

# Диагностическая и клиническая значимость определения фенотипа $\alpha$ -1-антитрипсина при системных васкулитах

Первакова М.Ю.<sup>1</sup>, Чудинов А.Л.<sup>2</sup>, Лапин С.В.<sup>1</sup>, Беляева И.Б.<sup>3</sup>,  
Мазуров В.И.<sup>3</sup>, Блинова Т.В.<sup>1</sup>, Суркова Е.А.<sup>1</sup>, Эмануэль В.Л.<sup>1</sup>, Инамова О.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, <sup>2</sup>СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница №25», Санкт-Петербург, Россия; <sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия  
<sup>1</sup>197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8; <sup>2</sup>190068 Санкт-Петербург, Большая Подъяечская ул., 30; <sup>3</sup>191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

<sup>1</sup>Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; <sup>2</sup>Clinical Rheumatology Hospital Twenty-Five, Saint Petersburg, Russia; <sup>3</sup>I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia  
<sup>1</sup>6-8, Lev Tolstoy St., Saint Petersburg 197022; <sup>2</sup>30, Bolshaya Podyacheskaya St., Saint Petersburg 190068; <sup>3</sup>41, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015

**Контакты:** Маргарита Юрьевна Первакова; [margaritalemer@gmail.com](mailto:margaritalemer@gmail.com)

**Contact:** Margarita Pervakova; [margaritalemer@gmail.com](mailto:margaritalemer@gmail.com)

Поступила 12.12.16

Дефицит  $\alpha$ -1-антитрипсина (A1AT) является распространенным генетическим нарушением, характеризующимся низким сывороточным содержанием A1AT и клинически проявляющимся легочной эмфиземой и поражением печени. Помимо классических проявлений, недостаточность A1AT нередко сопровождается гранулематозом с полиангиитом (ГПА), при этом роль дефицита A1AT в клиническом течении ГПА не определена.

**Цель** исследования – оценка распространенности патологических фенотипов A1AT при ГПА и других системных васкулитах (СВ) и определение их влияния на клиническое течение ГПА.

**Материал и методы.** В исследование вошли 86 больных СВ, включая ГПА (n=47), микроскопический полиангиит (МПА; n=16), эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА; n=12), узелковый полиартериит (УП; n=11). В группу контроля вошли 46 здоровых доноров. Проводилось фенотипирование A1AT в образцах крови методом изоэлектрофокусирования и определение концентрации A1AT. Фенотипы A1AT сопоставлены с суммарным индексом активности СВ BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score), индексом повреждения СВ VDI (Vasculitis Damage Index), характером органного поражения и маркерами иммунного воспаления (антинейтрофильные цитоплазматические антитела к протеиназе 3, общий IgG, C3- и C4-фракции системы комплемента).

**Результаты и обсуждение.** Патологические фенотипы A1AT были выявлены у 17% (8 из 47) больных ГПА, 6,25% (1 из 16) больных МПА и отсутствовали при ЭГПА и УП. У 1 пациента с ГПА был PiZZ, у 4 – PiMZ, у 2 – PiMF, у 1 – PiMS-фенотип, а при МПА – PiMS-фенотип. Выявление патологического фенотипа A1AT у больных ГПА характеризовалось высокими значениями BVAS и VDI (p<0,05), а также повышением уровня сывороточного креатинина (p<0,01), антител к протеиназе 3, IgG, C3- и C4-фракций системы комплемента (p<0,05).

**Выводы.** Патологические фенотипы A1AT чаще обнаруживаются у больных ГПА, что сопровождается высокой иммунологической активностью заболевания, а также высокими показателями индексов активности и повреждения.

**Ключевые слова:**  $\alpha$ -1-антитрипсин; дефицит  $\alpha$ -1-антитрипсина; фенотипирование; гранулематоз с полиангиитом; системный васкулит.

**Для ссылки:** Первакова МЮ, Чудинов АЛ, Лапин СВ и др. Диагностическая и клиническая значимость определения фенотипа  $\alpha$ -1-антитрипсина при системных васкулитах. Научно-практическая ревматология. 2017;55(2):164-168.

## THE DIAGNOSTIC AND CLINICAL VALUE OF DETERMINATION OF $\alpha$ 1-ANTITRYPSIN PHENOTYPE IN SYSTEMIC VASCULITIDES

Pervakova M.Yu.<sup>1</sup>, Chudinov A.L.<sup>2</sup>, Lapin S.V.<sup>1</sup>, Belyaeva I.B.<sup>3</sup>,  
Mazurov V.I.<sup>3</sup>, Blinova T.V.<sup>1</sup>, Surkova E.A.<sup>1</sup>, Emanuel V.L.<sup>1</sup>, Inamova O.V.<sup>2</sup>

$\alpha$ 1-Antitrypsin ( $\alpha$ 1-AT) deficiency is a common genetic disorder characterized by low serum  $\alpha$ 1-AT levels and a clinical manifestation of pulmonary emphysema and liver disease. In addition to its classical manifestations,  $\alpha$ 1-AT deficiency frequently accompanies granulomatosis with polyangiitis (GPA); in this case the role of  $\alpha$ 1-AT deficiency in the clinical course of GPA has not been defined.

**Objective:** to estimate the prevalence of pathological  $\alpha$ 1-AT phenotypes in GPA and other systemic vasculitides (SV) and to determinate their impact on the clinical course of GPA.

**Subjects and methods.** The investigation enrolled 86 patients with SV, including GPA (n=47), microscopic polyangiitis (MPA) (n=16), eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) (n=12), and polyarteritis nodosa (PAN) (n=11). A control group included 46 healthy donors. Isoelectric focusing was used to phenotype  $\alpha$ 1-AT in blood samples and its concentrations were determined. The phenotypes of  $\alpha$ 1-AT were compared with the overall SV activity index using the Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS), the vasculitis damage index (VDI), the nature of an organ lesion, and the markers of immune inflammation (proteinase 3-antineutrophil cytoplasmic antibodies, total IgG, and C3 and C4 fractions of the complement system).

**Results and discussion.** Pathological  $\alpha$ 1-AT phenotypes were detected in 17% (8/47) of the patients with GPA, 6.25% (1/16) of those with MPA and absent in EGPA and PAN. Patients with GPA had PiZZ (n=1), PiMZ (n=4), PiMF (n=2), and PiMS (n=1) phenotypes; those with MPA had a PiMS-phenotype. The detection of a pathological  $\alpha$ 1-AT phenotype in patients with GPA was characterized by the high values of BVAS and VDI (p<0.05) and the elevated levels of serum creatinine (p<0.01), anti-proteinase 3 antibodies, IgG, C3 and C4 fractions of the complement system (p<0.05).

**Conclusion.** Pathological  $\alpha$ 1-AT phenotypes are more frequently detected in patients with GPA, which is accompanied by an enhanced immunological activity of the disease and high activity and damage indices.

**Key words:**  $\alpha$ 1-antitrypsin;  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency; phenotyping; granulomatosis with polyangiitis; systemic vasculitis.

**For reference:** Pervakova MYu, Chudinov AL, Lapin SV, et al. The diagnostic and clinical value of determination of  $\alpha$ 1-antitrypsin phenotype in systemic vasculitis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(2):164-168 (In Russ.).

**doi:** <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-164-168>

Белок острой фазы  $\alpha$ -1-антитрипсин (A1AT) относится к семейству ингибиторов сериновых протеиназ и выполняет ряд защитных функций, направленных на уменьшение вторичного повреждения при воспалении [1]. Известно большое количество генетических вариантов A1AT, которые обозначают заглавными буквами латинского алфавита после префикса, означающего название гена *Pi* (*Protease inhibitor*), кодирующего A1AT. В популяции преобладает PiM-аллель, обеспечивающая сохранную функцию A1AT, а фенотип молекулы A1AT у здорового человека обозначается PiMM. Некоторые генетические варианты A1AT, например PiZ и PiS, приводят к его дефициту [2]. Для скрининга дефицита A1AT целесообразно определение именно фенотипа A1AT, а не его концентрации, которая нередко остается в пределах референсных значений [3].

Дефицит A1AT провоцирует развитие заболеваний, связанных с нарушением протеазно-антипротеазного баланса и избыточной активностью нейтрофильных протеаз [4]. Помимо классических проявлений, к которым относят первичную эмфизему и поражение печени, у больных с дефицитом A1AT могут развиваться аутоиммунные заболевания, такие как ревматоидный артрит, воспалительные заболевания кишечника, псориаз, рассеянный склероз, а также гранулематозные васкулиты, ассоциированные с наличием антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА) [5]. При гранулематозе с полиангиитом (ГПА, ранее – гранулематоз Вегенера) патологические фенотипы A1AT выявляются в 9–18,4% случаев [6]. Кроме того, при микроскопическом полиангиите (МПА) была обнаружена повышенная встречаемость PiS-аллели A1AT [7]. Известно, что главные антигенные мишени для АНЦА при ГПА и МПА (протеиназа 3 – PR3 – и миелопероксидаза) являются ферментами азурофильных гранул нейтрофилов и в норме подлежат нейтрализации молекулой A1AT [8, 9]. Предполагают, что их недостаточная инактивация A1AT провоцирует появление аутоантител к ферментам гранул цитоплазмы нейтрофилов и развитие аутоиммунного процесса при дефиците A1AT [10].

Единичные случаи дефицита A1AT описаны не только при ГПА и МПА, но и при других АНЦА-ассоциированных васкулитах, таких как эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА, синдром Черджа–Стросс), а также при узелковом полиартериите (УП) [11].

В литературе не обнаружено данных, свидетельствующих о влиянии патологических фенотипов A1AT на тяжесть клинического течения ГПА, а также данных о встречаемости данного генетического нарушения при других системных васкулитах.

**Целью** исследования являлась оценка распространенности патологических фенотипов A1AT при ГПА, МПА, ЭГПА, УП и определение их клинической значимости при ГПА.

#### Материал и методы

Исследование проводилось на базе СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница №25». В исследование были включены 86 пациентов с системными васкулитами: ГПА (n=47), МПА (n=16), ЭГПА (n=12), УП (n=11). Группу контроля составили здоровые доноры (n=46). Все участники исследования подписали инфор-

мированное согласие на использование результатов обследования и лечения.

Производилась оценка индекса активности васкулита BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score), индекса повреждения VDI (vasculitis damage index), характера поражения органов и систем, определялись маркеры иммунного воспаления, уровень С-реактивного белка, фибриноген, иммуноглобулины, фракции комплемента C3 и C4, антитела к PR3, концентрация A1AT.

При оценке характера поражения органов и систем в течение первых трех лет заболевания отмечено, что у пациентов с ГПА превалировало поражение легких (76,5% случаев), ЛОР-органов (85%), почек (64%), опорно-двигательного аппарата (50%) и глаз (30%).

В клинической картине МПА преобладали поражение почек (81,3%), преимущественно в виде быстро прогрессирующего гломерулонефрита, поражение нервной системы (75%), кожи (68,5%), опорно-двигательного аппарата (68,5%), легких (43,8%) и сердца (37,5%).

У больных ЭГПА чаще отмечалось поражение легких (91,7%), периферической нервной системы (58,3%), опорно-двигательного аппарата (41,7%), почек (41,7%) и сердца (50%).

Клиническая картина УП характеризовалась частым вовлечением в системный процесс нервной системы (90%), опорно-двигательного аппарата (72,7%), кожи (63,6%) и сердца (45,5%).

Среднее значение Бирмингемского индекса активности васкулитов (BVAS) на момент назначения патогенетической терапии (глюкокортикоиды и цитостатики) было высоким при всех нозологиях (ГПА – 21,1, МПА – 20,1, УП – 20,7, ЭГПА – 17,4).

Среднее значение индекса повреждения VDI после первых трех лет заболевания оказалось более высоким в группе пациентов с ГПА (5,6) нежели у пациентов с УП, МПА и ЭГПА (4,7; 4,3 и 3,3 соответственно).

В полученных образцах сыворотки крови было проведено фенотипирование A1AT методом иммуноэлектрофореза (ИЭФ) с иммуноблоттингом с помощью оборудования для горизонтального электрофореза (Pharmacia, Швеция). Для создания градиента pH были использованы амфолиты pH 4,2–4,9 (GE Healthcare, Швеция). Фокусированные в агарозном геле молекулы A1AT селективно окрашивали с помощью конъюгированных с пероксидазой хрена козьих антител к A1AT (Bethyl Laboratories, Швеция). Оценка фенотипа A1AT осуществлялась посредством сопоставления полученных вариантов миграции A1AT с контрольными образцами PiMM, PiMZ и PiMS.

Результаты фенотипирования были дополнены количественным определением A1AT в сыворотке крови, которое осуществлялось на биохимическом анализаторе A15 (Biosystems, Испания) методом иммунотурбидиметрии (реактивы Sentinel Diagnostics, Италия). Определение концентрации антител к PR3 производилось с помощью коммерческого набора для иммуноферментного анализа (Euroimmun, Германия).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программного обеспечения GraphPad Prism 4.0. Для сравнения количественных данных, в зависимости от характера распределения, были использованы параметрические и непараметрические методы. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

Таблица 1 Фенотипы А1АТ у пациентов с системными васкулитами и у здоровых доноров

Нозология	Нормальный фенотип А1АТ	Патологический фенотип А1АТ	Доля обнаружения патологических фенотипов, %
ГПА (n=47)	39 PiMM	1 PiZZ, 4 PiMZ, 2 PiMF, 1 PiMS	17,0*
МПА (n=16)	15 PiMM	1 PiMS	6,25
ЭГПА (n=12)	12 PiMM	Не обнаружен	0
УП (n=11)	11 PiMM	Не обнаружен	0
Здоровые доноры (n=46)	45 PiMM	1 PiMZ	2,2*

Примечание. \* – p<0,01.

**Результаты**

Частота выявления патологических фенотипов А1АТ при ГПА была достоверно выше, нежели в группе здоровых доноров (p<0,01). У одного пациента с МПА был выявлен патологический фенотип PiMS. У пациентов с УП и ЭГПА патологические фенотипы А1АТ выявлены не были (табл. 1).

Так как у 47 больных ГПА было обнаружено наибольшее количество патологических фенотипов А1АТ, они были разделены на две подгруппы: с нормальными и с патологическими фенотипами А1АТ. Группа с патологическими фенотипами А1АТ состояла из 3 мужчин и 5 женщин в возрасте от 19 до 62 лет.

Поражение легких и верхних дыхательных путей наблюдалось у всех больных с патологическими фенотипами А1АТ (n=8), тогда как при нормальном PiMM-фенотипе оно присутствовало у 72 и 82% соответственно. При этом у больных с наличием патологических фенотипов А1АТ наиболее часто отмечалось поражение легких в виде инфильтратов с формированием полостей распада и поражение ЛОР-органов в виде язвенно-некротического ринита. В то же время частота таких проявлений, как синусит, отит и подскладочная гранулема гортани, была сопоставима в обеих группах (рис. 1). Также у пациентов с патологическими фенотипами А1АТ чаще отмечалось поражение почек (75%), преимущественно в виде быстро прогрессирующего некротизирующего гломерулонефрита с полулуниями (по данным нефробиопсии). Церебральный васкулит редко отмечался в обеих группах (10–12,5%) в виде транзиторных ишемических атак, ишемического инсульта, менингеальной гранулемы, что подтверждалось данными магнитно-резонансной томо-

графии (МРТ) головного мозга. Поражение периферической нервной системы также определялось с более высокой частотой при наличии патологических фенотипов А1АТ (50%), нежели в группе пациентов с ГПА с нормальным фенотипом А1АТ (23%). Поражение глаз в виде эписклерита, конъюнктивита, увеита, ретробульбарной гранулемы отмечалось у 38% больных с патологическими фенотипами А1АТ и у 28% больных с нормальным фенотипом А1АТ.

Значения максимального уровня сывороточного креатинина в первый год заболевания у пациентов с патологическим фенотипом А1АТ при ГПА были выше, чем у пациентов с нормальным фенотипом А1АТ (310,4±47,2 и 90,0±15,3 мкмоль/л; p<0,01).

Средняя концентрация А1АТ у больных ГПА с патологическими фенотипами А1АТ была достоверно ниже, чем при ГПА с нормальным фенотипом А1АТ (соответственно 1003±148,8 и 1964±127,9 мкг/л; p<0,01).

Значение BVAS при ГПА с патологическим фенотипом А1АТ оказалось достоверно выше, чем при ГПА с нормальным фенотипом А1АТ (24,63±2,897 и 18,05±1,444 соответственно, p<0,05; рис. 2, а). Индекс повреждения VDI у больных ГПА с наличием патологических аллелей А1АТ также был выше, нежели в когорте больных с нормальным фенотипом А1АТ (6,3±3,1 и 5,4±2,6 соответственно; p<0,05).

Концентрация антител к PR3 у больных ГПА с патологическим фенотипом А1АТ была достоверно выше, чем у пациентов с нормальным фенотипом А1АТ (142,4±25,24 и 86,784±14,98 ед/мл соответственно; p<0,05; см. рис. 2, б).

Средние значения неспецифических маркеров системного воспаления у больных ГПА с нормальным и патологическим фенотипом А1АТ представлены в табл. 2. При патологическом фенотипе А1АТ отмечались более высокие значения СОЭ, общего IgG, С3- и С4-фракций системы комплемента.

**Обсуждение**

Полученные результаты дают основание полагать, что дефицит А1АТ может играть одну из ведущих ролей в развитии ГПА. Известно, что в норме А1АТ снижает продукцию интерлейкина 17 (ИЛ17) [12] и других провоспалительных цитокинов [13], участвующих в патогенезе аутоиммунных заболеваний. Недостаточность А1АТ приводит не только к более интенсивной про-

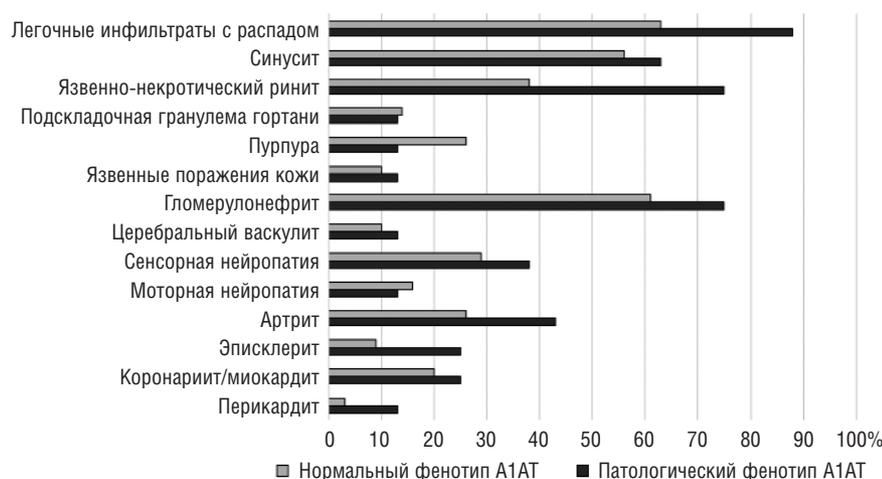
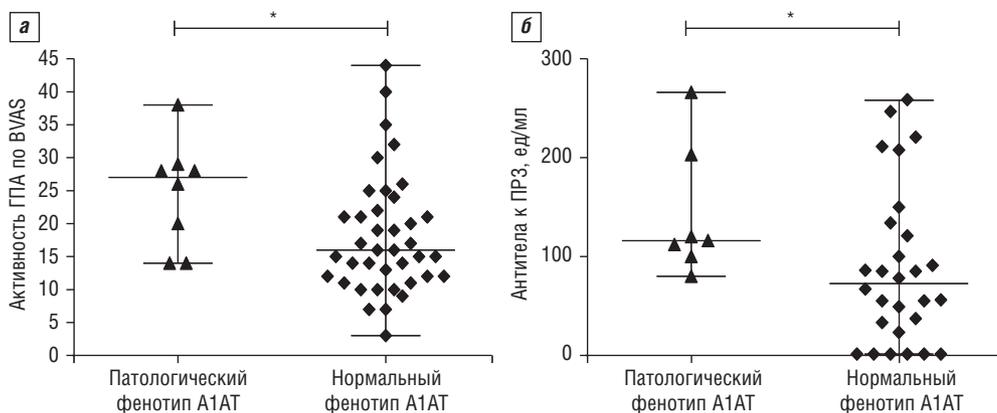


Рис. 1. Особенности клинического течения у больных ГПА в зависимости от фенотипа А1АТ



**Рис. 2.** BVAS (а) и содержание антител к ПРЗ (б) у больных ГПА с патологическими и нормальными фенотипами A1AT, тест Манна–Уитни. \* –  $p < 0,05$

дукции цитокинов, но и к увеличению содержания в кровотоке кислых протеаз нейтрофилов, которые могут становиться мишенью для аутоантител. В частности, к таким протеазам относят лактоферрин [10] и ПРЗ, которая представляет собой основную мишень иммунного ответа при ГПА [14, 15]. При тканевом воспалении ПРЗ экспрессируется на мембране нейтрофилов под действием цитокинов и участвует в индукции хемотаксиса нейтрофилов [16]. При этом A1AT действует как непосредственный ингибитор ПРЗ и модулятор хемотаксиса. Показана способность молекул A1AT к образованию комплексов с ИЛ8 и лейкотриеном B4, в которых они теряют свои хемоаттрактантные свойства [17, 18]. Если ингибирование ПРЗ молекулой A1AT нарушено вследствие ее патологического фенотипа, то сывороточный уровень ПРЗ повышается, что может спровоцировать образование АНЦА. При этом антитела, связываясь с ПРЗ, нарушают связывание ПРЗ с молекулой A1AT и еще более затрудняют инактивацию ПРЗ [18]. Таким образом, в патогенезе ГПА A1AT играет роль важного протективного фактора; кроме того, мы обнаружили, что наличие патологического фенотипа A1AT влияет на клиническое течение васкулита.

В проведенном нами исследовании патологические фенотипы A1AT были обнаружены у 8 из 47 (17,0%) больных ГПА, у 1 из 16 (6,25%) при МПА, а также у 1 из 46 (2,17%) здоровых доноров. При ЭГПА и УП патологических фенотипов A1AT выявлено не было.

Поражение легких и верхних дыхательных путей присутствовало у всех больных с патологическим феноти-

пом A1AT; также у данной группы суммарный индекс активности васкулита BVAS был выше, чем при нормальном PiMM-фенотипе A1AT ( $p < 0,05$ ).

У больных ГПА с патологическими фенотипами A1AT отмечались более высокие уровни азотемии и индекса повреждения VDI, а также были обнаружены более высокие значения концентрации антител к ПРЗ, СОЭ, уровня общего IgG, C3- и C4-фракций системы комплемента.

Таким образом, выявление патологического фенотипа A1AT при ГПА может служить прогностическим маркером неблагоприятного течения заболевания, требующего назначения агрессивной подавляющей терапии глюкокортикоидами, цитостатиками и, в некоторых случаях, генно-инженерными биологическими препаратами (ритуксимаб) в дебюте заболевания. Описано успешное применение препаратов A1AT при ГПА в сочетании с дефицитом A1AT. В исследованиях J.M. Hernandez Perez и соавт. [19] показано, что введение препаратов A1AT больному с резистентным к стандартному лечению ГПА и дефицитом A1AT привело к регрессу кожных проявлений и исчезновению легочных инфильтратов.

В нашем исследовании среди 16 больных МПА в одном случае был выявлен патологический PiMS-фенотип, который не регистрировался у здоровых доноров. Известно, что PiMS не является фенотипом риска дефицита A1AT и первичной эмфиземы, однако он может участвовать в патогенезе ассоциированных с дефицитом A1AT системных васкулитов [20].

**Таблица 2** Воспалительные маркеры у больных ГПА с нормальным и патологическим фенотипом A1AT,  $M \pm \delta$

Показатель	Нормальный фенотип A1AT	Патологический фенотип A1AT	p
СОЭ, мм/ч	38,31±3,141 (n=35)	52,88±3,221 (n=8)	<0,05
Уровень СРБ, мг/л	26,28±4,322 (n=35)	44,86±12,82 (n=7)	нд
Фибриноген, г/л	5,328±0,4415 (n=34)	6,984±0,8944 (n=7)	нд
IgG, г/л	11,96±1,052 (n=18)	16,23±1,798 (n=7)	<0,05
IgA, г/л	2,131±0,1375 (n=18)	2,723±0,4310 (n=7)	нд
IgM, г/л	1,846±0,6531 (n=18)	1,097±0,1957 (n=7)	нд
C3, г/л	1,351±0,09418 (n=19)	1,893±0,2678 (n=4)	<0,05
C4, г/л	0,2400±0,02368 (n=19)	0,4300±0,03937 (n=4)	<0,01

*Примечание.* нд – различие недостоверно.

## Выводы

1. В группе системных васкулитов патологические фенотипы А1АТ чаще обнаруживаются у больных ГПА.

2. При обнаружении патологического фенотипа А1АТ у больных ГПА отмечается неблагоприятное течение заболевания с высокими показателями индексов активности, повреждения и с тенденцией к более частому вовлечению в системный процесс жизненно важных органов и систем, что требует дальнейшего накопления клинических данных, изучения роли А1АТ в патогенезе ГПА и совершенствования медикаментозных методов лечения дефицита А1АТ.

## ЛИТЕРАТУРА

- Шевченко ОП. Белки острой фазы воспаления. Лаборатория. 1996;(1):10-7 [Shevchenko OP. Proteins of the acute phase of inflammation. *Laboratoriya*. 1996;(1):10-7 (In Russ.)].
- Greene DN, Elliott-Jelf MC, Straseski JA, Grenache DG. Facilitating the laboratory diagnosis of alpha1-antitrypsin deficiency. *Am J Clin Pathol*. 2013;139(2):184-91. doi: 10.1309/AJCP6XBK8ULZXWFP
- Первакова МЮ, Эмануэль ВЛ, Суркова ЕА и др. Сопоставление методов электрофореза, иммунотурбидиметрического измерения и фенотипирования альфа-1-антитрипсина для диагностики альфа-1-антитрипсиновой недостаточности. Клиническая лабораторная диагностика. 2015;60(10):28-32 [Pervakova MYu, Emanuel VL, Surkova EA, et al. The comparison of techniques of electrophoresis, immune turbidynamic measurement and phenotyping of alpha-1-antitrypsin for diagnostic of alpha-1-antitrypsin insufficiency. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2015;60(10):28-32 (In Russ.)].
- Fregonese L, Stolk J. Hereditary alpha-1-antitrypsin deficiency and its clinical consequences. *Orphanet J Rare Dis*. 2008;3:16. doi: 10.1186/1750-1172-3-16
- American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(7):818-900. doi: 10.1164/rccm.168.7.818
- Pervakova MY, Emanuel VL, Titova ON, et al. The diagnostic value of alpha-1-antitrypsin phenotype in patients with granulomatosis with polyangiitis. *Int J Rheumatol*. 2016;2016:7831410. doi: 10.1155/2016/7831410
- Griffith ME, Lovegrove JU, Gaskin G, et al. C-antineutrophil cytoplasmic antibody positivity in vasculitis patients is associated with the Z allele of alpha-1-antitrypsin, and P-antineutrophil cytoplasmic antibody positivity with the S allele. *Nephrol Dial Transplant*. 1996;11(3):438-43. doi: 10.1093/ndt/11.3.438
- De Serres F, Blanco I. Role of alpha-1 antitrypsin in human health and disease. *J Intern Med*. 2014;276(4):311-35. doi: 10.1111/joim.12239
- Suzuki K. Neutrophil functions of patients with vasculitis related to myeloperoxidase-specific anti-neutrophil antibody. *Int J Hematol*. 2001;74(2):134-43. doi: 10.1007/BF02981995
- Bergin DA, Reeves EP, Hurley K, et al. The circulating proteinase inhibitor alpha-1 antitrypsin regulates neutrophil degranulation and autoimmunity. *Sci Transl Med*. 2014;6(217):217ra1. doi: 10.1126/scitranslmed.3007116
- Mohammad A, Segelmark M. Primary systemic vasculitis with severe alpha1-antitrypsin deficiency revisited. *Scand J Rheumatol*. 2014;43(3):242-5. doi: 10.3109/03009742.2013.846405
- Subramanian S, Shahaf G, Ozeri E. Sustained expression of circulating human alpha-1 antitrypsin reduces inflammation, increases CD4+FoxP3+ Treg cell population and prevents signs of experimental autoimmune encephalomyelitis in mice. *Metab Brain Dis*. 2011;26(2):107-13. doi: 10.1007/s11011-011-9239-9
- Pott GB, Chan ED, Dinarello CA, Shapiro L. Alpha-1-antitrypsin is an endogenous inhibitor of proinflammatory cytokine production in whole blood. *J Leukoc Biol*. 2009;85(5):886-95. doi: 10.1189/jlb.0208145
- Мазуров ВИ, Беляева ИБ, редакторы. Диффузные болезни соединительной ткани. Руководство для врачей. Санкт-Петербург: Спецлит; 2009. С. 41-60 [Mazurov VI, Belyaeva IB, editors. *Diffuznye bolezni soedinitel'noi tkani. Rukovodstvo dlya vrachei* [Diffuse diseases of connective tissue. Guidelines for doctors]. Sankt-Peterburg: Spetslit; 2009. P. 41-60].
- Лапин СВ, Мазинг АВ, Булгакова ТВ и др. Выявление антинуклеарных антител: международные рекомендации и собственный опыт. Современная лаборатория. 2014;3(15):40-5 [Lapin SV, Mazing AV, Bulgakova TV, et al. Identification of antinuclear antibodies: international recommendations and own experience. *Sovremennaya Laboratoriya*. 2014;3(15):40-5 (In Russ.)].
- Taekema-Roelvink ME, Kooten C, Kooij SV, et al. Proteinase 3 enhances endothelial monocyte chemoattractant protein-1 production and induces increased adhesion of neutrophils to endothelial cells by upregulating intercellular cell adhesion molecule-1. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12(5):932-40.
- Grimminger F, Hattar K, Papavassilis C, et al. Neutrophil activation by anti-proteinase 3 antibodies in Wegener's granulomatosis: role of exogenous arachidonic acid and leukotriene B4 generation. *J Exp Med*. 1996;184(4):1567-72. doi: 10.1084/jem.184.4.1567
- Van de Wiel BA, Dolman KM, van der Meer-Gerritsen CH, et al. Interference of Wegener's granulomatosis autoantibodies with neutrophil Proteinase 3 activity. *Clin Exp Immunol*. 1992;90(3):409-14. doi: 10.1111/j.1365-2249.1992.tb05860.x
- Hernandez Perez JM, Fumero Garcia S, Alvarez Pio A. Successful alpha1-antitrypsin replacement therapy in a patient with alpha1-antitrypsin deficiency and granulomatosis with polyangiitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(4):755-7. doi: 10.1093/rheumatology/kes233
- Sandford AJ, Weir TD, Spinelli JJ, Pare PD. Z and S mutations of the alpha1-antitrypsin gene and the risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1999;20(2):287-91. doi: 10.1165/ajrcmb.20.2.3177

## Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

## Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.