

Рекомендовано  
Экспертным советом  
РГП на ПХВ «Республиканский центр  
развития здравоохранения»  
Министерства здравоохранения  
и социального развития  
Республики Казахстан  
от «15» сентября 2015 года  
Протокол № 9

## **КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ДЕФИЦИТА АЛЬФА-1-АНТИТРИПСИНА У ДЕТЕЙ**

### **I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ**

**1. Название протокола:** Дефицит альфа-1-антитрипсина у детей.

**2. Код протокола:**

**3. Код по МКБ -10:**

Е 88.0 Дефицит альфа-1-антитрипсина у детей

**4. Сокращения, используемые в протоколе:**

А-1-АТ -	альфа-1-антитрипсин
БОС –	бронхобструктивный синдром
ДН -	дыхательная недостаточность
МКБ-10 –	международная статистическая классификация 10 пересмотра
ОАК –	общий анализ крови
ОАМ –	общий анализ мочи
ЖЕЛ –	жизненная емкость легких
ИБЛ –	интерстициальная болезнь легких
ИВЛ –	искусственная вентиляция легких
ИФА –	иммуноферментный анализ
ИГКС -	ингаляционные глюкокортикоиды
КТ-	компьютерная томография
ОЕЛ –	общая емкость легких
ООЛ –	остаточный объем легких
ОФВ 1 –	объем форсированного выдоха за 1 секунду
ПЦД -	первичная цилиарная дисгенезия
РНК –	рибонуклеиновая кислота
УЗИ –	ультразвуковое исследование
ФВД –	функция внешнего дыхания
ФЖЕЛ –	форсированная жизненная емкость легких
ХНЗЛ –	хронические неспецифические заболевания легких
ЭКГ –	электрокардиография

ЭХОКГ-	эхокардиография
IgE –	иммуноглобулин класса Е
PaO <sub>2</sub> -	парциальное давление кислорода в артериальной крови
PaCO <sub>2</sub> -	парциальное давление углекислого газа в артериальной крови

**5. Дата разработки протокола:** 2015 год.

**6. Категория пациентов:** дети с нарушениями обмена белков плазмы с клиническими проявлениями: легочной и/или сочетанной легочно-печеночной патологией в первые годы жизни неуточненной этиологией.

**7. Пользователи протокола:** врачи общей практики, педиатры, пульмонологи.

## **II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ\*\***

Примечание: в данном протоколе используются следующие классы рекомендаций и уровни доказательств:

### **Классы рекомендаций:**

Класс I - польза и эффективность диагностического метода или лечебного воздействия доказана и и/или общепризнаны

Класс II - противоречивые данные и/или расхождение мнений по поводу пользы/эффективности лечения

Класс II а - имеющиеся данные свидетельствуют о пользе/эффективности лечебного воздействия

Класс II б – польза / эффективность менее убедительны

Класс III - имеющиеся данные или общее мнение свидетельствует о том, что лечение неполезно/ неэффективно и в некоторых случаях может быть вредным

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или Высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+). Результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++ или +), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов.
GPP	Наилучшая фармацевтическая практика

**8.Определение:** Дефицит альфа 1-антитрипсина – наследственное заболевание в основе которого лежит дефицит ингибитора протеаз альфа 1-антитрипсина, приводящий к формированию эмфиземы легких и к поражению печени [1].

**9. Клиническая классификация по характеру поражения дыхательной системы:** в настоящее время утвержденной классификации не существует.

В литературных источниках [1,2] выделяют клинические варианты течения:

- А-1-АТ с преимущественным поражением гепатобилиарной системы;
- А-1-АТ с преимущественным поражением респираторной системы;
- А-1-АТ сочетанным поражением (легочно-печеночной).

**10. Показания к госпитализации:**

**Показания для экстренной госпитализации:**

- тяжелая дыхательная недостаточность;
- тяжелая печеночная недостаточность;
- обострение инфекции дыхательных путей.

**Показания для плановой госпитализации:**

- прогрессирующая эмфизема;
- прогрессирование легочно-печеночного поражения.

**11. Перечень основных (обязательных) диагностических мероприятий:**

**11.1. Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:**

- ОАК;
- рентгенография органов грудной клетки;
- биохимические анализы крови билирубин и его фракции, АЛТ АСТ;
- биохимический анализ крови на дефицит альфа1-антитрипсина;
- молекулярно-генетическое исследование полиморфизмов генов SERPINA.

**11.2 Дополнительные диагностические обследования, проводимые на амбулаторном уровне:**

- ЭКГ;
- ЭХОКГ;
- исследование функции внешнего дыхания (спирометрия);
- УЗИ органов брюшной полости;
- компьютерная томография органов грудной клетки.

**11.3. Минимальный перечень обследования, который необходимо провести при направлении на плановую госпитализацию:** согласно внутреннему регламенту стационара с учетом действующего приказа уполномоченного органа в области здравоохранения.

#### **11.4. Основные (обязательные) диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне:**

- ОАК;
- ОАМ;
- PaCO<sub>2</sub>; PaO<sub>2</sub>;
- исследование функции внешнего дыхания (спирография);
- биохимический анализ крови на дефицит альфа1-антитрипсина;
- молекулярно-генетическое исследование полиморфизмов генов SERPINA;
- биохимический анализ крови (определение уровня общего белка, билирубина, калия, натрия, АЛТ, АСТ, креатинина, мочевины, глюкозы, С-реактивный белок);
- ИФА на IgE;
- компьютерная томография органов грудной клетки.

#### **11.5. Дополнительные диагностические обследования, проводимые на стационарном уровне:**

- ПЦР на маркеры гепатита;
- ИФА на маркеры гепатита;
- магниторезонансная томография гепатобилиарной системы с режимом холангиографии при подозрении на цирроз печени;
- бронхоскопия;
- биопсия печени.

#### **11.6 Диагностические мероприятия, проводимые на этапе скорой неотложной помощи:**

- сбор жалоб и анамнеза;
- физикальное обследование;
- ЭКГ;
- сатурация кислорода в крови.

### **12. Диагностические критерии постановки диагноза:**

#### **12.1. Жалобы на:**

- кашель;
- свистящее дыхание;
- медленно прогрессирующую одышку;
- длительная желтуха;
- отставание в физическом развитии.

#### **Анамнез:**

- наличие в семье легочной патологии;
- наличие прогрессирующего обструктивного синдрома неуточненной этиологии;
- наличие неинфекционного поражения печени.

Недостаточность альфа-1-антитрипсина проявляется клинически уже в первые 4 месяца жизни. Она характеризуется гепато- и спленомегалией, желтухой. Тяжесть течения гепатита различна. В одних случаях наблюдают только увеличение печени и желтуху, при других – рвоту, геморрагический диатез, мозговые симптомы. Поражения печени проявляются гипербилирубинемией, повышением уровня трансаминаз крови, щелочной фосфатазы. Исход неонатального холестаза вариабелен. В большинстве случаев он разрешается к 3-4-му месяцу жизни, в некоторых случаях заболевание прогрессирует с развитием печеночной недостаточности к 6-8-му месяцу жизни ребенка. Сохраняющаяся гепатомегалия и повышенные показатели трансаминаз у больных с разрешившимся холестазом, рассматривается как неблагоприятные факторы и предсказывает формирование цирроза печени в среднем в течение 6 лет [4].

У детей респираторные симптомы могут быть нечеткими и длительное время расцениваться как проявления других заболеваний. В клинической картине заболевания определяющая роль принадлежит дыхательной недостаточности (ДН). Одышка – главный симптом при дефиците А-1-АТ: ДН вначале возникает или усиливается при физической нагрузке, имеет неуклонно прогрессирующий характер. У некоторых больных одышка сопровождается свистящим дыханием. Эти проявления заболевания ошибочно могут быть приняты за бронхиальную астму. У больных с дефицитом А-1-АТ может отмечаться непродуктивный кашель или со скучной слизистой мокротой. Цианоз менее постоянный и более поздний признак болезни, возникает или усиливается при физической нагрузке, у маленьких детей при кормлении. Частым и прогностически неблагоприятным признаком является утолщение концевых фаланг пальцев по типу «барабанных палочек», ногтей в форме «часовых стекол» («пальцы Гиппократа»). У детей более старшего возраста наблюдаются различные деформации грудной клетки.

В поздние стадии заболевания, как правило, отмечаются прогрессирование одышки, формирование легочно-сердечной недостаточности за счет гемодинамических нарушений в малом круге кровообращения [5].

## **12.2 Физикальное обследование:**

### **При осмотре могут выявляться:**

- деформация грудной клетки (бочкообразная);
- признаки хронической гипоксии: ногти в форме «часовых стекол», деформация пальцев в виде «барабанных палочек»;
- при аусcultации: данные соответствуют тяжелому течению хронических обструктивных заболеваний легких и могут быть вариабельными в зависимости от периода заболевания и прогрессирования процесса;
- симптомы дыхательной недостаточности;
- симптомы холестаза;
- гепатосplenомегалия;
- симптомы печеночной недостаточности;
- отставание в физическом развитии.

### **12.3. Лабораторные исследования:**

- биохимический анализ крови на дефицит альфа1-антитрипсина при снижении до 0,8 г/л (11 ммол/л) [2,3];
- молекулярно-генетическое исследование полиморфизмов генов SERPINA.

### **12.4 Инструментальные исследования:**

- **рентгенография грудной клетки:** проявления признаков хронического бронхита и эмфиземы;
- **исследование функции внешнего дыхания (спирография):** нарушение ФВД по обструктивному типу;
- **КТ органов грудной клетки:** признаки диффузного поражения, фиброза, эмфиземы;
- **МРТ гепатобилиарной зоны:** фиброз печеночных тканей и диффузные поражения;
- **Биопсия печени:** нарушение внутридольковой архитектоники, интенсивный фиброз, некрозы гепатоцитов, внутридольковый порталочный стаз желчи;
- **ЭХОКГ:** выявление признаков легочной гипертензии и сердечной недостаточности.

### **12.5. Показания для консультации специалистов:**

- Консультация генетика с целью верификации диагноза;
- Консультация кардиолога с целью верификации сердечной недостаточности и коррекции терапии;
- Консультация торакального хирурга для решения вопроса о оперативной тактике при наличии осложнений;
- Консультация трансплантиолога для решения вопроса о трансплантации печени (у детей раннего возраста) и легких;
- Консультация онколога: для исключения онкологического заболевания;
- Консультация анестезиолога для подготовки и проведения анестезиологических пособий;
- Консультация невропатолога с целью оценки нервно-психического статуса;
- Консультация эндокринолога с целью верификации обменных нарушений и коррекции терапии;
- Консультация диетолога с целью оценки нутриционного статуса и коррекция питания;
- Консультация гепатолога с целью верификации диагноза и коррекции терапии;
- Консультация инфекциониста для верификации диагноза и коррекции терапии;
- Консультация нефролога с целью исключения поражения мочевыделительной системы (гломерулонефрит);

- Консультация реабилитолога для определения объема реабилитационных мероприятий.

## **12.6. Дифференциальный диагноз дефицита альфа 1-антитрипсина:**

<b>Заболевание</b>	<b>Диагностические критерии</b>	<b>Результаты</b>
Муковисцидоз	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Затяжная неонатальная желтуха</li> <li>- Соленый вкус кожи</li> <li>- Отставание в физическом развитии</li> <li>- Рецидивирующие или хронические респираторные симптомы (кашель, одышка)</li> <li>- Неоформленный, обильный, маслянистый и зловонный стул:</li> <li>-Хроническая гипоэлектролитемия</li> <li>- Гипопротеинемия</li> </ul>	Деформация бронхолегочного рисунка, ателектазы, пневмофиброз, бронхоэкстазы
Бронхиальная астма	Бронхобструктивный синдром имеет обратимый характер	Положительный эффект от бронхолитической и противовоспалительной терапии (ИГКС)
Первичный билиарный цирроз	<p>Определение уровня антимитохондриальных антител. Биопсия печени.</p>	<p>AMA <math>\geq 1:160</math> Антитирадикал дегидрогеназа E2 Деструктивный холангит Повышенное накопление меди в ткани печени</p>

## **13. Цели лечения:**

- замедление прогрессирования дыхательной недостаточности;
- улучшение качества жизни.

## **14. Тактика лечения [1-5]:**

### **14.1. Немедикаментозное лечение:**

- Режим соблюдение санитарно-гигиенического режима (проветривание помещений, исключение контакта с инфекционными больными, исключить пассивное курение) [6];
- Сбалансированная диета с высоким содержанием белка и витаминов с преобладанием рыбных продуктов [5].

### **14.2. Медикаментозное лечение:**

#### **Заместительная терапия:**

Альфа1-АТ: Prolastin-C 60мг/кг массы тела 1 раз в неделю пожизненно (аналоги Aralast, Zemaira);

### **Ингаляционные бронходилататоры:**

- Ипратропия бромид/фенотерол флакон по 20 мл 4 раза в сутки в возрастной дозе;
- или
- Сальбутамол, дозированный аэрозоль 100 мкг или раствор для ингаляции в возрастной дозе;
- или
- Аминофиллин, ампула 5 мл в возрастной дозе.

**Антиpirетики** назначаются даже при незначительном повышении температуры так как при лихорадке полимеризация А1-АТ усиливается:  
**Парацетамол** 10мг/кг массы тела.

### **Антибактериальная терапия:**

«Защищенные» пенициллины:

- амоксициллин + клавулановая кислота, порошок для инъекции, 625мг или 1,2г 100 мг/кг массы тела в сутки 3 раза в день в течение 7-14 дней; или супензия для приема внутрь 125 мг/5 мл, фл. 100 мл 50 мг/кг массы тела в сутки 3 раза в день с течение 7-14дней;
- азитромицин, порошок для приготовления супензии 100 мг/5 мл (200мг/5мл) во флаконе 10 мг/кг массы тела 1 раз в день в течение 3-5 дней;
- спирамицин, таблетированная форма 1,5 млн. МЕ или 3,0 млн. МЕ, 150-300 тыс МЕ/кг массы тела в день в течение 7-10 дней.

### **Цефалоспорины:**

- цефуроксим порошок д/и 250мг; 750 мг; 1500мг новорожденным и детям назначают по 30-100 мг/кг/сут в 3-4 приема. В/м, в/в; порошок для приготовления супензии 125мг/5мл, таблетки 125мг; 250мг,500 внутрь 7-14 дней возможно в режиме «ступенчатой» терапии;
- или
- цефтриаксон 50 - 80 мг/кг в сутки 1-2раза в сутки в течение 7-14 дней;
- или
- цефтазидим, порошок д/и 1 г флакон,50-80мг/кг массы тела в сутки, разделенный в 2 введения в течение 7-14 дней;
- или
- цефепим, порошок д/и 1 г 2 раза в день в течение 7-14 дней;
- или
- сульперазон (цефоперазон + сульбактам) 40 – 100мг/кг 2раза в сутки 7 – 14дней;
- или
- меропенем порошок д/и 1гр 2 раза в день в течение 10 дней.

### **Противогрибковые препараты:**

- флуконазол, капсулы 50мг ,150мг 3-5мг/кг 1раз в сутки 5-7дней.

#### **Муколитические средства:**

- амброксол, р-р для ингаляций и 15мг/5мл 100 мл 2-3 раза в день в возрастной дозе;
- или
- амброксол, таблетки 30мг 2-3 раза в день в возрастной дозе;
- или
- ацетилцистеина раствор для ингаляций 20%, ампула 5мл 2 раза в день в возрастной дозе;
- или
- ацетилцистеин + тиамфеникол (Тиамфеникола глицинат ацетилцистеинат); по 125мг(1мл), 250 мг (2 мл раствора) или 500 мг 1-2 раза в сутки для ингаляций;

#### **14.2.1. Медикаментозное лечение, оказываемое на амбулаторном уровне:**

##### **Перечень основных лекарственных средств:**

- Prolastin-C (аналоги Aralast, Zemaira) раствор для в/в введения во флаконе.

##### **Перечень дополнительных лекарственных средств:**

- амоксициллин + клавулановая кислота суспензия для приема внутрь 125 мг/5 мл, флакон;
- или
- азитромицин, порошок для приготовления суспензии 100 мг/5 мл (200мг/5мл) во флаконе;
- или
- спирамицин, таблетированная форма 1,5 млн МЕ или 3,0 млн. МЕ.

##### **Цефалоспорины:**

- цефуроксим порошок д/и 250мг; 750 мг; 1500мг для в/м, в/в введения; порошок для приготовления суспензии 125мг/5мл, таблетки 125мг; 250мг,500 для в/м, в/в введения;
- или
- цефтриаксон порошок д/и 50 - 80 мг/кг для в/м, в/в введения; Цефтазидим, порошок д/и 1 г флакон для в/м, в/в введения.

##### **Противогрибковые препараты:**

- флуконазол, капсулы 50мг ,150мг для в/м, в/в введения.

#### **Муколитические средства:**

- амброксол, р-р для ингаляций и 15мг/5мл;
- или
- амброксол, таблетки 30мг для приема внутрь;
- или
- ацетилцистеина раствор для ингаляций 20%;

или

- ацетилцистеин + тиамфеникол по 125мг(1мл), 250 мг (2 мл раствора) или 500 мг во флаконе для ингаляций.

#### **14.2.2. Медикаментозное лечение, оказываемое на стационарном уровне:**

##### **Перечень основных лекарственных средств:**

- Prolastin-C (аналоги Aralast, Zemaira) раствор для в/в введения во флаконе.

##### **Перечень дополнительных лекарственных средств:**

- амоксициллин + клавулановая кислота, суспензия для приема внутрь 125 мг/5 мл, флакон;

или

- азитромицин, порошок для приготовления суспензии 100 мг/5 мл (200мг/5мл) во флаконе;

или

- спирамицин, таблетированная форма 1,5 млн МЕ или 3,0 млн МЕ.

##### **Цефалоспорины:**

- цефуроксим порошок д/и 250мг; 750 мг; 1500мг для в/м, в/в введения; порошок для приготовления суспензии 125мг/5мл, таблетки 125мг; 250мг,500 для в/м, в/в введения;

или

- цефтриаксон порошок д/и 50 - 80 мг/кг для в/м, в/в введения;

или

- цефтазидим, порошок д/и 1 г флакон для в/м, в/в введения.

##### **Противогрибковые препараты:**

- флуконазол, капсулы 50мг ,150мг для в/м, в/в введения.

##### **Муколитические средства:**

- Амброксол, р-р для ингаляций и 15мг/5мл;

или

- Амброксол, таблетки 30мг для приема внутрь;

или

- Ацетилцистеина раствор для ингаляций 20%;

или

- Ацетилцистеин + тиамфеникол по 125мг(1мл), 250 мг (2 мл раствора) или 500 мг во флаконе для ингаляций.

#### **14.3. Другие виды лечения:**

##### **14.3.1. Другие виды лечения, оказываемые на амбулаторном уровне:**

- оксигенотерапия (неинвазивная вентиляция легких);

- кинезотерапия, дыхательная гимнастика.

#### **14.3.2. Другие виды, оказываемые на стационарном уровне:**

- оксигенотерапия (неинвазивная вентиляция легких);
- кинезотерапия, дыхательная гимнастика.

#### **14.3.3 Другие виды лечения, оказываемые на этапе скорой неотложной помощи:** не проводятся.

#### **14.4. Хирургическое вмешательство:**

##### **14.4.1. Хирургическое вмешательство, оказываемое в амбулаторных условиях:** не проводятся.

##### **14.4.2. Хирургическое вмешательство, оказываемое в стационарных условиях:**

- дренаж, пункция плевральной полости;
- биопсия печени;
- резекция легких;
- трансплантация легких и печени.

#### **14.5. Профилактические мероприятия:**

Прогноз неблагоприятный, все профилактические мероприятия должны быть направлены для предупреждения развития вирусно-бактериальных инфекции и их осложнений.

- ограничение контактов с больными и вирусоносителями, особенно в сезоны повышения респираторной заболеваемости;
- ношение масок и мытье рук членов семьи с заболеванием ОРВИ;
- поддержание оптимального воздушного режима в помещении;
- вакцинация по календарю и по эпидемиологическим показаниям.

#### **14.6. Дальнейшее ведение:**

- пациенты находятся на диспансерном наблюдении пожизненно.

#### **15. Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения:**

- уменьшение выраженности ДН;
- уменьшение симптомов печеночной недостаточности.

### **III. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА:**

#### **16. Список разработчиков протокола:**

- 1) Рамазанова Лаззат Ахметжановна – кандидат медицинских наук, АО «Медицинский Университет Астана» доцент кафедры детских болезней по интернатуре и резидентуре.
- 2) Наурызалиева Шамшагуль Тулеповна – кандидат медицинских наук, РГКП «Научный центр педиатрии и детской хирургии» МЗСР РК, старший научный сотрудник отделения пульмонологии, врач высшей категории.

3) Садибекова Лейла Данигалиевна – кандидат медицинских наук, АО «Национальный научный центр материнства и детства» руководитель отдела педиатрии.

4) Абильдинова Гульшара Жусуповна – доктор медицинских наук, АО «Национальный научный центр материнства и детства» заведующая отделением лабораторной диагностики.

5) Сатбаева Эльмира Маратовна – доцент кафедры общей фармакологии РГП на ПХВ «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова» клинический фармаколог.

**17. Конфликт интересов:** отсутствует.

**18. Рецензенты:** Скосарев Иван Александрович – доктор медицинских наук, профессор РГП на ПХВ «Карагандинский государственный медицинский университет» заведующий кафедрой детских болезней №1.

**19. Условия пересмотра протокола:** пересмотр протокола через 3 года после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

**20. Список использованной литературы:**

- 1) Розинова Н.Н., Мизерницкий Ю.Л. Хронические заболевания легких у детей //М., - Практика ,2011.- 224с.
- 2) Pediatric Pulmonology. American Academy of Pediatrics Section on Pediatric Pulmonology ISBN: 978-158110-492-9.
- 3) DeMeo D.L, Silverman E.K Alha1-antitrypsin deficiency. Thorax 2004;59:259-254.
- 4) Научно-информационный журнал. Редкие заболевания легких.- М.,2011., 159с
- 5) American Thoracic / European Respiratory Society statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpfa-1antitrypsin deficiency. Am J Respire Crit Care med 2003;168:818-900.
- 6) Рекомендация Европейского пульмонологического фонда (ELF) «Загрязнение атмосферного воздуха и легких» 2003 год.
- 7) [www.orpha.net](http://www.orpha.net)