее продолжительное, чем при ХОБЛ в его отсутствие.

- При тяжелом течении заболевания (выраженная эмфизема и одышка в покое и минимальной физической нагрузке, сохраняющаяся несмотря на оптимальную медикаментозную и реабилитационную терапию) рекомендуется рассмотреть вопрос о трансплантации легких [91,92,93].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии. *Выживаемость у пациентов с ХОБЛ, ассоциированной с дефицитом А1АТ, после трансплантации легких не отличалась от выживаемости после трансплантации пациентов с ХОБЛ без дефицита А1АТ.*

4. Профилактика

- Всем пациентам с дефицитом А1АТ рекомендуется использовать все меры для отказа от курения [78,94,95].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1).

Комментарии. *Отказ от курения – основная мера профилактики развития и замедления прогрессирования заболевания легких при дефиците А1АТ. Показано, что скорость снижения ОФВ1 и смертность снижается у пациентов, успешно бросивших курить [94].*

- Пациентам с дефицитом А1АТ рекомендуется проведение вакцинации против гриппа и пневмококковой инфекции, а при наличии поражения печени – вакцинации против гепатита В [4].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 3).

- Пациентам с ХОБЛ и дефицитом А1АТ с нарушением функционального статуса рекомендуется проведение пульмонологической реабилитации [19,87].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии. *Показано, что реабилитация может повысить выносливость, снизить выраженность одышки и число госпитализаций.*

- У пациентов с дефицитом А1АТ рекомендуется сведение к минимуму воздействие факторов, раздражающих дыхательные пути, таких как табачный дым (пассивное курение), пыль и испарения [4,87].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии. *При частом профессиональном контакте с такими факторами может потребоваться смена места работы.*

- Пациентам с поражением печени, ассоциированным с дефицитом А1АТ,

рекомендуется отказ от алкоголя, соблюдение диеты № 5 [4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Важную роль играет и лечение сопутствующей патологии печени, бронхиальной астмы и своевременная терапия инфекций дыхательных путей.

5. Особые ситуации

Имеются данные о возможных проблемах во время беременности у некоторых женщин с дефицитом A1AT с фенотипом PI*ZZ. Описано увеличение частоты выкидышей и мертворождений, а также развитие пневмоторакса во время беременности у женщин с исходным наличием булл [96-98]. Тем не менее у пациенток с тяжелой эмфиземой наблюдались успешно завершившиеся доношенные беременности [96].

Перед воздушными перелетами пациенты с эмфиземой должны проходить специальное обследование. Необходимо принимать меры, чтобы избежать гипоксемии.

- В случае повышения температуры тела пациентам с дефицитом

A1AT рекомендуется ранний прием жаропонижающих препаратов [25].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии. Данная рекомендация основана на том, что полимеризация A1AT усиливается при лихорадке.

В ходе анестезии при операциях в верхнем отделе брюшной полости, а также в восстановительном периоде непосредственно после операции важную роль играет искусственная вентиляция легких с удлиненным выдохом. В послеоперационном периоде также важно обеспечить дренирование мокроты.

- Урологические, гинекологические и колоректальные вмешательства у пациентов с дефицитом A1AT рекомендуется, по возможности, проводить в условиях местной или перидуральной анестезии [99].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерий	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
Диагностика дефицита A1AT			
1	Определена концентрация A1AT в сыворотке крови	2	В

2	Выполнена КТВР органов грудной клетки	3	С
3	Выполнена спирометрия	3	А
4	Выполнено УЗИ органов брюшной полости	3	А
5	Выполнен биохимический анализ крови с исследованием уровня печеночных ферментов	3	А
Лечение дефицита А1АТ			
6	При наличии ХОБЛ назначены бронходилататоры	3	А
7	Некурящим пациентам старше 18 лет с наличием респираторных симптомов, уровне А1АТ <11 мкмоль/л, ОФВ1 в пределах 30–65% назначена заместительная терапия	1	А
8	Рекомендован отказ от курения	1	А

Приложение А1. Состав рабочей группы

Белевский Андрей Станиславович	Заведующий кафедрой пульмонологии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, президент Российского респираторного общества, профессор, д.м.н.
Карчевская Наталья Анатольевна	Научный сотрудник ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, к.м.н.
Илькович Михаил Михайлович	Директор НИИ интерстициальных и орфанных заболеваний легких, зав. кафедрой пульмонологии ФПО ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ, профессор, д.м.н.
Гембицкая Татьяна Евгеньевна	Руководитель отдела терапевтической пульмонологии, НИИП ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ, профессор, д.м.н.
Лещенко Игорь Викторович	Профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, главный внештатный специалист-пульмонолог МЗ Свердловской области и Управления здравоохранения г. Екатеринбурга, научный руководитель клиники «Медицинское объединение

	«Новая больница», профессор, д.м.н., заслуженный врач РФ
Захарова Екатерина Юрьевна	Заведующая лабораторией наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», к.м.н.
Симонова Ольга Игоревна	Заведующая отделением пульмонологии и аллергологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» МЗ РФ, д.м.н.
Демко Ирина Владимировна	Заведующая кафедрой внутренних болезней № 2 с курсом ПО ФГБОУ ВО "Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого" МЗ РФ, главный внештатный специалист пульмонолог, главный внештатный специалист аллерголог МЗ Красноярского края, профессор, д.м.н.
Шульженко Лариса Владимировна	Заведующая пульмонологическим отделением ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» МЗ Краснодарского края, главный внештатный специалист терапевт-пульмонолог Краснодарского края, д.м.н.
Мельник Светлана Ивановна	Врач пульмонолог-аллерголог, Детский пульмонологический центр ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» МЗ РФ, к.м.н.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций: пульмонологи, терапевты.

Методы, используемые для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для оценки качества и силы доказательств: доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрановскую библиотеку, базы данных EMBASE, MEDLINE и PubMed. Глубина поиска – 10 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

консенсус экспертов;

оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой.

Методы, использованные для анализа доказательств:

обзоры опубликованных метаанализов;

систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств. При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь, влияет на силу рекомендаций.

Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо. Любые различия в оценках обсуждались всей группой авторов в полном составе. При невозможности достижения консенсуса привлекался независимый эксперт.

Таблицы доказательств: заполнялись авторами клинических рекомендаций.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций: консенсус экспертов.

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points – GPPs).

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте авторов разработанных рекомендаций.

Экономический анализ. Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Методы валидации рекомендаций:

внешняя экспертная оценка;

внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций. Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых прежде всего попросили прокомментировать, насколько доступна для понимания интерпретация доказательств, лежащая в основе рекомендаций.

Все комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались членами рабочей группы (авторами рекомендаций). Каждый пункт обсуждался в отдельности.

Консультация и экспертная оценка. Проект рекомендаций был рецензирован независимыми экспертами, которых, прежде всего, попросили прокомментировать доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа. Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Основные рекомендации. Сила рекомендаций (1–2) на основании соответствующих уровней доказательств (А–С) и индикаторы доброкачественной практики (табл. 1) – good practice points (GPPs) приводятся при изложении текста рекомендаций.

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

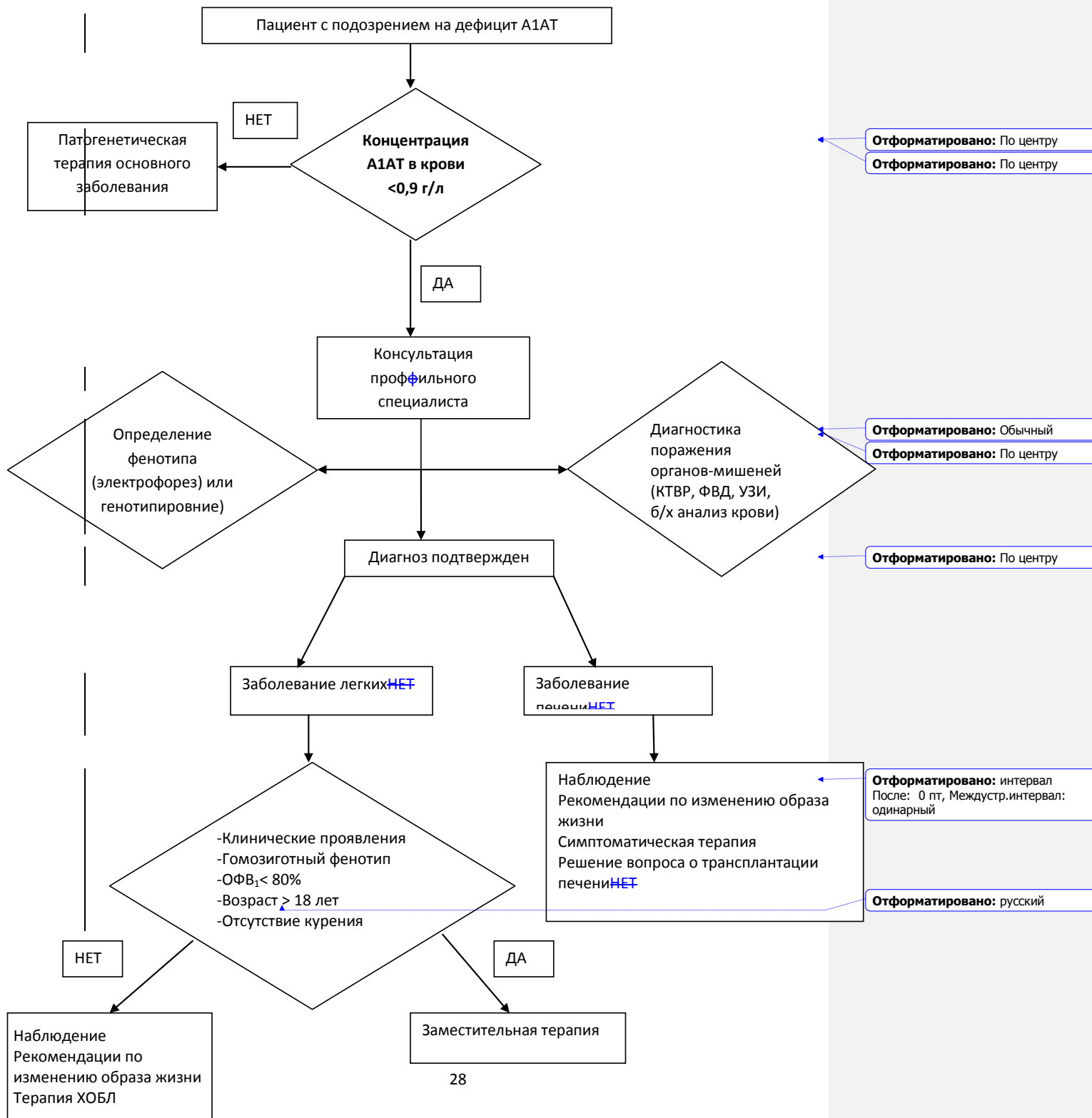
Степень достоверности рекомендаций	Соотношение риска и преимуществ	Методологическое качество имеющихся доказательств	Пояснения по применению рекомендаций
1А Сильная рекомендация, основанная на доказательствах высокого качества	Польза отчетливо превалирует над рисками и затратами, либо наоборот	Надежные непротиворечивые доказательства, основанные на хорошо выполненных РКИ или неопровержимые доказательства, представленные в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования вряд ли изменят нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска	Сильная рекомендация, которая может использоваться в большинстве случаев у преимущественного количества пациентов без каких-либо изменений и исключений
1В Сильная рекомендация, основанная на доказательствах умеренного качества	Польза отчетливо превалирует над рисками и затратами, либо наоборот	Доказательства, основанные на результатах РКИ, выполненных с некоторыми ограничениями (противоречивые результаты, методологические ошибки, косвенные или случайные и т.п.), либо других веских основаниях. Дальнейшие исследования (если они проводятся), вероятно, окажут влияние на нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска и могут изменить ее	Сильная рекомендация, применение которой возможно в большинстве случаев
1С Сильная рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества	Польза, вероятно, будет превалировать над возможными рисками и затратами либо наоборот	Доказательства, основанные на наблюдательных исследованиях, бессистемном клиническом опыте, результатах РКИ, выполненных с существенными недостатками. Любая оценка эффекта расценивается как	Относительно сильная рекомендация, которая может быть изменена при получении доказательств более высокого качества

		неопределенная	
2А Слабая рекомендация, основанная на доказательствах высокого качества	Польза сопоставима с возможными рисками и затратами	Надежные доказательства, основанные на хорошо выполненных РКИ или подтвержденные другими неопровержимыми данными. Дальнейшие исследования вряд ли изменят нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска	Слабая рекомендация. Выбор наилучшей тактики будет зависеть от клинической ситуации (обстоятельств), пациента или социальных предпочтений
2В Слабая рекомендация, основанная на доказательствах умеренного качества	Польза сопоставима с рисками и осложнениями, однако в этой оценке есть неопределенность	Доказательства, основанные на результатах РКИ, выполненных с существенными ограничениями (противоречивые результаты, методологические дефекты, косвенные или случайные), или сильные доказательства, представленные в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования (если они проводятся), скорее всего, окажут влияние на нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска и могут изменить ее	Слабая рекомендация. Альтернативная тактика в определенных ситуациях может явиться для некоторых пациентов лучшим выбором
2С Слабая рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества	Неоднозначность в оценке соотношения пользы, рисков и осложнений; польза может быть сопоставима с возможными рисками и осложнениями.	Доказательства, основанные на наблюдательных исследованиях, бессистемного клинического опыта или РКИ с существенными недостатками. Любая оценка эффекта расценивается как неопределенная.	Очень слабая рекомендация; альтернативные подходы могут быть использованы в равной степени

Примечание. В таблице цифровое значение соответствует силе рекомендаций, буквенное обозначение соответствует уровню доказательности.

Актуализация данных клинических рекомендаций будет проводиться не реже чем 1 раз в 3 года. Принятие решения об обновлении будет принято на основании предложений, представленных медицинскими профессиональными некоммерческими организациями с учетом результатов комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результатов клинической апробации.

Приложение Б. Алгоритм диагностики дефицита А1АТ



Приложение В. Информация для пациентов

Дефицит альфа-1-антитрипсина – это наследственное заболевание, вызванное снижением уровня (или отсутствием) белка, который блокирует повреждающее действие некоторых ферментов.

Дефицит альфа-1-антитрипсина проявляется снижением его уровня ниже 0,8 г/л (11 мкмоль/л). Его недостаток может вызвать разрушение ткани легких (эмфизему), развитие хронической обструктивной болезни легких или заболевание печени (цирроз).

Заболевание легких обычно начинается в возрасте 20–40 лет и проявляется одышкой при физической нагрузке, хрипами в груди и кашлем.

После постановки данного диагноза первым и самым важным шагом является отказ от курения. Курение вызывает разрушение альфа-1-антитрипсина в легких и усиливает повреждение легочной ткани, а значит, ускоряет прогрессирование болезни. Следует избегать регулярного контакта с дымом, различными аэрозолями, так же как и «пассивного курения». Дома желательно ограничить контакт с бытовой химией, пылью, домашними животными.

Лечение болезни легких, как правило, включает в себя ингаляционные препараты, расширяющие бронхи и уменьшающие воспаление в них, кислородотерапию. При наличии показаний ваш лечащий врач может назначить так называемую заместительную терапию – еженедельное внутривенное введение очищенного альфа-1-антитрипсина, полученного из донорской плазмы крови.

Кроме того, рекомендуется ежегодная вакцинация против гриппа и вакцинация против пневмококковых инфекций каждые 5–6 лет, а при наличии заболеваний печени – иммунизация против гепатита А и В.

В случае лихорадки, озноба, усиления одышки, кашля или изменения цвета мокроты следует немедленно обратиться к врачу.

Инфекции особенно опасны для ваших легких. По возможности избегайте контакта с больными простудой, гриппом. При повышении температуры тела своевременно принимайте жаропонижающие препараты.

При дефиците альфа-1-антитрипсина также используют программы легочной реабилитации, которые включают физические упражнения, дыхательную гимнастику, обучение, коррекцию питания и программы отказа от курения. Независимо от тяжести заболевания, следует совместно с лечащим врачом разработать подходящий режим упражнений.

Список литературы

1. Hutchison DC. Alpha 1-antitrypsin deficiency in Europe: geographical distribution of Pi types S and Z. *Respiratory Medicine* 1998 Mar;92(3):367-77.
2. Europeanlung.org/assets/files/ru/publications/alpha1-anti-trypsin-ru.pdf. Accessed 2017 December 18.
3. Журкова Н.В., Кондакова О.Б., Строкова Т.В., Дублина Е.С., Симонова О.И, Кузьмина Л.П., Потапов А.С., Асанов А.Ю. Недостаточность $\alpha 1$ -антитрипсина у детей с патологией печени. *Педиатрия* 2008;87(3):138-41.
4. American Thoracic Society; European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2003 Oct;168(7):818-900.
5. Abboud RT, Ford GT, Chapman KR; Standards Committee of the Canadian Thoracic Society. Alpha1-antitrypsin deficiency: a position statement of the Canadian Thoracic Society. *Canadian Respiratory Journal* 2001 Mar-Apr;8(2):81-8.
6. Гембицкая Т.Е. Первичная эмфизема легких, связанная с дефицитом альфа-1-антитрипсина. *Клиническая медицина* 1984;9:86-91.
7. Гембицкая Т.Е., Черменский А.Г., Илькович М.М., Цампруби С. Первичная эмфизема легких у молодого мужчины, обусловленная гомозиготным дефицитом $\alpha 1$ -антитрипсина (генотип ZZ): перспективы организации помощи больным. *Пульмонология* 2014;6:115-21.
8. Первакова М.Ю., Титова О.Н., Шумилов А.А., Лапин С.В., Суркова Е.А., Эмануэль В.Л. Особенности показателей функции внешнего дыхания у больных хронической обструктивной болезнью легких с дефицитом альфа-1-антитрипсина. *Медицинский совет* 2016;15:18-22.
9. Cox DW, Woo SL, Mansfield T. DNA restriction fragments associated with α -1 antitrypsin indicate a single origin for deficiency allele PIZ. *Nature* 1985;316:79-81.
10. Cox DW, Billingsley GD, Mansfield T DNA restriction site polymorphisms associated with alpha 1-antitrypsin gene. *American Journal of Human Genetics* 1987 Nov;41(5):891-906.
11. Seixas S, Garcia O, Trovada MJ, Santos MT, Amorim A, Rocha J. Patterns of haplotype diversity within the serpin gene cluster at 14q32.1: insights into the natural history of the alpha 1-antitrypsin polymorphism. *Human Genetics* 2001 Jan;108(1):20-30.
12. . Keren DF. Protein electrophoresis in clinical diagnosis. London, England: Hodder Arnold; 2003:71-7.

13. Brantly M, Nukiwa T, Crystal RG. Molecular basis of alpha-1-antitrypsin deficiency. *The American Journal of Medicine* 1988;84(6A):13-31.
14. Cox DW. Alpha-1 antitrypsin deficiency. In: *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 1995:4125-58.
15. Kamboh MI. Biochemical and genetic aspects of human serum α -1 proteinase inhibitor protein. *Disease Markers* 1985;3:135.
16. Marciniuk DD, Hernandez P, Balter M, Bourbeau J, Chapman KR, Ford GT, Lauzon JL, Maltais F, O'Donnell DE, Goodridge D, Strange C, Cave AJ, Curren K, Muthuri S; Canadian Thoracic Society COPD Clinical Assembly Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Expert Working Group. Alpha-1 antitrypsin deficiency targeted testing and augmentation therapy: a Canadian Thoracic Society clinical practice guideline. *Canadian Respiratory Journal* 2012 Mar-Apr;19(2):109-16.
17. Owen MC, Brennan SO, Lewis JH, Carrell RW. Mutation of antitrypsin to antithrombin alpha 1-antitrypsin Pittsburgh (358Met leads to Arg), a fatal bleeding disorder. *The New England Journal of Medicine* 1983 Sep;309(12):694-8.
18. Gadek JE, Fells GA, Zimmerman RL, Rennard SI, Crystal RG. Antielastase of the human alveolar structures: implications for the protease-antiprotease theory of emphysema. *The Journal of Clinical Investigation* 1981;68:889-98.
19. Sandhaus RA, Turino G, Brantly ML et al. The diagnosis and management of alpha-1 antitrypsin deficiency in the adult // *Journal of the COPD Foundation* 2016 Vol 3 N 3 P 668 – 682.
20. Sindén NJ, Stockley RA. Proteinase 3 activity in sputum from subjects with alpha-1-antitrypsin deficiency and COPD. *The European Respiratory Journal* 2013; 41(5):1042-50.
21. Churg A., Zhou S. Wright JL. Matrix metalloproteinases in COPD. *The European Respiratory Journal* 2012;39(1):197-209.
22. Osman M, Cantor JO, Roffman S, Keller S, Turino GM, Mandl I. Cigarette smoke impairs elastin resynthesis in lungs of hamsters with elastase-induced emphysema. *The American Review of Respiratory Disease* 1985 Sep;132(3):640-43.
23. Morrison HM, Kramps JA, Burnett D, Stockley RA. Lung lavage fluid from patients with α -1 proteinase inhibitor deficiency or chronic obstructive bronchitis: anti-elastase function and cell profile. *Clinical Science (London)* 1987 Mar;72(3):373-81.
24. Lomas DA, Evans DL, Finch JT, Carrell RW. The mechanism of Z α 1-antitrypsin accumulation in the liver. *Nature* 1992 Jun;357(6379):605-7.
25. Ranes J, Stoller JK. A review of alpha 1-antitrypsin deficiency. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* 2005 Apr;26(2):154-66.

26. de Serres FJ, Blanco I, Fernández-Bustillo E. Genetic epidemiology of alpha-1 antitrypsin deficiency in North America and Australia/New Zealand: Australia, Canada, New Zealand and the United States of America. *Clinical Genetics* 2003 Nov;64(5):382-97.
27. Пузырев В.П., Савюк В.Я. Молекулярные основы и клинические аспекты недостаточности α 1-антитрипсина. *Пульмонология* 2003;105-17.
28. Needham M, Stockley RA. Alpha 1-antitrypsin deficiency. 3: Clinical manifestations and natural history. *Thorax* 2004 May;59(5):441-5.
29. Shin MS, Ho KJ. Bronchiectasis in patients with α -1 antitrypsin deficiency. A rare occurrence? *Chest* 1993 Nov;104(5):1384-6.
30. Eden E, Mitchell D, Mehlman B, Khoulil H, Mejat M, Grieco MH, Turino GM. Atopy, asthma and emphysema in patients with severe α -1-antitrypsin deficiency. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1997 Jul;156(1):68-74.
31. Higgins MW, Thom T. Incidence, prevalence and mortality: intra- and inter country differences. In: *Clinical epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease*. Hensley MJ, Saunders NA, editors. New York: Marcel Dekker; 1989:23-43.
32. Eriksson S. Alpha-1 antitrypsin deficiency: natural course and therapeutic strategies. In: *Proceedings of the Falk Symposium no. 115*. Dordrecht, The Netherlands. Dordrecht/Boston/London: Kluwer Academic Publishers; 1999:307-15.
33. Elzouki AN, Segalmark M, Mazodier P, Eriksson S. Wegener's granulomatosis in a patient with severe PiZZ alpha 1-antitrypsin deficiency. *QJM* 1996 Nov;89(11):877.
34. Mahr AD, Edberg JC, Stone JH, Hoffman GS, St Clair EW, Specks U, Dellaripa PF, Seo P, Spiera RF, Rouhani FN, Brantly ML, Merkel PA. Alpha 1-antitrypsin deficiency-related alleles Z and S and the risk of Wegener's granulomatosis. *Arthritis & Rheumatology* 2010 Dec;62(12):3760-7.
35. Yang P, Sun Z, Krowka MJ, Krowka MJ, Aubry MC, Bamlet WR, Wampfler JA, Thibodeau SN, Katzmman JA, Allen MS, Midthun DE, Marks RS, de Andrade M. Alpha1-antitrypsin deficiency carriers, tobacco smoke, chronic obstructive pulmonary disease, and lung cancer risk. *Archives of Internal Medicine* 2008 May;168(10):1097-103.
36. Montanelli A, Mainardi E, Pini L, Corda L, Grassi V. Alpha 1-antitrypsin deficiency and nephropathy. *Nephron* 2002 Jan;90(1):114-5.
37. Rabassa AA, Schwartz MR, Ertan A. Alpha 1-antitrypsin deficiency and chronic pancreatitis. *Digestive Diseases and Sciences* 1995 Sep;40(9):1997-2001.
38. Sun Z, Yang P. Role of imbalance between neutrophil elastase and α alpha 1-antitrypsin in cancer development and progression. *The Lancet Oncology* 2004 Mar;5(3):182-190.

39. Bofinger A, Hawley C, Fisher P, Daunt N, Stowasser M, Gordon R. Alpha 1-antitrypsin phenotypes in patients with renal arterial fibromuscular dysplasia. *Journal of Human Hypertension* 2000 Feb;14(2):91-4.
40. Dawkins PA, Dowson LJ, Guest PJ, Stockley RA. Predictors of mortality in alpha 1-antitrypsin deficiency. *Thorax* 2003 Dec;58(12):1020-6.
41. Survival and FEV1 decline in individuals with severe deficiency of alpha1-antitrypsin. The Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1998 Jul;158(1):49-59.
42. Tanash HA, Nilsson PM, Nilsson JA, Pitulainen E. Survival in severe alpha 1-antitrypsin deficiency (PiZZ). *Respiratory Research* 2010 Apr;11:44
43. Janus ED, Phillips NT, Carrell RW. Smoking, lung function and α -1 antitrypsin deficiency. *Lancet* 1985 Jan;1(8421):152-4.
44. Brantly ML, Paul LD, Miller BH, Falk RT, Wu M, Crystal RG. Clinical features and history of the destructive lung disease associated with pulmonary symptoms. *The American Review of Respiratory Disease* 1988 Aug;138(2):327-36.
45. Stoller JK, Smith P, Yang P, Spray J. Physical and social impact of α -1 antitrypsin deficiency: results of a survey. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 1994 Nov-Dec;61(6):461-7.
46. Sørheim IC, Bakke P, Gulsvik A, Pillai SG, Johannessen A, Gaarder PI, Campbell EJ, Agustí A, Calverley PM, Donner CF, Make BJ, Rennard SI, Vestbo J, Wouters EF, Paré PD, Levy RD, Coxson HO, Lomas DA, Hersh CP, Silverman EK. α -1 antitrypsin protease inhibitor MZ heterozygosity is associated with airflow obstruction in two large cohorts. *Chest* 2010 Nov;138(5):1125-32.
47. Bornhorst J, Calderon F, Procter M, Tang W, Ashwood ER, Mao R. Genotypes and serum concentrations of human alpha-1-antitrypsin "P" protein variants in a clinical population. *Journal of Clinical Pathology* 2007 Oct;60(10):1124-8.
48. Мельник С.И., Власов Н.Н., Пиневская М.В., Орлова Е.А., Старевская Е.В., Мельникова И.Ю. Дефицит альфа-1-антитрипсина у детей: описание серии случаев. *Вопросы современной педиатрии* 2016;15(6):619-24.
49. Elzouki AN, Eriksson S. Risk of hepatobiliary disease in adults with severe alpha 1-antitrypsin deficiency (PiZZ): is chronic viral hepatitis B or C an additional risk factor for cirrhosis and hepatocellular carcinoma? *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 1996; Oct;8(10):989-94.
50. Eriksson S, Carison J, Velez R. Risks for cirrhosis and primary liver cancer in α -1 antitrypsin deficiency. *The New England Journal of Medicine* 1986 Mar;314(12):736-9.

51. O’Riordan K, Blei A, Rao MS, Abecassis M. Alpha-1 antitrypsin deficiency-associated panniculitis: resolution with intravenous α -1 antitrypsin and liver transplantation. *Transplantation* 1997 Feb;63(3):480-2.
52. Aboussouan LS, Stoller JK. New developments in alpha 1-antitrypsin deficiency. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* 1999;20(4):301-10.
53. Zorzet M, Russi E, Senn O, Imboden M, Ferrarotti I, Tinelli C, Campo I, Ottaviani S, Scabini R, von Eckardstein A, Berger W, Brändli O, Rochat T, Luisetti M, Probst-Hensch N; SAPALDIA Team. SERPINA 1 gene variants in individuals from the general population with reduced alpha 1-antitrypsin concentrations. *Clinical Chemistry* 2008 Aug;54(8):1331-8.
54. Miravittles M, Herr C, Ferrarotti I, Jardi R, Rodriguez-Frias F, Luisetti M, Bals R. Laboratory testing of individuals with severe alpha 1-antitrypsin deficiency in three European centers. *The European Respiratory Journal* 2010 May;35(5):960-8.
55. Bornhorst JA, Greene CM, Ashwood ER., Greenache DG. α 1-antitrypsin phenotypes and associated serum protein concentrations in a large clinical population. *Chest* 2013 Apr;143(4):1000-8.
56. Crowther DC, Belogrey D, Miranda E, Kinghorn KJ, Sharp LK, Lomas DA. Practical genetics: alpha-1-antitrypsin deficiency and the serpinopathies. *European Journal of Human Genetics* 2004 Mar;12(3):167-72.
57. Nelson DR, Teckman J, Di Bisceglie AM et al. Diagnosis and management of patients with alpha 1-antitrypsin deficiency. *Clin. Gastroenterol Hepatol.* 2012; 10(6):575-580.
58. Dawwas MF, Davies SE, Griffiths WJ et al. Prevalence and risk factors for liver involvement in individuals with PiZZ-related lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(5): 502-508.
59. Sandhaus RA. Alpha 1-antitrypsin deficiency: whom to test, whom to treat? *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* 2010 Jun;31(3):343-7.
60. Dowson LJ, Guest PJ, Hill SL, Holder RL, Stockley RA. High-resolution computed tomography scanning in alpha 1-antitrypsin deficiency: relationship to lung function and health status. *The European Respiratory Journal* 2001 Jun;17(6):1097-104.
61. Parr DG, Stoel BC, Stolk J, Stockley RA. Validation of computed tomography lung densitometry for monitoring emphysema alpha 1-antitrypsin deficiency. *Thorax* 2006 Jun;61(6):485-90.
62. Lomas DA. Genetic predisposition to chronic obstructive pulmonary disease: advances in alpha 1-antitrypsin deficiency and serpinopathies. *Clinical Medicine* 2007;7(5):446-7.
63. Tanash HA, Nilsson PM, Nilsson JA et al. Clinical course and prognosis of never-smokers with severe alpha 1-antitrypsin deficiency (PiZZ). *Thorax.* 2008;63(12):1091-1095.

64. Dirksen A, Dijkman JH, Madsen F, Stoel B, Hutchinson DC, Ulrik CS, Skovgaard LT, Kok-Jensen A, Rudolphus A, Seersholm N, Vrooman HA, Reiber JH, Hansen NC, Heckscher T, Viskum K, Stolk J. A randomized clinical trial of α -1 antitrypsin augmentation therapy. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1999 Nov;160(5 Pt 5):1468-72.
65. Dirksen A., Piitulainen E, Parr DG, Deng C, Wencker M, Shaker SB, Stockley RA. Exploring the role of CT densitometry: a randomized study of augmentation therapy in alpha1-antitrypsin deficiency. *The European Respiratory Journal* 2009 Jun;33(6):1345-53.
66. Chapman KR, Stockley RA, Dawkins C, Wilkes MM, Navickis RJ. Augmentation therapy for alpha1-antitrypsin deficiency: a meta-analysis. *COPD* 2009 Jun;6(3):177-84.
67. Gotzsche PC, Johansen HK. Intravenous alpha-1 antitrypsin augmentation therapy for treating patients with alpha-1 antitrypsin deficiency and lung disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010 Jul;7(7):CD007851.
68. McElvaney NG, Burdon J, Holmes M, Glanville A, Wark PA, Thompson PJ, Hernandez P, Chlumsky J, Teschler H, Ficker JH, Seersholm N, Altraja A, Mäkitaro R, Chorostowska-Wynimko J, Sanak M, Stoicescu PI, Piitulainen E, Vit O, Wencker M, Tortorici MA, Fries M, Edelman JM, Chapman KR; RAPID Extension Trial Group. Long-term efficacy and safety of alpha 1 proteinase inhibitor treatment for emphysema caused by severe alpha 1-antitrypsin deficiency: an open-label extension trial (RAPID-OLE). *The Lancet Respiratory Medicine* 2017 Jan;5(1):51-60.
69. The Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. Survival and FEV1 decline in individuals with severe deficiency of alpha 1-antitrypsin. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1998;127(Suppl):S43-S45.
70. Seersholm N, Wencker M, Banik N, Viskum K, Dirksen A, Kok-Jensen A, Konietzko N. Does alpha1-antitrypsin augmentation therapy slow the annual decline in FEV1 in patients with severe hereditary alpha1-antitrypsin deficiency? Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen (WATL) alpha1-AT study group. *The European Respiratory Journal* 1997 Oct;10(10):2260-3.
71. Wencker M, Banik N, Buhl R, Seidel R, Konietzko N. Long-term treatment of alpha1-antitrypsin deficiency-related pulmonary emphysema with human alpha1-antitrypsin. Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen (WATL)-alpha1-AT-study group. *The European Respiratory Journal* 1998 Feb;11(2):428-33.
72. Barros-Tizón JC, Torres ML, Blanco I, Martínez MT; Investigators of the rEXA study group. Reduction of severe exacerbations and hospitalization-derived costs in alpha 1-antitrypsin-deficient patients treated with alpha 1-antitrypsin augmentation therapy. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease* 2012 Apr;6(2):67-78.

73. Lieberman J. Augmentation therapy reduces frequency of lung infections in antitrypsin deficiency: a new hypothesis with supporting data. *Chest* 2000 Nov;118(5):1480-5.
74. Rahaghi FF, Miravittles M. Long-term clinical outcomes following treatment with alpha 1-proteinase inhibitor for COPD associated with alpha 1-antitrypsin deficiency: a look at the evidence. *Respiratory Research* 2017 May;18(1):105.
75. Balbi B, Ferrarotti I, Miravittles M. Efficacy of augmentation therapy for emphysema associated with α 1-antitrypsin deficiency: enough is enough. *The European Respiratory Journal* 2016 Jan;47(1):35-8.
76. Prins J, van der Meijden B, Kraaijenhagen RJ, Wielders JP. Inherited chronic obstructive pulmonary disease: new selective-sequencing workup for alpha1-antitrypsin deficiency identifies 2 previously unidentified null alleles. *Clinical Chemistry* 2008 Jan;54(1):101-7.
77. Sandhaus RA, Turino G, Stocks J et al. Alpha-1antitrypsin augmentation therapy for Pi**MZ* heterozygotes: a cautionary note. *Chest* 2008; 134 (4):831-834.
78. Molloy K, Hersh CP, Morris VB et al. Clarification of the risk of chronic obstructive pulmonary disease in alpha-1 antitrypsin deficiency Pi*MZ* heterozygotes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014; 189(4):419-427.
79. Tonelli AR, Rouhani F, Li N et al. Alpha-1-antitrypsin augmentation therapy in deficient individuals enrolled in the Alpha-1 Foundation DNA and Tissue bank *Int J Chron Obstr Pulmon Dis*. 2009 ;4:443-452
80. Bugeja T, Gelson W, Massood A et al. A high prevalence of heterozygous alpha-1 antitrypsin deficiency in patients with advanced parenchymal liver disease. *J Hepatol*. 2012;56:S227.
81. Gross B, Grebe M, Wencker M et al. New findings in PiZZ alpha-1-antitrypsindeficiency-related panniculitis. Demonstration of skin polymers and high dosing requirements of intravenous augmentationtherapy. *Dermatology*. 2009;218(4):370-375.
82. Campos MA, Kueppers F, Stocks JM et al. Safety and pharmacokinetics of 120mg/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*.2013;10(6):687-695
83. Meyer FJ, Wencker M, Teschler H, StevelingH, Sennekamp J, Costbel U, Konietzko N. Acute allergic reaction and demonstration of specific IgE antibodies against alpha-1-protease inhibitor. *The European Respiratory Journal*1998;12(4):996-7.
84. Stoller JK, Fallat R, Schluchter MD, O'Brien RG, Connor JT, Gross N, O'Neil K, Sandhaus R, Crystal RG. Augmentation therapy with alpha 1 antitrypsin: patterns of use and adverse events. *Chest* 2003 May;123(5):1425-34.

85. Eden E, Holbrook JT, Brantly ML, Turino GM, Wise RA. Prevalence of alpha-1 antitrypsin deficiency in poorly controlled asthma – results from the ALA-ACRC low dose theophylline trial. *Journal of Asthma* 2007 Oct;44(8):605-8.
86. Ngo LY, Haeberle A, Dyck-Jones J, Gelmont D, Yel L. Safety and tolerability of an intravenously administered alpha1-proteinase inhibitor at an increased infusion rate: a novel, randomized, placebo-masked, infusion rate-controlled, crossover study in healthy adults. *Open Access Journal of Clinical Trials* 2014 Jun;6:55-61.
87. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Revised 2017 // www.goldcopd.com.
88. Cassina PC, Teschler H Konietzko N, Theegarten D, Stamatis G. Two-year results after lung volume reduction surgery in alpha1-antitrypsin deficiency versus smoker's emphysema. *The European Respiratory Journal* 1998 Nov;12(5):1028-32.
89. Gelb AF, McKenna RJ, Brenner M, Fischel R, Zamel N. Lung function after bilateral lower lobe lung volume reduction surgery for alpha1-antitrypsin emphysema. *The European Respiratory Journal* 1999 Oct;14(4):928-33.
90. National Emphysema Treatment Trial Research Group, Fishman A, Fessler H, Martinez F, McKenna RJ Jr, Naunheim K, Piantadosi S, Weinmann G, Wise R. Patients at high risk of death after lung-volume-reduction surgery. *The New England Journal of Medicine* 2001 Oct;345(15):1075-83.
91. Hosenpud JD, Novick RJ, Breen TJ, Keck B, Daily P. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twelfth official report –1995. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 1995 Sep-Oct;14(5):805-15.
92. Banga A, Gildea T, Rajeswaran J et al. The natural history of lung function after lung transplantation for alpha (1)-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014; 190(3):274-281.
93. Yusen RD, Edward LB, Kucheryavaya MS et al. The registry of the International Society of Heart and Lung Transplantation; Thirty-second official adult lung and heart-lung transplantation report 2015. *J Heart Lung Transplant*. 2015; 34(10):1264-1277.
94. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC, Buist AS, Conway WA Jr, Enright PL, Kanner RE, O'Hara P. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. *JAMA* 1994 Nov;272(19):1497-505.
95. Carpenter MJ, Strange C, Jones Y et al. Does genetic testing result in behavioral health change? *Ann. Behav. Med*. 2007;33(1):22-28

96. Kuller JA, Katz VL, McCoy MC, Bristow CL. Alpha-1 antitrypsin deficiency and pregnancy. *American Journal of Perinatology* 1995 Sep;12(5):303-5.
97. Atkinson AR. Pregnancy and alpha-1 antitrypsin deficiency. *Postgraduate Medical Journal* 1987 Sep;63(743):817-20.
98. Geisler CF, Buehler JH, Depp R. Alpha-1 antitrypsin deficiency: severe obstructive lung disease and pregnancy. *Obstetrics & Gynecology* 1977;49(1):31-4.
99. Hall JC, Tarala RA, Hall JL, Mander J. A multivariate analysis of the risk of pulmonary complications after laparotomy. *Chest* 1991 Apr;99(4):923-7.