

© Коллектив авторов, 2008

Н.В. Журкова¹, О.Б. Кондакова¹, Т.В. Строкова¹, Е.С. Дублина¹, О.И. Симонова¹,
Л.П. Кузьмина², А.С. Потапов¹, А.Ю. Асанов^{1,3}

НЕДОСТАТОЧНОСТЬ α_1 -АНТИТРИПСИНА У ДЕТЕЙ С ПАТОЛОГИЕЙ ПЕЧЕНИ

¹ Научный центр здоровья детей РАМН,

² НИИ Медицины труда РАМН, ³ ММА им. И.М. Сеченова, Москва

Таблица

Некоторые часто встречающиеся дефицитарные аллели гена Pi

Аллель	Мутация в гене
Pi Z	Glu 342 Lys
Pi S	Glu 265 Val
Pi Malton	Phe 51 del
Pi Pittsburg	Met 358 Arg
Pi I	Arg 39 Cys
Null (Riendenburg)	Pi del
Null (Procida)	17-kb del
Null (Hong Kong)	2 bp del

α_1 -антитрипсин (α_1 АТ) – гликопротеид, синтезирующийся главным образом в печени, а также в небольшом количестве в мононуклеарных фагоцитах, нейтрофилах, клетках кишечного эпителия, паренхиме почек. В организме он играет роль ингибитора протеолитических ферментов (серпиновых протеаз), высвобождающихся из нейтрофилов при воспалениях как неспецифической реакции организма. Отсюда и сокращенное название системы Pi (protease inhibitor), введенное Fogerhold в 1968 г. К Pi-системе ингибиторов протеиназ (Pi) относятся также протеазы системы свертывания крови и фибринолиза (плазмин, тромбин и др.) и протеазы иммунного ответа (нейтрофильная эластаза и катепсин G) [1, 2]. Нарушения ингибирования этих протеаз приводит к деструкции протеинов эластиновых волокон альвеолярной стенки, приводя к эмфиземе легких; агрегации плохо растворимого Pi Z-белка в гепатоцитах, приводя к клиническим проявлениям гепатита и цирроза печени. Некоторые редкие аллели могут способствовать развитию геморрагического синдрома или септических состояний [3, 4].

α_1 АТ, характеризующийся широким генетическим полиморфизмом, расположен на длинном плече хромосомы 14, локус q31–32 [1, 4]. К настоящему времени идентифицировано более 75 аллельных вариантов гена, продукты которых содержатся в крови в нормальной концентрации и, следовательно, обладают нормальной функцией. Наиболее частые нормальные аллели гена α_1 АТ представлены: Pi M1A, Pi M1V, Pi M2, Pi M3, Pi M4, Pi F, Pi B, Pi P (St. Albans), Pi X, Pi Christchurch и др. [4]. Номенклатура аллелей основана на электрофоретической подвижности продуктов аллельных вариантов гена.

Аллели, наличие которых обуславливает отсутствие или значительное снижение концентрации α_1 АТ в крови, относят к «дефицитарным». Многие из этих аллелей в гомозиготном или гетерозиготном состоянии приводят к развитию хронических неспецифических заболеваний легких (ХНЗЛ) или вызывают повреждение паренхимы печени. К дефицитарным аллелям также относят и «нулевые» аллели, не определяемые электрофоретическими методами, но наличие которых

приводит к отсутствию α_1 АТ в крови у гомозигот и резко снижению его содержания у гетерозигот [1, 3]. Наиболее частые дефицитарные аллели представлены в таблице [1, 5].

Фенотипические корреляции свидетельствуют о существовании 3 типов мутаций гена α_1 АТ: мутации, приводящие к дефициту Pi, нуль-мутации и мутации, изменяющие функцию генного продукта. Дефицитарные мутации Pi Z и Pi M (Malton) ассоциированы как с патологией легких (развитие эмфиземы), так и с поражением печени. Дефицитарные мутации Pi S, M (Mineral Springs), M (Nichian) и некоторые другие повышают риск развития патологии легких. Нуль-мутации в основном ассоциированы с эмфиземой. Примером мутации с изменением функции является Pi Pittsburg, обладающий антитромбиновыми свойствами. В ответ на травму у носителей данного варианта наблюдаются выраженные геморрагические нарушения при сохранении антиэластазных свойств [4, 6].

Наследование всех аллелей (нормальных и патологических) соответствует аутосомно-кодминантному типу (OMIM 107400).

В то же время недостаточность α_1 АТ наследуется как аутосомно-рецессивное состояние, для которого характерно снижение содержания α_1 АТ в сыворотке крови [6].

Основные клинические проявления недостаточности α_1 АТ могут быть обусловлены как гомозиготным, так и компаундным состоянием. Вместе с тем гетерозиготное носительство дефицитарных аллелей можно рассматривать как состояние предрасположенности к развитию патологии, что подтверждается значением аддитивных эффектов конкретных внешнесредовых факторов (факторов риска) в развитии патологии. Поражение печени проявляется, как правило, в раннем возрасте, а развитие эмфиземы и ХНЗЛ – в более старшем возрасте [4, 7].

Впервые клинические проявления заболевания описали Laurell С.В. и Eriksson Е.В. (1963) у пациентов, страдающих эмфиземой легких. Спустя 10 лет в 1972 г. скандинавскими педиатрами Aagenaes О., Matlary А. et al. были описаны дети с неонатальным холестазом, у которых была выявлена недостаточность α_1 АТ, обусловленная гомозиготным генотипом (ZZ-вариант) [8, 9].

Частота встречаемости недостаточности α_1 АТ в различных популяциях колеблется от 1:1600 до 1:10 000 [4]. Частота Pi ZZ гомозигот в Европе составляет 1:6700 [4, 5]. Наиболее часто заболевание встречается среди жителей Скандинавских стран, стран Южной Европы, Саудовской Аравии, европеоидного населения США (преимущественно S- и Z-аллели) [8]. Полагают, что каждый десятый житель Европы является гетерозиготным носителем по Pi Z или Pi S-аллелю [20]. В популяциях Японии, Китая и у афроамериканцев данные аллели исключительно редки [9, 10].

В случайной выборке русских из различных областей Европейской части России частота Z-аллеля колебалась от 0,3 до 1%, частота S-аллеля – от 0,2 до 1,5% (В.А. Спицин и соавт., 2000). Таким образом, можно предположить, что совместная популяционная частота наиболее частых дефицитарных аллелей Pi-системы взрослого населения Европейской части России может достигать 2,5%.

Поражение печени наиболее часто встречается у детей с генотипом Pi ZZ, хотя в литературе имеются данные, что около 10% среди детей с Pi SZ-генотипом и около 6% среди детей с Pi SS имеют клиническую картину поражения печени [5]. Поражения легких, возникающие при недостаточности α_1 АТ, обусловленные в том числе и данным генотипом, возникают в старшем возрасте [7] и в данной статье рассмотрены не будут.

Основной причиной поражения печени у детей с недостаточностью α_1 АТ является образование внутрицитоплазматических включений вследствие образования и агрегации α_1 АТ (Pi Z-белок), нерастворимого в эндоплазматическом ретикулуме гепатоцитов. Pi Z-белок имеет дефект в углеводной части молекулы (отсутствие терминальной N-ацетилнейраминовой кислоты), что приводит к его накоплению в гепатоцитах, развитию фиброза печени (с воспалительной реакцией в области v. portae), внутрипеченочному холестазу (гигантоклеточная трансформация, пролиферация протоков, закупоренных желчью, вызывает клиническую картину биллиарной атрезии) [11]. Накопление дефектного белка, не проникающего через мембраны гепатоцитов, можно обнаружить в виде ШИК-положительных гранул. У детей с ма-

нифестацией заболевания в первые месяцы жизни иногда происходит быстрое формирование цирроза печени без признаков холестаза [11].

До конца не ясно, почему поражение печени встречается только у 18–20% детей с Pi ZZ-генотипом, у 10% которых заболевание проявляется неонатальным гепатитом [12]. Высказываются мнения, что факторами, способствующими развитию печеночной симптоматики, может быть затяжная гипербилирубинемия новорожденных, инфицирование вирусом гепатита В, аутоиммунные процессы, искусственное вскармливание (материнское молоко содержит большое количество α_1 АТ) [1, 12].

Клиническая картина недостаточности α_1 АТ, характеризующаяся поражением печени, многообразна. Выделяют тяжелую неонатальную форму и хроническую форму данного заболевания [6, 13].

Тяжелая неонатальная форма чаще всего манифестирует в первые сутки жизни (иногда в первые месяцы жизни) синдромом неонатального гепатита. У детей наблюдаются иктеричность кожных покровов и склер, появление ахоличного стула, гепато/гепатоспленомегалия, гипербилирубинемия [9]. Далее развиваются гипотрофия, задержка психомоторного развития. При обследовании выявляется картина внутриспеченочного холестаза, атрезии желчевыводящих путей. В части случаев заболевание прогрессирует и завершается циррозом печени. Развивается асцит, появляется геморрагический синдром (кровотечения из пупочной ранки, травмированной кожи, слизистых оболочек, кровоизлияния в мозг). Серьезную опасность для этих детей представляют развитие тяжелых инфекций, септических состояний. Считается, что повышение температуры тела также опасно для ребенка в связи с увеличением скорости синтеза патологического белка и быстрой полимеризации Z-продукта, что ухудшает клиническую картину [6, 12]. При биохимическом обследовании выявляется выраженная гипербилирубинемия, увеличение концентрации печеночных трансаминаз, признаки гипокоагуляции, снижение содержания α_1 АТ и значительное снижение концентрации α_1 АТ (5–20% от нормы). Единственным методом радикального лечения данной формы заболевания является трансплантация печени. При невозможности хирургического вмешательства у пациента развивается тяжелая печеночная недостаточность, приводящая к летальному исходу [1, 6, 7].

Хроническая форма заболевания протекает более мягко. Основным клиническим симптомом заболевания является гепатомегалия. Заболевание прогрессирует медленно, приводя к хронической печеночной недостаточности, и при неблагоприятных условиях (употребление алкоголя, токсические гепатиты, гепатиты В, С и др.) – к циррозу печени [10, 12]. В небольшой части случаев заболевание протекает как холангиокарцинома, гепатохолангиокарцинома, также возможно доброкачественное течение, при котором единственным симптомом заболевания остается увеличение печени [13]. В биохимическом анализе крови у детей выявляются гипербилирубинемия, незначительное увеличение уровня АЛТ, АСТ.

У детей-гетерозигот Pi MZ в 8% наблюдений до 5-месячного возраста выявляют увеличение печеноч-

ных трансаминаз и признаки дисфункции печени, которые практически исчезают к 2-летнему возрасту [5, 14].

Дифференциальный диагноз заболевания проводится с болезнью Криглера–Найяра, тирозинемией 1-го типа, классической галактоземией, недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и другими эритроцитарными энзимопатиями, вирусными гепатитами, цитомегаловирусной инфекцией.

Диагностика недостаточности α_1 АТ включает в себя:

- клинико-лабораторное обследование (общий анализ крови, биохимическое обследование, УЗИ, ЭГДС и др.);
- определение концентрации α_1 АТ в крови (5–20% от нормы) (нормальное содержание α_1 АТ в крови составляет 150–350 мг/дл или 20–53 мкмоль/л) [1, 4, 7];
- молекулярно-генетическое исследование: обнаружение Pi ZZ-генотипа (мутация Glu 342 Lys в гомозиготном состоянии).

В настоящее время в ряде стран (Франция, Швеция, США) проводится скрининг новорожденных на недостаточность α_1 АТ [3]. Считается, что раннее выявление данного нарушения и применение соответствующих мер способствуют улучшению качества жизни пациентов, предупреждают развитие тяжелых осложнений заболевания со стороны бронхолегочной системы [4, 10]. При выявлении недостаточности α_1 АТ (Pi ZZ) у детей в первые недели жизни рекомендуется грудное вскармливание, индивидуальный график профилактических прививок, динамическое наблюдение у педиатра, гепатолога. Для улучшения процессов метаболизма в печени необходимо применение поддерживающей терапии (гепатопротекторы, витамины, рациональная диета).

Приводим описание клинического случая недостаточности α_1 АТ с поражением печени у ребенка 4 лет.

Девочка в возрасте 4 лет поступила в отделение гастроэнтерологии с гепатологической группой НЦЗД РАМН с целью уточнения диагноза. Из анамнеза известно, что девочка от I беременности, протекавшей с угрозой прерывания на всем протяжении, на фоне приема финлепсина. Роды в срок, масса тела при рождении 2960 г. До 1 месяца находилась на смешанном вскармливании, на первом году жизни наблюдалась по поводу перинатального поражения ЦНС, пилороспазма. Вакцинирована против гепатита В. В возрасте 2 лет на фоне катаральных явлений, лихорадки, рвоты впервые выявлено увеличение печеночных трансаминаз. В стационаре по месту жительства был выставлен диагноз: хронический гепатит с аутоиммунным компонентом средней степени активности, по поводу чего ребенок получал преднизолон в дозе 25 мг в сутки без эффекта. В возрасте 3 лет ребенку в областной больнице поставлен диагноз: «хронический гепатит, токсический гепатит, дискинезия желчевыводящих путей». Ребенку исключена болезнь Вильсона. Проведена пункционная биопсия печени. В биоптате выявлена гиалиново-капельная дистрофия гепатоцитов, встречаются матово-стекловидные ядра, портальные тракты склерозированы с формированием порто-портальных септ, окраска на железо, медь – отрицательная. В возрасте 3,5 лет впервые выявлено снижение уровня α_1 АТ крови до 50% от нор-

мы, после чего ребенок был направлен в Научный центр здоровья детей РАМН.

При поступлении в стационар состояние средней тяжести, масса тела 20 кг, рост 112 см, кожа бледная, тени под глазами, экхимозы на голенях, субиктеричность склер. Сердечно-легочная деятельность удовлетворительная, печень + 1,5 см из-под реберной дуги по правой среднеключичной линии, селезенка не пальпируется.

При ультразвуковом обследовании органов брюшной полости выявлено увеличение желчного пузыря с уплотнением стенок, перегиб в верхней трети и воронке желчного пузыря; увеличение поджелудочной железы, паренхима гипоэхогенная и выявляется лимфоузел панкреатической группы, однородный, гипоэхогенный; селезенка не изменена; умеренное увеличение печени, паренхима гипоэхогенная, тяжесть печеночного рисунка, умеренное расширение внутрипеченочных протоков с утолщением стенок, печеночные вены не изменены.

При компьютерной томографии органов грудной клетки патологических изменений не выявлено. При исследовании функции внешнего дыхания отмечается небольшое нарушение проходимости на уровне периферических отделов.

Морфологическое исследование биоптатов печени обнаружило хронический перипортальный гепатит низкой степени гистологической активности, пролиферацию желчных протоков.

Биохимический анализ крови: гипербилирубинемия (30,9 мкмоль/л при норме до 20 мкмоль/л), увеличение содержания печеночных трансаминаз (АЛТ 83 ЕД при норме 5–40 ЕД, АСТ 67 ЕД при норме 5–42 ЕД), лактатдегидрогеназы (250 ЕД при норме 91–225 ЕД), умеренное увеличение содержания железа (28,2 мкмоль/л при норме 8–25 мкмоль/л), креатинфосфокиназы (204 ЕД при норме 25–140 ЕД), нормальное содержание церулоплазмينا (24,5 мг/л при норме 17–42 мг/л), резкое снижение уровня α_1 АТ крови до 31 мг/дл (норма 180–400 мг/дл).

Коагулограмма: небольшое увеличение тромбинового времени 26,8 с (норма 16–22 с), РФМК 45 мкг/мл (норма 30–45 мкг/мл).

Иммунологический статус: увеличение содержания IgM 191 мг% (норма 94–100), А 194 мг% (норма 77–90 мг%), G 1280 мг% (норма 823–869 мг%), циркулирующих иммунных комплексов 609 ед. (норма 109–352 ед.). Маркеры вирусных гепатитов в крови отрицательные. Изменений липидограммы и протеинограммы крови не выявлено.

Молекулярно-генетическое исследование образца ДНК, полученного стандартным методом, было направлено на поиск частых мутаций в гене α_1 АТ (Z и S). Методом ПЦР с последующим рестрикционным анализом амплифицированных фрагментов показано, что больной ребенок является гомозиготой по Z-аллелю (Pi ZZ – Glu 342 Lys).

Таким образом, с учетом данных клинической картины, результатов биохимического и молекулярно-генетического обследования ребенку поставлен диагноз: недостаточность α_1 АТ (Pi ZZ-вариант), дискинезия жел-

чевыводящих путей на фоне деформации желчного пузыря.

Ребенку назначена гепатопротекторная, желчегонная терапия, диетотерапия. Даны рекомендации, направленные на организацию здорового образа жизни, режима физических нагрузок.

Поскольку патология печени, обусловленная недостаточностью α_1 АТ может манифестировать в раннем детстве (клиническими проявлениями гепатита, холангита и др.), весьма актуальной представляется задача ранней диагностики данного заболевания для проведения своевременной и адекватной терапии с целью предупреждения развития тяжелого течения и осложнений патологического процесса [14, 15]. Важно подчеркнуть, что у взрос-

лых больных с различной печеночной патологией, в том числе вирусными гепатитами В и С, алкогольным циррозом, первичными опухолями печени и другими заболеваниями, значительно чаще, чем в популяции, обнаруживается гетерозиготность по дефицитарным аллелям Рi-системы. Таким образом, результаты исследования Рi-системы могут служить прогностическим фактором течения заболевания и рано определяемым фактором риска развития тяжелой патологии печени в старших возрастных группах.

Цель данной публикации – показать необходимость исследования α_1 АТ у детей с поражением печени, особенно в раннем возрасте, для своевременного выявления наследственной патологии печени, обусловленной дефицитом α_1 АТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пузырев В.П., Савюк В.Я. Молекулярные основы и клинические аспекты недостаточности α_1 -антитрипсина. Пульмонология. 2003; 105-117.
2. van Pel., van Os. M., Velders R. et al. Serpina1 is a potent inhibitor of IL-8-induced hematopoietic stem cell mobilization. Proc. Nat. Acad. Sci. 2006; 103: 1469-1474.
3. Primhak R.A., Tanner M.S. α_1 -antitrypsin deficiency. Arch. Dis. Child., 2001; 85: 2-5.
4. Cox D.W. α_1 -antitrypsin deficiency. In: Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S., Valle D. The Metabolic Basis of Inherited Disease. 8th ed. New York: McGraw-Hill (pub.) 2001.
5. Blanco I., Bustillo E.F., Rodriguez M.C. Distribution of α_1 -antitrypsin PI S and PI Z frequencies in countries outside Europe: a meta-analysis. Clin. Genet. 2001; 60: 431-441.
6. Краснополская К.Д. Наследственные болезни обмена веществ. М., 2005: 234-238.
7. Stoller J.K., Tomaszewski J., Crystal R.G. Mortality in individuals with severe deficiency of α_1 -antitrypsin: findings from the National Heart, Lung, and Blood Institute Registry. Chest. 2005; 127 (4): 1196-1204.
8. Dyaico M.J., Grant S.G.N., Felts K. et al. Neonatal hepatitis induced by α_1 -antitrypsin: a transgenic mouse model. Science. 1988; 242: 1409-1415.
9. Axelsson U., Laurell C.B. Hereditary variants of serum α_1 -antitrypsin. Am. J. Hum. Genet. 1965; 17: 466-472.
10. Campos M.A., Wanner A., Zhang G. Trends in the diagnosis of symptomatic patients with α_1 -antitrypsin deficiency between 1968 and 2003. Chest. 2005; 128(3): 1179-1186.
11. de Serres F.J., Blanco I., Fernandez-Bustillo E. Genetic epidemiology of α_1 antitrypsin deficiency in North America and Australia/New Zealand: Australia, Canada, New Zealand and the United States of America. Clin. Genet. 2003; 64: 382-397.
12. Lomas D.A., Evans D.L., Finch J.T., Carrell R.W. The mechanism of Z α_1 -antitrypsin accumulation in the liver. Nature. 1992; 357: 605-607.
13. Hodges J.R., Millward-Sadler G.H., Barbatis C., Wright R. Heterozygous MZ α_1 -antitrypsin deficiency in adults with chronic active hepatitis and cryptogenic cirrhosis. New Eng. J. Med. 1981; 304: 557-560.
14. Hagzic N., Francavilla R., Chambers S.M. et al. Outcome of PiSS and PiSZ α_1 -antitrypsin deficiency presenting with liver involment. Eur. J. Pediatr. 2005; 164: 250-252.
15. Carrell R.W., Lomas D.A. α_1 -antitrypsin deficiency – a model for conformational diseases. New Eng. J. Med. 2002; 346: 45-53.

© Коллектив авторов, 2007

Г.А. Самсыгина, Г.Д. Першина, Г.Н. Буслаева, Т.Л. Титова, Т.М. Парамонова

СИНДРОМ СОТОСА У НОВОРОЖДЕННОГО РЕБЕНКА

Кафедра детских болезней №1 ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, МДГКБ, Москва

Генетическая патология все чаще диагностируется в период новорожденности или в грудном возрасте детей. Синдром Сотоса или церебральный гигантизм впервые описан в 1964 г. (F.F. Sotos). Минимальными диагностическими признаками заболевания являются акромегалия, усиленный рост, умственная отсталость, нарушение координации.

При рождении масса и длина тела увеличены (в среднем 3,9 кг и 55,2 см); в первые годы жизни рост ус-

корен. Характерна макроцефалия, которая наблюдается в 100% случаев, выступающие лобные бугры (в 96% случаев), увеличенные кисти и стопы. Костный возраст опережает паспортный. Лицо грубое, с гипертелоризмом (в 91% случаев), антимонголоидным разрезом глаз, выступающей нижней челюстью (в 83% случаев).

С возрастом ребенка лицо удлинняется, усиливается прогения. Описаны гиперемия лица с одутловатостью