УДК 616.36-008.811.6-056.7-053.2

СИНДРОМ БАЙЛЕРА (КЛІНІЧНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ).

О.В. Омельченко

Харківський національний медичний університет

Резюме. При синдроме Байлера преимущественно нарушается экскреция через канальцевую мембрану гепатоцита хенодезоксихолевой кислоты из-за отсутствия на ее поверхности П-гликопротеина. Ген, ответственный за синтез П-гликопротеина, локализуется во 2-й хромосоме (2q24). Как следствие, первичные желчные кислоты накапливаются в клетках печени и повреждают их. Лабораторными особенностями являются низкая активность гаммаглутамилтранспептидазы и низкий уровень холестерина сыворотки крови, повышение активности щелочной фосфатазы. В статье представлен анализ сведений о классификации, клинических проявлениях, методах диагностики синдрома Байлера, а также приведен случай собственного клинического наблюдения синдрома Байлера у ребенка А., 2 лет 5 месяцев.

Ключевые слова: синдром Байлера, холестаз, клинические проявления.

**Byler's syndrome (clinical observation)**

Summary. Byler's syndrome or progressive familial intrahepatic cholestasis is subtype of progressive familial intrahepatic cholestasis. This is a chronic cholestasis syndrome. The cause by the absence of a gene product function that channelizes bile salts to form bile. A defect in the gene that assists in canalicular bile acid transport with primary retention of hydrophobic bile salts is the cause of disease in patients with low-gamma glutomyl. Laboratory studies that usually reveal - low serum cholesterol, gamma glutomyl, elevated alkaline phosphatase. The analysis of the information on the classification, clinical manifestations, diagnosis of Byler's syndrome, and is a case of the disease's clinical observations Byler's syndrome a girl 2 years 5 months.

Key words: Byler's syndrome, cholestasis, clinical manifestations.

Жовтяниця є клінічним проявом синдромів різного походження, спільною рисою яких є жовтяничне забарвлення шкіри і слизових оболонок. Всього налічується близько 50 захворювань, у тому числі спадкових, які супроводжуються появою жовтушності шкірних покривів [1]. Пацієнти зі спадковими особливостями обміну білірубіну тривало лікуються з приводу необґрунтовано і неправильно діагностованих хронічного гепатиту або гемолітичної жовтяниці. У дітей раннього віку диференціальна діагностика синдрому холестазу викликає певні труднощі. Однак, завдяки активному вивченню в останні роки рідкісних захворювань, досягнуті значні результати в розумінні механізму холестатичних жовтяниць [2]. Важливою подією в гепатології стало виділення хвороби Байлера і близьких до неї захворювань.

До недавнього часу поняття «прогресуючий сімейний внутрішньопечінковий холестаз» (ПСВХ) і «хвороба Байлера» ототожнювалися. На сьогоднішній день, завдяки досягненням в галузі молекулярної генетики, виділяють три типи ПСВХ [3,4]. Синдром Байлера - рідкісний варіант генетично обумовленої гіпербілірубінемії. У патогенезі мають значення формування перипортального фіброзу і проліферація жовчних проток, через які розвивається холестаз. Захворювання протікає з важкою жовтяницею, гепато-і спленомегалією [5].

 Наводимо власне спостереження.

Дитина А., 2років. 5 місяців, жіночої статі, поступила на обстеження в гастроентерологічне відділення дитячої клінічної лікарні зі скаргами на жовтяницю шкірних покривів і слизових оболонок, свербіж, збільшення живота в розмірах, слабкість, млявість, затримку темпів фізичного розвитку.

Анамнез хвороби і життя: дитина від I вагітності, що протікала на тлі гестозу 1 половини вагітності, герпетичної та кандидозної інфекції. Пологи в терміні гестації 32 тижні, родова діяльність на тлі підвищення температури до фебрильних цифр у матері. Маса тіла при народженні 2610г, зріст 45 см, що відповідало гестационному віку, закричала відразу. На другу добу вакцинована БЦЖ вакциною, вакциною проти гепатиту В.

 На 3-у добу життя у дитини з'явилась жовтушність шкіри, яка зберігалась до 3 місяців і яку було розцінено лікарями, як затяжний перебіг кон'югаційної жовтяниці. Лікування не проводили. Росла і розвивалась із затримкою темпів фізичного розвитку. З 10 місяців у дитини відзначався свербіж шкірних покривів без елементів висипу, неодноразово консультована педіатром, алергологом, діагностовано атопічний дерматит, проведене лікування без ефекту. В 1 рік мав місце епізод жовтяниці, що виник без видимої причини. У віці 1р.7м. з'явилися такі скарги: жовтушність шкірних покривів і склер, посилився свербіж шкіри, змінилися забарвлення сечі (темний колір) і випорожненнь (ахолічні). Консультована інфекціоністом. При дослідженні функціональних проб печінки цитоліз до 5 норм, виявлені позитивні сумарні антитіла до гепатиту В, збільшення титру антитіл IgG до ЦМВ та ВЕБ до 6 норм. Враховуючи клінічну симптоматику, дані додаткового обстеження виставлено діагноз: Хронічний гепатит В. Персистуюча герпетична інфекція (ЦМВ, ВЕБ). Дитині проводилась терапія Зовіраксом. Протягом місяця стан покращився. Контроль лабораторних досліджень не проводився. Через два місяці, на тлі гострого ринофарингіту стан дитини погіршився, у зв'язку з чим дівчинка була госпіталізована в дитячу клінічну інфекційну лікарню. В інфекційній клініці проводилася диференційна діагностика між хронічним гепатитом, аутоімунним гепатитом і біліарним цирозом печінки.

При обстеженні в клінічному аналізі крові - анемія легкого ступеня, лейкоцитоз із зсувом вліво, прискорення ШОЕ до 43 мм/год. Клінічний аналіз сечі та калу без відхилень від норми. У біохімічному аналізі крові цитоліз до 3 норм, гіпребілірубінемія (114,7-211,5 мкмоль/л), за рахунок зв'язаної фракції, збільшення рівня β-ліпопротеїдів до 2 норм, збільшення рівня лужної фосфатази до 3 норм, диспротеїнемія за рахунок гіпергаммаглобулінеміі (1,5 норми) і гіпоальбумінемії (1,5 норми).

При визначенні маркерів хронічних гепатитів були виявлені антитіла до HBV, HCV: - анти HBcor сумарні (антитіла до внутрішньоядерного білку вірусу гепатиту В) - позитивні, анти НВе - позитивні, анти НDV - негативні. При проведенні імуноферментного аналізу антитіла класів IgG, IgМ до ВПГ 6 типу, токсоплазмозу, ВЕБ інфекції-негативні, IgG до ЦМВ - позитивні 0.989 (к = 0.259). Для виключення аутоімунного гепатиту досліджено рівень антинуклеарних антитіл ANA 2,5 од. (Норма до 0,9 од.)

Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини: Печінка: Косий вертикальний розмір правої частки печінки – 90.6мм, товщина правої частки - 66.2, краніо-каудальний розмір лівої частки - 77, товщина лівої частки - 51мм, хвостата частка -16.58 \* 51.1мм. Збільшена на 5 см. Край закруглений, ехоструктура неоднорідна, помірна дилатація внутрішньопечінкових жовчних протоків, підвищення ехощільності паренхіми. Ворітна вена 4.4мм, Vmax 17мм/сек. Жовчний міхур: просвіт адекватно не візуалізується, 2.1 \* 0.7см. Підшлункова залоза - норма. Селезінка 7.2 \* 2.9см, +1.2 см нижче реберної дуги, ехоструктура дрібнозерниста, однорідна. Доплерографія судин печінки: зміна якісних параметрів кровотоку по правій печінковій вені (допплерівський спектр не збігається з фазами серцевого циклу). Ознак портальної гіпертензії не виявлено.

Комп'ютерний томографія: печінка збільшена в розмірах, структура паренхіми однорідна, внутрішньопечінковий жовчні протоки не розширені. Жовчний міхур зморщений, стінки склерозовані. Висновок: гепатомегалія.

Встановлено діагноз: Аутоімунний гепатит, ускладнений біліарним цирозом печінки. Хронічний гепатит В (фаза інтеграції). Герпесвірусна інфекція, персистуюча форма. Хвороба Байлера?

Проведено терапію антибактеріальними, противірусними препаратами, гепатопротекторами, препаратами урсодезоксихолевої кислоти, преднізолоном 2 мг/кг/добу протягом 17 діб. Стан дитини не поліпшувався, інтенсивність жовтяниці і нестерпний свербіж посилювалися. Для подальшого лікування була переведена в гастроентерологічне відділення дитячої клінічної лікарні.

Спадковий анамнез: у матері позитивні антитіла класів ІgG до ядерного антигену гепатиту В (анти-HВcor), мезодермальна дисплазія, клінічні прояви дефіциту фолатного циклу. Родовід обтяжений за материнською лінією пухлинними захворюваннями, жовчнокам'яної хворобою. При об'єктивному обстеженні в гастроентерологічному відділенні: негативна реакція на огляд, фізичний розвиток нижче середнього, гармонійний, ознаки недиференційованої дисплазії сполучної тканини. Шкірні покриви і видимі слизові жовтушні, з оливковим відтінком, на шкірі нижніх кінцівок - сліди розчухів. Перкуторно над легенями ясний легеневий звук, при аускультації – пуерільне дихання. Тони серця гучні, ритм правильний. Живіт збільшений в розмірах, пупок втягнутий. Печінка виступала з під краю реберної дуги на +10 см, щільної консистенції. Селезінка +1 см. Випорожнення 4-5 разів на добу, кашкоподібні, жовті. Сеча світла.

Клінічний аналіз крові: гемоглобін - 85 г/л, еритроцити - 3,1 х 1012 /л, тромбоцити - 229-х109 /л, лейкоцити - 20,8 х 109 /л, гранулоцити - 67,8%, лімфоцити - 26,3 % моноцити -5,9%, ШОЕ - 2 мм /год.

У біохімічному аналізі крові: амінотрансферази - АЛТ до 4,7 ммоль / год.\*л (Норма до 0,14 ммоль / год.\*л), АСТ - 3,5 ммоль / год.\*л (Норма до 0,14 ммоль / год.\*л), Холестерин -3,2 ммоль / л (норма 3,15-5,17 ммоль / л), В ліпопротеїди - 62 ум. Од. (Норма 35-55 ум. Од.), Лужна фосфатаза -3000 нмоль / с.л. (норма до 6300 нмоль /с.л), загальний білірубін - 194,4 мкмоль / л, прямий білірубіну -64,2 мкмоль /л, непрямий - 130,2 мкмоль /л, ГГТ-0.54 Е /л (норма 0.6-3.96Е / л). Протеінограмма - диспротеїнемія за рахунок гіпергаммаглобулінеміі (1,5 норми) і гіпоальбумінемії (1,5 норми). У коагулограми ознаки гіпокоагуляції. Рівень вільного гемоглобіну, сироваткового заліза, креатиніну, сечовини, глікемічний профіль без відхилень від норми.

Рівень жовчних кислот у сироватці крові різко підвищений до 500 мкмоль /л (норма до 90 мкмоль /л).

Рівень альфа-фетопротеїну - 0,68 нг/мл. (Норма), альфа-1-антитрипсину - 0,8 г/л. (Норма).

У сироватці крові антимітохондріальні антитіла (АМА, АМА-М2), антинуклеарні антитіла (ANA) - не виявлені.

При проведенні імуноферментного аналізу (ІФА) - антитіла до гельмінтів негативні, антитіла до лямблій позитивні, ІФА - АТ до ВІЛ не виявлено. Виявлені позитивні антитіла IgG до ЦМВ - 0.597 (к = 0.259), авідність 48%, позитивні АТ IgG до раннього антигену ЕА ВЕБ - 0.313 (к = 0.256), дані зміни розцінені як персистуюча інфекція, викликана вірусами ЦМВ, ВЕБ.

УЗД, КТ органів черевної порожнини без істотної динаміки.

Мультідетекторная комп'ютерна томографія органів черевної порожнини: множинні конкременти жовчного міхура, виключений жовчний міхур. Холестатична реакція паренхіми.

Оглянуто окулістом, неврологом - патології не виявлено.

Гематолог: анемія середнього ступеня тяжкості, пов'язана з основним захворюванням.

На підставі скарг, анамнезу, додаткового обстеження, диференціального діагнозу з аутоімунним гепатитом і цирозом печінки, у дитини запідозрили хворобу / синдром Байлера.

Дівчинка представлена ​​консультативній раді спеціалізованого медико-генетичного центру. Рекомендовано - біопсія печінки, молекулярно-генетичне тестування специфічного локусу.

Для верифікації діагнозу та тактики лікування дівчинка була направлена ​​в науково-консультативне педіатричне відділення ФДМ «НЦ АГіП ім. В.І. Кулакова » Мінздоровсоцрозвитку Росії, де проведено частковий аналіз гена АВСВ11 (сімейний внутрішньопечінковий холестаз тип 2). Методом ПЛР-ПДРФ аналізу проаналізовано 14 екзонів гена. Результати аналізу свідчать про присутність мутації p.Asp482Gly в гетерозиготному стані. Діагноз сімейний внутрішньопечінковий холестаз тип 2 (синдром Байлера) підтверджено.

Призначено лікування: харчування з підвищеним вмістом середнєланцюгових тригліцеридів (Хумана ЛХ + СЛТ); преднізолон, призначений у зв'язку з підозрою на аутоімунний гепатит, відмінено; урсофальк (30 мг/кг/добу) 3.3 мл 2 рази на день - постійно; вітамін D2 краплі 1 раз на день - постійно; вітамін Е 30% 8 крапель 2 рази на день - постійно; вітамін А 1 капля (3300 МО) 1 раз через день - постійно; вікасол ½ таблетки 1раз на день - 1 раз на тиждень;

За час спостереження відзначається позитивна динаміка у стані дитини у вигляді зменшення жовтушності шкірних покривів, видимі слизові рожеві, живіт м'який, безболісний, печінка до +3 см по среднеключичній лінії, еластичної консистенції, селезінка не збільшена, випорожнення 1-2 рази на добу, оформлені; в лабораторних показниках - зниження рівня гіпербілірубінемії з 211,6 до 91,6 мкмоль /л, нормалізація протеінограмми, лужної фосфатази, гаммаглутамілтранспептідази, загального холестерину , β-ліпопротеїдів; ПЛР - HBV, HCV, ЦМВ, ВЕБ - негативні, ІФА маркери вірусу гепатиту В - негативні, IgG, М до ВПГ 6 типу, токсоплазмозу, ВЕБ, ЦМВ - негативні. За даними ехоскопіі органів черевної порожнини в динаміці - зменшення розмірів печінки, поліпшення стану жовчного міхура (жовчний міхур розташований у типовому місці, визначається просвіт 4.1 \* 1.4см, перегин тіла, нерівномірно потовщені стінки до 2.6мм). Остаточний діагноз: синдром Байлера (сімейний внутрішньопечінковий холестаз II типу, холелітіаз). Затримка темпів фізичного розвитку.

Обговорення. Остаточний діагноз був встановлений на підставі таких критеріїв: поєднання ахолічного калу, свербежу без елементів висипань, гепатомегалії, гіпербілірубінемії кон'югованого типу, низького рівня ферменту гаммаглутамілтранспептідази в сироватці крові, відсутності візуалізації жовчного міхура або його визначення у вигляді «тяжа» при УЗД, молекулярної діагностики .

Проводився контроль клінічного аналізу крові, функціональних проб печінки, протеінограмми, коагулограми - 1 раз на місяць, УЗД органів черевної порожнини - 1 раз на 3 міс., α фетопротеїну - 1 раз на 6 місяців.

Діти з даною патологією складають групу ризику щодо розвитку онкологічних захворювань гепатобіліарної системи, що визначає необхідність проведення дослідження α фетопротеїну [6]. Без трансплантації печінки хворі гинуть у віці від 2 до 15 років. Це визначає необхідність направлення хворих в центр трансплантації печінки [7]. Дитина консультована трансплантологом - показана трансплантація печінки.

Список літератури

1. Дегтярева А.В, Мухина Ю.Г, Дьяконова Г.В. и др. Лечебное питание, содержащее СЦТ в комплексной терапии детей с прогрессирующими заболеваниями гепатобилирной системы. Тезисы доклада Гастроэнтерология – 2003; 10-12 сентября. Санкт-Петербург .

2. Губергриц Н. Б. Функциональные гипербилирубинемии: патогенез, клиника, диагностика, лечение. Здоров’я Україны 2009;12: 13-15.

3. Мухина Ю.Г., Дегтярева А.В. Холестаз у новорожденных и детей первых месяцев жизни. Баранова А.А.,(ред.) Детская гастроэнтерология (избранные главы). М: Медицина; 2002. 306-351.

4.Мухина Ю.Г., Бельмер С.В, Дегтярева А.В. Холестаз и пути его коррекции в педиатрической практике. Фарматека, 2005; 11-89.

5. Новикова П.В.,Дегтярева А.В,Таболин В.А Руководство по педиатрии. Врожденные и наследственные заболевания.Москва «Династия» ; 2007.180-193.

6. Коровина Н.А, Захарова И.Н, Пыков М.И.и др. Синдром холестаза у детей. Руководство для врачей-педиатров: «Адамантъ»– 2006.

7.Чеклецова Е.В, Дегтярева А.В, Готье С.В. и др.Показания к трансплантации печени у детей раннего возраста и выбор оптимального срока выполнения операции. Вопросы практической педиатрии 2007; 2: 40-45.