

ФЕДЕРАЛЬНЫЕ
КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ
СИНДРОМА АЛАЖИЛЛЯ

Москва – 2015

Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению синдрома Аладжилля

Авторский коллектив:

Назаренко Л.П., профессор ФГБНУ «НИИ медицинской генетики», Томск;

Клинические рекомендации рассмотрены на VII съезде Российского общества медицинских генетиков в Санкт Петербурге (19-23 мая 2015 г.) и утверждены председателем РОМГ, академиком РАН Е.К. Гинтером.

Клинические рекомендации рассмотрены на заседании профильной комиссии Министерства здравоохранения Российской Федерации по медицинской генетике 20 мая 2014 г. и утверждены главным внештатным специалистом по медицинской генетике Минздрава России С.И. Куцевым.

ОГЛАВЛЕНИЕ

№ п/п	Разделы	Стр.
1.	Методология	4
2.	Определение	5
3.	Распространенность	5
4.	Диагностические критерии	6
5.	Этиология, патогенез и генетика	9
6.	Диагностическое тестирование	12
7.	Дифференциальная диагностика	13
8.	Проявления и клиническое ведение синдрома	13
9.	Особенности роста и питания	13
	Оценка состояния роста и питания	14
	Лечение	14
10.	Особенности развития и поведения	14
	Оценка особенностей развития и поведения	14
	Лечение	14
11.	Особенности желудочно кишечного тракта	15
	Оценка состояния желудочно кишечного тракта	17
	Лечение	17
12.	Изменение сердечно сосудистой системы	20
	Оценка состояния сердечно сосудистой системы	22
	Лечение	22
13.	Особенности мочеполовой системы	23
	Оценка состояния мочеполовой системы	23
	Лечение	23
14.	Офтальмологические изменения при синдроме	23
	Офтальмологическое обследование	24
	Лечение	24
15.	Изменения скелетной и мышечной систем	24
	Оценка изменений скелетной и мышечной систем	24
	Лечение	24
16.	Единично встречаемые признаки при синдроме Алажилля	25
17.	Генетическое консультирование	25

МЕТОДОЛОГИЯ

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств. Клинические методические рекомендации составлены на основе методологии SIGN (Scottish Intercollegiate Guideline Network; URL: <http://www.sign.ac.uk>). Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в MEDLINE, EMBASE, ORPHANET, базу данных OMIM. Были использованы интернет данные, представленные на международных (<http://newenglandconsortium.org>; <http://www.chop.edu>) и национальных сайтах обществ редких болезней и общественных организаций. Глубина поиска составила с 1995 по 2014 гг. Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств. Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой для оценки силы рекомендаций: качественно проведенные мета-анализы, систематические или рандомизированные контролируемые исследования с низким риском систематических ошибок; высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований; высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи. Уровень доказательности 2++ - 1+. Сила рекомендаций оценивалась по Оксфордской шкале. Для оценки качества, силы доказательств и формулирования рекомендаций использовался консенсус экспертов. Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points, GPPs) базировались на клиническом опыте рабочей группы по разработке рекомендаций. Экономический анализ и публикации по фармакоэкономике не анализировались. Валидизация рекомендаций базировалась на внутренней экспертной оценке. Комментарии, полученные от экспертов, систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Проект рекомендаций был рецензирова н независимыми экспертами. 5 Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно прорецензированы членами рабочей группы, которые пришли к вводу, что все замечания и комментарии приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму. Сила рекомендации, уровни доказательности и индикаторы доброкачественной практики приводятся по ходу изложения текста рекомендаций.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Синдром Алажилля, также известный как синдромное снижение числа междольковых желчных протоков или артериопечёночная дисплазия, является мультисистемным аутосомно-доминантным нарушением развития с очень вариабельными проявлениями. Об этом синдроме, с акцентом на печёночные проявления, впервые сообщил Алажилль в 1969 году (Alagille с соавт., 1969). Впоследствии, Уотсон и Миллер, уделяя больше внимания проявлениям со стороны сердца, описали то же заболевание (Watson и Miller, 1973). В 1975 году Алажилль формально описал синдром, который носит его имя и установил специфические диагностические критерии (Alagille с соавт., 1975). Синдром Алажилля является наиболее распространенной формой семейного внутripечёночного холестатического синдрома. В дополнение к печёночным проявлениям, синдром Алажилля характеризуется аномалиями сердца, глаз и скелета, а также характерным видом лица. У меньшего числа пораженных индивидов затронуты также почки и центральная нервная система (Emerick с соавт., 1999, 2005). Ген, приводящий к заболеванию, был идентифицирован как *JAGGED1* (*JAG1*) на хромосоме 20p12 (Li с соавт., 1997; Oda с соавт., 1997). Недавно у нескольких семей с синдромом Алажилля, не имеющих мутации *JAG1*, была выявлена мутация в *NOTCH2* (McDaniell с соавт., 2006).

КОД ПО МКБ-10 Q 44.7; OMIM 118450

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

Согласно литературным данным, распространенность синдрома Алажилля составляет 1 на 100 000 живорожденных, хотя эта цифра, скорее всего, занижена, поскольку заболевание было установлено исключительно на основе нахождения заболеваний печени у новорожденных (Danks с соавт., 1977). Молекулярное тестирование выявило мутацию гена у многих людей, не имеющих клинически значимого поражения печени, в результате чего синдром, скорее всего, является гораздо более распространенным (Kamath с соавт., 2003).

Смертность при синдроме Алажилля варьирует в зависимости от вовлечения каждой конкретной системы органов пациента. В целом смертность была оценена в 75% (Emerick с соавт., 1999), однако, внутрисердечные поражения резко ограничивают выживаемость. Заболевания сердца почти всегда являются причиной ранней смертности при синдроме Алажилля. Индивиды с внутрисердечными поражениями имеют примерно 40% выживаемость до 6 лет жизни по сравнению с 95% выживаемостью у пациентов с синдромом Алажилля, но без внутрисердечных поражений (Emerick с соавт., 1999). Кроме того, сердечно-сосудистые заболевания вносят значительный вклад в тяжесть синдрома и, в некоторых случаях, являются одной из причин возрастания уровня смертности после трансплантации.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ

Широкая изменчивость фенотипа при синдроме Алажилля была в полной мере оценена только после доступности молекулярного тестирования на наличие мутаций в *JAG1*. Традиционно, клинический диагноз синдрома Алажилля основан на критериях, установленных Алажиллем (Alagille с соавт., 1975, 1987). Они включают в себя гистологическое заключение о снижении числа междольковых желчных протоков при биопсии печени и не менее трёх из пяти основных клинических признаков: хронический холестаз, заболевания сердца, аномалии скелета, аномалии глаз и характерные черты лица. Снижение числа желчных протоков при биопсии печени считается самым важным и постоянным признаком синдрома Алажилля. Важно отметить, что снижение числа протоков в младенческом возрасте может не обнаруживаться у многих пациентов, которым позже будет достоверно поставлен диагноз синдрома Алажилля. В целом, недоразвитие желчных протоков присутствует примерно у 89% поражённых индивидов (Emerick с соавт., 1999). У пациентов с синдромом Алажилля, имеющих делецию 20p12, может наблюдаться и более широкий спектр клинических признаков (в том числе аномалии кишечника, расщелины верхней губы и нёба, потеря слуха и умственная отсталость) (Krantz с соавт., 1997). На самом деле, на хромосоме 20p12 присутствует критическая область размером 5,4 Мб, при делеции которой не возникает каких-либо иных проявлений, кроме ассоциируемых с синдромом Алажилля. Тем не менее, делеции, выходящие за пределы этой области, проявляются дополнительными признаками, прежде всего, задержкой развития (Kamath с соавт., 2009a).

Поражение печени является доминирующим признаком у большинства пациентов с синдромом Алажилля. Обычно оно проявляется в неонатальном периоде как гипербилирубинемия за счёт конъюгированного (прямого) билирубина. Диагноз синдрома Алажилля у новорожденных с холестазом требует внимательного осмотра и тщательного биохимического и радиологического исследования. Лабораторные исследования чаще всего включают в себя анализ желчных кислот в сыворотке крови, прямого билирубина, щелочной фосфатазы, холестерина и γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП), которые указывают на дефект экскреции желчи. В типичном случае, активность сывороточных аминотрансфераз не является заметно повышенной. При сильном холестазе может наблюдаться сильная гиперхолестеринемия и триглицеридемия. Если диагноз синдрома Алажилля установлен на основании холестаза и высокой активности ГГТП в сочетании с другими признаками, биопсия печени не является обязательной для подтверждения диагноза. Наиболее важен дифференциальный диагноз, который должен исключить атрезию желчных протоков. Изучение экскреции меченых изотопов с желчью в

двенадцатиперстную кишку (гепатобилиарная сцинтиграфия) может быть полезно для исключения атрезии желчных протоков, однако, отсутствие экскреции распространено и при синдроме Алажилля. Если при диагностике возникает дилемма, необходимо проведение биопсии печени.

Классически, биопсия печени при синдроме Алажилля показывает снижение числа внутриспечёночных желчных протоков (Рис. 1), хотя гистопатологическое проявление снижения числа протоков прогрессирует с возрастом и не всегда очевидно в период новорожденности. В одной выборке, снижение числа желчных протоков было очевидно только у 60% детей в возрасте до 6 месяцев, но у более старших индивидов - в 95% (Emerick с соавт., 1999).

При синдроме Алажилля почти всегда присутствует поражение сердца (Emerick с соавт., 1999; McElhinney с соавт., 2002). Преобладают поражения правых отделов, а наиболее распространенной структурной аномалией является стеноз легочной артерии. Наличие шумов у ребенка с холестазом должны являться показанием к обследованию у кардиолога. Должна проводиться специальная оценка вероятности периферического стеноза легочной артерии, так как его можно упустить при обычной эхокардиографии.

Типичный вид лица является важным диагностическим критерием синдрома Алажилля. Он возникает практически у всех несущих мутацию пробандов и родственников (Kamath с соавт., 2003). Совокупность черт лица, проявляющихся при синдроме Алажилля, включает выпуклый лоб, глубоко посаженные глаза с умеренным гипертелоризмом, острый подбородок, и седловидный или прямой нос с круглым кончиком. Сочетание этих особенностей придаёт лицу треугольную форму (рис. 4.1). Проявления являются динамичными и изменяются при взрослении – некоторые признаки более мягкие в период новорожденности из-за подкожного жировой клетчатки лица. Особенности наиболее характерны у детей до предпубертатного периода, но в период полового созревания они начинают изменяться, становясь ко взрослому возрасту типичными, но, возможно, менее распознаваемыми (рис. 1) (Kamath с соавт., 2002a). Подбородок у взрослых становится выступающим, лоб выдаётся слабее, что практически противоположно особенностям, заметным в детстве. Было высказано предположение, что различные наблюдатели по-своему определяют эти особенности и что они не специфичны для синдрома Алажилля, а, возможно, возникают из-за холестаза (Sokol и др., 1983). Тем не менее, способность патологов дифференцировать лица людей при синдроме Алажилля и другие формы врожденного холестаза показывает, что черты лица при синдроме Алажилля легко отличить от присутствующих при других формах холестаза (Kamath и др., 2002a).

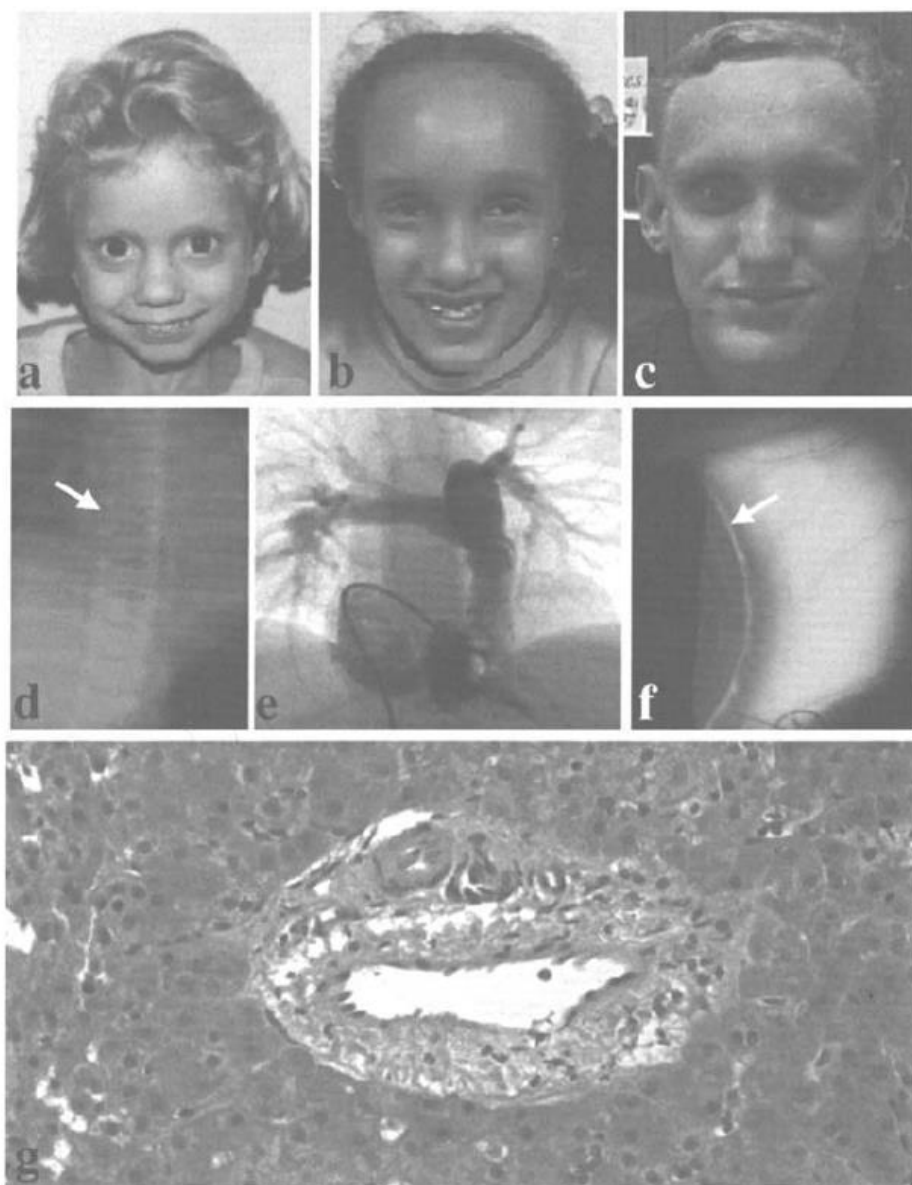


Рисунок 1 Клинические признаки, ассоциированные с синдромом Алажилля. (а-с). Типичные черты лица показаны у ребёнка (а), подростка (b), и взрослого (с). Отмечается широкий лоб с выдающимися надбровными дугами, глубоко посаженные глаза, прямой нос с широким кончиком, и выступающий острый подбородок, который с возрастом становится ещё более выступающим. (d) Грудной бабочковидный позвонок показан стрелкой. (e) Катетеризация сердца показывает стеноз ветви легочной артерии. (e) Исследование глаз щелевой лампой, показывающее наличие заднего эмбриотоксона (показано стрелкой). (f) Биопсия печени 2-месячного мальчика с синдромом Алажилля показывает ряд артерий без сопутствующих желчных протоков. В остальном портальный тракт без особенностей (гематоксилин-эозин, $\times 200$).

До 89% пациентов имеют задний эмбриотоксон (выраженное переднее пограничное кольцо Швальбе) (рис. 4.1), которое визуализируется при офтальмологическом обследовании с использованием щелевой лампы. Это важный диагностический признак,

хотя он не приводит к каким-либо последствиям для остроты зрения. Также обнаружение заднего эмбриотоксона важно в случае, если средства диагностики ограничены (Waring с соавт., 1975).

Наиболее распространенной аномалией скелета при синдроме Алажилля являются бабочковидные позвонки (Rosenfield с соавт., 1980) (Рис. 1). Такая аномалия, как правило, бессимптомна и обнаруживается при обычных рентгеновских снимках грудных позвонков. Частота бабочковидных позвонков в зарегистрированных случаях синдрома Алажилля варьирует от 22 до 87% (Alagille с соавт., 1987; Emerick с соавт., 1999).

Диагностика синдрома может быть затруднена из-за высокой вариабельной экспрессивности клинических проявлений (Krantz с соавт., 1999а). В крупных выборках поражённых индивидов разные исследователи обнаружили различную частоту проявлений синдрома Алажилля (Hoffenberg с соавт., 1995; Emerick с соавт., 1999; Lykavieris с соавт., 2001). Эта изменчивость наблюдается как внутри семей, так и между семьями. Диагноз может быть осложнен наличием в общей популяции нескольких диагностических признаков, таких как задний эмбриотоксон и сердечные шумы (которые присутствуют у 6% всех новорожденных).

Семейные исследования, и, позже, молекулярное тестирование, определили индивидов с очень мягкими или изолированными признаками синдрома Алажилля (Krantz с соавт., 1999а; Kamath с соавт., 2003). Молекулярное тестирование позволило модифицировать диагностические критерии. Для пробанда в семье считается разумным применять исходные критерии (Alagille с соавт., 1975, 1987). У грудных детей младше 6-ти месячного возраста, когда недоразвитие внутрипеченочных желчных протоков обычно не распознаётся, для постановки диагноза должны в достаточной степени присутствовать три или четыре клинических признака. Если в семье есть один поражённый ребёнок, другие члены семьи с двумя и даже одним признаком синдрома, вероятно, будут нести мутацию в *JAG1*.

ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ и ГЕНЕТИКА

Семейная природа синдрома Алажилля была установлена при первом описании заболевания. Уотсон и Миллер (Watson, Miller, 1973) провели исследование пяти поражённых семей и обсудили возможное доминантное наследование и вариабельную экспрессивность этого расстройства. Алажилль с соавт. (1975) указывали, что 3 из 15 пациентов имели сибсов с холестазом новорожденных. Во всех описаниях, передача заболевания соответствовала аутосомно-доминантному типу наследования, но пенетрантность заболевания была снижена (вероятно, из-за недостаточного распознавания бессимптомных больных в семье), а экспрессивность крайне вариабельна (Shulman с соавт., 1984; Dhome-Pollet с соавт., 1994;. Spinner с соавт, 1994).

Обнаружение у нескольких пациентов с синдромом Алажилля при цитогенетическом анализе видимой делеции или транслокации хромосомы 20 привело к определению участка 20p12, как несущего ген синдрома Алажилля (Burne с соавт., 1986; Anad с соавт., 1990; Spinner с соавт., 1994). Хотя установлено, что процент людей с хромосомной делецией или перегруппировкой достаточно низок (менее 7%) (Krantz с соавт., 1997), эти пациенты сыграли важную роль в установлении точной локализации геномной области, содержащей ген заболевания. В 1997 году две группы исследователей смогли продемонстрировать, что *JAG1* локализован в пределах области, которая обычно подвергается делеции, на коротком плече хромосомы 20, и что мутации в *JAG1* обнаружены у людей с синдромом Алажилля (Li с соавт., 1997; Oda с соавт., 1997).

JAG1 кодирует белок клеточной поверхности, функционирующий в сигнальном пути Notch. Этот путь был впервые описан у *Drosophila melanogaster* и название "Notch"¹ происходит от характерной зубчатой формы крыла, найденной у мух, несущих только одну функционирующую копию гена. *JAG1* служит в качестве лиганда для четырех рецепторов Notch (Notch 1,2,3 и 4). Активация пути Notch вовлечена в детерминацию пути развития клеток.

Ген *JAG1* находится в пределах полосы 20p12. Кодирующая ДНК *JAG1* (код в GenBank 4557678) имеет длину в 6 кб с кодирующей областью 3657 нуклеотидов (Oda с соавт., 1997). На геномном уровне *JAG1* занимает 36 000 пар оснований последовательности ДНК, включающие 26 экзонов.

Предыдущие исследования с использованием анализа конформационного полиморфизма одноцепочечной ДНК показали наличие мутации *JAG1* примерно у 70% индивидов, соответствующих клиническим критериям (Krantz с соавт., 1998; Crosnier с соавт., 1999; Spinner с соавт., 2001). Тем не менее, с более простым (а теперь и менее дорогостоящим) методом прямого секвенирования, мутации *JAG1* могут быть определены почти у 95% людей с синдромом Алажилля (Warthen с соавт., 2006). На сегодняшний день определены более 430 мутаций *JAG1*, приводящих к синдрому Алажилля. Согласно всем исследованиям, полные делеции гена были обнаружены у 3-7% поражённых индивидов. Остальные мутации являются внутригенными и 70% из них приводят к уменьшению длины белковой цепи (сдвиг рамки считывания и нонсенс-мутации). Девять процентов поражённых индивидов несут мутации сплайсинга и 9% имеют миссенс-мутации. Мутации распределены по всей кодирующей области гена *JAG1* без каких-либо «горячих точек». В 56-70% случаев, мутации в *JAG1* возникают *de novo* (Krantz с соавт., 1998; Crosnier с соавт.,

¹ Вырез, зазубрина

1999). В некоторых случаях, у одного из родителей без каких-либо явных клинических признаков синдрома Алажилля был определен мозаицизм (Giannakudis с соавт., 2001.; Laufer-Sahana с соавт., 2002).

Мутации в *JAG1* могут вызвать синдром Алажилля либо путем индукции гаплонедостаточности белка *JAG1*, либо оказывая доминантное негативное воздействие. В случае гаплонедостаточности, повреждение одного из генов *JAG1* приводит к полному отсутствию продукта или дефектному продукту, что приводит к наработке повреждённого белка. Дело в том, что крупные делеции 20p12, полностью затрагивающие ген *JAG1*, являются убедительным доказательством того, что некоторые случаи синдрома Алажилля вызваны гаплонедостаточностью по *JAG1*. Доминантный негативный эффект также является потенциальным механизмом развития доминантного заболевания. В этом случае, мутантный белок противодействует активности оставшегося белка «дикого типа», приводя к потере нормальной функции гена.

Миссенс-мутации представляют особый интерес, так как они позволяют определить, какой именно участок белка *JAG1* имеет решающее значение для его нормального функционирования. Функциональные исследования небольшого набора миссенс-мутаций *JAG1* показали, что некоторые из них приводят к функциональной гаплонедостаточности, так как неверная модификация нового белка после трансляции приводит к его неверному расположению на поверхности клетки (Morrissette с соавт., 2001).

В исследовании большой семьи со множеством поколений, было установлено, что миссенс-мутация G274D, по-видимому, присутствует при изолированных заболеваниях сердца без вовлечения печени (Eldadah с соавт., 2001). Изучение экспрессии и функциональные исследования пациентов, несущих эту мутацию, показали, что некоторые из белковых продуктов при мутации G274D, подвергаются нормальному процессингу и транспортируются к клеточной поверхности, где они функционируют надлежащим образом, в то время как другие подвергаются неверному процессингу и транспортировке. Эти результаты позволяют предположить, что хотя гаплонедостаточность *JAG1* связана с хорошо описанным фенотипом синдрома Алажилля, мутация "утечки" G274D, позволяющая большему числу молекул белка *JAG1* достигнуть поверхности клеток, связана со специфическим сердечным фенотипом (Lu с соавт., 2003). Это первая мутация *JAG1*, для которой определена фенотипическая корреляция.

Отсутствие совпадающих фенотипов как внутри, так и между семьями с одними мутациями *JAG1* предполагает наличие модификаторов фенотипа синдрома Алажилля. Эти модификаторы могут быть генетическими или средовыми. Определённые доказательства наличия потенциальных генетических модификаторов дают работы на мышах. Описаны

мышь с нокаутом гена *JAG1* (Хуе с соавт., 1999). Гомозиготы по нулевому аллелю *JAG1* рано погибают от сосудистых дефектов, а мышь с гетерозиготной мутацией *JAG1* имеют только дефекты глаз. Последние данные показали, что мышь - двойные гетерозиготы по мутациям *Jag1* и *Notch2* являются прекрасной моделью синдрома Алажилля (McCright с соавт., 2002). Эти мышь желтушны и имеют аномалии желчных протоков, сердца, глаз и почек, которые схожи с наблюдаемыми у людей, имеющих синдром Алажилля. Эта работа привела к скринингу когорты пациентов с синдромом Алажилля, отрицательных по мутации *JAG1*, на повреждение гена *NOTCH2*, кодирующего известный рецептор *JAG1*. К настоящему моменту, только в двух семьях (пять человек) были определены мутации *NOTCH2*, и у этих пациентов наблюдаются типичные признаки синдрома Алажилля вместе с заметными почечными проявлениями (McDaniell с соавт., 2006). Эти захватывающие результаты улучшили наше понимание неоднородности синдрома. Как и Jagged1, белок Notch2 является трансмембранным белком, однократно пронизывающим мембрану. *Notch2* состоит из 34 экзонов, занимая 158 099 пар оснований геномной ДНК, из которых кодирующая часть составляет 11 433 пар оснований.

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ

Диагноз синдрома Алажилля в значительной степени основан на клинических критериях, описанных выше. Молекулярное тестирование на делеции или мутации *JAG1* является полезным дополнением для диагностики атипичных случаев или у лиц с мягкими признаками. Флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH) определяет делеции у 5-7% индивидов с синдромом Алажилля, а прямое секвенирование определяет мутации *JAG1* приблизительно у 95% клинически диагностированных пациентов (Warthen с соавт., 2006). Клинический молекулярный анализ *JAG1* доступен на коммерческой и научно-исследовательской основе, однако секвенирование гена *NOTCH2* в настоящее время остается доступным только на научно-исследовательской основе. После того, как у пробанда определена мутация *JAG1*, просто и недорого проверить на ту же мутацию его родителей и других родственников. Мутации передаются по наследству в 30-50% случаев, а у остальных пациентов возникают *de novo*.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Многие другие формы внутрипечёночного холестатического синдрома (дефицит α -1 антитрипсина, муковисцидоз, или атрезия желчных протоков) могут проявляться в неонатальном периоде гипербилирубинемией за счёт конъюгированного билирубина. Синдром Алажилля легче всего спутать с внепечёночными заболеваниями, такими как атрезия желчных протоков, и метаболическими расстройствами с повышением гамма-глутамилтрансферазы. Обычно синдром неправильно диагностируется как атрезия

желчных протоков из-за совпадения биохимических, сцинтиграфических и холангиографических особенностей. Тем не менее, гистологическая структура протоков отличается, следовательно, биопсия печени будет являться полезным компонентом обследования. При атрезии желчных протоков, типичное гистологическое проявление – пролиферация желчных протоков, а снижение их числа при постановке диагноза наблюдается крайне редко. В то же время при синдроме Алажилля, пролиферация протоков редка, а снижение числа почти всегда определяется к 6-месячному возрасту. Так как обследование обычно проводится в первые 2 месяца жизни, гистологические данные могут быть недостаточными для диагностики, и требуется оперативная или эндоскопическая холангиография.

Синдром Алажилля также следует отличать от других синдромов, при которых совместно возникают пороки правых отделов сердца и аномалии позвоночника, например, делеции 22q 11,2 и ассоциации VATER. Задний эмбриотоксон также обнаружен у 69% индивидов с делецией 22q11,2 (McDonald-McGinn с соавт., 1999).

ПРОЯВЛЕНИЯ И КЛИНИЧЕСКОЕ ВЕДЕНИЕ СИНДРОМА

Особенности роста и питания

Сильная задержка роста наблюдается у 50-87% пораженных индивидов (Alagille с соавт., 1987; Hofferberg с соавт., 1995; Emerick с соавт., 1999). Она особенно наглядна в первые 4 года жизни. Её основным фактором является недостаточное усвоение питательных веществ из-за нарушения всасывания в кишечнике, поэтому при синдроме Алажилля проявляется сильная степень хронического истощения. Ограниченная прибавка в росте возникает, даже если белковая и энергетическая недостаточность не является очевидной. Она может быть связана, в частности, с аномалиями длинных костей и позвоночника, связанных с синдромом Алажилля. Аномалии эндокринной системы при синдроме Алажилля не распространены. Предполагается, что индивиды с задержкой роста не чувствительны к экзогенному гормону роста (Vucivalas с соавт., 1993). Большинство поражённых взрослых имеют тенденцию к низкорослости, хотя систематическое изучение роста взрослых пациентов не было завершено.

Оценка состояния роста и питания

- При каждом профилактическом осмотре ребёнка, необходимо измерять его рост и вес, и сопоставлять их со стандартными кривыми.
- Для определения эффективности питания полезны пищевые дневники и оценка калорийности пищи.

- Почечный тубулярный ацидоз и недостаточность поджелудочной железы также являются причинами задержки роста. Эти заболевания курабельны и определяются по анализу мочи и экскреции жира с калом, соответственно.

Лечение

- Недоедание и задержку роста следует устранять интенсивной диетотерапией.
- Присутствует значительная мальабсорбция длинноцепочечных жиров, следовательно, преимущество имеют формулы для питания с добавлением среднецепочечных триглицеридов.
- Можно назначить дополнительное питание через назогастральный зонд или гастростому, если пациент не может в достаточной степени питаться естественным путём.
- Чрескожная гастростома противопоказана в случае, если у ребёнка имеется значительная спленомегалия.
- Добавки жирорастворимых витаминов оправданы для большинства людей со значительной патологией печени.

Особенности развития и поведения

В более ранних сообщениях об этом синдроме, отмечена значительная, хотя и умеренная умственная отсталость (IQ 60-80) (Alagille с соавт., 1975). Более поздние исследования (Emerick с соавт., 1999) показали умеренную задержку развития грубых моторных навыков в 16% и легкую умственную отсталость только в 2%. Это снижение частоты нарушения развития и когнитивных функций в более поздних исследованиях, скорее всего, вторично по отношению к более раннему распознаванию болезни и более интенсивному медицинскому, хирургическому и диетологическому вмешательству и контролю.

Оценка особенностей развития и поведения

- Оценка прогресса развития должна проводиться при каждом, в т.ч. профилактическом, осмотре ребёнка.
- Ребёнок, у которого наблюдается задержка в развитии, должен быть тщательно обследован специалистом по развитию детей.

Лечение

- Если обнаружены проблемы в развитии, необходимо начать стандартную схему лечения.

Особенности желудочно-кишечного тракта

У большинства больных симптомы проявляются в первый год жизни. У большинства в неонатальном периоде присутствует желтуха, с гипербилирубинемией за счёт

конъюгированного (прямого) билирубина. У половины из этих детей, желтуха является постоянной и проходит только в позднем детстве. Уровень гипербилирубинемии снижен по сравнению со степенью холестаза. Холестаз проявляется зудом сильной интенсивности, почти самым сильным по сравнению с другими хроническими заболеваниями печени. Холестаз редко присутствует до 3-5 месяцев, но к третьему году жизни наблюдается практически у всех детей, даже с безжелтушным течением синдрома. Гепатомегалия обнаруживается у 93-100% пациентов с синдромом Алажилля и распространена в младенчестве. Спленомегалия проявляется необычно рано, но обычно обнаруживается у 70% заболевших. Нарушение функции синтеза в печени на первом году жизни обычно чрезвычайно редко.

Последствием тяжёлого холестаза является формирование ксантом, характерное для разгибательных поверхностей пальцев, ладонной складки, затылка, подколенной ямки, ягодиц и вокруг участков повреждений в паху. Поражения сохраняются в течение детства, но могут постепенно исчезать после 10 лет. Формирование ксантом коррелирует с уровнем холестерина сыворотки более 500 мг/дл. Гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия могут быть глубокими, достигая уровня более 1000 и 2000 мг/мл, соответственно.

Наиболее распространенные отклонения по лабораторным исследованиям – это повышение уровня желчных кислот в сыворотке крови, прямого билирубина, щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтранспептидазы, что говорит о дефекте желчевыделения при наличии отклонений в метаболизме или синтетической функции печени. Может присутствовать повышение активности сывороточных аминотрансфераз, хотя синтетическая функция печени при синдроме, как правило, сохраняется. Тем не менее, прогрессия до цирроза и печеночная недостаточность происходит примерно у 20% людей с синдромом Алажилля.

Биопсия печени классически показывает снижение числа внутривнутрипечёночных желчных протоков, хотя снижение числа протоков, обнаруживаемое при гистопатологической диагностике, прогрессирует и может не быть очевидно в период новорожденности. Снижение числа желчных протоков присутствует в 80-100% биопсий печени пациентов с синдромом Алажилля, но заметно только у 60% детей в возрасте до 6 месяцев (Alagille с соавт., 1987; Hofferberg с соавт., 1995; Emerick с соавт., 1999; Quiros-Tejeira с соавт., 1999). В зависимости от того, когда выполняется биопсия, может определяться широкий спектр гистологических результатов, в том числе портальный фиброз и, реже, пролиферация желчных протоков (Novotny с соавт., 1981). Следовательно, снижение числа желчных протоков при биопсии зависит от возраста пациента на момент биопсии, участка биопсии и опыта патолога.

Исходя из имеющихся литературных данных, у значительной части пораженных индивидов возникает цирроз и печеночная недостаточность, и 15-20% детей с синдромом Алажилля нуждаются в трансплантации (Hoffenberg с соавт., 1995; Emerick с соавт., 1999). Однако, на основе клинического опыта центров, специализирующихся на уходе за этими индивидами, можно говорить, что в последние годы, при лучшем медицинском ведении синдрома, всё меньшее число детей подвержены прогрессированию заболевания до терминальной стадии печеночной недостаточности, приводящей к необходимости трансплантации. При тщательном отборе пациентов в отношении сопутствующих заболеваний сердца, выживаемость после трансплантации печени у индивидов с синдромом Алажилля сравнима с выживаемостью после трансплантации печени по иным причинам (Quiros-Tejeira с соавт., 1999; Kamath с соавт., 2009b).

В настоящее время невозможно предсказать, у кого из пациентов с синдромом Алажилля и неонатальными заболеваниями печени будет наблюдаться развитие терминальной стадии поражения печени, приводящее к необходимости трансплантации. Показания к трансплантации включают нарушение синтетической функции печени, хроническую портальную гипертензию, переломы костей, тяжелый зуд, ксантомы и задержку роста (Piccoli и Spinner, 2001).

Некоторые носители мутации могут не иметь заметной печеночной симптоматики (Greenwood с соавт., 1976; Henriksen с соавт., 1977; Emerick с соавт., 1999; Kamath с соавт., 2003). В двух случаях, на первый взгляд, непораженные родственные пациенту доноры печени были признаны не подходящими из-за обнаруженного во время операции снижения числа желчных протоков (Gurkan с соавт., 1999). Таким образом, родственные доноры должны проходить молекулярно-генетическое исследование для поиска возможной семейной мутации.

Также при синдроме Алажилля может возникать недостаточность поджелудочной железы (Emerick с соавт., 1999). У поражённых индивидов, особенно имеющих крупную делецию 20p12, были обнаружены атрезия и стеноз тощей и подвздошной кишки, мальротация и микроколон (Piccoli и Spinner, 2001).

Кирос с соавт. (Quiros, 1999) сообщили о 72% выживаемости 43 индивидов, при отслеживании в среднем, в течение 8,9 лет, в популяции где 47% перенесли трансплантацию печени. Хоффенберг с соавт. (Hoffenberg, 1995) подсчитал, что выживаемость 26 индивидов в течение 19 лет без трансплантации печени составит примерно 50%, а с трансплантацией (которую в этой выборке получают 100% выживших) выживаемость в течение 20 лет оценена в 87%. Эмерик с соавт. (Emerick, 1999) оценил 20-летнюю выживаемость 92 индивидов в целом в 75%, с 80% для тех, кому не требуется

трансплантация печени и 60% для тех, кто нуждается в трансплантации. Однако, для пациентов со структурными поражениями сердца, выживаемость в течение 6 лет составляет лишь 40%.

Оценка состояния желудочно-кишечного тракта

- Первоначальное обследование ребёнка с желтухой, у которого подозревается синдром Алажилля, должно включать лабораторные исследования и гепатобилиарную сцинтиграфию.
- Может потребоваться биопсия печени.
- Дальнейшее обследование детей с установленным диагнозом зависит от тяжести вовлечения печени.
- Люди с самой мягкой и самой стабильной формой заболевания должны каждый год проходить лабораторные исследования, включая уровень билирубина, печеночных трансаминаз, гамма-глутамилтранспептидазы, желчных кислот в сыворотке крови, исследования свертываемости и уровень жирорастворимых витаминов. При условии стабильных показателей и установленного диагноза синдрома Алажилля, нет поводов повторять биопсию печени, даже если малочисленность протоков по результатам первичной биопсии заметна не была.
- Признаки недостаточности поджелудочной железы или желудочно-кишечных обструкций должны быть оценены по стандартной схеме.

Лечение

- Холестаз обычно глубокий. Отток желчи можно стимулировать желчегонным, урсодезоксихолевой кислотой, но у многих пациентов зуд продолжается.
- Уход при зуде должен проявляться в поддержании увлажнённости кожи, а ногти должны быть острижены.
- Терапия антигистаминными препаратами может несколько облегчить зуд, но многие индивиды нуждаются в дополнительной терапии такими препаратами, как рифампицин или налтрексон.
- Отвод желчи был успешным у некоторых индивидов и должен быть рассмотрен до трансплантации с целью устранения труднокупируемого зуда (Emerick и Whitington, 2002).
- У большинства пациентов в различной степени присутствует дефицит жирорастворимых витаминов. Поливитаминные препараты могут не обеспечить

правильный уровень жирорастворимых витаминов, и, таким образом, витамины лучше всего вводить в виде отдельных добавок.

- Лечение витамином А обычно не рекомендуется, из-за его гепатотоксичности в больших количествах.
- Пациенты со спленомегалией должны опасаться повреждений селезёнки, и прежде всего, с осторожностью относиться к физическим нагрузкам. Пациенты со значительной спленомегалией должны избегать экстремальных контактных видов спорта.
- Трансплантация печени показана при нарушении синтетической функции печени, неустранимой портальной гипертензии, переломах костей, тяжелом зуде, ксантомах, а также задержке роста (Kamath с соавт., 2009а). Трансплантация становится необходимой для 15-20% индивидов с печеночными проявлениями в младенчестве (Hoffenberg с соавт., 1995; Emerick с соавт., 1999). Посттрансплантационная выживаемость составляет от 79 до 100% (Cardona с соавт., 1995; Hoffenberg с соавт., 1995; Emerick с соавт., 1999). Эти результаты показывают, что пациенты с синдромом Алажилля являются хорошими кандидатами для трансплантации, хотя заболеваемость и смертность после трансплантации зависит от степени вовлечения сердца и лёгких.
- Фармакологические и диетические методы лечения приведены в таблице 1.
- Другие желудочно-кишечные нарушения должны подвергаться лечению стандартными методами.

Таблица 1 Обзор терапевтических методик при синдроме Алажилля

Симптом	Фармакологическая терапия	Диетические и другие методы лечения
Всасывание жиров	Триглицериды со средней длиной цепи (добавление к диете)	Оптимизация потребления углеводов и белков
Дефицит жирорастворимых витаминов (должны регулярно проверяться уровни витаминов D, E и A, и ПВ / АЧТВ ² - как показатели дефицита	Витамин К (внутри / внутримышечно) Витамин D (внутри / внутримышечно) [усвоение витамина D может быть повышено путем введения	

² Протромбиновое время / активированное частичное тромбопластиновое время

витамина К; отклонения в показателях коагулограммы у некоторых пациентов могут указывать на тяжелую недостаточность синтетической функции печени)	D- α -токоферол-полиэтилен-гликоль-1000 сукцината (TPGS)] Витамин Е (внутри) (TPGS-растворимый препарат)	
Зуд	Урсодезоксихолевая кислота (желчегонное; у некоторых людей парадоксально усиливает зуд) Антигистаминные Рифампицин (точный механизм неизвестен) Холестирамин (связывает соли желчных кислот и предотвращает реабсорбцию; у некоторых индивидов при этой терапии, развивается тяжелый ацидоз) Налтрексон (антагонист опиоидов) Фенобарбитал (? эффективности)	Увлажнение кожи со смягчающими средствами Подрезание ногтей Терапия ультрафиолетом (? эффективности) Отвод желчи
Снижение плотности костей / остеопороз	Добавление кальция	Ежегодный контроль плотности костной ткани путём денситометрии

Изменение сердечно-сосудистой системы

Врожденные пороки сердца присутствуют у 81-100% пациентов с синдромом Алажилля (Alagille с соавт., 1987; Deprettere с соавт., 1987; Emerick с соавт., 1999; McElhinney с соавт., 2002). Чаще всего вовлечены легочные сосуды (легочная артерия, её клапан и / или её ветви), а наиболее распространенным является стеноз ветвей легочной

артерии, 76% (рис. 1) (McElhinney с соавт., 2002). Внутрисердечные поражения наблюдаются в 24% (Эмерик с соавт., 1999). Наиболее частой комплексной аномалией сердца является тетрада Фалло (12%) (McElhinney с соавт., 2002). Другие пороки сердца, которые наблюдаются при синдроме Алажилля, включают (в порядке убывания частоты) дефект межжелудочковой перегородки, дефект межпредсердной перегородки, аортальный стеноз и коарктацию аорты (Silberbach с соавт., 1994; McElhinney с соавт., 2002). В то время как большинство сердечно-сосудистых пороков развития гемодинамически незначительны, более тяжелые пороки развития влияют на большинство случаев ранней смертности в некоторых выборках пациентов с синдромом Алажилля (Deprettere с соавт., 1987; Emerick с соавт., 1999; McElhinney с соавт., 2002). В серии отчетов (Emerick с соавт., 1999), уровень смертности при тетраде Фалло составил 33%, а при тетраде Фалло с атрезией легочной артерии - 75%, что существенно выше, чем смертность при несиндромальной тетраде Фалло (77-89% для тетрады Фалло в отдельности и 58% для тетрады Фалло с атрезией легочной артерии) (Vobecky с соавт., 1993). Этот более высокий уровень может быть результатом смещения из-за одновременного возникновения значительных поражений печени у многих пациентов с синдромом Алажилля в данной выборке. Благодаря семейным исследованиям и анализу мутаций, понятно, что многие люди с мутацией *JAG1* могут иметь изолированные врожденные пороки сердца без клинически значимого вовлечения печени (Krantz с соавт., 1999b).

Заболевания сердца являются главной причиной ранней смертности при синдроме Алажилля. Индивиды с внутрисердечным поражением имеют приблизительно 40% выживаемость в течение 6 лет, в сравнении с 95% выживаемостью при синдроме Алажилля без внутрисердечного поражения (Emerick с соавт., 1999). Кроме того, сердечно-сосудистые заболевания вносят значительный вклад в заболеваемость при синдроме, и вносят свой вклад в увеличении посттрансплантационной смертности, заметной в некоторых выборках.

Внутричерепное кровоотечение признается всё более значимой причиной заболеваемости и смертности при синдроме Алажилля. Оно возникает с частотой более 16% (Hoffenberg с соавт., 1995; Emerick с соавт., 1999). Летальность при этих событиях достигает 30-50%. Описаны эпидуральные, субдуральные, субарахноидальные и интрапаренхимальные кровоотечения. Большая часть из них спонтанна и не связана с каким-либо предрасполагающим событием, хотя некоторые из них иногда связывались с незначительной травмой головы, или коагулопатией. У некоторых людей с синдромом Алажилля были описаны сосудистые аномалии в центральной нервной системе, которые могли бы лежать в основе этих событий (Hoffenberg с соавт., 1995; Kamath с соавт., 2004; Emerick с соавт., 2005). Были описаны аневризмы базилярной артерии, средней мозговой

артерии, а также различные аномалии внутренней сонной артерии. Также была отмечена болезнь моя-моя³ (Rachmel с соавт., 1989; Woolfenden с соавт., 1999; Connog с соавт., 2002; Kamath с соавт., 2004). Одна из когорт пациентов с синдромом Алажилля была проспективно исследована помощью магнитно-резонансной ангиографии, и оказалось, что 23% бессимптомных пациентов имеют сосудистые аномалии.

Ретроспективный обзор большой когорты пациентов с синдромом Алажилля показал, что почти 10% имели поражение сосудов или кровоизлияние (Kamath с соавт., 2004). В дополнение к вышеописанному типу аномалий сосудов, это исследование также обнаружило аномалии других сосудов, в т.ч. почечных сосудов и аорты. Они были задокументированы во многих историях болезни (Rachmel с соавт., 1989; Woolfenden с соавт., 1999; Connog с соавт., 2002). Эти сообщения показали, что васкулопатия при синдроме Алажилля не ограничивается центральной нервной системой, но является более распространенным феноменом.

Интересно отметить, что мутации в другом гене, участвующем в Notch-сигнальном пути, гене рецептора Notch 3, приводят к синдрому церебральной аутосомно-доминантной артериопатии с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL⁴). CADASIL является заболеванием с началом во взрослом возрасте, характеризующимся инсультами и деменцией, которая возникает из-за ангиопатии с участием, прежде всего, небольших мозговых артерий (Joutel с соавт., 1996). Кроме того, у мышей нокаут *JAG1* приводит к гибели в раннем эмбриональном периоде из-за сосудистых аномалий развивающегося желточного мешка (Хие с соавт., 1999). Эти данные, в связи с возрастающим числом докладов о сосудистых нарушениях при синдроме Алажилля, могут означать, что нарушения Notch-сигнального пути могут отражаться на васкулогенезе и поддержании целостности сосудов.

Оценка состояние сердечно-сосудистой системы

- Во время постановки диагноза, каждый поражённый пациент должен пройти эхокардиографию и осмотр кардиолога.
- По результатам эхокардиографии определяется необходимость дальнейшей инвазивной оценки, например, катетеризации сердца

³ Болезнь Моямоя - редкое хроническое прогрессирующее заболевание сосудов головного мозга, для которого характерно медленное сужение просвета внутричерепных сегментов внутренних сонных артерий и начальных отделов передних мозговых артерий и средних мозговых артерий вплоть до их окклюзии.

⁴ Cerebral Autosomal-Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy

- На данный момент недостаточно данных проспективных исследований для определения оптимальной терапии в случае сосудистых аномалий при синдроме Алажилля. Текущей рекомендацией для всех бессимптомных индивидов (которым не прописаны успокоительные) является МРТ / МРА⁵ головы и шеи.
- Наличие неврологических признаков или симптомов, или травматического повреждения головы должны побудить к тщательному неврологическому исследованию с применением подходящих технологий.

Лечение

- Ведение пациента при поражениях сердца продиктовано тяжестью аномалий и является стандартным для каждого определённого поражения сердца.
- Пациентам с легким периферическим стенозом легочной артерии - наиболее распространенным поражением сердца при синдроме Алажилля, может требоваться только ежегодная эхокардиография.
- При синдроме Алажилля успешно применяются нехирургические инвазивные методы, в том числе вальвулопластика, баллонное расширение и имплантация стентов.
- Ребёнку с синдромом Алажилля успешно проведена трансплантация сердца и лёгких в сочетании с трансплантацией печени
- Специфическое лечение сосудистой патологии нацелено на обнаруженные структурные аномалии и следует стандартной практике.

Оценка состояния мочеполовой системы

Аномалии почек, хотя и клинически различные, зарегистрированы у 23-74% пациентов с синдромом Алажилля. К ним относятся единственная почка, эктопия почек, расщепление таза и удвоение мочеточников, уменьшение почек, а также односторонний и двусторонний поликистоз почек и дисплазия почек. Кроме того, описаны почечный тубулярный ацидоз в младенчестве, неонатальная почечная недостаточность, летальный ювенильный нефронофтиз, "липидоз" клубочков, тубулоинтерстициальные нефропатии и почечная недостаточность, в том числе терминальная, во взрослом возрасте (Labrecque с соавт, 1982; Nyams с соавт, 1983; Alagille с соавт., 1987; Nabib с соавт., 1987; Tolia с соавт., 1987; Emerick с соавт., 1999). Также были отмечены сосудистые заболевания почек (артериальный стеноз), которые могут привести к системной гипертензии (Berard с соавт., 1998; Quiros-Tejeira с соавт., 1999).

⁵ Магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная ангиография

Оценка состояния мочеполовой системы

- Биохимическая оценка функции почек должна осуществляться путём рутинных лабораторных тестов, по меньшей мере, раз в год.
- Для обнаружения любых структурных аномалий рекомендуется базовое УЗИ почек.
- При гипертонии необходимо провести исследование почек, как возможной причины повышения давления
- У любого ребенка с синдромом Алажилля и задержкой роста следует искать почечный тубулярный ацидоз
- При оценке готовности пациента к трансплантации печени, следует заново оценить функцию почек

Лечение.

- Лечение заболеваний почек при синдроме Алажилля является направлено на конкретную аномалию или заболевание, и ведётся в соответствии со стандартной практикой.

Офтальмологические изменения при синдроме

Офтальмологические нарушения при синдроме Алажилля диагностируются в 56-88%. Большинство из них включает дефекты передней камеры (задний эмбриотоксон, аномалию Аксенфелда и аномалию Ригера, а также пигментные изменения сетчатки (Alagille с соавт., 1987; Deprettere с соавт., 1987; Emerick с соавт., 1999; Hingorani с соавт., 1999). Задний эмбриотоксон (выраженное переднее пограничное кольцо Швальбе) (Рис. 4.1), который лучше всего визуализируется при обследовании с помощью щелевой лампы, был найден у 56-95% пораженных индивидов Alagille с соавт., 1987; Deprettere с соавт., 1987; Emerick с соавт., 1999; Hingorani с соавт., 1999). Этот признак, как правило, не имеет клинического значения, хотя важен при диагностике.

Проведено УЗИ глаз и в 90% случаев были обнаружены друзы диска зрительного нерва. Это означает, что УЗИ глаз может оказать помощь в клинической диагностик. (Nischal с соавт., 1997).

Офтальмологическое обследование

- Офтальмологическое обследование является частью процесса диагностики синдрома Алажилля и должно проводиться всем пациентам при постановке диагноза.
- Хотя задний эмбриотоксон, как правило, не имеет никакого влияния на зрение, дефекты передней камеры иногда связаны с глаукомой, поэтому пациентам рекомендуется раз в 1 - 2 года проходить офтальмологическое обследование с мониторингом глазного давления.

- УЗИ глаз может помочь в определении друз диска зрительного нерва.

Лечение.

- Задний эмбриотоксон не требует специального лечения.
- Любое другое лечение нацелено на конкретную аномалию и должно следовать стандартной практике.

Изменения скелетной и мышечной систем

Наиболее распространённой аномалией при синдроме Алажилля являются бабочковидные позвонки, возникающие в результате расщепления тела позвонка (рис. 1). Бабочковидные позвонки, как правило, являются бессимптомной патологией и обнаруживаются при рентгенологическом исследовании. Частота бабочковидных позвонков колеблется от 22 до 87% (Rosenfield с соавт., 1980; Alagille с соавт., 1987; Emerick с соавт., 1999), в то время как точная частота этой патологии в общей популяции неизвестна, но предполагается, что она очень низкая. Другие описанные скелетные аномалии включают сужение межпозвоночного пространства в поясничном отделе позвоночника (50%), наглядное переднее смещение С1, скрытое расщепление позвоночника (*spina bifida occulta*), слияние соседних позвонков, полупозвонки, костные соединения между ребрами и короткие пальцы (Watson and Miller, 1973; Rosenfield с соавт., 1980; Alagille с соавт., 1987; Deprettere с соавт., 1987).

При синдроме Алажилля распространены тяжёлые отклонения обмена веществ в костях с возникновением остеопороза и патологических переломов. Повторные переломы, особенно бедра, были названы в качестве основного показания для трансплантации печени. Остеопении и переломам может способствовать несколько факторов, в том числе тяжёлая хроническая недостаточность питания, недостаток витамина D и витамина К, хроническая печеночная и почечная недостаточность, нехватка магния и недостаточность поджелудочной железы (Heubi и др., 1997; Piccoli и Spinner, 2001).

Оценка изменений скелетной и мышечной систем

- Важным диагностическим инструментом является радиологическое исследование грудных позвонков, но оно не имеет клинического значения и не обязательно при отсутствии симптомов.
- Мониторинг плотности костной ткани методом двухэнергетической лучевой рентгеновской абсорбциометрии должен проводиться раз в 1 – 2 года, начиная с 5-7 летнего возраста.

Лечение.

- Бабочковидные позвонки не требуют специального лечения.

- Низкая плотность костной ткани или переломы в анамнезе требуют интенсивной добавки калорий, витамина D и витамина К.
- Периодические патологические переломы также являются показанием для трансплантации печени.

Единично встречаемые признаки при синдроме Алажилля

Другие неоднократно обнаруженные признаки при синдроме Алажилля включали задержку полового созревания и высокий голос (Alagille с соавт., 1987), а также потерю слуха (Labrecque с соавт, 1982;.. Hingorani с соавт, 1999), сверхчисленные «сгибательные» складки пальцев (Kamath с соавт., 2002) и краниосиностоз (Kamath с соавт., 2002с). Также были обнаружены стеноз трахеи и бронхов, средний отит, хронический синусит, макроцефалия, гипотиреоз и инсулин-зависимый сахарный диабет (Piccoli и Spinner, 2001). Некоторые из этих расширенных проявлений были зарегистрированы у пациентов с синдромом Алажилля, имеющих делеции хромосомы 20p12, которая охватывает ген *JAG1* и другие гены этого региона.

ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ .

После определения поражённого индивида, должно быть проведено обследование родителей. Если родители не несут мутации или делеции, определенные у их ребёнка с синдромом Алажилля, риск рождения последующего больного ребёнка очень низок. Имеется возможность мозаицизма зародышевой линии, но на сегодняшний день такие случаи при синдроме Алажилля не зарегистрированы. Были обнаружены индивиды без клинических проявлений синдрома Алажилля, однако, имеющие мозаицизм по точечным мутациям и делециям (Giannakudis с соавт., 2001; Laufer-Cahana с соавт., 2002). Хотя полное клиническое обследование родителей может исключить повреждение гена *JAG1* для большинства семей, редкие случаи мозаицизма соматических тканей или зародышевой линии приводят к тому, что консультирование по поводу риска рождения последующего больного ребёнка на основе только лишь тщательного клинического обследования родителей становится неточным. Даже в семьях, несущих единичную мутацию, установленная экспрессивность расстройства находится в диапазоне от лёгкой до тяжелой (Shulman с соавт., 1984; Li с соавт., 1997; Kamath с соавт., 2002a). Можно провести пренатальную диагностику, если у поражённого члена семьи обнаружена мутация *JAG1*. Если наличие мутации *JAG1* пренатально подтверждается, важно помнить, что степень тяжести клинических проявлений предсказать невозможно.