

И. А. Логинова¹, А. А. Устинович¹, Е. Н. Альферович¹,
В. В. Хотько², Н. В. Саркисян²

СИНДРОМ АЛАЖИЛЛЯ 1 ТИПА С РАННЕЙ МАНИФЕСТАЦИЕЙ

Учреждение образования

«Белорусский государственный медицинский университет»¹

УЗ «3-я детская городская клиническая больница»²

Основной причиной желтухи с преобладанием прямой гипербилирубинемии в является перенесенный неонатальный гепатит, следствием которого явилась атрезия внепеченочных или внутрипеченочных желчевыводящих путей. Однако, нельзя исключать и наследственную природу заболевания. Диагностический поиск генеза заболевания и установление уровня поражения билиарной системы является весьма сложной задачей и требует проведения не рутинных лабораторно-инструментальных исследований, таких как, УЗИ органов брюшной полости с дуплексным сканированием и спектральной доплерографии, магнитнорезонансная томография (МРТ), эластография печени, чрезкожная пункционная печеночная биопсия. Необходимыми являются консультации генетика, гепатолога, хирурга. Лечение столь тяжелой патологии, проявляющейся в неонатальном периоде, должно быть комплексным и осуществляться на принципе междисциплинарного подхода, проводиться в высокоспециализированных медицинских учреждениях. Диагностика наследственных заболеваний, сопровождающихся синдромом холестаза, не является рутинным методом исследования, требует определенных материальных затрат, не всегда выполнима в РБ. Авторами статьи рассмотрен клинический случай холестатической желтухи, выявленной у мальчика на втором месяце жизни. Динамическое наблюдение ребенка позволило предположить наследственный характер холестаза, что и явилось основанием дообследования малыша методом массового параллельного секвенирования (панель «холестаза») в лаборатории селективного скрининга. Выявлен синдром Алажилля 1 типа заболевания. Авторами проанализированы направления клинического, лабораторного и инструментального поиска нарушений гепатобилиарной системы, дано подробное описание настоящего случая, что, безусловно, представляет академический интерес для практического врача.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Ключевые слова: гепатобилиарная система, атрезия желчевыводящих путей, синдром Алажилля 1 типа.

I. A. Loginova, A. A. Ustinovich, E. N. Alferovich,
V. S. Khatsko, N. V. Sarkisian

CLINICAL CASE OF ALAGILLE SYNDROME TYPE 1 WITH MANIFESTATION IN INFANTS

The main cause of jaundice with a predominance of direct hyperbilirubinemia in infancy is neonatal hepatitis, which resulted in atresia of the extrahepatic or intrahepatic biliary tract. However, the hereditary nature of the disease cannot be ruled out. A diagnostic search for the genesis of the disease and establishing the level of damage to the biliary system is a very complex task and

requires non-routine laboratory and instrumental studies, such as ultrasound of the abdominal organs with duplex scanning and spectral Dopplerography, magnetic resonance imaging (MRI), liver elastography, percutaneous liver puncture biopsy. Consultations with a geneticist, hepatologist, and surgeon are necessary. Treatment of such a severe pathology that manifests itself in the neonatal period must be comprehensive and carried out on the principle of an interdisciplinary approach, carried out in highly specialized medical institutions. Diagnosis of hereditary diseases accompanied by cholestasis syndrome is not a routine research method, requires certain material costs, and is not always feasible in the Republic of Belarus. The authors of the article reviewed a clinical case of cholestatic jaundice identified in a boy in the second month of life. Dynamic observation of the child allowed us to assume the hereditary nature of cholestasis, which was the basis for further examination of the baby using the method of massively parallel sequencing (cholestasis panel) in the selective screening laboratory. Alagille syndrome type 1 was identified. The authors analyzed the directions of clinical, laboratory and instrumental search for disorders of the hepatobiliary system, and provided a detailed description of the present case, which, of course, is of academic interest for a practicing physician.

Conflict of interests. The authors declare no conflicts of interest.

Key words: hepatobiliary system, biliary atresia, Alagille syndrome type 1.

Желтухи, обусловленные первичным нарушением экскреции конъюгированного билирубина, называются механическими. Они занимают особое место в структуре желтух новорожденных и детей первого года жизни. Иначе механическая или обтурационная желтуха определяется как осложнение патологических процессов, нарушающих отток желчи на различных уровнях желчевыводящих протоков, как группа болезней билиарной системы и поджелудочной железы, сопровождающихся развитием механической непроходимости желчных протоков, клинически проявляющихся желтушным окрашиванием кожи и склер [5].

Наиболее частой причиной нарушения оттока желчи у новорожденных и детей грудного возраста является несоответствие между повышенной продукцией билирубина, желчных кислот и других компонентов желчи и ограниченной способностью к их выведению из организма [2]. Последнее объясняется относительной незрелостью ферментных систем печени, обеспечивающих захват компонентов желчи из крови, их внутриклеточный транспорт и экскрецию во внутрипеченочную желчную систему, повышенной проницаемостью межклеточных соединений, низкой холекине-

тической активностью по желчевыводящей системе и повышенной реабсорбцией компонентов желчи в кишечнике [4].

Нарушения периода ранней адаптации, состояния острой и хронической гипоксии, тяжелая сопутствующая перинатальная патология существенно удлиняют сроки их становления и могут приводить к значительному повышению компонентов желчи в крови, увеличению размеров печени, изменению цвета стула вплоть до полной его ахолии и потемнению мочи. В основе этих изменений лежат различной степени деструктивные изменения желчевыводящих протоков, нарушения проницаемости мембран гепатоцитов и межклеточных соединений, являющиеся в большинстве случаев обратимыми и поэтому обозначенные термином транзиторный неонатальный холестаз [6].

Другой статистически значимой причиной механической желтухи, являются анатомические дефекты гепатобилиарной системы (билиарная атрезия, киста общего желчного протока, врожденный фиброз печени), а также атрезия внепеченочных желчных протоков. Нередко причиной внепеченочной атрезии желчных путей являются перенесенные внутриутробно вирусные инфекции. Реже механическая желтуха

в периоде новорожденности встречается при кистах, желчных камнях, желчных пробках общего желчного протока и сдавлении общего желчного протока опухолью и другими объемными образованиями [3]. Внутривнутрипеченочный холестазаз отмечается при синдромальной (синдром Алажилля и др.) и несиндромальной формах гипоплазии внутривнутрипеченочных желчных протоков; перинатальном склерозирующем холангите; муковисцидозе; дефиците альфа-1-антитрипсина; заболеваниях, связанных с нарушениями метаболизма углеводов (галактоземия, др.); при нарушении метаболизма белков (недостаточность цикла образования мочевины, тирозинемия, органическая ацидемия); заболеваниях, связанных с нарушением метаболизма металлов (неонатальный гемосидероз, синдром Вильсона-Коновалова), липидозах (болезнь Гоше, Нимана-Пика, Волмана), др. Кроме того, аномалии развития желчных путей, наряду с пороками развития других органов, могут наблюдаться при хромосомных заболеваниях – трисомии 13, 18, 21 пар хромосом. Основными клиническими особенностями механических желтух являются: желтушное окрашивание кожи с зеленоватым оттенком; увеличение и уплотнение печени, реже – селезенки; темная моча, обесцвеченный стул; высокий уровень прямого билирубина, повышение глутамилтранспептидазы (ГГТП), холестерина и других маркеров холестаза; отсроченное, умеренное повышение Аспартатаминотрансферазы (AST), Аланинаминотрансферазы (ALT), изменение соотношения АЛТ/АСТ ≤ 1 ; отсутствие нарушений синтетической функции печени (нормальные концентрации в сыворотке крови альбумина, фибриногена, протромбинового индекса (ПТИ) > 80 %). При длительности холестаза более 1,5–2 недель отмечаются последствия нарушений всасывания в желудочно-кишечном трак-

те (ЖКТ) жиров и жирорастворимых витаминов, следствием чего является плохая прибавка в массе, нейромышечные расстройства, желудочно-кишечные кровотечения и др. [4].

Лечение механической желтухи при холестазае сводится к лечению основного заболевания, то есть к обеспечению проходимости желчевыводящих протоков. При атрезии внепеченочных желчных протоков коррекция очень сложна и сводится к серьезному хирургическому вмешательству. Основным методом лечения при поражениях внутривнутрипеченочных желчных протоков (при наличии показаний) остается трансплантация печени. Выживаемость после такой операции составляет от 83 до 96 %, по данным мировых центров [1].

Одной из наследственных причин механической желтухи является синдром Алажилля – синдромальное заболевание, обусловленное нарушением метаболизма желчных кислот. Синдром Алажилля имеет аутосомно-доминантный тип наследования, генный дефект связан с частичной делецией короткого плеча 20-й хромосомы (20p11-12), где локализуется ген JAG1. Это изменение выявляется с помощью молекулярно-генетических методов исследования. При данном синдроме обязательным является наличие не менее трех из пяти клинических признаков: врожденная гипоплазия внутривнутрипеченочных желчных протоков, сердечно-сосудистые дефекты, аномалии позвоночника, дефекты глаз, характерные черепно-лицевые признаки. Патогенетически гипоплазия внутривнутрипеченочных желчных протоков затрудняет отток желчи и приводит к накоплению ее компонентов в гепатобилиарной системе и повышенному поступлению в кровь. Избыточное содержание компонентов желчи в системном кровотоке может быть причиной кожного зуда и ксантом, а недостаточное поступление желчи в кишечник спо-

способствует нарушению процессов всасывания жиров и жирорастворимых витаминов. Клинические проявления синдрома Алажилля манифестируют с первых месяцев жизни синдромом холестаза. При этом, желтуха не прогрессирует, ахолия стула носит непостоянный характер, а пигментация мочи бывает редко. К 4-му-6-му месяцам жизни наблюдается исчезновение или уменьшение желтухи, нормализуется цвет стула, однако, может появиться кожный зуд, который в дальнейшем становится основной жалобой у некоторых пациентов с этим синдромом. При легком варианте отмечается купирование клинических проявлений синдрома холестаза к концу первого года жизни при сохранении биохимических изменений в пользу синдрома печеночного цитолиза (повышение активности ALT, AST, ЩФ, ГГТП, холестерина). Эти тесты могут сохраняться повышенными в течение всей жизни пациента, не нарушая ее качество. Инструментальные исследования: на УЗИ выявляются неспецифические изменения в виде умеренного увеличения размеров печени, повышение эхогенности паренхимы; на эластографии печени могут быть признаки фиброза; при гистологическом исследовании биоптата печени может быть обнаружены гипоплазия внутрипеченочных желчных протоков. При тяжелом варианте по мере прогрессирования заболевания нарастают осложнения длительно сохраняющегося холестаза. Дети отстают в физическом развитии, выражены признаки дефицита жирорастворимых витаминов, кожный зуд и ксантомы. Качество жизни пациентов при этом существенно страдает, что является основанием для трансплантации печени. Однако, формирование цирроза не типично для данной патологии. У большинства больных изменения печени – ведущее проявление болезни, в то время как аномалии или пороки развития других органов и систем могут быть случайной наход-

кой и имеют лишь диагностическое значение. Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы могут быть следующими: гемодинамически незначимый периферический стеноз или гипоплазия легочной артерии (в 85 % случаев), другие пороки сердца (дефекты перегородок, коарктация аорты); редко наблюдаются грубые врожденные пороки сердца (тетрада Фалло, транспозиция магистральных сосудов), которые определяют тяжесть состояния ребенка при рождении и могут быть причиной смерти. Изменения глаз при синдроме Алажилля: задний эмбриотоксон (малая аномалия развития в виде кольцевидного помутнения и утолщения линии Швалбе (Schwalbes ring) на латеральной границе радужки (у 80 % пациентов); у 10 % детей могут быть другие изменения глаз, а именно, хореоретинальная атрофия, пигментная ретинопатия, сходящееся или расходящееся косоглазие, аномалии диска зрительных нервов или вен, эктопия зрачка, нарушение рефракции. Изменения со стороны почек встречаются у 57 % пациентов и включают: гипоплазия почки со стенозом почечной артерии, удвоение мочеточника, дистопию почек, тубулоинтерстициальную нефропатию, мембранозные гломерулярные отложения липидов, пролиферативный гломерулонефрит с транзиторным канальцевым ацидозом, кистоз почек, мочекаменную болезнь, что существенно осложняет течение болезни. Изменения скелета: возможно наличие аномалий тел позвонков (их расщепление в виде «летающей бабочки»), редко – наличие спинномозговой грыжи, короткие дистальные фаланги пальцев кисти, укорочение локтевой кости, слияние ребер. Физикальное исследование: характерны особенности строения лицевого скелета, а именно, гипоплазия средней трети лица, глубоко посаженные, широко расставленные глаза, длинный прямой нос с утолщением на кончике, выступающий подборо-

док, выступающий лоб. Лечение синдрома Алажилля заключается в назначении диеты с повышенным содержанием среднецепочечных триглицеридов (в младенческом возрасте – специальные лечебные смеси) и медикаментозной терапии. Медикаментозное лечение включает постоянный прием препаратов урсодезоксихолиевой кислоты, высоких или повышенных доз жирорастворимых витаминов внутрь (витамин D 5000-8000 ЕД/сут, витамин А 5000–20000МЕ/сут, витамин Е 20–25 МЕ/кг/сут, витамин К1 1мг/кг/сут). Введение витамина К целесообразно проводить под контролем гемостазиограммы. При снижении протромбинового индекса ниже 40 % показано парентеральное введение витамина К1 в той же дозе в течение 3-х дней с последующим переходом на пероральное введение. Кроме того, показано назначение микро- и макроэлементов (кальций – 50мг/кг/сут, фосфор – 25мг/кг/сут, цинк – 1 мг/кг/сут). Хирургическое лечение (трансплантация печени) показана при развитии патологических состояний, существенно нарушающих качество жизни (тяжелое течение заболевания). Прогноз при легком течении благоприятный [4, 5, 6].

Предметом нашего академического интереса явился клинический случай неонатальной холестатической желтухи, выявленной у мальчика на втором месяце жизни. Динамическое наблюдение ребенка позволило предположить наследственный характер холестаза, что и явилось основанием дообследования малыша методом массового параллельного секвенирования (панель «холестаза») в лаборатории селективного скрининга.

Пациент С. (мальчик) родился от 1-й беременности 1-х срочных родов в сроке 39 недель. Настоящая беременность протекала на фоне анемии, хронической фетоплацентарной недостаточности. Мальчик родился со стандартными антропометри-

ческими показателями, оценка по Апгар 8/9 баллов. Клинико-лабораторных данных в пользу нарушения пигментного обмена на этапе родильного дома не зафиксировано. В возрасте 1,5 месяца ребенок консультирован гематологом в связи с анемией средней степени тяжести, выявленной на амбулаторном этапе. В этом же возрасте случайной находкой явились признаки холестаза в биохимическом анализе крови (общий билирубин 93 мкмоль/л прямой 59 мкмоль/л (63,4 % от общего), а также признаки печеночного цитолиза (ALT 52 ЕД/л, AST 79 ЕД/л). Было рекомендовано провести курс терапии препаратами железа и фолиевой кислоты, а показатели пигментного обмена проконтролировать в динамике. В возрасте 2 месяца 20 дней в биохимическом анализе крови отмечалась отрицательная динамика: общий билирубин 157 мкмоль/л, прямой 77 мкмоль/л (49,1 % от общего), ALT 175 ЕД/л, AST 183 ЕД/л, в этом же возрасте появилась иктеричность кожных покровов. Ребенок госпитализирован в отделение второго этапа с диагнозом «Неонатальная желтуха, затяжное течение». При мониторинге показателей пигментного обмена установлено, что синдром холестаза прогрессирует: в возрасте 2 месяца 3 недели, 3 месяца, 3 месяца 5 дней уровни общего билирубина и его прямой фракции составили, соответственно, 122 мкмоль/л и 57 мкмоль/л (53,1 % от общего); 111,1 и 59,9 мкмоль/л (53,9 % от общего); 95,3 и 55,4 мкмоль/л (58,1 %). Показатели трансаминаз в этих же тестах не имели четкой тенденции к снижению: ALT 165,4 ЕД/л, 155,9 ЕД/л, 153,8 ЕД/л; AST 175,8 ЕД/л, 163,2 ЕД/л, 159,9 ЕД/л. Уровень ЩФ в динамике нарастал: 357,3 ЕД/л, 668,6 ЕД/л, 692,3 ЕД/л. В общем анализе крови отмечалась анемия легкой степени тяжести, в лейкоцитарной формуле изменений не зафиксировано; показатели гемостаза также оказались в пределах возрастной нормы.

В копрограмме выявлена стеаторея, стул имел серый гипохолчный оттенок. Ребенок обследован на предмет наличия внутриутробной инфекции. В крови методом ИФА иммуноглобулинов класса М к токсоплазме, герпесу 1 и 2 типа, цитомегаловирусу не было обнаружено, а также исключены парентеральные гепатиты В и С (не обнаружено HBs и HCV антигенов). Методом ПЦР в крови не обнаружена ДНК вируса простого герпеса 1 и 2 типов, цитомегаловируса, вируса Эпштейн-Бара; а также цитомегаловируса в моче. Гормонометрически (в возрасте 3 месяцев) зафиксированы низкий уровень витамина D 10,49 нг/мл, повышенный уровень паратгормона 166,6 пг/мл, а показатели тиреоидного статуса оказались в норме (ТТГ 3,4 мМЕ/л, свободный T4 17,2 нг/мл). На основании клинико-лабораторных данных сопутствующим диагнозом явился «Рахит средней степени тяжести», назначен витамин D₃ в лечебной дозировке (2500 ЕД/сутки) под контролем гормонометрии и пробы Сулковича. В динамике через 2 недели уровень паратгормона снизился до 86,3 пг/мл, а витамина D повысился до 12,84 нг/мл; лечение рахита было рекомендовано продолжить. Визуально у пациента отмечались выступающие лобные бугры. В возрасте 3 месяца на УЗИ органов брюшной полости была обнаружена гипоплазия желчного пузыря, а также особенности строения портальной системы (разветвление на 3 ветви, дилатация ствола и трифукция портальной вены, впадение ее в селезеночную). Также на ЭХО-КГ выявлен ВПС (врожденный порок сердца): Бикуспидальный аортальный клапан с незначительным клапанным стенозом. Добавочная верхняя левая полая вена, дренирующаяся в коронарный синус. Незначительно выраженный периферический легочный стеноз. ООО. На УЗИ тимуса выявлена его гипоплазия, нейросонография – без особенностей.

На УЗИ органов брюшной полости с доплерометрией установлены косвенные признаки атрезии желчевыводящих путей, подтверждены особенности строения сосудов системы воротной вены. В этом же возрасте проведена эластография печени, полученные результаты которой по жесткости паренхимы зафиксировали фиброз F 4 по шкале METAVIR. В возрасте 3,5 месяцев проведена динамическая гепатостинциграфия, где не было выявлено наличие блока оттока желчи из печени, т. е. сцинциграфически желчные протоки оказались проходимы. В возрасте 3 месяцев 10 дней в хирургическом отделении произведена чрезкожная пункционная биопсия печени, в результате которой было сделано следующее заключение: «Гистологическая картина характерна для атрезии внутрипеченочных желчных ходов. Фиброз 2 степени». Физическое и нервно-психическое развитие ребенка соответствовало возрасту, антропометрические параметры в 4 месяца – масса тела 6150 граммов при долженствующей 5870 граммов). Малыш неоднократно консультирован инфекционистами, сотрудниками кафедры детских болезней, детскими хирургами, трансплантологом; все рекомендации выполнялись. С целью исключения наследственных болезней обмена взяты пробы биологического материала. На основании клинико-лабораторных тестов и данных инструментальных методов исследования был сформулирован клинический диагноз: «Воспалительная болезнь печени неуточненная (К 75.9). Врожденный холестатический гепатит, фиброз 2, частичная атрезия желчевыводящих путей. Особенности строения портальной системы. ВПС (бикуспидальный аортальный клапан с незначительным клапанным стенозом. Незначительно выраженный периферический легочный стеноз. Добавочная левая верхняя полая вена. ООО. НК 0 степени. Рахит средней степени тяжести, подострое течение».

В условиях стационара ребенок получил следующее лечение: препараты урсодезоксихолиевой кислоты, курс адеметионина (10 дней) внутривенно, жирорастворимые витамины. На фоне проводимой терапии наметилась положительная лабораторная динамика. Так, по данным биохимического анализа крови, взятом в возрасте 3 месяца 12 дней, 3 месяца 20 дней, 4 месяца, уровень общего билирубина и его прямой фракции составил, соответственно, 89 мкмоль/л и 49,3 мкмоль/л (55,4 %), 70,2 и 39,7 мкмоль/л (56,5 %), 543,6 и 13,5 мкмоль/л (24,7 %). Уровень АЛТ в этих же тестах был, соответственно, 154,7 ЕД/л, 146,8 и 119,7 ЕД/л; АСТ – 150,2 ЕД/л, 141,4 и 115,7 ЕД/л. Показатели щелочной фосфатазы равнялись в эти же сроки 482,1 ЕД/л, 481,9 и 430 ЕД/л; ГГТП – 326,5 ЕД/л, 347 и 337,9 ЕД/л.; уровень общего холестерина в 4 месяца был 4 мкмоль/л, что не превышало допустимую норму. К 4-месячному возрасту нормализовались показатели красной крови – гемоглобин 119 г/л, эритроциты $4,2 \times 10^9$ /л и гематокрит 34 %. Кормление малыша проводилось базовой смесью, с 4,5 месяцев рекомендовано постепенное введение прикормов. В этом же возрасте мальчик был выписан домой с положительной клинико-лабораторной динамикой. Рекомендациями для амбулаторного ведения было продолжение приема витамина D в лечебной дозе под контролем его содержания в сыворотке крови и уровня кальция в моче, наблюдение кардиолога, инфекциониста, контроль гемостаза, биохимического анализа крови в динамике, продолжение приема препарата урсодезоксихолиевой кислоты в дозе 10 мг/кг, курсы адеметионина (по согласованию с гепатологом). При прогрессировании процесса (рост общего и прямого билирубина, холестаза, клинических проявлениях асциты) рекомендована повторная консультация гепатолога и трансплантолога. Гене-

тическое обследование ребенка и семьи продолжалось, окончательный диагноз находился в процессе уточнения. При катamnестическом обследовании ребенка в возрасте 1 года уровень билирубина с фракциями соответствовал норме (общий – 8,2, прямой – 2,3 мкмоль/л), однако сохранялись повышенные уровни АЛТ (103,7 ЕД/л), АСТ (99,5 ЕД/л), ЩФ (431,9 ЕД/л), прочие биохимические показатели – без особенностей, уровень витамина D нормализовался. Физическое развитие среднее гармоничное. Катamnестическое наблюдение ребенка в 1,5 года, 2 года, 2,5 года не зафиксировало прогрессирования синдрома холестаза, однако синдром печеночного цитолиза сохранялся (без отрицательной динамики). Физическое развитие оставалось по-прежнему среднее гармоничное; физикально отмечались особенности строения лицевого скелета, а именно, широко расставленные глаза, выступающий лоб. В возрасте 2,5 лет ребенок прошел генетическое обследование в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении РФ «Медико-генетический научный центр имени академика Н. П. Бочкова» в Москве в лаборатории селективного скрининга, а именно, массовое параллельное панельное секвенирование. Материалом для исследования были пятна крови на карточке-фильтре, проведен анализ 52 генов, панель «Холестаза». Методом массового параллельного секвенирования на приборе MiSeq (Tumina) проведен анализ кодирующей последовательности 52 генов, ассоциированных с наследственными заболеваниями, сопровождающимися синдромом холестаза: ABCB11, ABCB4, ABCC2, ABCD3, ACOX2, AKR1D1, ALG8, ATP8B1, BAAT, BCS1L, CYP7B1, DSDC2, DGUOK, DHCR7, EPHX1, FAN, GALE, GALT, HSD3B7, JAG1, LARS1, LIPA, MARS1, MPI, MPV17, MYO5B, NBAS, NOTCH2, NPC1, NPC2, NR1H4, PEX1, PEX10, PEX12, PEX26, PEX6, PEX7, PKHD1, POLG,

SERPINA1, LC25A13, SLC01B1, SMPD1, TALDO1, TJP2, TRMU, UGT1A1, VIPAS39, VPS33B. Версия генома человека – hg19.

Выявлен не описанный у этого пациента ранее как патогенный вариант нуклеотидной последовательности в экзоне 24 гена JAG1 (chr20:10621807GC^G) в гетерозиготном состоянии, приводящий к сдвигу рамки считывания (NM-00214.3: c.3001delG, p.(Ala1001LeufsTer35)). Выявленный вариант нуклеотидной последовательности не зарегистрирован в контрольной выборке Genome Aggregation Database (gnomADv2.1.1). Глубина покрытия точки х619.

Согласно критериям ASMG, данный вариант является вероятно патогенным (PVS1, PM2).

Патогенные варианты в гене JAG1 приводят к развитию синдрома Алажилля, тип 1 (OMIM#118450), тип наследования ауто-сомно-доминантный.

Для абсолютного подтверждения выявленных изменений необходима валидация методом прямого автоматического секвенирования (пробанд+родители). Других патогенных, вероятно патогенных и вариантов неопределенного клинического значения, соответствующих критериям поиска, не обнаружено. Общее интегральное покрытие генов на панели составило 99,4 %. В силу ограничений метода, покрытие ряда генов при анализе не всегда является полным. Метод не позволяет выявлять инсерции и делеции длиной более 10 п.о., варианты в интронных областях (за исключением канонических сайтов сплайсинга), вариации длины повторов (в том числе, экспансии триплетов), а также изменения в генах, у которых в геноме существует близкий по последовательности паралог (псевдоген). Метод не предназначен для определения цис-, транс-положения пар гетерозиготных вариантов, а также для оценки уровня метилирования, выявления хромосомных перестроек, полиплоидии, выявления вариантов

в состоянии мозаицизма. Варианты, не имеющие признаков патогенности, либо имеющие некоторые признаки патогенности, но не соответствующие фенотипу, описанному в сопроводительных документах, могут быть не внесены в заключение.

Таким образом, после консультации врача-генетика, сопоставлении клинико-генетических данных (наличие трех клинических критериев в пользу синдрома Алажилля, а именно, ранняя манифестация синдрома холестаза, изменения со стороны сердечно-сосудистой системы, физикальные данные), был сформулирован уточненный клинический диагноз: «Синдром Алажилля, тип 1 заболевания».

Заключение

Таким образом, нами проанализированы направления клинического, лабораторного и инструментального поиска нарушений гепатобилиарной системы, дано подробное описание настоящего случая, что, безусловно, представляет академический интерес для практического врача. Обмен опытом между научными сотрудниками и практиками призван оптимизировать диагностический поиск и терапию пациентов с синдромом холестаза.

Литература

1. Володин, Н. Н. с соавторами. Протокол диагностики и лечения гипербилирубинемии у новорожденных детей // Вопросы практической педиатрии. – 2006. – Т. 1. – № 6. – С. 9–18.
2. Дегтярев, Д. Н. Желтуха новорожденных: принцип диагностики, профилактики и лечения гипербилирубинемии / Д. Н. Дегтярев // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2003. – № 3. – С. 9–13.
3. Неонатология / под ред. Г. В. Яцык, Г. А. Самсыгиной. – М.: Издательский Дом «Династия», 2006. – 464 с.
4. Ткаченко, А. К. Желтухи неонатального периода: учебно-методическое пособие / А. К. Ткаченко [и др.]. – Мн.: БГМУ, 2017. – 96 с.
5. Шабалов, Н. П. Неонатология: в 2-х т. Т. 2 : учебное пособие // Н. П. Шабалов и др. – 7-е изд., перераб. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 752 с. – ISBN 978-5-9704-5771-9

6. *Neonatology: pathophysiology and management of the newborn* / Gordon B. Avery, Mary Ann Fletcher, Mhairi G. Macdonald. – J. B. Lippincott Company, Philadelphia, 1994–1526 p.

References

1. *Volodin, N. N.* s soavtorami. Protokol diagnostiki i lechenija giperbilirubinemii u novorozhdennyh detej // *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. – 2006. – T. 1. – № 6. – S. 9–18.

2. *Degtjarev, D. N.* Zheltuha novorozhdennyh: princip diagnostiki, profilaktiki i lechenija giperbilirubinemii / D. N. Degtjarev // *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. – 2003. – № 3. – S. 9–13

3. *Neonatologija* / pod red. G. V. Jacyk, G. A. Samsyginov. – M.: Izdatel'skij Dom «Dinastija», 2006. – 464 s.

4. *Tkachenko, A. K.* Zheltuhi neonatal'nogo perioda: uchebno-metodicheskoe posobie / A. K. Tkachenko [i dr.]. – Mn.: BGMU, 2017. – 96 s.

5. *Shabalov, N. P.* Neonatologija: v 2-h t. T. 2 : uchebnoe posobie // N. P. Shabalov i dr. – 7-e izd., pererab. i dop. – Moskva: GEOTAR-Media, 2020. – 752 s. – ISBN 978-5-9704-5771-9.

6. *Neonatology: pathophysiology and management of the newborn* / Gordon B. Avery, Mary Ann Fletcher, Mhairi G. Macdonald. – J. B. Lippincott Company, Philadelphia, 1994–1526 p.

Поступила 05.07.2024 г.