



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

Эмфизема легких

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: **J43**

Возрастная группа: **Взрослые**

Год утверждения: **2021**

Разработчик клинической рекомендации: **Российское Респираторное общество**

Утверждены

Российским респираторным обществом

_____ 20__ г.

Согласованы

Научным советом Министерства
Здравоохранения Российской Федерации

_____ 20__ г.

Содержание

Список сокращений	3
Термины и определения	4
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний).....	5
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	5
1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	5
1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	7
1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем.....	7
1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	8
1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	9
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики	9
Проявления со стороны органов дыхания	9
Проявления со стороны других органов и систем	9
2.1. Жалобы и анамнез.....	10
2.2. Физикальное обследование	11
2.3. Лабораторные диагностические исследования	11
2.4. Инструментальные диагностические исследования	12
2.5. Иные диагностические исследования	14
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	15
3.1. Консервативная терапия.....	15
3.2. Хирургические методы лечения	18
4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов.....	20
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.....	21
6. Организация оказания медицинской помощи	21
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)	23
Список литературы	25
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций	35
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	37
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата	39
Приложение Б. Алгоритмы действий врача	40
Приложение В. Информация для пациентов	41
Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях	42
Приложение Г1. Оценка одышки по шкале mMRC.....	42

Список сокращений

А1АТ – альфа-1-антитрипсин

АлАТ – аланинаминотрансфераза

АсАТ – аспартатаминотрансфераза

ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза

ДКТ – длительная кислородотерапия

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

ФОЕ – функциональная остаточная емкость

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.

Дефицит альфа-1-антитрипсина (А1АТ) – генетически детерминированное заболевание, вызванное недостаточностью А1АТ в сыворотке крови и проявляющееся в виде хронической обструктивной болезни легких, эмфиземы легких, поражения печени и сосудов.

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

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.

Булла – воздушная полость с четкими ровными тонкими стенками диаметром более 1 см.

Легочная гиперинфляция – патологическое увеличение объема воздуха, остающегося в легких после спокойного выдоха.

Остаточный объем легких – объем воздуха, который остается в легких по окончании полного выдоха

Функциональная остаточная емкость – объем воздуха в легких и дыхательных путях после спокойного выдоха.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Эмфизема легких – синдромное понятие, характеризующееся необратимым увеличением воздушного пространства дистальнее терминальных бронхиол, связанное с деструкцией стенок ацинуса [1,2].

1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

В формировании эмфиземы участвуют различные клеточные и молекулярные механизмы, ключевую роль среди которых играет протеазно-антипротеазный дисбаланс, вызывающий деструкцию эластического легочного каркаса [8].

Увеличение протеолитической активности в легких происходит в результате хронического воспаления и миграции макрофагов и нейтрофилов с выбросом протеолитических ферментов – сериновых и цистениновых протеаз, а также матриксных металлопротеиназ. Наиболее изучена роль сериновых протеиназ, прежде всего нейтрофильной эластазы - фермента широкого спектра действия, который разрушает эластин, коллаген, фибронектин, ламинин, протеогликаны и другие компоненты экстрацеллюлярного матрикса [9]. Выделение нейтрофильной эластазы из нейтрофилов в экстрацеллюлярное пространство происходит под влиянием различных субстанций – провоспалительных цитокинов (ИЛ-8, ФНО α), липополисахаридов, фрагментов бактериальной стенки [1].

Недостаток ингибиторов протеаз возникает либо вследствие генетически детерминированного дефекта синтеза или секреции (врожденный дефицит альфа-1-антитрипсина), либо из-за чрезмерной дезактивации продуктами оксидативного стресса.

При ХОБЛ дисбаланс в системе «протеазы-антипротеазы» расценивают в том числе как следствие воспаления, индуцированного ингаляционным воздействием повреждающих веществ (сигаретного дыма).

Альфа-1-антитрипсин –ингибитор протеаз семейства серпинов (serpin protease inhibitor – serpin), преимущественной мишенью которого является нейтрофильная эластаза [7,8]. 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) [10-12].

Все аллели классифицируются в зависимости от плазменной концентрации и свойств А1АТ на следующие типы [9]:

- 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 А1АТ не отличается от нормы, но он не может выполнять свои функции.

Для дифференцировки различных генетических вариантов молекул А1АТ используют их подвижность при электрофорезе, обозначая буквами от «А» до «Z». Аллели наследуются по кодоминантному типу, специфический фенотип А1АТ определяется двумя аллелями. Наиболее распространенным нормальным фенотипом является Pi*MM (средняя подвижность), определяемый у 95% лиц европеоидной расы [9].

Дефицит А1АТ обычно возникает в результате наследования двух дефицитных аллелей. Гетерозиготное носительство дефицитного аллеля скорее можно рассматривать как предрасположенность к развитию патологии [13, 14].

К основным дефицитным аллелям относятся варианты S и Z, при которых А1АТ полимеризуется, задерживается в печени и поступает в кровь в количестве, соответственно, 40–60 и 10–20% от нормы [9]. Подавляющее большинство случаев клинически значимого дефицита А1АТ развивается при фенотипе ZZ (96%). S-аллель приобретает клиническое значение при сочетании с вариантами Z или Q0 (нулевая аллель) [15-17].

В условиях дефицита А1АТ 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.

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 [18].

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 [19,20].

Помимо нарушения баланса в системе протеолиз-антипротеолиз в качестве возможных патогенетических механизмов эмфиземы легких рассматривают подавление

ангиогенеза в легких, нарушение баланса между повреждением и регенерацией паренхимы легких, аутоиммунные реакции в альвеолярной ткани и капиллярах легких, ускоренный апоптоз, повышение внутриацинарного давления [1].

Большинство случаев эмфиземы легких связано с ХОБЛ. Кроме того, у курильщиков с наличием респираторных симптомов, но не имеющих диагноза ХОБЛ, эмфизема выявлялась в 52% случаев [21].

1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

По данным метаанализа, эмфизема встречается у взрослого населения с частотой 0,5 – 5,7% [3].

В крупных эпидемиологических исследованиях США среди белого населения диагноз эмфиземы установлен у 3,5%, а хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) – у 6,3% обследованных [4].

Точная распространенность дефицита А1АТ в большинстве популяций неизвестна, у многих лиц он остается недиагностированным.

По данным Европейского легочного фонда, в странах Европы распространенность дефицита А1АТ варьирует в пределах 1 к 1800–2500 новорожденным, что составляет порядка 125 тыс. человек [5,6]. 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 [7]. Однако судить о частоте дефицита А1АТ в российской популяции на основании этих сведений не представляется возможным.

1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

J43 Эмфизема:

J43.0 Синдром Мак-Леода

J43.1 Панлобулярная эмфизема

J43.2 Центрилобулярная эмфизема

J43.8 Другая эмфизема

J43.9 Буллезная эмфизема

1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

В зависимости от зоны поражения ацинуса выделяют следующие типы эмфиземы (табл. 1):

- центриацинарная (центрилобулярная),
- парасептальная,
- панацинарная (панлобулярная).

В отдельную форму выделяют буллезную эмфизему, характеризующуюся развитием участков деструкции размером более 1 см, которая может быть исходом любой формы эмфиземы.

Таблица 1. Классификация эмфиземы

Характеристики	Центриацинарная	Панацинарная	Парасептальная
Морфологические	расширение центральных отделов ацинуса - респираторных бронхиол и межалвеолярных ходов	деструкция межалвеолярных перегородок, выраженное расширение ацинуса, потеря нормальной анатомической структуры легких	диффузное расширение ацинуса, слияние внутридольковых структур в единое воздушное пространство
Локализация изменений	Верхние доли, центральные отделы	Нижние доли, диффузное поражение	Субплеврально
ВРКТ-признаки	Локальные участки просветления без видимых стенок	Обширные зоны пониженной плотности без видимых стенок, обеднение сосудистого рисунка	Локальные округлые, четко очерченные участки просветления с тонкими (< 1 мм) стенками
Причины	Сигаретный дым	Дефицит А1АТ, сигаретный дым	Сигаретный дым, идиопатическая

Дефицит А1АТ разделяют на следующие клинические типы:

- дефицит А1АТ с преимущественным поражением гепатобилиарной системы;
- дефицит А1АТ с преимущественным поражением дыхательной системы;
- дефицит А1АТ с сочетанным поражением легких и печени.

1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Клинические симптомы со стороны дыхательной системы при эмфиземе легких неспецифичны. Основные симптомы – это одышка и снижение переносимости физических нагрузок.

Первым проявлением эмфиземы (особенно в случае парасептальной эмфиземы) или осложнением уже известного заболевания может быть спонтанный пневмоторакс [22].

Как и при большинстве других наследственных заболеваний, клинические проявления дефицита А1АТ сильно варьируют и зависят от факторов окружающей среды.

Среди клинических проявлений дефицита А1АТ у взрослых преобладают легочные формы. Типичными проявлениями заболевания являются эмфизема, ХОБЛ, рецидивирующие бронхиты, бронхообструктивный синдром с соответствующей клинической симптоматикой - прогрессирующая одышка при физической нагрузке, эпизоды свистящего дыхания, кашель, продукция мокроты [23-27].

У пациентов с ХОБЛ наличие выраженной эмфиземы легких по КТВР ассоциируется с большей смертностью и прогрессированием основного заболевания [28].

Ряд лиц с дефицитом А1АТ 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 [29].

Наиболее распространенной причиной смерти у пациентов с дефицитом А1АТ является дыхательная недостаточность (45–72% смертей), затем следует цирроз печени (10–13% смертей) [30,31].

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Большинство случаев эмфиземы легких ассоциировано с курением и наличием ХОБЛ, что обуславливает необходимость обследования на предмет наличия данного заболевания у всех лиц с эмфиземой.

Диагностические маркеры дефицита А1АТ суммированы в табл. 2 [9,32].

Таблица 2. Диагностические маркеры дефицита А1АТ

Проявления со стороны органов дыхания	Проявления со стороны других органов и систем
Рано возникшая эмфизема (в возрасте до 45 лет)	Болезнь печени неясной этиологии Некротизирующий панникулит

<p>Эмфизема легких в отсутствие известных факторов риска (курение, производственное воздействие пыли и др.)</p> <p>Эмфизема с преимущественным поражением базальных отделов</p> <p>Развитие ХОБЛ у лиц моложе 40 лет и/или со стажем курения менее 20 пачек-лет</p> <p>Бронхоэктазы неясной этиологии</p> <p>бронхиальная астма с устойчивым к терапии нарушением функции легких</p>	<p>ANCA-ассоциированный васкулит</p> <p>Наличие в семейном анамнезе эмфиземы легких, бронхоэктазов, болезни печени, панникулита либо подтвержденный дефицит А1АТ у кровных родственников (особенно у братьев и сестер)</p>
--	--

- 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 А1АТ [9].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии. *Раннее выявление дефицита А1АТ позволит предупредить воздействие факторов риска (курение и др.) и мониторировать состояние пациента.*

2.1. Жалобы и анамнез

При сборе анамнеза у пациентов с эмфиземой легких, всем пациентам рекомендуется оценивать наличие одышки, кашля, продукции мокроты, хрипов в груди, возраст дебюта клинических проявлений, уточнять наличие патологии дыхательной системы (эмфиземы) и печени у кровных родственников, а также оценивать анамнез курения с расчетом индекса курящего человека (пачек-лет) для исключения потенциальных причин эмфиземы легких [33].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии: *Клинические проявления начинаются, как правило, в среднем возрасте (32–41 год), хотя описана значительная вариабельность времени их дебюта [9,34–36]. На скорость развития и тяжесть поражения легких существенное влияние оказывают ряд внешних (в первую очередь курение) и генетических факторов. Однако лица с недостаточностью А1АТ могут болеть ХОБЛ даже при отсутствии курения в анамнезе.*

У пациентов ХОБЛ с дефицитом А1АТ по сравнению с больными ХОБЛ без него более выражена одышка, хуже качество жизни и функциональные показатели [37]. К факторам риска быстрого прогрессирования ХОБЛ у пациентов с дефицитом А1АТ 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 А1АТ.

Всех пациентов с дефицитом А1АТ независимо от возраста рекомендуется расспрашивать о наличии симптомов со стороны гепатобилиарной системы, для исключения патологии печени и желчевыводящих протоков[38-40].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии: 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 [38-40].

2.2. Физикальное обследование

При физикальном обследовании пациентов с эмфиземой легких, как правило, выслушивается ослабленное дыхание при аускультации и коробочный звук при перкуссии, может определяться парадоксальный пульс. К характерным конституциональным чертам таких пациентов относятся сниженный индекс массы тела, бочкообразная грудная клетка с горизонтальным расположением ребер, сглаженность межреберных промежутков, широкий эпигастральный угол [1,41].

При проведении физикального осмотра у пациентов с подозрением на дефицит А1АТ необходимо также обращать внимание на состояние гепатобилиарной системы и кожных покровов. При дефиците А1АТ с преимущественным поражением печени при осмотре могут быть выявлены признаки цирроза печени.

Одним из клинических проявлений дефицита А1АТ является некротизирующий панникулит, для которого характерно появление подкожных узлов на области ягодиц, нижней части живота, проксимальных отделов конечностей.

- У всех пациентов с эмфиземой легких рекомендуется использование пульсоксиметрии для оценки насыщения гемоглобина кислородом (SpO₂) [42, 119].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

2.3. Лабораторные диагностические исследования

- Пациентам с эмфиземой легких при значении SaO₂ ≤92% по данным пульсоксиметрии рекомендуется проведение анализа газов артериальной крови для оценки выраженности гипоксемии [42].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

- Всем пациентам с подозрением на наследственный дефицит А1АТ рекомендуется определение активности альфа-1-антитрипсина в крови [9,23,39,40].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

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) [23].

При интерпретации результатов следует учитывать, что при инфекционных и воспалительных реакциях, опухолях, стрессе, шоке, беременности, приеме препаратов, включающих в состав вещества из группы эстрогенов (АТХ G03С), уровень А1АТ в крови повышается [39,40]. Исследование лучше проводить вне периода обострения ассоциированных с дефицитом А1АТ заболеваний [45].

- Оценка уровня а1-фракции глобулинов при определении соотношения белковых фракций методом электрофореза или методом высокочувствительного капиллярного электрофореза с целью диагностики дефицита А1АТ не рекомендуется, так как требует дальнейших исследований для подтверждения диагноза [9,48].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии. Снижение либо отсутствие фракции а1-глобулинов при рутинном электрофорезе белков плазмы крови позволяет заподозрить наличие дефицита А1АТ, поскольку он составляет 80–90% а1-глобулинов крови.

- Всем пациентам с дефицитом А1АТ рекомендуется ежегодное исследование анализа крови биохимического общетерапевтического с исследованием уровня альбумина в крови, исследованием уровня общего билирубина в крови, определением активности аспартатаминотрансферазы в крови, определением активности аланинаминотрансферазы в крови, определением активности гамма-глутамилтрансферазы в крови и исследование уровня тромбоцитов в крови [47].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии. У пациентов с дефицитом А1АТ часто выявляется транзиторное повышение трансаминаз. Снижение синтетической функции печени (снижение альбумина) и тромбоцитопения более специфичны для цирроза печени.

2.4. Инструментальные диагностические исследования

Методы визуализации

- Всем пациентам с подозрением на эмфизему легких рекомендуется проводить прицельную рентгенографию органов грудной клетки в прямой проекции для

подтверждения диагноза исключения других заболеваний органов дыхания и средостения [43,44].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии. *К характерным признакам эмфиземы легких относятся низкое стояние и уплощение диафрагмы, вертикальное положение сердца, увеличение переднезаднего размера грудной клетки и расширение ретростернального пространства, обеднение легочного рисунка, часто встречается горизонтальное расположение ребер и расширение межреберных промежутков.*

Для пациентов с эмфиземой на фоне дефицита А1АТ более характерно поражение нижних отделов.

У части пациентов с эмфиземой легких на начальных этапах изменения на рентгенограмме органов грудной клетки могут отсутствовать.

- У пациентов с впервые выявленной эмфиземой легких, наличием респираторных симптомов и/или изменением показателей функции легких рекомендуется проведение компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) органов грудной клетки [49].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии. *КТВР органов грудной клетки является наиболее чувствительным и специфичным методом для выявления, оценки выраженности и морфологической характеристики эмфиземы лёгких [50].*

Эмфизема проявляется в виде отдельных участков пониженной плотности без каких-либо границ или ограниченных тонкими (менее 1 мм) стенками, в центре таких просветлений может находиться точка – ветвь легочной артерии.

При дефиците А1АТ классическим признаком является панлобулярная эмфизема с преимущественным поражением нижних долей легких [1,9].

Наибольшей чувствительностью и специфичностью в оценке прогрессирования эмфиземы обладает метод рентгеноденситометрии, количественно оценивающий выраженность эмфиземы [49,51].

- Рекомендуется регулярное проведение КТВР органов грудной клетки для оценки прогрессирования эмфиземы у пациентов с тяжёлым дефицитом А1АТ [52].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Функциональная диагностика

- Всем пациентам с подозрением на ХОБЛ и эмфизему легких рекомендуется проводить спирометрию с бронходилатационным тестом для выявления и оценки степени тяжести обструкции дыхательных путей [53,54].

Уровень убедительности рекомендаций 4 (уровень достоверности доказательств - С)

- Всем пациентам с выраженной эмфиземой легких и наличием респираторных симптомов рекомендуется проведение бодиплетизмографии и исследование диффузионной способности легких [55,56].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии. Методы исследования легочных объемов и диффузионной способности легких являются более чувствительными чем спирометрия для оценки функционального статуса пациентов с эмфиземой легких.

Для эмфиземы легких характерно снижение DL_{CO} менее 80% от должных величин при одновременном снижении объема форсированного выдоха за 1 сек ($ОФВ_1$) менее 80% от должного и/или повышении остаточного объема легких ($ООЛ$) более 120% от должного, а также увеличении $ФОЕ$ и отношении $ООЛ/ОЕЛ$ [57,58].

- Пациентам с дефицитом $A1AT$, не сопровождающимся клиническими проявлениями, рекомендуется проведение спирометрии на этапе первичного обследования [59,60].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии. По данным спирометрии у пациентов с дефицитом $A1AT$ определяется преимущественно обструктивный тип нарушений, 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 для исключения быстрого прогрессирования заболевания, после чего частота исследований может быть снижена [9,47].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии. Скорость снижения $ОФВ_1$ при дефиците $A1AT$ сильно варьирует у разных пациентов.

- Пациентам с дефицитом $A1AT$ рекомендуется ежегодно проводить ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости для исключения проявления болезни со стороны печени [47].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

2.5. Иные диагностические исследования

Фенотипирование и генотипирование

Под термином «фенотип» принято понимать экспрессию определенного типа А1АТ, а понятие генотип отражает специфическую комбинацию аллелей.

- Всем пациентам с клиническими признаками дефицита А1АТ (см. табл. 1) и/или сниженной концентрации А1АТ в сыворотке крови рекомендуется проводить определение фенотипа и генотипа [39,40].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии. *Генотипирование обладает наибольшей чувствительностью и специфичностью для определения дефицита А1АТ (S- и Z-аллели). По уровню А1АТ в сыворотке крови невозможно предположить генотип дефицита А1АТ.*

Генотипирование проводится методом аллельспецифической амплификации (для выявления аллелей S и Z) или прямым секвенированием ДНК, выделенной из любых ядродержащих клеток для выявления редких мутаций [46].

Определение фенотипа А1АТ (A–Z) рекомендуется проводить с помощью тонкослойного изоэлектрического фокусирования [9]. Начальными буквами алфавита обозначают варианты с высокой скоростью перемещения, конечными – перемещающиеся с низкой скоростью.

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

3.1. Консервативная терапия

- Всем пациентам с эмфиземой легких рекомендуется отказ от курения [61,62].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

- При отсутствии противопоказаний для поддержки усилий по прекращению курения рекомендуется назначать препараты, применяемые при никотиновой зависимости [63-67].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: *Фармакотерапия эффективно поддерживает усилия по прекращению курения. К препаратам первой линии для лечения табачной зависимости относятся варениклин, никотин, в том числе в форме трансдермальной терапевтической системы.*

- У пациентов с эмфиземой легких, обусловленной ХОБЛ и/или дефицитом А1АТ, рекомендуется использовать длительного действия антихолинергические средства (ДДАХ), селективные бета2-адреномиметики (ДДБА), глюкокортикоиды (ИГКС) – в форме для ингаляций – и, комбинации перечисленных препаратов (ДДБА/ДДАХ, ДДБА/ИГКС, ДДБА/ДДАХ/ИГКС) по стандартным показаниям [9,53].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

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

- Для лечения обострений ХОБЛ на фоне дефицита А1АТ рекомендуется увеличение доз препаратов для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей в форме ингаляций, назначение коротких курсов глюкокортикоидов действия, при изменении свойств мокроты – раннее использование антибиотиков, а также проведение респираторной поддержки при наличии показаний [1,9,23].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии. *Обострения ХОБЛ, особенно с признаками бактериальной инфекции, у пациентов с дефицитом А1АТ характеризуются избыточной эластазой активностью, в связи с чем активное лечение должно быть назначено как можно раньше.*

Заместительная терапия

На сегодняшний день единственным доступным специфическим средством лечения эмфиземы легких, обусловленной дефицитом А1АТ, является внутривенная заместительная терапия альфа1-протеиназы ингибитором (человеческим), полученным из пула донорской плазмы.

Заместительная терапия эффективно снижает ежегодную потерю легочной ткани, о чем свидетельствует оценка показателей рентгеноденситометрии в динамике [68-72]. Есть также данные, подтверждающие уменьшение скорости снижения ОФВ1 в год и статистически значимое увеличение продолжительности жизни при проведении заместительной терапии [60,70,72–75]. Согласно ряду исследований, заместительная терапия способствует снижению частоты и уменьшению тяжести обострений ХОБЛ при дефиците А1АТ, а также улучшению качества жизни пациентов, однако доказательной базы пока недостаточно [76–78].

- Внутривенная заместительная терапия альфа1-протеиназы ингибитором (человеческим) рекомендуется в дозе 60 мг/кг еженедельно лицам с дефицитом А1АТ фенотипов PiZZ, PiZNull, PiNullNull либо с редкими дефицитными вариантами с концентрацией А1АТ меньше 0,8 г/л (11 мкмоль/л) старше 18 лет, наличием

клинических проявлений со стороны органов дыхания и ОФВ₁ 30–65% от должного [9,23,73,78,79,80].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

Комментарии. *Заместительная терапия направлена на достижение и поддержание концентрации А1АТ 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 [79,81].*

- У пациентов с дефицитом А1АТ и ОФВ₁ <30% рекомендуется рассмотреть вопрос о внутривенной заместительной терапии [82].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

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 А1АТ 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 [82].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

Комментарии. *Профилактическое применение аугментационной терапии нецелесообразно, поскольку не у всех пациентов с тяжелым дефицитом А1АТ 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. Пациент должен быть направлен в референсный центр для оценки целесообразности и возможности проведения заместительной терапии.

- Внутривенная заместительная терапия не рекомендуется пациентам с ХОБЛ с гетерозиготным генотипом дефицита А1АТ [81,83].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

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

- При проведении заместительной терапии рекомендуется внутривенное введение

альфа1-протеиназы ингибитора (человеческого) 1 раз в неделю в дозе 60 мг/кг [9,84].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

Комментарии. Большинство исследований, сравнивавших эффективность разных схем терапии, выявили преимущества еженедельного введения препарата. Показано, что эта схема позволяет поддерживать уровень А1АТ выше порога безопасности на всем интервале между введениями и повышает уровень антиэластазной активности.

Определение активности альфа-1-антитрипсина в 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 [71,75,85-88].

- Пациентам с эмфиземой легких и хронической дыхательной недостаточностью рекомендуется проведение длительной кислородотерапии по стандартным показаниям (показания см. табл.3) [53,89].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств –5)

Таблица 3. Показания к назначению длительной кислородотерапии

Показания	PaO ₂ (мм рт.ст.)	SaO ₂ (%)	Особые условия
Абсолютные	≤ 55	≤ 88	Нет
Относительные (при наличии особых условий)	55-59	89	Легочное сердце, отеки, полицитемия (гематокрит >55%)
Нет показаний (за исключением особых условий)	≥ 60	≥ 90	Десатурация при нагрузке Десатурация во время сна Болезнь легких с тяжелым диспное, уменьшающимся на фоне O ₂

Комментарии. Параметры газообмена, на которых основываются показания к ДКТ, рекомендуется оценивать только во время стабильного состояния больных, т.е. через 3-4 недели после обострения ХОБЛ [90].

3.2. Хирургические методы лечения

- Пациентам с ХОБЛ и буллезной эмфиземой рекомендуется проведение буллэктомии при наличии выраженной одышки (2-4 степень по mMRC), вызванной сдавлением легкого крупными буллами, пневмоторакса или кровотечения вследствие разрыва буллы, инфицирования буллы [1].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- Пациентам с ХОБЛ с верхнедолевой эмфиземой и низкой переносимостью физической нагрузки рекомендуется проведение операции по уменьшению объема легких [91].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: Проведение хирургического уменьшения объема легких (ХУОЛ) у пациентов с эмфиземой показано при некорректируемой одышке (2-4-й степени по шкале mMRC), ОФВ1 < 40% от должного после пробы с бронхолитиком, ООЛ > 200% от должного, ОЕЛ > 120% от должного, снижении DLco < 50% от должной, гетерогенности эмфиземы с наличием измененных и здоровых зон в легких. Противопоказаниями к проведению ХУОЛ у пациентов с эмфиземой легких являются возраст старше 75 лет, курение в течение последних 6 месяцев, легочная гипертензия, PaCO₂ в покое более 55 мм рт. ст., DLco < 10% и > 50% от должной, тяжелые конкурирующие заболевания [92,93].

В настоящее время для уменьшения объема легких возможно использование и менее инвазивных методов с помощью окклюзии сегментарных бронхов.

Проведение ХУОЛ у пациентов с эмфиземой на фоне дефицита А1АТ не рекомендуется [94-96].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3).

Комментарии. У пациентов с дефицитом А1АТ эмфизема часто локализована преимущественно в базальных отделах легких или носит генерализованный характер, что делает выполнение ХУОЛ технически более сложным и ведет к увеличению смертности.

- 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 [97-99].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).

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. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

- Курсы легочной реабилитации рекомендуются пациентам с эмфиземой легких и постоянной одышкой, несмотря на проводимую терапию, а также физически неактивным больным с частыми обострениями или непереносимостью физической нагрузки [100,101].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

- Реабилитация является многокомпонентной мерой. Рекомендуется включать в программу легочной реабилитации психологическую поддержку и борьбу с депрессией, обучение, нутритивную поддержку и физическую тренировку [102]. Длительность такой программы не установлена, однако считается, что она может продолжаться от 4 до 10 недель [103].

Физические тренировки

- При проведении легочной реабилитации у пациентов с эмфиземой легких и ХОБЛ рекомендуется включать в программу физические тренировки [104].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии: Разработка тренировочных программ требует индивидуального подхода и зависит от исходного состояния пациента, степени тяжести заболевания и сопутствующих заболеваний, а также мотивации. При наличии соответствующих показаний во время тренировки следует использовать различные виды респираторной поддержки.

В качестве физической тренировки можно использовать занятия на беговой дорожке или велоэргометре от 10 до 45 минут на одно занятие с интенсивностью от 50% пикового потребления кислорода до максимального уровня переносимости [105]. В общетерапевтической практике при отсутствии ресурсов для полноценной реабилитации следует рекомендовать ежедневные прогулки (например: 30 минут, 4 км – в зависимости от физического статуса), а также тренировки с помощью скандинавской ходьбы. В ряде программ имеются тренировки верхней группы мышц, что улучшает их функцию и силу [106].

- Рекомендуется включать в программу реабилитации тренировку дыхательной мускулатуры с помощью различных видов устройств (дыхательных тренажеров) [107].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *Тренировка респираторных мышц может давать положительный эффект, особенно в сочетании с общими тренировками.*

- У всех пациентов с эмфиземой легких и ХОБЛ в программу легочной реабилитации рекомендуется включать обучение [108-110].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *Обучение пациентов является эффективным средством достижения конкретных целей, включая прекращение курения, понимание ряда вопросов, связанных с терминальными событиями и улучшения исходов обострений. Для пожилых пациентов могут оказаться полезными многопрофильные образовательные программы.*

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

- Всем пациентам с эмфиземой легких и дефицитом А1АТ рекомендуется использовать все меры для отказа от курения [83,108,111].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).

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 [108].*

- Пациентам с ХОБЛ, а также пациентам с дефицитом А1АТ рекомендуется проведение вакцинации против гриппа и пневмококковой инфекции, а при наличии поражения печени – вакцинации против гепатита В [9, 112,113].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

- У пациентов с эмфиземой легких рекомендуется сведение к минимуму воздействие факторов, раздражающих дыхательные пути, таких как табачный дым (пассивное курение), пыль и испарения [9,82].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

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

6. Организация оказания медицинской помощи

Показания для госпитализации в медицинскую организацию:

- 1) значительное нарастание тяжести симптомов (внезапно появившаяся тяжелая

одышка)

- 2) появление новых симптомов (цианоз, периферические отеки, боль в грудной клетке)
- 3) развитие тяжелого обострения ХОБЛ
- 4) развитие пневмоторакса
- 5) неэффективность начальной терапии обострения
- 6) возникновение острых или обострение хронических сопутствующих заболеваний
- 7) старческий возраст.

Лечение в медицинской организации:

- 1) осмотр врача-пульмонолога или врача-терапевта не позднее 20 минут
- 2) пульсоксиметрия не позднее 20 минут от момента поступления в стационар
- 3) консультация врача-анестезиолога-реаниматолога не позднее 30 минут от момента поступления в стационар (при сатурации менее 75%)
- 4) общий (клинический) анализ крови развернутый
- 5) исследование уровня С-реактивного белка в крови
- 6) прицельная рентгенография органов грудной клетки в прямой проекции
- 7) электрокардиографическое исследование
- 8) спирография с бронходилатационной пробой
- 9) оценка выраженности одышки по шкале mMRC
- 10) терапия лекарственными препаратами для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей с коротким сроком действия в форме для ингаляций
- 11) терапия антибактериальными лекарственными препаратами (при появлении гнойной мокроты и/или при уровне С-реактивного белка более 10 мг/л)
- 12) ингаляционное введение кислорода (при сатурации менее 90%).

Показания к выписке пациента из медицинской организации:

- 1) пациент способен принимать длительнодействующие бронхолитики (β_2 -агонисты и/или антихолинергические препараты) в комбинации с ингаляционными ГКС или без них
- 2) прием короткодействующих ингаляционных β_2 -агонистов требуется не чаще чем каждые 4 часа
- 3) пациент способен (если ранее он находился на амбулаторном ведении) самостоятельно передвигаться по комнате
- 4) пациент способен принимать пищу и может спать без частых пробуждений из-за

одышки

- 5) клиническая стабильность состояния в течение 12-24 часов
- 6) стабильные значения газов артериальной крови в течение 12-24 часов
- 7) пациент или лицо, оказывающее помощь на дому, полностью понимает правильную схему приема препаратов
- 8) решены вопросы дальнейшего наблюдения за пациентом (например, посещения пациента медицинской сестрой, снабжение кислородом и продовольствием)
- 9) пациент, семья и лечащий врач уверены, что пациент может успешно управляться в быту.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

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 [114-116]. Тем не менее у пациенток с тяжелой эмфиземой наблюдались успешно завершившиеся доношенные беременности [116].

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

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 удлинненным 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 [117-118].

Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств 4).

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерий	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
Диагностика эмфиземы легких			
1	Выполнен общий физикальный осмотр		

2	Выполнена оценка индекса курящего человека (пачек-лет)	1	A
3	Выполнена пульсоксиметрия	3	A
4	Выполнена прицельная рентгенография органов грудной клетки в прямой проекции	3	A
5	Выполнена КТВР органов грудной клетки	4	C
6	Выполнена спирометрия с бронходилатационным тестом	4	C
7	У пациентов с клиническими признаками дефицита А1АТ выполнено исследование крови на А1АТ	3	A
8	У пациентов с клиническими признаками дефицита А1АТ и/или сниженной концентрацией А1АТ выполнено определение фенотипа и генотипа дефицита А1АТ	3	A
9	Пациентам с дефицитом А1АТ выполнено УЗИ органов брюшной полости	5	C
Лечение эмфиземы легких			
1	Рекомендован отказ от курения	4	C
2	При наличии ХОБЛ назначен препарат для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей в форме для ингаляций с коротким сроком действия для использования по потребности	3	A
3	При наличии ХОБЛ назначен препарат для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей в форме для ингаляций с длительным сроком действия (ДДБА, ДДАХ или комбинации ДДАХ/ДДБА)	1	A
4	Некурящие пациенты старше 18 лет с дефицитом А1АТ фенотипов Pi*ZZ, Pi*ZNull, Pi*NullNull либо с редкими дефицитными вариантами при наличии респираторных симптомов, уровне А1АТ <11 мкмоль/л, ОФВ ₁ в пределах 30–65% направлены в референсный центр для обсуждения вопроса заместительной терапии	4	C
5	При SaO ₂ ≤ 88% назначена длительная кислородотерапия (ДКТ)	5	C

Список литературы

1. Эмфизема легких : Монография / Под ред. Аверьянова А.В. (Серия монографий Российского респираторного общества; Гл. ред. Серии Чучалин А.Г.). – М.: Издательский дом «Атмосфера», 2009. – 136 с.
2. Snider G.L., Kleinerman J., Thurlbeck W.M. et al. The definition of emphysema // *Amer. Rev. Respir. Dis.* 1985. V. 132. P. 182-185
3. Halbert R.J., Natoli J.L., Gano A. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis // *Eur. Respir. J.* 2006. V. 28. P. 523 – 532.
4. Mannino D.M., Gagnon R.C., Petty T.L. et al. Obstructive lung disease and low lung function in adults in the United States: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994 // *Arch. Intern. Med.* 2000 V. 160 P. 1683 – 1689
5. Hutchison DC. Alpha 1-antitrypsin deficiency in Europe: geographical distribution of Pi types S and Z. *Respiratory Medicine* 1998 Mar;92(3):367-77.
6. Europeanlung.org/assets/files/ru/publications/alpha1-anti-trypsin-ru.pdf. Accessed 2017 December 18.
7. 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 α 1-антитрипсина у детей с патологией печени. *Педиатрия* 2008;87(3):138-41.
8. Shapiro S.D., Proteolysis in the lung // *Eur. Respir. J.* 2003. V. 22. P. 30S – 32S.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Seixas S, Garcia O, Trovoada 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.
13. . Keren DF. Protein electrophoresis in clinical diagnosis. London, England: Hodder Arnold; 2003:71-7.
14. Brantly M, Nukiwa T, Crystal RG. Molecular basis of alpha-1-antitrypsin deficiency. *The American Journal of Medicine* 1988;84(6A):13-31.

15. 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.
16. Kamboh MI. Biochemical and genetic aspects of human serum α -1 proteinase inhibitor protein. *Disease Markers* 1985;3:135.
17. 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.
18. Churg A., Zhou S. Wright JL. Matrix metalloproteinases in COPD. *The European Respiratory Journal* 2012;39(1):197-209.
19. 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.
20. 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.
21. Satoh K., Kobayashi T., Misao T. CT assessment of subtypes of pulmonary emphysema in smokers // *Chest* 2001 V. 120 P. 725 – 729.
22. Hobbs BD, Foreman MG, Bowler R, Jacobson F, Make BJ, Castaldi PJ, et al. COPD Gene Investigators. Pneumothorax risk factors in smokers with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11:1387–1394.
23. Гембицкая Т.Е., Черменский А.Г., Илькович М.М., Цампруби С. Первичная эмфизема легких у молодого мужчины, обусловленная гомозиготным дефицитом α 1-антитрипсина (генотип ZZ): перспективы организации помощи больным. *Пульмонология* 2014;6:115-21.
24. Shin MS, Ho KJ. Bronchiectasis in patients with α -1 antitrypsin deficiency. A rare occurrence? *Chest* 1993 Nov;104(5):1384-6.
25. Eden E, Mitchell D, Mehlman B, Khouli 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.

26. 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.
27. 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.
28. Han MK, Tayob N, Murray S, Woodruff PG, Curtis JL, Kim V, et al. COPD Gene and SPIROMICS Investigators. Association between emphysema and chronic obstructive pulmonary disease outcomes in the COPD Gene and SPIROMICS cohorts: a *post hoc* analysis of two clinical trials. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198:265–267.
29. Sinden 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.
30. 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.
31. 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.
32. Owen MC, Brennan SO, Lewis JH, Carrell RW. Mutation of antitrypsin to antithrombin alpha 1-antitrypsin Pittsburgh (358Met leads toArg), a fatal bleeding disorder. *The New England Journal of Medicine* 1983 Sep;309(12):694-8.
33. Kohansal R, Martinez-Camblor P, Agustí A, Buist AS, Mannino DM, Soriano JB. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Jul 1;180(1):3-10. doi: 10.1164/rccm.200901-0047OC. Epub 2009 Apr 2. PMID: 19342411.
34. 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.
35. 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.

36. 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.
37. 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.
38. Zorzetto 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.
39. 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.
40. 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.
41. Guerra S., Sherrill D., Bobadilla A. et al. The relation of body mass index to asthma, chronic bronchitis and emphysema // *Chest* 2002V. 122 P. 1256-1263.
42. Amalakanti S, Pentakota MR Pulse Oximetry Overestimates Oxygen Saturation in COPD // *Respir Care* 2016; 61 (4): 423-7.
43. Gishen P, Saunders AJS, Tobin MJ, Hutchison DCS. Alpha-1 antitrypsin deficiency: the radiological features of pulmonary emphysema in subjects of Pi-type-Z and Pi-type-SZ. A survey by the British Thoracic Association. *Clin Radiol* 1982;33:371-377.
44. Foster WL Jr, Gimenez EI, Roubidoux MA, Sherrier RH, Shannon RH, Roggli VL, Pratt PC. The emphysemas: radiologic-pathologic correlations. *Radiographics* 1993;13:311-328.
45. 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.
46. 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.
47. Nelson DR, Teckman J, Di Bisceglie AM et al. Diagnosis and management of patients with alpha 1-antitrypsi
48. 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.

49. 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.
50. Gevenois P.A., de Maertelaer V/, de Vuyst P. et al. Comparison of computed density and macroscopic morphometry in pulmonary emphysema // *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995 V. 152 P. 653-700.
51. 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.
52. Dirksen A, Friis M, Olesen KP, Skovgaard LT, Sorensen K. Progress of emphysema in severe -1 antitrypsin deficiency as assessed by annual CT. *Acta Radiol* 1997;38:826–832
53. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Revised 2019 // www.goldcopd.com.
54. Hill K, Goldstein RS, Guyatt GH et al. Prevalence and underdiagnosis of chronic obstructive pulmonary disease among patients at risk in primary care // *CMAJ* 2010; 182(7): 673-8.
55. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European 80 Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society // *Eur Respir J.* 1993, 6: suppl. 16, 5-40.
56. Wanger J, Clausen JL, Coates A et al. Standardisation of the measurement of lung volumes // *Eur Respir J* 2005; 26: 511-522.
57. Sanders C., Nath P.H., Bailey W. Detection of emphysema with computed tomography: correlation with pulmonary function tests and chest radiography // *Invest. Radiol.* 1988 V. 23 P. 262 – 266.
58. Функциональная диагностика в пульмонологии: Практическое руководство / Под ред. Чучалина А.Г. – М.: Издательский холдинг «Атмосфера», 2009. – 192 с.
59. Lomas DA. Genetic predisposition to chronic obstructive pulmonary disease: advances in alpha 1-antitrypsin deficiency and serpinopathies. *Clinical Medicine* 2007;7(5):446-7.
60. 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.
61. Pelkonen M, Notkola IL, Tukiainen H, Tervahauta M, Toumilehto J, Nissinen A: Smoking cessation, decline in pulmonary function and total mortality: a 30-year follow-up study among the Finnish cohorts of the Seven Countries Study. *Thorax* 2001; 56: 703– 707.

62. Chandler MA, Rennard SI: Smoking cessation. *Chest* 2010; 137: 428–435.
63. Henningfield JE: Nicotine medications for smoking cessation. *N Engl J Med* 1995; 333: 1196–1203.
64. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, Rennard SI, Johnston JA, Hughes AR, Smith SS, Muramoto ML, Daughton DM, Doan K, Fiore MC, Baker TB: A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999; 340: 685–691.
65. Silagy C, Mant D, Fowler G, Lodge M: Metaanalysis on efficacy of nicotine replacement therapies in smoking cessation. *Lancet* 1994; 343: 139–142.
66. Tashkin D, Kanner R, Bailey W, Buist S, Anderson P, Nides M, Gonzales D, Dozier G, Patel MK, Jamerson B: Smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1571–1575.
67. Strassmann R, Bausch B, Spaar A, Kleijnen J, Braendli O, Puhan MA: Smoking cessation interventions in COPD: a network metaanalysis of randomised trials. *Eur Respir J* 2009; 34: 634–640.
68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. 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.

73. 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.
74. 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.
75. 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.
76. 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.
77. 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.
78. 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.
79. 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.
80. 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.
81. Brantly ML, Lascano JE, Shahmohammadi A. Intravenous alpha-1 antitrypsin therapy for alpha-1 antitrypsin deficiency: the current state of the evidence. *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2019;6(1):100-114. doi: <https://doi.org/10.15326/jcopdf.6.1.2017.0185>
82. 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.

83. Molloy K, Hersh CP, Morris VB et al. Clarification of the risk of chronic obstructive pulmonary disease in alpha-1 antitrypsin deficiency PiMZ heterozygotes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014; 189(4):419-427.
84. 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
85. 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.
86. 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.
87. 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.
88. 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.
89. Stoller JK, Panos RJ, Krachman S. et al. Oxygen therapy for patients with COPD: current evidence and the long-term oxygen treatment trial // *Chest* 2010; 138:179-87
90. Moore RP, Berlowitz DJ, Denehy L. et al. A randomized trial of domiciliary, ambulatory oxygen tin patients with COPD and dyspnea but without resting hypoxaemia // *Thorax* 2011;66:32-7
91. Naunheim KS, Wood DE, Mohsenifar Z et al. Long-term follow-up of patients receiving lung-volume reduction surgery versus medical therapy for severe emphysema by the National Emphysema Treatment Trial Research Group // *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 431-43.
92. Николаев Г.В., Вардамов В.В., Яблонский П.К. и др. Хирургическая редукция объема легких у больных с диффузной эмфиземой // *Вестн. Хирургии им. И.И.Грекова* 2003 Т. 162 №2 С. 21 – 24.
93. Flaherty K.R., Martinez F.J. Lung volume reduction surgery for emphysema // *Clin. Chest Med.* 2000 V. 21 №4 P. 819 – 848.

94. 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.
95. 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.
96. 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.
97. 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.
98. 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.
99. 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.
100. Nici L., Donner C., Wouters E., et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1390-413.
101. Ries A.L., Bauldoff G.S., Carlin B.W., et al. Pulmonary Rehabilitation: Joint ACCP/AACVPR Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2007;131:4S-42S.
102. Celli B.R. Pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:861-4.
103. Troosters T., Casaburi R., Gosselink R., Decramer M. Pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:19-38.
104. Puhan M.A., Busching G., Schunemann H.J., VanOort E., Zaugg C., Frey M. Interval versus continuous high-intensity exercise in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;145:816-25.
105. Mahler D.A.. Pulmonary rehabilitation. *Chest* 1998;113:263S-8S.
106. Belman M.J., Botnick W.C., Nathan S.D., Chon K.H. Ventilatory load characteristics during ventilatory muscle training. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:925-9.

107. O'Brien K., Geddes E.L., Reid W.D., Brooks D., Crowe J. Inspiratory muscle training compared with other rehabilitation interventions in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review update. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2008;28:128-41.
108. 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.
109. Heffner J.E., Fahy B., Hilling L., Barbieri C.: Outcomes of advance directive education of pulmonary rehabilitation patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1055–1059.
110. Stewart M.A.: Effective ph Heffner J.E., Fahy B., Hilling L., Barbieri C.: Outcomes of advance directive education of pulmonary rehabilitation patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1055–1059.
111. Carpenter MJ, Strange C, Jones Y et al. Does genetic testing result in behavioral health change? *Ann. Behav. Med.* 2007;33(1):22-28
112. Walters JA, Smith S, Poole P, Granger RH, Wood-Baker R. Injectable vaccines for preventing pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;11:CD001390.
113. Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;1:CD002733
114. Kuller JA, Katz VL, McCoy MC, Bristow CL. Alpha-1 antitrypsin deficiency and pregnancy. *American Journal of Perinatology* 1995 Sep;12(5):303-5.
115. Atkinson AR. Pregnancy and alpha-1 antitrypsin deficiency. *Postgraduate Medical Journal* 1987 Sep;63(743):817-20.
116. Geisler CF, Buehler JH, Depp R. Alpha-1 antitrypsin deficiency: severe obstructive lung disease and pregnancy. *Obstetrics & Gynecology* 1977;49(1):31-4.
117. Ranes J, Stoller JK. A review of alpha 1-antitrypsin deficiency. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* 2005 Apr;26(2):154-66.
118. 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.
119. Amalakanti S., Pentakota M. R. Pulse oximetry overestimates oxygen saturation in COPD //Respiratory care. – 2016. – T. 61. – №. 4. – C. 423-427.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

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.
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.
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.
Захарова Екатерина Юрьевна	Заведующая лабораторией наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», 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.
Карчевская Наталья Анатольевна	Научный сотрудник ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, к.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
Мельник Светлана Ивановна	Врач пульмонолог-аллерголог, Детский пульмонологический центр ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» МЗ РФ, к.м.н.
Симонова Ольга Игоревна	Заведующая отделением пульмонологии и аллергологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» МЗ РФ, д.м.н.
Трушенко Наталья Владимировна	Ассистент кафедры пульмонологии ИКМ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), научный сотрудник

	ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, к.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.

Конфликт интересов:

Никто из членов рабочей группы не имеет конфликта интересов, связанного с разработкой и внедрением в клиническую практику данных клинических рекомендаций.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. врач общей практики (семейный врач);
2. врач-пульмонолог;
3. врач-терапевт;
4. врач-терапевт подростковый;
5. врач-терапевт участковый

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.

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа

2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или

	удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

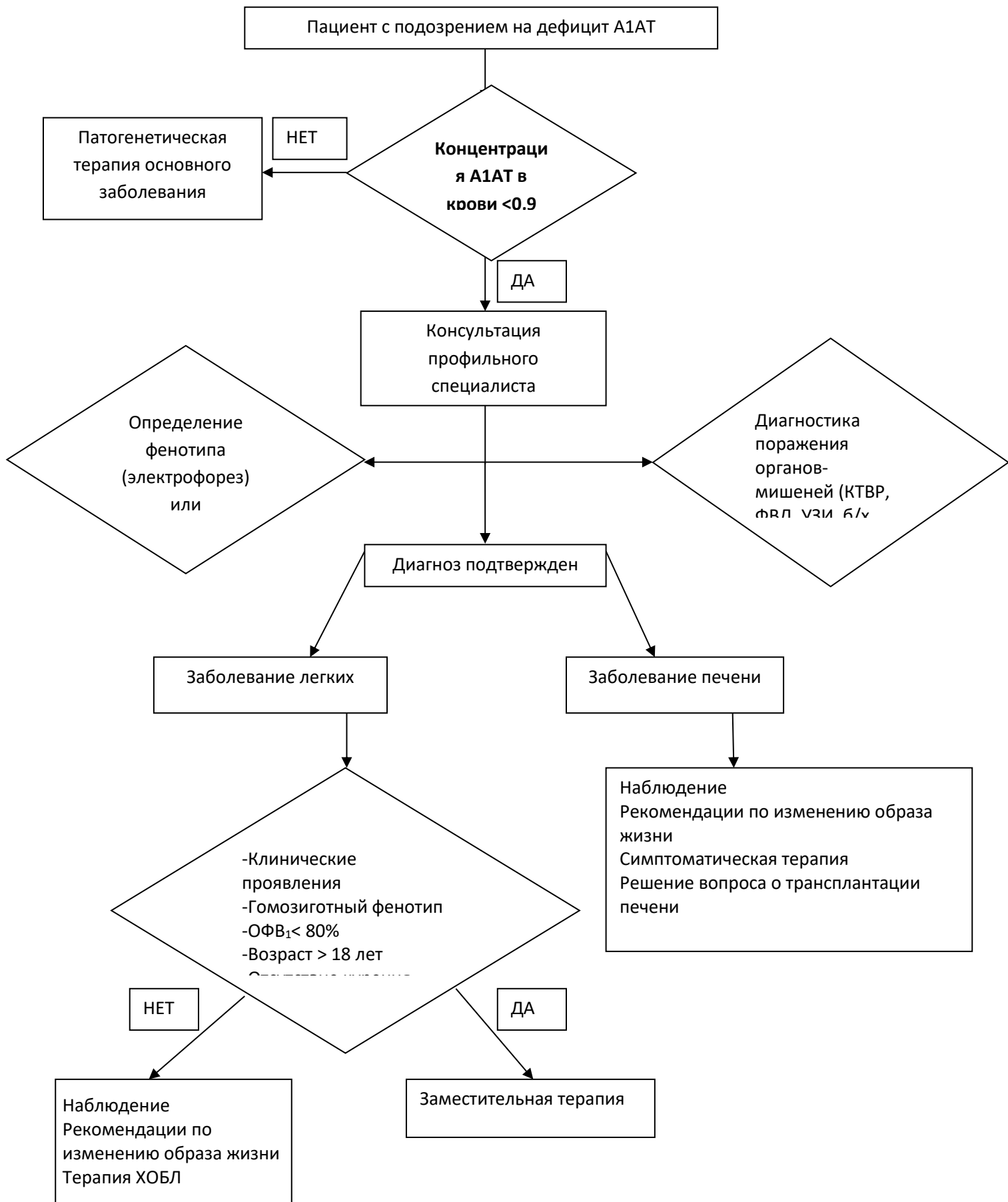
Порядок обновления клинических рекомендаций.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

1. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012 г. N 916н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «пульмонология».
2. Стандарт медицинской помощи больным хронической обструктивной болезнью легких (при оказании специализированной помощи), утвержден приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 11 мая 2007 г. N 327.
3. Стандарт медицинской помощи больным хронической обструктивной болезнью легких (при оказании амбулаторно-поликлинической помощи), утвержден приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 23 ноября 2004 года N 271.
4. Стандарт первичной медико-санитарной помощи при обострении хронической обструктивной болезни легких, утвержден приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 декабря 2012 г. № 1214н.
5. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 10 мая 2017 г. № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи».

Приложение Б. Алгоритмы действий врача



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 препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей в форме для ингаляций, расширяющие бронхи и уменьшающие воспаление в них, кислородотерапию. При наличии показаний ваш лечащий врач может назначить так называемую заместительную терапию – еженедельное внутривенное введение очищенного альфа1-протеиназы ингибитора (человеческого), 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 начинайте жаропонижающую терапию.

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.

Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Приложение Г1. Оценка одышки по шкале mMRC

Название на русском языке: **модифицированный опросник Британского медицинского исследовательского совета для оценки тяжести одышки**

Оригинальное название: **mMRC (The Modified Medical Research Council Dyspnea Scale)**

Источник (публикация с валидацией):

Nena Milačić, Bojan Milačić, Olivera Dunjic et al. Validity of CAT and mMRC – dyspnea score in evaluation of COPD severity. Acta Medica Medianae 2015, Vol.54(1)

Тип (подчеркнуть):

- шкала оценки
- индекс
- вопросник
- другое (уточнить)

Назначение: оценка степени выраженности одышки, которую испытывает пациент с ХОБЛ (хроническая обструктивная болезнь легких)

Содержание (шаблон):

Степень	Тяжесть	Описание
0	нет	Я чувствую одышку только при сильной физической нагрузке
1	легкая	Я задыхаюсь, когда быстро иду по ровной местности или поднимаюсь по пологому холму
2	средняя	Из-за одышки я хожу по ровной местности медленнее, чем люди того же возраста, или у меня останавливается дыхание, когда я иду по ровной местности в привычном для меня темпе
3	тяжелая	Я задыхаюсь после того, как пройду примерно 100 м, или после нескольких минут ходьбы по ровной местности
4	очень тяжелая	У меня слишком сильная одышка, чтобы выходить из дому, или я задыхаюсь, когда одеваюсь или раздеваюсь

Ключ (интерпретация): пациенту предлагают выбрать одно из пяти утверждений, которое наиболее близко описывает его степень тяжести одышки: от 0 («я чувствую одышку только при сильной физической нагрузке») до 4 («у меня слишком сильная одышка, чтобы выходить из дому, или я задыхаюсь, когда одеваюсь или раздеваюсь»).

Пояснения: шкала mMRC позволяет более точно оценить состояние пациента с ХОБЛ.