

## Синдром Алажилля у детей

Г.В. Волынец<sup>1</sup>, А.В. Никитин<sup>1</sup>, Т.А. Скворцова<sup>2</sup><sup>1</sup>ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева»

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

## Alagille syndrome in children

G.V. Volynets<sup>1</sup>, A.V. Nikitin<sup>1</sup>, T.A. Skvortsova<sup>2</sup><sup>1</sup>Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Синдром Алажилля — редко встречающееся генетически детерминированное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризующееся хроническим внутрипеченочным холестазом вследствие аномалии развития билиарного дерева в сочетании с другими врожденными пороками. Большие трудности представляет диагностика этого заболевания у детей раннего возраста, когда необходимо определить причину холестаза и тактику дальнейшего ведения ребенка.

Цель. Анализ особенностей клинических проявлений и лабораторных показателей у детей с синдромом Алажилля.

Характеристика детей и методы исследования. Проведен ретроспективный анализ клинико-диагностических проявлений синдрома Алажилля у 21 ребенка (10 мальчиков и 11 девочек) в возрасте от 1 мес до 14 лет 5 мес (средний возраст  $5 \pm 1$  год) — сплошное исследование. Изучались анамнез жизни и болезни пациентов с оценкой данных течения беременности у матерей, клинические проявления дебюта заболеваний, результаты клинико-диагностических исследований, в том числе в дебюте болезни и проведенные по месту жительства, а также при первой госпитализации в клинику. Всем детям осуществлялись ультразвуковое исследование органов брюшной полости, биохимическое исследование крови.

Результаты. Анализ клинико-диагностических критериев детей с синдромом Алажилля показал, что значимыми в диагностике являются угроза прерывания беременности у матерей, внутриутробная гипотрофия плода, затянувшаяся в неонатальном периоде желтуха, которая может сохраняться и в более старшем возрасте и сопровождаться гепато-/гепатоспленомегалией (чаще встречаются в возрасте старше 3 мес), гипо-/ахоличным стулом, который после 3 мес жизни наблюдается значительно реже, коагулопатией, более характерной для детей первых 3 мес жизни, а также изменениями биохимических показателей крови: характерно превышение верхней границы нормы для цитолитической активности в 2–5 раз, гипербилирубинемии (с преобладанием прямой фракции билирубина) — в 3–7 раз, уровня гамма-глутамилтранспептидазы — в 2–7 раз. Заключение. Синдром Алажилля необходимо диагностировать максимально рано для определения дальнейшей тактики лечения. Тщательный сбор анамнеза, анализ клинико-диагностических проявлений заболевания, особенности изменений биохимических анализов крови позволяют провести диагностику этого заболевания.

**Ключевые слова:** дети, хронический внутрипеченочный холестаз, синдром Алажилля.

**Для цитирования:** Волынец Г.В., Никитин А.В., Скворцова Т.А. Синдром Алажилля у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(2): 108–116. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-2-108-116

Alagill syndrome is a rare genetic disease with an autosomal dominant type of inheritance, which is characterized by chronic intrahepatic cholestasis due to an abnormality of the biliary tree in combination with multiple malformations. It presents certain difficulties in diagnosing little children, when it is necessary to accurately determine the cause of cholestasis and the tactics of further treatment. Objective. To analyze clinical manifestations and laboratory parameters in children with Alagill syndrome.

Characteristics of children and research methods. The authors carried out a retrospective continuous analysis of the clinical and diagnostic manifestations of Alagill syndrome in 21 children (10 boys and 11 girls) aged from 1 month to 14 years 5 months (average age  $5 \text{ years} \pm 1 \text{ year}$ ). They studied their history of life and illness, assessed the course of pregnancy, first clinical manifestations of the disease, the results of clinical and diagnostic tests at the beginning of the disease and the analyses conducted at the place of residence and during the first hospitalization. All children underwent ultrasound examination of the abdomen and biochemical blood test.

Results. When analyzing clinical and diagnostic criteria of children with Alagille syndrome we found the following diagnostically important criteria: the threat of termination of pregnancy in mothers, fetal hypotrophy, prolonged neonatal period of jaundice, which may further persist and be accompanied by hepato / hepatosplenomegaly (more common for children above 3 months old), hypo-/acholic stool, which occasionally occur in 3-month-old children, coagulopathy, more characteristic of children under 3 months old, as well as changes in biochemical blood parameters: the cytolytic activity — 2–5 times above the limits, hyperbilirubinemia (with a predominance of direct bilirubin fraction) — 3–7 times above the limits, gamma glutamyl — 2–7 times above the limits.

Conclusion. Alagill syndrome should be diagnosed as early as possible to determine further treatment tactics. A detailed history, analysis of clinical and diagnostic manifestations of the disease, especially changes in biochemical blood tests are important for the diagnostics of this disease.

**Key words:** children, chronic intrahepatic cholestasis, Alagille syndrome.

**For citation:** Volynets G.V., Nikitin A.V., Skvortsova T.A. Alagille syndrome in children. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2020; 65:(2): 108–116 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-2-108-116

**А**ртериопеченочная дисплазия, также известная как синдром Алажилия, была впервые описана в 1969 г. D. Alagille и представляет собой мультисистемное заболевание с поражением печени, сосудистой системы, сердца, глаз и скелета с дефектами позвоночника; имеются специфические особенности лица, а также легкой или средней степени тяжести интеллектуальные нарушения [1]. Основная особенность синдрома Алажилия — холестаз, обусловленный недоразвитием внутрипеченочных желчных протоков [2].

Этот синдром встречается с частотой от 1:30 000 до 1:50 000 новорожденных, представляет собой дисморфогенетическое заболевание, вызванное дефектом передачи сигналов Notch вследствие мутаций в Notch-лиганде Jagged 1 (*JAG1*) [3, 4] или реже, в рецепторе Notch (Notch 2) [5]. Связь между мутацией в гене *JAG1* и синдромом Алажилия была обнаружена в 1997 г. Было показано, что синдром Алажилия — аутосомно-доминантное заболевание [6]. Приблизительно у 90% пациентов обнаруживается мутация в гене *JAG1* (локализован на хромосоме 20p12) или имеется делеция всего гена [7].

Клинические проявления синдрома Алажилия разнообразны, могут значительно различаться даже в одной семье, нередко с течением времени наблюдается уменьшение тяжести заболевания [2]. Различия проявлений может зависеть от генов-модификаторов. Среди них — тромбоспондин-2 (THBS2), представляющий собой матриксный белок, способный ингибировать взаимодействие *JAG1*-Notch [8, 9].

Диагноз синдрома Алажилия в основном базируется на клинических данных. Среди пациентов не отмечена повышенная частота недоношенности, часто (в 85–97% случаев) наблюдаются аномалии сердца. Это можно объяснить мутациями гена *JAG1*, экспрессирующегося в коронарных артериях, вторичном поле сердца, клетках нервного гребня и игра-

ющего критическую роль в развитии эндокарда [10, 11].

Наиболее распространенным классическим симптомом синдрома Алажилия служит хронический холестаз, который встречается примерно у 95% пациентов, проявляясь либо в неонатальном периоде, либо в первые 3 мес жизни [7]. Известно, что у новорожденных холестаз возникает в результате нарушения образования желчи гепатоцитами или вследствие нарушения ее экскреции, вызванного дефектным развитием билиарного дерева. Это приводит к накоплению компонентов желчи в печени, крови и внепеченочных тканях [12].

Холестаз при синдроме Алажилия у новорожденных чаще всего манифестирует как конъюгированная гипербилирубинемия, следствием чего может быть темная моча, тогда как кал осветляется от недостатка билирубина, достигающего кишечника. Серый/белый цвет кала у ребенка после двухнедельного возраста служит важным признаком патологии печени, которую необходимо диагностировать и устранить [10]. При синдроме Алажилия обычно наблюдается выраженный холестаз, который может клинически проявляться сильным кожным зудом, а также ксантомами вследствие накопления липидов под кожей из-за нарушений оттока желчи и липидного обмена [13].

Одним из важных диагностических признаков синдрома Алажилия считаются дисморфные черты лица, которые становятся более очевидными с возрастом и характеризуются выступающим лбом, глубоко посаженными глазами, прямым носом с уплощенным кончиком и выступающим заостренным подбородком; в результате чего форма лица выглядит как перевернутый треугольник. Пороки сердца обнаруживаются у 80–100% пациентов с синдромом Алажилия [7]. Наиболее распространенной формой является стеноз легочной артерии, встречающийся как минимум в 2/3 случаев. Наиболее распространенная сложная структурная аномалия сердца — тетрада Фалло, которая диагностируется у 16% пациентов. Большинство пороков сердечно-сосудистой системы при синдроме Алажилия гемодинамически незначимы. Однако установлено, что более тяжелые пороки сердечно-сосудистой системы служат основной причиной ранней смерти этих пациентов. У детей с пороками сердца при синдроме Алажилия выживаемость до 6 лет составляет приблизительно 40% по сравнению с 95% у пациентов без пороков сердца [7, 14].

Еще одним распространенным признаком синдрома Алажилия служит бабочкообразная деформация позвонков, которая встречается в 80% случаев [7] и описывается как сагиттальная расщелина в одном или нескольких грудных позвонках [15]. Аномалия позвонков в виде бабочки возникает в результате симметричного дефекта слияния эмбрионального позво-

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Волынец 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.

Скворцова Тамара Андреевна — к.м.н., доц. кафедры гастроэнтерологии ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, зав. отделением гастроэнтерологии Морозовской детской городской клинической больницы, гл. внештатный детский специалист-гастроэнтеролог Департамента здравоохранения города Москвы, ORCID: 0000-0002-6525-8665

119049 Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 1/9

ночного столба [15]. Эту деформацию позвонков можно увидеть на рентгенограмме в прямой проекции, иногда ее случайно обнаруживают у пациентов с бессимптомным течением синдрома Алажилля. Большого структурного значения эта аномалия, как правило, не имеет. Реже у пациентов могут определяться сужение межпозвонкового расстояния в поясничном отделе позвоночника, острый передний отросток  $C_7$ , расщелина позвоночника, слияние смежных позвонков. В более позднем возрасте у пациентов с синдромом Алажилля из-за полиорганного поражения нередко развиваются метаболические изменения костей [7].

Наиболее распространенный офтальмологический симптом, который обнаруживается у 90% пациентов с синдромом Алажилля и не влияет на остроту зрения — задний эмбриотоксон на стыке радужной оболочки и роговицы. Задний эмбриотоксон — это состояние, которое характеризуется утолщением и смещением вперед линии Швальбе, видимой при наружном осмотре. Эмбриотоксон встречается у 15% людей, не имеющих синдром Алажилля, а также у 70% пациентов с делецией 22q11, поэтому обнаружение эмбриотоксона без других симптомов не может быть определяющим признаком синдрома Алажилля [7].

У 15% пациентов с синдромом Алажилля обнаруживаются сосудистые нарушения, вследствие которых возникают внутричерепные кровоизлияния. Они обычно происходят в более позднем возрасте и не наблюдаются в неонатальном периоде. Внутричерепное кровоизлияние может возникнуть после незначительной травмы головы. Возможны врожденные аномалии базилярной, сонной и средней мозговой артерий.

Нередко отмечают другие аномалии, такие как структурные изменения почек, уменьшение их размера или кисты почек. Задержка роста детей, скорее всего, вызвана нарушением кишечного всасывания. В более позднем возрасте пациенты могут иметь панкреатическую недостаточность и инсулин-зависимый сахарный диабет. У больных часто отмечают задержку умственного и моторного развития [7].

Наиболее важными в диагностике остаются клинические проявления синдрома, несмотря на наличие молекулярно-генетических методов анализа гена *JAG1* [16]. Для установления диагноза у пациентов должны быть выявлены как минимум 3 из 5 основных симптомов синдрома Алажилля [17]. Обнаружение генетического маркера дало значительный оптимизм в диагностике заболевания. Однако следует учесть, что почти каждая семья, по-видимому, имеет свою собственную мутацию, и интерпретация результатов генетического исследования может вызывать сложности [16]. Поэтому при диагностике необходимо тщательное индивидуальное обследование каждого пациента. В анамнезе важная роль отводится

холестазу в младенчестве, который прогрессирует, но затем по мере взросления ребенка симптоматика улучшается. Только 10–50% пациентов с синдромом Алажилля (по данным разных авторов) нуждаются в трансплантации печени. Поэтому для поддержания хорошего качества жизни у детей с этим заболеванием необходимо оптимизировать все нетрансплантационные методы лечения [1, 18]. Смертность составляет 10%, что часто вызвано заболеваниями сердца или тяжелым поражением печени. Смерть возможна также в более позднем возрасте вследствие сосудистой патологии [19].

Лечение симптоматическое. Цель лечения детей с синдромом Алажилля — коррекция осложнений длительно сохраняющегося холестаза [20]. Назначается лечебное питание с повышенным содержанием среднецепочечных триглицеридов. Медикаментозное лечение включает постоянный прием урсодезоксихолевой кислоты, жирорастворимых витаминов, микроэлементов. Проводится коррекция сопутствующих пороков развития. При формировании билиарного цирроза печени, а также при развитии патологических состояний, нарушающих качество жизни больного (изнуряющий кожный зуд, отставание в физическом развитии, изменения, обусловленные дефицитом жирорастворимых витаминов), выполняется трансплантация печени.

Прогноз при легком варианте течения заболевания благоприятный.

**Цель исследования:** ретроспективный анализ особенностей клинико-диагностических проявлений синдрома Алажилля у детей.

#### Характеристика детей и методы исследования

При сплошном исследовании проведен ретроспективный анализ клинико-диагностических проявлений синдрома Алажилля у 21 ребенка.

Критерии включения: возраст ребенка от 0 до 18 лет; лабораторные признаки холестаза; наличие установленного диагноза синдрома Алажилля. Критерии исключения: холестаз неустановленной этиологии.

Возраст детей с синдромом Алажилля на момент обследования в клинике составлял  $44,2 \pm 13,2$  мес (диапазон от 31 до 57,4 мес). Изучали анамнез жизни и болезни пациентов. При этом оценивали течение беременности у матерей, массу и рост при рождении ребенка, возраст начала заболевания, клинические проявления дебюта, результаты клинико-диагностических исследований (в том числе в дебюте заболевания), которые были проведены по месту жительства, а также при первой госпитализации в клинику.

При поступлении в клинику всем детям проводили биохимическое исследование крови с определением уровня аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), фибриногена, протромбина по Квику, холестерина, билирубина

и его фракций, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ); ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости на аппарате Logiq-9 (GE HC, США) датчиками 5–14 МГц; фиброэластометрию на аппарате Fibroscan (Echosens, Франция), с использованием датчика Small2. Полученный результат фиброэластометрии оценивали в килопаскалях (кПа), что позволяло выделить степень выраженности фиброза от F0 (отсутствие фиброза) до F4 (цирроз печени) по шкале Metavir.

Протоколы исследования были одобрены независимыми локальными этическими комитетами. Представителями пациентов, а также самими пациентами в возрасте старше 14 лет было подписано информированное согласие на обработку персональных данных.

Статистическая обработка полученных данных была проведена в операционной среде Windows XP с использованием компьютерных программ Microsoft Excel 2010 и пакета статистического анализа данных SPSS Statistic (version 20) и StatSoft Statistica (версия 6,0). Количественные переменные описывали числом пациентов ( $n$ ), средним арифметическим значением ( $M$ ), с указанием стандартной ошибки среднего ( $m$ ). Данные были представлены в виде медианы и интерквартильного размаха. При анализе выборок, не подчиняющихся закону нормального распределения, использовали непараметрический метод – критерий Манна–Уитни. Различия между величинами считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Анализ диагностической значимости клиничко-лабораторных показателей в дебюте заболевания в зависимости от возраста при оптимальном сочетании чувствительности и специфичности осуществляли методом много-

факторного статистического анализа и построения ROC-кривых. Количественную интерпретацию ROC-анализа выполняли по показателю AUC (area under curve) – численное значение клинической значимости диагностического теста. По экспертной шкале для значений AUC показатель в пределах 0,5–0,6 свидетельствует о неудовлетворительном качестве диагностического теста, в пределах 0,6–0,7 – о среднем качестве диагностического теста, в пределах 0,7–0,8 – о хорошем, в пределах 0,8–0,9 – очень хорошем, 0,9–1,0 – отличном качестве диагностического теста. Информативность показателя оценивали по величине площади под кривой и считали статистически значимой при  $AUC > 0,6$ .

## Результаты

Анализ клиничко-диагностических проявлений синдрома Алажиля показал, что беременность у матерей 15 (71,4%)\* детей протекала с угрозой прерывания во второй половине, что имело высокую значимость ( $AUC=0,969$ ) при диагностике заболевания (рис. 1, а). Масса тела при рождении у 16 (76,2%) детей составила 2330 [2165,0; 2600,0] г при нормальном гестационном сроке, что расценивалось как внутриутробная гипотрофия и имело диагностическую значимость по результатам ROC-анализа ( $AUC=0,868$ ; рис. 1, б). Нормальная масса при рождении (3310,0 [3150,0; 3575,0] г) имела у 5 (23,8%) детей.

У всех пациентов заболевание дебютировало в первые 3 мес жизни. У 10 детей была ошибочно диагностирована билиарная атрезия, и на первом году жизни им было проведено оперативное вмешательство – портоэнтеростомия (операция по Касаи).

\* Процент вычислен условно, так как число детей меньше 100.

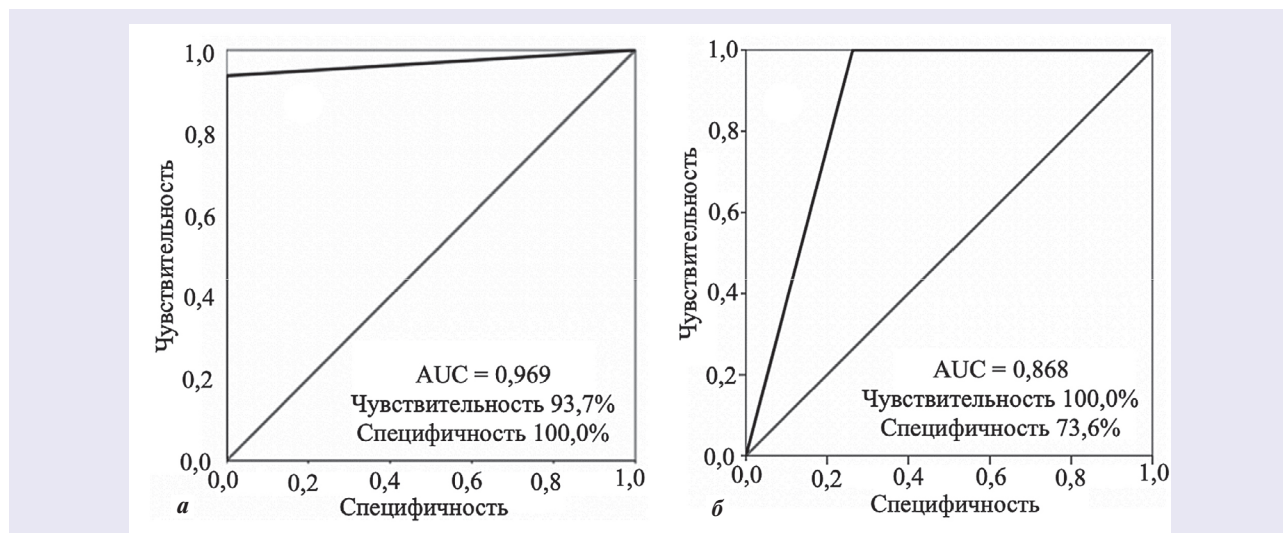


Рис. 1. Значимость угрозы прерывания беременности у матерей (а) и внутриутробной гипотрофии плода (б) в диагностике синдрома Алажиля (ROC-анализ).

Fig. 1. The significance of the threat of termination of pregnancy in mothers (а) and fetal malnutrition (б) in the diagnosis of Alagill syndrome (ROC-analysis).

Ахоличный стул в первые 3 мес жизни отмечался у 9 (42,8%) детей, что, по данным ROC-анализа, имело диагностическую значимость ( $AUC=0,725$ ; рис. 2, а). Ахолия стула в возрасте старше 3 мес встречалась лишь у одного (4,8%) ребенка. При поступлении в клинику у 5 (23,8%) детей был ахоличный стул, у 5 (23,8%) – гипохолчный.

Кожный зуд в возрасте старше 3 мес регистрировался у 15 (71,4%) детей; диагностическая значимость  $AUC=0,875$  (рис. 2, б). У младенцев первых 3 мес жизни объективно оценить наличие кожного зуда не представлялось возможным, однако у 2 (9,5%) детей в этом возрасте отмечался беспокойный сон, который мог быть обусловлен кожным зудом.

Все дети, у которых был диагностирован синдром Алажилля, поступали в клинику с направительным диагнозом «хронический гепатит неуточненный». При этом регистрировалась различной степени выраженности иктеричность кожи и слизистых оболочек как у детей первых 3 мес жизни (диагностическая значимость  $AUC=0,941$ ; рис. 3), так и в более старшем возрасте.

В первые 3 мес жизни у 8 (38,1%) детей определялась гепатомегалия ( $AUC=0,629$  для детей первых 3 мес жизни, рис. 4, а), которая сохранялась и в более старшем возрасте с более высокой диагностической значимостью ( $AUC=0,808$ ; рис. 4, б). При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости у всех детей выявлялись повышенная эхогенность паренхимы печени и неоднородность ее эхоструктуры, а также утолщение стенок внутрипеченочных желчных протоков.

У 3 (14,2%) младенцев первых 3 мес жизни определялась спленомегалия (слабая диагностическая значимость,  $AUC=0,600$ ; рис. 4, в), а в воз-

расте старше 3 мес жизни у 6 (28,5%) детей обнаруживалась гепатоспленомегалия ( $AUC=0,900$ ; рис. 4, г). По данным УЗИ увеличение селезенки до  $115,0 \pm 2,7\%$  от возрастной нормы отмечалось у 6 (28,6%) детей.

Такие характерные фенотипические проявления синдрома Алажилля, как гипертелоризм, острый подбородок, широкая переносица в возрасте первых 3 мес жизни хорошо различимыми были лишь у 2 (9,5%) детей, что не позволяет считать их значимыми для диагностики этого заболевания в раннем возрасте. В более старшем возрасте признаки дизморфизма определялись у всех пациентов.

Клинические проявления коагулопатии (петехиальная сыпь, носовые и желудочно-кишечные кровотечения, кровоточивость из мест инъекций) у детей первых 3 мес жизни встречались в 8 (38,0%) случаях ( $AUC=0,941$ ; чувствительность 88,2%, специфичность 100,0%), а среди пациентов более старшего возраста – лишь у 1 (4,8%) ребенка.

У 20 (95,2%) детей диагностирован врожденный порок сердца, верифицированный при эхокардиографии: в 13 случаях обнаружен стеноз легочной артерии, в 3 – тетрада Фалло, в 4 – открытое овальное окно. По данным рентгенологического исследования у 10 (47,6%) детей старше 3 мес жизни была обнаружена бабочкообразная деформация позвонков в груднопоясничном отделе позвоночника. Сочетание костных аномалий и порока развития сердца отмечалось у 7 (33,3%) пациентов.

По данным непрямой фиброэластометрии определялся фиброз печени F3 по шкале METAVIR ( $11,1 \pm 2,9$  кПа с диапазоном от 5,7 до 23,1 кПа). Цирроз печени (F4) по данным фиброэластометрии был обнаружен у одного ребенка.

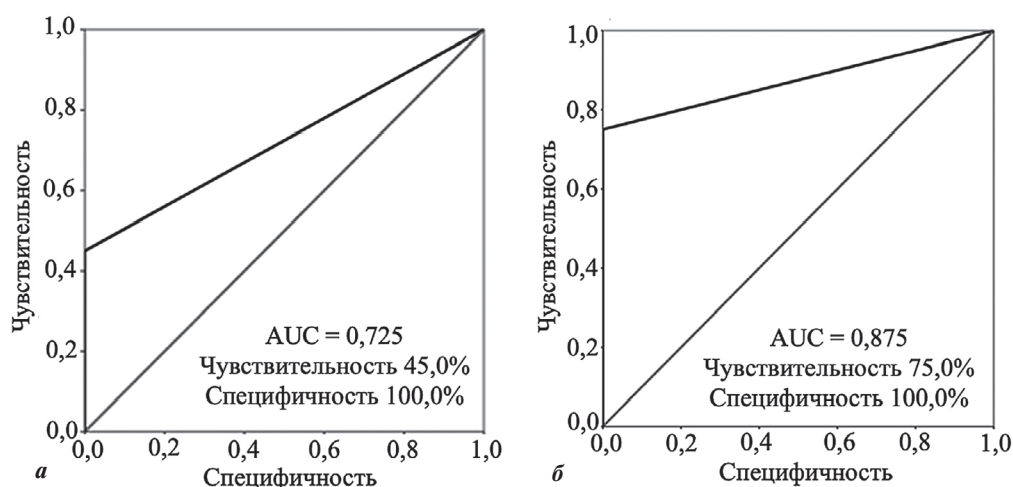


Рис. 2. Значимость ахолии стула у детей первых 3 мес жизни (а) и кожного зуда у детей старше 3 мес жизни (б) в диагностике синдрома Алажилля (ROC-анализ).

Fig. 2. The significance of feces acholy in children of the first three months of life (а) and itchy skin in children older than three months of life (б) in the diagnosis of Alagille syndrome. (ROC-analysis).

Показатели цитолитической активности по данным биохимического исследования крови были умеренно повышены (см. таблицу). При этом у детей первых 3 мес жизни уровень АЛАТ превышал верхнюю границу нормы в 1,5 раза: именно этот диапазон является диагностически значимым для синдрома Алажиля при проведении ROC-анализа ( $AUC=0,921$ ; чувствительность 84,2%, специфичность 100,0%; рис. 5, а). У детей более старшего возраста диагностическую значимость имел уровень АЛАТ, превышающий верхнюю границу нормы в 4 раза ( $AUC=0,895$ ; чувствительность 100,0%, специфичность 78,0%; рис. 5, б).

Уровень АсАТ у детей первых 3 мес жизни превышал верхнюю границу нормы в 4 раза, а при проведении ROC-анализа именно этот диапазон был диагностически значимым ( $AUC=0,750$ ; чувствительность 100% и специфичность 50,0%; рис. 5, в). Уровень АсАТ у детей более старшего возраста превышал верхнюю границу нормы в 5 раз и также был диагностически значимым ( $AUC=0,844$ ; чувствительность 93,3% и специфичность 66,0%; рис. 5, г).

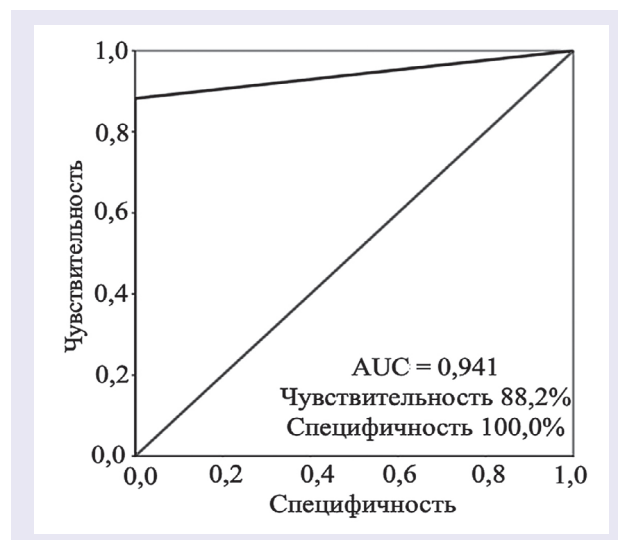


Рис. 3. Значимость затяжной желтухи в неонатальном периоде в диагностике синдрома Алажиля (ROC-анализ).  
Fig. 3. The significance of prolonged jaundice in the neonatal period in the diagnosis of Alagill syndrome (ROC-analysis).

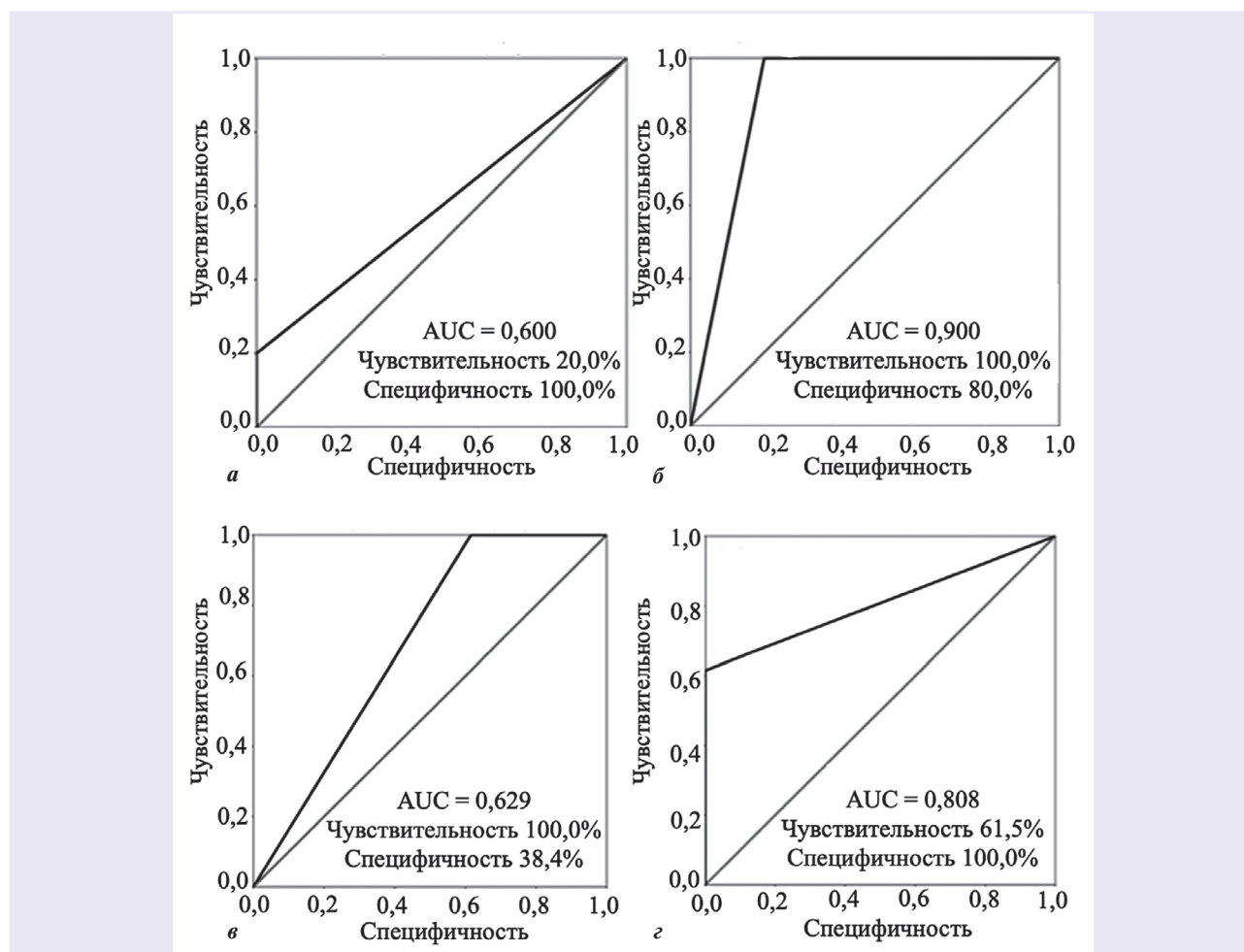


Рис. 4. Значимость гепатомегалии у детей до 3 мес (а) и старше 3 мес жизни (б) и спленомегалии у детей до 3 мес (в) и старше 3 мес жизни (г) при диагностике синдрома Алажиля (ROC-анализ).

Fig. 4. The significance of hepatomegaly in children up to 3 months (a) and older than 3 months (б) and splenomegaly in children up to 3 months (в) and older than 3 months (г) in the diagnosis of Alagill syndrome (ROC-analysis).

Таблица. Результаты биохимического исследования крови у детей разного возраста с синдромом Алажилия  
Table. The results of a biochemical blood test in children of different ages with Alagill syndrome

Биохимический показатель	Возраст		p
	первые 3 мес жизни (n=2)	старше 3 мес жизни (n=19)	
Билирубин общий, мкмоль/л	195,8 [158,2; 233,4]	17,0 [14,0; 42,3]	0,075
Билирубин прямой, мкмоль/л	124,5 [122,2; 126,8]	7,5 [2,9; 22,1]	0,147
Холестерин, ммоль/л	4,7 [4,5; 4,9]	5,78 [4,72; 7,56]	0,148
ГГТП, ед/л	165,5 [46,0; 285,0]	127,0 [58,0; 178,0]	0,802
ЩФ ед/л	402,5 [301,0; 504,0]	381,0 [249,0; 537,0]	0,382
АлАТ, ед/л	50,0 [43,0; 57,0]	101,0 [60,0; 179,0]	0,051
АсАТ, ед/л	136,5 [122,0; 151,0]	115,0 [74,0; 15,0]	0,607
Общий белок, г/л	44,0 [35,0; 53,0]	72,0 [68,6; 75,0]	0,191
Альбумин, г/л	25,0 [22,0; 28,0]	38,0 [35,0; 40,0]	0,295

Примечание. n — число наблюдений, p — уровень статистической значимости между показателями у детей первых 3 мес жизни и старше 3 мес жизни. Данные представлены в виде: медиана 25-й перцентиль; 75-й перцентиль. ГГТП — гамма-глутамилтрансептидаза; ЩФ — щелочная фосфатаза; АлАТ — аланинаминотрансфераза; АсАТ — аспаргатаминотрансфераза.

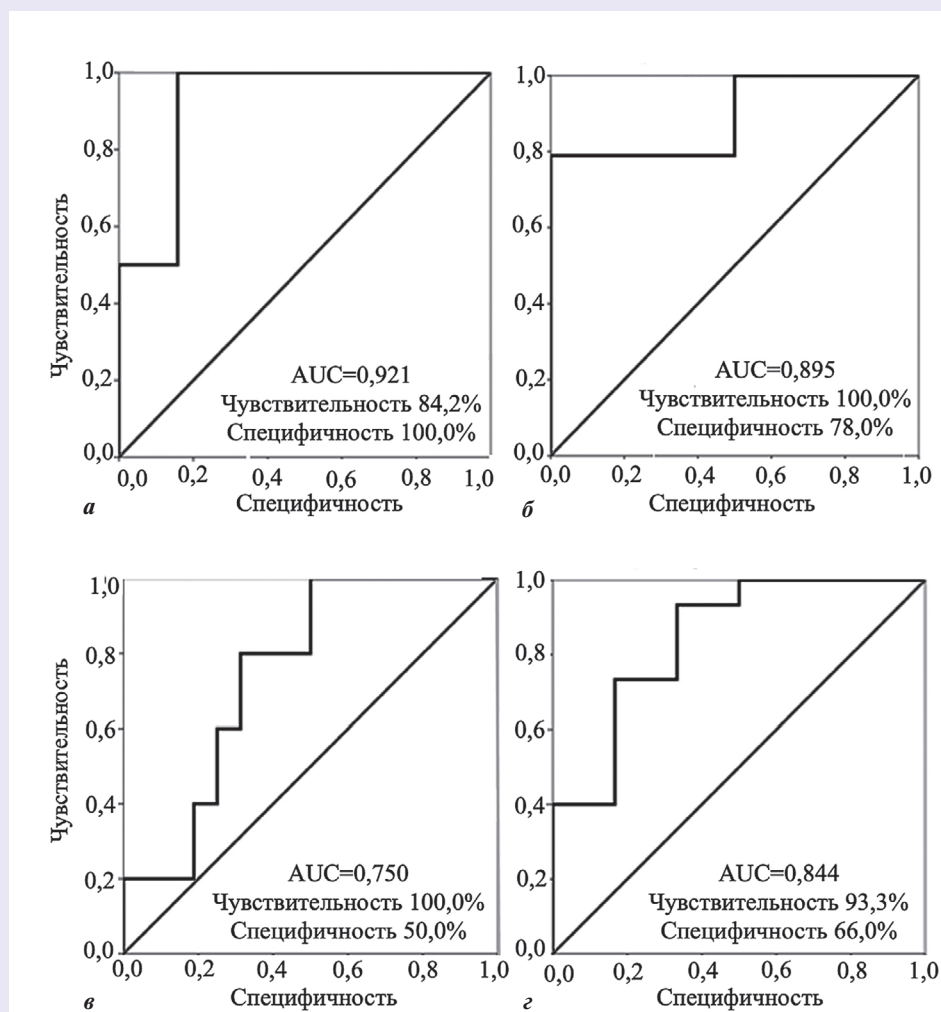


Рис. 5. Значимость повышения верхней границы нормы в 2–5 раз уровней аланинаминотрансферазы (а, б) и аспаргатаминотрансферазы (в, г) в диагностике синдрома Алажилия у детей разного возраста (ROC-анализ).

Fig. 5. The significance of increasing the level of alanine aminotransferase (a, b) and aspartate aminotransferase (v, z) in the range of 2–5 upper limits of the norm in the diagnosis of Alagill syndrome in children of different ages (ROC-analysis).

При исследовании пигментного обмена умеренно повышенными были показатели общего билирубина (см. таблицу), а при проведении ROC-анализа диагностически значимым был уровень, превышающий верхнюю границу нормы в 3–7 раз ( $AUC=0,816$ , чувствительность 78,0% и специфичность 100,0%). Преобладала прямая фракция билирубина с диагностической значимостью для детей первых 3 мес жизни ( $AUC=0,813$ ; чувствительность 60,0%, специфичность 68,0% и с диагностической значимостью для детей более старшего возраста –  $AUC=0,900$ ; чувствительность 75,0%, специфичность 80,0%). Это позволяет сделать вывод, что для диагностики синдрома Алажиля значимым является уровень билирубина, превышающий верхнюю границу нормы в 3–7 раз.

Уровень общего холестерина и ЩФ не превышал возрастную норму. Диагностически значимым был диапазон уровней общего холестерина 5,1–6,0 ммоль/л ( $AUC=0,759$ ; чувствительность 55%, специфичность 100%). Однако уровень ГГТП превышал верхнюю границу нормы в 4 раза. ROC-анализ показал, что у детей первых 3 мес жизни значимость для диагностики синдрома Алажиля имеет диапазон уровня ГГТП 113–219 ед/л ( $AUC=0,796$ ; чувствительность 66,6%, специфичность 100%), для детей более старшего возраста – 52–136 ед/л ( $AUC=0,895$ ; чувствительность 78%, специфичность 100%). Это позволяет сделать вывод, что для диагностики синдрома Алажиля значимым является уровень ГГТП, превышающий верхнюю границу нормы в 2–7 раз.

У детей первых 3 мес жизни были снижены уровни общего белка и альбумина, которые нормализовались у детей более старшего возраста.

При проведении многофакторного статистического анализа было установлено, что диагностическую значимость для синдрома Алажиля имеют превышающие верхнюю границу нормы цитолитическая активность – в 1,5–4 раза, уровень общего билирубина (с преобладанием прямой фракции) – в 3–7 раз и уровень ГГТП – в 2–7 раз.

### Заключение

Синдром Алажиля – редкое генетически детерминированное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризующееся хроническим внутрипеченочным холестазом вследствие аномалии развития билиарного дерева в сочетании с множественными пороками развития. Анализ клинико-диагностических критериев у детей с синдромом Алажиля показал, что диагностически значимыми являются угроза прерывания беременности, внутриутробная гипотрофия плода, затянувшаяся в неонатальном периоде желтуха, которая может сохраняться в более старшем возрасте и сопровождаться гепато-/гепатоспленомегалией (чаще встречаются в возрасте старше 3 мес), гипо-/ахоличным стулом (после 3 мес жизни наблюдается значительно реже), коагулопатией, более характерной для детей первых 3 мес жизни, а также изменениями биохимических показателей крови: характерно превышение верхней границы нормы для цитолитической активности 2–5 раз, гипербилирубинемии (с преобладанием прямой фракции билирубина) – в 3–7 раз, уровня ГГТП – в 2–7 раз.

### ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Kamath B.M., Loomes K.M., Piccoli D.A. Medical management of Alagille syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50(6): 580–586. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181d98ea8
2. Lykavieris P., Hadchouel M., Chardot C., Bernard O. Outcome of liver disease in children with Alagille syndrome: a study of 163 patients. *Gut* 2001; 49(3): 431–435. DOI: 10.1136/gut.49.3.431
3. Li L., Krantz I.D., Deng Y., Genin A., Banta A.B., Collins C.C. et al. Alagille syndrome is caused by mutations in human Jagged1, which encodes a ligand for Notch1. *Nat Genet* 1997; 16(3): 243–251. DOI: 10.1038/ng0797-243
4. Oda T., Elkahoul A.G., Pike B.L., Okajima K., Krantz I.D., Genin A. et al. Mutations in the human Jagged1 gene are responsible for Alagille syndrome. *Nat Genet* 1997; 16(3): 235–242. DOI: 10.1038/ng0797-235
5. McDaniell R., Warthen D.M., Sanchez-Lara P.A., Pai A., Krantz I.D., Piccoli D.A. et al. NOTCH2 mutations cause Alagille syndrome, a heterogeneous disorder of the notch signaling pathway. *Am J Hum Genet* 2006; 79(1): 169–173. DOI: 10.1086/505332
6. Hofmann J.J., Zovein A.C., Koh H., Radtke F., Weinmaster G., Iruela-Arispe M.L. Jagged1 in the portal vein mesenchyme regulates intrahepatic bile duct development: insights into Alagille syndrome. *Development* 2010; 137(23): 4061–4072. DOI: 10.1242/dev.052118
7. Turnpenny P.D., Ellard S. Alagille syndrome: pathogenesis, diagnosis and management. *Eur J Hum Genet* 2012; 20(3): 251–257. DOI: 10.1038/ejhg.2011.181
8. Mitchell E., Gilbert M., Loomes K.M. Alagille Syndrome. *Clin Liver Dis* 2018; 22(4): 625–641. DOI: 10.1016/j.cld.2018.06.001
9. Tsai E.A., Gilbert M.A., Grochowski C.M., Underkoffler L.A., Meng H., Zhang X. et al. THBS2 Is a Candidate Modifier of Liver Disease Severity in Alagille Syndrome. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2016; 2(5): 663–675.e2. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2016.05.013
10. Hofmann J.J., Briot A., Enciso J., Zovein A.C., Ren S., Zhang Z.W. et al. Endothelial deletion of murine Jag1 leads to valve calcification and congenital heart defects associated with Alagille syndrome. *Development* 2012; 139(23): 4449–4460. DOI: 10.1242/dev.084871
11. Vajro P., Ferrante L., Paoletta G. Alagille syndrome: an overview. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012; 36(3): 275–277. DOI: 10.1016/j.clinre.2012.03.019
12. De Bruyne R., Van Biervliet S., Vande Velde S., Van Winckel M. Clinical practice: neonatal cholestasis. *Eur J Pediatr* 2011; 170(3): 279–284. DOI: 10.1007/s00431-010-1363-8
13. Kamath B.M., Schwarz K.B., Hadzić N. Alagille syndrome and liver transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50(1): 11–5. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181c1601f

14. Kamath B.M., Loomes K.M., Oakey R.J., Emerick K.E., Conversano T., Spinner N.B. *et al.* Facial features in Alagille syndrome: specific or cholestasis facies? *Am J Med Genet* 2002; 112(2): 163–170. DOI: 10.1002/ajmg.10579
15. Cho H.L., Kim J.S., Paeng S.S., Lee S.H. Butterfly vertebra with lumbar intervertebral disc herniation. *J Neurosurg Spine* 2011; 15(5): 567–570. DOI: 10.3171/2011.6.SPINE1178
16. Subramaniam P., Knisely A., Portmann B., Qureshi S.A., Aclimandos W.A., Karani J.B. *et al.* Diagnosis of Alagille syndrome – 25 years of experience at King's College Hospital. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 52(1): 84–89. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181f1572d
17. Mainwaring R.D., Sheikh A.Y., Punni R., Reddy V.M., Hanley F.L. Surgical outcomes for patients with pulmonary atresia/major aortopulmonary collaterals and Alagille syndrome. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 42(2): 235–240; discussion 240–241. DOI: 10.1093/ejcts/ezr310
18. Kamath B.M., Yin W., Miller H., Anand R., Rand E.B., Alonso E. *et al.* Outcomes of liver transplantation for patients with Alagille syndrome: the studies of pediatric liver transplantation experience. *Liver Transpl* 2012; 18(8): 940–948. DOI: 10.1002/lt.23437
19. Spinner N.B., Leonard L.D., Krantz I.D. Alagille Syndrome. In: Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A., Wallace S.E., Bean L.J.H., Stephens K., Amemiya A., editors. *SourceGeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2019. PMID: 20301450.
20. Волынец Г.В., Хавкин А.И., Никитин А.В., Скворцова Т.А. Дифференциальная диагностика и принципы терапии врожденных холестатических болезней у детей раннего возраста. Монография. М.: Прима Принт, 2018; 160. [Volynets G.V., Khavkin A.I., Nikitin A.V., Skvortsova T.A. Differential diagnosis and treatment principles of congenital cholestatic diseases in young children. Monography. Moscow: Prima Print, 2018; 160. (in Russ.)]

Поступила: 03.10.19

Received on: 2019.10.03

*Источник финансирования:*

*Исследование проведено в рамках финансирования Госзадания «Анализ клинико-генетического полиморфизма инвалидирующих моногенных заболеваний у детей для прогнозирования их течения и определения молекулярных мишеней для оптимизации лечения» AAAA-A18-118051790107-2*

*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» AAAA-A18-118051790107-2*

*Conflict of interest:*

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