Недостаточность альфа-1-антитрипсина: диагностика и лечение (обзор литературы)

Ларшина Е.А., Милованова Н.В., Каменец Е.А.

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»
115522, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1

Недостаточность альфа-1-антитрипсина – наследственное заболевание, характеризующееся низким уровнем белка альфа-1-антитрипсина (A1AT) в крови. В основном дефицит A1AT проявляется в виде хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), эмфиземы, а также поражения печени и сосудов. A1AT является главным ингибитором сериновых протеаз в крови человека.

Недостаточность A1AT обусловлена мутациями в гене *SERPINA1*. Наиболее распространенными аллельными вариантами в гене *SERPINA1* являются S (p.Glu288Val) и Z (p.Glu366Lys), однако в клинической практике большинство случаев тяжелого дефицита A1AT связаны с генотипом PIZZ. У пациентов с PIZZ патология легких представляет собой фенотип «потери функции», так как дефицит A1AT приводит к ускоренному разрушению паренхимы легких, приводящему к эмфиземе. При Z-мутации 85% синтезированного белка блокируется в гепатоцитах из-за неправильного сворачивания и полимеризации. Накопление полимеризованного белка в эндоплазматической сети гепатоцитов в свою очередь приводит к хроническим заболеваниям печени у некоторых пациентов: циррозу и злокачественным новообразованиям печени.

Дефицит A1AT является довольно распространенным заболеванием, но выявляется лишь незначительная часть лиц с данной патологией. Недостаточность A1AT зачастую ошибочно диагностируется как ХОБЛ, бронхиальная астма или криптогенное заболевание печени. Задержка в установлении диагноза составляет обычно более 5 лет (в среднем около 8 лет) что, как правило, связано с плохой осведомленностью врачей, недооценкой его распространенности и вариабельностью клинических проявлений.

В настоящее время для лечения дефицита A1AT с легочными проявлениями возможно применение аугментационной терапии, основанной на внутривенном введении очищенного человеческого A1AT. Также активно ведется поиск новых препаратов, способных улучшить прогноз у пациентов с патологией печени. Современные подходы в лечении дефицита A1AT, сосредоточенные на генной терапии, становятся перспективным направлением в лечении как легочной, так и печеночной патологии при дефиците A1AT.

Ключевые слова: альфа-1-антитрипсин, недостаточность A1AT, *SERPINA1*, PIZZ, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), эмфизема, цирроз печени, аугментационная терапия.

Для цитирования: Ларшина Е.А., Милованова Н.В., Каменец Е.А. Недостаточность альфа-1-антитрипсина: диагностика и лечение (обзор литературы). *Медицинская генетика* 2021; 20(1): 12-24.
DOI: 10.25557/2073-7998.2021.01.12-24

Автор для корреспонденции: *Ларшина Елена Андреевна*; **e-mail:** proskurinaelena1989@yandex.ru
Финансирование. Работа выполнена в рамках госзадания Минобрнауки России для ФГБНУ «МГНЦ».
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.
Поступила: 10.10.2020.

Alpha-1-antitrypsin deficiency: diagnosis and treatment (literature review)

Larshina E.A., Milovanova N.V., Kamenets E.A.

Research Centre for Medical Genetics
Moskvorechye str. 1, Moscow, 115522, Russia

Alpha-1 antitrypsin deficiency is a genetic disorder characterized by low level of alfa-1-antitripsin protein (A1AT) in the blood. Usually, A1AT deficiency results in chronic obstructive pulmonary disease (COPD), emphysemas, liver disease and vessels damaging. A1AT is the main inhibitor of serine proteases in human blood.

A1AT deficiency is caused by mutations in the gene *SERPINA1*. The most common *SERPINA1* allelic variants are S (p.Glu288Val) and Z (p.Glu366Lys). However, the most of documented severe cases of A1AD are associated with PIZZ genotype. PIZZ genotype patients have loss-of-function phenotype due to accelerated lung parenchyma destruction resulting in emphysema. Z mutation genotype leads to blocking of 85% synthesized protein in hepatocytes due to wrong folding and polymerization. Accumulation of the bodied protein in hepatocytes endoplasmic reticulum results in chronic liver disease, cirrhosis and other liver pathologies.

A1AT deficiency is a common disorder, however, this diagnosis is established in a small part of the patients. A1AT deficiency is often misdiagnosed as COPD, asthma or cryptogenic liver disease. Usually, due to underestimating the prevalence of the disease and its unspecific symptoms, the diagnosis delay is more than 5 years (on average about 8 years).

Nowadays it is possible to treat lung form of A1AT deficiency used the augmentation therapy, that bases on intravenous infusions of pure human A1AT. Also, the active development of new drugs to improve the prognosis in the patients with liver pathology is ongoing. Modern approaches of A1AT deficiency treatment, focused on gene therapy, are becoming a promising direction in the managing of both pulmonary and hepatic pathology with A1AT deficiency.

Keywords: alpha-1 antitrypsin, alpha-1 antitrypsin deficiency, *SERPINA1*, PIZZ, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), emphysema, cirrhosis, augmentation therapy.

For citation: Larshina E.A., Milovanova N.V., Kamenets E.A. Alpha-1-antitrypsin deficiency: diagnosis and treatment (literature review). *Medicinskaja genetika [Medical genetics]* 2021; 20(1): 12-24. (In Rus.).
DOI: 10.25557/2073-7998.2021.01.12-24

Corresponding author: *Elena A. Larshina*; **e-mail:** proskurinaelena1989@yandex.ru
Funding. The research was carried out within the state assignment of Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation for Research Centre for Medical Genetics.
Conflict of interest. Authors declare no conflicts of interest.
Accepted: 10.10.2020.

Недостаточность альфа-1-антитрипсина – наследственное заболевание, характеризующееся низким уровнем циркулирующего в сыворотке крови белка альфа-1-антитрипсина (A1AT) [1]. В основном дефицит A1AT проявляется в виде хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), эмфиземы, а также поражения печени и сосудов. Дефицит A1AT обусловлен мутациями в гене *SERPINA1* (serine protease inhibitor, group A, member 1) [2], также известном как *PI* ген (protease inhibitor [3]). До идентификации гена *SERPINA1* для обозначения различных генетических вариантов белка A1AT использовалась однобуквенная номенклатура от A до Z (основанная на электрофоретической скорости миграции белка A1AT) с добавлением префикса PI: PIM (средняя скорость), PIF (быстрая скорость), PIS (медленная скорость) и PIZ (очень медленная скорость). В литературе однобуквенная запись мутаций применяется наряду с современной номенклатурой (референсная последовательность согласно транскрипту NM_000295.4), а также упоминается старая запись, учитывающая лишь зрелый белок A1AT, состоящий из 394 аминокислот, и не отражающая наличие сигнального пептида в неактивном предшественнике (24 аминокислотных остатка).

Самыми частыми клинически значимыми вариантами являются аллель S – p.Glu288Val (ранее принятая запись – p.Glu264Val) и Z аллель – p.Glu366Lys (ранее принятая запись – p.Glu342Lys). У подавляющего большинства пациентов с дефицитом A1AT определяется генотип PIZZ [4].

Эпидемиология дефицита A1AT

Дефицит A1AT является панэтническим заболеванием. Самая высокая частота (1: 1500–1: 2000) генотипа PIZZ выявляется в Прибалтийских республиках, к югу от Скандинавского полуострова и в Дании [5] с постепенным снижением (1:2500-1:4000) в Беларуси, Украине, Польше, Германии, Нидерландах, Франции, на Британских островах и Пиренейском полуострове [5]. Сравнительно низкие частоты этого варианта (1:10000–1:90000) наблюдаются в наиболее отдаленных районах Северной, Южной и Западной Европы. В Лапландии, Южной Италии и на Балканском полуострове обнаружены лишь единичные случаи. В большинстве регионов Азии и Африки генотип PIZZ практически отсутствует [5]. Частота дефицита A1AT в США составляет 1:3000-5000 живых новорожденных [6].

Согласно работе de Serres и Blanco, включающей оценку распространенности различных генотипов *SERPINA1* в 10 географических регионах (более 5,264 миллиарда человек), ожидаемое количество людей с генотипом PIZZ во всем мире составляет более 181000, а с генотипом PISZ – более 1,269 млн, при этом более 60% всех людей с генотипом PIZZ приходится на Европу и Северую Америку [7].

Несмотря на достаточно большую распространенность данного заболевания, выявляется лишь незначительная часть лиц с дефицитом A1AT. Считается, что в США порядка 90% пациентов с дефицитом A1AT остаются не диагностированными [8]. Задержка в установлении диагноза, как правило, составляет более 5 лет (в среднем около 8 лет) [6] и может быть связана с плохой осведомленностью врачей о данном заболевании, недооценкой его распространенности и вариабельностью клинических проявлений.

В связи с этим дефицит A1AT требует еще более пристального внимания со стороны врачей лечебных специальностей.

Историческая справка

В 1963 году Laurell и Eriksson впервые обнаружили дефицит A1AT у 5 пациентов при проведении электрофореза белков в 1500 образцах. У троих из них в моло-

дом возрасте (35-44 года) развилась эмфизема легких, а еще у одного эмфизема была в семейном анамнезе [9].

В 1969 году Sharp с соавт. обнаружили поражение печени при дефиците A1AT [5]. Было описано развитие цирроза печени у шести из десяти детей с дефицитом A1AT. Теми же авторами были обнаружены специфические включения в печени у пациентов с циррозом и дефицитом A1AT [10].

В 1976 году Jeppson с соавт. сообщили, что вариант PIZ представляет собой замену глутаминовой кислоты на лизин в положении 342 белковой последовательности, и что эта мутация не влияет на синтез белка, но вызывает его серьезные конформационные изменения [5].

В 1987 году для заместительной терапии у взрослых с эмфиземой и тяжелым дефицитом A1AT был одобрен проластин (очищенный A1AT, полученный из сыворотки крови человека) [5].

Этиология и патогенез дефицита A1AT

Дефицит A1AT представляет собой аутосомно-рецессивное заболевание, связанное с повышенным риском поражения печени у взрослых и детей, и поражением легких у взрослых [11].

Главным образом A1AT синтезируется и секретируется гепатоцитами (более 80%) [12], в меньшей степени – кишечными эпителиальными клетками, нейтрофилами, эпителиальными клетками легких и макрофагами. Обычно белок A1AT циркулирует в сыворотке крови в достаточно высокой концентрации, нормальные значения составляют 20–53 мкмоль/л [13]. Однако у гомозигот по Z аллелю уровень белка A1AT составляет примерно 3–7 мкмоль/л, а у людей с генотипом PISZ, обуславливающим менее выраженный дефицит, – около 10–20 мкмоль/л [2].

A1AT – важный белок острой фазы воспаления и главный ингибитор сериновых протеаз в сыворотке человека, основной мишенью которого служит эластаза нейтрофилов [14]. Во время острофазовых реакций уровень A1AT может увеличиваться в четыре раза. [5]. Считается, что помимо антипротеолитической активности A1AT обладает иммуномодулирующей и противовоспалительной активностью в отношении нейтрофилов, макрофагов и других типов клеток [11]. Важной ролью A1AT также является ослабление хемотаксического ответа нейтрофилов, потенциальной причины воспаления [6]. A1AT подавляет выработку фактора некроза опухоли-α (TNF– α) в макрофагах и уменьшает выброс цитокинов из моноцитов и нейтрофилов [2]. A1AT может влиять на пути передачи воспалительных сигналов, такие как циклический аденозинмонофосфат (цАМФ)-зависимый путь, ответственный за повышение продукции лейкоцитов, а также ингибировать провоспалительные клеточные сигналы [6].

A1AT представляет собой водорастворимый и тканеспецифичный циркулирующий гликопротеин с молекулярной массой 52 кДа [15] и периодом полувыведения 4–5 дней [5]. Состоит из 394 аминокислотных остатков и трех сложных боковых углеводных цепей, связанных с остатками аспарагина [7]. Белок A1AT кодируется геном *SERPINA1*, расположенном на длинном плече хромосомы 14 (14q32.1) [16]. Ген *SERPINA1* имеет четыре кодирующих экзона (II-V) и три некодирующих (IA, IB и IC) [17] (**рис. 1**).

Молекула A1AT представляет собой три определенным образом упакованные β-структуры и реактивный центр, содержащий метионин в положении 358 (**рис. 2**) [9]. Именно метионин-реактивный центр A1AT подвергается атаке протеазой, в результате чего происходит расщепление реактивной петли A1AT, которая вставляется в β-лист A, захватывая протеазу, и в последующем ингибирует ее [6]. Мутация Z искажает взаимосвязь между реактивной центральной петлей и β-листом A, что в конечном итоге приводит к полимеризации A1AT. Эти полимеры затем разлагаются или накапливаются в эндоплазматической сети гепатоцитов с образованием визуализируемых включений PAS (periodic acid-Schiff)-позитивных, устойчивых к диастазе частиц, специфичных для Z-A1AT при заболеваниях печени [18]. Подобные включения можно наблюдать при таких мутациях как: Siiyama (p.Ser53Phe в старой записи) и Mmalton (p.Phe52del в старой записи).

Синтезированный A1AT переносится в эндоплазматический ретикулум (ЭПР), там он сворачивается, гликозилируется перед экспортом и секретируется из гепатоцита в кровоток [20]. Мутантный белок A1AT обладает примерно в 5 раз меньшей антипротеолитической активностью в отношении нейтрофильной эластазы [6]. Эластаза нейтрофилов расщепляет эластин, коллаген, фибронектин, ламинин, протеогликаны и другие белки экстрацеллюлярного матрикса легочной паренхимы [10]. Помимо этого, эластаза разрушает фосфатидил-сериновые рецепторы, которые отвечают за инициацию фагоцитоза [9]. A1AT ингибирует эластазу, тем самым защищая хрупкую соединительную ткань нижних дыхательных путей от неконтролируемого протеолиза, запускаемого нейтрофилами при воспалении [14]. При отсутствии контроля нейтрофильная эластаза вызывает разрушение компонентов легочной матрицы, альвеолярных структур и кровеносных сосудов. Вследствие этого происходит снижение и потеря эластичности легочной тка-

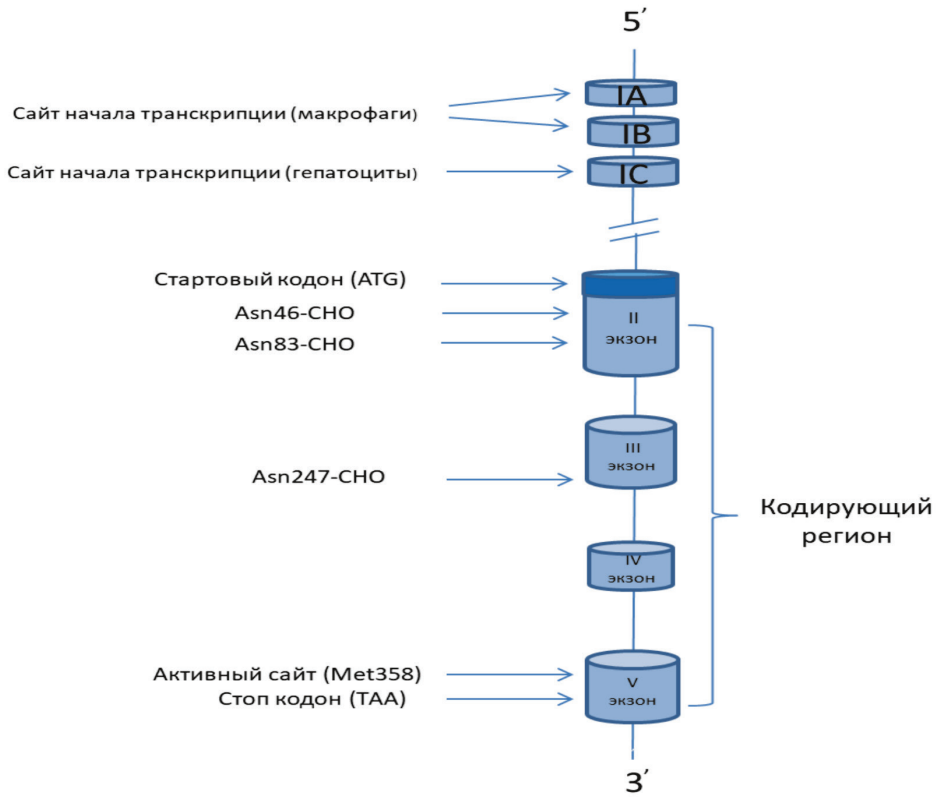

Рис. 1. Организация гена *SERPINA1*. На рисунке изображены экзоны гена – IA, IB, IC, II, III, IV, V, между которыми расположены интронные участки. Стрелками отмечены различные активные участки гена. Экзоны IA, IB и IC являются регуляторными элементами, необходимыми для нормальной экспрессии (IA и IB – регуляторные элементы, специфичные для макрофагов, а IC – содержит регуляторные элементы специфичные как для макрофагов, так и гепатоцитов). Имеются 3 сайта присоединения углеводов: II экзон – N46-CHO и N83-CHO и III – экзон – N247-CHO. Экзон V кодирует активный сайт Met358 [19].

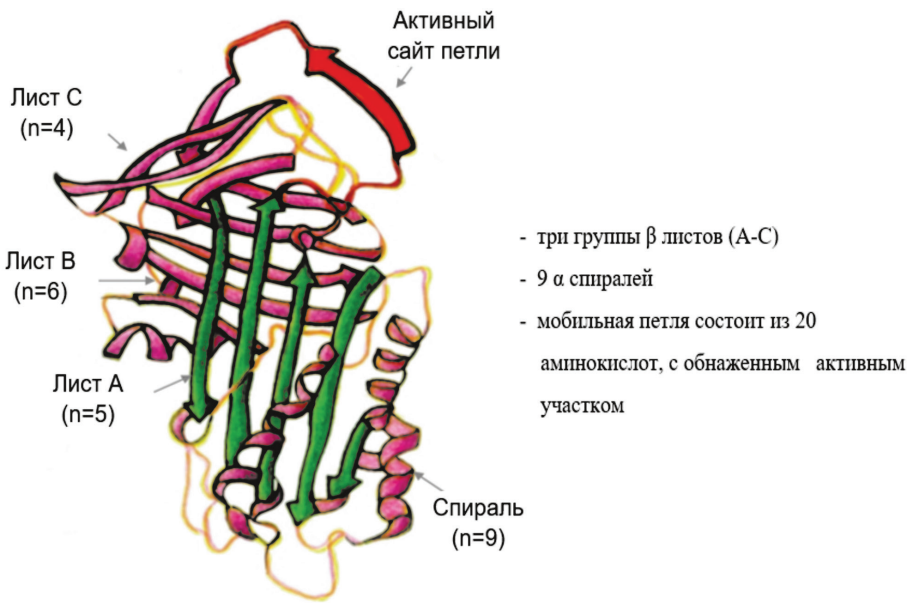

Рис. 2. Трехмерная структура A1AT с подвижной петлей активного сайта в открытом положении, поддерживаемая на раме спиралей и листов [5].

ни, что приводит к развитию обструктивных нарушений и эмфиземы. Считается, что именно дисбаланс в системе протеолиз–антипротеолиз является основной причиной поражения ткани легких при дефиците A1AT (этот дисбаланс обусловлен деградацией мутантного A1AT, вызванной стрессом ЭПР [6] (**рис. 3**). Также способствовать поражению легких при дефиците A1AT могут образовавшиеся или захваченные в легких полимеры A1AT, обладающие провоспалительными свойствами [21].

Дефицит A1AT может приводить к патологии печени, связанной с накоплением A1AT в печеночных клетках. При Z мутации 85% синтезированного белка блокируется в терминальном секреторном пути гепатоцита за счет нарушения сворачивания и полимеризации [4]. Накопление полимеризованного белка в ЭПР гепатоцитов в свою очередь приводит к хроническим заболеваниям печени у некоторых людей [1], развитию цирроза и злокачественного новообразования печени – гепатомы [22]. Считается, что повреждение гепатоцитов обусловлено стрессом ЭПР, реакцией на перегрузку ЭПР, дисфункцией митохондрий и аутофагией, однако патофизиология до сих пор неясна [1].

Некоторые мутации в гене *SERPINA1* (резко дестабилизирующие белок, например, $Q0_{HongKong}$) приводят к образованию пептидов, вызывающих стресс ЭПР запуская систему ЭПР-ассоциированной деградации белка (ERAD – ER-associated protein degradation) и реакцию развернутого белкового ответа (UPR– unfolded protein response) (рис. 3). Другие мутации, приводящие к упорядоченной полимеризации белка (например, Z-аллель), запускают ответ ЭПР на перегрузку, который включает в себя передачу сигналов кальций-зависимому ядерному фактору NF-κB и провоспалительный ответ [1]. Считается, что важным путем деградации мутантных Z-полимеров A1AT является ау-

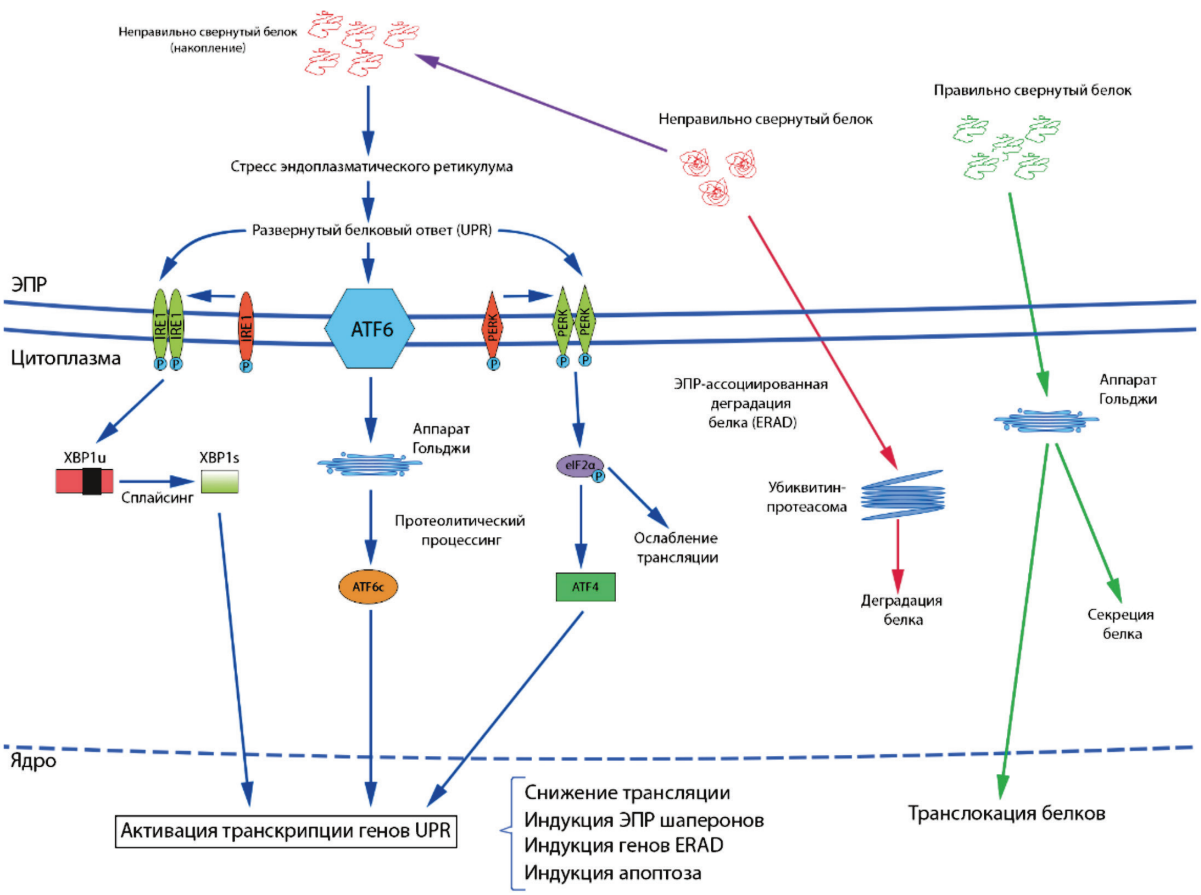

Рис. 3. Стресс ЭПР и инициация развернутого белкового ответа [1]. Правильно свернутые белки (зеленые стрелки) обрабатываются в аппарате Гольджи и затем транспортируются к местам назначения. Неправильно свернутые белки (красные стрелки) остаются в просвете ЭПР и разлагаются посредством ERAD. При определенных патологических процессах неправильно свернутые белки агрегируют и накапливаются в просвете ЭПР, вызывая состояние, называемое стрессом ЭПР (синие стрелки).

тофагия [11]. В ответ на стресс ЭПР клетка активирует UPR, при котором накопленные неправильно свернутые белки распознаются инозитол-зависимым ферментом 1 (inositol-requiring enzyme 1, IRE1), активирующим фактором 6 (activating factor 6, ATF6) и протеинкиназа R-подобной ЭПР киназой (protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase PERK). Белок IRE1 димеризуется, аутофосфорилируется и проявляет эндорибонуклеазную активность, что приводит к удалению небольшого интрона X-box-связывающего белка 1 – фактора транскрипции (X-box-binding protein 1, XBP1u), который превращается в XBP1s и действует как активатор транскрипции. ATF6 расщепляется и активируется в аппарате Гольджи для получения транскрипционного фактора ATF6c, который мигрирует в ядро, где активирует транскрипцию генов-мишеней UPR. PERK также димеризуется и фосфорилирует эукариотический фактор инициации трансляции 2α (eukaryotic translation initiation 2α, eIF2α), который ослабляет большую часть трансляции, но стимулирует трансляцию фактора транскрипции ATF4, который, в свою очередь, активирует гены для защиты клеток от стресса ЭПР. Передача сигналов UPR состоит из четырех механизмов: 1) снижение трансляции для предотвращения дальнейшего накопления неправильно упакованного белка; 2) индукция ЭПР-шаперонов для увеличения способности сворачиваться; 3) индукция генов ERAD для увеличения деградации неправильно свернутых белков; 4) индукция апоптоза для удаления стрессовых клеток

Классификация

Ген *SERPINA1* является высокополиморфным [23, 24]. На данный момент в базе данных по мутациям человека Human Genetic Mutaton Database (HGMD Professional, Version 2020.2) описано 102 патогенных варианта в гене *SERPINA1* [https://portal.biobase-international.com/hgmd/pro/gene.php?gene=SERPINA1].

Наиболее распространенными и изученными считаются всего два: p.Glu366Lys (Z-аллель) и p.Glu288Val (S-аллель) [25]. Однобуквенная номенклатура генетических вариантов основана на скорости миграции молекулы A1AT в геле с градиентом pH 4-5 (изоэлектрофокусирование, ИЭФ) [26]. Скорость миграции аллеля дикого типа обозначается буквой «M». Варианты с более высокой скоростью миграции, чем «M», обозначаются A-L, с более низкой – N-Z (мутантный аллель «Z» имеет самую маленькую скорость).

Подавляющее большинство генотипов, выявляемых в клинической практике, представляют собой комбинации аллелей M, S и Z. Генотип PIMM является наиболее распространенным и характеризуется нормальным уровнем A1AT, а генотип PIZZ обуславливает развитие дефицита A1AT с уровнем фермента в плазме крови 10-20% от нормы. В зависимости от уровня A1AT и его функциональной активности принято различать:

1. Нормальные аллели M. У носителей этих аллелей наблюдаются нормальная функциональная активность и нормальный уровень A1AT в плазме ⩾ 20 мкмоль/л. Подобный вариант фенотипа наблюдается у 99% населения мира (частые полиморфные варианты M-аллеля традиционно носят названия M1V, M1A, M2, M3, M4).

2. Дефицитные аллели. Уровень A1AT в плазме носителей этих аллелей <20 мкмоль/л может быть обусловлен как внутриклеточным накоплением A1AT в гепатоцитах (например, Z-аллель), так и его деградацией с высвобождением в кровоток меньших количеств белка (например, S-аллель). Данный фенотип встречается менее чем у 1% населения мира.

3. Null (нулевые, Q0) аллели. У носителей этих аллелей наблюдается полное отсутствие белка в плазме крови, связанное с транскрипцией и синтезом неполноценного или нестабильного белка, разрушающегося еще до секреции. Подобный фенотип встречается менее чем у 0,1% населения мира.

4. Дисфункциональные аллели. У носителей этих аллелей определяется нормальное количество A1AT в плазме, который, однако, имеет нарушенную функциональную активность, что приводит к снижению или утрате антиэластазной активности фермента. Данный фенотип обнаружен менее чем у 0,1% населения во всем мире [6].

Стоит отметить, что аллели $M_{\text{mineral Springs}}$ и Z имеют как дисфункциональные характеристики (связанные с изменением скорости ассоциации и ингибирования нейтрофильной эластазы), так и характеристики дефицита.

Клинические проявления

Дефицит A1AT проявляется повышенным риском ХОБЛ у взрослых (эмфиземы, постоянной обструкции воздушного потока и/или хронического бронхита), заболеваниями печени у детей и взрослых, реже панникулитом и цАНЦА-позитивным васкулитом (цАНЦА – цитоплазматические антинейтрофильные антитела к протеиназе-3). Однако даже у людей с тяжелым дефицитом A1AT возраст манифестации и проявления ХОБЛ сильно варьируют, что позволяет предположить наличие других факторов, играющих немаловажную роль в проявлении данного заболевания, например, генов-модификаторов или воздействия окружающей среды [23].

В зависимости от клинических проявлений можно выделить:

– дефицит A1AT с преимущественным поражением дыхательной системы;

– дефицит A1AT с преимущественным поражением гепатобилиарной системы;

– дефицит A1AT с сочетанным поражением легких и печени.

Тяжелая недостаточность A1AT предрасполагает к ХОБЛ и эмфиземе легких в раннем возрасте. Курение сигарет является основным фактором риска развития эмфиземы у людей с дефицитом A1AT [6]. Около 1% пациентов с ХОБЛ имеют тяжелую форму дефицита A1AT (это лица с концентрацией A1AT в сыворотке ниже 35% от среднего значения или порога 11 мкмоль/л) [6]. Считается, что у пациентов с ХОБЛ, страдающих дефицитом A1AT, степень выраженности воспалительного процесса в легочной ткани выше, чем у пациентов с ХОБЛ без дефицита A1AT [2]. Пациенты с дефицитом A1AT чаще всего страдают одышкой, также могут наблюдаться кашель, образование мокроты и гиперчувствительность бронхов. У пациентов с PIZZ патология легких представляет собой фенотип «потери функции», так как дефицит A1AT связан с ускоренным разрушением паренхимы легких, приводящим к эмфиземе. Как правило, именно базальная панацинарная эмфизема является наиболее распространенным клиническим осложнением дефицита A1AT и основной причиной инвалидности и смерти пациентов [4]. Однако у некоторых пациентов можно наблюдать иную рентгенологическую картину, в частности: центрилобулярную эмфизему и бронхоэктазы

Таблица 1

Характеристика ряда аллелей в гене *SERPINA1* и их ассоциация с заболеваниями легких и печени по DeMeo и Silva с модификациями [14, 23, 27]

Аллели	Мутация, современная номенклатура (NM_000295.4)	Старая запись мутации (-24 аминокислоты)	Дефект	Поражение органов
Нормальные аллели				
M(M1A,M1V,M2,M3,M4)	M1Val237 M1Ala237	M1Vla213 M1Ala213	Нет	Нет
$X_{Christchurch}$	p.Glu387Lys	p.Glu363Lys	Нет	Нет
Дефицитные аллели				
S	p.Glu288Val	p.Glu264Val	Внутриклеточная деградация	Легкие
Z	p.Glu366Lys	p.Glu342Lys	Внутриклеточное накопление	Легкие,печень
M_{Malton}	p.Phe76del	p.Phe52del	Внутриклеточное накопление	Легкие,печень
S_{iiyama}	p.Ser77Phe	p.Ser53Phe	Внутриклеточное накопление	Легкие,печень
$M_{Herleen}$	p.Pro393Leu	p.Pro369Leu	Внутриклеточная деградация	Легкие
$M_{Procida}$	p.Leu65Pro	p.Leu41Pro	Внутриклеточная деградация	Легкие
$M_{mineral\ Springs}$	p.Gly91Glu	p.Gly67Glu	Внутриклеточная деградация	Легкие
Null (нулевые) аллели				
$Q0_{GraniteFalls}$	p.Tyr184Ter	p.Tyr160Ter	Стоп кодон; нет мРНК	Легкие
$Q0_{HongKong}$	p.Leu342Serfs*17	p.Leu318Serfs*17	Усеченный белок, внутриклеточное накопление	Легкие
$Q0_{Isola\ di\ Procida}$	делеция 17 тыс п.н. включая 2 и 5 экзон		Делеция кодирующего региона;нет мРНК	Легкие
Дисфункциональные аллели				
$M_{Pittsburgh}$	p.Met382Arg	p.Met358Arg	Антитромбиновая активность	Геморрагический диатез
Z	p.Glu366Lys	p.Glu342Lys	Нарушение ингибирования нейтрофильной эластазы	Легкие,печень
$M_{mineral\ Springs}$	p.Gly91Glu	p.Gly67Glu	Нарушение ингибирования нейтрофильной эластазы	Легкие

[21]. Вторым наиболее частым клиническим осложнением является патология печени, включающая неонатальный гепатит и молниеносную постнатальную печеночную недостаточность в младенческом периоде, а у взрослых – цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному [2].

Подавляющее большинство заболеваний печени связано с гомозиготностью по аллелю Z [11]. При генотипе PIZZ не снижается скорость синтеза A1AT и мРНК не разрушается, однако только 15% белка выделяется в кровоток. Считается, что такие пациенты имеют различный возраст начала легочных и печеночных проявлений. Как правило, эмфизема легких развивается в среднем возрасте, а заболевание печени имеет двухфазный характер:

– в младенчестве патология печени проявляется в виде холестаза [4], желтухи с гипербилирубинемией и повышения уровня аминотрансфераз в сыворотке крови в первые дни и месяцы жизни. У детей, переживших критические первые годы жизни, в подростковом возрасте обычно сывороточные ферменты печени не изменяются. Риск развития тяжелого заболевания печени с последующей смертью в детстве у лиц с генотипом PIZZ обычно невысок (~ 2-3%), причем мальчики подвержены большему риску, нежели девочки [18].

– предполагается, что второй пик печеночных проявлений, связанных с PIZZ, наступает в возрасте около 50 лет. Считается, что цирроз и карцинома печени поражают около 30–40% пациентов с дефицитом A1AT в возрасте старше 50 лет и являются причиной смертности отдельных лиц с генотипом PIZZ [2, 20].

Имеются сообщения о связи дефицита A1AT с цАНЦА-ассоциированным васкулитом – гранулематозом Вегенера (гранулематоз с полиангиитом). Также описана ассоциация дефицита A1AT с панникулитом, однако он встречается не часто, примерно 1 на 1000 больных. [9]. Проявляется панникулит в виде болезненных подкожных узлов, которые могут некротизироваться (чаще всего они возникают в местах, наиболее подверженных травматизации).

Распространенность клинически значимых аллельных вариантов

Наиболее клинически значимыми вариантами являются аллели S, Z и редкие Null аллели [18].

Вариант Z встречается в европеоидных популяциях с частотой 0,01–0,03 и приводит к серьезному снижению уровня A1AT в сыворотке крови носителей [23]. В Европе аллель наиболее распространен в северо-западном регионе, с запада на восток и с севера на юг его частота снижается [18]. В Скандинавии и Прибалтике мутация, вероятно, возникла во времена неолита (2000–6000 лет назад) [14]. В частности, самые высокие частоты генотипа PIZZ (1:1500–1:2000 человек) отмечены в Прибалтике, к югу от Скандинавского полуострова и в Дании [5].

Вариант S встречается с частотой 0,02-0,03 и связан с легким снижением уровня A1AT в сыворотке крови [23] . Следует отметить, что S аллель широко распространен в Европе с постепенным снижением частоты в направлении с юга на север и с запада на восток [18]. Самых высоких частот S аллель достигает на Пиренейском полуострове, где, предположительно, данная мутация и возникла ближе к концу последних оледенений 8500–16500 лет назад [14]. Аллель S в основном связан с респираторными симптомами и проявляет свое патологическое действие, как правило, лишь при компаунд гетерозиготности с аллелем Z или Null вариантами [1, 27]

Однако, в клинической практике большинство заболеваний (96%), ассоциированных с дефицитом A1AT, связаны с генотипом PIZZ, а оставшиеся 4% – генотипом PISZ, а также, примерно, тридцатью редкими или Null вариантами [7, 28].

Диагностика

Для диагностики дефицита A1AT Всемирная Организация Здравоохранения рекомендует тестирование всех пациентов с ХОБЛ. В свою очередь, Американское Торакальное Общество (ATS) и Европейское Респираторное Общество (ERS) подчеркивают важность тестирования на дефицит A1AT всех взрослых пациентов со стойкими симптомами обструкции дыхательных путей [29]. Однако имеющиеся данные свидетельствуют о том, что клиническое значение дефицита A1AT часто недооценивается или неверно трактуется врачами-клиницистами, в связи с чем была выделена группа признаков, которые должны вызывать у врачей подозрение на данное заболевание [4]:

- эмфизема с ранним началом (возраст 45 лет или менее);
- эмфизема при отсутствии очевидного фактора риска (курение, профессиональное воздействие пыли и т. д.);
- эмфизема с преимущественным поражением базальных отделов на рентгенограмме грудной клетки [6];
- заболевания печени неясной этиологии;
- некротический панникулит;
- антипротеиназа 3-позитивный васкулит;
- наличие в семейном анамнезе эмфиземы, бронхоэктазии, заболеваний печени или панникулита;
- бронхоэктазия неясной этиологии.

Пациентам с подозрением на недостаточность A1AT необходимо проведение лабораторных исследований. Важным является и тестирование родственников (минимум первой степени родства) тех лиц, у которых был выявлен патологический генотип A1AT. Диагностические тесты включают в себя количественную оценку уровня A1AT в плазме или сыворотке крови в сочетании с генотипированием или фенотипированием белка (ИЭФ).

Как правило, первым этапом в лабораторной диагностике данного заболевания является определение уровня белка A1AT в плазме крови. Желательно проводить данное измерение вместе с измерением С-реактивного белка (СРБ), чтобы исключить повышение уровня A1AT, связанное с возможной реакцией острой фазы воспаления [30], и не упустить из виду пациентов из группы риска. Повышение уровня A1AT может наблюдаться при беременности, стрессовых реакциях, шоке, применении эстроген-содержащих препаратов [27]. Уровни A1AT обычно измеряют методами иммуноанализа, такими как нефелометрия и турбидиметрия, или реже методом радиальной иммунодиффузии. Диапазон уровня A1AT для наиболее распространенных генотипов отражен в таблице 2. Так как определение уровня A1AT в крови в ряде случаев может быть недостаточным, рекомендуется проведение дополнительного тестирования, включающего фенотипирование белка методом ИЭФ и/или генотипирование наиболее часто встречающихся вариантов (Z и S аллелей) [30]. При необходимости более детального исследования проводится секвенирование всего гена *SERPINA1* (как правило, используется для обнаружения Null и более редких вариантов). Одна из возможных схем диагностики дефицита A1AT представлена на **рис. 4**.

Несмотря на разработанные клинические критерии и алгоритмы диагностики дефицита A1AT, прогноз течения заболевания затруднен в связи с отсутствием четкой генотип-фенотипической корреляции. Даже среди пациентов с тяжелым дефицитом A1AT (PIZZ), приводящим к низкому уровню сывороточного белка, могут наблюдаться различия и по клиническим проявлениям, и по степени тяжести заболевания. Вариабельность тяжести легочных проявлений встречается как у курящих, так и у некурящих лиц. Хотя курение и является важным фактором риска развития эмфиземы у лиц с генотипом PIZZ, у некоторых курильщиков с дефицитом A1AT (PIZZ) функция легких может долго сохраняться, в то время как у некурящих, она может быть сильно нарушена. Такие факты наводят на мысль о том, что фенотипические проявления заболевания могут быть обусловлены неполной пенетрантностью и/или вариабельной экспрессивностью аллеля PIZ [31]. Вероятно, наличие генетических модификаторов могло бы объяснить существование различий фенотипов, наблюдаемых при дефиците A1AT (однако, не стоит забывать и о воздействии окружающей среды). Имеются работы, где описываются возможные факторы генетической предрасположенно-

Таблица 2

Риск развития заболеваний легких и печени и уровень белка A1AT в сыворотке крови при различных генотипах [25]

Генотип	Уровень A1AT в крови (мкмоль/л)	Риск развития легочных и печеночный проявлений
PIMM	Норма (20-53)	Данный генотип кодирует нормальный белок A1AT и не связан с повышенным риском заболевания легких или печени
PIMZ	От сниженного до нормального (15-42)	В целом, данный генотип (особенно у некурящих) не считается предрасполагающим к заболеванию легких. Но имеются данные о повышение риска развития ХОБЛ у курящих из-за воздействия сигаретного дыма.
PISZ	Как правило, снижен (10-23)	Этот генотип обычно не ассоциируется с высоким риском заболевания легких или печени. Однако считается, что у ~10% лиц с генотипом PISZ и уровнем A1AT ниже защитного порогового уровня (11 мкмоль/л) имеется повышенный риск развития эмфиземы, особенно у курильщиков [28].
PISS	Норма (20-48)	Нет убедительных данных о связи генотипа PISS с повышенным риском заболевания легких или печени, однако данный аллель связан с повышенной деградацией A1AT в гепатоцитах.
PIZZ	Резко снижен (3-7)	Этот генотип связан с высоким риском заболеваний печени и легких, с полимеризацией белка в гепатоцитах. Генотип PIZZ присутствует у 95% больных с клиническими проявлениями дефицита A1AT [28].
PInull-null	Отсутствует (0)	Из-за отсутствия A1AT невозможно его накопление в печени, поэтому такие пациенты не подвержены повышенному риску развития заболеваний печени, но у них высок риск развития заболеваний легких.

сти к развитию эмфиземы при дефиците A1AT. В работе Rigobello с соавт. описаны 4 семьи, в каждой из которых было как минимум два ребенка с генотипом, для которого характерна тяжелая форма дефицита A1AT (3 семьи с генотипом PIZZ и одна с генотипом PIZ/Q0). При этом в каждой семье сибсы имели разные фенотипические проявления (с эмфиземой/без эмфиземы). В результате полноэкзомного секвенирования образцов ДНК 9 обследуемых (4 больных с эмфиземой и 5 непораженных) у пораженных пациентов были идентифицированы различные варианты в генах иммунного ответа, усиливающие его (у непораженных членов семей они не были обнаружены). В то же время у непораженных индивидуумов было выявлено значительное количество вариантов в генах, оказывающих супрессорное действие на различных этапах иммунного ответа. Предполагается, что генные варианты, участвующие в регуляции иммунного гомеостаза и поддержании аутотолерантности, способствуют развитию или подавлению заболевания [31]. Именно поэтому большой интерес ученых связан с поиском генетических модификаторов, которые, возможно, в скором будущем помогут нам более детально понять патогенез, а, следовательно, индивидуализировать прогноз для пациентов с дефицитом A1AT.

Лечение

Для пациентов с дефицитом A1AT важную роль играет профилактика. В первую очередь рекомендуется отказ от курения и минимизация воздействия различных неблагоприятных средовых факторов (пыль, испарения и т.д.), раздражающих дыхательные пути. Пациентам с печеночной патологией рекомендуется отказ от алкоголя.

На данный момент для лечения легочной формы дефицита A1AT применяется так называемая аугментационная терапия, основанная на внутривенном введении очищенного человеческого A1AT. Внутривенная альфа-1-антитрипсиновая терапия стала доступна пациентам с дефицитом A1AT и ХОБЛ с конца 1980-х годов и успешно применяется по настоящее время. Считается, что защитное пороговое значение уровня A1AT в плазме составляет 11 мкмоль/л [24, 32]. Исходя из этого, для терапии используют внутривенные инфузии 60 мг/кг очищенного человеческого A1AT один раз в неделю. При введении белка в такой дозе непосредственно после инфузии наблюдается сильное повышение его уровня в сыворотке, однако, исходя из периода полувыведения 4-5дней [24], к концу недели уровень A1AT достигает защитного порогового значения (11 мкмоль/л) [33]. Проведение внутривенной заместительной терапии рекомендуется лицам с заболеваниями легких, связанными с дефицитом A1AT при ОФВ1 (объем форсированного выдоха за 1 секунду) 65% и менее от ожидаемого и взрослым пациентам с некротизирующим панникулитом. Однако для успешной терапии ОФВ1 должен быть не менее 30%. К сожалению, данная терапия только замедляет, а не предотвращает прогрессирование заболевания легких и требует пожизненного применения.

Для пациентов с эмфиземой важно раннее лечение инфекций дыхательных путей и использование бронхолитических препаратов, а при заболеваниях печени – своевременное лечение данной патологии. В настоящее время единственным эффективным методом при дефиците A1AT, ассоциированном с заболеванием печени, является ее трансплантация [2]. Для людей с терминальной стадией заболевания легких (т.е. ОФВ1 <30%) и тя-

Количественный анализ A1AT в плазме

(+ измерение СРБ)

↓

Фенотипирование (изоэлектрическое фокусирование)

и / или генотипирование для наиболее распространенных вариантов (S и Z аллелей)

↓

Секвенирование экзонов в гене *SERPINA1*

↓

Поиск протяженных делеций/инсерций и мутаций в глубоких областях интронов

Рис. 4. Алгоритм лабораторного тестирования дефицита A1AT с модификациями [30].

желым функциональным нарушением подходящим вариантом терапии может стать трансплантация легких.

Аугментационная терапия при дефиците A1AT направлена на защиту легких, а именно, нормализацию уровня A1AT и неэффективна при реже проявляющихся заболеваниях печени [24]. В связи с этим активно ведется поиск различных препаратов, способных улучшить прогноз у таких пациентов. На моделях клеточных линий млекопитающих были продемонстрированы неплохие результаты использования ряда лекарственных препаратов, интенсифицирующих аутофагию (например, карбамазепин, рапамицин, глибенкламид) [34, 35]. Было показано, что глибенкламид (производное сульфанилмочевины, использующееся в качестве гипогликемического средства) способствует аутофагической деградации неправильно свернутого Z-варианта A1AT, а его аналог снижает накопление A1AT Z типа и фиброз печени, не оказывая влияния на уровень глюкозы или инсулина в крови (показано на мышиной модели *in vivo*) [36]. Перспективным терапевтическим подходом является поиск различных соединений, препятствующих полимеризации Z-A1AT в печени [15] .

Большие надежды возлагаются на ингибиторы человеческой нейтрофильной эластазы (вводимые внутривенно и перорально). Теоретически, подобные препараты могут обеспечить защиту легких от протеолитического повреждения, но, к сожалению, ни один из них еще не был одобрен для клинического использования.

Несмотря на успешное применение аугментационной терапия для лечения легочных форм дефицита A1AT, у нее есть ряд недостатков, в частности, высокая стоимость, возможность развития аллергических реакций и других побочных эффектов, необходимость еженедельных инфузий, а также вероятность вирусного загрязнения. В связи с этим наиболее перспективной альтернативой становится генная терапия, направленная на повышение уровня A1AT в легких. Данная терапия основывается на доставке комплементарной ДНК (кДНК) нормального человеческого A1AT M-типа под контролем конститутивного промотора с использованием вектора переноса гена, в результате чего трансдуцированные клетки выделяют белок в кровь после однократного введения препарата [24]. Используются различные стратегии для доставки кДНК A1AT *in vivo*, которые включают как вирусные (ретровирус, аденовирус и аденоассоциированный вирус), так и невирусные векторы доставки. Современные подходы, в первую очередь, сосредоточены на генной терапии на основе аденоассоциированного вируса, обеспечивающего непрерывную экспрессию терапевтического уровня A1AT. Однако подобный способ генной терапии не подходит для печеночных форм дефицита A1AT. Ведь в данном случае возникает проблема, связанная с необходимостью подавления накопления неправильно свернутых PIZ. Поэтому ряд разрабатываемых стратегий нацелен на блокирование мРНК PIZ с использованием рибозимов, РНК-интерференции, малых РНК и микроРНК [37]. Генная терапия является многообещающим направлением в лечении как легочной, так и печеночной форм дефицита A1AT и, возможно, в скором будущем станет активно применяться в клинической практике для таких больных.

Литература

1. Torres-Durán M., Lopez-Campos J.L., Barrecheguren M., et al. Alpha-1 antitrypsin deficiency: outstanding questions and future directions. Orphanet J Rare Dis. 2018;13(1):114.
2. Crossley D., Stockley R., Sapey E. Alpha-1 Antitrypsin Deficiency and Accelerated Aging: A New Model for an Old Disease? Drugs Aging. 2019;36(9):823-840.
3. Cox D.W., Billingsley G.D., Mansfield T. DNA restriction-site polymorphisms associated with the alpha 1-antitrypsin gene. Am J Hum Genet. 1987;41(5):891-906.
4. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. Am J Respir Crit Care Med. 2003;168(7):818-900.
5. de Serres F., Blanco I. Role of alpha-1 antitrypsin in human health and disease. J Intern Med. 2014;276(4):311-35.
6. Kalfopoulos M., Wetmore K., ElMallah M.K. Pathophysiology of Alpha-1 Antitrypsin Lung Disease. Methods Mol Biol. 2017;1639:9-19.
7. de Serres F.J., Blanco I. Prevalence of α1-antitrypsin deficiency alleles PI*S and PI*Z worldwide and effective screening for each of the five phenotypic classes PI*MS, PI*MZ, PI*SS, PI*SZ, and PI*ZZ: a comprehensive review. Ther Adv Respir Dis. 2012;6(5):277-95.
8. Brantly M., Campos M., Davis A.M., et al. Detection of alpha-1 antitrypsin deficiency: the past, present and future. Orphanet J Rare Dis. 2020;15(1):96.
9. Stoller J.K., Aboussouan L.S. A review of α1-antitrypsin deficiency. Am J Respir Crit Care Med. 2012;185(3):246-59.
10. Мельник С.И., Власов Н.Н., Пиневская М.В, и др.. Дефицит альфа-1-антитрипсина у детей: описание серии случаев. Вопросы современной педиатрии. 2016;15(6):619-624.
11. Teckman J.H., Blomenkamp K.S. Pathophysiology of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Liver Disease. Methods Mol Biol. 2017;1639:1-8.
12. Al-Jameil N., Hassan A.A., Hassanato R., et al. The prevalence of PI*S and PI*Z SERPINA1 alleles in healthy individuals and COPD patients in Saudi Arabia: A case-control study. Medicine (Baltimore). 2017;96(42):e8320.
13. Craig T.J., Henao M.P. Advances in managing COPD related to α(1) -antitrypsin deficiency: An under-recognized genetic disorder. Allergy. 2018;73(11):2110-2121.
14. Silva D., Oliveira M.J., Guimarães M., et al. Alpha-1-antitrypsin (SERPINA1) mutation spectrum: Three novel variants and haplotype characterization of rare deficiency alleles identified in Portugal. Respir Med. 2016;116:8-18.
15. Mitchell E.L., Khan Z. Liver Disease in Alpha-1 Antitrypsin Deficiency: Current Approaches and Future Directions. Curr Pathobiol Rep. 2017;5(3):243-252.
16. McGee D., Schwarz L., McClure R., et al. Is PiSS Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Associated with Disease? Pulm Med. 2010;2010:570679.
17. Matamala N., Martínez M.T., Lara B., et al. Alternative transcripts of the SERPINA1 gene in alpha-1 antitrypsin deficiency. J Transl Med. 2015;13:211.

18. Crowther D.C., Belorgey D. Miranda E., et al. Practical genetics: alpha-1-antitrypsin deficiency and the serpinopathies. Eur J Hum Genet. 2004;12(3):167-72.
19. Alpha 1-antitrypsin deficiency: memorandum from a WHO meeting. Bull World Health Organ. 1997;75(5):397-415.
20. Lace B., Sveger T., Krams A., et al. Age of SERPINA1 gene PI Z mutation: Swedish and Latvian population analysis. Ann Hum Genet. 2008;72(Pt 3):300-4.
21. Ferrarotti I., Ottaviani S., De Silvestri A., et al. Update on α(1)-antitrypsin deficiency. Breathe (Sheff). 2018;14(2):e17-e24.
22. Miskoff J.A., Khan B., Chaudhri M., et al. Identifying Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Based on Computed Tomography Evidence of Emphysema. Cureus. 2019;11(1):e3971.
23. DeMeo D.L., Silverman E.K. Alpha1-antitrypsin deficiency. 2: genetic aspects of alpha(1)-antitrypsin deficiency: phenotypes and genetic modifiers of emphysema risk. Thorax. 2004;59(3):259-64.
24. Chiuchiolo M.J., Crystal R.G. Gene Therapy for Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Lung Disease. Ann Am Thorac Soc. 2016;13 Suppl 4(Suppl 4):S352-69.
25. Mulgrew A.T., Taggart C.C., McElvaney N.G. Alpha-1-antitrypsin deficiency: current concepts. Lung. 2007;185(4):191-201.
26. Luisetti M., Seersholm N. Alpha1-antitrypsin deficiency. 1: epidemiology of alpha1-antitrypsin deficiency. Thorax. 2004;59(2):164-9.
27. Жигальцова-Кучинская О.А., Сивицкая Л.Н., Даниленко Н.Г., и др. Дефицит альфа-1-антитрипсина: генетические основы, эпидемилогия, значение в развитии бронхо-легочной патологии. Вестник ВГМУ. 2015;14(6):39-52.
28. Blanco I., Bueno P., Diego I., et al. Alpha-1 antitrypsin Pi*SZ genotype: estimated prevalence and number of SZ subjects worldwide. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2017;12:1683-1694.
29. Greulich T., Ottaviani S., Bals R., et al. Alpha1-antitrypsin deficiency – diagnostic testing and disease awareness in Germany and Italy. Respir Med. 2013;107(9):1400-8.
30. Miravitlles M., Dirksen A., Ferrarotti I., et al. European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in α(1)-antitrypsin deficiency. Eur Respir J. 2017;50(5).
31. Rigobello C., Baraldo S., Tinè M., et al. Exome Sequencing Reveals Immune Genes as Susceptibility Modifiers in Individuals with α(1)-Antitrypsin Deficiency. Sci Rep. 2019;9(1):13088.
32. Brantly M.L., Lascano J.E., Shahmohammadi A. Intravenous Alpha-1 Antitrypsin Therapy for Alpha-1 Antitrypsin Deficiency: The Current State of the Evidence. Chronic Obstr Pulm Dis. 2018;6(1): 100-114.
33. Stiles K.M., Sondhi D., Kaminsky S.M., et al. Intrapleural Gene Therapy for Alpha-1 Antitrypsin Deficiency-Related Lung Disease. Chronic Obstr Pulm Dis. 2018;5(4):244-257.
34. Kaushal S., Annamali M., Blomenkamp K., et al. Rapamycin reduces intrahepatic alpha-1-antitrypsin mutant Z protein polymers and liver injury in a mouse model. Exp Biol Med (Maywood). 2010;235(6):700-9.
35. Hidvegi T., Ewing M., Hale P., et al. An autophagy-enhancing drug promotes degradation of mutant alpha1-antitrypsin Z and reduces hepatic fibrosis. Science. 2010;329(5988):229-32.
36. Wang Y., Cobanoglu M.C., Li J., et al. An analog of glibenclamide selectively enhances autophagic degradation of misfolded α1-antitrypsin Z. PLoS One. 2019;14(1):e0209748.
37. Flotte T.R., Mueller C. Gene therapy for alpha-1 antitrypsin deficiency. Hum Mol Genet. 2011;20(R1):R87-92.

References

1. Torres-Durán M., Lopez-Campos J.L., Barrecheguren M., et al. Alpha-1 antitrypsin deficiency: outstanding questions and future directions. Orphanet J Rare Dis. 2018;13(1):114.
2. Crossley D., Stockley R., Sapey E. Alpha-1 Antitrypsin Deficiency and Accelerated Aging: A New Model for an Old Disease? Drugs Aging. 2019;36(9):823-840.
3. Cox D.W., Billingsley G.D., Mansfield T. DNA restriction-site polymorphisms associated with the alpha 1-antitrypsin gene. Am J Hum Genet. 1987;41(5):891-906.
4. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. Am J Respir Crit Care Med. 2003;168(7):818-900.
5. de Serres F., Blanco I. Role of alpha-1 antitrypsin in human health and disease. J Intern Med. 2014;276(4):311-35.
6. Kalfopoulos M., Wetmore K., ElMallah M.K. Pathophysiology of Alpha-1 Antitrypsin Lung Disease. Methods Mol Biol. 2017;1639:9-19.
7. de Serres F.J., Blanco I. Prevalence of α1-antitrypsin deficiency alleles PI*S and PI*Z worldwide and effective screening for each of the five phenotypic classes PI*MS, PI*MZ, PI*SS, PI*SZ, and PI*ZZ: a comprehensive review. Ther Adv Respir Dis. 2012;6(5):277-95.
8. Brantly M., Campos M., Davis A.M., et al. Detection of alpha-1 antitrypsin deficiency: the past, present and future. Orphanet J Rare Dis. 2020;15(1):96.
9. Stoller J.K., Aboussouan L.S. A review of α1-antitrypsin deficiency. Am J Respir Crit Care Med. 2012;185(3):246-59.
10. Melnik S.I., Vlasov N.N., Pinevskaya M.V., Orlova E.A., Starevskaya S.V., Melnikova I.Y. Defitsit al'fa-1-antitripsina u detey: opisaniye serii sluchayev [Alpha-1-Antitrypsin Deficiency in Children: Case Series]. Voprosy sovremennoy pediatrii [*Current Pediatrics]*. 2016;15(6):619-624. (In Russ.) https://doi.org/10.15690/vsp.v15i6.1660
11. Teckman J.H., Blomenkamp K.S. Pathophysiology of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Liver Disease. Methods Mol Biol. 2017;1639:1-8.
12. Al-Jameil N., Hassan A.A., Hassanato R., et al. The prevalence of PI*S and PI*Z SERPINA1 alleles in healthy individuals and COPD patients in Saudi Arabia: A case-control study. Medicine (Baltimore). 2017;96(42):e8320.
13. Craig T.J., Henao M.P. Advances in managing COPD related to α(1) -antitrypsin deficiency: An under-recognized genetic disorder. Allergy. 2018;73(11):2110-2121.
14. Silva D., Oliveira M.J., Guimarães M., et al. Alpha-1-antitrypsin (SERPINA1) mutation spectrum: Three novel variants and haplotype characterization of rare deficiency alleles identified in Portugal. Respir Med. 2016;116:8-18.
15. Mitchell E.L., Khan Z. Liver Disease in Alpha-1 Antitrypsin Deficiency: Current Approaches and Future Directions. Curr Pathobiol Rep. 2017;5(3):243-252.
16. McGee D., Schwarz L., McClure R., et al. Is PiSS Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Associated with Disease? Pulm Med. 2010;2010:570679.
17. Matamala N., Martínez M.T., Lara B., et al. Alternative transcripts of the SERPINA1 gene in alpha-1 antitrypsin deficiency. J Transl Med. 2015;13:211.
18. Crowther D.C., Belorgey D. Miranda E., et al. Practical genetics: alpha-1-antitrypsin deficiency and the serpinopathies. Eur J Hum Genet. 2004;12(3):167-72.
19. Alpha 1-antitrypsin deficiency: memorandum from a WHO meeting. Bull World Health Organ. 1997;75(5):397-415.
20. Lace B., Sveger T., Krams A., et al. Age of SERPINA1 gene PI Z mutation: Swedish and Latvian population analysis. Ann Hum Genet. 2008;72(Pt 3):300-4.
21. Ferrarotti I., Ottaviani S., De Silvestri A., et al. Update on α(1)-antitrypsin deficiency. Breathe (Sheff). 2018;14(2):e17-e24.
22. Miskoff J.A., Khan B., Chaudhri M., et al. Identifying Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Based on Computed Tomography Evidence of Emphysema. Cureus. 2019;11(1):e3971.

23. DeMeo D.L., Silverman E.K. Alpha1-antitrypsin deficiency. 2: genetic aspects of alpha(1)-antitrypsin deficiency: phenotypes and genetic modifiers of emphysema risk. Thorax. 2004;59(3):259-64.
24. Chiuchiolo M.J., Crystal R.G. Gene Therapy for Alpha-1 Antitrypsin Deficiency Lung Disease. Ann Am Thorac Soc. 2016;13 Suppl 4(Suppl 4):S352-69.
25. Mulgrew A.T., Taggart C.C., McElvaney N.G. Alpha-1-antitrypsin deficiency: current concepts. Lung. 2007;185(4):191-201.
26. Luisetti M., Seersholm N. Alpha1-antitrypsin deficiency. 1: epidemiology of alpha1-antitrypsin deficiency. Thorax. 2004; 59(2):164-9.
27. Zhigaltsova-Kuchinskaya O.A., Sivitskaya L.N., Danilenko N.G., et al. Defitsit al'fa-1-antitripsina: geneticheskiye osnovy, epidemilogiya, znacheniye v razvitii bronkho-legochnoy patologii [Alpha-1-antitrypsin deficiency: genetic fundamentals, epidemiology, role in the development of bronchopulmonary pathology]. Vestnik VGMU 2015; 14 (6): 39-52. (In Russ.)
28. Blanco I., Bueno P., Diego I., et al. Alpha-1 antitrypsin Pi*SZ genotype: estimated prevalence and number of SZ subjects worldwide. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2017;12:1683-1694.
29. Greulich T., Ottaviani S., Bals R., et al. Alpha1-antitrypsin deficiency – diagnostic testing and disease awareness in Germany and Italy. Respir Med. 2013;107(9):1400-8.
30. Miravitlles M., Dirksen A., Ferrarotti I., et al. European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in α(1)-antitrypsin deficiency. Eur Respir J. 2017;50(5).
31. Rigobello C., Baraldo S., Tinè M., et al. Exome Sequencing Reveals Immune Genes as Susceptibility Modifiers in Individuals with α(1)-Antitrypsin Deficiency. Sci Rep. 2019;9(1):13088.
32. Brantly M.L., Lascano J.E., Shahmohammadi A. Intravenous Alpha-1 Antitrypsin Therapy for Alpha-1 Antitrypsin Deficiency: The Current State of the Evidence. Chronic Obstr Pulm Dis. 2018;6(1):100-114.
33. Stiles K.M., Sondhi D., Kaminsky S.M., et al. Intrapleural Gene Therapy for Alpha-1 Antitrypsin Deficiency-Related Lung Disease. Chronic Obstr Pulm Dis. 2018;5(4):244-257.
34. Kaushal S., Annamali M., Blomenkamp K., et al. Rapamycin reduces intrahepatic alpha-1-antitrypsin mutant Z protein polymers and liver injury in a mouse model. Exp Biol Med (Maywood). 2010;235(6):700-9.
35. Hidvegi T., Ewing M., Hale P., et al. An autophagy-enhancing drug promotes degradation of mutant alpha1-antitrypsin Z and reduces hepatic fibrosis. Science. 2010;329(5988):229-32.
36. Wang Y., Cobanoglu M.C., Li J., et al. An analog of glibenclamide selectively enhances autophagic degradation of misfolded α1-antitrypsin Z. PLoS One. 2019;14(1):e0209748.
37. Flotte T.R., Mueller C. Gene therapy for alpha-1 antitrypsin deficiency. Hum Mol Genet. 2011;20(R1):R87-92.