

УДК 616.136.41-007.17-056.7-053.1-07

Г.В. Курило

Синдром Алажиля в клінічній практиці дитячого хірурга

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна
КНП «Львівське територіальне медичне об'єднання «Багатопрофільна клінічна лікарня інтенсивних методів лікування та швидкої медичної допомоги», Центр дитячої хірургії
відокремленого підрозділу «Лікарня Святого Миколая», Україна*

Paediatric Surgery(Ukraine).2024.2(83):49-56; doi 10.15574/PS.2024.83.49

For citation: Kurylo HV. (2024). Alagille syndrome in the clinical practice of a paediatric surgeon. Paediatric Surgery (Ukraine). 2(83): 49-56; doi: 10.15574/PS.2024.83.49.

Синдром Алажиля (СА) – одне з найбільш проблемних для діагностування спадкових, мультисистемних, холестатичних захворювань печінки в комбінації з іншими природженими вадами. Своєчасне діагностування і лікування, у т.ч. трансплантація печінки (ТП), поліпшують якість життя (ЯЖ), попереджають непоправні печінкові зміни, поліорганну недостатність і смертність.

Мета – дослідити можливості та особливості диференційної діагностики СА, виявити вплив комплексного лікування, хірургічної корекції (у т.ч. ТП) на перебіг хвороби, визначити динаміку клініко-лабораторних показників, фізичного розвитку (ФР) і нервово-психічного розвитку (НПР), ЯЖ.

Матеріали та методи. Для верифікації діагнозу СА проведено клінічні, біохімічні, інструментальні обстеження, визначено генетичні маркери СА. ЯЖ оцінено за такими параметрами: оцінка свербіжності шкіри (за категорійною шкалою, за візуальною аналоговою шкалою свербіжності); рівень тривожності за шкалою Гамільтона (модифікована). ФР і НПР оцінено педіатрами та дитячими неврологами до і після лікування. ФР оцінено за центильними таблицями відповідно до нормативів Всесвітньої організації охорони здоров'я. НПР оцінено за такими параметрами: затримка розвитку на 1, 2, 3 епікризові строки; ступінь затримки НПР.

Результати. На тлі лікування поліпшилися біохімічні і клінічні показники. Значно зменшився свербіж шкіри (за категорійною шкалою свербіжності, за візуальною аналоговою шкалою свербіжності), зменшився рівень тривожності. Позитивною була динаміка ФР і НПР.

Висновки. Сучасні можливості діагностики СА передбачають залучення генетичних і гістологічних методів, що дає змогу раннього початку патогенетичної терапії, вирішення часу і шляхів хірургічного втручання (у т.ч. ТП). Наявність супутніх природжених вад інших органів і систем, характерна зовнішність дітей із СА зумовлюють мультидисциплінарне обстеження із залученням мультидисциплінарних фахівців. Комплексне своєчасне лікування СА сприяє нормалізації клініко-біохімічних показників, ФР, НПР, ЯЖ. Радикальне лікування СА шляхом ТП слід розглядати до періоду непоправних поліорганних змін з урахуванням збереження ФР і НПР.

Дослідження виконано згідно з принципами Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом інституту. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: синдром Алажиля, діти, трансплантація печінки, хронічний холестаза.

*Original articles. Abdominal surgery***Alagille syndrome in the clinical practice of a paediatric surgeon****H.V. Kurylo***Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine**Communal non-profit enterprise «Lviv Territorial Medical Association «Multidisciplinary Clinical Hospital of Intensive Treatment Methods and Emergency Medical Care», Children's Surgery Center of the Separate Unit «Saint Nicholas Hospital», Ukraine*

Alagille syndrome (AGS) is one of the most problematic for the diagnosis of hereditary, multisystem, cholestatic liver diseases in combination with other congenital defects. Timely diagnosis and treatment (including liver transplantation – LT) improves the quality of life (QoL), prevents irreversible liver changes, multiple organ failure and mortality.

Aim – to study the possibilities and features of the differential diagnosis of AGS, the impact of complex treatment, surgical correction (including LT) on the course of the disease, the dynamics of clinical and laboratory indicators, physical development (FD) and neuropsychological development (NPD), QoL.

Materials and methods. Verification of the diagnosis of AGS included clinical, biochemical, instrumental examinations, genetic markers of AGS. Quality of life was evaluated: assessment of skin itching (on a categorical scale, according to the visual analogue scale of pruritus; the level of anxiety was determined according to the Hamilton scale (modified). FD and NPD were evaluated by pediatricians and pediatric neurologists before and after treatment. The assessment of FD according to centile tables was carried out in accordance with WHO standards. The assessment of NPD was carried out: development delay for one, two, three epicrisis terms; degree of NPD delay.

Results. Against the background of treatment, biochemical and clinical indicators improved. Itching of the skin (according to the categorical scale of itching, visual analogue scale of pruritus), decreased the anxiety index. The dynamics of the FD and NPD were positive.

Conclusions. Modern possibilities of diagnosis of AGS include genetic and histological methods, which makes it possible to start pathogenetic therapy early, to decide the time and ways of surgical intervention (including LT). The presence of concomitant congenital defects of other organs and systems, the characteristic appearance of children with AGS require a multidisciplinary examination with the involvement of multidisciplinary specialists. Complex and timely treatment of AGS contributes to the normalization of clinical and biochemical indicators, FD, NPD, quality of life. Radical treatment of AGS by means of LT should be considered before the period of irreversible multiorgan changes, taking into account the preservation of FD and NPD.

The research was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. Informed consent of the child and child's parents was obtained for the research.

The author declares no conflict of interest.

Keywords: Alagille syndrome, children, liver transplantation, chronic cholestasis.

Вступ

Синдром Алажиля (СА, синдром Вотсона-Алажиля, англ. Alagille syndrome (AGS)) – синдром зменшення числа міждолькових жовчних протоків або артеріопечінкова дисплазія. Це – генетичне мульти-системне аутосомно-домінантне порушення з дуже варіабельними проявами, переважним ураженням печінки, серця, розвитком лицевих, скелетних та інших аномалій. СА має статус орфанного захворювання – трапляється в 1 випадку на 30–50 тис. живонароджених дітей [1,2,6]. За даними Європейського реєстру трансплантації печінки (ТП), у структурі захворювань, при яких проведена ТП, провідне місце посідають холестатичні захворювання. Їхня частка становить до 75% у дітей віком до 2 років і до 43% у дітей віком до 15 років. Найчастіше це пацієнти з біліарною атрезією (БА), дефіцитом альфа-1-антитрипсину (ААТ), хворобою Байлера, СА. Алажил-артеріопечінкова дисплазія є складним комплексом патологічних процесів, які в разі швидкого прогресування вирішуються ТП. Ключовим патогенетичним механізмом при СА є порушення морфогенезу жовчних процесів і синтезу білків, що беруть участь у транспортній схемі.

Синдром Алажиля є рідкісним розладом, спричиненим мутацією гена *Jagged1* (*JAG1*) – AGS типу 1, а у 2% випадків гена *NOTCH2* – AGS типу 2, з аутосомно-домінантним типом успадкування. Розлад впливає на численні органи, системи з порушенням їхніх функцій [10,13]. Мутації *JAG1* або *NOTCH2* викликають дефект морфогенезу жовчних протоків і порушення ангиогенезу, а також аномалії скелету, очей, серцево-судинної системи (ССС), нирок. 40% пацієнтів успадковують мутацію від батьків [10,13]. У 60% мутації відбуваються *de novo*. У батьків-носіїв мутації відзначається 50-відсотковий шанс передати їх власним дітям [10,13].

Первинні прояви в новонароджених і дітей раннього віку полягають у вираженому холестази, що може комбінуватися із природженою вадою серця та іншими супутніми вадами. Доведено, що мутації при СА успадковуються лише в 30–50% випадків, тоді як мутації *de novo* становлять решта 50% [9].

Синдром Алажиля можна діагностувати за допомогою пренатальних генетичних тестів і методів передімплантаційної діагностики. Однак, оскільки немає прямої кореляції між генотипом і фенотипом, незважаючи на позитивний аналіз мутацій,

батьків слід попередити про клінічний перебіг можливого захворювання. А основним патогенетичним механізмом при СА є порушення морфогенезу жовчних протоків і синтезу білків, що беруть участь у гепатобілярній транспортній системі [11,21].

Підтвердження генотипом СА не дає прогнозу на тяжкість ураження печінки. До п'ятирічного віку в 15–30% дітей із СА захворювання може різко прогресувати з наростанням печінкової недостатності, портальної гіпертензії, за певних обставин потребувати ТП. Крім можливого розвитку печінкової недостатності, складною проблемою для пацієнта з СА є свербіж (як наслідок, безсоння, виснажливе свербіння зі значними пошкодженнями шкірних покривів і вторинними інфекціями). У пацієнтів зі значно підвищеним рівнем холестерину розвиваються ксантоми, що спричиняють дизморфізм і різні тілесні деформації. Також загрозу може становити розвиток довгострокових ускладнень ССС. Хронічний холестаза у певній категорії пацієнтів ускладнюється остеодистрофією та частими переломами. Хронічне порушення всмоктування вітаміну К призводить до розвитку кровотеч. Суккупність таких обставин у певних випадках створює неймовірно складні умови для життя пацієнта і є причиною постійного перебування в різних стаціонарах [14,23].

Найчастішою серцево-судинною аномалією при СА є стеноз і гіпоплазія легеневих артерій, на них припадає майже 75% усіх природжених вад серця. У половині випадків ураження легеневих артерій ізольовані, у решти пацієнтів поєднуються з іншими дефектами серця. Слід зазначити, що легеневі артерії, як правило, уражені з обох боків, гіпоплазовані на всьому протязі, з додатковими фокальними стенозами на рівні часткових і сегментарних гілок [1,13,24]. Інші вади правих відділів серця становлять близько 20% патологій серця (тетрада Фалло, атрезія легеневих артерій з великими аорто-легеневими колатераліями, ізольований клапанний та надклапанний стенози легеневих артерій, спільний артеріальний стовбур) [1,6,13,25,26]. Досить поширеними є патології інших органів і систем [4,6,8,22,24,26].

Мета дослідження – вивчити можливості та особливості диференційної діагностики СА, виявити вплив комплексного лікування, хірургічної корекції (у т.ч. ТП) на перебіг хвороби, визначити динаміку клініко-лабораторних показників, фізичного розвитку (ФР) і нервово-психічного розвитку (НПР), якості життя (ЯЖ) цих дітей.

Матеріали та методи досліджень

Проаналізовано 12 пацієнтів із СА, підтвердженим клініко-біохімічними, інструментальними, гістологічними і генетичними методами обстеження. Усі діти були на стаціонарному лікуванні в Центрі дитячої хірургії відокремленого підрозділу «Лікарня Святого Миколая» Комунального некомерційного підприємства «Львівське територіальне медичне об'єднання «Багатопрфільна клінічна лікарня інтенсивних методів лікування та швидкої медичної допомоги» (Перше ТМО м. Львова) як на етапі первинного діагностування, так і в процесі спостереження (три і більше разів госпіталізації кожного пацієнта). Усі обстеження, крім генетичних, проведено в структурних діагностичних підрозділах Першого ТМО м. Львова. Генетичну діагностику здійснено у співпраці з Державною установою «Інститут спадкової патології Національної академії медичних наук України» (ДУ «ІСП НАМНУ») у США, Польщі та Бельгії. Маркери вірусних гепатитів В і С, TORCH-інфекції, заперечення метаболічних спадкових захворювань (муковісцидоз (МВ), дефіцит ААТ, галактоземія, тирозинемія) проведено в ДУ «ІСП НАМНУ» і визначено в приватних лабораторіях коштом батьків (відповідно до чинних протоколів Міністерства охорони здоров'я України) [15–17,19,20].

Виконано такі інструментальні обстеження: ультразвукове дослідження (УЗД), в умовах загального знеболювання – езофагогастроскопію і біопсію печінки під контролем УЗД, електрокардіографію, ехокардіографію, рентгенографію хребта. Проведено консультації кардіолога, кардіохірурга, нейрохірурга, невролога, офтальмолога, уролога.

Лікування, як і обстеження, виконано згідно з чинними протоколами Міністерства охорони здоров'я України [15–17,19,20].

Забезпечення медикаментами в стаціонарі здійснено частково за рахунок батьків і стаціонару. Із гуманітарної допомоги використано американський препарат «Марліоксibat». ТП проведено одній дитині від неродинного донора в Бельгії.

Якість життя оцінено за такими параметрами:

1. Оцінка свербіжу шкіри: а) за категорійною шкалою (ніколи, рідко, інколи, часто, завжди); б) за візуальною аналоговою шкалою свербіжу (ВАШС) за 10-бальною системою: слабкий свербіж (3–5 балів), помірний свербіж (більше 5 балів), тяжкий свербіж (більше 8 балів) [18].

2. Рівень тривожності за шкалою Гамільтона (модифікована) [3] за 12 критеріями – відповідно: немає, незначний, помірний, сильний, дуже тяжкий.



Рис. Характерний зовнішній вигляд пацієнтів із синдромом Алажила

Фізичний і нервово-психічний розвиток оцінено педіатрами і дитячими неврологами до і після лікування в рамках загальноклінічного обстеження і консультації суміжних спеціалістів.

Фізичний розвиток оцінено за центильними таблицями відповідно до нормативів Всесвітньої організації охорони здоров'я [5].

Нервово-психічний розвиток оцінено за двома параметрами: 1) затримка розвитку на 1, 2, 3 епікризові строки; 2) ступінь затримки НПП (I ступінь – 1–2 показники, II ступінь – 3–4 показники, III ступінь – 5–7 показників) [12].

Статистичну обробку даних проведено за допомогою «Excel» пакету програм «Microsoft Word 2016». Для аналізу розраховано середні величини (M), їхню дисперсію (σ^2). Достовірність середніх величин оцінено за критерієм Стьюдента (t). Результати прийнято достовірними за $p < 0,05$ [7].

Дослідження виконано згідно з принципами Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом інституту. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дітей.

Результати дослідження та їх обговорення

За останні 7 років (2016–2023 рр.) під спостереженням були 12 дітей, мешканців різних областей України з уперше діагностованим СА. Усіх дітей госпіталізовано до Першого ТМО м. Львова за скеруванням від лікарів поліклінік із діагнозом «Атрезія жовчних шляхів» у віці від 3 місяців і до 1 року життя. Скарги були на жовтяницю шкіри і слизових оболонок, неспокій, свербіж шкіри із подряпинами в дітей віком

від 6 місяців, гіпохолію калу, відставання у ФР і НПП. Хлопчиків було семеро, дівчаток – п'ятеро.

З анамнезу захворювання відомо, що жовтяниця і гіпохолія калу спостерігалися на першому місяці життя і прогресували з віком. Амбулаторна допомога мала місце в плані обстежень (УЗД, біохімія крові), були очікування на поліпшення до 3-місячного віку і старше.

Анамнез життя. У чотирьох сім'ях дитина була одна, у решти сімей – молодша дитина була здоровою. У батьків трьох дітей – імовірний родинний шлюб (батьки походять з одного села, далековіддаленого від інших поселень і міст). Усі вагітності були проблемними (гестози, загрози переривання вагітності в різні терміни гестації). Діти були доношеними, у двох дітей – пренатальна гіпотрофія (маса тіла при народженні – 2300–2400 г).

У дев'яти дітей лікарі в амбулаторії звернули увагу на незвичну характеристику обличчя (широке перенісся, трикутне обличчя, глибоко посаджені очі, скошені догори очні щілини, відстовбурчені вуха, прямий ніс із «цибулиною» на кінчику) (рис.).

У неонатальному періоді геморагічні прояви характеризувалися появою крові на поверхні пупкової ямки, мелени. Петехії на шкірі виникли під час інтенсивних захворювань у всіх дітей. На попередніх етапах спостереження діти отримували симптоматичне лікування: фенобарбітал, седативні препарати, сульфат магнію, біосмектит.

Діагноз у віці до 6 місяців верифікували в п'яти дітей, у решти – до восьми місяців.

Враховуючи, що СА проявляється по-різному, він може бути первинно запідозреним у різних вікових групах, а за варіабельністю симптомів – виявлений будь-яким лікарем-спеціалістом: неонатологом, педіатром, окулістом, хірургом або кардіологом тощо. Прояви СА можуть бути індивідуальними і не мати яскравої клінічної картини або включати всі найскладніші комбінації з тяжким ураженням печінки та ССС. На сьогодні, незважаючи на досягнутий прогрес, є багато «відкритих» запитань у розумінні цього захворювання.

Для діагностування СА має бути не менше ніж чотири критерії. Діагноз може бути встановлений також за наявності сімейного анамнезу СА та генетично підтвердженої мутації JAG1, а також у разі позитивного генетичного дослідження та за наявності клінічно виражених ознак.

У 80–100% пацієнтів із СА першим маніфестуючим клінічним проявом є патологія печінки в дуже різноманітних проявах. У новонароджених і пацієнтів раннього віку він проявляється холестазом із

клінічною картиною, дуже схожою на БА. Жовтяниця з'являється на 2–3-тю добу життя, тобто у звичайні для фізіологічної жовтяниці строки. Приблизно у 2/3 досліджуваних нами пацієнтів відзначався «світлий проміжок» – зменшення інтенсивності жовтяниці до кінця 1–2-го тижня життя з наступним поступовим її збільшенням і появою зеленуватого відтінку до кінця 1-го місяця. Ахолія випорожнень є найбільш раннім і постійним клінічним симптомом хвороби. Сеча темна. Характерною є відсутність гепатомегалії при народженні з наступним збільшенням розмірів печінки та змінами її консистенції від еластичної до щільної протягом перших 2 місяців життя. Приблизно на 1-му місяці життя можливий розвиток геморагічного синдрому (кровотеча зі слизових оболонок травного каналу, пупкової ранки, внутрішньочерепні крововиливи), що обумовлено дефіцитом вітаміну К-залежних факторів згортання крові внаслідок порушення процесів всмоктування вітаміну К в кишечнику, що виявлено нами у двох пацієнтів. Відомо, що жиророзчинні вітаміни засвоюються за участю жовчі, яка не надходить до кишечника. У віці 1–2 місяці, як правило, формується дефіцит маси тіла, ступінь вираженості якого залежить від харчування дитини. Найбільш виражений дефіцит спостерігається за грудного харчування або вживання штучних сумішей, рекомендованих для здорових новонароджених дітей. У разі застосування лікувального харчування дефіцит ваги може бути відсутнім або мінімально вираженим.

Встановлення діагнозу СА в новонародженого потребує дуже уважного огляду й аналізу. Лабораторні дослідження мають включати дослідження жовчі, лактатдегідрогенази (ЛДГ), гамма-глутамілтрансферази (ГГТ), холестерину, у класичних випадках активність амінотрансфераз не є показово високою, але визначається значна гіперхолестеринемія і тригліцеридемія, високий рівень гамма-глутамінтранспептидази (ГГТП). За наявності таких ознак діагностують СА. Важливо пам'ятати: час диференційної діагностики з БА є обмеженим, а інші форми холестази мають подібну картину – дефіцит ААТ, МВ та інші метаболічні розлади. Підвищення прямої фракції білірубину, ГГТП, аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), свербіж, спленомегалія та інші патологічні зміни в печінці зумовлені відсутністю міждолькової протоки, а співвідношення жовчних протоків до портальних шляхів зменшується наполовину. Кількість і ступінь гіпоплазії протоків залежить від

віку пацієнта. Описані випадки холангіодеструктивних змін у пацієнтів залежать саме від ступеня вираженості гіпоплазії. Характерними для гістологічних досліджень хворих із СА є тяжкий білірубіностаз і запальний портальний фіброз. За негативного розвитку процесу наслідком є цироз, а інколи – гепатоцелюлярна карцинома [21].

Провідними біохімічними синдромами в наведеному нами дослідженні були: пряма гіпербілірубінемія із середнім значенням прямого білірубину в 5–6 разів вище (у середньому – $50,4 \pm 4,2$ мкмоль/л, норма – до 3 мкмоль/л; $p < 0,001$); достовірне підвищення трансаміназ, коли рівень АСТ завжди був вищим за рівень АЛТ, – $92,1 \pm 8,2$ мкмоль/л; холестерину – $9,5 \pm 2,4$ мкмоль/л (норма – до 5 мкмоль/л; $p < 0,005$). Показники ГГТП і ЛДГ були збільшеними у 2–3 рази. У коагулограмі відзначалися незначні зниження рівня фібриногену, особливо на тлі інтеркурентних інфекцій із появою петехій на шкірі. Протеїнограма була нормальною у всіх дітей. Маркери вірусних гепатитів були від'ємними у всіх дітей. Заперечено метаболічні захворювання: МВ, дефіцит ААТ, галактоземія, тирозинемія. Усі діти перенесли цитомегаловірусну інфекцію (за даними тестування шляхом полімеразної реакції). Ехографічні зміни були такими: гематолієнальний синдром без портальної гіпертензії і без вираженого цирозу печінки, асцит. Ознаки внутрішньопечінкового холестази (накопичення жовчі в гепатоцитах і жовчних протоках), стадія фіброзу ІА.

Проведено біопсію печінки під загальним знеболюванням і УЗД у всіх дітей, взято два біоптати. За допомогою гістологічних досліджень виявлено холестатичний гепатит зі зменшенням числа жовчних протоків без вираженого цирозу, фіброз ІА, ознаки внутрішньопечінкового холестази (накопичення жовчі в гепатоцитах і жовчних протоках). Діагностовано інші природжені вади: стеноз легеневої артерії (чотири пацієнти), хребці-метелики (чотири пацієнти).

Холестатичні ураження печінки без цирозу, підтвержені клінічно, біохімічно, сонографічно і гістологічно, характерна зовнішність, наявність інших природжених вад розвитку, відносно сприятливий перебіг хвороби стали основою для проведення генетичних обстежень на СА, за допомогою яких і підтверджено діагноз СА. Генетичними дослідженнями виявлено ген *JAG1* у 9 хворих, *NOTCH2* – в 1 пацієнта, обидва гени – у 2 дітей. Найтяжчим був перебіг хвороби в дітей із геном *NOTCH2* і двома генами (*JAG1+NOTCH2*). Виявлено вищі показники прямого білірубину і печінкових проб, інтенсивніші жов-

Original articles. Abdominal surgery

тяниці і свербіж зі значним пошкодженням шкіри через подряпини, більшу кількість ксантом, на тлі ще нижчих показників ФР і НПР (фото дитини, генетичне обстеження).

Для лікування всім дітям призначено урсодезоксихолеву кислоту в дозі 10–15 мг/кг/добу, холестирамін, вітаміни А, Е, К, D; з 2-річного віку – препарат із США «Марліоксібат» (гуманітарна допомога), який впливає на інгібітори транспортерів жовчних солей у верхніх відділах клубової кишки. ТП від неродинного донора в м. Брюссель (Бельгія) проведено одній дитині з наявністю двох генів СА у віці 3 роки 2 місяці через наростання жовтяниці, шкірного свербіжу, ксантом, відставанням у ФР і НПР.

Усі діти живі. На тлі лікування поліпшилися біохімічні і клінічні показники, значно зменшився свербіж шкіри (за категорійною шкалою свербіжу до лікування завжди – у 100% пацієнтів, після лікування – рідко у 17% пацієнтів, після ТП – у 0%). За шкалою ВАШС: до лікування був тяжкий свербіж – $9,2 \pm 1,4$ бала, після лікування – $1,8 \pm 0,3$ бала ($p < 0,005$), після ТП – 0 балів.

Рівень тривожності за шкалою Гамільтона до лікування становив $27,2 \pm 3,1$ бала, після лікування – $8,3 \pm 0,4$ бала ($p < 0,005$); після ТП в 1 дитини – 0 балів.

Позитивною була динаміка ФР. До лікування всі діти мали низькі показники – $15,4 \pm 2,1\%$ 2 і 3-й центильні інтервали), після лікування – $32,0 \pm 1,2\%$, $p < 0,005$ (4 і 5-й центильні інтервали).

Нервово-психічний розвиток у динаміці був такий. До лікування затримка розвитку на 2–3 епікризні строки відзначалася в 100% дітей; після лікування показник поліпшився до 1 епікризного строку в 17% дітей, у решти дітей нормалізувалися всі показники НПР. До лікування усі діти мали II ступінь затримки НПР, після лікування лише в 17% затримка НПР була I ступеня, в інших дітей ці показники нормалізувалися.

Комплексне лікування сприяло достовірному поліпшенню біохімічних показників: прямий білірубін становив $4,8 \pm 1,2$ Од/л ($p < 0,005$); АСТ – $37,2 \pm 1,2$ Од/л ($p < 0,005$); АЛТ – $39,1 \pm 2,1$ Од/л ($p < 0,005$); ГГТП – $12,4 \pm 2,1$ Од/л ($p < 0,005$); холестерин – $4,2 \pm 0,3$ ммоль/л ($p < 0,05$).

П'ятеро пацієнтів мали переломи кісток у ранньому віці, поки не встановили їм діагнозу і батькам не надали інформації з догляду. У дитини після ТП зникли через 6 місяців всі симптоми холестази, у т.ч. ксантоми.

Усі пацієнти мали прояви холестази від періоду новонародженості, але до хірурга їх скерували із 3–6-місячного віку аж до 1 року життя, що свідчить

про тяжкість диференційної діагностики, недостатню обізнаність лікарської спільноти щодо СА. Навіть характерна зовнішність пацієнтів на тлі затримки ФР і НПР не надавала підстав діагностувати СА на попередніх етапах. Тому всіх дітей госпіталізували з діагнозом «Атрезія жовчних шляхів?» без проведеного патогенетичного лікування.

Біліарна атрезія і СА мають подібні прояви холестази в неонатальному віці. Клінічні прояви подібні у вигляді ахолії, гіпоплазії зовнішніх жовчовивідних шляхів (жовчного міхура), високого білірубіну, підвищення АСТ, АЛТ, ГГТ. Інколи при БА спостерігаються природжені вади серця.

Під час проведення біопсії печінки, яка є остаточним критерієм діагнозу при БА, слід враховувати, що до 30 днів життя гістологічні ознаки, характерні для БА, можуть бути змазаними.

Для успішного лікування БА вчасне проведення портоентеростомії за Касаї є найбільш успішним і ефективним методом лікування. Випадково виконані портоентеростомії при СА, за даними різних центрів, показують гірший результат і необхідність ТП у більш ранньому віці. Однак на результат ТП не впливають.

Потреба ТП зазвичай виникає в частини пацієнтів із СА з термінальною стадією печінкової недостатності, тяжкою порталною гіпертензією. Однією з причин ТП при СА також є розвиток гепатоцелюлярної карциноми, у таких пацієнтів тривало спостерігається підвищення альфа-фетопротеїну.

За нашим спостереженням і даними інших центрів, ТП повністю вирішує ці проблеми і має успішний результат, оскільки доведено, що СА не рецидивує в трансплантаті. Складним моментом у лікуванні трансплантованих пацієнтів є вибір донора. СА є аутосомно-домінантним розладом і кожен із батьків може нести дефектний ген. Родинним донорам проведено класичний скринінг функції печінки та черевної порожнини і біопсію пункційним методом для заперечення міждолькової жовчної протоки. За нашим досвідом, навіть за відсутності стигм або фенотипових ознак, біопсія є обов'язковою при кваліфікації родичів першого порядку на донорство пацієнту з СА.

У нашій групі трансплантованих пацієнтів усі потребували донорського органу у зв'язку з дискваліфікацією обох родичів першого порядку.

За даними різних авторів, у зв'язку з відсутністю чіткої кореляції генотип-фенотип генетичні дослідження і їхня роль у донорстві дітям не є чітко визначеними, і родичі не розглядаються як донори при ускладненому СА [2,11,14,23]. У деяких випадках по-

казаннями до ТП є некорегований свербіж, ускладнений хронічними інфекціями, рецидивні тяжкі переломи, ксантоми з деформаціями та спотворення обличчя. Відставання в рості і розвитку має, як правило, генетичне підґрунтя і є основним показанням до ТП. Щодо росту, то навіть після ТП кінцевий зріст пацієнта може залишатися нижчим, ніж в однолітків. Існують думки, що частина пацієнтів із СА мають природжену резистентність до гормону росту.

Висновки

Сучасні можливості діагностики СА передбачають залучення генетичних і гістологічних методів, що дає змогу раннього початку патогенетичної терапії, вирішення часу і шляхів хірургічного втручання (у т.ч. ТП).

Наявність супутніх природжених вад інших органів і систем, характерна зовнішність дітей із СА зумовлюють мультидисциплінарне обстеження із залученням фахівців різних спеціальностей.

Комплексне своєчасне лікування СА сприяє нормалізації клініко-біохімічних показників, ФР, НПР, ЯЖ таких дітей.

Радикальне лікування СА шляхом ТП слід розглядати до періоду непоправних поліорганних змін з урахуванням збереження ФР і НПР.

Перспективи подальших досліджень. Визначення термінів і методів своєчасної хірургічної корекції СА, ТП до появи непоправних печінкових змін і мультиорганної патології.

Подяка. За співпрацю в комплексній мультидисциплінарній команді колективам Першого ТМО м. Львова в особі генерального директора, доктора філософії Самчука Олега Олеговича; ДУ «ІСП НАМНУ» в особі в.о. директора, доктора медичних наук Акоюн Гаяне Рубенівни, генетичним лабораторіям США, Польщі, Бельгії.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

- Ahn KJ, Yoon JK, Kim GB, Kwon BS, Go JM, Moon JS et al. (2015). Alagille syndrome and a JAG1 mutation: 41 cases of experience at a single center. *Korean Journal of Pediatrics*. 58(10): 392. <https://doi.org/10.3345/KJP.2015.58.10.392>.
- Ayoub MD, Kamath BM. (2020). Alagille syndrome: diagnostic challenges and advances in management. *Diagnostics*. 10(11): 907. doi: 10.3390/diagnostics10110907.
- Bech P. Measuring States of Anxiety with Clinician-Rated and Patient-Rated Scales [Internet]. *Different Views of Anxiety Disorders*. InTech; 2011. Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/21246>.
- Da Palma MM, Igelman AD, Ku C, Burr A, You JY, Place EM et al. (2021, Jun 1). Characterization of the Spectrum of Ophthalmic Changes in Patients With Alagille Syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 62(7): 27. doi: 10.1167/iovs.62.7.27. PMID: 34185059; PMCID: PMC8254011.
- De Onis M. 4.1 The WHO Child Growth Standards. *World Rev Nutr Diet*. 2015;113:278–94. doi: 10.1159/000360352. PMID: 25906897.
- Fattouh AM, Mogahed EA, Hamid NA, Sobhy R, Saber N, El-Karakasy H. (2016). The prevalence of congenital heart defects in infants with cholestatic disorders of infancy: a single-centre study. *Archives of Disease in Childhood*. 101(9): 803–807. <https://doi.org/10.1136/ARCHDISCHILD-2015-309589>.
- Glantz SA. (2012). *Primer of Biostatistics, Seventh Edition*. Stanton A. Glantz – McGraw-Hill Professional: 320.
- Ho DK, Levin AV, Anninger WV, Piccoli DA, Eagle RC Jr. (2016). Anterior chamber pathology in Alagille syndrome. *Ocular Oncology and Pathology*. 2(4): 270–275. doi: 10.1159/000446804.
- Kim BJ, Fulton AB. (2007). The genetics and ocular findings of Alagille syndrome. *Semin Ophthalmol*. 22(4): 205–210. doi: 10.1080/08820530701745108.
- Krantz ID, Colliton RP, Genin A et al. (1998). Spectrum and frequency of jagged1 (JAG1) mutations in Alagille syndrome patients and their families. *Am J Hum Genet*. 62(6): 1361–1369. doi: 10.1086/301875.
- Kriegermeier A, Wehrman A, Kamath BM, Loomes KM. (2018). Liver disease in Alagille syndrome. In: Kamath B, Loomes K, editors. *Alagille Syndrome*. Cham: Springer. doi: 10.1007/978-3-319-94571-2_4.
- Maydannik VH, Burlay VH, Hnateyko OZ, Duka KD, Nechytaylo YuM. (2018). *Propedevtychna pediatriya*. Pidruch. dlya stud. vyshch. med. navch. zakl. IV rivnyu akredyatsiyi. Za red. Maydannik Vitaliy Hryhorovych. Vyd. 2-he, vypr. ta dopov. Vinnytsya: Nova knuha: 163. [Майданик ВГ, Бурлай ВГ, Гнатейко ОЗ, Дука КД, Нечитайло ЮМ. (2018). *Пропедевтична педіатрія*. Підруч. для студ. вищ. мед. навч. закл. IV рівня акредитації. За ред. Віталій Григорович Майданик. Вид. 2-ге, випр. та допов. Вінниця: Нова книга: 163.]
- McElhinney DB, Krantz ID, Bason L, Piccoli DA, Emerick KM et al. (2002). Analysis of cardiovascular phenotype and genotype-phenotype correlation in individuals with a JAG1 mutation and/or Alagille syndrome. *Circulation*. 106(20): 2567–2574. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000037221.45902.69>.
- Menon J, Shanmugam N, Vij M, Rammohan A, Rela M. (2022). Multidisciplinary Management of Alagille Syndrome. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*. 15: 353. <https://doi.org/10.2147/JMDH.S295441>.
- MOZ Ukrayiny. (2021). Pro zatverdzhennya standartiv medychnoyi dopomohy pry virusnomu hepatyti B u ditey. *Nakaz MOZ Ukrayiny vid 15.01.2021 No.48*. [МОЗ України. (2021). Про затвердження стандартів медичної допомоги при вірусному гепатиті В у дітей. Наказ МОЗ України від 15.01.2021 №48].
- MOZ Ukrayiny. (2021). Pro zatverdzhennya standartiv medychnoyi dopomohy pry virusnomu hepatyti C u ditey». *Nakaz MOZ Ukrayiny vid 15.01.2021 №50*. [МОЗ України. (2021). Про затвердження стандартів медичної допомоги при вірусному гепатиті С у дітей. Наказ МОЗ України від 15.01.2021 №50].
- MOZ Ukrayiny. (2023). Pro zatverdzhennya Unifikovanoho klinichnoho protokolu spetsializovanoyi medychnoyi dopomohy «Zhovtyanytsya novonarodzhennykh ditey». *Nakaz MOZ Ukrayiny vid 27.04.2023 roku No.783*. [МОЗ України. (2023). Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу спеціалізованої медичної допомоги «Жовтяниця новонароджених дітей». Наказ МОЗ України від 27.04.2023 року №783].
- Reich A, Heisig M, Phan NQ, Taneda K, Takamori K, Takeuchi S et al. (2012, Sep). Visual analogue scale: evaluation of the instrument for the assessment of pruritus. *Acta Derm Venereol*. 92(5): 497–501. doi: 10.2340/00015555-1265. PMID: 22102095.
- Reiestr medyko-tekhnologichnykh dokumentiv. (2021). Virusnyi hepatyt B. [Реєстр медико-технологічних документів. (2021). Вірусний гепатит В]. URL: <http://mtd.dec.gov.ua/index.php/uk/haluzevi-standarty-taklinichni-nastanovy/item/76-virusnyi-hepatyt-v>.

Original articles. Abdominal surgery

20. Reiestr medyko-tekhnologichnykh dokumentiv. (2021). Virusnyi hepatyt C. [Реєстр медико-технологічних документів. (2021). Вірусний гепатит С]. URL: <http://mtd.dec.gov.ua/index.php/uk/haluzevi-standarty-ta-klinichni-nastanovy/item/82-virusnyi-hepatyt-s>.
21. Sanada Y, Naya I, Katano T, Hirata Y, Yamada N, Okada N et al. (2019). Visceral artery anomalies in patients with Alagille syndrome. *Pediatric Transplantation*. 23(2). <https://doi.org/10.1111/PETR.13352>.
22. Shimohata H, Imagawa K, Yamashita M, Ohgi K, Maruyama H, Takayasu M et al. (2020). An Adult Patient with Alagille Syndrome Showing Mainly Renal Failure and Vascular Abnormality without Liver Manifestation. *Internal Medicine (Tokyo, Japan)*. 59(22): 2907–2910. <https://doi.org/10.2169/INTERNALMEDICINE.4780-20>.
23. Vandriel SM, Li LT, She H, Wang JS, Gilbert MA, Jankowska I et al. (2023). Natural history of liver disease in a large international cohort of children with Alagille syndrome: Results from the GALA study. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 77(2): 512. <https://doi.org/10.1002/HEP.32761>.
24. Yuan SM. (2022). Pulmonary artery pathologies in Alagille syndrome: a meta-analysis. *Postepy w Kardiologii Interwencyjnej = Advances in Interventional Cardiology*. 18(2): 111–117. <https://doi.org/10.5114/AIC.2022.118526>.
25. Zeng HS, Zhang ZH, Hu Y, Zheng GL, Wang J et al. (2022). Alagille syndrome associated with total anomalous pulmonary venous connection and severe xanthomas: A case report. *World Journal of Clinical Cases*. 10(25): 8932–8938. <https://doi.org/10.12998/WJCC.V10.I25.8932>.
26. Zheng Y, Peng Y, Zhang S, Li L, Peng Y, Yin Q. (2019). Capillary Malformation-Arteriovenous Malformation Combined Alagille Syndrome in a Patient With Double Gene Variations of RASA1 and NOTCH2. *Frontiers in Genetics*. 10. <https://doi.org/10.3389/FGENE.2019.01088>.

Відомості про авторів:

Курило Галина Василівна – к.мед.н., асистент каф. хірургії та трансплантології ФПДО ЛНМУ ім. Д. Галицького; м. Львів, вул. Пекарська, 69. Лікар-хірург дитячий КНП «ЛТМО «Багатопрофільна клінічна лікарня інтенсивних методів лікування та швидкої медичної допомоги», Центр дитячої хірургії відокремленого підрозділу «Лікарня Святого Миколая». Адреса: м. Львів, вул. П. Орлика, 4. <https://orcid.org/0009-0006-8586-2559>.

Стаття надійшла до редакції 05.03.2024 р., прийнята до друку 14.05.2024 р.