

СИНДРОМ АЛАЖИЛЛЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Л.Г. Горячева¹, И.В. Шилова¹, Н.В. Рогозина¹, М.О. Ревна²,
Т.В. Габруская², В.Е. Карев¹

¹ Научно-исследовательский институт детских инфекций ФМБА России,
Санкт-Петербург

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет,
Санкт-Петербург

Alagille syndrome in clinical practice

L.G. Goryacheva¹, I.V. Shilova¹, N.V. Rogozina¹, M.O. Revnova², T.V. Gabrusskaya², V.E. Karev¹

¹ Scientific Research Institute of Children's Infections of FMBA of Russia, Saint-Petersburg

² Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg

Синдром Алажилля (артериопеченочная дисплазия, синдром гипоплазии желчных протоков, синдром Уотсона – Миллера) – наследственное заболевание, встречающееся с частотой 1:70 000 живорожденных новорожденных. Заболевание имеет аутосомно-доминантный тип наследования. Генный дефект обусловлен частичной делецией короткого плеча хромосомы 20 (20p11-12), где находится ген *Jagged 1* (*JAG1*) [1].

Первое описание синдрома представлено Vermassen и Boddaert в 1962 г. В 1973 г. Ватсон и Миллер предложили термин «артериопеченочная дисплазия», наблюдая сочетание внутрипеченочного холестаза и стеноза легочной артерии. В 1975 г. Alagille et al. включили в симптомокомплекс аномалии сердечно-сосудистой, костно-мышечной систем, патологию почек, поджелудочной железы, неврологические нарушения, характерные черепно-лицевые признаки.

На современном этапе диагностика синдрома Алажилля опирается на данные биопсии печени (гипоплазия желчных ходов) и не менее 3 из 5 основных признаков – хронический холестаз, сердечно-сосудистая патология, аномалии позвоночника, дефекты глаз, особенности черепно-лицевого скелета.

Ведущие клинические проявления синдрома Алажилля обусловлены врожденной гипоплазией внутрипеченочных желчных протоков. В результате этого отток желчи затруднен, и происходит накопление ее компонентов в клетках печени, что приводит к их гибели. Повышенное содержание компонентов желчи в плазме крови способствует возникновению мучительного кожного зуда. Результатом недостаточного поступления желчи в кишечник является нарушение процессов пищеварения, в том числе всасывания жирораствори-

мых витаминов, что сопровождается полигиповитаминозом [2].

Чаще всего синдром холестаза проявляется в первые 3 месяца жизни. Он сопровождается появлением желтухи с зеленоватым оттенком, нарастанием размеров печени, непостоянной ахолией стула, темным цветом мочи, ранним появлением кожного зуда. Увеличение печени больше за счет левой доли, гладкая, безболезненная, с закругленным краем, консистенция ее нормальная или умеренно плотная. У некоторых пациентов на коже появляются ксантомы, что указывает на продолжительность и тяжесть застоя желчи, на степень поражения внутрипеченочных желчных ходов. В лабораторных исследованиях можно увидеть повышение уровней маркеров холестаза (холестерина, желчных кислот, β -липопротеидов, γ -глутамилтрансферазы, увеличение билирубина за счет прямой фракции, повышение в 3–5 раз щелочной фосфатазы) и умеренное увеличение ферментов цитолиза (АЛТ, АСТ). У многих больных к 6 месяцам жизни желтуха исчезает, снижается уровень билирубина, нормализуется цвет кала и мочи. В последующем наблюдается чередование повторных обострений с периодами ремиссии, но с сохранением лабораторных признаков холестаза. При гистологическом исследовании печени, помимо уменьшения числа имеющихся внутрипеченочных желчных протоков, обнаруживается уменьшение количества портальных пространств за счет перипортального фиброза. В 15% случаев заболевание осложняется циррозом печени.

Поражение правых отделов сердца встречается в 85–97% случаев, наиболее частым пороком развития сердечно-сосудистой системы является периферический стеноз или гипоплазия легочной артерии [3].

У больных с синдромом Алажиля наблюдаются изменения опорно-двигательного аппарата: лицевые дисморфии (широкий, выступающий лоб, глубоко посаженные глаза, гипертелоризм глаз, длинный прямой нос, выступающий подбородок, оттопыренные ушные раковины), аномалия позвоночника (расщепление тел позвонков, спинномозговая грыжа, уменьшение расстояния между позвонками $L_1 - L_5$), короткие дистальные фаланги кисти, укорочение локтевой кости, аномалии ребер. Характерны остеопороз и задержка костного возраста. Отставание в физическом развитии сочетается в половине случаев с отставанием в психическом и половом развитии.

Одно из проявлений синдрома — поражение органа зрения, который может быть представлен наличием заднего эмбриотоксона, хориоретинальной атрофией, пигментной ретинопатией, сходящимся или расходящимся косоглазием, эктопией зрачка, аномалией диска зрительного нерва, нарушением рефракции и др. [2].

Также у многих больных выявляются изменения со стороны почек — гипоплазия, поликистоз, дистопия почек, удвоение мочеточника, мочекаменная болезнь, тубулоинтерстициальный нефрит, гломерулонефрит.

Прогноз заболевания определяется степенью гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков, а также значимостью пороков других органов и, прежде всего, сердца.

Под нашим наблюдением находился ребенок, диагноз которому удалось поставить только в 6 лет (рис. 1).



Рис. 1. Ребенок И., 2006 г. р.

Девочка родилась от 1 беременности, протекавшей на фоне гипертонии, ОРВИ. Роды 1, срочные, закричала сразу, вес при рождении 2200 г, рост 47 см, АПГАР 7/9 баллов, ЗВУР по типу гипотрофии. Желтуха появилась с первых дней жизни. С рождения низкие прибавки в весе.

В 21 день жизни девочка госпитализирована в ДГБ № 1 г. Санкт-Петербурга с подозрением на остеомиелит. Через 12 ч после поступления состояние ребенка ухудшилось за счет появления симптомов интоксикации и геморрагического синдрома. Визуально отмечались клинические признаки холестаза — нарастание желтухи, появление ахоличного стула с прожилками крови, темный цвет мочи. Биохимический анализ крови показал наличие гипербилирубинемии, преимущественно за счет прямой фракции, умеренной гиперферментемии (табл. 1).

Таблица 1

Динамика биохимических показателей ребенка И.

Возраст	Билирубин, мкмоль/л	Прямой билирубин	Непрямой билирубин	АЛАТ, Ед/л	АсАТ, Ед/л
21 д.ж.	134	93	41	179	232
1 мес.	422	323	99	100	151
1 мес.	275	158	118	295	403
10 дн.					
2,5 мес.	166	101	65	305	238

При вирусологическом исследовании были выявлены маркеры цитомегаловирусной инфекции (повышение уровня IgG к ЦМВ в 4 раза, IgM ЦМВ — отрицательные, ДНК ЦМВ — положительная), в связи с чем был установлен диагноз внутриутробной инфекции цитомегаловирусной этиологии, холестатический гепатит. Вторичная коагулопатия вследствие нарушения белковосинтетической функции печени. Врожденный порок сердца (стеноз легочной артерии).

Ребенок получал терапию: гемотрансфузии № 3, переливание свежезамороженной плазмы, Пентаглобин, Цитотект, Зовиракс, антибактериальная терапия, Дицинон, Глиатилин, Гептрал, Викасол, Урсофальк.

В дальнейшем регулярно наблюдалась в НИИДИ, ДГБ № 1. С первого года сохранялись отставание в физическом развитии, признаки холестаза, гипербилирубинемия (рис. 2), повышение щелочной фосфатазы, умеренная гиперферментемия (рис. 3). Проводилось лечение урсофальком без положительной динамики. При проведении эластографии плотность печени 8,0 кПа (F2 по шкале METAVIR). По совокупности клинико-лабораторных данных с 3,5 месяцев рассматривался вопрос о трансплантации печени, но родители отказались. На протяжении

нии всех 5 лет заболевание девочки рассматривалось как внутриутробная инфекция цитомегаловирусной этиологии, для которой характерны явления холестаза, тяжелое течение с формированием фиброза. В 5 лет — на эластографии плотность печени 5,9 кПа (F0-1 по шкале METAVIR), однако цитомегаловирус выделялся только из слюны, в крови ДНК ЦМВ отрицательная.

Для определения тактики ведения пациентки

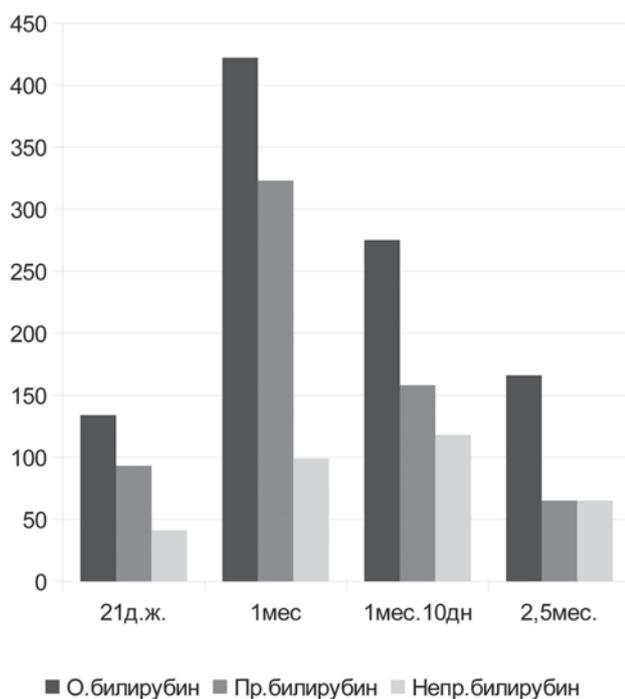


Рис. 2. Динамика уровней билирубина пациентки И., 2006 г. р.

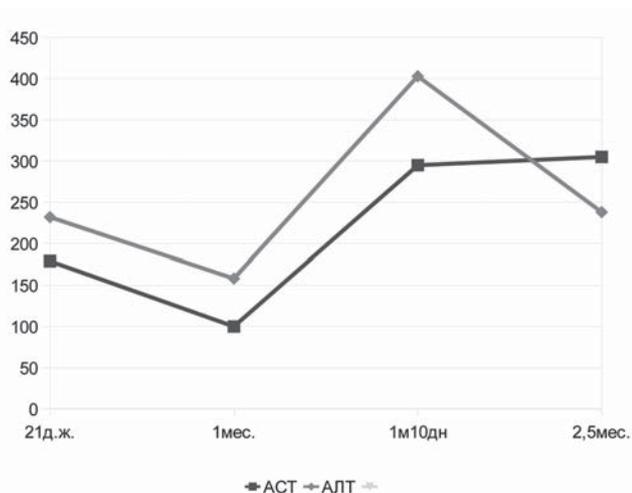


Рис. 3. Динамика уровней трансаминаз пациентки И., 2006 г. р.

было решено провести совместное комплексное обследование, для чего в возрасте 6 лет девочка была госпитализирована в клинику СПб ГПМУ.

При осмотре наблюдалась резкая задержка физического развития, вес 13 кг при росте 103 см (дефицит массы тела 20%), истончение подкожно-жирового слоя. Обращали внимание стигмы дисэмбриогенеза: глубоко посаженные глаза, большой лоб, признаки хондродисплазии. Кожные покровы сухие, иктеричные, со следами расчесов. Склеры иктеричные. Признаки стеноза легочной артерии (систолический органический шум, проводится за границы сердца), ЧСС — 88 в минуту, НК-0. Живот мягкий, безболезненный, печень до 2 см ниже реберной дуги. Селезенка у края реберной дуги. В клиническом анализе крови — признаки гипохромной анемии. Результаты биохимических анализов представлены в таблице 2. Маркеры гепатитов А, В, С, аутоиммунных заболеваний не выявлены.

Таблица 2

Данные биохимического обследования пациентки И., 6 лет

Показатели	30.03.12	20.04.12	02.05.12	12.10.12	27.07.13
Билирубин общий, мкмоль/л	71,0	56,2	47,7	52,2	45,8
АлАТ, Ед/л	149	125	198	142	172
АсАТ, Ед/л	110	113	236	129	133
Щелочная фосфатаза, Ед/л	1731	1368	1419	1352	1270
γ-ГТ, Ед/л	142	162	186	288	144
Холестерин, мМ/л	8,95	7,3		8,56	7,9

УЗИ печени — контуры четкие. Диффузные изменения структуры, сосудистый рисунок обеднен по периферии. Толщина левой доли 40 мм, косой вертикальный размер правой доли 86 мм (+ 1,5 см), порталная вена 5,4 мм, селезеночная вена 3,5 мм, печеночные вены 4 мм. Желчный пузырь 40×13 мм, контуры четкие, вытянутой формы, изгиб ближе к шейке, содержимое однородно, стенка 2,5 мм уплотнена, яркая, небольшое количество осадка желчи по задней стенке. Холедох 1 мм. Поджелудочная железа — 12×9×12 мм — без патологии. Вирсунгов проток 1 мм, селезенка 156×30 мм, контуры четкие, структура однородна, экзогенность не изменена. УЗИ-признаки диффузных изменений структуры печени, более выраженные по периферии. Дискинезия желчевыводящих путей, холестаза.

Эластография печени — 8,0 кПа. F2—3 по шкале Метамир.

Данные пункционной биопсии: морфологическая картина выраженной дуктопии (рис. 4) и умеренно выраженного капиллярного и внутриклеточного холестаза (рис. 5) с повреждени-

ем части гепатоцитов и текущим реактивным неспецифическим гепатитом (с минимальной гистологической активностью) без явлений значимого фиброза.

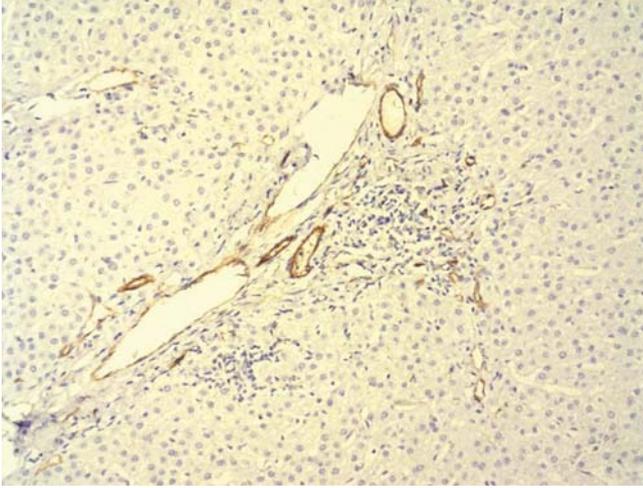


Рис. 4. Экспрессия CD 31 — коричневое окрашивание (эндотелий сосудов). На рисунке видно, что в портальном тракте нет желчного протока — одни лишь сосуды. Иммуногистохимический метод. Ув. $\times 200$

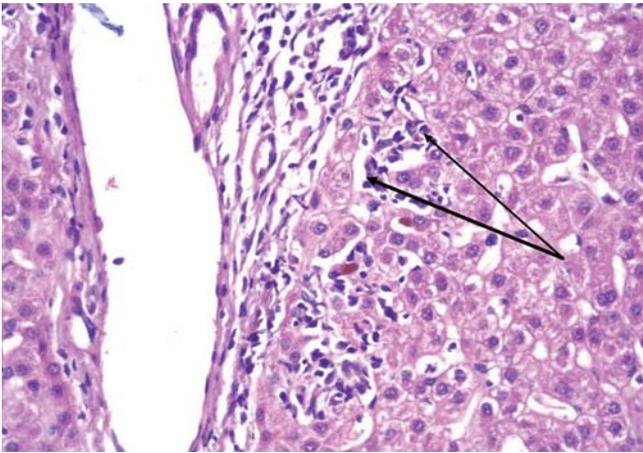


Рис. 5. На рисунке видны капиллярные холестазы (указаны стрелками) в перипортальном отделе печеночной дольки. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 400$

Таким образом, на основании данных биопсии печени (гипоплазия желчных ходов), наличия хронического холестаза, признаков сердечно-сосудистой патологии (ВПС: стеноз легочной

артерии, НК0), особенностей черепно-лицевого скелета (широкий лоб, глубоко посаженные глаза), отставание в физическом развитии ребенку установлен диагноз синдрома Алажилля. Девочка получает симптоматическую терапию, урсофальк, ферменты, витамины и нутритивную поддержку.

Заключение

Особенностью этого случая в постановке диагноза только на шестом году жизни является то, что девочка до этого возраста наблюдалась как больная с холестатическим гепатитом, развившимся на фоне внутриутробной цитомегаловирусной инфекции. Для пренатального инфицирования при ЦМВ-инфекции характерны проявления с первых дней жизни ребенка, такие как желтуха, гепатоспленомегалия, геморрагический синдром. Дети, рождающиеся с цитомегаловирусным гепатитом, имеют низкие баллы по шкале Апгар, недостаточное развитие мышц, повышенный или пониженный их тонус. Могут быть кратковременные мышечные подергивания или судороги, ребенок не берет грудь, снижены все врожденные рефлексy. В крови определяется повышение печеночно-клеточных ферментов, уровня билирубина. Все эти симптомы были отмечены у пациентки, к тому же известно, что ЦМВ-инфекция встречается у 40–80% населения, тогда как синдром Алажилля можно встретить с частотой 1:70000 новорожденных. У девочки на первом месяце жизни было выявлено повышение титра антител класса IgG к ЦМВ в 4 раза, в крови определялась ДНК ЦМВ, что и стало поводом для диагностической неточности и недообследования на наследственные заболевания.

Таким образом, для ранней постановки диагноза при подозрении на синдром Алажилля детям необходимо проводить пункционную биопсию. При подтверждении заболевания и тяжелом течении в настоящее время производится трансплантация печени, которая широко применяется как в нашей стране, так и в мире, дает хорошие результаты и позволяет улучшить качество жизни больных

Литература

1. Шерлок, Ш. Заболевания печени и желчевыводящих путей: практическое руководство / Ш. Шерлок, Дж. Дули ; пер. с англ. под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. — М., 1999. — 864 с.
2. Алажилль, А. Заболевания печени и желчных путей у детей / А. Алажилль, М. Одевьер. — М., 1982. — 342 с.
3. Болезни печени / под. ред. С.Д. Подымовой. — М., 1993. — 768 с.

Авторский коллектив:

Горячева Лариса Георгиевна – ведущий научный сотрудник, руководитель отдела вирусных гепатитов и заболеваний печени Научно-исследовательского института детских инфекций ФМБА России, д.м.н.; тел. 8(812)234-34-16, e-mail: goriacheva@list.ru;

Шилова Ирина Васильевна – научный сотрудник отдела вирусных гепатитов и заболеваний печени Научно-исследовательского института детских инфекций ФМБА России, к.м.н.; тел. 8(812)234-34-16, e-mail: babuin2004@list.ru;

Рогозина Наталья Васильевна – старший научный сотрудник отдела вирусных гепатитов и заболеваний печени Научно-исследовательского института детских инфекций ФМБА России, к.м.н.; тел. 8(812)234-34-16, e-mail: lelekin96@mail.ru;

Ревнова Мария Олеговна – профессор кафедры поликлинической педиатрии им. А.Ф. Тура Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н.; тел. 8(812) 542-55-33, e-mail: revnoff@mail.ru;

Габруская Татьяна Владимировна – врач-педиатр 4-го педиатрического отделения Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; тел. 8(812)542-55-33;

Карев Вадим Евгеньевич – старший научный сотрудник, заведующий лабораторией тканевых и патоморфологических методов исследования Научно-исследовательского института детских инфекций ФМБА России к.м.н.; тел. 8(812) 234-96-23, e-mail: vadimkarev@yandex.ru