

УДК 616.367:616.36-004)053.2-036.06-07
DOI: 10.24061/2413-4260. XIV.4.54.2024.9

СИНДРОМ АЛАЖИЛЯ В СУЧАСНОМУ ПОГЛЯДІ МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОГО ПІДХОДУ ДО ПРОБЛЕМИ

О. В. Щур¹, Г. В. Курило^{1,2}, В. Ф. Петров¹,
О. М. Терлецький¹

Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького¹,
Комунальне некомерційне підприємство «Львівське
територіальне медичне об'єднання «Багатопрофільна
лікарня інтенсивних методів лікування та швидкої
допомоги» Відокремлений підрозділ «Лікарня Святого
Миколая»²
(м. Львів, Україна)

Резюме

Синдром Алажиля – синдром зменшення числа міждольових жовчних протоків або артеріопечінкова дисплазія. Генетичне мультисистемне аутосомно-домінантне порушення з дуже варіабельними проявами, переважним ураженням печінки, серця, розвитком лицевих, скелетних та інших аномалій.

Мета. Опрацювання інформаційних джерел та аналіз власного досвіду з даної патології для надання сучасних знань про синдром Алажиля. Впровадження нових діагностичних та лікувальних методів зважаючи на необхідність і важливість системного мультидисциплінарного підходу до ведення пацієнтів з синдромом Алажиля.

Патогенез. Синдром Алажиля, або Уотсона-Міллера, є рідкісним розладом, спричинений мутацією гена *Jagged1* (*JAG1*) – AGS типу 1, а в 2 % випадків гена *NOTCH2* – AGS типу 2, з аутосомно-домінантним типом успадкування. Мутації гена *JAG1* або *NOTCH2* викликають дефект морфогенезу жовчних протоків і порушення ангиогенезу, а також аномалії скелету, очей, серцево-судинної системи, нирок.

Діагностика. Враховуючи, що синдром Алажиля проявляється по-різному, він може бути первинно запідозреним у різних вікових групах, а за варіабельністю симптомів – виявлений у будь-якого лікаря спеціаліста – неонатолога, педіатра, окуліста, хірурга чи кардіолога та ін. До основних діагностичних критеріїв можна сміливо відносити насамперед патологію печінки, у 75-100 % випадків це гіпоплазія жовчних шляхів, відсутність інтралобулярної жовчної протоки, що клінічно проявляється значним стійким холестазом. До наступної стійкої ознаки синдрому Алажиля належить комбінація холестазу з патологією серцево-судинної систем у 85-95 %. Найчастіше це стеноз периферичної легеневої артерії або дефект міжшлуночкової перегородки, дефект міжпередсердної перегородки, тетрада Фалло, атрезія легені, тощо. До найбільш характерних ознак синдрому також можна віднести патологічні зміни скелету, що зустрічаються від 33-80 % хворих дітей. Присутні хребці «метелики», неповноцінно сформовані хребці, зрощення хребців, *Spina Bifida*. У групі синдрому Алажиля з частотою 20-70 %, за даними різних джерел, діагностовано патологію сечовидільної системи, це – аномалія сечоводів, міхурно-мискові розлади, нирковий тубулярний ацидоз та ін. У 55-75 % пацієнтів з синдромом Алажиля присутні очні зміни – пігментна ретинопатія, кутові судини сітківки, задній ембріотоксон, оптичні друзи. Аномалії судин у 15-35 % хворих – аневризми судин головного мозку, стеноз внутрішньої сонної артерії, хвороба Моя-моя, а також аномалії судин черевної порожнини: коарктація черевної аорти, стеноз ниркових артерій. Однак до практично патогномонічних ознак синдрому Алажиля належать характерні риси обличчя – у 70-95 % пацієнтів відмічається широке чоло, глибоко посажені очі, скошені догори очні щілини, виступаючі вуха, прямиий ніс з цибулиним кінчиком, загострене підборіддя з ефектом трикутного обличчя.

Клінічні прояви. У 80-100 % пацієнтів з синдромом Алажиля першим маніфестуючим клінічним проявом є патологія печінки у дуже різноманітних проявах. У новонароджених та пацієнтів раннього віку він проявляється холестазом з клінічною картиною дуже схожою на біліарну атрезію. Жовтяниця з'являється на 2-3 добу життя, тобто в звичайні для фізіологічної жовтяниці строки. Приблизно у 2/3 досліджуваних нами пацієнтів мав місце «світлий проміжок» – зменшення інтенсивності жовтяниці до кінця 1-2 тижня життя з наступним поступовим її збільшенням і появою зеленуватого відтінку до кінця 1 місяця. Ахолія випорожнень є найбільш раннім та постійним клінічним симптомом хвороби. Характерним є відсутність гепатомегалії при народженні з наступним збільшенням розмірів печінки та змінами її консистенції від еластичної до щільної протягом перших 2-х місяців життя. Приблизно на 1 місяці життя можливим є розвиток геморагічного синдрому (кровотеча із слизових оболонок ШКТ, пупкової ранки, внутрішньочерепні крововиливи), що обумовлені дефіцитом вітамін К-залежних факторів згортання крові в результаті порушення процесів всмоктування вітаміну К у кишечнику, що ми спостерігали у 3 пацієнтів. До п'ятирічного віку у 15-30 % дітей з синдромом Алажиля захворювання може різко прогресувати з наростанням печінкової недостатності, портальної гіпертензії.

Лікування. Основним завданням лікування у дитини з синдромом Алажиля є боротьба з холестазом, та зменшення виснажливих проявів зуду. Використовується урсодезоксихолева кислота, холестирамін, рифампіцин, ондансетрон, налтрексон та ін. Абсолютно ревелюційним було включення в терапію синдрому Алажиля препарату марліоксібат, дія якого базується на дослідженні ролі інгібіторів транспортерів жовчних солей у верхніх відділах клубової кишки. Необхідність трансплантації печінки як правило виникає у частини пацієнтів з синдромом Алажиля, що ускладнився термінальною стадією печінкової недостатності, важкої портальної гіпертензії. Однією з причин трансплантації при синдромі Алажиля також є розвиток гепатоцелюлярної карциноми. За нашим спостереженням та даними інших

центрів, трансплантація повністю вирішує ці проблеми і має успішний результат, так як доведено, що синдром Алажиля не рецидивує в трансплантанті.

Висновки.

1. Синдром Алажиля – рідкісне небезпечне для життя аутосомно-домінантне захворювання, що зумовлює гіпоплазію жовчних шляхів та значне холестатичне ураження печінки.

2. Трансплантація печінки як метод радикального лікування синдрому Алажиля повинна розглядатись до періоду незворотніх змін з урахуванням збереження фізичного і розумового розвитку дитини.

3. Практично всі діти з синдромом Алажиля мають супутні вроджені вади серця або аномалії мозкових артерій. Тому встановлений діагноз синдрому Алажиля є показом до ретельного обстеження серцево-судинної системи. Доцільно виконати щонайменше ехокардіографічне обстеження та МРТ головного мозку.

Ключові слова: синдром Алажиля; дитина; холестази; трансплантація печінки.

Вступ

Синдром Алажиля (СА) – це синдром, обмовлений зменшенням кількості міждольових жовчних протоків або артеріопечінкова дисплазія. Генетичне мультисистемне аутосомно-домінантне порушення з дуже варіабельними проявами, переважним ураженням печінки, серця, розвитком лицевих, скелетних та інших аномалій [1,2], має статус орфанного захворювання. СА або синдром Уотсона-Алажиля, зустрічається з частотою 1 випадок на 30000-50000 живонароджених дітей. За даними Європейського реєстру трансплантації печінки, у структурі захворювань, при яких проводилась трансплантація печінки, провідне місце займають холестатичні захворювання. Їх частка складає до 75 % у дітей до 2 років і до 43 % у дітей до 15 років [3]. Переважно це пацієнти, які мають біліарну атрезію, дефіцит А1 антитрипсину, хворобу Байлера, а також, СА. При детальному аналізі артеріопечінкова дисплазія при СА є складним комплексом патологічних процесів, котрі у випадку швидкого прогресування вирішуються шляхом трансплантації печінки. Ключовим патогенетичним механізмом при СА є порушення морфогенезу жовчних процесів і синтезу білків, що задіяні у транспортній схемі [4].

Мета роботи. Опрацювання інформаційних джерел та аналіз власного досвіду з даної патології для надання сучасних знань з СА. Впровадження нових діагностичних та лікувальних методів, зважаючи на необхідність і важливість системного мультидисциплінарного підходу до ведення пацієнтів із синдромом Алажиля.

Історичний експурс. У 1969 р. Даніель Алажилль (французький педіатр-гепатолог) та його колеги опублікували дослідницьку статтю, у якій докладно описані характеристики синдрому, який він назвав «синдромом нестачі жовчних протоків» [5]. У дослідницькій статті проаналізовано 25 дітей з «синдромом нестачі жовчних протоків», у яких на додаток до дисфункції печінки, були виявлені специфічні порушення функції. Окрім того, у різних по важкості патологічних процесах були задіяні нирки, серце, відмічалися анатомічні зміни обличчя та хребта. Вперше була висловлена думка, що така комбінація патологій може бути спричинена однією етіологією [5]. Сукупність ознак назвали синдромом Алажиля – за автором, який його вперше описав у 1969 році. У 1973 р. Уотсоном

і Міллером були описані синдромальні зміни з боку серцево-судинної системи. Зокрема, було описано 9 випадків неонатальної хвороби печінки та стенозу легеневої артерії у немовлят та висловлено гіпотезу сімейного успадкування цього нового синдрому [6]. У 1975 р. Д. Алажилль та його колеги помітили, що у госпіталізованих 15 з 30 дітей із хронічним холестазом, спричиненим гіпоплазією проток печінки, також було діагностовано комбінацію характерних рис обличчя, вади розвитку дуг хребців у формі метелика, серцеві шуми та затримку фізичного, розумового та статевого розвитку [7]. Узагальнюючи отримані дані, сукупність зазначених патологій було визначено як СА. Спостереження, задокументовані науковцями, спонукали до дослідження способу успадкування СА, який зараз встановлено як аутосомно-домінантний тип успадкування, незважаючи на варіації прояву хвороби. У 1986 р. Берне та його колеги задокументували делецію 20-ї хромосоми у немовляти жіночої статі з артеріально-печінковою дисплазією [8]. У 1994 та 1997 рр., майже через 30 років після перших публікацій, що описують синдром Алажиля, кілька генетичних дослідницьких груп незалежно один від одного, ідентифікували патогенні варіації в гені JAGGED1 (JAG1) з використанням методів точного картування для 20-ї хромосоми у пацієнтів із СА [9,10]. У 2000-х роках дослідники також ідентифікували варіанти гена NOTCH2 у невеликій кількості пацієнтів із СА. Разом генетичні варіації JAG1 (94 %-96 %) і NOTCH2 (1 %-2 %) складають приблизно 97 % випадків СА [11,12].

Патогенез. Синдром Алажиля або синдром Уотсона-Міллера, вважається рідкісним розладом, спричиненим мутацією гена Jagged1 (JAG1) – AGS типу 1, а в 2 % випадків гена NOTCH2 – AGS типу 2, з аутосомно-домінантним типом успадкування. Мутації гена JAG1 або NOTCH2 викликають дефект морфогенезу жовчних протоків і порушення ангиогенезу, а також аномалії скелету, очей, серцево-судинної системи та нирок [13]. Близько 40 % пацієнтів успадковують мутацію від батьків. У 60 % мутації відбуваються de novo. У батьків носіїв мутації шанс передати їх дітям складає 50 %. Первинні ознаки у новонароджених та дітей раннього віку проявляються вираженим холестазом у комбінації з вродженою вагою серця та іншими супутніми вадами [14]. СА викликається мутацією в гені JAG1 або NOTCH2, кожен з яких виробляє

трансмембранні білки, які беруть участь у сигнальному шляху notch. Мутація гена JAG1 (JAGGED) (94-99 %), розташованого на 20-й хромосомі, або гена NOTCH2 (1-4 %), розташованого на короткому плечі 1-ї хромосоми. Ген NOTCH2 кодує білок notch, ген JAG1 кодує білок клітинної поверхні Jagged1, ліганд для рецепторів notch [15]. Сигнали, що надходять від цих рецепторів, беруть участь в органогенезі. Мутації в цих генах викликають мультисистемні клінічні прояви СА. У більшості випадків мутації в гені JAG1 є скороченнями білків, інші ж включають делеції генів і міссенс-мутації. З усіх залучених органів СА найбільше впливає на печінку та серце. Експресія Jagged1 в мезенхімі ворітної вени необхідна для формування жовчних проток. Сигнали Notch2 важливі для диференціації гепатобластів у клітини жовчного епітелію та їх виживання. Тому класичним печінковим проявом захворювання є недостатність міждолькової жовчної протоки внаслідок дефекту морфогенезу жовчних проток. Порушення сигналізації notch2 призводить до дефектного ембріогенезу в серці. Мезодермальні клітини не можуть диференціюватися в кардіоміоцити; також можуть виникати дефекти ендокардіальної подушки та аномалії клапанів правих відділів серця [16]. Jagged1 необхідний для ангиогенезу, і сильна експресія була відзначена в усіх основних системних артеріях. Його дефект призводить до різноманітних судинних аномалій, які спостерігаються при цій патології. Доведено, що мутації при СА успадковуються лише в 30-50 % випадків, тоді як мутації de novo становлять решта 50 %. Діагностувати СА можна за допомогою пренатальних генетичних тестів і методів передімплантаційної діагностики. Однак, оскільки немає прямої кореляції між генотипом і фенотипом, незважаючи на позитивний аналіз мутацій, батьків потрібно попередити про клінічний перебіг можливого захворювання [17]. Основним патогенетичним механізмом при СА є порушення морфогенезу жовчних протоків і синтезу білків, що беруть участь в гепатобілярній транспортній системі [18,19].

Діагностика. Традиційно в клінічній практиці СА розглядається саме як артеріопечінкова дисплазія печінки з супутніми особливостями фенотипу, що візуально свідчать про можливу патологію. Однак фенотип з особливостями різних аномалій не завжди може бути надійною ознакою. Тому постановка діагнозу вимагає чіткого набору критеріїв [20].

Враховуючи, що СА проявляється по різному, він може бути первинно запідозреним у різних вікових групах, а за варіабельністю симптомів – виявлений у будь-якого лікаря спеціаліста – неонатолога, педіатра, окуліста, хірурга чи кардіолога та ін. Прояви його можуть бути індивідуальними і не мати яскравої клінічної картини, або включати всі найважчі комбінації з важким ураженням печінки та серцево-судинної системи. На сьогоднішній день, незважаючи на досягнутий прогрес, є багато відкритих запитань у розумінні цього захворювання [21]. І все-таки до основних діагностичних критеріїв можна сміливо відносити насамперед

патологію печінки, у 75-100 % випадків це гіпоплазія жовчних шляхів, відсутність інтралобулярної жовчної протоки, що клінічно проявляється значним стійким холестазом [21].

До наступної стійкої ознаки СА належить комбінація холестазу з патологією серцево-судинної систем у 85-95 % за даними різних авторів. Найчастіше це стеноз периферичної легеневої артерії або дефект міжшлуночкової перегородки, дефект міжпередсердної перегородки, тетрада Фалло, атрезія легені, тощо [17, 22]. До найбільш характерних ознак синдрому також можна віднести патологічні зміни скелету, що зустрічаються від 33-80 % хворих дітей. Присутні хребці «метелики», неповноцінно сформовані хребці, зрощення хребців, Spina Bifida [23]. У групі СА з частотою 20-70 % за даними різних джерел діагностовано патологію сечовидільної системи, це – аномалія сечоводів, міхурно-мискові розлади, нирковий тубулярний ацидоз та ін. [24]. У 55-75 % пацієнтів з СА присутні очні зміни – пігментна ретинопатія, кутові судини сітківки, задній ембріотоксон, оптичні друзи [25, 26]. Аномалії судин у 15-35 % хворих – аневризми судин головного мозку, стеноз внутрішньої сонної артерії, хвороба Моя-моя, а також аномалії судин черевної порожнини: коарктація черевної аорти, стеноз ниркових артерій [27-29]. Однак до практично патогномонічних ознак СА належать характерні риси обличчя – у 70-95 % пацієнтів відмічається широке чоло, глибоко посаджені очі, скошені догори очні щілини, виступаючі вуха, прямий ніс з цибулиним кінчиком, загострене підборіддя з ефектом трикутного обличчя [30] (Рис. 1).



Рис. 1. Пацієнтка М. віком 3 роки з синдромом Алажиля та характерними рисами обличчя.

Ураження нирок, які є у дітей з СА, можна розділити на структурні і функціональні. До структурних належать агенезія нирок, гіпоплазія, дисплазія, кістозні трансформації та гідронефроз, обструктивні захворювання сечоводів. Функціональні розлади: гломеруло-нефрит, тубулярний нефрит та інтерстиціальний нефрит. Лікування супутньої ниркової патології при СА потребує спостереження нефролога, антибіотикопрофі-

лактики, з подальшими корекціями терапії в залежності від комплексного стану пацієнта [24, 31].

Серцево-судинні прояви спостерігаються у 75-95 % хворих з СА. Найпоширеніші аномалії стосуються вихідного тракту правого шлуночка, особливо розгалуженої легеневої артерії – 56 % пацієнтів. Часто зустрічається також периферичний легеневий стеноз або клапанний легеневий стеноз [6, 32, 33]. Пацієнти також можуть мати складні структурні захворювання серця, такі як тетрада Фалло або подвійний вихід правого шлуночка. Інші ураження включають дефект перегородки, праву дугу аорти, коарктацію аорти, синдром гіпоплазії лівого серця та подвійну верхню порожнисту вену. Ураження серця при СА є важливим, оскільки воно залишається основною причиною смертності, особливо в дитячому віці. Аномалії серця та судин супроводжують практично всіх пацієнтів з СА [34]. Поєднання важкої вади серця з печінковою недостатністю при СА є поганою прогностичною ознакою, окрім того, печінкова недостатність знижує результати виживання дітей після кардіохірургічних втручань [22,32].

Найчастішою серцево-судинною аномалією при СА є стеноз та гіпоплазія легеневих артерій, на них припадає майже 75 % усіх вроджених вад серця. У половини випадків ураження легеневих артерій ізольовані, у решти пацієнтів поєднуються з іншими дефектами серця. Потрібно відмітити, що легеневі артерії, як правило, уражені з обох сторін, гіпоплазовані на всьому протязі, з додатковими фокальними стенозами на рівні часткових та сегментарних гілок [13, 17, 32, 35]. Інші вади правих відділів серця складають близько 20 % патологій серця, це – тетрада Фалло, атрезія легеневої артерії з великими аорто-легеневими колатераліями, ізольований клапанний та надклапанний стенози легеневої артерії, спільний артеріальний стовбур [13, 32, 36]. Вади лівих відділів серця виявляють у 11 %, до них належать аномалії аортального клапана, надклапанний стеноз аорти, перерив дуги аорти, коарктація аорти, аневризма синуса Вальсальви, аномальний дренаж легеневих вен, стеноз легеневих вен, гіпертрофічна кардіоміопатія [32, 33, 37]. У 6 % діагностують особливо рідкісну кардіологічну комбінацію, а саме – одночасне поєднання вроджених вад лівих та правих відділів серця, наприклад, тетради Фалло з вагою аортального клапана [28, 36]. В решти випадків трапляються дефекти міжпередсердної і міжшлуночкової перегородок, аномалії порожнистих вен, атріовентрикулярна комунікація, відкрита артеріальна протока, відходження коронарної артерії від легеневої артерії, судинне кільце [17, 28, 36,]. Окрему настороженість викликають аномалії мозкових артерій через ризик фатальних та інвалідизуючих внутрішньочерепних крововиливів. Сприяючим фоном для таких кровотеч виступає знижена здатність печінки синтезувати фактори згортання та реноваскулярна артеріальна гіпертензія [1, 38]. Цереброваскулярні патології діагностують у 23-56 % дітей. Захворювання переважно захоплюють басейн внутрішніх сонних артерій з однієї або двох сторін одночасно. Зміни в судинах представлені стенозами,

доліхоекстатичними судинами, аневризмами і хворобою Моя-моя [1, 27, 29, 39, 40]. Як показують нещодавні повідомлення, аномалії вісцеральних артерій спостерігаються найменш часто – їх виявляють у 5 % пацієнтів з СА. Патологічні зміни представлені важкими стенозами та прогресуючими аневризмами черевного стовбура, ниркових, мезентеріальних, селезінкової та панкреатодуоденальної артерій [38]. Крім того, в літературі наявні доповіді про випадки синдрому середньої аорти, стенозів підключичних артерій, периферичних артерій кінцівок, артеріовенозних мальформацій [16, 35, 41].

У пацієнтів з СА можуть бути залучені як передня, так і задня камери ока. Задній ембріотоксон, аномалія Аксенфельда та мікророгівка є переважаючими аномаліями передньої камери, тоді як пігментна ретинопатія, аномалії головки зорового нерва та патологічні судини є типовими знахідками в задньому сегменті ока. Аномалії не порушують функціональний стан хворого але є важливим компонентом постановки діагнозу. Пігментна ретинопатія може спостерігатися у 75 % пацієнтів з СА [25, 42]. Пацієнти можуть мати дефекти периферичного поля зору разом із нікталопією. Природна історія прогресування дефектів поля зору у пацієнтів з СА залишається невизначеною. Хронічний холестаза цих пацієнтів може призвести до дефіциту вітаміну А і до виразки рогівки, рубця на рогівці та ксерозу очного дна, що призведе до втрати зору. Тому швидка діагностика є важливою, і таким пацієнтам слід запропонувати раннє лікування [25, 43].

Постановка діагнозу СА у новонародженого вимагає дуже уважного огляду і аналізу. Лабораторні дослідження мають включати дослідження жовчі, ЛДГ, ГГТ, холестерину, при класичних випадках СА рівень активності амінотрансфераз не є показово високим, але буде визначатись значна гіперхолестеринемія і тригліцеридемія, висока ГГТП [3, 44]. Важливо пам'ятати, що час диференційної діагностики з біліарною атрезією є обмеженим, а інші форми холестазу мають подібну картину – дефіцит А1 антитрипсину, муковісцидоз та інші метаболічні хвороби. Підвищення рівня прямої фракції білірубіну, ГГТП, АЛТ, АСТ, свербіж, спленомегалія та інші патологічні зміни у печінці зумовлені, як було вище сказано, відсутністю міждолькової протоки, а співвідношення жовчних протоків до портальних шляхів менше на половину. Кількість і ступінь гіпоплазії проток залежить від віку пацієнта, а описані випадки холангіодеструктивних змін у пацієнтів залежать саме від ступеню вираженості гіпоплазії. Характерними для гістологічних досліджень хворих з СА є важкий білірубіностаз та запальний портальний фіброз. Таким чином, при негативному розвитку процесу наслідком є цироз та інколи гепатоцелюлярна карцинома [1, 44, 45].

Для підозри на СА необхідно не менше чотирьох критеріїв. Діагноз може бути встановлено також за наявності сімейного анамнезу СА та генетично підтвердженої мутації JAG1. А також при позитивному генетичному дослідженні та клінічно вираженими ознаками [18, 19, 21, 46].

Клінічні прояви. У 80-100 % пацієнтів з СА першим маніфестуючим клінічним проявом є патологія печінки у дуже різноманітних проявах. У новонароджених та пацієнтів раннього віку він проявляється холестазом з клінічною картиною, дуже схожою на біліарну атрезію. Жовтяниця з'являється на 2-3 добу життя, тобто в звичайні для фізіологічної жовтяниці строки. Приблизно у 2/3 досліджуваних нами пацієнтів мав місце «світлий проміжок» – зменшення інтенсивності жовтяниці до кінця 1-2 тижня життя з наступним поступовим її збільшенням і появою зеленуватого відтінку до кінця 1 місяця. Ахолія випорожнень є найбільш раннім та постійним клінічним симптомом хвороби. Сеча темна. Характерним є відсутність гепатомегалії при народженні з наступним збільшенням розмірів печінки та змінами її консистенції від еластичної до щільної протягом перших 2-х місяців життя [3, 31, 44, 47]. Приблизно на 1 місяці життя можливим є розвиток геморагічного синдрому (кровотеча із слизових оболонок ШКТ, пупкової ранки, внутрішньочерепні крововиливи), що обумовлені дефіцитом вітамін К-залежних факторів згортання крові в результаті порушення процесів всмоктування вітаміну К у кишечнику, що ми спостерігали у 3 пацієнтів. Відомо, що всмоктування жиророзчинних вітамінів відбувається за участі жовчі, що не поступає у кишечник [48, 49]. У віці 1-2 місяці, як правило, формується дефіцит ваги, ступінь вираженості якого залежить від харчування дитини. Найбільш виражений дефіцит спостерігається при грудному харчуванні або використанні штучних сумішей, які рекомендуються для харчування здорових новонароджених дітей. При використанні лікувального харчування дефіцит ваги може бути відсутнім або мінімально вираженим [19, 50].

Підтвердження генотипу СА не дає прогнозу на тяжкість ураження печінки. До п'ятирічного віку у 15-30 % дітей з СА захворювання може різко прогресувати з наростанням печінкової недостатності, портальної гіпертензії. Крім можливого розвитку печінкової недостатності, важкою проблемою для пацієнта з СА є свербіж – це безсоння, виснажливий зуд з значними пошкодженнями шкірних покривів та вторинними інфекціями [51, 52]. У пацієнтів зі значно високим рівнем холестерину розвиваються ксантоми, що спричиняють дисморфізм та різні тілесні спотворення (Рис. 2).

У пацієнтів зі значно високим рівнем холестерину розвиваються ксантоми, що спричиняють дисморфізм та різні тілесні спотворення. Також загрозу може становити розвиток довгострокових серцево-судинних ускладнень. Хронічний холестаза у певної категорії пацієнтів ускладнюється остеодистрофією і частими переломами. Хронічне порушення всмоктування вітаміну К сприяє розвитку кровотеч. Сукупність таких обставин у важких випадках створює неймовірно важкі умови для життя пацієнта і є причиною постійного перебування у різнопрофільних стаціонарах [48, 53].



Рис. 2. Пацієнт В. віком 8 років із синдромом Алажиля та слідами розчухів і наявністю ксантом.

За 15 років у нашій клініці спостерігалось 12 пацієнтів з підтвердженим СА, з них 5 дівчаток і 7 хлопчиків. Перебіг захворювання у 3 дітей потребував трансплантації. Основним показом була наростаюча печінкова недостатність, важкий зуд, важка форма ураження ксантомами обличчя та кінцівок, наростаючі прояви портальної гіпертензії. Усі пацієнти відставали в рості та інтелектуальному розвитку.

Лікування. Основним завданням лікування у дитини з СА є боротьба з холестазом, та зменшення виснажливих проявів зуду. Використовується урсодезоксихолева кислота, холестирамін, рифампіцин, ондансетрон, налтрексон та ін. Абсолютно революційним було включення в терапію СА препарату марліоксібат, дія якого базується на дослідженні ролі інгібіторів транспортерів жовчних солей у верхніх відділах клубової кишки. Використання препарату значно покращує стан організму пацієнта за рахунок зменшення холестаза [54-56]. Однак симптоматичне покращення не змінює природний перебіг СА. Часом у важких випадках також симптоматичне покращення дає плазмаферез. У кількох повідомленнях знаходилась інформація про спроби хірургічного відведення жовчі зовнішнім та внутрішнім методом у доциротичній стадії захворювання з метою усунути розвиток ксантом. Але така тактика також не впливає на природу захворювання. При тривалому підвищенні білірубину вище 6,5 мг/дл і холестерину вище 220 мг/дл прогресує розвиток циротичних змін і печінкова недостатність [57, 58].

До препаратів першої необхідності при лікуванні СА належать жовчогінні з гепатопротекторною та холангіопротекторною дією, такі як: урсодезоксихолева кислота в розрахунку 10-20 мг/кг/добу, фенобарбітал в якості жовчогінного і заспокійливого засобу, що індукує мікросоми печінки в дозі 5-10 мг/кг/добу, холестерамін-аніонообмінна смола, що не розсмоктується, зв'язує жовчні кислоти – 0,5 г/кг/добу, рифампіцин – індукція цитохрому P450, 6-альфа-гідроксилування жовчних кислот – 10 мг/кг/добу, наптрексон – опіоїдний антагоніст – 0,25 мг/кг/добу, ондансетрон – 0,1-0,2 мг/кг/день, дифенгідрамін, антигістамінні препарати [57, 59].

Значне покращення спостерігалось у пацієнтів, що мали можливість отримувати марліюксидат – інгібітор транспорту жовчних кислот в термінальному відділі клубової кишки – 0,1-0,2 мг/кг/добу [54-56].

Необхідність трансплантації печінки як правило виникає у частини пацієнтів з СА, що ускладнився термінальною стадією печінкової недостатності, важкої портальної гіпертензії. Однією з причин трансплантації при СА також є розвиток гепатоцелюлярної карциноми. У таких пацієнтів тривало спостерігається збільшення показника альфа-фетопроїєну [60, 61].

За нашим спостереженням та даними інших центрів трансплантація повністю вирішує ці проблеми і має успішний результат, оскільки доведено, що СА не рецидивує в транспланті. Важким моментом у лікуванні трансплантованих пацієнтів був вибір донора, адже СА є аутосомно-домінантним розладом і кожен з батьків може нести дефектний ген [62]. Родинним донорам проводився класичний скринінг функції печінки та черевної порожнини, біопсія пункційним методом для виключення міждолькової жовчної протоки. За нашим досвідом, навіть при відсутності стигми чи фенотипових ознак, біопсія є обов'язковою при кваліфікації родичів першого порядку на донорство пацієнта з СА [62, 63]. У нашій групі трансплантованих пацієнтів усі вимагали 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 їх роль у донорстві дітям не є чітко визначеними і родичі не розглядаються як донори при ускладненому СА [64]. Траплялись випадки, де показами необхідності трансплантації був некорегований зуд, ускладнений хронічними інфекціями, рецидивуючі важкі переломи, ксантоми з деформаціями та спотворення обличчя. Відставання зросту і розвитку має як правило генетичну основу і є основним показом до

трансплантації. Що стосується зросту, то навіть після трансплантації кінцевий зріст пацієнта може залишатись нижчим, ніж у однолітків. Існують думки, що частина пацієнтів з СА мають вроджену резистентність до гормону росту [65].

Усі пацієнти, що знаходились на лікуванні у нашій клініці, поступили для диференційної діагностики з діагнозом біліарна атрезія. Обидва захворювання мають подібні прояви холестазу у неонатальному віці, а саме: ахолічний стілець, гіпоплазія зовнішніх жовчовивідних шляхів, а саме жовчного міхура, високий рівень білірубіну, підвищення активності АСТ, АЛТ, ГГТ, інколи у пацієнтів з біліарною атрезією також виявляються вроджені вади серця [66, 67].

При проведенні біопсії печінки, яка є остаточним критерієм діагнозу при біліарній атрезії, необхідно враховувати, що протягом перших 30 днів життя пацієнтів гістологічні ознаки характерні для біліарної атрезії можуть бути змазані [67].

Для успішного лікування біліарної атрезії проведення своєчасної портоентеростомії за Касаї є найбільш успішним і ефективним методом лікування. Випадково виконані портоентеростомії при СА, за даними різних центрів, демонструють гірший результат і необхідність трансплантації у більш ранньому віці, однак на результат проведеної трансплантації не впливають [68, 69]. Тому швидка діагностика є важливою і таким пацієнтам слід запропонувати раннє лікування.

Висновки

1. Синдром Алажиля – рідкісне небезпечне для життя аутосомно-домінантне захворювання, що зумовлює гіпоплазію жовчних шляхів та значне холестатичне ураження печінки.

2. Трансплантація печінки як метод радикального лікування синдрому Алажиля повинна розглядатись до періоду незворотніх змін з урахуванням збереження фізичного і розумового розвитку дитини.

3. Практично всі діти з синдромом Алажиля мають супутні вроджені вади серця або аномалії мозкових артерій. Тому встановлений діагноз синдрому Алажиля є показом до ретельного обстеження серцево-судинної системи. Доцільно виконати щонайменше ехокардіографічне обстеження та МРТ головного мозку.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. За рахунок власних коштів.

Література:

1. Menon J, Shanmugam N, Vij M, Rammohan A, Rela M. Multidisciplinary Management of Alagille Syndrome. *J Multidiscip Healthc.* 2022;15:353-64. DOI: <https://doi.org/10.2147/JMDH.S295441>
2. Habash N, Ibrahim SH. The Global Alagille Alliance study: Redefining the natural history of Alagille syndrome. *Hepatology.* 2023;77(2):347-9. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.32760>
3. Isa HM, Alahmed FA. Clinical, laboratory, radiological, and genetic characteristics of pediatric patients with Alagille syndrome. *Adv Biomed Res.* 2023;12:155. DOI: https://doi.org/10.4103/abr.abr_201_22
4. Chiang CM, Jeng YM, Ho MC, Lai MW, Li HY, Chen PL, et al. Different clinical and genetic features of Alagille patients with progressive disease versus a jaundice-free course. *JGH Open.* 2022;6(12):839-45. DOI: <https://doi.org/10.1002/jgh3.12830>
5. Alagille D, Habib E, Thomassin N. L'atresie des voies biliaires intrahepatiques avec voies biliaires extrahepatiques permeables chez l'enfant. *J Par Pediatr.* 1969;301:301-18.

6. Watson GH, Miller V. Arteriohepatic dysplasia: familial pulmonary arterial stenosis with neonatal liver disease. *Arch Dis Child*. 1973;48(6):459-66. DOI: <https://doi.org/10.1136/adc.48.6.459>
7. Alagille D, Odievre M, Gautier M, Dommergues JP. Hepatic ductular hypoplasia associated with characteristic facies, vertebral malformations, retarded physical, mental, and sexual development, and cardiac murmur. *J Pediatr*. 1975;86(1):63-71. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(75\)80706-2](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(75)80706-2)
8. Byrne JL, Harrod MJ, Friedman JM, Howard-Peebles PN. Del(20p) with manifestations of arteriohepatic dysplasia. *Am J Med Genet*. 1986;24(4):673-8. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320240411>
9. Oda T, Elkahoun AG, Pike BL, Okajima K, Krantz ID, Genin A, et al. Mutations in the human Jagged1 gene are responsible for Alagille syndrome. *Nat Genet*. 1997;16(3):235-42. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng0797-235>
10. Li L, Krantz ID, Deng Y, Genin A, Banta AB, Collins CC, et al. Alagille syndrome is caused by mutations in human Jagged1, which encodes a ligand for Notch1. *Nat Genet*. 1997;16(3):243-51. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng0797-243>
11. Flynn DM, Nijjar S, Hubscher SG, de Goyet Jde V, Kelly DA, Strain AJ, et al. The role of notch signaling in the development of intrahepatic bile ducts. *J Pathol*. 2004;204(1):55-64. DOI: <https://doi.org/10.1002/path.1615>
12. Kodama Y, Hijikata M, Kageyama R, Shimotohno K, Chiba T. The role of notch signaling in the development of intrahepatic bile ducts. *Gastroenterology*. 2004;127(6):1775-86. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.09.004>
13. Ahn KJ, Yoon JK, Kim GB, Kwon BS, Go JM, Moon JS, et al. Alagille syndrome and a JAG1 mutation: 41 cases of experience at a single center. *Korean J Pediatr*. 2015;58(10):392-7. DOI: <https://doi.org/10.3345/kjp.2015.58.10.392>
14. Ayoub MD, Kamath BM. Alagille Syndrome: Current understanding of pathogenesis, and challenges in diagnosis and management. *Clin Liver Dis*. 2022;26(3):355-70. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cld.2022.03.002>
15. Hatim O, Xu M, Pavlinov I, Linask K, Beers J, Zou J, et al. Generation of an Alagille Syndrome (ALGS) patient-derived induced pluripotent stem cell line (TRNDi036-A) carrying a heterozygous mutation (p.Cys693*) in the JAG1 gene. *Stem Cell Res*. 2024;77:103429. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.scr.2024.103429>
16. Zheng Y, Peng Y, Zhang S, Li L, Peng Y, Yin Q. Capillary Malformation-Arteriovenous Malformation Combined Alagille Syndrome in a Patient With Double Gene Variations of RASA1 and NOTCH2. *Front Genet*. 2019;10:1088. DOI: <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.01088>
17. McElhinney DB, Krantz ID, Bason L, Piccoli DA, Emerick KM, Spinner NB, et al. Analysis of cardiovascular phenotype and genotype-phenotype correlation in individuals with a JAG1 mutation and/or Alagille syndrome. *Circulation*. 2002;106(20):2567-74. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000037221.45902.69>
18. Chen Y, Sun M, Teng X. Clinical and genetic analysis in Chinese children with Alagille syndrome. *BMC Pediatr*. 2022;22(1):688. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12887-022-03750-z>
19. Pinon M, Kamath BM. What's new in pediatric genetic cholestatic liver disease: advances in etiology, diagnostics and therapeutic approaches. *Curr Opin Pediatr*. 2024;36(5):524-36. DOI: <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000001380>
20. Halma J, Lin HC. Alagille syndrome: understanding the genotype-phenotype relationship and its potential therapeutic impact. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2023;17(9):883-92. DOI: <https://doi.org/10.1080/17474124.2023.2255518>
21. Cheng K, Rosenthal P. Diagnosis and management of Alagille and progressive familial intrahepatic cholestasis. *Hepatol Commun*. 2023;7(12):e0314. DOI: <https://doi.org/10.1097/HC9.0000000000000314>
22. Mainwaring RD, Felmly LM, Collins RT, Hanley FL. Impact of liver dysfunction on outcomes in children with Alagille syndrome undergoing congenital heart surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2022;63(1):ezac553. DOI: <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezac553>
23. Gill KG. Congenital musculoskeletal anomalies – key radiographic findings. *Pediatr Radiol*. 2022;52(4):777-85. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00247-021-05200-x>
24. Di Pinto D, Adragna M. Renal manifestations in children with Alagille syndrome. *Arch Argent Pediatr*. 2018;116(2):149-53. DOI: <https://doi.org/10.5546/aap.2018.eng.149>
25. Ho DK, Levin AV, Anninger WV, Piccoli DA, Eagle RC Jr. Anterior Chamber Pathology in Alagille Syndrome. *Ocul Oncol Pathol*. 2016;2(4):270-5. DOI: <https://doi.org/10.1159/000446804>
26. Prasad D, Bharguvanshi A. Ocular manifestations of liver disease in children: Clinical aspects and implications. *Ann Hepatol*. 2020;19(6):608-13. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2019.11.009>
27. Carpenter CD, Linscott LL, Leach JL, Vadivelu S, Abruzzo T. Spectrum of cerebral arterial and venous abnormalities in Alagille syndrome. *Pediatr Radiol*. 2018;48(4):602-8. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00247-017-4043-2>
28. Lee PS, Silva Sepulveda JA, Del Campo M, Leibel SL, Hildreth A, Marc-Aurele KL. A neonatal case of vascular ring with Alagille syndrome. *SAGE Open Med Case Rep*. 2023;11:2050313X231197321. DOI: <https://doi.org/10.1177/2050313X231197321>
29. Cerron-Vela CR, Tierradentro-García LO, Rimba ZL, Andronikou S. Evolution of cerebrovascular imaging and associated clinical findings in children with Alagille syndrome. *Neuroradiology*. 2024;66(8):1325-34. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00234-024-03316-z>
30. Huang T, Yang G, Dang X, Ao F, Li J, He Y, et al. Implementing targeted region capture sequencing for the clinical detection of Alagille syndrome: An efficient and cost-effective method. *Mol Med Rep*. 2017;16(5):6876-81. DOI: <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.7429>
31. Semenova N, Kamenets E, Annenkova E, Marakhonov A, Gusarova E, Demina N, et al. Clinical characterization of Alagille syndrome in patients with cholestatic liver disease. *Int J Mol Sci*. 2023;24(14):11758. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms241411758>
32. Yuan SM. Pulmonary artery pathologies in Alagille syndrome: a meta-analysis. *Postepy Kardiol Interwencyjne*. 2022;18(2):111-7. DOI: <https://doi.org/10.5114/aic.2022.118526>
33. Zeng HS, Zhang ZH, Hu Y, Zheng GL, Wang J, Zhang JW, et al. Alagille syndrome associated with total anomalous pulmonary venous connection and severe xanthomas: A case report. *World J Clin Cases*. 2022;10(25):8932-8. DOI: <https://doi.org/10.12998/wjcc.v10.i25.8932>
34. Vandriel SM, Li LT, She H, Wang JS, Gilbert MA, Jankowska I, et al. Natural history of liver disease in large international cohort of children with Alagille syndrome: Results from the GALA study. *Hepatology*. 2023;77(2):512-29. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.32761>
35. Yokoyama K, Minami T, Seki M, Okada Y, Kumagai H, Yamagata T. A boy with Alagille syndrome coexisting with mid-aortic syndrome and renovascular hypertension. *J Cardiol Cases*. 2019;21(1):28-31. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jccase.2019.09.010>

36. Fattouh AM, Mogahed EA, Hamid NA, Sobhy R, Saber N, El-Karakasy H. The prevalence of congenital heart defects in infants with cholestatic disorders of infancy: a single-centre study. *Arch Dis Child.* 2016;101(9):803-7. DOI: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2015-309589>
37. Bhagia G, Hussain N, Arty F, Bansal P, Biederman R. Parachute mitral valve and mid-aortic syndrome – unusual associations of Alagille syndrome. *Eur J Case Rep Intern Med.* 2024;11(6):004545. DOI: https://doi.org/10.12890/2024_004545
38. Sanada Y, Naya I, Katano T, Hirata Y, Yamada N, Okada N, et al. Visceral artery anomalies in patients with Alagille syndrome. *Pediatr Transplant.* 2019;23(2): e13352. DOI: <https://doi.org/10.1111/petr.13352>
39. Emerick KM, Krantz ID, Kamath BM, Darling C, Burrowes DM, Spinner NB, et al. Intracranial vascular abnormalities in patients with Alagille syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;41(1):99-107. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.mpg.0000162776.67758.2f>
40. Rock NM, Demaret T, Stephenne X, Scheers I, Smets F, McLin VA, et al. Intracranial hypertension and papilledema in a large cohort of pediatric patients with alagille syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;71(5):655-62. DOI: <https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000002883>
41. Shimohata H, Imagawa K, Yamashita M, Ohgi K, Maruyama H, Takayasu M, et al. An adult patient with Alagille syndrome showing mainly renal failure and vascular abnormality without liver manifestation. *Intern Med.* 2020;59(22):2907-10. DOI: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.4780-20>
42. Hingorani M, Nischal KK, Davies A, Bentley C, Vivian A, Baker AJ, et al. Ocular abnormalities in Alagille syndrome. *Ophthalmology.* 1999;106(2):330-7. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(99\)90072-6](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(99)90072-6)
43. Vitiello L, De Bernardo M, Guercio Nuzio S, Mandato C, Rosa N, Vajro P. Pediatric liver diseases and ocular changes: What hepatologists and ophthalmologists should know and share with each other. *Dig Liver Dis.* 2020;52(1):1-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2019.11.009>
44. Li D, Mao K, Sun J, Liu J, Zhang C. Clinical and Laboratory Characteristics in Children with Alagille Syndrome: Experience of a Single Center. *Int J Gen Med.* 2023;16:77-83. DOI: <https://doi.org/10.2147/IJGM.S382430>
45. Eiamkulbutr S, Tubjareon C, Sanpavat A, Phewplung T, Srisan N, Sintusek P. Diseases of bile duct in children. *World J Gastroenterol.* 2024;30(9):1043-72. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v30.i9.1043>
46. Ayoub MD, Bakhsh AA, Vandriel SM, Keitel V, Kamath BM. Management of adults with Alagille syndrome. *Hepatol Int.* 2023;17(5):1098-112. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12072-023-10578-x>
47. Kohut TJ, Gilbert MA, Loomes KM. Alagille syndrome: A focused review on clinical features, genetics, and treatment. *Semin Liver Dis.* 2021;41(4):525-37. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0041-1730951>
48. Hankeova S, Van Hul N, Laznovsky J, Verboven E, Mangold K, Hensens N, et al. Sex differences and risk factors for bleeding in Alagille syndrome. *EMBO Mol Med.* 2022;14(12): e15809. DOI: <https://doi.org/10.15252/emmm.202215809>
49. Fiorda-Diaz J, Shabsigh M, Dimitrova G, Soghomonyan S, Sandhu G. Perioperative management of subarachnoid hemorrhage in a patient with Alagille syndrome and unrepaired tetralogy of Fallot: Case report. *Front Surg.* 2017;4:72. DOI: <https://doi.org/10.3389/fsurg.2017.00072>
50. Kindler JM, Mitchell EL, Piccoli DA, Grimberg A, Leonard MB, Loomes KM, et al. Bone geometry and microarchitecture deficits in children with Alagille syndrome. *Bone.* 2020;141:115576. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115576>
51. 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):431-5. DOI: <https://doi.org/10.1136/gut.49.3.431>
52. Rodrigo M, Dong X, Chien D, Karnsakul W. Cholestatic pruritus in children: conventional therapies and beyond. *Biology (Basel).* 2023;12(5):756. DOI: <https://doi.org/10.3390/biology12050756>
53. Zhang W, Zhao X, Huang J, Ou X, Jia J. Alagille syndrome: an uncommon cause of intrahepatic cholestasis in adults. *Rev Esp Enferm Dig.* 2019;111(4):323-6. DOI: <https://doi.org/10.17235/reed.2019.5679/2018>
54. Shirley M. Maralixibat: First Approval. *Drugs.* 2022;82(1):71-6. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01649-0>
55. Sokol RJ, Gonzales EM, Kamath BM, Baker A, Vig P, Mogul DB, et al. Predictors of 6-year event-free survival in Alagille syndrome patients treated with maralixibat, an ileal bile acid transporter inhibitor. *Hepatology.* 2023;78(6):1698-710. DOI: <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000502>
56. Himes R, Rosenthal P, Dilwali N, Smith K, Venick R, Gonzalez-Peralta RP. Real-world experience of maralixibat in Alagille syndrome: Novel findings outside of clinical trials. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2024;78(3):506-13. DOI: <https://doi.org/10.1002/jpn3.12101>
57. Jagadisan B, Srivastava A. Child with Jaundice and Pruritus: How to Evaluate? *Indian J Pediatr.* 2016;83(11):1311-20. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12098-016-2058-6>
58. Durgin JM, Crum R, Kim HB, Cuenca AG. Outcomes of internal biliary diversion using cholecystocolostomy for patients with severe Alagille syndrome. *J Surg Case Rep.* 2022;2022(7): rjac307. DOI: <https://doi.org/10.1093/jscr/rjac307>
59. Echeverri-Mejia C, Rios-Orozco SU, Lozada-Martinez ID, Narvaez-Rojas AR. Alagille syndrome: an orphan disease in Colombia and summary of recent advances in treatment and survival – a case report. *Ann Med Surg (Lond).* 2023;85(4):1231-4. DOI: <https://doi.org/10.1097/ms9.0000000000000473>
60. Schindler EA, Gilbert MA, Piccoli DA, Spinner NB, Krantz ID, Loomes KM. Alagille syndrome and risk for hepatocellular carcinoma: Need for increased surveillance in adults with mild liver phenotypes. *Am J Med Genet A.* 2021;185(3):719-31. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.62028>
61. Agrawal S, Sahoo B, Kumar K, Malhotra S, Sibal A. Hepatoblastoma in a cirrhotic child with Alagille syndrome. *BMJ Case Rep.* 2024;17(2): e253080. DOI: <https://doi.org/10.1136/bcr-2022-253080>
62. Black K, Ziogas IA, Thurm C, Hall M, Hafberg E, Alexopoulos SP, et al. Pediatric liver transplant survival in Alagille syndrome is comparable to biliary atresia-A linked database analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2022;75(3):257-63. DOI: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003522>
63. Jankowska I, Socha P, Gliwicz D, Lipinski P, Rokicki D, Kalicinski P, et al. Modified by the Innovative Drugs and Strategies- Pattern of Selected Indications for Pediatric Liver Transplantation. *Pediatr Transplant.* 2024;28(5): e14825. DOI: <https://doi.org/10.1111/petr.14825>

64. Yeh YT, Liu C, Tsai HL, Chen CY, Lin NC, Chang JW, et al. Living donor liver transplantation for small infants aged less than 6 months: The experience of a single institute. *J Pediatr Surg.* 2021;56(7):1157-61. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2021.03.022>
65. Valampampil JJ, Reddy MS, Shanmugam N, Vij M, Kanagavelu RG, Rela M. Living donor liver transplantation in Alagille syndrome-Single center experience from south Asia. *Pediatr Transplant.* 2019;23(8): e13579. DOI: <https://doi.org/10.1111/ptr.13579>
66. Reynal F, Camoin A, Tardieu C, Fabre A, Blanchet I. Oral findings in children with congenital cholestatic disease: A systematic review of case reports and case series. *Arch Pediatr.* 2023;30(6):427-37. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2023.06.003>
67. Tam PKH, Wells RG, Tang CSM, Lui VCH, Hukkinen M, Luque CD, et al. Biliary atresia. *Nat Rev Dis Primers.* 2024;10(1):47. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41572-024-00533-x>
68. Fujishiro J, Suzuki K, Watanabe M, Uotani C, Takezoe T, Takamoto N, et al. Outcomes of Alagille syndrome following the Kasai operation: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Surg Int.* 2018;34(10):1073-7. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00383-018-4316-3>
69. Gunadi, Kaneshiro M, Okamoto T, Sonoda M, Ogawa E, Okajima H, et al. Outcomes of liver transplantation for Alagille syndrome after Kasai portoenterostomy: Alagille Syndrome with agenesis of extrahepatic bile ducts at porta hepatis. *J Pediatr Surg.* 2019;54(11):2387-91. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2019.04.022>

ALAGILLE SYNDROME IN THE MODERN VIEW OF A MULTIDISCIPLINARY APPROACH TO THE PROBLEM

O. Shchur¹, H. Kurylo^{1,2}, V. Petrov¹, O. Terletskiy¹

Danylo Halytsky Lviv National Medical University¹

(Lviv, Ukraine),

Municipal non-profit enterprise «Lviv Territorial Medical Union «Multidisciplinary Clinical Hospital of Emergency and Intensive Care «St. Nicholas Hospital»²

(Lviv, Ukraine)

Summary.

Introduction. Alagille syndrome (AS) is a syndrome of a decrease in the number of interlobular cells bile ducts, also known as arteriohepatic dysplasia. AS is a genetic multisystemic autosomal dominant disorder with highly variable manifestations, predominantly affecting the liver, heart, face, skeleton and other anomalies may include.

Aim. Literature review and analysis of our own experience to update the current knowledge about AS. To introduce new diagnostic and treatment methods, taking into account the need and importance of a systemic multidisciplinary approach to the management of patients with Alagille syndrome.

Pathogenesis. AS, or Watson-Miller syndrome, is a rare disorder caused by mutation of the Jagged1 (JAG1) gene – AGS type 1, and in 2 % of cases by mutation of the NOTCH2 gene – AGS type 2, with autosomal dominant inheritance. Mutations of the JAG1 or NOTCH2 genes cause defects in bile duct morphogenesis and angiogenesis, as well as abnormalities of the skeleton, eyes, cardiovascular system, and kidneys.

Diagnostics. Since AS manifests itself in different ways, it can be suspected in all age groups and, depending on the variability of symptoms, can be diagnosed by any specialist – neonatologist, pediatrician, ophthalmologist, surgeon, cardiologist, etc. The main diagnostic criteria are primarily liver pathology. The main diagnostic criteria are primarily attributed to liver pathology, 75-100 % of cases are hypoplasia of bile ducts, absence of intralobular bile duct, which is clinically manifested by significant persistent cholestasis. The next strong sign of AS is the combination of cholestasis with cardiovascular abnormalities in 85-95 % of cases. The most common is stenosis of the peripheral pulmonary arteries or ventricular septal defect, atrial septal defect, tetralogy of Fallot, pulmonary atresia, etc. Other typical anomalies include skeletal pathologies, which occur in 33-80 % of affected children. These are «butterfly» vertebrae, inferiorly formed vertebrae, fusion of vertebrae, spina bifida. In the AS group, the frequency of urinary system abnormalities is 20-70 % according to the data, they affect the ureters, bladder and pelvis disorders, renal tubular acidosis, etc. In 55-75 % of patients with AS there are ocular changes – pigmentary retinopathy, retinal angle vessels, posterior embryotoxon, optic drusen. In 15-35 % of patients there are anomalies of peripheral vessels – aneurysms of cerebral vessels, stenosis of internal carotid artery, Moya-Moya disease, as well as anomalies of vessels of abdominal cavity: coarctation of abdominal aorta, stenosis of renal artery. However, the pathognomonic signs of AS include characteristic facial features – 70-95 % of patients have a wide forehead, deep-set eyes, slanting upward slits, protruding ears, a straight nose with a bulbous tip, a pointed chin with the effect of a triangular face.

Clinical manifestations. In 80-100 % of patients with AS, the first clinical manifestation is liver failure of various stages. In neonates and young patients, cholestasis is present with a clinical picture very similar to that of biliary atresia. Jaundice appears on the 2nd or 3rd day of life, i.e. in normal physiological days jaundice period. About 2/3 of the patients studied by us had «light interval» – a decrease in the intensity of jaundice until the end of the 1-2 weeks of life and the following month its gradual increase and the appearance of a greenish tint. Achromia is the earliest and most constant clinical symptom of the disease. It is characterized by the absence of hepatomegaly at birth, followed by an increase in the size of the liver and a change in its consistency from elastic to dense during the first 2 months of life. At about 1 month of life, the development of a hemorrhagic syndrome is possible (bleeding from the mucous membranes of the gastrointestinal tract, umbilical wound, intracranial hemorrhages), which is due to a deficiency of vitamin K-dependent blood coagulation factors as a result of a violation of the processes of absorption of vitamin K in the intestine, which we observed in 3 patients. By 5 years of age, 15-30 % of children with AS develop acute liver failure and portal hypertension.

Treatment. The main goal of treating a child with AS is to relieve cholestasis and reduce the debilitating symptoms of pruritus. Ursodeoxycholic acid is used, cholestyramine, rifampicin, ondansetron, naltrexone, etc. may be added. It was absolutely revealing the inclusion of marlioxibat, which acts on the inhibitors of transporters of bile acids in the upper parts of the ileum. Liver transplantation, as a rule, becomes necessary in some patients with AS, which meets end-stage liver failure and severe portal hypertension. Another indication for transplantation is hepatocellular carcinoma. According to our experience and data from other centers, transplantation completely solves these problems and has a successful outcome, as it has been proven that AS does not recur in the transplant.

Key words: Alagille syndrome; Child; Cholestasis; Liver Transplantation.

Контактна інформація:

Щур Олександр Володимирович – кандидат медичних наук, доцент кафедри хірургії та трансплантології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (м. Львів, Україна).

e-mail: ol.shchur@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7627-5295>

Курило Галина Василівна – кандидат медичних наук, асистент кафедри хірургії та трансплантології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (м. Львів, Україна).

e-mail: halynkadoc@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-0863-4046>

Петров Віталій Федорович – доктор філософії, асистент кафедри хірургії та трансплантології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (м. Львів, Україна).

e-mail: vtly.12@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2205-5403>

Терлецький Олег Миронович – доктор філософії, асистент кафедри хірургії № 1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (м. Львів, Україна).

e-mail: olegterletskiy@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6675-6159>

Contact Information:

Oleksandr Shchur – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Surgery and Transplantology. Danylo Halytsky Lviv National Medical University (Lviv, Ukraine).

e-mail: ol.shchur@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7627-5295>

Halyna Kurylo – candidate of medical sciences, assistant of the Department of Surgery and Transplantology. Danylo Halytsky Lviv National Medical University (Lviv, Ukraine).

e-mail: halynkadoc@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-0863-4046>

Vitaliy Petrov – PhD, Assistant Professor of the Department of Surgery and Transplantology. Danylo Halytsky Lviv National Medical University (Lviv, Ukraine).

e-mail: vtly.12@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2205-5403>

Oleg Terletskiy – PhD, Assistant Professor of the Department of Surgical Diseases 1. Danylo Halytsky Lviv National Medical University (Lviv, Ukraine).

e-mail: olegterletskiy@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6675-6159>



Надійшло до редакції 11.06.2024 р.

Підписано до друку 15.09.2024 р.