Медицинский Университет Астана
Кафедра внутренних болезней

НАСЛЕДСТВЕННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ АЛЬФА-1-АНТИТРИПСИНА

Выполнила: Естай Ж.Б. 785 гр ВБ

Проверила: Норец И.А.

Астана 2017г.

Наследственная недостаточность α1антитрипсина (α1АТ) –Альфа1антитрипсиновая недостаточность — наследственное заболевание, обусловленное сниженной концентрацией α1антитрипсина (ААТ) в сыворотке крови, возникающее вследствие различных мутаций в гене Pi, проявляющееся в виде хронических неспецифических заболеваний легких с развитием эмфиземы, а также поражением печени и сосудов Недостаточность α1АТ была описана в 1963 г. C.B. Laurell и S. Eriksson, которые впервые обнаружили связь между низким сывороточным уровнем α1АТ и эмфиземой легких.

Актуальность

- Принято считать, что в Европе дефицитом ААТ страдают от 1 на 1 600 до 1 на 2 000 человек, что в целом составляет около 125 000 человек. Несмотря на то, что дефицит ААТ считается редким заболеванием, в некоторых частях мира, например, в Европе, это фактически одно из самых распространенных наследственных заболеваний. Заболевание считают редким только потому, что его часто не распознают или не диагностируют. Часто проходит длительный период времени, прежде чем поставят диагноз, даже если больной обращается к врачу с симптомами болезни. Одно научное исследование показало, что диагноз дефицита ААТ ставился в среднем через 7 лет после появления первых симптомов. Среди причин, по которым большинству людей с дефицитом ААТ ставится неправильный диагноз, или диагноз не ставится вовсе, можно выделить следующие: • симптомы заболевания у разных людей могут быть весьма различны; •симптомы ХОБЛ или астмы могут быть спровоцированы целым рядом других факторов; • у некоторых больных симптомы полностью отсутствуют.

Таблица 1. Частота наиболее распространенных аллелей Pi (%) в разных регионах

Раса	Регион	M1	M2	M3	S	Z
Европеоиды	Венесуэла	80,5	7,0	6,2	5,0	0,9
	Польша	72	16	9,6	0,94	0,67
	Дания	72,8	13,6	8,2	2,2	2,3
	Нидерланды	67,9	14,7	12,9	2,9	1,3
	Португалия	51	26	5,3	15	0,9
	США (европеоиды)	72,4	13,7	9,5	2,3	1,4
	Франция	–	90	–	7,1	1,4
	Греция	–	96	–	2,8	0,2
	Великобритания	–	93	–	5,2	1,4
	Саудовская Аравия	–	92,6	–	5,2	2,2
	Индия	–	99,4	–	–	0,6
	Испания	–	87,6	–	9,99	1,97
	Россия	74,3–84,5	8,6–22,4	3,5–8,2	1,5	0,4
Монголоиды	Китай	70,9	20,9	7	–	–
	Япония	78,6	15,3	6,2	–	–
Негроиды	США (чернокожие)	98,2	–	–	1,5	0,4

Общие сведения об альфа-1-антитриписине

A1AT представляет собой низкомолекулярный гликопротеин, состоящий из 394 аминокислотных остатков и трех гидрокарбонатных цепей. Свойства и функции молекулы A1AT определяются сложным строением: тремя определенным образом упакованными β-структурами и реактивным центром, содержащим метионин . A1AT является ингибитором сериновых протеаз, относится к семейству серпинов (serpin – serin protease inhibitors). Основным субстратом для A1AT служит эластаза нейтрофилов, выделяющаяся призащитных реакциях организма. A1AT, главным образом, продуцируется в рибосомальной эндоплазматической сетигепатоцитов. В меньших количествах A1AT вырабатывается макрофагами, мононуклеарными фагоцитами, нейтрофилами, бронхиальным эпителием, альвеолоцитами, клетками кишечного эпителия, паренхимы почек. Секретируемый в плазму, A1AT благодаря относительно низкой молекулярной массе (54 000 – 61 000 Да) распределяетсяпо сосудам и с общим кровотоком попадает в легкие, диффундирует через эндотелиальные и эпителиальные клетки и обнаруживается на поверхности эпителия в количестве 10–15% от плазменного уровня. В печени в эндоплазматической сети гепатоцитов синтезируется неактивный предшественник A1AT, состоящий из 418 аминокислотных остатков. Путем протеолитического отщепления N-концевых пептидов образуется активная форма A1AT. В дальнейшем активный гликопротеин секретируется в кровь. A1AT относится к быстро синтезируемым белкам: время его синтеза занимает не более 90

минут.

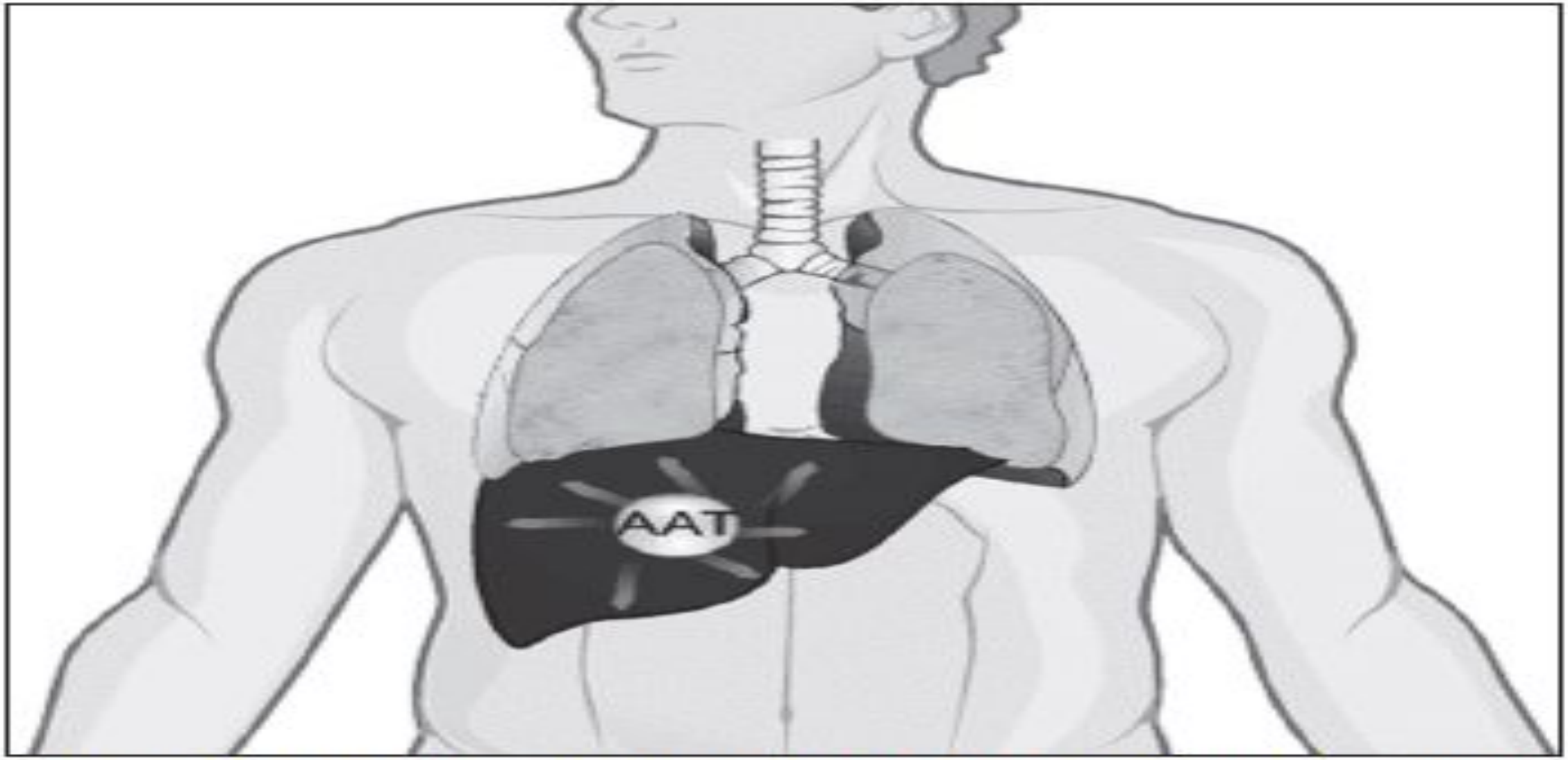

Рисунок 1. Белок, который синтезируется в печени

Генетический полиморфизм альфа-1-антитриписина

За продукцию A1AT отвечает ген, расположенный на хромосоме 14q32.1, называемый SERPINA1 (serpin peptidase inhibitor, clade A) или PI (proteinase inhibitor). Ген высоко полиморфен: известно более 500 его аллельных вариантов, из них около 30 имеют клиническое значение. Наследование осуществляется по законам Менделя аутосомно-рецессивно или кодоминантно.

Варианты наследования гена альфа-1-антитрипсина

MM — оба варианта гена здоровы
MS или MZ (PiMS, PiMZ) — один ген исправный, другой — нет, количество выработанного альфа-1-антитрипсина меньше, но достаточно для выполнения своей функции, есть риск передачи «больного» гена потомству
SS (PiSS) — без симптомов или незначительные проявления дефицита альфа-1-антитрипсина, синтезируется около 60% необходимого количества белка
SZ (PiSZ) — повышен риск эмфиземы легких, в крови только 40% необходимого антитрипсина
ZZ (PiZZ) — наиболее тяжелая форма дефицита, 10% от нормы

Есть несколько форм и степеней дефицита, которые главным образом зависят от того, сколько (1 или 2 копии) дефектного гена имеет больной. В большинстве случаев, у взрослых больных тяжелая форма дефицита А1АТ может стать причиной возникновения панацинарнои эмфиземы легких или ХОБЛ особенно, если они часто находятся под влиянием табачного дыма или под воздействием других вредных факторов (например профессионального пыли, асбестовой пыли и т.п.). Реже, у взрослых, а также у детей, дефицит А1АТ (при тяжелой форме недостаточности этого белка) вызывает заболевания печени, а иногда и другие нарушения. одна из его функций - это защита легких от фермента эластазы, которая вырабатываются клетками крови нейтрофилами, которые могут повредить соединительную ткань. Считается нормой, когда уровень в крови альфа-1-антитрипсина составляет 1.5-3.5 г/л. У лиц с фенотипом PiSS, PiMZ и PiSZ, уровень в крови А1АТ составляет от 40,0 до 60,0% от нормального уровня. Обычно этого достаточно, чтобы защитить легкие от воздействия эластазы (для людей, которые не курят). Однако, у лиц с фенотипом PiZZ, уровень А1АТ менее 15% от необходимого уровня, и наиболее вероятно, что именно у них в молодом возрасте будет развиваться панациарна эмфизема легких. У 50,0% из этих пациентов может развиться цирроз печени, ведь А1АТ не может правильно выделяться, а потому накапливается в печени. Биопсия печени в таких случаях покажет наличие PAS-позитивных, резистентных к диастазу (диастазы устойчивых) образований (гранул). Наибольший вред больным дефицитом А1АТ наносит сигаретный дым или другие загрязнители воздуха - силикатная, асбестовая пыль обычный городской смог т.д.

Фенотип	Концентрация	
	г/л	мкмоль/л
MM	1,03	20—39
MS	1,00—1,80	19—35
SS	0,70—1,05	14—20
MZ	0,66—1,20	13—23
SZ	0,45—0,80	9—15
ZZ	0,10—0,40	2—8
Null-null	0	0

Каким образом недостаток ААТ вызывает заболевание легких?

- Протеин ААТ синтезируется в печени и поступает в кровь, а затем в легкие. Функция этого протеина состоит в защите легочной ткани от повреждения, предотвращении агрессивного воздействия на здоровые клетки легких, которое, в основном, обусловлено другим протеином, вырабатываемым лейкоцитами, – нейтрофильной эластазой. Действие нейтрофильной эластазы заключается в разрушении поврежденных клеток и бактерий. ААТ предотвращает агрессивное воздействие нейтрофильной эластазы на здоровые клетки легких.

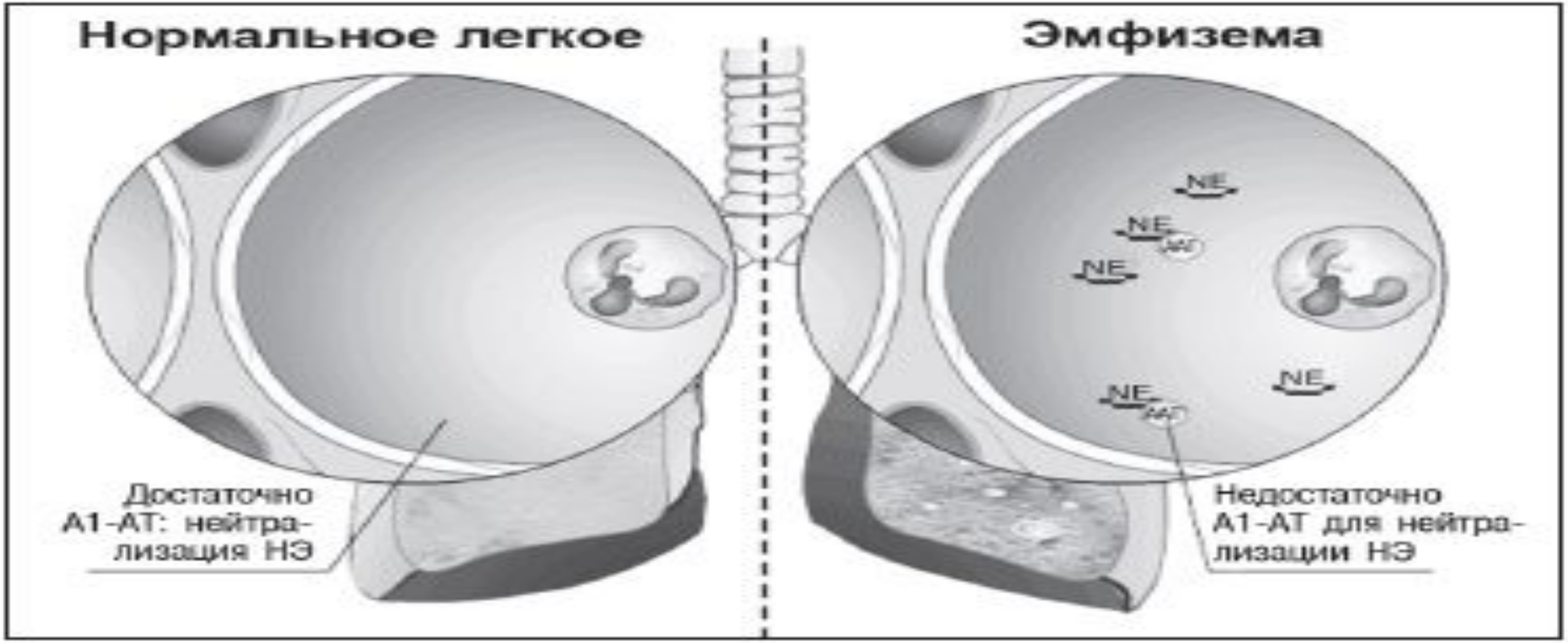

Рисунок 3. Нейтрофилы разрушают бактерии, высвобождая фермент эластазу (НЭ — нейтрофильная эластаза). Избыточные количества фермента НЭ нейтрализуются А1-АТ

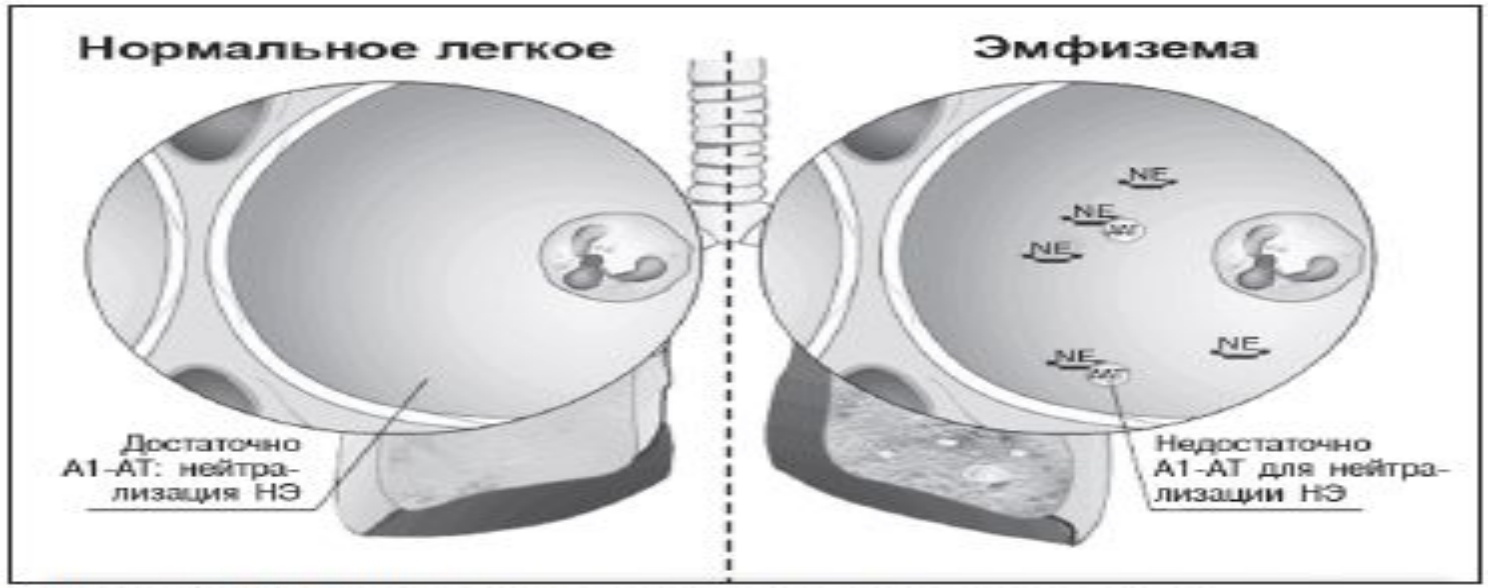

Рисунок 4. Такие же процессы происходят и в легких у больных с ААТН, однако недостаток А1-АТ приводит к разрушению НЭ собственной легочной ткани и к эмфиземе

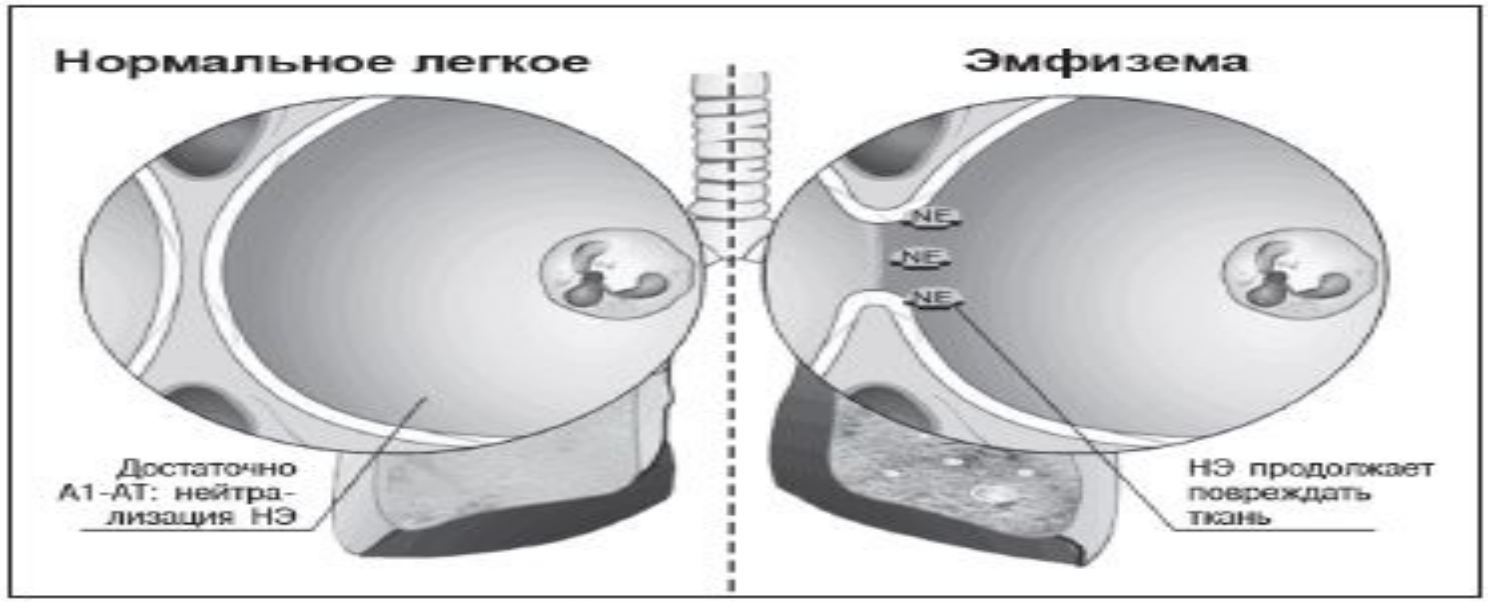

Рисунок 5. НЭ разрушила стенку альвеолы

Риск развития эмфиземы значительно возрастает при снижении уровня сывороточного А1-АТ менее 0,8 г/л (11 ммоль/л) (норма — 2,0–4,0 г/л). Как правило, в клинике у таких пациентов отмечается одышка (67–98 %), которая значительно снижает качество жизни пациентов и заставляет их впервые обратиться к врачу. Кроме эмфиземы ААТН может проявляться идиопатическим фиброзом, бронхоэктазами; имеются данные о ее связи с развитием рака легких. Некоторые аллели гена муковисцидоза (CF) способствуют развитию диссеминированных бронхоэктазов. Описаны случаи сочетания муковисцидоза и ААТН, причем одни аллели гена CF предрасполагают к более доброкачественному течению процесса, другие — к более тяжелому. Среди больных асбестозом отмечается возрастание частоты аллеля PiS в 4 раза, что свидетельствует о предрасположенности пациентов с ААТН к развитию данной профессиональной патологии.

Уровень альфа-1-антитриписина в норме и физиологические колебания.

Наибольшие количества А1АТ содержатся в сыворотке крови, обеспечивая 90% всей ее антипротеазной активности. Также А1АТ обнаруживается в спинномозговой, тканевых жидкостях. А1АТ составляет 80–90% фракции α1-глобулинов и 4% всех сывороточных протеинов. Существует А1АТ в крови короткое время. Период его полураспада от 3 до 6 дней. Наследование генотипа PIMM обеспечивает нормальный уровень А1АТ (20 мкмоль/ли выше), принимаемый за 100%. 95% индивидуумов с тяжелым дефицитом А1АТ гомозиготны по Z-аллелю, 5% имеют другие редкие варианты. S-аллель является причиной умеренного снижения А1АТ. Нормальная концентрация А1АТ в крови составляет 2,0-4,0 г/л, по данным нефелометрии. В норме печень секретирует 34 мг/кгА1АТ в сутки, но при наличии воспалительного, опухолевого процесса продукция может возрастать в 2–5 раз. На этом основании А1АТ относится к маркерам острой фазы. Стрессовые реакции, шок, беременность, прием эстроген содержащих препаратов сопровождаются повышением концентрации А1АТ в крови. Наблюдаются сезонные колебания А1АТ с подъемом в осенний период и уменьшением весной.

Эмфизема (с греческого – «надувать, разбухать») – заболевание легких, характеризующееся патологическим расширением полостей. Легкое становится объемным за счет того, что лопаются стенки альвеол (маленькие пузырьки из которых, состоит легочная ткань) и образуются большие полости с воздухом, которые не могут выполнять функцию газообмена. Основные симптомы – это одышка, затруднение дыхания, хрипы.

Легкие

Примечательно, что обычно эмфизема и ХОБЛ возникают у тех пациентов, которые регулярно подвергают свои легкие воздействию вредных факторов: дыму от сигарет или вдыханию частиц промышленных отходов, которые оседают в легких и повреждают их. Но если эмфизема или ХОБЛ возникает у пациента, который не курит и живет в хороших экологических условиях – то это признак дефицита А1АТ. Химические испытания показали, что сигаретный дым окисляет аминокислоту метионин, входящий в состав А1АТ и «деформируют» его структуру, что вызывает эмфизему.

Чем ниже уровень альфа-1-антитрипсина, тем выше риск развития эмфиземы.

Печень

Дефект гена, кодирующего структуру А1АТ, способствует продукции дефектного фермента А1АТ, который не может полноценно утилизироваться клетками печени. Как следствие, в печени накапливается этот фермент и повреждает орган: развивается фиброз, а затем и цирроз печени. Данная патология больше распространена в детском возрасте, чем во взрослом.

Клиника

Среди основных симптомов дефицита альфа-1-антитрипсина необходимо выделить следующие: *одышка, свистящее дыхание и сухие свистящие хрипы в легких*. Часто, проявления этой болезни похожи на признаки рекуррентных респираторных инфекций или астмы (которая не поддается стандартному лечению. У лиц с A1AD в возрасте 30-40 лет может развиться эмфизема легких, даже в том случае, если они не курят, хотя курение значительно повышает риск возникновения эмфиземы. Дефицит альфа-1-антитриптисина также вызывает нарушение функций печени и в некоторых случаях может привести к циррозу печени и печеночной недостаточности (в 15% случаев). Именно это основная причина трансплантации печени у новорожденных.

Дефицит α1-антитрипсина имеет значение для возникновения и прогрессирования следующих заболеваний: - Цирроз печени; - ХОБЛ; - Пневмоторакс (особенно спонтанный у больных с эмфиземой легких); - Астма; - Синдром Вегенера; - Панкреатит; - Желчный камень; - Бронхоэктатическая болезнь; - Тазовый пролапс органов; - Первичный склерозирующий холангит; - Аутоиммунный гепатит; - Эмфизема, которая преимущественно возникает в нижней части легких и вызывает возникновение булл; - Гепатоцеллюлярная карцинома (рак печени); - Рак мочевого пузыря; - Рак желчного пузыря; - Лимфома; - Рак легких;

Диагностика

Заболевание диагностируется очень редко. В большинстве случаев, больные альфа-1-антитрипсином безуспешно лечатся с неверными диагнозами — бронхиальная астма (тяжелое заболевание бронхов аллергического характера, проявляется приступами затруднения дыхания), хроническая обструктивная болезнь легких и др.

Диагноз устанавливается на основании **анамнеза**, жалоб, характерных симптомов — одышка, кашель, нарушение дыхания (учащение либо урежение, изменение ритма), отсутствия эффекта от проводимой терапии легочных заболеваний. Определение уровня α1-Антитрипсина в крови (в норме 1,4—3,2 г/л, при данном заболевании уровень снижается).

Генетическое обследование — выявляются характерные мутации (изменения в структуре хромосом), которые в зависимости от степени дефицита α1-Антитрипсина шифруются как: PiMM: 100% (нормальный), PIMS (80% от нормального уровня), PiSS (60% от нормального уровня), PiMZ (60%), PiSZ (40%), PiZZ (10-15%).

Возможна также консультация гастроэнтеролога, пульмонолога, медицинского генетика. анализ уровня альфа-1-антитрипсина в крови.

Несмотря на довольно широкую распространенность недостаточности А1АТ и несомненные преимущества ее ранней диагностики, лишь в десятке стран (США, Франция, Испания и др.) осуществляются скрининговые программы по выявлению этой патологии. В настоящее время ведутся активные разработки биочипов для детекции дефицитных аллелей гена SERPINA1. В Беларуси скрининг на предмет дефицита А1АТ и носительства мутаций гена, отвечающего за синтез А1АТ, неналажен.

Лечение

- Дефицит ААТ можно контролировать, но вылечить это заболевание невозможно. Однако ранняя диагностика имеет очень большое значение, так как она позволяет как можно раньше начать лечение. ‣ Основные направления лечения при повреждении легочной ткани Лечение, которое может быть назначено пациентам, страдающим другими респираторными заболеваниями, такими как бронхиальная астма или ХОБЛ, может включать:

- ингаляционные бронходилататоры;
- кортикостероиды;
- кислородотерапию;
- легочную реабилитацию.

Заместительная терапия препаратами ААТ В некоторых странах Европы возможно проведение аугментационной (заместительной) терапии, и было высказано предположение, что такая терапия может иметь ограниченный «лечебный» эффект. Заместительная терапия заключается в еженедельном введении дозы ААТ, способствующей повышению уровня ААТ в крови и в легких. При достижении достаточного содержания ААТ, начнет реализовываться защита легких.

Пациенты, получающие заместительную терапию, должны все равно бросить курить и избегать воздействия загрязняющих воздух веществ. Данные некоторых исследований позволяют предположить, что заместительная терапия помогает замедлить развитие эмфиземы, одного из компонентов ХОБЛ. Однако клиническими испытаниями это пока не подтверждено.

Лечение дефицита альфа-1-антитрипсина

Специфических методов лечения не существует. Для предупреждения прогрессирования заболевания необходимо избегать неблагоприятного воздействия на легкие и печень:

-отказ от курения (в том числе “ пассивного” — вдыхание табачного дыма от сигарет, которые курят окружающие);

-избегать контакта с загрязненным воздухом (например, дорожная пыль, стройки);

-в случае проживания в мегаполисе с плохой экологической обстановкой – рекомендуется сменить место жительства (желательно, на сельскую местность);

-соблюдение диеты №5 (ограничение жирного, жареного, белков и др.);

-отказ от алкоголя;

-ограничение физических нагрузок (только лечебная физкультура).

Симптоматическая терапия:

-гепатопротекторные препараты (улучшают функцию печени);

-дыхательная гимнастика (раздел лечебной физкультуры, сочетающий в себе выполнение физических упражнений (наклонов, приседаний и пр.) с определенным дыхательным ритмом (например, во время наклона вперед усиленный, громкий выдох));

-кислородотерапия (в тяжелых случаях, при ухудшении состояния — подача кислорода больному через кислородную маску или с помощью аппарата ИВЛ (Искусственной Вентиляции Легких)).

В некоторых странах проводится лечение дефицита α1-Антитрипсина путем заместительной терапии — внутривенного введения α1-Антитрипсина, выделенного из донорской крови. Однако такая терапия усугубляет нарушения печени (в ней откладывается еще большее количество α1-Антитрипсина). При развитии цирроза печени (гибель клеток печени и их замещение бесполезной соединительной тканью, приводящее к полному нарушению функции печени) и эмфиземы легких (“ вздутие” легких из-за патологического расширения мелких бронхов (бронхиол) и альвеолл, приводящее к полному нарушению функции легких), при данном заболевании продлить жизнь больному может только трансплантация печени и легких.

Список литературы:

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ АЛЬФА-1-АНТИТРИПСИНА И РОЛЬ ЕГО ДЕФИЦИТА В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ О. А. Жигальцова-Кучинская1 , Л. Н. Сивицкая2 , Н. Г. Даниленко2 , А. М. Жигальцов3 , И. В. Нагорнов4 , С. М. Метельский4

- 1. Аверьянов, А. В. Дефицит α1-антитрипсина и хроническая обструктивная болезнь легких / А. В. Аверьянов, А. Э. Поливанова // Пульмонология. – 2007. – № 3. – С. 103–109.
- 2. Веремеенко, К. Н. Ферменты протеолиза и их ингибиторы в медицинской практике / К. Н. Веремеенко.– Киев: Здоровья, 1971. – 216 с.
- 3. Дидковский, Н. А. Значение наследственных факторов в развитии эмфиземы легких / Н. А. Дидковский, М. А. Жарова // Тер.архив. – 2006. - № 3. – С. 70–73.
- 4. Назаров, П. Г. Реактанты острой фазы воспаления / П. Г. Назаров. – СПб.: Наука, 2001. – 423 с.
- 5. Протеолиз в норме и при патологии / К. Н. Веремеенко [и др.]. – Киев: Здоровья, 1988. – 200 с.
- 6. Пузырев, В. П. Молекулярные основы и клинические аспекты недостаточности α1- антитрипсина / В. П. Пузырев, В. Я. Савюк// Пульмонология. – 2003. - №1. – С. 105–115.
- 7. Радченко, В. Г.Основы клинической гепатологии. Заболевания печени и билиарной системы / В. Г. Радченко, А. В. Шабров, Е. Н. Зиновьева. – СПб.: Диалект; М.: БИНОМ, 2005. – 864 с.: ил.
- 8. Рекомендации по диагностике и ведению больных с дефицитом α1-антитрипсина Испанского общества пульмонологии и торакальной хирургии (SEPAR) / Р. Видаль[и др.] // Пульмонология. – 2008. - № 1. – С. 14–28.