

# В помощь практическому врачу

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013  
УДК 616.36-004.7-02:616.362/367-007.2-053.1

## ВРОЖДЕННАЯ ГИПОПЛАЗИЯ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ (СИНДРОМ АЛАЖИЛЛА—УОТСОНА) — РЕДКАЯ ПРИЧИНА БИЛИАРНОГО ЦИРРОЗА У ВЗРОСЛЫХ

Э. З. Бурневич, И. А. Лопатина, Е. А. Арион, А. В. Одинцов

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова

*Приведено клиническое наблюдение редкого наследственного заболевания — синдрома Алажилла—Уотсона. Наиболее часто при указанной патологии поражаются печень и сердечно-сосудистая система, что приводит к формированию билиарного цирроза (как в описанном наблюдении) и развитию сердечно-сосудистых катастроф у молодых больных. Также описаны патогенез и варианты органических поражений при синдроме Алажилла—Уотсона.*

*Ключевые слова:* синдром Алажилла—Уотсона, врожденная гипоплазия желчных протоков, цирроз печени

### CONGENITAL BILE DUCT HYPOPLASIA (ALAGILLE-WATSON SYNDROME) — A RARE CAUSE OF BILIARY CIRRHOSIS IN ADULTS

*E.Z. Burnevich, I.A. Lopatina, E.A. Arion, A.V. Odintsov*

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

*A case of a rare hereditary disease, Alagille-Watson syndrome, is reported. It most frequently affects liver and cardiovascular system which leads to biliary cirrhosis and cardiovascular catastrophe in young patients. Pathogenesis and clinical variants of the disease are described.*

*Key words:* Alagille-Watson syndrome, congenital bile duct hypoplasia, biliary cirrhosis

Среди заболеваний печени, протекающих с синдромом внутрипеченочного холестаза, различают гепатоцеллюлярный и канальцевый холестаз. Среди причин развития внутрипеченочного канальцевого холестаза хорошо известны первичный билиарный цирроз и первичный склерозирующий холангит. К редким вариантам внутрипеченочного канальцевого холестаза относится врожденная гипоплазия желчных протоков, известная как синдром Алажилла—Уотсона.

Приводим наблюдение.

Больная 23 лет, в 2-месячном возрасте возникла желтушность кожных покровов, которая быстро прогрессировала; при лабораторном исследовании диагностирован выраженный синдром холестаза. В возрасте 1 года выполнена биопсия печени, по данным которой выявлена атрезия желчных протоков. В течение 2 мес больная получала преднизолон (без эффекта). Препарат был заменен на холестирамин, который пациентка принимала около 20 лет курсами (до 2008 г.). С 10-летнего возраста отмечалась стабилизация состояния, общего самочувствия.

С ранних лет жизни у больной выслушивался систолический шум над аортой и в точке Боткина; в возрасте 14 лет выполнена аортография, выявившая стеноз брюшного отдела аорты, чревного ствола и верхней брыжеечной артерии (рис. 1, см. вклейку).

В 2007 г. (возраст 19 лет) больная отметила появление тяжести в правой подреберной области, нарастание желтушности кожных покровов, появление кожного зуда и общей слабости. Сохранялся манифестный подъем уровней  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы ( $\gamma$ -ГТ) и щелочной фосфатазы (ЩФ) при двукратном увеличении уровня аспаратаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы, появилась гиперхолестеринемия.

В 2009 г. (21 год) больной назначены урсодезоксихолевая кислота по 750 мг/сут и курсами — S-аденозил-L-метионин.

В 2010 г. появились ксантелазмы. Выполнена повторная биопсия печени, выявившая морфологическую картину билиарного цирроза.

В течение 2010—2011 гг. — неоднократные госпитализации в связи с приступами боли в правом подреберье, нарастанием желтухи и кожного зуда.

Госпитализирована в клинику им. Е. М. Тареева в сентябре 2011 г. в состоянии средней тяжести с жалобами на кожный зуд, желтушность кожных покровов, общую слабость, ощущение тяжести в правом подреберье. При поступлении обращали на себя внимание выраженная желтушность кожных покровов, ксантелазмы, «печеночные ладони», следы от расчесов на коже, особенности строения лицевого скелета (широкий выступающий лоб, глубоко посаженные глаза, длинный прямой нос, выступающий подбородок, оттопыренные ушные раковины (рис. 2, см. вклейку). Определялся пансистолический шум в точке Боткина—Эрба, во втором межреберье справа, над брюшным отделом аорты. Размер печени по Курлову 12/2—10—9. Печень плотная, пальпируется селезенка.

Общий анализ крови: Hb 114,9 г/л, эр.  $3,79 \cdot 10^{12}/л$ , Ht 33,6%, л.  $6,87 \cdot 10^9/л$ ; тр.  $197 \cdot 10^9/л$ ; СОЭ 12 мм/ч. Общий анализ мочи без изменений. Биохимический анализ крови: общий белок 74,9 г/л, альбумин 43,7 г/л, креатинин 0,53 мг/дл, глюкоза 4,6 ммоль/л, общий билирубин 72 мкмоль/л, прямой билирубин 44,5 мкмоль/л, аспаратаминотрансфераза 280 Ед/л, аланинаминотрансфераза 260 Ед/л,  $\gamma$ -ГТ 384 Ед/л, ЩФ 2400 Ед/л, общий холестерин 8,7 ммоль/л. Маркеры вирусов гепатита (HBsAg, anti-HCV) не выявлены. Антинуклеарные

антитела, антитела к гладкой мускулатуре, печеночно-почечные микросомальные антитела I типа не обнаружены, антимиохондриальные антитела (типа M2) — 5,49 Ед/л (норма до 10 Ед/л);  $\alpha$ -фетопротеин — 0 нг/мл, сывороточный альбумин 19-9 — 9,97 Ед/мл (норма до 37 Ед/мл), тиреотропный гормон — 1,87 МЕ/л. Протромбиновый индекс 99%.

По данным ультразвукового исследования, гепатомегалия, спленомегалия (139 × 58 мм), воротная вена 8,5 мм, селезеночная вена 6 мм. По данным эзофагогастродуоденоскопии, варикозно расширенных вен пищевода нет. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) с холангиографией (МРТ-холангиография) внутрипеченочные желчные протоки, общий желчный проток и пузырный проток не визуализируются (рис. 3, см. вклейку).

Принимая во внимание молодой возраст больной, сформированный билиарный цирроз, отсутствие антимиохондриальных антител и признаков первичного склерозирующего холангита (по данным МРТ-холангиографии), а также учитывая особенности строения лицевого скелета и наличие врожденного стеноза аорты, чревного ствола и верхней мезентериальной артерии, высказано предположение о синдроме Алажилла—Уотсона, в связи с чем предпринято дообследование больной, направленное на поиск других возможных клинических признаков указанного синдрома. Больная консультирована окулистом — выявлены кольцо Швальбе (рис. 4, см. вклейку), элементы гребенчатой связки, периферическая дистрофия радужки. По данным рентгенографии, аномалий развития позвоночника нет, по данным МРТ головного мозга, аномалий развития внутричерепных сосудов (аневризм) не зарегистрировано.

Больная консультирована на кафедре медицинской генетики Первого МГМУ им И. М. Сеченова. Верифицирован синдром Алажилла—Уотсона с поражением печени (билиарный цирроз), аорты, подвздошной артерии, чревного ствола (стенозы), глаз (кольцо Швальбе, гребенчатая связка, периферическая дистрофия радужки), лицевого скелета.

Прогноз для больной определяется в первую очередь поражением печени. С учетом стадии поражения печени (билиарный цирроз печени, класс В по Чайлд-Пью, с синдромом цитолиза, холестаза и признаками портальной гипертензии) следующим этапом оказания медицинской помощи признано выполнение ортотопической трансплантации печени, в связи с чем больная направлена в НИИ трансплантологии и искусственных органов им. В.И.Шумакова и поставлена в лист ожидания на трансплантацию печени с рекомендацией продолжения базисной терапии урсодезоксихолевой кислотой.

**Определение.** Синдром Алажилла—Уотсона или артериопеченочная дисплазия — аутомно-доминантное генетически детерминированное мультисистемное заболевание, при котором поражаются печень, сердце, скелет, глазные яблоки, почки, центральная нервная система, а также отмечаются типичные изменения лицевого скелета. Указанная совокупность признаков была впервые описана в 1969 г. D. Alagille и соавт. и затем обобщена в публикации 1975 г. [2]. В 1973 г. G. Watson и V. Miller [3] независимо от D. Alagille и соавт. описали клиническую картину у больных с «артериопеченочной дисплазией». На протяжении 70—90-х годов прошлого века большое количество исследователей представили детальную клиническую картину и основные критерии этого заболевания [4—11]. Также описаны более редкие варианты органных поражений при синдроме Алажилла—Уотсона [12—18]. Показано, что частота синдрома Алажилла—Уотсона составляет 1 на 70 000 живых новорожденных [19].

**Патогенез.** В 1997 г. определена генетическая сущность синдрома Алажилла—Уотсона: в 97% случаев имеет место гаплонедостаточность гена JAG1 на участке 20-й хромосомы 20p11.2—20p12 (JAGGED1), обусловленная в большинстве случаев мутациями (известно около 400 мутаций) или делециями данного локуса (около 7%) [20, 21]. В небольшом (1%) количестве случаев определяется мутация гена NOTCH2, также реализующаяся в клиническую картину синдрома Алажилла—Уотсона [22]. Расшифровка генетической природы заболевания позволила в последующем подтверждать генетически клинический диагноз, проводить пренатальную диагностику, а также выявлять носительство мутантных аллелей в семьях пробандов [20, 21].

Продуктом гена JAGGED1 является протеин, располагающийся на поверхности клеток и выполняющий функцию лиганда Notch-трансмембранных рецепторов типов 1, 2, 3 и 4. Указанные типы Notch-трансмембранных рецепторов участвуют в процессе ангиогенеза и онтогенеза путем регуляции клеточной гибели. Таким образом, продукты гена JAGGED1 способны определять течение нормального и патологического морфогенеза [23]. Наиболее часто (90%) при синдроме Алажилла—Уотсона выявляются мутации гена JAGGED1, причем от 50 до 70% этих мутаций являются мутациями de novo. В то же время среди JAGGED1-положительных родственников пробандов с синдромом Алажилла—Уотсона только у 53% имелись признаки указанного синдрома, что свидетельствует об относительно невысокой пенетрантности.

**Клиническая картина.** «Классические» признаки синдрома Алажилла—Уотсона включают поражение печени в виде гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков, соответствующей морфологически синдрому исчезающих желчных протоков (дуктопии), в комбинации с сердечно-сосудистыми (периферический стеноз легочной артерии, атрезия легочной артерии, дефекты внутрисердечных перегородок, тетрада Фалло), скелетными (позвонки в виде бабочки, hemivertebrae, spina bifida occulta), глазными аномалиями (чаще всего задний эмбриотоксон) и характерными чертами лица [17, 18, 24]. Большая часть сердечных и печеночных проявлений представлена уже в неонатальном периоде. Эти проблемы совместно с внутричерепными кровоизлияниями считаются важнейшими критериями заболеваемости и смертности, ассоциированными с синдромом Алажилла—Уотсона. Большая часть сердечно-сосудистых и печеночных проявлений дебютирует уже в неонатальном периоде, определяя прогноз больных с синдромом Алажилла—Уотсона [18]. Другие клинические проявления также важны для диагностики, отражая высокую вариабельность фенотипа при синдроме Алажилла—Уотсона [1—3, 20—23].

Поражение печени проявляется клинико-лабораторным синдромом холестаза уже на первом году жизни [17, 18]. Наиболее типичны желтуха (конъюгированная гипербилирубинемия), кожный зуд, образование ксантелазм и ксантом, выраженное повышение уровней  $\gamma$ -ГТ, ЩФ, холестерина. По данным биопсии печени выявляется синдром исчезающих желчных протоков, что нередко является основанием для диагноза атрезии желчных протоков. Важно помнить, что у небольшой части больных с синдромом Алажилла—Уотсона нет признаков поражения печени.

Аномалии развития сердечно-сосудистой системы описываются у большого количества (85—95%) больных с синдромом Алажилла—Уотсона. Так, D. Alagille и соавт. [2] сообщали о выраженном систолическом шуме над аортой и ее крупных ветвями у 13 из 15 больных. У 70% больных обнаруживается непрогрессирующий

стеноз легочной артерии [18]. При синдроме Алажилла—Уотсона описаны тетрада Фалло (8—12%), дефект межжелудочковой и межпредсердной перегородок, открытый артериальный проток, коарктация аорты, аномальное отхождение левой коронарной артерии, аортальный стеноз и другие врожденные пороки [18].

Различные глазные аномалии, затрагивающие роговицу, радужную оболочку, сетчатку и диск зрительного нерва, были описаны при синдроме Алажилла—Уотсона. Задний эмбриотоксон — один из типичных диагностических критериев при синдроме Алажилла—Уотсона — выступающее кольцо Швальбе в точке, где роговичный эндотелий соединяется с трабекулярной сеткой. Задний эмбриотоксон, который не мешает зрению, наблюдается у 56–95% больных с синдромом Алажилла—Уотсона (в общей популяции у 8—15%) [7, 10, 17, 18]. Другие возможные поражения органа зрения включают в себя аномалию Аксенфельда, аномалию Ригера, друзы диска зрительного нерва (частота 95%), микрокорнеа, кератоконус, врожденную макулярную дистрофию, мелкую переднюю камеру, экзотропию, эктопию зрачка, кератопатию, катаракту, косоглазие, гипоплазию радужки, хориоидальные складки и аномалии зрительного диска [10].

Аномалии развития позвоночника также описывались в начальных сообщениях как один из главных диагностических критериев [2]. У 33—87% больных с синдромом Алажилла—Уотсона выявляется сагиттальное незаращение тел позвонков (позвонки в форме бабочки; рис. 5, см. вклейку) [2, 8, 18, 24]. Также при синдроме Алажилла—Уотсона описаны другие аномалии скелета: уменьшенное межпозвоночное расстояние, короткие фаланги, низкий рост и сращение соседних позвонков [8]. В дополнение следует указать на то, что при синдроме Алажилла—Уотсона обычно значительно выражен остеопороз, сопровождающийся патологическими переломами [26].

Характерные особенности лица у больных с синдромом Алажилла—Уотсона включают выступающий лоб, глубоко посаженные глаза, умеренный гипертелоризм, заостренный подбородок, седловидный или прямой нос с луковичеобразным или круглым кончиком, плоский внешний вид лица в профиль, выступающие ушные раковины [2, 26]. Комбинация этих особенностей внешне создает вид треугольного лица. Характерный внешний вид может быть представлен и в раннем детстве, но основные особенности легче распознаются у взрослых.

#### Сведения об авторах:

*Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова*

Лопатина Ирина Александровна — клин. ординатор каф. терапии и профболезней; e-mail: ira.lopatina@mail.ru

Бурневич Эдуард Збигневич — канд. мед. наук, доц. каф. терапии и профболезней.

*Клиника нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е. М. Тареева*

Арион Елена Александровна — канд. мед. наук, врач.

Одинцов Алексей Владимирович — зав. отд. гепатологии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Alagille D., Habib E. C., Thomassin N. L'atresie des voies biliaires extrahepatiques permeables chez l'enfant. Paris: Editions Medicales Flammarion; 1969. 301—318.
2. Alagille D., Odievre M., Gautier M., Dommergues J. P. Hepatic ductular hypoplasia associated with characteristic facies, vertebral malformations, retarded physical, mental, and sexual development, and cardiac murmur. J. Pediatr. 1975; 86: 63—71.
3. Watson G. H., Miller V. Arteriohepatic dysplasia: familial pulmonary arterial stenosis with neonatal liver disease. Arch. Dis. Child. 1973; 48: 459—466.

Внутричерепные кровоизлияния в связи с аневризматическим поражением внутричерепных артерий встречаются у 10—25% больных с синдромом Алажилла—Уотсона, причем в 30—50% случаев они оказываются фатальными [2].

Почечные аномалии встречаются у 40—50% больных с синдромом Алажилла—Уотсона [12, 13, 18, 24, 25]. Они включают единственную почку, эктопию почек, расщепленную почечную лоханку и удвоение мочеточников, гипоплазию почек, одно- или двусторонний поликистоз, почечный канальцевый ацидоз. Эти аномалии развития могут приводить к развитию хронической почечной недостаточности [12, 13]. Стеноз почечной артерии является причиной тяжелой системной артериальной гипертензии [10, 22].

Другие аномалии, ассоциированные с синдромом Алажилла—Уотсона, включают в себя трахеальный и бронхиальный стеноз, атрезию тощей кишки, стеноз и атрезию подвздошной кишки, незавершенный поворот кишечника и микроколон. Описаны также недоразвитие придаточных пазух носа, микроцефалия. Могут встречаться множественные сосудистые аномалии, стенозы. Гипотиреоз и инсулинозависимый сахарный диабет также описаны у ряда больных.

Задержка физического развития — характерная особенность больных с синдромом Алажилла—Уотсона, что связано с возникновением синдрома мальабсорбции и мальабсорбции в связи с дефицитом желчи в кишечнике в рамках холестатического поражения печени [16]. Также нередко причиной задержки физического развития является сопутствующий гипотиреоз [28].

В первых сообщениях описывалась задержка умственного развития [2], однако при последующих описаниях этот симптом встречался нечасто.

**Лечение.** Патогенетически обосновано пожизненное назначение урсодезоксихолевой кислоты в связи с холестатическим поражением печени при синдроме Алажилла—Уотсона. Поражение печени имеет прогрессирующий характер, в связи с чем в ортотопической трансплантации печени нуждаются 20—50% больных [29]. Длительность послеоперационной выживаемости превышает 90% [29]. Важным аспектом трансплантации печени у данной категории больных является критическая оценка возможности трансплантации от живого родственного донора, в частности от родителей, которые должны быть скринированы на наличие мутации гена JAGGED1 [30]. Остальные органые поражения при синдроме Алажилла—Уотсона требуют симптоматической терапии.

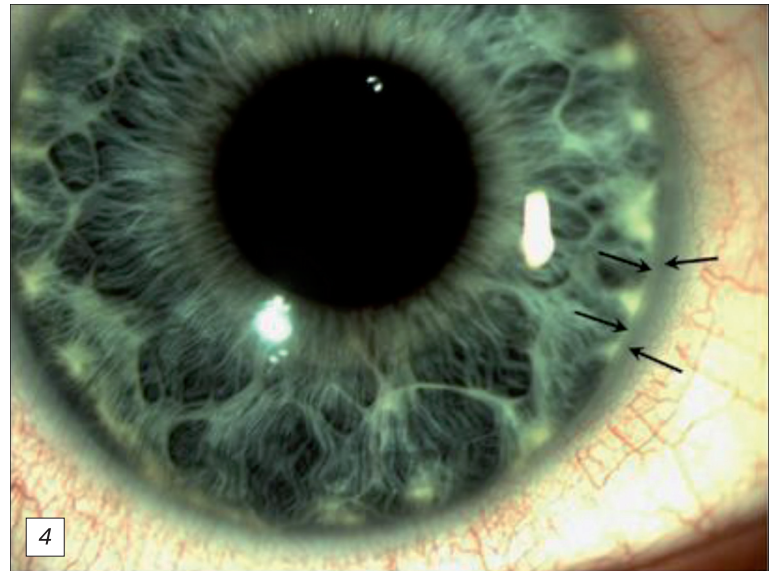
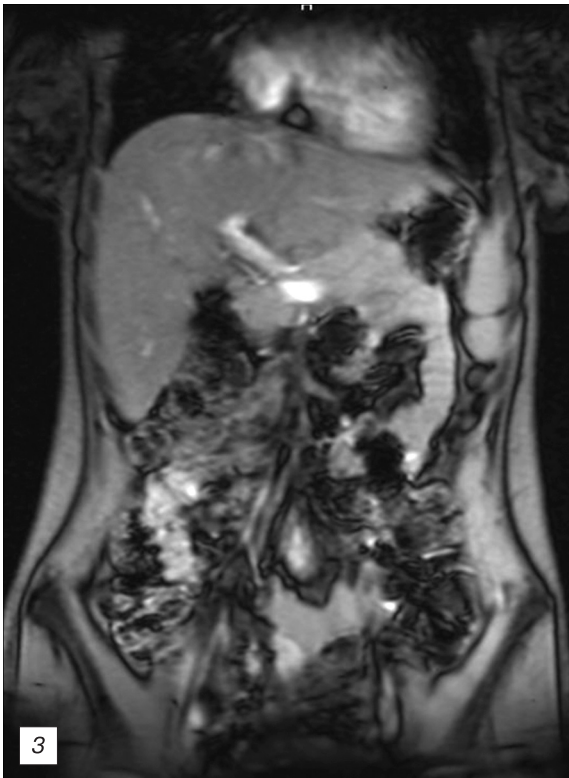
8. **Rosenfield N. S., Kelley M. J., Jensen P. S.** et al. Arteriohepatic dysplasia: radiologic features of a new syndrome. *Am. J. Roentgenol.* 1980; 135: 1217—1223.
9. **Mueller R. F., Pagon R. A., Pepin M. G.** et al. Arteriohepatic dysplasia: phenotypic features and family studies. *Clin. Genet.* 1984; 25: 323—331.
10. **Wells K.-K., Pulido J. S., Judisch G. F.** et al. Ophthalmic features of Alagille syndrome (arteriohepatic dysplasia). *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus* 1993; 30: 130—135.
11. **Silberbach M., Lashley D., Reller M. D.** et al. Arteriohepatic dysplasia and cardiovascular malformations. *Am. Heart J.* 1994; 127: 695—699.
12. **Tolia V., Dubois R. S., Watts F. B., Penin E.** Renal abnormalities in paucity of interlobular bile ducts. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1987; 6: 971—976.
13. **Berard E., Sarles J., Triolo V.** et al. Renovascular hypertension and vascular anomalies in Alagille syndrome. *Pediatr. Nephrol.* 1998; 12: 121—124.
14. **Rachmel A., Zeharia A., Neuman-Levin M.** et al. Alagille syndrome associated with Moyamoya disease. *Am. J. Med. Genet.* 1989; 33: 89—91.
15. **Woolfenden A. R., Albers G. W., Steinberg G. K.** et al. Moyamoya syndrome in children with Alagille syndrome: additional evidence of a vasculopathy. *Pediatrics* 1999; 103: 505—508.
16. **Chong S. K., Lindridge J., Moniz C., Mowat A. P.** Exocrine pancreatic insufficiency in syndromic paucity of interlobular bile ducts. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1989; 9: 445—449.
17. **Alagille D., Estrada A., Hadchouel M.** et al. Syndromic paucity of interlobular bile ducts (Alagille syndrome or arteriohepatic dysplasia): review of 80 cases. *J. Pediatr.* 1987; 110: 195—200.
18. **Emerick K. M., Rand E. B., Goldmuijt E.** et al. Features of Alagille syndrome in 92 patients: frequency and relation to prognosis. *Hepatology* 1999; 29: 822—829.
19. **Danks D. M., Campbell P. E., Jack I.** et al. Studies of the aetiology of neonatal hepatitis and biliary atresia. *Arch. Dis. Child.* 1977; 52: 360—367.
20. **Li L., Krantz I. D., Deng Y.** et al. Alagille syndrome is caused by mutations in human Jagged1, which encodes a ligand for Notch1. *Nature Genet.* 1997; 16: 243—251.
21. **Oda T., Elkahoul A. G., Pike B. L.** et al. Mutations in the human Jagged1 gene are responsible for Alagille syndrome. *Nature Genet.* 1997; 16: 235—242.
22. **McDaniell R., Warthen D. M., Sanchez-Lara P. A.** et al. NOTCH2 mutations cause Alagille syndrome, a heterogeneous disorder of the Notch signaling pathway. *Am. J. Hum. Genet.* 2006; 79: 169—173.
23. **Artavanis-Tsakonas S., Rand M. D., Lake R. J.** Notch signaling: cell fate control and signal integration in development. *Science* 1999; 284: 770—776.
24. **Alagille D., Estrada A., Hadchouel M.** et al. Syndromic paucity of interlobular bile ducts (Alagille syndrome or arteriohepatic dysplasia): review of 80 cases. *J. Pediatr.* 1987; 110: 195—200.
25. **LaBrecque D. R., Mitros F. A., Nathan R. J.** et al. Four generations of arteriohepatic dysplasia. *Hepatology* 1982; 2: 467—474.
26. **Shulman S. A., Hyams J. S., Gunta R.** et al. Arteriohepatic dysplasia (Alagille syndrome): extreme variability among affected family members. *Am. J. Med. Genet.* 1984; 19: 325—332.
27. **Quiros-Tejeira R. E., Ament M. E., Heyman M. B.** et al. Variable morbidity in Alagille syndrome: a review of 43 cases. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1999; 29: 431—437.
28. **Olsen I. E., Ittenbach R. F., Rovner A. J.** et al. Deficits in size-adjusted bone mass in children with Alagille syndrome. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2005; 40: 76—82.
29. **Cardona J., Houssin D., Gauthier F.** et al. Liver transplantation in children with Alagille syndrome — a study of twelve cases. *Transplantation* 1995; 60: 339—342.
30. **Gurkan A., Emre S., Fishbein T. M.** et al. Unsuspected bile duct paucity in donors for living-related liver transplantation: two case reports. *Transplantation* 1999; 67: 416—418.

Поступила 04.08.12





**К ст. Бурневич Э. З.  
и соавт.**



**Рис. 1. Ангиограмма больной В. Стеноз верхней брыжечной артерии по данным ангиографии.**

**Рис. 2. Особенности строения лицевого скелета больной В.**  
Объяснение в тексте.

**Рис. 3. МРТ-холангиограмма больной В. Отсутствие визуализации желчевыводящих путей.**

**Рис. 4. Задний эмбриотоксон у больной В.**  
Объяснение в тексте.

**Рис. 5. Рентгенограмма позвоночника больной В. Позвонки в форме бабочки.**