

## Патофизиологические аспекты поражения печени у детей при недостаточности альфа-1-антитрипсина

Г.В. Волюнец, А.В. Никитин

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева»  
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

## Pathophysiological aspects of liver damage in children with alpha-1-antitrypsin deficiency

G.V. Volynets, A.V. Nikitin

Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University,  
Moscow, Russia

Дефицит альфа-1-антитрипсина представляет собой аутомно-рецессивное заболевание, характеризующееся поражением печени у детей и взрослых, а также заболеванием легких, обусловленным снижением соответствующего содержания белка в сыворотке вследствие мутаций в гене *PI* (proteinase inhibitor). Большинство заболеваний печени связано с гомозиготной мутацией по аллелю *Z*. У детей с генотипом *PI\*ZZ* клинические проявления заболевания печени могут сильно варьировать. В неонатальном периоде заболевание печени обычно носит холестатический характер и сопровождается длительной холестатической желтухой, кожным зудом, определить который объективно можно лишь в более старшем возрасте (после 6 мес), снижением аппетита и отставанием в прибавке массы тела, гепато- и спленомегалией.

В статье представлен обзор патофизиологии поражения печени при дефиците альфа-1-антитрипсина у детей. Изложены рекомендации по ведению детей с подозрением и подтвержденным дефицитом альфа-1-антитрипсина.

**Ключевые слова:** дети, дефицит альфа-1-антитрипсина, патофизиология поражения печени, холестаз, фиброз, цирроз, гепатоцеллюлярная карцинома.

**Для цитирования:** Волюнец Г.В., Никитин А.В. Патофизиологические аспекты поражения печени у детей при недостаточности альфа-1-антитрипсина. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(1): 11–21. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-1-11-21

Alpha-1-antitrypsin deficiency is an autosomal recessive disease characterized by both liver damage and lung disease in children and adults because of a decrease in the serum protein content due to the mutations in the *PI* (proteinase inhibitor) gene. The majority of liver diseases are associated with a homozygous mutation of the *Z* allele. There are many variations of clinical manifestations of the liver disease in children with the *PI\*ZZ* genotype. In the neonatal period, liver disease is usually cholestatic; and it is accompanied by a prolonged cholestatic jaundice, skin itching, which can be determined only later (after 6 months), decreased appetite and bad weight gain, hepato- and splenomegaly.

The article describes the pathophysiology of liver damage in children with alpha-1-antitrypsin deficiency. The authors provide their recommendations for the management of children with suspected and confirmed alpha-1-antitrypsin deficiency.

**Key words:** children, alpha-1-antitrypsin deficiency, pathophysiology of liver damage, cholestasis, fibrosis, cirrhosis, hepatocellular carcinoma.

**For citation:** Volynets G.V., Nikitin A.V. Pathophysiological aspects of liver damage in children with alpha-1-antitrypsin deficiency. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2020; 65:(1): 11–21 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-1-11-21

Пятьдесят пять лет назад С.В. Laurell и S. Eriksson впервые описали взаимосвязь между низким уровнем белка альфа-1-антитрипсина и эмфиземой легких с ранним началом и признали, что это состояние было наследственным [1]. Дефицит альфа-1-антитрипсина, который, по оценкам, поражает 1 из 1500 человек [2], – единственный известный генетически детерминированный фактор риска развития хронической обструктивной болезни

легких и причина почти 3% всех случаев этого заболевания [3].

Классический дефицит альфа-1-антитрипсина представляет собой аутомно-рецессивное заболевание, характеризующееся поражением печени, а также легких у детей и взрослых, что обусловлено снижением содержания соответствующего белка в сыворотке вследствие мутаций в гене *SERPINA1* (serpin peptidase inhibitor, clade A), или *PI* (proteinase inhibitor), расположенном на хромосоме 14, в регионе 14q32.13.

Основное место синтеза альфа-1-антитрипсина – печень, хотя этот белок также вырабатывается в энтероцитах и некоторых мононуклеарных лейкоцитах. Физиологическая роль альфа-1-антитрипсина заключается в ингибировании нейтрофильных протеаз во время воспалительного ответа и фагоцитоза, направленного против микроорганизмов [4]. Однако показано, что альфа-1-антитрипсин, вероятно, имеет

© Коллектив авторов, 2019

Адрес для корреспонденции: Волюнец Галина Васильевна – д.м.н., гл. науч. сотр. отдела гастроэнтерологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева,  
ORCID: 0000-0002-5413-9599

volynec\_g@mail.ru; volynetsgv@gmail.com

Никитин Артем Вячеславович – к.м.н., вед. науч. сотр. отдела гастроэнтерологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, асс. кафедры гастроэнтерологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0001-8837-9243

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

и другие функции в иммунном ответе, в частности ингибирует эластазу [5] и защищает таким образом ткани от протеолитического действия указанного фермента [6, 7].

Дефицит альфа-1-антитрипсина – наиболее частое из генетически детерминированных заболеваний печени у детей [2]. Спектр клинических проявлений варьирует от длительной желтухи и повышения уровня цитолитической активности до хронического гепатита и цирроза [8]. Признаки поражения печени чаще возникают у новорожденных, поскольку у них клетки печени менее способны расщеплять мутантный альфа-1-антитрипсин [9].

**Полиморфизм гена *PI*.** Ген *PI*, кодирующий альфа-1-антитрипсин, также известен как ингибитор альфа-протеиназы [8, 10]. Последняя представляет собой белок, играющий защитную роль в легких путем ингибирования протеолитических ферментов, особенно нейтрофильной эластазы, которая высвобождается в ответ на воспаление. При недостаточном уровне альфа-протеиназы баланс протеазы–антипротеазы изменяется, и неингибированная нейтрофильная эластаза может привести к прогрессирующей эмфиземе легких [9, 11].

Ген *PI* высоко полиморфен: известно более 500 его аллельных вариантов, из которых около 30 имеют клиническое значение [12]. Наиболее часто встречаемые генотипы образованы комбинациями PIM-, PIS- и PIZ- аллелей: PIMM, PIMS, PISS, PIMZ, PISZ и PIZZ. Аллели гена *PI*, которые обуславливают снижение уровня альфа-1-антитрипсина в сыворотке крови, называют дефицитными, из них наиболее часто встречаются варианты S и Z [13]. Следствием полиморфизма гена *PI* являются разнообразные механизмы развития недостаточности альфа-1-антитрипсина в крови и различия его функциональной активности [14]. Нормальный белок альфа-1-антитрипсин обозначается буквой «M», аномальный белок – буквой «Z».

Лица, у которых уровень альфа-1-антитрипсина в крови соответствует норме, гомозиготны (*PI\*MM*) по нормальному («дикому») аллелю M, пациенты с тяжелым дефицитом альфа-1-антитрипсина гомозиготны по аллелю Z (*PI\*ZZ*). Кроме того, к более низкому содержанию этого белка в крови приводит наличие аллеля S [11, 15]. В то время как *PI\*ZZ* служит основным генотипом, ведущим к заболеванию печени, аллель S не связан с заболеванием печени, за исключением случаев, когда он сочетается с аллелем Z [16].

Лица со сниженным уровнем альфа-1-антитрипсина могут иметь гетерозиготный генотип S, Z или компаунд-гетерозиготность MZ, что обуславливает повышенный риск поражения легких, в частности у курильщиков [17]. У людей с генотипом *PI\*ZZ* образующийся аномальный белок альфа-1-антитрипсин накапливается в эндоплазматиче-

ском ретикулуме гепатоцитов и значительная его часть (приблизительно 85%) задерживается в печени, а не секретируется в кровоток; это может привести к повреждению печени, циррозу и гепатоцеллюлярной карциноме [4, 10, 11, 18–20]. У лиц с «нулевыми» мутациями альфа-1-антитрипсин не продуцируется [9, 15]. Низкий уровень этого белка в сыворотке крови делает легкие уязвимыми к воспалительным повреждениям от неингибированных протеаз нейтрофилов [4].

Болезнь печени должна быть исключена даже у пациентов с гетерозиготными мутациями гена *PI*. Хотя кратковременное повышение уровня сывороточных трансаминаз было описано у небольшого числа новорожденных с *PI\*MZ*, клинически значимые проблемы со здоровьем в детском возрасте у этих пациентов не проявляются; однако исследования у взрослых показали отношение шансов риска развития хронического заболевания печени у гетерозигот *PI\*Z* от 1,8 до 3,1 [8]. Установлено [21], что симптомы болезни печени определялись в возрасте 58 лет у пациентов с генотипом *PI\*ZZ*, в 66 лет – при генотипе *PI\*SZ* и в 73 года у лиц с генотипом *PI\*MZ*, тогда как при генотипах *PI\*MS* и *PI\*SS* прямой связи с заболеванием печени обнаружено не было [16].

Клиническое значение дефицита альфа-1-антитрипсина. За последнее десятилетие было продемонстрировано, что альфа-1-антитрипсин обладает широким спектром действия: противовоспалительное, иммуномодулирующее, противинфекционное и репаративное. Эти возможности способствуют увеличению числа клинических исследований, испытаний фармакологических средств, ведут к поиску новых и альтернативных источников альфа-1-антитрипсина (трансгенный и рекомбинантный альфа-1-антитрипсин) для удовлетворения ожидаемой потребности в лечении большого числа заболеваний [22].

Поражение легких при дефиците альфа-1-антитрипсина может проявиться в любом возрасте, в том числе в зрелом. В то же время существует связь между низким уровнем этого белка в сыворотке крови и заболеванием печени, приводящим к циррозу у детей [23, 24]. К внелегочным проявлениям дефицита альфа-1-антитрипсина относятся панникулит, васкулит (гранулематоз Вегенера) и ревматоидный артрит [11, 16].

**Эпидемиология.** Тяжелый дефицит альфа-1-антитрипсина имеет наибольшую распространенность (1:2000–1:5000 человек) в Северной, Западной и Центральной Европе. В США и Канаде распространенность составляет 1:5000–1:10000. Распространенность в 5 раз ниже в странах Латинской Америки, заболевание встречается редко или отсутствует в странах Африки и Азии. Среди метаболических заболеваний, при которых требуется трансплантация

печени у детей, дефицит альфа-1-антитрипсина встречается наиболее часто [16, 25, 26], составляя 1,06% от всех показаний к трансплантации печени у взрослых и 3,51% у детей [26].

В ходе популяционного исследования в 70-х годах XX века в Швеции был проведен скрининг 200 тыс. новорожденных [2], среди которых было выявлено 122 ребенка с генотипом PI\*Z (120 гомозигот и 2 гетерозиготы); клинические признаки заболевания печени были обнаружены у 22 (17%) детей с PI\*ZZ (11% имели неонатальный холестаз, 6% – другие клинические симптомы заболевания печени без желтухи) [2]. Пациенты наблюдались проспективно с рождения до 18 лет. Ни у кого из тех, кто в неонатальном периоде был идентифицирован как имеющий заболевание печени, не было клинических признаков поражения печени в возрасте 12 или 18 лет [2, 27].

**Патогенез поражения печени.** Альфа-1-антитрипсин в печени вырабатывается постоянно, по количеству уступая первенство только альбумину. В эндоплазматическом ретикулуме гепатоцитов синтезируется неактивный предшественник этого белка, путем отщепления N-концевых пептидов образуется активная форма, которая секретируется в кровь.

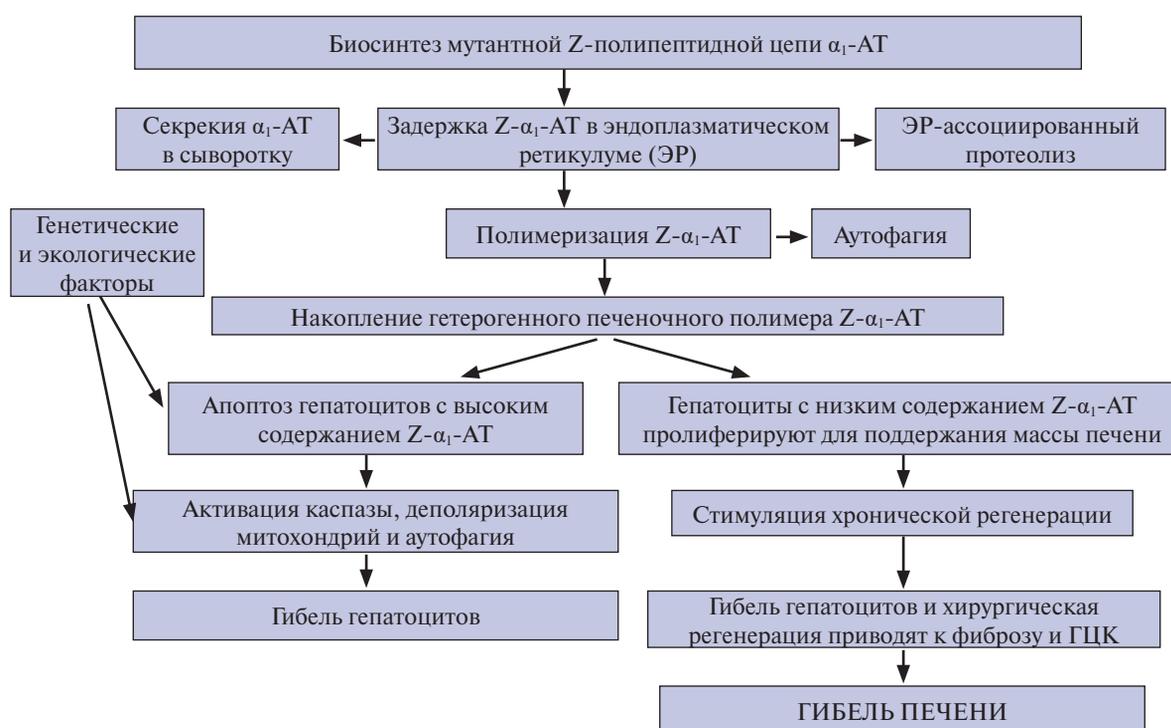
При дефиците альфа-1-антитрипсина в большинстве случаев заболевание печени связано с гомозиготной мутацией по аллелю Z – генотипом PI\*ZZ. Считается, что для противодействия накоплению полимеров альфа-1-антитрипсина в эндоплазматическом ретикулуме гепатоцитов имеются два пути:

1) связывание неполимеризованного Z-белка с трансмембранным калнексином эндоплазматического ретикулума с последующим связыванием с убиквитином и дальнейшей деградацией этого комплекса;

2) аутофагическая деградация, апоптоз и гибель гепатоцитов с наибольшим накоплением мутантного белкового полимера [20]; гепатоциты с более низким уровнем накопления полимера Z-белка пролиферируют, чтобы поддерживать функциональную массу клеток печени, но со временем хронические процессы повреждения клеток, их гибели и компенсаторной пролиферации приводят к фиброзу, циррозу печени и гепатоцеллюлярной карциноме.

Считается, что эффективность механизма деградации Z-белка с участием кальнексина служит фактором, определяющим восприимчивость к повреждению печени у человека с генотипом PI\*ZZ [15, 20].

Отдельные «мономерные» мутантные Z-молекулы альфа-1-антитрипсина содержатся в эндоплазматическом ретикулуме гепатоцитов, а затем подвергаются протеолизу [28]. Однако некоторые из них агрегируют, образуя большие массы. Часто эти включения, называемые глобулами, достаточно велики, и их можно увидеть с помощью световой микроскопии. Считается, что именно эти скопления мутантного Z-белка в гепатоцитах запускают внутриклеточный каскад патологических процессов, повреждающий гепатоцит, и это приводит к таким заболеваниям печени, как хронический гепатит, цирроз и гепатоцеллюлярная карцинома [29]. Однако



**Рисунок.** Каскад поражения печени, ассоциированного с мутантным Z белком альфа-1-антитрипсина ( $\alpha_1$ -АТ). Составлено авторами. ЭР – эндоплазматический ретикулум; ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома.

**Figure.** Cascading liver damage associated with Z protein  $\alpha_1$ -AT. Compiled by the authors.

одного только накопления Z-белка для поражения органа недостаточно, поскольку, по клиническим наблюдениям, не у всех лиц с генотипом PI\*ZZ развивается заболевание печени [30]. Предполагается значительная роль генетических и экологических модификаторов болезней. Хотя накопление мутантного Z-белка в гепатоцитах служит стимулирующим фактором повреждения печени, большинство удерживаемых молекул мутантного альфа-1-антитрипсина подвергается внутриклеточному протеолизу и распадается на составляющие их аминокислоты (см. рисунок) [28, 31].

Клетка использует различные протеолитические процессы в попытке уменьшить повреждение мутантным Z-белком. К ним относятся убиквитин-зависимые и убиквитин-независимые протеасомные пути протеолиза, а также другие механизмы, иногда называемые «ЭРАП-ассоциированным протеолизом» (ЭРАП) [32]. Считается, что протеасомные пути как часть ЭРАП служат основным путем деградации мутантных мономерных Z-молекул альфа-1-антитрипсина в неполимеризованной конформации. Хотя многие механистические этапы деградации и их специфическая последовательность все еще находятся в стадии изучения, было показано, что две молекулы, содержащиеся в эндоплазматическом ретикулуме – калнексин и манозидаза I, вероятно, служат основными точками контроля [32, 33]. Калнексин является трансмембранным белком эндоплазматического ретикулума, он связывает мутантный Z-белок, который становится мишенью для деградации путем соединения с убиквитином, а затем этот тримолекулярный комплекс (мутантный альфа-1-антитрипсин–калнексин–убиквитин) расщепляется [20, 30, 31, 34, 35].

Снижение эффективности деградации мутантного Z-белка у пациентов с заболеваниями печени, по-видимому, приводит к более сильному постоянному его патогенному действию в гепатоцитах и увеличению повреждения печени. Результаты исследования манозидазы I в протеасомах дают основания предполагать, что этот фермент также может играть роль в деградации мутантных Z-молекул альфа-1-антитрипсина. Эти данные повышают вероятность того, что аллельные вариации в генах, участвующих в контроле качества протеолитических систем, могут изменять восприимчивость к повреждению печени, регулируя эффективность деградации. Сообщалось, что восприимчивость к заболеваниям печени также может быть связана с аллельными вариациями в самом гене PI, кодирующем альфа-1-антитрипсин [36].

Другой важный протеолитический путь – аутофагия, представляющая собой высоко консервативную систему деградации, в которой специализированные вакуоли разлагают аномальные белки и более крупные структуры, такие как стареющие

органеллы. Исследования показывают, что накопление полимеризованного мутантного Z-белка альфа-1-антитрипсина внутри клеток индуцирует аутофагический ответ [28]. В экспериментальных системах повреждение печени было уменьшено за счет усиления аутофагической деградации мутантного альфа-1-антитрипсина [37–39].

Имеются другие доказательства, подтверждающие такой механизм повреждения гепатоцитов. Одни из наиболее убедительных получены при исследовании трансгенной мышинной модели, несущей человеческий мутантный аллель PIZ, но сохраняющей мышинные антипротеазы дикого типа, гомологичные гену альфа-1-антитрипсина. При этом не развивается заболевание легких, которое, как полагают, в первую очередь связано с отсутствием циркулирующей антипротеазной активности. Тем не менее у животного накапливается мутантный Z-белок в печени способом, очень похожим на тот, который наблюдается у человека, и у мышцы формируется поражение печени, сходное по механизму, гистопатологии и клиническому течению с заболеванием печени у человека с генотипом PI\*ZZ. Кроме того, при исследованиях на культуре клеток и мышинной модели было показано, что существует зависимость доза–ответ между накоплением внутриклеточного мутантного Z-белка альфа-1-антитрипсина и повреждением клеток [40]. Ряд экспериментальных систем был использован для увеличения внутриклеточного накопления мутантного Z-белка, таких как ингибиторы деградации или стимуляторы воспаления, которые увеличивают содержание маркеров повреждения клеток. Аналогичным образом вмешательство по снижению синтеза и внутриклеточного накопления мутантного Z-белка и мероприятия, направленные на усиление его деградации, оказывают значительное положительное влияние на защиту клеток от повреждения и могут даже излечить повреждение печени на мышинной модели.

Клинически поражение печени у людей с PI\*ZZ генотипом обычно представляет собой медленный процесс, который длится на протяжении многих лет или десятилетий; анализ ткани печени человека показал, что накопление в гепатоцитах мутантного альфа-1-антитрипсина очень неоднородно [20, 30]. В прошлом было трудно согласовать эти клинические данные с исследованиями клеточных биологических механизмов. Результаты недавних исследований показывают, что каскад повреждения клеток запускается в небольшой популяции гепатоцитов, имеющих наибольшее накопление мутантного полимеризованного альфа-1-антитрипсина. Указанные гепатоциты, а их только несколько процентов от общего числа клеток, возможно, имеют повышенную активацию каспазы и повышенную восприимчивость к апоптозу [29, 41].

Существует также недавно признанный компонент окислительного повреждения клеток [40]. Эти процессы обуславливают низкий (но более высокий, чем обычно) исходный уровень гибели гепатоцитов с Z-белком альфа-1-антитрипсина. Клетки с низким накоплением мутантного Z-белка пролиферируют для поддержания функциональной массы печени. Со временем продолжающийся стресс, гибель и восстановление клеток приводят к фиброзу, циррозу печени, гепатоцеллюлярной карциноме. Предполагается, что экологические и генетические модификаторы секреции, деградации, апоптоза или регенерации белка влияют на прогрессирование заболевания печени у пациентов [29].

**Проявления недостаточности альфа-1-антитрипсина у детей.** Прогрессирующее нарушение функции печени встречается нечасто [8]. Большинство детей клинически выздоравливают, однако при наличии спленомегалии может развиваться цирроз печени [24] и 5% детей с поражением печени нуждаются в трансплантации органа в течение первых 4 лет жизни [25]. В некоторых случаях у пациентов детского возраста развивается гепатоцеллюлярная карцинома, иногда фульминантная печеночная недостаточность [8, 20, 42].

К клиническим признакам, свидетельствующим о дефиците альфа-1-антитрипсина, обусловленном генотипом PI\*ZZ в детском возрасте, относятся следующие [8]:

- повышенный уровень трансаминаз и/или билирубина;
- синдром неонатального гепатита у ребенка;
- гепатомегалия или гепатоспленомегалия у детей и подростков;
- витамин К-дефицитная коагулопатия у ребенка;
- симптомы хронического заболевания печени у детей и подростков;
- генотип PI\*ZZ у родственника первой линии.

К факторам, которые указывают на потенциально более тяжелый прогноз при поражении печени у детей с генотипом PI\*ZZ, относятся [8]:

- неонатальный холестаз;
- мужской пол;
- длительная гипербилирубинемия;
- значительная гепатомегалия;
- ранняя спленомегалия;
- удлиненное протромбиновое время;
- постоянно повышенный уровень гамма-глутамилтранспептидазы.

У детей с генотипом PI\*ZZ клинические проявления вовлечения печени могут сильно варьировать. В неонатальном периоде заболевание обычно носит холестатический характер и сопровождается длительной холестатической желтухой, кожным зудом, определить который объективно можно лишь в более старшем возрасте (после 6 мес), снижением аппетита и отставанием в прибавке массы тела, гепато- и спле-

номегалией. Холестаз (уровень прямого билирубина в сыворотке крови составляет >17,1 мкмоль/л, если общий билирубин составляет <85,5 мкмоль/л, или прямой билирубин составляет >20% от общего билирубина, если общий билирубин составляет >85,5 мкмоль/л) [43] обычно проходит в течение первых 6–12 мес жизни, за исключением случаев, когда у детей одновременно также наблюдается дуктопения.

У детей старшего возраста дефицит альфа-1-антитрипсина может проявляться бессимптомным хроническим гепатитом. Прогрессирующее заболевание печени у молодых или людей среднего возраста, по видимому, встречается редко, но риск его возникновения увеличивается с возрастом [20]. Было показано, что 17,5% из 57 пациентов с генотипом PI\*ZZ (средний возраст 56 лет) и заболеванием легких также имели тяжелый фиброз или цирроз печени [44]. В исследовании у 647 взрослых с дефицитом альфа-1-антитрипсина (средний возраст 54,7 года) распространенность заболеваний печени составила 7,9% [45].

**Течение заболевания печени.** Хотя цирроз печени может проявляться клинически в любом возрасте, пик заболеваемости наблюдается у пожилых людей с генотипом PI\*ZZ, которые никогда не курили и у которых не регистрировались признаки тяжелой эмфиземы [8, 20]. Когда были изучены причины смерти никогда не куривших пациентов с таким генотипом, смерть от цирроза печени составила 28%, от эмфиземы легких – 45% [11]. Приблизительно 50% взрослых пациентов с генотипом PI\*ZZ умирают от тяжелой болезни легких в среднем в возрасте 52 лет и имеют незначительные признаки поражения печени или не имеют их вовсе, тогда как у лиц, умерших в возрасте 62 лет, обнаруживаются проявления хронического прогрессирующего заболевания печени [9].

Цирроз печени, вызванный дефицитом альфа-1-антитрипсина, служит установленным фактором риска развития гепатоцеллюлярной карциномы; выживаемость после установления диагноза цирроза печени снижается и у 30% пациентов при вскрытии обнаруживается первичный рак печени [16]. Люди с дефицитом альфа-1-антитрипсина должны быть обследованы для выявления гепатоцеллюлярной карциномы с использованием биомаркеров или методов визуализации. Гепатоциты с высоким накоплением мутантного альфа-1-антитрипсина, как полагают, стимулируют пролиферацию соседних гепатоцитов с низким накоплением аномального белка, создавая предрасположенность к раку [46].

Клиническое течение и тяжесть заболевания печени, связанного с дефицитом альфа-1-антитрипсина, могут зависеть от генетических факторов и факторов окружающей среды. В частности, факторами риска развития заболеваний печени в зрелом возрасте являются мужской пол, болезни печени и ожирение в детском возрасте [4, 6, 43]. Следовательно, необходимо рассматривать возможность консультирования

специалистами пациентов с дефицитом альфа-1-антитрипсина при ожирении.

Поскольку на ранних стадиях заболевание печени вследствие недостаточности альфа-1-антитрипсина может проявляться у новорожденных и детей, протекая относительно доброкачественно, тестирование на дефицит альфа-1-антитрипсина должно быть частью дифференциальной диагностики у детей с нарушениями функции печени. Суммированное научное мнение относительно диагностики и ведения детей с подозрением и подтвержденным дефицитом альфа-1-антитрипсина приведено в таблице.

**Диагностика.** Ключом к успешной диагностике служит определение уровня альфа-1-антитрипсина с последующим клиническим исследованием фенотипических проявлений и анализом генотипа при обнаружении низкой концентрации его в сыворотке. Установление диагноза позволяет осуществлять генетическое консультирование и в отдельных случаях применять дополнительную терапию.

Помимо содержания альфа-1-антитрипсина в крови результаты лабораторных анализов и клинические признаки заболевания печени у взрослых с дефицитом альфа-1-антитрипсина неотличимы

от таковых при циррозе печени любой другой этиологии. Например, биохимические и гистопатологические данные у взрослых с генотипом PI\*ZZ могут быть сходными с таковыми при алкогольной болезни печени. Следовательно, в случаях криптогенных заболеваний печени требуется специальное лабораторное исследование на определение дефицита альфа-1-антитрипсина [8, 20].

Рекомендации Американского торакального общества/Европейского респираторного общества (ATS/ERS) включают тестирование на дефицит сывороточного альфа-1-антитрипсина у всех людей с криптогенными заболеваниями печени, включая новорожденных, детей, взрослых и пожилых людей [8]. Кроме того, криптогенное заболевание печени должно быть подтверждено исследованием уровня печеночных ферментов и билирубина.

Биопсия печени для установления диагноза дефицита альфа-1-антитрипсина не требуется, хотя это исследование может быть полезно в целях исключения других причин поражения печени и использовано для определения степени фиброза, изменений паренхимы и стадии заболевания [8]. Результаты гистологического исследования ткани печени сильно

**Таблица. Краткое изложение рекомендаций по ведению детей с подозрением и подтвержденным дефицитом альфа-1-антитрипсина ( $\alpha_1$ -АТ) в соответствии с рекомендациями таксономии (Strength of Recommendation Taxonomy – SORT) [47].**

**Table. Summary of recommendations for the management of children with suspicion and confirmed deficiency of alpha-1-antitrypsin in accordance with the recommendations of the taxonomy (Strength of Recommendation Taxonomy – SORT) [47].**

Клинические рекомендации	Уровень доказательности*	Комментарии
<i>Дети с криптогенным заболеванием печени или подозрением на дефицит <math>\alpha_1</math>-АТ</i>		
Генетическое тестирование на дефицит $\alpha_1$ -АТ	A	Консенсусные рекомендации по проведению диагностического тестирования для всех пациентов с криптогенным заболеванием печени
Биопсия печени для гистологической оценки ткани в целях выявления внутригепатоцитарных отложений $\alpha_1$ -АТ (глобул)	C	На основании клинического опыта [16, 46]
<i>Диагностирован дефицит <math>\alpha_1</math>-АТ</i>		
<i>Дети с заболеванием печени вследствие подтвержденного дефицита <math>\alpha_1</math>-АТ</i>		
У детей в возрасте >6 мес с желтухой или рецидивирующим повышением билирубина рассматриваются для трансплантации печени	C	Клиническое мнение основано на исследовании у 18 пациентов, которым проведена трансплантация печени [48]
Ежегодный медицинский осмотр для оценки спленомегалии и портальной гипертензии		
При портальной гипертензии рассматривается вопрос о трансплантации печени		
Ежегодное проведение тестов на функциональное состояние печени (альфа-фетопротеин и ферменты)	C	На основании клинического опыта авторов
Ежегодные тесты функции печени (альфа-фетопротеин и ферменты)		
Скрининг на гепатоцеллюлярную карциному		

\* Уровень доказательности для рекомендаций: А – основанный на последовательных и качественных данных, ориентированных на пациента; В – основанный на противоречивых или ограниченного качества ориентированных на пациента данных; С – основанный на консенсусе, обычной практике, мнении, фактах, ориентированных на заболевание, и серии случаев.

варьируют, могут обнаруживаться эозинофильные, глобулярные включения полимеризованного альфа-1-антитрипсина [20], а также фиброз и узловая трансформация. Наличие кислото-Шифф-положительных устойчивых к действию диастазы глобул в ткани печени должно вызывать подозрение на дефицит альфа-1-антитрипсина [20, 48].

**Обследование.** Детям с дефицитом альфа-1-антитрипсина, затяжной желтухой или рецидивами повышения уровня билирубина после 6-месячного возраста следует проводить обследование в плане исключения прогрессирующего заболевания печени и признаков портальной гипертензии. Кроме того, необходимо рассматривать вопрос о трансплантации печени [49]. Лабораторные исследования должны включать функциональные тесты печени, оценку ее синтетической функции и содержания жирорастворимых витаминов в крови; ежегодно следует определять уровень альфа-фетопротеина (белок плазмы, повышенный при гепатоцеллюлярной карциноме). Стандартных рекомендаций по частоте проведения таких обследований не существует. Пациентам необходимо ежегодно выполнять ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости с оценкой состояния печени, селезенки и портальной сосудистой сети. Кроме того, УЗИ можно использовать в качестве инструмента скрининга, поскольку пациенты с дефицитом альфа-1-антитрипсина подвержены повышенному риску развития рака печени. Если заболевание печени прогрессирует, необходимо сосредоточиться на поддерживающей терапии осложнений портальной гипертензии.

American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS) опубликовали рекомендации по клинической диагностике дефицита альфа-1-антитрипсина и рекомендации к проведению генетического тестирования, которое дает возможность установить точный диагноз [8, 50, 51]. Информация о последствиях дефицита альфа-1-антитрипсина должна предоставляться как взрослым, так и детям старшего возраста [51–55]. Генетическую диагностику рекомендуется проводить следующим категориям:

- взрослым с симптоматической эмфиземой или хронической обструктивной болезнью легких;
- взрослым с симптомами бронхиальной астмы с обструкцией дыхательных путей, которая не полностью обратима после агрессивного лечения бронходилататорами;
- лицам (включая новорожденных, детей и взрослых) с необъяснимыми заболеваниями печени;
- лицам с постоянной обструкцией в тестах на легочную функцию при наличии факторов риска (например, курение, профессиональное воздействие);
- взрослым с некротическим панникулитом;
- сибсам пациента с дефицитом альфа-1-антитрипсина.

Обсуждается необходимость генетического тестирования лиц с семейным анамнезом хронической обструктивной болезни легких или заболевания печени, о которых известно, что они не связаны с дефицитом альфа-1-антитрипсина.

**Лечение.** Так как невозможно прогнозировать, у каких детей разовьется прогрессирующее заболевание печени, стандартным лечением считается поддерживающая терапия. Подготовкой к терапии служит осмотр гастроэнтерологом, включающий физическое обследование для выявления спленомегалии и других признаков портальной гипертензии.

Единственной корректирующей терапией для пациентов с дефицитом альфа-1-антитрипсина и тяжелым поражением печени в настоящее время является трансплантация органа [9, 20], хотя изучается несколько возможных методов лечения. Новые методы лечения могут включать лекарственные препараты, которые ингибируют полимеризацию, ускоряют пути протеолиза, и генную терапию для ингибирования транскрипции или трансляции мутантного Z-белка [9]. Альтернативный подход включает использование дермальных фибробластов, выделенных от индивидуумов с дефицитом альфа-1-антитрипсина, для создания индуцированных человеком плюрипотентных линий стволовых клеток, которые дифференцировались в гепатоцитоподобные клетки. Конечная цель этого исследования – предоставить клетки, пригодные для аутологичного лечения дефицита альфа-1-антитрипсина [19].

Показания к трансплантации печени включают постоянный и рецидивирующий холестаз, ухудшение показателей гемокоагуляции, высокий уровень аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ), тяжелый гломерулонефрит, связанный с дефицитом альфа-1-антитрипсина [24], и асцит в результате портальной гипертензии. В исследовании с участием 97 детей с генотипом PI\*ZZ показано, что на ранней стадии заболевания длительность желтухи, тяжесть редупликации желчных протоков, тяжелый фиброз, установленный цирроз печени и изменения биохимических показателей прогнозируют неблагоприятный исход и необходимость трансплантации печени [25]. В другом исследовании у 59 детей с холестазом или хроническим гепатитом установлено, что при генотипе PI\*ZZ трансплантацию печени не следует откладывать у пациентов с портальной гипертензией, варикозным расширением вен пищевода или ухудшением функции печени [56].

Посттрансплантационные результаты не отличаются от таковых у детей, перенесших трансплантацию печени по поводу других заболеваний. Уровень альфа-1-антитрипсина в сыворотке крови нормализуется после трансплантации печени, что позволяет считать это вмешательство «лечебным». При наблю-

дении за изменениями легочной функции пациентов было показано, что трансплантация печени стабилизирует состояние легких [57, 58].

**Рекомендации по ведению пациентов с недостаточностью альфа-1-апатитрипсина.** Несмотря на то что в настоящее время имеются доступные, недорогие и простые методы исследования, заболевания печени и легких, вызванные дефицитом альфа-1-антитрипсина, диагностируются нечасто [3, 42, 50]. Медицинское сообщество по-прежнему мало осведомлено о заболеваниях печени и легких, связанных с дефицитом альфа-1-антитрипсина [51, 58–60]. Сходство симптомов поражения легких с проявлениями обычной (ненаследственной) хронической обструктивной болезни легких и с бронхиальной астмой, а также примеры того, что у многих пациентов с дефицитом альфа-1-антитрипсина может отсутствовать клинически значимое нарушение функции легких, добавляет сложности к проблеме установления диагноза [8, 52, 59, 61]. Ключевая особенность диагностики дефицита альфа-1-антитрипсина как при заболеваниях печени, так и при заболеваниях легких, заключается в том, что однозначные доказательства могут быть получены только по результатам генетического тестирования [62]. Ранняя диагностика необходима, чтобы:

- лица с дефицитом альфа-1-антитрипсина могли принять меры для сохранения легочной функции (например, воздержание от курения, профилактика инфекционных заболеваний);
- члены семьи могли быть обследованы для выявления гетерозиготного носительства;
- могло быть предложено эффективное лечение [63–65].

В связи с этим представляет интерес, что программа скрининга новорожденных детей в Швеции, которая привела к раннему выявлению дефицита альфа-1-антитрипсина, позволила подросткам не начать курить [66].

Если заболевание печени вызвано дефицитом альфа-1-антитрипсина, то последующее наблюдение должно включать базовую оценку функции легких. Если таковая нарушена, пациентов следует проконсультировать у пульмонолога и ежегодно проводить обследование. В литературе имеется ограниченное количество доказательств того, что скрининговые обследования в целях выявления симптомов поражения легких обычно осуществляется у детей с заболеваниями печени. Однако с учетом анамнеза пациентов с дефицитом альфа-1-антитрипсина дети

должны проходить регулярное скрининговое обследование для выявления патологии легких по крайней мере один раз в подростковом возрасте, а затем, когда станут взрослыми, регулярно. Другие ежегодные обследования должны состоять из общего анализа крови и определения маркеров воспаления для поиска признаков других, ассоциированных с дефицитом альфа-1-антитрипсина заболеваний, таких как сахарный диабет, воспалительные заболевания кишечника и почек.

Пациенты с поражением легких должны получать традиционную терапию хронической обструктивной болезни легких, вакцинацию и быстрое лечение респираторных заболеваний. Для лиц с обструктивным заболеванием легких вследствие дефицита альфа-1-антитрипсина рекомендуется усиленная специфическая терапия с внутривенным введением очищенного альфа-1-антитрипсина [8]. Усиленная специфическая терапия ведет к повышению уровня альфа-1-антитрипсина в легких, обеспечивает замедление снижения функции легких [67–69], уменьшения потери ткани легкого [70, 71], что может обусловить снижение смертности [8].

Дети и молодые люди с портальной гипертензией должны быть консультированы гепатологом для решения вопроса о необходимости и сроках проведения трансплантации печени. Когда заболевание печени прогрессирует, необходим мониторинг функции свертывания крови, уровня жирорастворимых витаминов и альбумина. Детям с заболеванием печени, обусловленным дефицитом альфа-1-антитрипсина, рекомендуются вакцинация против вирусного гепатита и проверка статуса вакцинно-индуцированного иммунитета [8].

**Заключение.** Таким образом, правильный диагноз важен для эффективного клинического наблюдения и генетического консультирования. Обнаружение заболеваний печени из-за дефицита альфа-1-антитрипсина у детей может помочь предотвратить развитие заболеваний легких в зрелом возрасте.

Ключевую роль в диагностике дефицита альфа-1-антитрипсина играют врачи первичного звена здравоохранения. Дефицит альфа-1-антитрипсина по-прежнему считают в первую очередь причиной поражения легких, а не печени. Для педиатров и семейных врачей, которые могут не знать о последствиях этого заболевания, необходима разработка клинических рекомендаций по диагностике внелегочных проявлений дефицита альфа-1-антитрипсина у детей.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Laurell C.B., Eriksson S. The electrophoretic  $\alpha$ 1-globulin pattern of serum in  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency. 1963. COPD 2013; 10 Suppl 1: 3–8. DOI: 10.3109/15412555.2013.771956
2. Sveger T. Liver disease in alpha1-antitrypsin deficiency detected by screening of 200,000 infants. N Engl J Med 1976; 294 (24): 1316–1321. DOI: 10.1056/NEJM197606102942404

3. Campos M.A., Wanner A., Zhang G., Sandhaus R.A. Trends in the diagnosis of symptomatic patients with alpha1-antitrypsin deficiency between 1968 and 2003. *Chest* 2005; 128 (3): 1179–1186. DOI: 10.1378/chest.128.3.1179
4. Duvoix A., Roussel B.D., Lomas D.A. Molecular pathogenesis of alpha-1-antitrypsin deficiency. *Rev Mal Respir* 2014; 31 (10): 992–1002. DOI: 10.1016/j.rmr.2014.03.015
5. Ильченко А.А. Болезни желчного пузыря и желчных путей. Руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицинское информационное агентство, 2011; 880. [Il'chenko A.A. Diseases of the gallbladder and biliary tract. A guide for doctors. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2011; 880. (in Russ.)]
6. Жигальцова-Кучинская О.А., Сивицкая Л.Н., Даниленко Н.Г., Жигальцов А.М., Нагорнов И.В., Метельский С.М. Дефицит альфа-1-антитрипсина: генетические основы, эпидемиология, значение в развитии бронхолегочной патологии. Вестник Витебского государственного медицинского университета 2015; 14 (6): 39–52. [Zhigaltsova-Kuchinskaya O.A., Sivitskaya L.N., Danilenko N.G., Zhigaltsov A.M., Nagornov I.V., Metelsky S.M. Alpha-1-antitrypsin deficiency: genetic basis, epidemiology, significance in the development of bronchopulmonary pathology. Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta 2015; 14 (6): 39–52. (in Russ.)]
7. Колесникова Е.В. Альфа-1-антитрипсиновая недостаточность: Современный взгляд на проблему. Сучасна гастроентерологія 2008; 2: 93–98. [Kolesnikova E.V. Alpha-1-antitrypsin deficiency: A modern view of the problem. Suchasna gastroenterologiya 2008; 2: 93–98. (in Russ.)]
8. 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
9. McLean C., Greene C.M., McElvaney N.G. Gene targeted therapeutics for liver disease in alpha-1 antitrypsin deficiency. *Biologics* 2009; 3: 63–75.
10. Teckman J.H., Jain A. Advances in alpha-1-antitrypsin deficiency liver disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2014; 16 (1): 367. DOI: 10.1007/s11894-013-0367-8
11. Stoller J.K., Aboussouan L.S. A review of  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185 (3): 246–259. DOI: 10.1164/rccm.201108-1428CI
12. Alpha 1-antitrypsin deficiency: memorandum from a WHO meeting. *Bull World Health Organ* 1997; 75 (5): 397–415.
13. Crowther D.C., Belorgey D., Miranda E., Kinghorn K.J., Sharp L.K., Lomas D.A. Practical genetics: alpha-1-antitrypsin deficiency and the serpinopathies. *Eur J Hum Genet* 2004; 12 (3): 167–172. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5201127
14. Davis I.D., Burke B., Freese D., Sharp H.L., Kim Y. The pathologic spectrum of the nephropathy associated with alpha 1-antitrypsin deficiency. *Hum Pathol* 1992; 23 (1): 57–62. DOI: 10.1016/0046-8177(92)90012-r
15. Fregonese L., Stolk J., Frants R.R., Veldhuisen B. Alpha-1 antitrypsin Null mutations and severity of emphysema. *Respir Med* 2008; 102 (6): 876–884. DOI: 10.1016/j.rmed.2008.01.009
16. Fairbanks K.D., Tavill A.S. Liver disease in alpha 1-antitrypsin deficiency: a review. *Am J Gastroenterol* 2008; 103 (8): 2136–2141. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.01955.x
17. Molloy K., Hersh C.P., Morris V.B., Carroll T.P., O'Connor C.A., Lasky-Su J.A. et al. Clarification of the risk of chronic obstructive pulmonary disease in  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency PiMZ heterozygotes. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189 (4): 419–427. DOI: 10.1164/rccm.201311-1984OC
18. Lomas D.A., Evans D.L., Finch J.T., Carrell R.W. The mechanism of Z alpha 1-antitrypsin accumulation in the liver. *Nature* 1992; 357 (6379): 605–607. DOI: 10.1038/357605a0
19. Lomas D.A. Twenty years of polymers: A personal perspective on alpha-1 antitrypsin deficiency. *COPD* 2013; 10 (Suppl 1): 17–25. DOI: 10.3109/15412555.2013.764401
20. Teckman J.H. Liver disease in alpha-1 antitrypsin deficiency: current understanding and future therapy. *COPD* 2013; 10 (Suppl 1): 35–43. DOI: 10.3109/15412555.2013.765839
21. Rakela J., Goldschmidt M., Ludwig J. Late manifestation of chronic liver disease in adults with alpha-1-antitrypsin deficiency. *Dig Dis Sci* 1987; 32 (12): 1358–1362. DOI: 10.1007/bf01296661
22. de Serres F., Blanco I. Role of alpha-1 antitrypsin in human health and disease. *J Intern Med* 2014; 276 (4): 311–335. DOI: 10.1111/joim.12239
23. Sharp H.L., Bridges R.A., Krivit W., Freier E.F. Cirrhosis associated with alpha-1-antitrypsin deficiency: a previously unrecognized inherited disorder. *J Lab Clin Med* 1969; 73 (6): 934–939.
24. Sharp H.L. History of the first description of childhood liver disease in AATD. *COPD* 2013; 10 (Suppl 1): 13–16. DOI: 10.3109/15412555.2013.766165
25. Francavilla R., Castellana S.P., Hadzic N., Chambers S.M., Portmann B., Tung J. et al. Prognosis of alpha-1-antitrypsin deficiency-related liver disease in the era of paediatric liver transplantation. *J Hepatol* 2000; 32 (6): 986–992. DOI: 10.1016/s0168-8278(00)80103-8
26. Kemmer N., Kaiser T., Zacharias V., Neff G.W. Alpha-1-antitrypsin deficiency: outcomes after liver transplantation. *Transplant Proc* 2008; 40 (5): 1492–1494. DOI: 10.1016/j.transproceed.2008.02.075
27. Sveger T., Eriksson S. The liver in adolescents with alpha 1-antitrypsin deficiency. *Hepatol* 1995; 22 (2): 514–517. DOI: 10.1002/hep.1840220221
28. Teckman J.H., Gilmore R., Perlmutter D.H. Role of ubiquitin in proteasomal degradation of mutant alpha(1)-antitrypsin Z in the endoplasmic reticulum. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000; 278 (1): G39–48. DOI: 10.1152/ajpgi.2000.278.1.G39
29. Lindblad D., Blomenkamp K., Teckman J. Alpha-1-antitrypsin mutant Z protein content in individual hepatocytes correlates with cell death in a mouse model. *Hepatol* 2007; 46 (4): 1228–1235. DOI: 10.1002/hep.21822
30. Teckman J.H., Rosenthal P., Abel R., Bass L.M., Michail S., Murray K.F. et al. Baseline analysis of a young alpha-1-antitrypsin deficiency liver disease cohort reveals frequent portal hypertension. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015; 61 (1): 94–101. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000753.00000000000000753
31. Teckman J.H., Perlmutter D.H. Retention of mutant alpha(1)-antitrypsin Z in endoplasmic reticulum is associated with an autophagic response. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000; 279 (5): 961–974. DOI: 10.1152/ajpgi.2000.279.5.G961
32. Sifers R.N. Medicine. Clearing conformational disease. *Science* 2010; 329 (5988): 154–5. DOI: 10.1126/science.1192681
33. Sifers R.N. Resurrecting the protein fold for disease intervention. *Chem Biol* 2013; 20 (3): 298–300. DOI: 10.1016/j.chembiol.2013.03.002
34. 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: 333–345. DOI: 10.1146/annurev-med-042409-151920
35. Teckman J.H., Perlmutter D.H. The endoplasmic reticulum degradation pathway for mutant secretory proteins alpha1-antitrypsin Z and S is distinct from that for an unassembled membrane protein. *J Biol Chem* 1996; 271 (22): 13215–13220. DOI: 10.1074/jbc.271.22.13215
36. Sifers R.N. Intracellular processing of alpha-1-antitrypsin. *Proc Am Thorac Soc* 2010; 7 (6): 376–380. DOI: 10.1513/pats.201001-011AW

37. *Hidvegi T., Ewing M., Hale P., Dippold C., Beckett C., Kemp C. et al.* An autophagy-enhancing drug promotes degradation of mutant alpha1-antitrypsin Z and reduces hepatic fibrosis. *Science* 2010; 329 (5988): 229–232. DOI: 10.1126/science.1190354
38. *Kaushal S., Annamali M., Blomenkamp K., Rudnick D., Halloran D., Brunt E.M. et al.* Rapamycin reduces intrahepatic alpha-1-antitrypsin mutant Z protein polymers and liver injury in a mouse model. *Exp Biol Med* (Maywood) 2010; 235 (6): 700–709. DOI: 10.1258/ebm.2010.009297
39. *Pastore N., Blomenkamp K., Annunziata F., Piccolo P., Mithbaokar P., Maria Sepe R. et al.* Gene transfer of master autophagy regulator TFEB results in clearance of toxic protein and correction of hepatic disease in alpha-1-anti-trypsin deficiency. *EMBO Mol Med* 2013; 5 (3): 397–412. DOI: 10.1002/emmm.201202046
40. *Marcus N.Y., Blomenkamp K., Ahmad M., Teckman J.H.* Oxidative stress contributes to liver damage in a murine model of alpha-1-antitrypsin deficiency. *Exp Biol Med* (Maywood) 2012; 237 (10): 1163–1172. DOI: 10.1258/ebm.2012.012106
41. *Teckman J.H., Mangalat N.* Alpha-1 antitrypsin and liver disease: mechanisms of injury and novel interventions. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 9 (2): 261–268. DOI: 10.1586/17474124.2014.943187.
42. *Kalsheker N.A.* alpha1-Antitrypsin deficiency: best clinical practice. *J Clin Pathol* 2009; 62 (10): 865–869. DOI: 10.1136/jcp.2008.063495
43. *Moyer V., Freese D.K., Whittington P.F., Olson A.D., Brewer F., Colletti R.B. et al.* Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39 (2): 115–128. DOI: 10.1097/00005176-200408000-00001
44. *Dawwas M.F., Davies S.E., Griffiths W.J., Lomas D.A., Alexander G.J.* Prevalence and risk factors for liver involvement in individuals with PiZZ-related lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187 (5): 502–508. DOI: 10.1164/rccm.201204-0739OC
45. *Clark V.C., Dhanasekaran R., Brantly M., Rouhani F., Schreck P., Nelson D.R.* Liver test results do not identify liver disease in adults with  $\alpha$ (1)-antitrypsin deficiency. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10 (11): 1278–1283. DOI: 10.1016/j.cgh.2012.07.007
46. *Rudnick D.A., Perlmutter D.H.* Alpha-1-antitrypsin deficiency: a new paradigm for hepatocellular carcinoma in genetic liver disease. *Hepatology* 2005; 42 (3): 514–521. DOI: 10.1002/hep.20815
47. *Ebell M.H., Stwek J., Weiss B.D., Woolf S.H., Susman J., Ewigman B. et al.* Strength of recommendation taxonomy (SORT): a patient-centered approach to grading evidence in the medical literature. *Am Fam Physician* 2004; 69 (3): 548–556.
48. *De Tommaso A.M., Rossi C.L., Escanhoela C.A., Serra H.G., Bertuzzo C.S., Hessel G.* Diagnosis of alpha-1-antitrypsin deficiency by DNA analysis of children with liver disease. *Arq Gastroenterol* 2001; 38 (1): 63–68.
49. *Filippini F., Soubrane O., Labrousse F., Devictor D., Bernard O., Valayer J. et al.* Liver transplantation for end-stage liver disease associated with alpha-1-antitrypsin deficiency in children: pretransplant natural history, timing and results of transplantation. *J Hepatol* 1994; 20 (1): 72–78. DOI: 10.1016/s0168-8278(05)80469-6
50. *Stoller J.K., Brantly M.* The challenge of detecting alpha-1 antitrypsin deficiency. *COPD* 2013; 10 (Suppl 1): 26–34. DOI: 10.3109/15412555.2013.763782
51. *Silverman E.K., Sandhaus R.A.* Clinical practice. Alpha-1-antitrypsin deficiency. *N Engl J Med* 2009; 360 (26): 2749–2757. DOI: 10.1056/NEJMcp0900449
52. *Sveger T., Thelin T., McNeil T.F.* Young adults with alpha 1-antitrypsin deficiency identified neonatally: their health, knowledge about and adaptation to the high-risk condition. *Acta Paediatr* 1997; 86 (1): 37–40. DOI: 10.1111/j.1651-2227.1997.tb08828.x
53. *Coors M.E., Moseley R., McGorray S.* Informed consent process in Alpha-1 testing of atrisk children: views of parents and adults tested as children. *COPD* 2011; 8 (1): 30–38. DOI: 10.3109/15412555.2010.541958
54. *Harada K., Ohba K., Ozaki S., Isse K., Hirayama T., Wada A. et al.* Peptide antibiotic human beta-defensin-1 and -2 contribute to antimicrobial defense of the intrahepatic biliary tree. *Hepatology* 2004; 40 (4): 925–932. DOI: 10.1002/hep.20379
55. *Sveger T., Thelin T., McNeil T.F.* Neonatal alpha1-antitrypsin screening: parents' views and reactions 20 years after the identification of the deficiency state. *Acta Paediatr* 1999; 88 (3): 315–318. DOI: 10.1080/08035259950170097
56. *Bakula A., Socha P., Pawlowska J., Teisseyre M., Jankowska I., Kalicinski P.* Good and bad prognosis of alpha-1-antitrypsin deficiency in children: when to list for liver transplantation. *Transplant Proc* 2007; 39 (10): 3186–3188. DOI: 10.1016/j.transproceed.2007.09.046
57. *Jain A.B., Patil V., Sheikh B., Apostolacos M., Ryan C., Kashyap R. et al.* Effect of liver transplant on pulmonary functions in adult patients with alpha 1 antitrypsin deficiency: 7 cases. *Exp Clin Transplant* 2010; 8 (1): 4–8.
58. *Vennarecci G., Gunson B.K., Ismail T., Hübscher S.G., Kelly D.A., McMaster P. et al.* Transplantation for end stage liver disease related to alpha 1 antitrypsin. *Transplant* 1996; 61 (10): 1488–1495. DOI: 10.1097/00007890-199605270-00014
59. *Fromer L.* Improving diagnosis and management of alpha-1 antitrypsin deficiency in primary care: translating knowledge into action. *COPD* 2010; 7 (3): 192–198. DOI: 10.3109/15412555.2010.482577
60. *Taliercio R.M., Chatburn R.L., Stoller J.K.* Knowledge of alpha-1 antitrypsin deficiency among internal medicine house officers and respiratory therapists: results of a survey. *Respir Care* 2010; 55 (3): 322–327.
61. *Srivastava A.* Progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Clin Exp Hepatol* 2014; 4 (1): 25–36. DOI: 10.1016/j.jceh.2013.10.005
62. *Campos M., Shmuels D., Walsh J.* Detection of alpha-1 antitrypsin deficiency in the US. *Am J Med* 2012; 125 (7): 623–624. DOI: 10.1016/j.amjmed.2011.12.014
63. *Aboussouan L.S., Stoller J.K.* Detection of alpha-1 antitrypsin deficiency: a review. *Respir Med* 2009; 103 (3): 335–341. DOI: 10.1016/j.rmed.2008.10.006
64. *Bals R., Koczulla R., Kotke V., Andress J., Blackert K., Vogelmeier C.* Identification of individuals with alpha-1-antitrypsin deficiency by a targeted screening program. *Respir Med* 2007; 101 (8): 1708–1714. DOI: 10.1016/j.rmed.2007.02.024
65. *Hogarth D.K., Rachelefsky G.* Screening and familial testing of patients for alpha 1-antitrypsin deficiency. *Chest* 2008; 133 (4): 981–988. DOI: 10.1378/chest.07-1001
66. *Thelin T., Sveger T., McNeil T.F.* Primary prevention in a high risk group: smoking habits in adolescents with homozygous alpha 1 antitrypsin deficiency (ATD). *Acta Paediatr* 1996; 85 (10): 1207–1212. DOI: 10.1111/j.1651-2227.1996.tb18230.x
67. *Seersholm N., Wencker M., Banik N., Viskum K., Dirksen A., Kok-Jensen A. et al.* Does alpha1-antitrypsin augmentation therapy slow the annual decline in FEV1 in patients with severe hereditary alpha-1-antitrypsin deficiency? Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen (WATL) alpha1-AT study group. *Eur Respir J* 1997; 10 (10): 2260–2263. DOI: 10.1183/09031936.97.10102260
68. *Survival and FEV1 decline in individuals with severe deficiency of alpha-1-antitrypsin. The Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group.* *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158 (1): 49–59. DOI: 10.1164/ajrcm.158.1.9712017

69. Wencker M., Banik N., Buhl R., Seidel R., Konietzko N. Long-term treatment of alpha1-antitrypsin deficiency-related pulmonary emphysema with human alpha1-antitrypsin. Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen (WATL)-alpha1-AT-study group. Eur Respir J 1998; 11 (2): 428–433. DOI: 10.1183/09031936.98.11020428
70. Dimmick J.E. Intrahepatic bile duct paucity and cytomegalovirus infection. Pediatr Pathol 1993; 13 (6): 847–852.
71. Dirksen A., Piitulainen E., Parr D.G., Deng C., Wencker M., Shaker SB. et al. Exploring the role of CT densitometry: a randomised study of augmentation therapy in alpha1-antitrypsin deficiency. Eur Respir J 2009; 33 (6): 1345–1353. DOI: 10.1183/09031936.00159408

Поступила: 03.10.19

Received on: 2019.10.03

*Источник финансирования:*

*Исследование проведено в рамках финансирования Государственного задания «Анализ клинико-генетического полиморфизма инвалидизирующих моногенных заболеваний у детей для прогнозирования их течения и определения молекулярных мишеней для оптимизации лечения» АААА-А18-118051790107-2*

*Конфликт интересов:*

*Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.*

*Source of financing:*

*The study was carried out within the framework of state Funding «Analysis of clinical and genetic polymorphism of disabled monogenic diseases in children to predict their course and identify molecular targets for optimizing treatment» АААА-А18-118051790107-2*

*Conflict of interest:*

*The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest, which should be reported.*