ЗАБОЛЕВАНИЕ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ, ВЫЗВАННОЕ α_1-АНТИТРИПСИНОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Власов Н. Н.[1], Корниенко Е. А.[1], Мельник С. И.[2, 3]
[1] ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава РФ (Санкт-Петербург, Россия)
[2] Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии (Санкт-Петербург, Россия)
[3] СЗГМУ им И. И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)

LIVER DISEASE IN CHILDREN CAUSED BY α_1-ANTITRYPSIN DEFICIENCY

Vlasov N. N.[1], Kornienko E. A.[1], Melnik S. I.[2, 3]
[1] St. Petersburg State Pediatric Medical University (St. Petersbur, Russia)
[2] Saint-Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology (St. Petersbur, Russia)
[3] North-Western State Medical University n.a. I. I. Mechnikov (St. Petersbur, Russia)

Для цитирования: Власов Н. Н., Корниенко Е. А., Мельник С. И. Заболевание печени у детей, вызванное α_1-антитрипсиновой недостаточностью. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2018;150(2): 89–99.

For citation: Vlasov N. N., Kornienko E. A., Melnik S. I. Liver disease in children caused by α_1-antitrypsin deficiency. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;150(2): 89–99.

Власов Николай Николаевич
Vlasov Nikolay N.
vlassovnik12@yahoo.com

Власов Н. Н.— ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава РФ, кафедра гастроэнтерологии ФП и ДПО, доцент

Корниенко Е. А.— ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава РФ, кафедра гастроэнтерологии ФП и ДПО, заведующая кафедрой, профессор

Мельник С. И.— Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии, врач –пульмонолог; СЗГМУ им И. И. Мечникова, ассистент кафедры педиатрии и детской кардиологии

Vlasov N. N.— St. Petersburg State Pediatric Medical University, Department of Gastroenterology, Faculty of Enhancement and Additional Vocational Education, assistant professor

Kornienko E. A.— St. Petersburg State Pediatric Medical University, Department of Gastroenterology, Faculty of Enhancement and Additional Vocational Education, Professor, Head of Chair

Melnik S. I.— Saint-Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, physician pulmonologist; North-Western State Medical University n.a. I. I. Mechnikov, assistent of department of pediatric and cardiology

Резюме

Альфа-1 антитрипсиновая недостаточность является частым метаболическим, генетическим заболеванием, при котором поражается печень, в первую очередь у больных с ZZ фенотипом. Однако, по данным литературы к 20 годам жизни только у 10–15% больных сохраняются или развиваются клинические признаки болезни. Мы наблюдали 7 детей с ZZ фенотипом α_1-антитрипсина, у которых при первичном обследовании имелись тяжелый неонатальный холестаз, неонатальный печеночный синдром и бессимптомная умеренная гиперферментемия у детей младшего возраста. В ходе дальнейшего наблюдения у всех отмечалась тенденция к ослаблению проявлений болезни или нормализация печёночных лабораторных тестов, ни у кого не выявлено признаков прогрессирования фиброза печени за период до 3 лет. Тем не менее, у детей среди генетических заболеваний при этой болезни наиболее часто возникает необходимость в пересадке печени. Диагностика α_1-антитрипсиновой недостаточности заключается в определении его уровня в крови и фенотипировании. Возможна генетическая диагностика. Лечение поражение печени при α_1-АТ недостаточности нерешенная проблема, но в последние годы стали применяться новые стратегии, когда удается повлиять на отдельные патологические механизмы, вызывающие поражение печени.

Ключевые слова: α_1-антитрипсиновая недостаточность, поражение печени при α_1-антитрипсиновой недостаточности, заболевание печени у детей

Summary

Alpha-1 antitrypsin deficiency is a frequent metabolic, genetically-associated disease in which the liver is affected, primarily in patients with a ZZ phenotype. However, according to the literature to 20 years of life, only 10–15% of patients retain or develop clinical signs of the disease. We observed 7 children with the ZZ phenotype of α_1-antitrypsin, who had a severe neonatal cholestasis, a neonatal liver syndrome, and asymptomatic moderate hyperfermentemia in young children at the initial examination. In the course of further follow-up, a tendency toward weakening of the manifestations of the disease or normalization of liver laboratory tests was observed in all, no one showed signs of progression of liver fibrosis for a period of up to 3 years. However, in children among genetic diseases in this disease, most often there is a need for a liver transplant. Diagnosis of α_1-antitrypsin deficiency is to determine its level in the blood and phenotyping. Genetic diagnosis is possible. Treatment of liver damage with α_1-AT deficiency is an unresolved problem, but in recent years new strategies have been applied when it is possible to influence individual pathological mechanisms that cause liver damage.

Key words: α_1-antitrypsin deficiency, liver damage with α_1-antitrypsin deficiency, liver disease in children

Дефицит альфа 1-антитрипсина (α_1-АТ) – это аутосомное кодоминантное наследственное заболевание, в основе которого лежит дефицит ингибитора протеаз альфа 1-антитрипсина, приводящий к формированию эмфиземы легких, обычно среди взрослых, и к поражению печени, чаще у новорожденных и детей.

Заболевание печени при α_1-АТ недостаточности возникает только при тех мутациях, которые ведут к накоплению α_1-АТ в печеночных клетках. Классический тип такой мутации – мутация PiZZ. По оценочным данным она встречается у 1 на 3000 рожденных живыми младенцев [1, 2]. В результате задержки Z мутантных молекул α_1-АТ в эндоплазматическом ретикулуме печёночных клеток происходит увеличение активности механизмов токсичности, что в конце концов вызывает гепатотоксический эффект [1]. Другими описанными в литературе мутациями, при которых возникает поражение печени, являются PiMZ, PiM_{Duarte} и PiM_{malton} [3].

В настоящее время существуют только теории патогенеза поражения печени при α_1-антитрипсиновой недостаточности. Согласно иммунной теории, к повреждению печени ведёт иммунный ответ на аномальные антигены печени [4].

Накопительная теория утверждает, что поражение печени вызвано аккумуляцией мутантного α_1-антитрипсина в эндоплазматическом ретикулуме печёночных клеток. Она является более широко признанной. Экспериментальные результаты на трансгенных мышах показали, что повреждение печени вызывается «протеолитическими атаками» вследствие уменьшения концентрации α_1-антитрипсина в крови. У трансгенных мышей, несущих мутантную аллель, образуются ШИК-позитивные и устойчивые к диастазе при гистологическом исследовании внутрипечёночные глобулы, у них рано по жизни поражается печень [5].

У лиц, у которых синтезируются Z вариант фенотипа α_1-АТ, в эндоплазматическом ретикулуме гепатоцитов постоянно обнаруживается агрегация ШИК-позитивных включений. Это вещество содержит незрелый ядерный глюкозилат и полимеризованный α_1-АТ, которые накапливаются здесь, но это не вызывает деформации эндоплазматической сети [4, 6, 7].

При дефиците α_1-АТ скорость его транскрипции и трансляции остаются нормальными [8]. Однако, Z молекула из-за точечной мутации глютаминовой кислоты на лизин (Glu^{322}→Lys), как раз в месте основания петли реагирующего центра, намного хуже складывается. Петля реагирующего центра остается снаружи и становится доступной смежным ZZ субстратам [9]. Если участок на молекуле α_1-АТ, соответствующий расположению реактивного центра, вставляется внутрь смежной молекулы, то α_1-АТ начинает полимеризоваться [10]. Таким образом, только около 15% из вновь синтезируемых молекул этого секрета преодолевают путь по аппарату Гольджи. Большинство вновь синтезированных молекул α_1-АТ задерживается и в конечном счете остается в нем, подвергаясь дегенерации в эндоплазматическом ретикулуме. Внутрипечёночное накопление мутантного Z белка в печени индуцирует активность аутофагии, митохондриальные повреждения и активацию каспазы и, таким образом, печёночно-клеточные повреждения. Любой фактор, усугубляющий отрицательный баланс между синтезированными молекулами и неправильно сложившимися молекулами α_1-АТ, предрасполагает к развитию у больного заболевания печени [11, 12].

Также было показано, что полимеризация α_1-АТ происходит главным образом спонтанно, что зависит как от концентрации α_1-АТ, так и от температуры. Как белок «острой фазы», уровень α_1-АТ повышаться во время воспаления и большое число образовавшихся полимеров вероятно «заваливает» эндоплазматический ретикулум гепатоцитов, что еще более способствует повреждению печеночных клеток [6].

Полимеризация PiZZ фенотипа α_1-АТ существенно стимулируется в присутствии гидрофобных желчных кислот типа литохоливоей и 3β-гидрокси-5-холеноивой кислот. Эти кислоты известны как субстанции, обладающие гепатотоксическим и холестатическим эффектами. Избыточное образование таких желчных кислот во время внутриутробного развития плода может способствовать развитию неонатального гепатита при α_1-АТ недостаточности.

Хотя структурный дефект, ведущий к агрегации α_1-АТ, известен, механизмы, вызывающие поражение печени не ясны [4, 6, 7]. Вероятно, мутация белков α_1-АТ не единственная причина его задержки в клетке. Имеются также данные о снижении

Таблица 1.
Заболевания печени, ассоциированные с α_1-антитрипсиновой недостаточностью (19).

Печёночные признаки	
Клинические признаки	Пролонгированная желтуха у младенцев
	Неонатальный печёночный синдром
	Умеренное повышение аминотрансфераз у детей младшего возраста
	Портальная гипертензия у детей/подростков
	Тяжелая печёночная дисфункция у детей/подростков
	Хронический гепатит или криптогенный цирроз у взрослых
	Печёночно-клеточная карцинома у взрослых

темпов деградации α_1-АТ в эндоплазматическом ретикулуме [4]. Поэтому клинические проявления болезни зависят не только от продукции PiZZ протеина, но и вероятно от клеточных механизмов. С другой стороны, возможно, что факторы окружающей среды или другие пока неизвестные генетические факторы также могут обуславливать поражение печени при α_1-АТ недостаточности [13].

Для того, чтобы понять, как повреждается печень и как она регенерирует при α_1-АТ недостаточности, S. Geller et al. [14] использовали PiZZ мышиную модель. Эти исследования показали, что изначально печёночно-клеточная пролиферация PiZZ мышей повышена, но поражение печени в мышиной модели относительно умеренное и таким образом соответствует медленно прогрессирующему заболеванию печени, которое наблюдается и у большинства больных с дефицитом α_1-АТ. Повышение печёночно-клеточной пролиферации объясняется наличием гепатоцитов без включений. Не известно, как возникают эти, лишенные депозитов печёночные клетки, но они имеют меньше общего α_1-АТ и полимеризованного α_1-АТ на клетку по сравнению с гепатоцитами, содержащими шарики. Исследование Geller S. et al. показало, что гепатоциты без глобул обладают селективным пролиферативным преимуществом и эти зоны с печёночными клетками без отложений увеличиваются с возрастом [13, 14, 15, 16]. Этим вероятно объясняется, почему рак в основном возникает из зон гепатоцитов без шариков [17, 18]. По существу, эта теория предусматривает, что перекрестное воздействие между глобулы (+) и глобулы (–) клетками ведёт к хронической гепатоцеллюлярной пролиферации и, в конечном счёте – к канцерогенезу в глобулы (–) зонах гепатоцитов [19].

Клиническая картина

Как при большинстве других наследственных заболеваний, клинические проявления α_1-АТ недостаточности сильно варьируют. Однако, число больных с установленным диагнозом намного меньше, чем это можно было бы ожидать на основании данных о частоте выявления дефектных генов. Объяснением того, что болеет абсолютное меньшинство, может быть дополнительное воздействие, например, факторов окружающей среды или других, пока еще неизвестных генетических причин.

Если у взрослых доминирующей в клинике болезни бывает обструктивное заболевание легких, вплоть до панлобулярной эмфиземы (20), то у новорожденных обычно развивается неонатальный печёночный синдром или синдром неонатального холестаза. Редко бывает, когда у больного с α_1-АТ недостаточностью одновременно наблюдается выраженное поражение легких и печени (21).

Поражение печени у больных часто заметны уже в первые 1–2 месяца после рождения, по наличию желтухи (таблица 1).

Неонатальный гепатит, холестаз и цирроз печени у детей

Признаки поражения печени у новорожденных с гомозиготным ZZ фенотипом α_1-АТ встречается в течение первого года жизни по данным различных авторов в интервале от 10–20% до 85% [6, 22–25]. Но у большинства детей (до 70%) имеются только нарушения функциональных печеночных тестов [26]. В клинической картине поражения печени, связанного с α_1-АТ недостаточностью у новорожденных можно выделить два варианта. Первым из них является неонатальный печёночный синдром, второй – неонатальный холестаз. Неонатальный печёночный синдром проявляется конъюгированной гипербилирубинемией, повышением уровня аминотрансфераз в крови, очень часто гепато- и приблизительно в 2 раза реже спленомегалией. Спленомегалия развивается обычно, когда в печени уже выражен фиброз.

Уровень конъюгированного билирубина в крови и уровень сывороточных трансаминаз, щелочной фосфатазы (ЩФ) и γ-глютамилтранспептидазы (ГГТП) немного или умеренно повышен.

У некоторых младенцев первоначально развивается холестатический синдром с абсолютно ахоличным стулом, с кожным зудом и гиперхолестеринемией. Клиническая картина у этих больных напоминает внепечёночную билиарную атрезию и разграничить эти два заболевания бывает затруднительно. О новорожденных, имеющих как дефицит α_1-антитрипсина, так и внепеченочную билиарную атрезию, сообщается крайне редко [27]. Рентгенологическое исследования может показать задержку или отсутствие выделения радиоактивного изотопа при гепатобилиарном сканировании, при УЗИ брюшной полости – сморщенный желчный пузырь. В этом случае в дифференциальной диагностике помогает гистологическое исследование, при котором обнаруживают недостаточное количество внутрипечёночных желчных протоков при дефиците α_1-АТ [28, 29].

Примерно у 2% детей присутствует коагулопатия, связанная с дефицитом витамина К, что обычно развивается у тех младенцев, которые не получали витамин К при рождении для профилактики. Коагулопатия может быть выраженной с кровоподтёками и кровотечениями из пупка,

из варикозно расширенных вен пищевода или первоначально может проявляться внутри желудочковым кровоизлиянием. В тоже время наблюдается быстрый ответ на внутривенное введение витамина К [19, 28, 30].

Часть больных новорожденных имеют признаки задержки внутриутробного развития. Так как клинические и лабораторные характеристики аналогичны другим заболеваниям печени в неонатальный период, эти дети должны быть обследованы всесторонне, но обязательно с учётом возможного диагноза дефицита α_1-АТ. Младенцев также следует оценить на дефицит α_1-антитрипсина в случае, пупочного кровотечения или из-за синяков. Маленькое число, приблизительно 10% больных детей с дефицитом α_1 имеют гепатоспленомегалию, асцит и дисфункцию синтетической функции печени в раннем младенчестве. Ещё у меньшего числа новорожденных развивается тяжелая фульминантная печёночная недостаточность [4].

Английские авторы за почти 30 лет, наблюдавшие 241 случай α_1-АТ недостаточности у детей, отмечают следующие характерные симптомы при развитии неонатального гепатита: желтуха (99%) со средней продолжительностью 8 недель, гепатомегалия (92%), спленомегалия (40%), отставание в развитии (21%) и геморрагический диатез (12%). Один ребенок имел изолированное внутричерепное кровоизлияние [23].

Вторым вариантом клинических проявлений α_1-АТ недостаточности у новорожденных может быть холестаз, который появляется, начиная с 4 дня жизни до 5 месяцев после родов и сохраняется до 8 месяцев. У некоторых развивается тяжелая печеночно-клеточная холестатическая желтуха, стул становится ахоличным, а болезнь – похожей на атрезию желчный протоков. Тем не менее, в дальнейшем у большинства наступает спонтанное клиническое выздоровление, как правило, в пределах до 6 месячного возраста, хотя умеренные биохимические нарушения в дальнейшем могут сохраняться [3, 6]. Реже у гомозиготных новорожденных заболевание печени прогрессирует вплоть до цирроза печени или печеночной недостаточности, требующих пересадки печени [31, 32].

К 20 годам выраженный фиброз или цирроз встречается приблизительно у 3%, рожденных с α_1-АТ недостаточностью от общего числа новорожденных, из них около 30% тех, у которых в течение болезни наблюдался холестаз.

Заболевание печени, связанное с α_1-АТ недостаточностью, может быть впервые обнаружено у детей более старшего возраста или у подростков. Среди симптомов, которые дают повод для обследования обычно бывают гепатомегалия или гепатоспленомегалия, асцит и портальная гипертензия с кишечным кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода. У некоторых из больных, в анамнезе была пролонгированная обструктивная желтуха неясной этиологии в неонатальный период. У других не бывает признаков какого-либо предшествовавшего поражения печени, даже при тщательно собранном анамнезе [12, 19, 23, 32].

В уже упомянутом английском исследовании авторы наблюдали 31 ребенка, которым диагноз α_1-АТ недостаточности был установлен в среднем в возрасте 2,4 года. Дети имели следующие симптомы: гепатомегалию (83%), спленомегалию (70%), желтуху (30%), кровотечение (13%) и у 3% развилась острая печеночная недостаточность. Кроме того, у 28 детей α_1-АТ недостаточность была обнаружена в результате скринингового обследования. Средний возраст этих больных при первичной диагностике был 2 года. У 93% из них симптомов болезни не было; 7% имели гепато- и/или спленомегалию [23].

В другой работе этого же коллектива, в которой сообщается уже о 97 детях с α_1-АТ недостаточностью, гепатит в неонатальный период развился в 85% случаев [24]. У остальных (15%) болезнь проявилась в возрасте от 11 месяцев до 11,5 лет и протекала в виде хронического заболевания печени. В обеих группах в ряде случаев потребовалась пересадка печени. Плохими прогностическими факторами, связанными с необходимостью пересадки печени, были длительный желтушный период, высокий уровень АСТ и выраженный фиброз с мостовидными септами и картиной цирроза печени, наблюдавшимися при гистологическом исследовании. Средняя продолжительность болезни от её появления до необходимости в пересадке печени составила 2,5 года у тех, кто имел в анамнезе неонатальный гепатит, и 4,5 года у больных с хроническим заболеванием печени, появившемся впервые не ранее 4 месяца от рождения. Показанием для пересадки у большинства была белково-синтетическая печеночная недостаточность (низкий альбумин, коагулопатия, желтуха). В общем у 25% детей потребовалась пересадка печени, у 15% трансплантация была осуществлена. 12% больных умерло. Заключая результаты наблюдения за естественным течением α_1-АТ недостаточности у детей, авторы установили, что через 5 лет после диагностики заболевания 32% не имеют заболевания печени, 28% – персистирующее заболевание печени, 17% – цирроз печени и около 25% нуждаются в пересадке печени или умирают [23].

Масштабные проспективные данные о естественном течении поражения печени, ассоциированного с α_1-АТ недостаточностью, в рамках национальной скрининговой программы имеются только в Швеции, которые были выполнены T. Sveger [33]. В этом исследовании среди 200000 обследованных новорожденных было выявлено 127 детей с PiZZ фенотипом α_1-АТ. Только 22 (17%) из них имели клинически выраженное заболевание печени в неонатальный период. У 14 отмечена пролонгированная холестатическая желтуха и у 9 из них установлено тяжелое заболевание печени. У 8 других было умеренное повышение уровня билирубина и аминотрансфераз или гепатомегалия. Приблизительно у 50% из оставшихся 127 наблюдался только повышенный уровень аминотрансфераз. Двое из них рано умерли от цирроза. Двое умерло от других причин, но при гистологическом исследовании также были обнаружены выраженный фиброз или цирроз печени.

При последующем обследовании этой группы в 12 летнем возрасте было показано, что всего 10–15% из них имели пограничные отклонения функциональных печеночных тестов и 9 – клинические симптомы заболевания печени. Дальнейшие

наблюдение за этой группой в 18 летнем возрасте показали, что нарушение функциональных печеночных тестов обнаружено только у 2 больных. Таким образом, несмотря на наличие рано появившихся печеночных симптомов, что считается плохим прогностическим признаком у детей с α_1-АТ недостаточностью [34], более чем в 85% случаев дети выздоровели от этого заболевания к 18 годам [35]. Согласно расчетам авторов, только 3% детей с α_1-АТ недостаточностью потребуется пересадка печени.

По-прежнему остаётся неясным, можно ли использовать клинические проявления или результаты лабораторного обследования для прогноза у пациентов с поражением печени при дефиците α_1-АТ. Даже дети с циррозом и портальной гипертензией могут быть относительно здоровым в течение многих лет без необходимости в пересадке печени [36]. Пока сроки пересадки печени в большей степени зависят от состояния общей жизнедеятельности, чем от отдельных клинических или биохимических параметров.

Заболевание печени при гетерозиготных фенотипах α_1-АТ (PiMZ, PiSZ, PiSS)

Гетерозиготные носители только одного мутантного PiZ гена встречаются часто, например, в северной Европе приблизительно до 5% во всей популяции являются носителями такого фенотипического варианта α_1-АТ [26]. Данные о риске развития у них хронического заболевания печени противоречивы и имеют слабую доказательную базу. Все исследования такого рода являются выборками, базирующимися на патологических регистрах или некоторых других типов клинических баз данных. Кроме того, существующие исследования не включают в себя одновременно проспективные группы сравнения [1]. По этой причине всегда важно исключить другие причины заболевания печени у гетерозиготных по Z аллели больных.

Была установлена более высокая распространенность гетерозиготного (PiMZ) варианта у больных с криптогенным циррозом и при хроническом гепатите, хотя значение этого феномена пока неясное [37]. Считается также, что у гетерозиготных лиц может развиться цирроз печени и печеночно-клеточная карцинома, а такие фенотипы как $PiM_{malton}Z$ и $PiM_{duarte}Z$ по своим клиническим характеристикам сопоставимы с классическим вариантом PiZZ [37]. Но в большинстве исследований были проанализированы группы, состоявшие из госпитальных больных, и поэтому эти результаты не отражают положения дел среди всех гетерозиготных носителей. Считается, что в целом у носителей гетерозиготных аллелей генов α_1-АТ (фенотипы PiMZ, PiSZ, PiSS) поражения печени встречаются реже, а заболевание протекает легче [38].

В одном итальянском проспективном исследовании, основанном на популяционном анализе (4), среди 25000 новорожденных в Италии при изоэлектрическом фокусировании было выявлено 833 PiMZ детей (3,3%). Признаки поражения печени наблюдались у 20% новорожденных и в большинстве случаев авторы установили субклинические формы заболевания, которое заканчивалось выздоровлением.

Сопоставление клинических данных течения заболевания печени в результате α_1-АТ недостаточности у детей, имеющих гетерозиготные гены (MZ, M1Z, M2Z, M1M2, $M_{duarte}Z$) в сравнении с гомозиготными (PiZZ), некоторые из которых наблюдались до 17-летнего возраста, показало, что большинство детей в обеих группах имели при поступлении холестаз и/или гепатит новорожденных. Кроме того, у 21 ребенка была выявлена пневмония. Холестаз у новорожденных (но не холестаз у больных в старших возрастных группах) более часто развивался у детей с PiZZ геном (42 vs 9, $p < 0,01$) и оказался значимым прогностическим фактором для появления холестаза в возрасте от 4 до 7 лет и от 9 до 14 лет (10/29 детей соответственно; $p < 0,01$). Пересадка печени из-за прогрессирующей печеночной недостаточности также потребовалась только у 5 гомозиготных (PiZZ) больных.

В другом исследовании у детей оценивалось состояние печени при наличии PiSS или PiSZ фенотипа α_1-АТ. Всего под наблюдением оказалось 11 детей: из них 10 мальчиков, средний возраст детей составил 1,7 мес. с колебаниями от 1 г 3 мес. до 13 лет. 6 человек имели фенотип PiSS и 5 – PiSZ. Ассоциированными заболеваниями были гликогеноз III типа, дефицит окисления жирных кислот, сахарный диабет и синдром Дауна (по одному случаю каждого).

Клиническая картина была следующей: 8 детей имели гепатомегалию (72%), 7 – желтуху (63%), при средней ее продолжительности 9 недель с колебаниями от 2 до 12 недель, 3 – спленомегалию (27%), 2 – задержку роста (18%) и 1 – геморрагический диатез. Среднее значение билирубина, АсАТ и ГГТП были 50 ммоль/л (колебания от 3 до 145), 84 IU/l (18–140) и 152 IU/l (9–663) соответственно.

У 8 детей была сделана биопсия печени, которая показала неспецифический неонатальный гепатит у 3 (38%), и в 1 случае возникло подозрение на гликогеноз. ШИК позитивные гранулы присутствовали в 4 биопсиях.

Спустя в среднем 6,8 лет (1–11 лет) у 5 детей имелась гепатомегалия (45%) без увеличения селезенки или симптомов хронического заболевания печени. Билирубин нормализовался у всех в пределах 4 месяцев наблюдения (от 3 недель до 5,5 месяцев), АсАТ и ГГТП нормализовались к 1 году жизни с эпизодами незначительного повышения при последующем наблюдении.

Авторы заключили, что заболевание печени, связанное с α_1-АТ недостаточностью у детей с PiSS/PiSZ вариантами α_1-АТ умеренное и характеризуется только изменениями функциональных печеночных тестов во время его течения [39].

Прогноз

Прогноз у больных с α_1-АТ недостаточностью разный. Долгосрочные наблюдения показывают, что у большинства детей исходы хорошие, только у некоторой части при ранней желтухе развивается хроническое заболевание печени [36]. Больных в зависимости от исхода заболевания делят на четыре группы [40]. Примерно половина детей будет здорова или иметь слабо повышенный уровень

Таблица 2.
Степень снижения уровня α_1-антитрипсина у обследованных детей.

Уровень* α_1AT	< 30	30–39	40–49	50–59	60–69	70–79	80 – <88
Число больных	1	6	-	-	2	8	13
%	3,3%	20%			6,7%	26,7%	43,3%

Примечание:
* норма 88–174 мг/дл.

Таблица 3.
Клиническая характеристика заболевания при ZZ варианте α_1-AT среди обследованных детей.

Синдром	Число больных
Затяжная желтуха с холестазом у новорожденных	1
Неонатальный печёночный синдром	4
Бессимптомная гиперферментемия, впервые выявленная в 2,5 и 4 года	2
Цитолиз (повышение в крови уровня АЛТ и АСТ)	У 6 больных: > 2 ВГН – < 4 ВГН. У 1 – > 4 ВГН.
Гепатомегалия	7
Кожный зуд	2

АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза;
ВНГ – верхняя граница нормы.

активности аминотрансфераз, но без прогрессирования заболевания. У другой половины прогноз плохой. Среди детей с плохим прогнозом, у половины развивается хроническое холестатическое заболевание с прогрессирующей печеночной недостаточностью. Новорожденный может умереть в течение первого года жизни или ему будет необходима пересадка печени. У второй половины желтуха разрешается постепенно, но трансаминазы остаются повышенными, печень и селезенка – увеличенными. У них развивается цирроз печени с возможной печеночной недостаточностью. У некоторых детей с дефицитом α_1-AT болезнь проявляется позже в младенчестве или в детстве. Желтухи в анамнезе у них нет, но болезнь прогрессирует до цирроза печени с плохим прогнозом.

Сразу после рождения ребёнка с дефицитом α_1-AT прогноз затруднителен [25]. В ходе заболевания используют стандартные показатели, по которым оценивают выраженность печеночной недостаточности. Это постоянная или рецидивирующая желтуха, гепато- и спленомегалия, протромбиновое время и уровень аминотрансфераз [41]. Ретроспективный анализ 85 детей с неонатальным гепатитом и дефицитом α_1-AT показал, что очень высокий уровень трансаминаз, удлинённое протромбиновое время и очень низкая концентрация α_1-AT в крови были связаны с плохим исходом; девочки, как правило, имели худший исход, чем мальчики [42].

В другом исследовании у детей с неонатальным гепатитом с постоянно повышенными трансаминазами и ГГГТ к 6–12 месяцам или при первичной биопсии печени, когда при гистологическом исследовании у больных присутствовала реакция желчных протоков, мостовидный фиброз или были признаки цирроза, наблюдалось быстро прогрессирующее заболевание печени [24]. Младенцы, у которых желтуха или гепатомегалия к 6 месяцу жизни уже отсутствовали, имели хороший прогноз.

Младенцы, которые кажутся выздоровевшими от заболевания печени все равно должны быть проверены на наличие спленомегалии, так как это может предвещать прогрессирование фиброза печени [25]. Дети с циррозом, связанным с дефицитом α_1-AT, могут оставаться иногда стабильными в течение длительного времени, но затем цирроз печени стремительно декомпенсируется. Развитие гепатопульмонального синдрома является показанием для трансплантации печени [43].

С 2013 по 2016 гг. в детском городском центре гастроэнтерологии и гепатологии в Санкт-Петербурге при обследовании детей с желтухой, увеличением печени и/или с повышенными уровнями активности трансаминаз, при первичном обследовании которых в поликлинике не удалось установить причину этих состояний, среди прочих исследований было выполнено определение уровня α_1-AT в крови у 284 пациентов. Снижение уровня установлено у 30 больных, что составило 10,6% (см. таблицу 2). Все эти дети оказались в возрасте до 5 лет, число мальчиков и девочек было одинаковым.

Снижение уровня оказалось резко полярным. Большинство детей (23 из 30) имели диагностически мало значимое снижение, максимально в пределах до 68% от нижней границы нормы, а у 13 из 23 даже в пределах выше 90%. Вторая группа – дети (7 чел.) с уровнем α_1-AT меньше 50% от нижней границы нормального уровня.

У 17 детей со сниженным уровнем α_1-AT провели генетический анализ на наличие S и Z вариантов с использованием «сухой капли» в лаборатории наследственных болезней обмена веществ Медико-генетического научного центра (г. Москва). В обследование включили всех детей с резко сниженным уровнем α_1-AT и 10 – с небольшим его снижением. У 2 детей из второй группы выявлен Z мутантный вариант α_1-AT в гетерозиготном состоянии (MZ), когда снижение было в пределах 60–69 мг/дл. В тоже время все 7 детей с резко сниженным уровнем α_1-AT имели мутантный Z вариант в гомозиготном состоянии (ZZ).

Клиническая характеристика α_1-AT у 7 детей с ZZ вариантом на момент первичной диагностики представлена в таблице 3.

У ребенка с холестатическим вариантом течения желтуха разрешилась к шестому месяцу жизни, после этого сохранялось волнообразное повышение трансаминаз с колебаниями от 1,5 до 3-х верхних границ нормы. Несмотря на персистирующий цитолиз ребенок развивается нормально (рост и вес), признаков печеночной недостаточности

и прогрессирующего фиброза печени по данным эластографии печени не наблюдалось.

У детей с неонатальным печеночным синдромом и одного ребенка в возрасте 2,5 лет заболевание проявлялось бессимптомным повышением трансаминаз от 2 до 4 верхних границ нормы. В процессе наблюдения в течение 1–3 лет имелась тенденция к снижению уровня трансаминаз, а у двоих наступила их стойкая нормализация.

Ещё у одного ребенка в возрасте 4 лет, когда он оказался под нашим наблюдением, уровень трансаминаз превышал 4 верхние границы нормы, среди маркёров аутоиммунных гепатитов был повышен только титр ANA, но существенно до 1:640. С диагностической целью больному проведена биопсия печени. Гистологическая картина показала начало анулярной перестройки ткани печени с узкими соединительно-тканными прослойками, портальные тракты оказались утолщены, фиброзированы (фиброз 1 по Knodell), умеренно инфильтрированы лимфоцитами с заметной примесью нейтрофильных лейкоцитов. Стенки центральных вен несколько утолщены. Иммуногистохимическое исследование (реакция PAS/PAS-D) выявило (PAS+++) крупные глобулярные включения в цитоплазме гепатоцитов из зоны 3, в меньшей степени в цитоплазме клеток Купфера. Уровень α_1-АТ в крови оказался 38 мг/дл. Генетический анализ окончательно позволил установить диагноз, когда в гене α_1-АТ была обнаружена типичная мутация E342K (Z аллель) в гомозиготном состоянии. Несмотря на определено агрессивное начало заболевания при первичной диагностике через 3 года трансаминазы нормализовались, по данным эластографии печени фиброз 0.

Таким образом, наши данные показывают, что α_1-АТ недостаточность обычный диагноз в практике детского гастроэнтеролога-гепатолога. Среди метаболических заболеваний у нас это заболевание стоит на втором месте после неалкогольной жировой болезни печени, хотя с очень значительным отставанием от последней.

При ZZ варианте α_1-АТ мы наблюдали очень низкий его уровень в крови, что вероятно указывает на значительные нарушения деградации этого субстрата и удаления его из печёночных клеток. Поражение печени выглядит при этом закономерно. С другой стороны, заболевание у наших пациентов протекало мягко, за исключением случая тяжелого неонатального холестатического варианта. Однако, даже в этом случае в ходе дальнейшего течения отмечена тенденция к облегчению или выздоровление. За 1–3 года наблюдения ни у одного больного не отмечено признаков прогрессирующего фиброза печени.

Диагностика

Семейный характер хронического заболевания печени или неонатальный гепатит в анамнезе, особенно при наличие сопутствующего обструктивного заболевания легких или васкулита в сочетании со снижением уровня α_1 глобулинов по данным протеинограммы дают основание серьезно подозревать α_1-АТ недостаточность.

Отличительной гистологической особенностью гомозиготных PiZZ α_1-антитрипсиновой недостаточности наличие ШИК-позитивных, диастаза резистентных глобул в эндоплазматическом ретикулуме гепатоцитов, обнаруживаемые часто уже с 6–8 недели. Однако по мнению других авторов, эти глобулы не так легко обнаружить в течение первых нескольких месяцев жизни [1, 19]. Наличие включений не является диагностическим для α_1-АТ недостаточности. Аналогичные структуры иногда наблюдаются у PiMM лиц с другими заболеваниями печени. Включения являются обычно эозинофильными от округлых до овальных, диаметром 1–40 мкм. Они наиболее заметны в перипортальных гепатоцитах, но могут быть также в Купферовских клетках и клетках вокруг билиарных трактов. При этом может быть виден различной степени выраженности гепатоцеллюлярный некроз, воспалительные клеточные инфильтраты, перипортальный фиброз или цирроз печени. Часто имеется десквамация эпителиальных клеток желчных протоков, а иногда внутрипеченочный стаз желчи. Некоторые исследования показали, что при этом может быть также интенсивная аутофагосомная реакция, обнаруживаемая при электронной микроскопии образцов биопсии печени, с полным набором зарождающихся и дегенеративных типов аутофагосом [44].

Подтверждение диагноза проводится с помощью измерения концентрации α_1-АТ в крови, когда обнаруживается его обычно очень низкий уровень. Но α_1-АТ является остро фазовым белком, поэтому необходимо измерить не только его концентрацию, но и определить фенотип для того, чтобы дифференцировать между гомозиготным, гетерозиготным и остро фазовым ответом. Путаница может возникнуть, если уровень α_1-АТ повышен из-за воспаления, но на практике это редкая проблема у гомозиготных лиц. Тем не менее необходимо провести типирование ингибитора протеаз [45]. Возможна генетическая диагностика, которая облегчает постановку диагноза.

Наблюдение и лечение

Наиболее важным принципом в лечении α_1-АТ недостаточности является отказ от курения. Курение заметно ускоряет деструктивное заболевание лёгких, ассоциированное с α_1-АТ недостаточностью, снижает качество жизни и достоверно сокращает продолжительность жизни у этих лиц [8]. Однако отказ от курения является только профилактической мерой для замедления преждевременного развития эмфиземы при α_1-АТ недостаточности.

У больных проводится регулярная оценка функций печени с помощью обычных тестов (АСТ, АЛТ, ГГТП и щелочная фосфатаза). Биопсия печени и эластография показывают стадию заболевания, УЗИ печени необходимо для наблюдения за циррозом и его осложнениями, включая трансформацию в опухоль.

У новорожденных с наличием холестаза лечение заключается в нутриционной поддержке, назначении жирорастворимых витаминов, лечении зуда

и холестаза. Новорожденные с холестазом склонны к развитию дефицита витамина К, потому что грудное молоко содержит очень мало этого витамина. Ситуация усугубляется, когда профилактика проводится приемом витамина К перорально, потому что он плохо всасывается. Эффективнее внутримышечное введение этого витамина К (1 мг) при рождении.

Специфического лечения при α_1-АТ недостаточности нет. Заместительная терапия с помощью дериватов крови (очищенный человеческий α_1-АТ) или синтетического α_1-АТ используется для лечения легочного заболевания. Но доказательств, что заместительная терапия является эффективной при поражении печени, нет.

Терапия включает в себя в основном лечение симптомов в результате дисфункции печени и профилактику осложнений. Несмотря на то, что урсодеоксихолевая кислота и витамин Е упомянуты в литературе, клиническая эффективность этих препаратов не исследована в контролируемых клинических испытаниях.

Попытки провести замещение гена пока также не позволило решить проблему [4], но генная терапия продолжает разрабатываться.

Поскольку не у всех больных с дефицитом α_1-антитрипсина PiZZ развивается заболевание печени, идёт поиск дополнительных факторов, определяющих патогенез этого нарушения обмена, в частности обсуждаются такие механизмы, как увеличение производства α_1-АТ и уменьшение его деградации и удаление аномального α_1-АТ из гепатоцитов. Например, любой воспалительный процесс может увеличить его производство. Дефектами в печеночно-клеточных протеасомах или нарушение других механизмов для удаления патологического белка из эндоплазматической сети можно объяснить чрезмерное накопление такого α_1-АТ в гепатоцитах. Новые стратегии в лечении основаны на воздействие именно на эти механизмы [25].

Клинические испытания фармакотерапии α_1-антитрипсиновой недостаточности ограничены. Синтетические андрогены даназол (danazol) или станозол (stanozol) первоначально показали повышение уровня α_1-АТ в крови у PiZZ лиц [1]. Однако, как оказалось, повышение наблюдалось только у 50% с α_1-АТ недостаточностью людей, а эффект был маленький. Более того, назначение этих препаратов сопровождалось повышенным накоплением α_1-АТ в эндоплазматическом ретикулуме с потенциальными гепатотоксическими последствиями.

В другом пилотном исследовании проходила испытания 4-фенил масляная кислота [46] после того, как было показано, что она может повысить секрецию α_1-АТ в печени у PiZZ мышей [47]. 4-фенил масляная кислота имеет химическую активностью белков шаперонов, влияя на складывание и транслокацию белков. Она также имеет гистон деацетилазную ингибирующую активность, способствуя через такой механизм транслокации белков секреторным путём. Однако лечение 4-фенил масляной кислотой не привело к повышению уровня α_1-АТ в крови у человека [13] из-за неспособности пациентов переносить относительно большие дозы, которые могут требуются для положительно результата [48].

Было также установлено, что ингибитор глюкозидазы, кастаноспермин и два ингибитора α-маннозидазы, kifunensine и deoxymannojiromicin, опосредовано повышают секрецию α_1-АТ и секретируемые молекулы являются функционально активными [49]. Kifunensine и deoxymannojiromicin оказались не так привлекательны, как кастаноспермин, потому что эти соединения также опосредовано снижали внутриклеточную деградацию Z α_1-АТ. Механизм действия кастаноспермина на Z α_1-АТ пока неизвестен.

Вторым направлением в разработке лечения α_1-АТ недостаточности являются попытки повышения внутриклеточной деградации мутантного α_1-АТ [50]. Карбамазепин, один из группы препаратов, который недавно показал усиление аутофагии, что теоретически должно снижать печеночное накопление Z α_1-антитрипсина и влиять на эволюцию фиброза в печени в мышиной PiZ модели. Исследование показало, что оральный приём карбамазепина PiZ мышами в течение 2 недель снижал накопление Z молекул α_1-АТ в печени и заметно снижал печёночный фиброз [50]. Этот препарат сейчас тестируется у больных с тяжелым заболеванием печени из-за α_1-АТ недостаточности, используя двойной слепой рандомизированный плацебо контролируемый дизайн.

Выявлены некоторые другие препараты, усиливающие аутофагию, два из наиболее перспективных – это флюфеназин и пимозид [19].

Ортотопическая пересадка печени

α_1-АТ недостаточность считается второй наиболее частой причиной среди хронических заболеваний печени у детей, при котором требуется пересадка печени [43]. При прогрессирующей печеночной недостаточности производится ортотопическая трансплантация печени, при которой доля выживших приблизительно 92% в течение 1 года и 90% в течение 5 лет у детей и 89% в течение 1 года и 83% в течение 5 лет среди взрослых [51]. Хотя у некоторых PiZZ лиц с тяжелым заболеванием печени, даже с циррозом и портальной гипертензией, могут наблюдаться относительно низкие темпы прогрессирования заболевания и относительно нормальное состояние в течение длительного времени [36]. Показаниями для трансплантации являются те же, что и при любом другом хроническом заболевании печени [52]. У детей с α_1-АТ недостаточностью с небольшими нарушениями функций печени (повышенный уровень трансаминаз или гепатомегалия), возможно, трансплантация печени никогда не понадобится. Исход после трансплантации печени хороший, хотя требуется внимание к потенциальному заболеванию почек, связанного с дефицитом α_1-АТ, в раннем послеоперационном периоде [43]. Фенотип реципиента быстро меняется на донорский [53].

Литература

1. Perlmutter D. H.: "Alpha-1-antitrypsin" // In book Schiff E. R., Sorrell M. F., Maddrey W. C. (eds.) Schiff's Diseases of the Liver, 11th edn. Oxford, Wiley-Blackwell, 2011, p. 835–867.
2. Silverman E. K., Sandhaus R. A.: "Clinical practice. Alpha1-antitrypsin deficience" // N. Engl. J. Med., 2009, 360, p. 2749–2757.
3. Sherlock S., Dooley J.: «Diseases of the Liver and Biliary System» // Oxford, UK: Blackwell Science Ltd a Blackwell Publishing, 11 Edition, 2002–706 p.
4. Teckman J. H., Qu D., Perlmutter D. H.: "Molecular pathogenesis of liver disease in α_1-antitrypsin deficiency" // Hepatology, 1996, 24, p. 1504–1516.
5. Carlson J. A., Rogers B. B., Sifers R. N. et al."Accumulation of PiZ antitrypsin causes liver damage in transgenic mice" // Clin. Invest. 1988, 83, p. 1183–1190.
6. Eriksson S.: "α_1-antitrypsin deficiency" // J. Hepatol., 1999, 30, suppl. 1, p. 34–39.
7. Perlmutter D. H.: "Alpha-1-antitrypsin deficiency" // Semin. Liver Dis., 1998, 18, p. 217–222.
8. Crystal R. G.: "α_1-Antitrypsin deficiency, emphysema, and liver disease: genetic basis and strategies for therapy" // J. Clin. Invest, 1990, 85, p. 1343–1352.
9. Lomas D. A.: Loop sheet polymerization: the structural basis of Z α_1-antitrypsin accumulation in the liver" // Clin. Sci., 1994, 86, p. 489.
10. Lomas D. A., Evans D. L. I., Finch J. T. et al.: "The mechanism of Z α_1-antitrypsin accumulation in the liver" // Nature, 1992, 357, p. 605–607.
11. Qu D., Teckman J. H., Perlmutter D. H.: "α_1-Antitrypsin deficiency associated liver disease" // J. Gasroenterol., Hepatol., 1997, 12, p. 404–416.
12. Teckman J. H., Perlmutter D. H.: "Conceptual advances in the pathogenesis and treatment of childhood liver disease" // Gasroenterology, 1995, 108, p. 1263–1279.
13. Wu G., Whitman F., Mobments E. et al.: "A lag in intracellular degradation of mutant α_1-antitrypsin correlated with the liver disease phenotype in homozygous PiZZ α_1-antitrypsin deficiency" // Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1995, 91, p. 9014–9018.
14. Geller S., Hichols W. S., Dycacio M. J. et al.; 'Histopathology of α_1-antitrypsin liver disease in a transgenic mouse model" // Hepatology, 1990, 12, 40, p. 40–47.
15. Geller S., Hichols W. S., Kim S. S. et al.; "Hepatocarcinogenesis is the sequel to hepatitis in Z#2 α_1-antotrypsin transgenic mice: histopatholgical and DNA ploidy studies" // Hepatology, 1994, 19, p. 389–397.
16. Perlmutter D. H.: "Alpha-1-antitrypsin deficiency: Importance of proteasomal and autophagic degradative pathways in disposal of liver disease-associated protein aggregates" // Annu Rev. Med., 2011, 62, 4.1–4.13.
17. Hadzic N., Quaglia A., Mieli-Vergani G.: "Hepatocellular carcinoma in a 12-year-old child with PiZZ α_1-antitrypsin deficiency" // Hepatology, 2006, 43, p. 194.
18. Zhou H., Ortiz-Pallardo M.E., Ko Y., Fischer H-P.: "Is heterozygous alpha-1-antitrypsin deficiency type PiZ a risk factor for primary liver cancer" // Cancer, 2000, 88, p. 2668–2676.
19. Perlmutter D.: "α_1-Antitrypsin deficiency" // In book Suchy F. J., Sokol R. J., Balistreri W. F. Liver Disease in Children. Fourth Edition. Cambridge University Press 2014, p. 400–418.
20. Propst T., Propst A., Dietze O. et al.: "Prevalence of hepatocellular carcinoma in α_1-antitrypsin deficiency" // J. Hepatol., 1994, 21, p. 1006.
21. Glasgow J. F.T., Lynch, Hercz A. et al.: "α_1-antitrypsin deficiency in association with both cirrhosis and chronic obstructive lung disease in two sibs" // Am. J. Med., 1973, 54, p. 181.
22. Bakula A., Socha P., Adamowich M. et al.: "Early and late clinical presentation of α-1 antitrypcin deficiency in children" // Gut, 2005, suppl. N VII, vol. 54 – Endoscopy, 2005, suppl. N1, vol. 34, p. A 193.
23. Francavilla R., Castellaneta S. P., Hadzic N. et al.: "α-1 antitrypsin deficiency: a 29 years experience in 241 children". // J. Hepatol., 1999, vol. 30, suppl. № 1, p. 51.
24. Francavilla R., Castellaneta S. P., Hadzic N. et al.: "Prognosis of alpha-1-antitrypsin deficiency-related liver disease in the era of paediatric liver transplantation". // J. Hepatol., 2000, 32, p. 986–989.
25. Sveger T., Eriksson S.: "The liver in adolescents with α_1-anritrypsin deficiency" // Hepatology, 1995, 22, p. 514–517.
26. Roberts E. A.: " The Acutely Ill Baby" // In book "Diseases of the Liver and Biliary System in Children Edited By Deirdre Kelly, 2008, Blackwell Publishing, p. 57–105.
27. Nord K. S., Saad S., Joshi V.V, McLoughlin L.C.: "Concurrence of a1-antitrypsin deficiency and biliary atresia" // J. Pediatr., 1987, 111, p. 416–418.
28. Cottrall K., Cook P. J.L., Mowat A. P.: "Neonatal hepatitis syndrome and alpha-1-antitrypsin deficiency: An epidemiological study in south-east England" // Postgrad. Med. J., 1974, 50, p. 376–380.
29. Roberts E. A.: "The Jaundiced Baby" // In book: Kelly D.: Diseases of the Liver and Biliary System in Children. Third Edition. Blackwell Publishing, 2008, p. 57–106.
30. Sharp H. I.: "Alpha 1-antitrypsin deficiency" // Hosp. Pract., 1971, 6(5), p. 83–96.
31. Sveger T.: "The natural history of liver disease in α_1-antitrypsin deficient children" // Acta Paediatr. Scand., 1988, p. 847–851.
32. Ybarguen E., Gross C. R., Savik S. K. et al.: "Liver disease in α_1-antitrypsin deficiency: prognostic indicators" // J. Pediatr., 1990, 117, p. 864–870.
33. Sveger T.: "Liver disease in α_1-antitrypsin deficiency detected by screening of 200000 infants" // N. Engl. J. Med., 1976, 294, 1216–1221.
34. Brantly M.: "Laboratory diagnosis of α_1-AT deficiency". // In Crystal R. G. editor. Alpha 1-Antitrypsin Deficiency: Biology, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Therapy. New York: Marcel Dekker, 1996, p. 221–226.
35. Pitulainen E., Carlson J., Ohlsson K. et al.: "Alpha-1-antitrypsin deficiency in 26-year-old subjects: lung, liver and protease/protease inhibitor studies" // Chest 2005, 128, 2076–2081.
36. Volpert D, Molleston JP, Perlmutter DH. Alpha1-antitrypsin deficiency-associated liver disease progresses slowly in some children. // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr., 20006 316, p. 258–263.
37. Graziadi I. W., Joseph J. J., Wiesner R. H. et al: "Increased risk of chronic liver failure in adults with heterozygous α_1-antitrypsin deficiency" // Hepatology, 1998, 28, p. 1058.
38. Pittschieler K.: "Heterozygotes and liver involvement". // Acta Paediatr., 1994, 83 (suppl. 393), p. 21–23.
39. Francavilla R., Castellaneta S. P., Hadzic N. et al.: "Liver disease in PiSS/PiSZ phenotype of α-1 antitrypsin deficiency". // J. Hepatol., 1999, vol. 30, suppl. № 1, p. 164.
40. Psacharopoulos H. T., Mowat A. P., Cook P. J. et al.: "Outcome of liver disease associated with alpha 1 antitrypsin deficiency (PiZ). Implications for genetic counselling

and antenatal diagnosis" // Arch. Dis. Child., 1983, 58, p. 882–887.
41. Nebbia G., Hadchouel M., Odievre M. et al.: "Early assessment of evolution of liver disease associated with alpha 1-antitrypsin deficiency in childhood" // J. Pediatr., 1983, 102, p. 661–665.
42. Ibarguen E, Gross CR, Savik SK, Sharp HL. Liver disease in alpha-1-antitrypsin deficiency: prognostic indicators. // J. Pediatr., 1990, 117, 864–870.
43. Prachalias A. A., Kalife M., Francavilla R. et al.: "Liver transplantation for alpha-1-antitrypsin deficiency in children" // Transpl. Int., 2000, 13, 207–210.
44. Teckman J. H., Perlmutter D. H.: "Retention of mutant α_1-antitrypsin Z in endoplasmatic reticulum is associated with an autophagic response" // Am. J. Physiol., 2000, 279, G961-G974.
45. Lang T., Mühlbauer M., Strobelt M. et al.: "Alpha-1-antitrypsin deficiency in children: liver disease is not reflected by low serum levels of alpha-1-antitrypsin a study on 48 pediatric patients" // Eur. J. Med. Res., 2005, 10, p. 509–514.
46. Teckman J. H.: "Lack of effect of oral 4-phenylbutyrate on serum alpha-1-antitrypsin in patients with alpha-1-antitrypsin deficiency: preliminary study" // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr., 2004, 39, 34–37.
47. Burrows J. A., Willis L. K., Perlmutter D. H.: "Chemical chaperones mediate increased secretion of mutant alpha 1-antitrypsin (alpha 1-AT) Z: a potential pharmacological strategy for prevention of liver injury and emphysema in alpha 1-AT deficiency" // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 2000, 97, 1796–1801.
48. Marcus N. Y., Perlmutter D. H.: "Glucosidase and mannosidase inhibitor mediate increased secretion of mutant α_1-antitrypsin Z" // Z. J. Biol. Chem., 2000, 275, 1987–1992.
49. Hidvegi T., Ewing M., Hale P. Et al.: "An autophagy-enhancing drug promotes degradation of mutant α1-antitrypsin Z and reduces hepatic fibrosis" // Science, 2010, 329, p. 229–232.
50. Kemmer N., Kaiser T., Zacharias V. et al.: "Alpha-1-antitrypsin deficiency: outcomes after liver transplantation" // Transplant. Proc., 2008, 40, 1492–1494.
51. Vennarecci G., Gunson B. K., Ismail T. et al.: "Transplantation for end stage liver disease related to alpha 1 antitrypsin" // Transplantation, 1996, 61, p. 1488–1495.
52. Van Furth r., Kramps J. A., van der Putten A. B. et al.: "Change in alpha-1-antitrypsin phenotype after orthotopic liver transplant" // Clin. Exp. Immunol., 1986, 66, p. 669.).

Reference

1. Perlmutter D. H.: "Alpha-1-antitrypsin" // In book Schiff E. R., Sorrell M. F., Maddrey W. C. (eds.) Schiff's Diseases of the Liver, 11th edn. Oxford, Wiley-Blackwell, 2011, p. 835–867.
2. Silverman E. K., Sandhaus R. A.: "Clinical practice. Alpha1-antitrypsin deficience" // N. Engl. J. Med., 2009, 360, p. 2749–2757.
3. Sherlock S., Dooley J.: «Diseases of the Liver and Biliary System» // Oxford, UK: Blackwell Science Ltd a Blackwell Publishing, 11 Edition, 2002–706 p.
4. Teckman J. H., Qu D., Perlmutter D. H.: "Molecular pathogenesis of liver disease in α_1-antitrypsin deficiency" // Hepatology, 1996, 24, p. 1504–1516.
5. Carlson J. A., Rogers B. B., Sifers R. N. et al."Accumulation of PiZ antitrypsin causes liver damage in transgenic mice" // Clin. Invest. 1988, 83, p. 1183–1190.
6. Eriksson S.: "α_1-antitrypsin deficiency" // J. Hepatol., 1999, 30, suppl. 1, p. 34–39.
7. Perlmutter D. H.: "Alpha-1-antitrypsin deficiency" // Semin. Liver Dis., 1998, 18, p. 217–222.
8. Crystal R. G.: "α_1-Antitrypsin deficiency, emphysema, and liver disease: genetic basis and strategies for therapy" // J. Clin. Invest, 1990, 85, p. 1343–1352.
9. Lomas D. A.: Loop sheet polymerization: the structural basis of Z α_1-antitrypsin accumulation in the liver" // Clin. Sci., 1994, 86, p. 489.
10. Lomas D. A., Evans D. L. I., Finch J. T. et al.: "The mechanism of Z α_1-antitrypsin accumulation in the liver" // Nature, 1992, 357, p. 605–607.
11. Qu D., Teckman J. H., Perlmutter D. H.: "α_1-Antitrypsin deficiency associated liver disease" // J. Gasroenterol., Hepatol., 1997, 12, p. 404–416.
12. Teckman J. H., Perlmutter D. H.: "Conceptual advances in the pathogenesis and treatment of childhood liver disease" // Gasroenterology, 1995, 108, p. 1263–1279.
13. Wu G., Whitman F., Mobments E. et al.: "A lag in intracellular degradation of mutant α_1-antitrypsin correlated with the liver disease phenotype in homozygous PiZZ α_1-antitrypsin deficiency" // Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1995, 91, p. 9014–9018.
14. Geller S., Hichols W. S., Dycacio M. J. et al.; 'Histopathology of α_1-antitrypsin liver disease in a transgenic mouse model" // Hepatology, 1990, 12, 40, p. 40–47.
15. Geller S., Hichols W. S., Kim S. S. et al.; "Hepatocarcinogenesis is the sequel to hepatitis in Z#2 α_1-antotrypsin transgenic mice: histopatholgical and DNA ploidy studies" // Hepatology, 1994, 19, p. 389–397.
16. Perlmutter D. H.: "Alpha-1-antitrypsin deficiency: Importance of proteasomal and autophagic degradative pathways in disposal of liver disease-associated protein aggregates" // Annu Rev. Med., 2011, 62, 4.1–4.13.
17. Hadzic N., Quaglia A., Mieli-Vergani G.: "Hepatocellular carcinoma in a 12-year-old child with PiZZ α_1-antitrypsin deficiency" // Hepatology, 2006, 43, p. 194.
18. Zhou H., Ortiz-Pallardo M.E., Ko Y., Fischer H-P.: "Is heterozygous alpha-1-antitrypsin deficiency type PiZ a risk factor for primary liver cancer" // Cancer, 2000, 88, p. 2668–2676.
19. Perlmutter D.: "α_1-Antitrypsin deficiency" // In book Suchy F. J., Sokol R. J., Balistreri W. F. Liver Disease in Children. Fourth Edition. Cambridge University Press 2014, p. 400–418.
20. Propst T., Propst A., Dietze O. et al.: "Prevalence of hepatocellular carcinoma in α_1-antitrypsin deficiency" // J. Hepatol., 1994, 21, p. 1006.
21. Glasgow J. F.T., Lynch, Hercz A. et al.: "α_1-antitrypsin deficiency in association with both cirrhosis and chronic obstructive lung disease in two sibs" // Am. J. Med., 1973, 54, p. 181.
22. Bakula A., Socha P., Adamowich M. et al.: "Early and late clinical presentation of α-1 antitrypcin deficiency in children" // Gut, 2005, suppl. N VII, vol. 54 – Endoscopy, 2005, suppl. N1, vol. 34, p. A 193.
23. Francavilla R., Castellaneta S. P., Hadzic N. et al.: "α-1 antitrypsin deficiency: a 29 years experience in 241 children". // J. Hepatol., 1999, vol. 30, suppl. № 1, p. 51.
24. Francavilla R., Castellaneta S. P., Hadzic N. et al.: "Prognosis of alpha-1-antitrypsin deficiency-related liver disease in the era of paediatric liver transplantation". // J. Hepatol., 2000, 32, p. 986–989.

25. Sveger T., Eriksson S.: "The liver in adolescents with α_1-anritrypsin deficiency" // Hepatology, 1995, 22, p. 514–517.
26. Roberts E. A.: " The Acutely Ill Baby" // In book "Diseases of the Liver and Biliary System in Children Edited By Deirdre Kelly, 2008, Blackwell Publishing, p. 57–105.
27. Nord K. S., Saad S., Joshi V.V, McLoughlin L.C.: "Concurrence of a1-antitrypsin deficiency and biliary atresia" // J. Pediatr., 1987, 111, p. 416–418.
28. Cottrall K., Cook P. J.L., Mowat A. P.: "Neonatal hepatitis syndrome and alpha-1-antitrypsin deficiency: An epidemiological study in south-east England" // Postgrad. Med. J., 1974, 50, p. 376–380.
29. Roberts E. A.: "The Jaundiced Baby" // In book: Kelly D.: Diseases of the Liver and Biliary System in Children. Third Edition. Blackwell Publishing, 2008, p. 57–106.
30. Sharp H. I.: "Alpha 1-antitrypsin deficiency" // Hosp. Pract., 1971, 6(5), p. 83–96.
31. Sveger T.: "The natural history of liver disease in α_1-antitrypsin deficient children" // Acta Paediatr. Scand., 1988, p. 847–851.
32. Ybarguen E., Gross C. R., Savik S. K. et al.: "Liver disease in α_1-antitrypsin deficiency: prognostic indicators" // J. Pediatr., 1990, 117, p. 864–870.
33. Sveger T.: "Liver disease in α_1-antitrypsin deficiency detected by screening of 200000 infants" // N. Engl. J. Med., 1976, 294, 1216–1221.
34. Brantly M.: "Laboratory diagnosis of α_1-AT deficiency". // In Crystal R. G. editor. Alpha 1-Antitrypsin Deficiency: Biology, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Therapy. New York: Marcel Dekker, 1996, p. 221–226.
35. Pitulainen E., Carlson J., Ohlsson K. et al.: "Alpha-1-antitrypsin deficiency in 26-year-old subjects: lung, liver and protease/protease inhibitor studies" // Chest 2005, 128, 2076–2081.
36. Volpert D, Molleston JP, Perlmutter DH. Alpha1-antitrypsin deficiency-associated liver disease progresses slowly in some children. // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr., 20006 316, p. 258–263.
37. Graziadi I. W., Joseph J. J., Wiesner R. H. et al: "Increased risk of chronic liver failure in adults with heterozygous α_1-antitrypsin deficiency" // Hepatology, 1998, 28, p. 1058.
38. Pittschieler K.: "Heterozygotes and liver involvement". // Acta Paediatr., 1994, 83 (suppl. 393), p. 21–23.
39. Francavilla R., Castellaneta S. P., Hadzic N. et al.: "Liver disease in PiSS/PiSZ phenotype of α-1 antitrypsin deficiency". // J. Hepatol., 1999, vol. 30, suppl. № 1, p. 164.
40. Psacharopoulos H. T., Mowat A. P., Cook P. J. et al.: "Outcome of liver disease associated with alpha 1 antitrypsin deficiency (PiZ). Implications for genetic counselling and antenatal diagnosis" // Arch. Dis. Child., 1983, 58, p. 882–887.
41. Nebbia G., Hadchouel M., Odievre M. et al.: "Early assessment of evolution of liver disease associated with alpha 1-antitrypsin deficiency in childhood" // J. Pediatr., 1983, 102, p. 661–665.
42. Ibarguen E, Gross CR, Savik SK, Sharp HL. Liver disease in alpha-1-antitrypsin deficiency: prognostic indicators. // J. Pediatr., 1990, 117, 864–870.
43. Prachalias A. A., Kalife M., Francavilla R. et al.: "Liver transplantation for alpha-1-antitrypsin deficiency in children" // Transpl. Int., 2000, 13, 207–210.
44. Teckman J. H., Perlmutter D. H.: "Retention of mutant α_1-antitrypsin Z in endoplasmatic reticulum is associated with an autophagic response" // Am. J. Physiol., 2000, 279, G961-G974.
45. Lang T., Mühlbauer M., Strobelt M. et al.: "Alpha-1-antitrypsin deficiency in children: liver disease is not reflected by low serum levels of alpha-1-antitrypsin a study on 48 pediatric patients" // Eur. J. Med. Res., 2005, 10, p. 509–514.
46. Teckman J. H.: "Lack of effect of oral 4-phenylbutyrate on serum alpha-1-antitrypsin in patients with alpha-1-antitrypsin deficiency: preliminary study" // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr., 2004, 39, 34–37.
47. Burrows J. A., Willis L. K., Perlmutter D. H.: "Chemical chaperones mediate increased secretion of mutant alpha 1-antitrypsin (alpha 1-AT) Z: a potential pharmacological strategy for prevention of liver injury and emphysema in alpha 1-AT deficiency" // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 2000, 97, 1796–1801.
48. Marcus N. Y., Perlmutter D. H.: "Glucosidase and mannosidase inhibitor mediate increased secretion of mutant α_1-antitrypsin Z" // Z. J. Biol. Chem., 2000, 275, 1987–1992.
49. Hidvegi T., Ewing M., Hale P. Et al.: "An autophagy-enhancing drug promotes degradation of mutant α1-antitrypsin Z and reduces hepatic fibrosis" // Science, 2010, 329, p. 229–232.
50. Kemmer N., Kaiser T., Zacharias V. et al.: "Alpha-1-antitrypsin deficiency: outcomes after liver transplantation" // Transplant. Proc., 2008, 40, 1492–1494.
51. Vennarecci G., Gunson B. K., Ismail T. et al.: "Transplantation for end stage liver disease related to alpha 1 antitrypsin" // Transplantation, 1996, 61, p. 1488–1495.
52. Van Furth r., Kramps J. A., van der Putten A. B. et al.: "Change in alpha-1-antitrypsin phenotype after orthotopic liver transplant" // Clin. Exp. Immunol., 1986, 66, p. 669.).