



Синдром Алажилля у детей: клинические случаи

А. В. Бурлуцкая¹

Е. С. Гурина²

Д. А. Иноземцева³

Я. В. Дорошенко⁴

Н. С. Шатохина⁵

¹ Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия, *gped2@lenta.ru*,
<https://orcid.org/0000-0002-9653-6365>

² Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия, *esgurina@yandex.ru*,
<https://orcid.org/0000-0002-3516-3219>

³ Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия, *golubenko.1995@mail.ru*,
<https://orcid.org/0009-0001-6410-8884>

⁴ Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия, *doroshenkoyana123@mail.ru*,
<https://orcid.org/0009-0002-9330-8516>

⁵ Детская краевая клиническая больница, Краснодар, Россия, *natalia.shatokhina@rambler.ru*,
<https://orcid.org/0000-0002-2733-863X>

Резюме

Введение. Синдром Алажилля представляет собой наследственную мультисистемную патологию, которая передается по аутосомно-доминантному типу. Заболевание отличается значительной клинической гетерогенностью от угрожающих жизни тяжелых кардиальных аномалий и выраженной печеночной дисфункции до легких форм с незначительными отклонениями в уровнях печеночных ферментов. Эта вариабельность усложняет дифференциальную диагностику. Примечательно, что степень проявления синдрома может сильно варьировать даже у родственников с одинаковыми генетическими мутациями. Заболевание встречается с частотой 1:30 000-1:50 000 новорожденных.

Результаты. В статье представлены три клинических случая синдрома Алажилля у младенцев в возрасте одного, трех и пяти месяцев. У всех детей наблюдались симптомы холестаза с первых дней жизни, включая желтушность кожи и склер, ахолический стул, повышенный общий билирубин с преобладанием прямой фракции и отрицательную реакцию на стеркобилин в кале. У двух детей на фоне холестаза развился холестатический гепатит высокой степени активности, проявлявшийся повышением трансаминаз и эхографическими признаками диффузных изменений в печени. У младенцев одного и пяти месяцев обнаружены симптомы геморрагического синдрома, который клинически проявлялся экхимозами. У всех детей развилась вторичная анемия на фоне повреждения печени. У младенцев трех и пяти месяцев наблюдался специфический синдром в виде бабочковидных позвонков. Также данные пациенты имели гемодинамически значимый врожденный порок сердца. По результатам массового параллельного панельного секвенирования у всех детей были обнаружены патогенные варианты в гене JAG1.

Заключение. Синдром Алажилля – это мультифакторное патологическое состояние, отличающееся значительной клинической гетерогенностью, что существенно усложняет процесс диагностики в первые три месяца жизни. Выявление специфических клинических и инструментальных маркеров, ассоциированных с данным синдромом, представляет собой ключевой элемент в системе ранней диагностики. Это позволяет не только предотвращать прогрессирование тяжелых инвалидизирующих осложнений, но и формировать обоснованные стратегии клинического управления и терапевтического вмешательства у пациентов с данным синдромом.

Ключевые слова: синдром Алажилля, аутосомно-доминантный тип наследования, прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз

Для цитирования: Бурлуцкая А. В., Гурина Е. С., Иноземцева Д. А., Дорошенко Я. В., Шатохина Н. С. Синдром Алажилля у детей: клинические случаи. Лечащий Врач. 2026; 1 (29): 21-31. <https://doi.org/10.51793/OS.2026.29.1.003>

Конфликт интересов. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Alagille syndrome in children: clinical cases

Alla V. Burlutskaya¹

Elena S. Gurina²

Diana A. Inozemtseva³ 

Yana V. Doroshenko⁴

Natalia S. Shatokhina⁵

¹ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia, gped2@lenta.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9653-6365>

² Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia, esgurina@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3516-3219>

³ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia, golubenko.1995@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0001-6410-8884>

⁴ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia, doroshenkoyana123@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0002-9330-8516>

⁵ Children's Regional Clinical Hospital, Krasnodar, Russia, natalia.shatokhina@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2733-863X>

Abstract

Background. Alagille syndrome is a hereditary multisystem pathology that is transmitted in an autosomal dominant manner. The disease is characterized by significant clinical heterogeneity, from life-threatening severe cardiac abnormalities and severe liver dysfunction to mild forms with minor abnormalities in liver enzyme levels. This variability complicates differential diagnosis. It is noteworthy that the degree of manifestation of the syndrome can vary greatly even among relatives with the same genetic mutations. The disease occurs with a frequency of 1:30,000-1:50,000 newborns.

Results. The article presents three clinical cases of Alagille syndrome: patient R., 1 month old, patient C., 3 months old, and patient B., 5 months old. All children had symptoms of cholestasis from the first days of life, including jaundice of the skin and sclera, acolic stools, elevated total bilirubin with a predominance of the direct fraction, and a negative reaction to stercobilin in the stool. Two patients with cholestasis developed cholestatic hepatitis with a high degree of activity, manifested by increased transaminases and echographic signs of diffuse liver changes. In children aged 1 and 5 months, manifestations of hemorrhagic syndrome were revealed, which was clinically manifested by the presence of ecchymoses. All the examined patients developed secondary anemia due to liver damage. A patient of 3 months and 5 months of the presented clinical cases had a specific syndrome in the form of "butterfly-shaped" vertebrae. These patients also had a hemodynamically significant congenital heart defect. According to the results of mass parallel panel sequestration, pathogenic variants in the JAG1 gene were found in all patients.

Conclusion. Alagille syndrome is characterized as a multifactorial pathological condition characterized by significant clinical heterogeneity, which significantly complicates the diagnostic process in the first three months after the patient's birth. The identification of specific clinical and instrumental markers associated with this syndrome is a key element in the early diagnosis system. This allows not only to prevent the progression of severe disabling complications, but also to form sound strategies for clinical management and therapeutic intervention in patients with this syndrome.

Keywords: Alagille syndrome, autosomal dominant type of inheritance, progressive familial intrahepatic cholestasis

For citation: Burlutskaya A. V., Gurina E. S., Inozemtseva D. A., Doroshenko Ya. V., Shatokhina N. S. Alagille syndrome in children: clinical cases. Lechaschi Vrach. 2026; 1 (29): 21-31. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2026.29.1.003>

Conflict of interests. Not declared.

Синдром Алажилля представляет собой генетическую патологию, передающуюся по аутосомно-доминантному типу наследования, которая отличается значительной клинической гетерогенностью. Из-за многообразия клинических фенотипов, ассоциированных с данным синдромом, установление его точной эпидемиологической распространенности затруднено [1, 2].

Прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз, одной из наиболее распространенных форм которого является синдром Алажилля, представляет собой комплекс редких наследственных патологий с нарушением транспортировки желчных кислот из гепатоцитов. Это приводит к дисфункции секреции желчи и развитию внутрипеченочного холестаза, результатом чего может стать быстрое прогрессирование цирроза печени [3, 4]. Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что частота встречаемости прогрессирующего семейного внутрипеченочного холестаза (progressive familial intrahepatic cholestasis, PFIC) в популяции составляет приблизительно 1 случай на число от 50 000 до 100 000 человек [5]. В соответствии с клиническими наблюдениями проявление

симптоматики данного патологического состояния обычно происходит в течение первого месяца постнатального периода. К ключевым проявлениям относятся вялость, синдром желтухи, гепатомегалия, асцит, дисфункция коагуляционного и сосудисто-тромбоцитарного компонентов гемостаза, а также изменение цвета мочи и кала [6-8]. Необходимо проводить дифференциальную диагностику с такими заболеваниями, как тирозинемия, галактоземия, болезнь Гоше, болезнь Нимана – Пика, дефицит альфа-1-антитрипсина и болезнь Вильсона – Коновалова [9-12].

Синдром Алажилля, редкое генетическое заболевание, встречается приблизительно с частотой от 1:30 000 до 1:50 000 живорожденных. Эта дисморфогенетическая патология характеризуется специфическими нарушениями в развитии, которые обусловлены мутациями в генах *JAG1* и *NOTCH2*. В подавляющем большинстве случаев (71-98%) синдром связан с мутациями в гене *JAG1*, расположенном на коротком плече 20-й хромосомы (локус 20p12.2). В меньшем проценте случаев (1-5%) заболевание вызывается мутациями в гене *NOTCH2*, который локализован на коротком плече 20-й хромосомы (локус 1p12) [1, 2].

Клиническая картина синдрома Алажилля отличается многообразием симптомов, которые могут значительно варьировать даже внутри одной семьи. С течением времени часто отмечается тенденция к снижению интенсивности клинических проявлений заболевания. Гетерогенность симптоматики может быть обусловлена наличием генов-модификаторов. В числе таковых выделяется тромbosпондин-2, который является матрикным белком и обладает способностью ингибиовать взаимодействие между *JAG1* и *NOTCH2* [1, 11].

В научной литературе есть указания на то, что холестаз у новорожденных часто вызван нарушениями синтеза желчи гепатоцитами или дисфункцией ее экскреции, что может быть следствием аномалий билиарного дерева. Это приводит к накоплению желчных компонентов в печени, крови и внепеченочных тканях [1]. В течение неонatalного периода и первых трех месяцев жизни (физическое развитие новорожденных является ключевым индикатором их здоровья и благополучия [13]) часто фиксируются выраженные клинические признаки, характеризующиеся синдромом холестаза, который проявляется в виде коньюгированной гипербилирубинемии, сопровождающейся персистирующей ахолией стула.

Данные симптомы требуют проведения тщательной дифференциальной диагностики для исключения хирургической патологии, в частности билиарной атрезии. Только 10-50% пациентов с синдромом Алажилля нуждаются в трансплантации печени [1, 2]. Точная диагностика представляет собой ключевой аспект, поскольку нецелесообразное применение хирургических вмешательств, таких как операция Касай, может значительно усугубить клиническое состояние пациента и оказать негативное воздействие на прогнозируемый исход заболевания [14].

Синдром Алажилля характеризуется интенсивным кожным зудом и образованием ксантом из-за накопления липидов под кожей, вызванного нарушением оттока желчи и липидного обмена [1]. Данный синдром представляет собой один из этиологических факторов, способствующих прогрессированию печеночного фиброза у детей старше одного года жизни [15, 16].

В рамках клинической диагностики синдрома Алажилля особое внимание уделяется выявлению дисморфных особенностей лицевой части черепа. Они характеризуются выступающим лбом, глубоко посаженными глазами, прямым носом с уплощенным кончиком и выступающим заостренным подбородком, в результате чего форма лица выглядит как перевернутый треугольник [1].

Пороки сердца обнаруживаются у 80-100% пациентов с синдромом Алажилля. Преобладающей формой является стеноз легочной артерии, который диагностируется не менее чем в двух третях клинических случаев. Тетрада Фалло, представляющая собой сложную структурную аномалию сердца, выявляется приблизительно у 16% пациентов с данным синдромом. Большинство пороков сердечно-сосудистой системы при синдроме Алажилля гемодинамически незначимы. Выраженные кардиоваскулярные дефекты являются ведущим фактором, способствующим повышению риска летального исхода у данной категории пациентов. У детей с данными пороками при синдроме Алажилля выживаемость до 6 лет составляет приблизительно 40% по сравнению с 95% у пациентов без пороков сердца [1].

Бабочкообразная деформация позвонков – одно из частых проявлений синдрома Алажилля – встречается в 80% случаев. Она заключается в сагittalном дефекте одного или

нескольких грудных позвонков, вызванном симметричным нарушением слияния эмбриональных структур позвоночника. Деформация обнаруживается при рентгенографии и иногда выявляется случайно у пациентов с бессимптомным течением синдрома. Обычно данная аномалия не оказывает значительного структурного влияния на функцию позвоночника. В отдельных случаях у пациентов могут быть обнаружены такие изменения, как сужение межпозвонковых дисков в поясничном отделе, выраженный передний остистый отросток первого шейного позвонка (C1), расщелина позвоночника и слияние прилегающих позвонков. В более позднем возрасте у пациентов с синдромом Алажилля из-за полироганного поражения нередко развиваются метаболические изменения костей [1].

Задний эмбриотоксон, офтальмологический признак, не влияющий на остроту зрения, встречается у 90% пациентов с синдромом Алажилля. Однако он также наблюдается у 15% людей без синдрома и у 70% с делецией хромосомы 22q11, что ограничивает его диагностическую ценность. У 15% пациентов с синдромом Алажилля могут быть сосудистые аномалии, ведущие к внутричерепным геморрагиям, обычно проявляющимся в более позднем возрасте и не обнаруживаемым при рождении. Важно отметить, что внутричерепное кровотечение может произойти после незначительной травмы головы. Возможны врожденные аномалии базилярной, сонной и средней мозговой артерий [1].

Часто наблюдаются и другие аномалии, включая структурные изменения почек, их уменьшение или образование кист. У детей задержка роста, вероятно, обусловлена нарушением кишечного всасывания. В зрелом возрасте у пациентов могут развиться панкреатическая недостаточность и инсулинозависимый сахарный диабет. Также у таких больных часто фиксируется замедленное умственное и моторное развитие [1].

Пять признаков являются ключевыми в определении синдрома Алажилля и могут служить основой для постановки клинического диагноза: хронический холестаз, дисморфные черты лица, пороки сердца, бабочкообразная деформация позвонков, задний эмбриотоксон [2]. В процессе диагностики синдрома Алажилля первостепенное значение придается клиническим симптомам, несмотря на доступность молекуллярно-генетических методов, позволяющих анализировать ген *JAG1*. Для установления диагноза у пациентов должны быть выявлены как минимум 3 из 5 основных симптомов синдрома Алажилля [1, 2]. Обнаружение генетического маркера значительно облегчило диагностику заболевания [1].

В рамках недавнего научного исследования было установлено, что общая летальность достигает 8,5%. Значительная часть летальных исходов приходится на период раннего детства. Анализ причин смертности выявил, что ведущими факторами являются осложнения, ассоциированные с процедурами трансплантации печени, кардиологические заболевания, тяжелые формы гепатопатий и внутричерепные гематомы [17]. Также смерть возможна в более позднем возрасте вследствие сосудистой патологии [1]. В структуре летальности, обусловленной заболеваниями гастроэнтерологического профиля, патологии печени принадлежит более 50%. Несмотря на общий тренд к снижению показателей смертности от патологии желудочно-кишечного тракта, заболевания печени сохраняют доминирующее положение, составляя более половины всех зарегистрированных случаев [18].

Терапевтический подход к лечению детей, страдающих синдромом Алажилля, носит симптоматический характер и направлен на коррекцию осложнений, вызванных длительным холестазом. В рамках лечебного питания рекомендуется включение продуктов с повышенным содержанием среднепепочечных триглицеридов, что способствует улучшению усвоения жиров и предотвращению дефицита питательных веществ. Фармакотерапия предусматривает регулярный прием урсодезоксихолевой кислоты, что способствует улучшению функции печени и уменьшению холестаза [1]. Панкреатические ферменты и жирорастворимые витамины показаны при наличии симптомов, связанных с кишечными проявлениями заболевания (включая панкреатит).

Для лечения кожного зуда при прогрессирующей форме семейного внутрипеченочного холестаза также используются холестирамин и рифампицин. Если фармакологическая терапия не достигает желаемого эффекта, рекомендуется использование назобилиарного дренажа для частичного отведения желчи, что также способствует идентификации потенциальных кандидатов для хирургического вмешательства [19]. В рамках комплексной терапии пациентов с сопутствующими аномалиями развития проводится коррекционная работа. В случаях диагностики билиарного цирроза печени, а также при возникновении патологий, существенно влияющих на качество жизни пациента (таких как интенсивный кожный зуд, задержка в физическом развитии, изменения, вызванные дефицитом липидорастворимых витаминов), показано проведение трансплантации печени [1] как единственной опции, обладающей доказанной эффективностью в терапии пациентов детского возраста, страдающих терминальной стадией печеночной недостаточности [20].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ № 1

Пациент Р., 1 месяц и 3 недели (22.02.2019 г. р.), с 8 апреля 2019 года проходил лечение в отделении младшего возраста ДКБ с жалобами на желтушность кожи, экхимозы, бесцветный стул.

Из анамнеза заболевания: желтушность кожных покровов наблюдалась с первых суток жизни, ахоличный стул с рождения. Состояние расценено как затяжная физиологическая желтуха. На первом месяце жизни обследован по месту жительства – выявлены цитолиз и гипербилирубинемия, стеркобилин в копрограмме отрицательный. Вирусные инфекции, герпес исключены, маркеры гепатитов отрицательные. При ультразвуковом исследовании желудочно-кишечного тракта (УЗИ ЖКТ) обнаружено сужение внутрипеченочных желчных ходов. Для уточнения диагноза направлен на госпитализацию в ДКБ.

Анамнез жизни: ребенок от второй беременности, вторых срочных родов. Конфликт по АВО и резусу – матери вводился антирезусный иммуноглобулин после первых и вторых родов. Роды путем кесарева сечения. Вес при рождении – 3710 г, рост – 53 см. Оценка по шкале Апгар – 8/8 баллов. На момент госпитализации находился на грудном вскармливании.

Объективный осмотр. Состояние при поступлении средней тяжести. Масса тела – 5200 г, длина – 57 см (отношение массы тела к длине – z-score 0,17). Нормостеническое телосложение. Кожа и видимые слизистые чистые, иктеричные. Экхимозы на передней грудной стенке и верхних конечностях. Подкожно-жировой слой развит умеренно, распределен равномерно. Деформации костей нет. Дыхание

пуэрильное, проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются, частота дыхательных движений (ЧДД) – 46 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные. Частота сердечных сокращений (ЧСС) – 140 уд./мин. Артериальное давление (АД) 70/35 мм рт. ст. Живот симметричный, мягкий, безболезненный во всех отделах. Венозная сеть на передней брюшной стенке не выражена. Печень выступает из-под края реберной дуги на 1 см. Селезенка не пальпируется. Стул кашицеобразный, регулярный, ахоличный. Половые органы сформированы правильно, по мужскому типу. Почки не пальпируются, мочеиспускание свободное. Моча светлая.

Предварительный диагноз установлен на основании жалоб на желтушность кожи, экхимозы, бесцветный стул, а также анамнеза заболевания (желтушность кожных покровов с первых суток жизни, ахоличный стул с рождения), результатов обследования на первом месяце жизни (см. выше), данных физикальной диагностики (кожа и видимые слизистые иктеричны, экхимозы спереди на грудной клетке и верхних конечностях, ахоличный стул): «Атрезия желчевыводящих путей (ЖВП)? Холестатический гепатит? Синдром Алажилля?»

Диагностические процедуры. Лабораторные исследования выполнены по прибытии пациента в отделение младшего возраста ГБУЗ «ДКБ» (референсные значения указаны в скобках).

Общий анализ крови (ОАК) от 08.04.2019 г.: тромбоциты – $479 \times 10^9/\text{л}$ ($160-390 \times 10^9/\text{л}$), гемоглобин – 97 г/л (105-145 г/л), гематокрит – 28,4% (29-41%).

Биохимический анализ крови (БАК) от 08.04.2019 г.: общий билирубин – 208,8 мкмоль/л (0-21 мкмоль/л), прямой билирубин – 176,4 мкмоль/л (0-7 мкмоль/л), аланинаминотрасфераза (АЛТ) – 267 Ед/л (0-40 Ед/л), аспартатаминотрансфераза (АСТ) – 283 Ед/л (0-60 Ед/л), гамма-глутаминтрансфераза (ГГТ) – 567 Ед/л (0-204 Ед/л), щелочная фосфатаза (ЩФ) – 1066 Ед/л (70-518 Ед/л), креатинин – 75 мкмоль/л (18-35 мкмоль/л), холестерин – 6,7 ммоль/л (2,9-5,2 ммоль/л), триглицериды (ТГ) – 2,61 ммоль/л (0,34-1,13 ммоль/л).

Коагулограмма от 08.04.2019 г.: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) – 110,9 сек (24-38 сек), протромбиновое время (ПТВ) – 98,7 сек (9,4-12,5 сек), протромбиновый индекс (ПТИ) – 12% (80-130), антипротромбин III – 137% (83-128%), гепатокомплекс – 4% (83-193%), международное нормализованное отношение (МНО) – 8,65 (0,8-1,1), протеин S (активность) – 10,3% (63,5-149%), протеин C – 20% (69-134%), фактор IX – 3,4% (65-150%), фактор VII – 169% (50-150%), фактор Виллебранда (антиген) – 196% (42-176%).

Иммуноферментный анализ (ИФА) на вирусные гепатиты от 08.04.2019 г.: Anti-HBc IgG – 0,08 S/CO (0-0,99 S/CO), HBsAg – 0,3708 (0-1), Anti-HCV – 0,01 (0-1).

Копрологическое исследование от 08.04.2019 г.: цвет кала – серовато-белый, жирные кислоты – большое количество, мыла – умеренное количество, реакция кала на стеркобилин отрицательная. Активность кислой липазы (сухие пятна) – 0,07 нмоль, активность в пределах референсных значений.

Массовое параллельное панельное (таргетное) секвенирование (ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н. П. Бочкова»): выявлен вариант нуклеотидной последовательности в экзоне 24-го гена *JAC1* (chr20: 10621870C>T) в гетерозиготном состоянии, приводящий к миссенс-замене – NM_000214.3: c.2939G>A, р. (Cys980Tyr).

Согласно критериям Американской коллегии медицинской генетики и геномики (ACMG), данный вариант является вероятно патогенным (*PP3, PM2, PM5*). Патогенные варианты в гене *JAG1* приводят к развитию синдрома Алажилля 1-го типа (OMIM #118450) с аутосомно-доминантным наследованием.

Инструментальные исследования

УЗИ гепатобилиарной зоны с цветовым допплеровским картированием кровотока от 08.04.2019 г.: эхографические признаки умеренной гепатомегалии с диффузными изменениями паренхимы печени за счет явлений холестаза.

УЗИ почек с цветовым допплеровским картированием от 09.04.2019 г.: эхографические признаки некоторого уменьшения ренального объема почек с диффузными изменениями паренхимы.

Эхография с цветным и спектральным допплеровским анализом от 09.04.2019 г.: функционирующее овальное окно, повышенный градиент давления в правой и левой ветви легочной артерии (умеренный стеноз) до 30 мм рт. ст.

Эзофагогастроудоценоскопия (ЭФГДС) от 08.04.2019 г.: эрозивный гастрит, катаральный бульбит.

Хронология развития болезни, ключевые события и прогноз у пациента Р. представлены на рис. 1.

Клинический диагноз установлен на основании жалоб (на желтушность кожи, экхимозы, бесцветный стул), анамнеза заболевания (желтушность кожных покровов с первых суток жизни, ахоличный стул с рождения), данных обследования по месту жительства (вирусные инфекции герпес-группы исключены, маркеры гепатитов отрицательные, при УЗИ ЖКТ – сужение внутрипеченочных желчных ходов), результатов объективного осмотра (кожа и видимые слизистые иктеричны, экхимозы на передней поверхности грудной клетки и верхних конечностях, стул ахоличный), лабораторного исследования (тромбоцитоз, снижение гемоглобина, повышение общего и прямого билирубина, АЛТ, АСТ, ГГТ, ШФ, креатинина, холестерина, ТГ, АЧТВ, ПТВ и ПТИ, антитромбина-III, МНО, факторов VII, Виллебранда, снижение гепатокомплекса, протеина S, C, фактора IX,

в копрограмме: цвет – серовато-белый, наличие жирных кислот и мыла, отрицательная реакция на стеркобилин, по результатам массового параллельного панельного секвенирования выявлены патогенные варианты в гене *JAG1*), инструментальной диагностики (при УЗИ гепатобилиарной зоны наблюдаются эхографические признаки умеренной гепатомегалии с диффузными изменениями паренхимы печени за счет явлений холестаза, при УЗИ почек – эхографические признаки некоторого уменьшения ренального объема почек с диффузными изменениями паренхимы, эхография сердца – функционирующее овальное окно, повышенный градиент давления в правой и левой ветви легочной артерии в степени умеренного стеноза, по результатам ЭФГДС выявлен эрозивный гастрит, катаральный бульбит): синдром Алажилля, холестатический гепатит высокой степени активности, вторичная коагулопатия, вторичная анемия средней степени тяжести, эрозивный гастрит, поверхностный бульбит, легочная гипертензия первой степени.

Медицинские вмешательства. В отделении пациенту начато лечение: адеметионин, урсодезоксихолевая кислота, менадион, свежезамороженная плазма (СЗП), Коаплекс, алюминий фосфат.

Динамика и исходы. На фоне терапии отмечается улучшение за счет купирования нарушения гемостаза (ускорение АЧТВ, повышение протромбинового индекса, антитромбина III, гепатокомплекса, протеина S и C, фактора IX, снижение показателей МНО, фактора Виллебранда), регресс геморрагической сыпи на передней грудной стенке и верхних конечностях. Наблюдается прогрессирование повреждения печени на фоне синдрома Алажилля с развитием ее цирроза с синдромом холестаза, портальной гипертензии, спленомегалии, аутоиммунной цитопении. Продолжена терапия урсодезоксихолевой кислотой, панкреатическими ферментами.

Прогноз неблагоприятный в связи с развитием цирроза печени и порталной гипертензии. При прогрессировании признаков печеночно-клеточной недостаточности показана трансплантация печени.



Рис. 1. Хронология развития болезни, ключевые события и прогноз у пациента Р. [предоставлено авторами] / Chronology disease progression, key events, and prognosis for patient R. [provided by the authors]

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ № 2

Пациент С., три месяца и три недели (13.02.2018 г. р.), с 21 марта 2018 года находился в отделении младшего возраста ГБУЗ ДККБ с жалобами на желтушность кожи, бесцветный стул.

Из анамнеза заболевания: желтушность кожи появилась на вторые сутки жизни, стул ахоличный. Выставлен диагноз: затянувшаяся конъюгационная желтуха. В один месяц при УЗИ ЖКТ патологии не выявлено, желчный пузырь визуализируется. В три месяца при УЗИ ЖКТ выявлены признаки гепатомегалии. Ребенок госпитализирован для обследования в ЦРБ. Гипербилирубинемия – 152,36 мкмоль/л, с преобладанием прямой фракции, повышение трансаминаз до 10 норм. При УЗИ ЖКТ выявлена умеренная гепатомегалия, уменьшение размеров желчного пузыря. Назначена урсодезоксихолевая кислота. Пациент направлен в ДККБ для уточнения диагноза.

Анамнез жизни: ребенок от второй беременности, протекавшей на фоне анемии, генитального герпеса, маловодия. Роды на 37-й неделе, самостоятельные, вес при рождении – 2980 г, длина – 47 см. Оценка по шкале Апгар – 8/8 баллов, на грудном вскармливании две недели.

Объективный осмотр. Состояние при поступлении тяжелое. Масса тела – 4850 г, длина – 56 см (отношение массы тела к длине – z-score 0,04). Нормостеническое телосложение. Кожа и видимые слизистые чистые, иктеричные. Подкожно-жировой слой развит умеренно, распределен равномерно. Деформации костей нет. Дыхание пуэрильное, проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются, ЧДД – 30 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС – 129 уд./мин. АД – 75/40 мм рт. ст. Живот симметричный, мягкий, безболезненный во всех отделах. Венозная сеть на передней брюшной стенке не выражена. Печень выступает из-под края реберной дуги на 1 см. Селезенка не пальпируется.

Стул кашицеобразный, регулярный, ахоличный. Половые органы сформированы правильно, по мужскому типу. Почки не пальпируются, мочеиспускание свободное. Моча светлая.

Предварительный диагноз. На основании жалоб (на желтушность кожи, бесцветный стул), анамнеза заболевания (желтушность кожных покровов появилась на вторые сутки жизни, стул ахоличный, был установлен диагноз «затянувшаяся конъюгационная желтуха»; в три месяца на УЗИ ЖКТ выявлены признаки гепатомегалии, гипербилирубинемия – 152,36 мкмоль/л с преобладанием прямой фракции, повышение трансаминаз до 10 норм; на УЗИ ЖКТ – умеренная гепатомегалия, уменьшение размеров желчного пузыря), данных физикальной диагностики (кожа и видимые слизистые иктеричны, стул ахоличный) установлен диагноз: «Атрезия желчевыводящих путей? Холестатический гепатит?»

Диагностические процедуры

Лабораторные исследования выполнены при поступлении пациента в отделение младшего возраста ГБУЗ «ДККБ» (референсные значения указаны в скобках).

ОАК от 21.05.2018 г.: тромбоциты $542 \times 10^9/\text{л}$ (160-390 $\times 10^9/\text{л}$), гемоглобин – 97 г/л (105-145 г/л), гематокрит – 28,1% (29-41%).

БАК от 21.05.2018 г.: общий билирубин – 102,7 мкмоль/л (0-21 мкмоль/л), прямой билирубин – 91,4 мкмоль/л (0-7 мкмоль/л), АЛТ – 370 Ед/л (0-40 Ед/л), АСТ – 408 Ед/л (0-60 Ед/л), лактатдегидрогеназа (ЛДГ) – 506 Ед/л (0-450 Ед/л), ШФ – 2447 Ед/л (70-518 Ед/л), ТГ – 2,5 ммоль/л (0,34-1,13 ммоль/л).

ИФА на вирусные гепатиты от 21.05.2018 г.: Anti-HBc IgG – 0,08 S/CO (0-0,99 S/CO), HBsAg – 0,3708 (0-1), Anti-HCV – 0,01 (0-1).

Копрологическое исследование от 21.05.2018 г.: реакция кала на стеркобилин отрицательная.



Массовое параллельное панельное секвенирование (ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н. П. Бочкова»): выявлен вариант нуклеотидной последовательности в экзоне 22-го гена *JAG1* (MIM 601920; RefSeq NM_000214.3), дупликация c.2601dupG, p.(Ser868Glufs*11) в гетерозиготном состоянии. Согласно критериям ACMG, данный вариант является вероятно патогенным. Патогенные варианты в гене *JAG1* приводят к развитию синдрома Алажилля, 1-й тип (OMIM #118450), с аутосомно-доминантным наследованием.

УЗИ гепатобилиарной зоны с цветовым допплеровским картированием кровотока от 21.05.2018 г.: эхографические признаки умеренной гепатомегалии с диффузными изменениями паренхимы печени, не исключена атрезия ЖВП.

УЗИ почек с цветовым допплеровским картированием от 22.05.2018 г.: эхографические признаки удвоения левой почки, невыраженные изменения паренхимы почек.

ЭФГДС от 23.05.2018 г.: катаральный рефлюкс-эзофагит, поверхностный гастрит, эрозивный дуоденит, эрозивный папиллит.

Рентгенография шейного отдела позвоночника от 22.05.2018 г.: незаращение задних дужек C2-C7, тела позвонков малых размеров.

Хронология развития болезни, ключевые события и прогноз у пациента С. представлены на рис. 2.

Клинический диагноз. На основании жалоб (на желтушность кожи, бесцветный стул), анамнеза заболевания (желтушность кожных покровов появилась на вторые сутки жизни, стул ахоличный, состояние расценено как затянувшаяся конъюгационная желтуха, в три месяца при УЗИ ЖКТ выявлены признаки гепатомегалии, гипербилирубинемия – 152,36 мкмоль/л с преобладанием прямой фракции, повышение трансаминализ до 10 норм; при УЗИ ЖКТ обнаружены умеренная гепатомегалия, уменьшение размеров желчного пузыря), данных объективного осмотра (кожа и видимые слизистые иктеричны, стул ахоличный), лабораторного исследования (тромбоцитоз, снижен гемоглобин, повышен общий и прямой билирубин, АЛТ, АСТ, ЛДГ, ЩФ, ТГ, отрицательная реакция на стеркобилин в копрограмме, по результатам массового параллельного панельного секвенирования выявлены патогенные варианты в гене *JAG1*), результатов инструментальных исследований (УЗИ гепатобилиарной зоны – эхографические признаки умеренной гепатомегалии с диффузными изменениями паренхимы печени, не исключена атрезия ЖВП, УЗИ почек – эхографические признаки удвоения левой почки, невыраженные изменения паренхимы почек, ЭФГДС – катаральный рефлюкс-эзофагит, поверхностный гастрит, эрозивный дуоденит, эрозивный папиллит, на рентгенограмме шейного отдела позвоночника – незаращение задних дужек C2-C7, тела позвонков малых размеров) выставлен диагноз: синдром Алажилля, холестатический гепатит высокой степени активности, вторичная анемия средней степени тяжести, эрозивный гастродуоденит, папиллит, удвоение левой почки.

Медицинские вмешательства: в отделении начато лечение: адеметионин, урсодезоксихолевая кислота, Актовегин.

Динамика исходы: на фоне терапии у больного отмечено улучшение – повышение гемоглобина, положительная динамика веса (при выписке из стационара – 5130 г, отношение массы тела к длине – z-score 0,62). Наблюдается амбулаторно в детском диагностическом центре. В связи с развитием

кожного зуда и отсутствием прогрессирования повреждения печени консилиумом рекомендован препарат мараликсабат. Ребенок получает данную терапию с 2022 г.

Прогноз относительно благоприятный в связи с медленным прогрессированием повреждения печени.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ № 3

Пациентка Б., пять месяцев и одна неделя (24.09.2021 г. р.), 21 февраля 2022 года поступила в отделение младшего возраста ДККБ с жалобами на желтушность кожи и склер, экхимозы, ахоличный стул.

Из анамнеза заболевания: родилась недоношенной, находилась на лечении и выхаживании в перинатальном центре ДККБ, отделении реанимации недоношенных, с диагнозом «врожденная пневмония на фоне респираторного дистресс-синдрома, церебральная ишемия второй степени, синдром угнетения, недоношенность 28 недель и 2 дня».

27.09.2021 г. после стабилизации состояния ребенок переведен на 2-й этап выхаживания в детскую городскую больницу по месту жительства, где в БАК было выявлено повышение общего билирубина до 97 мкмоль/л и незначительное повышение трансамина. При выписке из стационара по месту жительства общий билирубин крови – 79 мкмоль/л. По результатам скрининга повышен иммунореактивный трипсиноген.

12.10.2021 г. ребенок проконсультирован генетиком, проведена потовая проба, муковисцидоз исключен. При осмотре 21.01.2022 г. педиатром отделения катамнеза ДККБ выявлена иктеричность кожных покровов и склер, ахоличный стул. В биохимическом анализе крови – гипербилирубинемия, синдром цитолиза. По результатам УЗИ – диффузные изменения паренхимы печени, желчный пузырь визуализируется в виде тяжа, не исключается атрезия ЖВП.

21.01.2022 г. девочка осмотрена кардиологом, выставлен диагноз: врожденный порок сердца (ВПС) – аневризма межжелудочковой перегородки (МЖП) с дефектом МЖП, недостаточность кровообращения нулевой степени (НК 0), функционирующее овальное окно, гемодинамически незначимое. Назначена госпитализация в педиатрическое отделение по месту жительства. 20.02.2022 г. после венепункции для сдачи крови у ребенка образовались подкожные гематомы на левом предплечье и в левой кубитальной ямке. Переведена в отделение младшего возраста ГБУЗ ДККБ для уточнения диагноза и коррекции лечения.

Анамнез жизни: от первой беременности, протекавшей на фоне гормональной поддержки. Профилактика респираторного дистресс-синдрома проведена. Роды первые, на 30-й неделе. Оценка по шкале Апгар – 6/7 баллов. Масса тела – 770 г, длина – 36 см.

Объективный осмотр. Состояние при поступлении тяжелое. Масса тела – 4220 г., длина – 56 см (отношение массы тела к длине – z-score 1,63). Нормостеническое телосложение. Кожа и склеры иктеричные. Подкожные гематомы на левом предплечье и в правой кубитальной ямке с экхимозами в стадии цветения. Подкожно-жировой слой развит умеренно, распределен равномерно. Деформации костей нет. Мышечная масса не соответствует возрасту, уменьшена, гипостатура. Дыхание пурпурное, проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются, ЧДД – 42 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные, sistолический шум по левому краю грудины. ЧСС – 139 уд./мин.

Педиатрия

АД – 72/48 мм рт. ст. Живот симметричный, мягкий, безболезненный во всех отделах. Венозная сеть на передней брюшной стенке умеренно выражена. Печень выступает из-под края реберной дуги на 2,5 см. Селезенка не пальпируется. Стул кашицеобразный, регулярный, ахоличный. Половые органы сформированы правильно, по женскому типу. Почки не пальпируются, мочеиспускание свободное. Моча светлая.

Предварительный диагноз: на основании жалоб (на желтушность кожи и склер, экхимозы, ахоличный стул), анамнеза заболевания (на третий сутки жизни выявлено повышение общего билирубина до 97 мкмоль/л и незначительное повышение трансамина, после проведенного лечения общий билирубин снизился до 79 мкмоль/л, в четыре месяца на осмотре у педиатра выявлена иктеричность кожи и склер, ахоличный стул, в БАК – синдром холестаза и цитолиза, по результатам УЗИ печени – диффузные изменения паренхимы органа, желчный пузырь визуализируется в виде тяжа, не исключается атрезия ЖВП, кардиологом выставлен диагноз ВПС: аневризма МЖП с дефектом МЖП, НК 0, функционирующее овальное окно, гемодинамически незначимое, во время госпитализации по месту жительства после венепункции для сдачи крови у ребенка образовались подкожные гематомы на левом предплечье и в левой кубитальной ямке), данных объективного осмотра (кожа и видимые слизистые иктеричны, подкожные гематомы на левом предплечье и в правой кубитальной ямке с экхимозами в стадии цветения, стул ахоличный) установлен диагноз: «Атрезия ЖВП? Синдром Алажилля? Тирозинемия, тип I?»

Диагностические процедуры

Лабораторные исследования выполнены при госпитализации девочки в отделение младшего возраста ГБУЗ «ДККБ» (референсные значения указаны в скобках).

ОАК: тромбоциты $426 \times 10^9/\text{л}$ ($160\text{-}390 \times 10^9/\text{л}$).

БАК: общий билирубин – 219,2 мкмоль/л (0–21 мкмоль/л), прямой билирубин – 174,3 мкмоль/л (0–7 мкмоль/л), АЛТ –

257 Ед/л (0–40), АСТ – 449 Ед/л (0–60 Ед/л), ЛДГ – 798 Ед/л (0–450 Ед/л), ЩФ – 1693 Ед/л (70–518 Ед/л), ТГ – 3,16 ммоль/л (0,34–1,13 ммоль/л), холестерин – 5,6 ммоль/л (2,9–5,2 ммоль/л).

Коагулограмма: АЧТВ – 187,8 сек (24–38 сек), ПТВ – нет коагуляции (9,4–12,5 сек), ПТИ – нет коагуляции (80–130), антитромбин III – 130% (83–128%), МНО – нет коагуляции (0,8–1,1), протеин S (активность) – 10,3% (63,5–149%), протеин C – 20% (69–134%), фактор IX – 3,4% (65–150%), фактор VII – 169% (50–150%), фактор Виллебранда (антитела) – 196% (42–176%).

ИФА на вирусные гепатиты: Anti-HBor IgG – 0,08 S/CO (0–0,99 S/CO), HBsAg – 0,3708 (0–1), Anti-HCV – 0,01 (0–1).

Копрологическое исследование: реакция кала на стеркобилин слабоположительная, жирные кислоты и мыла в значительном количестве.

Массовое параллельное панельное секвенирование (ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н. П. Бочкова»): в экзоне 17 гена *JAG1* (MIM 601920; RefSeq NM_000214.3) выявлена делеция c.2122_212delCAGT, p.Gln708Valfs*34 в гетерозиготном состоянии. Патогенные варианты в гене *JAG1* приводят к развитию синдрома Алажилля, 1-го типа (OMIM #118450) с аутосомно-домinantным наследованием.

Инструментальные исследования гепатобилиарной зоны с цветовым допплеровским картированием кровотока: эхографические признаки умеренной гепатомегалии с диффузными изменениями паренхимы. Желчный пузырь представлен в виде тяжа.

Эхокардиография: ВПС – аневризматическое выбухание МЖП с перимембранным дефектом в ней. Функционирующее овальное окно. Повышенный градиент давления в легочной артерии до 35 мм рт. ст.

УЗИ почек с цветовым допплеровским картированием: эхографические признаки умеренных диффузных изменений паренхимы почек. Дилатация собирающей системы левой почки.



ЭФГДС: катаральный рефлюкс-эзофагит, поверхностный гастродуоденит, пилороспазм, атрезия ЖВП.

Рентгенография шейного отдела позвоночника: аномалия развития грудных позвонков – незаращение дужек от Th4-Th10 (бабочковидные позвонки).

Хронология развития болезни, ключевые события и прогноз у пациентки Б. представлены на рис. 3.

Клинический диагноз. На основании жалоб (на желтушность кожи и склер, экхимозы, ахоличный стул), анамнеза заболевания (на трети сутки жизни выявлено повышение общего билирубина до 97 мкмоль/л и незначительное повышение трансамина, после проведенного лечения общий билирубин снизился до 79 мкмоль/л, в 4 месяца на осмотре у педиатра выявлена иктеричность кожи и склер, ахоличный стул, в БАК – синдром холестаза и цитолиза, по результатам УЗИ печени – диффузные изменения ее паренхимы, желчный пузырь визуализируется в виде тяжа, не исключена атрезия ЖВП, кардиологом выявлен ВПС: аневризма МЖП с дефектом МЖП, НК 0, функционирующее овальное окно, гемодинамически незначимое. Рекомендована госпитализация по месту жительства, где после венепункции для сдачи крови у ребенка образовались подкожные гематомы на левом предплечье и в левой кубитальной ямке), данных объективного осмотра (кожа и видимые слизистые иктеричны, подкожные гематомы на левом предплечье и в правой кубитальной ямке с экхимозами в стадии цветения, стул ахоличный), данных лабораторного исследования: тромбоцитоз, повышение общего и прямого билирубина, АЛТ, АСТ, ЛДГ, ЩФ, холестерина, ТГ, АЧТВ, антитромбина-III, фактора VII, фактора Виллебранда (антител), снижение протеина S и C, фактора IX, ПТВ, ПТИ, МНО – нет коагуляции, в копрограмме: жирные кислоты и мыла в значительном количестве, слабоположительная реакция на стеркобилин, по результатам массового параллельного панельного секвенирования выявлены патогенные варианты в гене *JAG1*, а также данных инструментальных исследований (эхографические признаки умеренной гепатомегалии с диффузными изменениями паренхимы, желчный пузырь представлен в виде тяжа, эхографические признаки умеренных диффузных изменений паренхимы почек, дилатация собирающей системы левой почки, по данным эхокардиографии ВПС – аневризматическое выбухание МЖП с перимембранным дефектом в ней, по результатам ЭФГДС: катаральный рефлюкс-эзофагит, поверхностный гастродуоденит, пилороспазм, атрезия ЖВП, рентгенография шейного отдела позвоночника – аномалия развития грудных позвонков – незаращение дужек позвонков Th4-Th10) выставлен диагноз: «Синдром Алажилля. Осложнение: вторичная коагулопатия. Сопутствующие заболевания: недоношенность 30 недель, ВПС – аневризма МЖП, НК 0. Функционирующее овальное окно, гемодинамически незначимое. Катаральный рефлюкс-эзофагит. Поверхностный гастродуоденит. Пилороспазм. Пиелокаликоэктазия».

Медицинские вмешательства

В отделении пациентке начато лечение: менадион, этамзилат, транексамовая кислота в возрастных дозировках, платифillin, СЗП, урсодезоксихолевая кислота.

Динамика и исходы

На фоне терапии у больной отмечается улучшение: повышение гемоглобина, купирование коагулопатии (снижение АЧТВ, антитромбина III, фактора VII, фактора Виллебранда,

ПТВ, индекс, МНО, повышение протеина S и C, фактора IX), регресс геморрагической сыпи. Наблюдается амбулаторно в детском диагностическом центре, отмечается формирование цирроза печени в исходе синдрома Алажилля с синдромом портальной гипертензии (спленомегалия, реканализация пупочной вены, локальный асцит) с признаками печеночно-клеточной недостаточности. Имеется задержка развития.

Прогноз неблагоприятный в связи с формированием цирроза печени с портальной гипертензией с признаками печеночно-клеточной недостаточности.

ОБСУЖДЕНИЕ

В рамках данной публикации мы подробно рассматриваем вопрос, касающийся синдрома Алажилля, акцентируя внимание на том, что одним из первых и наиболее заметных симптомов данного заболевания является желтуха. Этот симптом, особенно актуальный в период новорожденности, требует проведения тщательного исследования уровня билирубина, разделенного на фракции, чтобы обеспечить правильное и своевременное диагностирование. Важным аспектом является то, что синдром холестаза выступает в качестве наиболее распространенного клинического проявления заболевания и был обнаружен у всех трех пациентов, участвовавших в исследовании.

Следует подчеркнуть, что у каждого из детей, находящихся под наблюдением, были выявлены характерные клинические, лабораторные и ультразвуковые признаки, которые типичны для билиарной атрезии. Это обстоятельство потребовало проведения углубленной и детальной дифференциальной диагностики, чтобы исключить возможные осложнения и сопутствующие заболевания. Кроме того, у двоих из трех обследованных детей было обнаружено незаращение задних дужек позвонков, что проявилось в виде так называемых бабочковидных позвонков. Это еще одно важное наблюдение, которое имеет значение для комплексного понимания клинической картины заболевания.

В дополнение к изложенному выше, у одного из трех пациентов был выявлен ВПС, что, безусловно, вносит дополнительные сложности в процесс лечения и значительно ухудшает прогноз для данного конкретного ребенка. В свете современных достижений в области молекулярной генетики стоит отметить, что применение современных методов молекулярно-генетического тестирования существенно снизило необходимость в проведении инвазивных процедур, таких как биопсия печени, для постановки диагноза.

Генетическое тестирование, проведенное в рамках исследования, выявило наличие патогенных вариантов гена *JAG1* у всех пациентов, что стало весомым аргументом в подтверждении диагноза синдрома Алажилля 1-го типа. Это позволило врачам немедленно приступить к лечению, что существенно улучшает прогноз для пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром Алажилля представляет собой уникальное и весьма редкое генетическое заболевание, наследующееся по аутосомно-доминантному типу. Это заболевание отличается тем, что у пациентов наблюдается хронический внутрипеченочный холестаз, который является следствием наличия аномалий в структуре билиарного дерева. Кроме того, синдром Алажилля часто сопровождается целым рядом различных пороков развития, что делает его кли-

Педиатрия

ническую картину особенно разнообразной и сложной для диагностики.

Врачи сталкиваются с немалыми трудностями при попытках установить правильный диагноз на ранних этапах заболевания, поскольку многообразие симптомов может ввести в заблуждение и затруднить процесс диагностики. Тем не менее современные достижения в области молекулярной генетики открывают новые перспективы для выявления синдрома Алажилля на более ранних стадиях его развития. Проведение молекулярно-генетического анализа становится ключевым инструментом, который позволяет не только точно диагностировать заболевание, но и начать соответствующее лечение на ранних этапах, что в свою очередь значительно повышает шансы на благоприятный исход и улучшает прогноз для пациентов, страдающих синдромом Алажилля. **ЛВ**

Информированное согласие: от законного представителя пациента (мамы) получено письменное информированное добровольное согласие на участие в исследовании, публикацию описания клинического случая и публикацию фотоматериалов в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания – 01.04.2024 г.).
Consent for publication: a written informed voluntary consent was received from the legal representative of the patient (mother) to participate in the study, publish a description of the clinical case and publish photographic materials in a medical journal, including its electronic version (date of signing – 01.04.2024 g.).

Вклад авторов:

Концепция статьи – Бурлуцкая А. В.

Концепция и дизайн исследования – Бурлуцкая А. В., Иноzemцева Д. А.
Написание текста – Бурлуцкая А. В., Иноzemцева Д. А., Гурина Е. С.,
Дорошенко Я. В.

Сбор и обработка материала – Бурлуцкая А. В., Шатохина Н. С., Иноzemцева Д. А.

Обзор литературы – Иноzemцева Д. А., Гурина Е. С., Дорошенко Я. В.
Анализ материала – Бурлуцкая А. В., Иноzemцева Д. А.

Редактирование – Бурлуцкая А. В., Иноzemцева Д. А.

Утверждение окончательного варианта статьи – Бурлуцкая А. В.,
Иноzemцева Д. А., Гурина Е. С., Дорошенко Я. В., Шатохина Н. С.

Contribution of authors:

Concept of the article – Burlutskaya A. V.

Study concept and design – Burlutskaya A. V., Inozemtseva D. A.

Text development – Burlutskaya A. V., Inozemtseva D. A., Gurina E. S.,
Doroshenko Ya. V.

Collection and processing of material – Burlutskaya A. V., Shatokhina N. S.,
Inozemtseva D. A.

Literature review – Inozemtseva D. A., Gurina E. S., Doroshenko Ya. V.
Material analysis – Burlutskaya A. V., Inozemtseva D. A.

Editing – Burlutskaya A. V., Inozemtseva D. A.

Approval of the final version of the article – Burlutskaya A. V., Inozemtseva D. A., Gurina E. S., Doroshenko Ya. V., Shatokhina N. S.

Литература/References

1. Волынец Г. В., Никитин А. В., Скворцова Т. А. Синдром Алажилля у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020; 65 (2): 108-116. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-2-108-116. Volynets G. V., Nikitin A. V., Skvortsova T. A. Alagille syndrome in children. Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii. 2020; 65 (2): 108-116. (In Russ.)

2. Дегтярева А. В., Докшукина А. А., Готье М. С., Филиппова Е. А., Туманова Е. Л., Захарова Е. Ю., Албего娃 М. Б., Жданова С. И., Пучкова А. А., Исаева М. Х., Шубина Е., Гусарова Е. А. Ранние клинико-лабораторные и инструментальные характеристики синдрома Алажилля. Неонатология: новости, мнения, обучение. 2024; 12 (1): 27-36. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2024-12-1-27-36>. (In Russ.)
Degtyareva A. V., Dokshukina A. A., Got'e M. S., Filippova E. A., Tumanova E. L., Zakharova E. Yu., Albegova M. B., Zhdanova S. I., Puchkova A. A., Isaeva M. Kh., Shubina E., Gusarova E. A. Early clinical, laboratory, and instrumental characteristics of Alagille syndrome. Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie. 2024; 12 (1): 27-36. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2024-12-1-27-36>. (In Russ.)
3. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению синдрома Алажилля Авторский коллектив: Назаренко Л. П., профессор ФГБНУ «НИИ медицинской генетики», Томск; Клинические рекомендации рассмотрены на VII съезде Российской общества медицинских генетиков в Санкт Петербурге (19-23 мая 2015 г.) и утверждены председателем РОМГ, академиком РАН Е. К. Гинтером. (In Russ.)
Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of Alagille syndrome
Authors: Nazarenko L. P., Professor, Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute of Medical Genetics," Tomsk; The clinical guidelines were reviewed at the VII Congress of the Russian Society of Medical Geneticists in St. Petersburg (May 19-23, 2015) and approved by the chairman of the RSMG, Academician of the Russian Academy of Sciences E. K. Ginter. (In Russ.)
4. Hassan S., Hertel P. Overview of Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis. Clin Liver Dis. 2022; 26 (3): 371-390. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2022.03.003>.
5. Amirnani S., Haep N., Gad M. A., Soto-Gutierrez A., Squires J. E., Florentino R. M. Molecular overview of progressive familial intrahepatic cholestasis. World J Gastroenterol. 2020; 26 (47): 7470-7474. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i47.7470>.
6. Vinayagamoorthy V., Srivastava A., Sarma M. S. Newer variants of progressive familial intrahepatic cholestasis. World J Hepatol. 2021; 13 (12): 2024-2038. <https://doi.org/10.4254/wjh.v13.i12.2024>.
7. Felzen A., Verkade H. J. The spectrum of Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis diseases: Update on pathophysiology and emerging treatments. Eur J Med Genet. 2021; 64 (11): 104317. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2021.104317>.
8. Alam S., Lal B. B. Recent updates on progressive familial intrahepatic cholestasis types 1, 2 and 3: Outcome and therapeutic strategies. World J Hepatol. 2022; 14 (1): 98-118. <https://doi.org/10.4254/wjh.v14.i1.98>.
9. Succio M., Sacchettini R., Rossi A., Parenti G., Ruoppolo M. Galactosemia: Biochemistry, Molecular Genetics, Newborn Screening, and Treatment. Biomolecules. 2022; 12 (7): 968. <https://doi.org/10.3390/biom12070968>.
10. Wheeler S., Sillence D. J. Niemann-Pick type C disease: cellular pathology and pharmacotherapy. J Neurochem. 2020; 153 (6): 674-692. <https://doi.org/10.1111/jnc.14895>.
11. Kohut T. J., Gilbert M. A., Loomes K. M. Alagille Syndrome: A Focused Review on Clinical Features, Genetics, and Treatment. Semin Liver Dis. 2021; 41 (4): 525-537. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1730951>. 13. Dev S., Kruse RL, Hamilton JP, Lutsenko S. Wilson Disease: Update on Pathophysiology and Treatment. Front Cell Dev Biol. 2022; 10: 871877. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.871877>.
12. Белкова Т. Н., Павлинова Е. Б., Куриева К. Б., Голованова Ю. Е., Константинова А. Ю., Бегжанова А. Х. Клиническое наблюдение прогрессирующего семейного внутрипеченочного холестаза в неонатальной практике. Медицинский совет. 2024; 18 (11): 306-311. <https://doi.org/10.21518/ms2024-216>.
Belkova T. N., Pavlinova E. B., Kurieva K. B., Golovanova Yu. E., Konstantinova A. Yu., Begzhanova A. Kh. Clinical observation of progressive

- familial intrahepatic cholestasis in neonatal practice. Meditsinskii sovet. 2024; 18 (11): 306-311. [\(In Russ.\)](https://doi.org/10.21518/ms2024-216)
13. Павличенко М. В., Косовцова Н. В., Пospelova Я. Ю., Маркова Т. В. Особенности физического развития недоношенных новорожденных из монохориальных diamniотических двоен при рождении: ретроспективное когортное исследование. Кубанский научный медицинский вестник. 2023; 30 (1): 37-48. [\(In Russ.\)](https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-1-37-48)
- Pavlichenko M. V., Kosovtsova N. V., Pospelova Ya. Yu., Markova T. V. Features of physical development in premature newborns from monochorionic diamniotic twins at birth: a retrospective cohort study Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik. 2023; 30 (1): 37-48. [\(In Russ.\)](https://doi.org/10.25207/1608-6228-2023-30-1-37-48)*
14. Vandriel S. M., Li L.-T., She H., Wang J.-S., Gilbert M. A., Jankowska I., et al.; The Global Alagille Alliance (GALA) Study Group Natural history of liver disease in a large international cohort of children with Alagille syndrome: results from the GALA study. Hepatology. 2023; Vol. 77: 512-529.
15. Харитонова Л. А., Григорьев К. И. Этиопатогенетические основы профилактики детской гепатологии: возможности предупреждения формирования фиброза печени у детей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023; 209 (1): 5-17.
DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-209-1-5-17.
- Kharitonova L. A., Grigorev K. I. Etiopathogenetic basis for the prevention of pediatric hepatology: possibilities for preventing the development of liver fibrosis in children. Eksperimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2023; 209 (1): 5-17. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-209-1-5-17. (In Russ.)*
16. Spinner N. B., Leonard L. D., Krantz I. D. Alagille Syndrome. In: Adam M. P., Arlinger H. H., Pagon R. A., Wallace S. E., Bean L. J. H., Stephens K., Amemiya A., editors. SourceGeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019.
17. Григорьев К. И., Харитонова Л. А. Возможности предупреждения формирования фиброза печени у детей: этиопатогенетические основы профилактической детской гепатологии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023; 215 (7): 107-118.
DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-215-7-107-118.
- Grigorev K. I., Kharitonova L. A. Possibilities for preventing the development of liver fibrosis in children: etiopathogenetic basis of preventive pediatric hepatology. Eksperimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2023; 215 (7): 107-118. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-215-7-107-118. (In Russ.)*
18. Травенко Е. Н., Породенко В. А., Носкова У. А., Еремян А. Р., Степанова Н. О. Патология печени в структуре причин смерти от заболеваний желудочно-кишечного тракта в Краснодарском крае в 2014-2018 годах. Кубанский научный медицинский вестник. 2020; 27 (2): 102-112. [\(In Russ.\)](https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-2-102-112)
- Travenko E. N., Porodenko V. A., Noskova U. A., Eremyan A. R., Stepanova N. O. Liver pathology in the structure of causes of death from gastrointestinal tract diseases in the Krasnodar Territory in 2014-2018. Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik. 2020; 27 (2): 102-112. [\(In Russ.\)](https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-2-102-112)*
19. Волынец Г. В., Хавкин А. И. Урсодезоксихолевая кислота и болезни печени. Лечашний Врач. 2020; 6: 62-68.
- Volynets G. V., Khavkin A. I. Ursodeoxycholic acid and liver disease. Lechaschi Vrach. 2020; 6: 62-68. (In Russ.)*
20. Курабекова Р. М., Гичкун О. Е., Цирульникова О. М., Пашкова И. Е., Фомина В. А., Шевченко О. П., Готье С. В. Анализ ассоциаций гаплотипов гена Tgfb1 с болезнями печени у детей. Acta Naturae (русскоязычная версия). 2023; 3.
- Kurabekova R. M., Gichkun O. E., Tsirulnikova O. M., Pashkova I. E., Fomina V. A., Shevchenko O. P., Got'e S. V. Analysis of associations between Tgfb1 gene haplotypes and liver diseases in children. Acta Naturae. 2023; 3. (In Russ.)*

Сведения об авторах:

Бурлукская Алла Владимировна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии № 2, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4; gped2@lenta.ru

Гурина Елена Сергеевна, ассистент кафедры педиатрии № 2, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4; esgurina@yandex.ru

Иноземцева Диана Андреевна, ординатор кафедры педиатрии № 2, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4; golubenko.1995@mail.ru

Дорошенко Яна Витальевна, студентка педиатрического факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4; doroshenkoyana123@mail.ru

Шатохина Наталья Станиславовна, к.м.н., педиатр педиатрического отделения, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края; Россия, 350007, Краснодар, Площадь Победы, 1; natalia.shatokhina@rambler.ru

Information about the authors:

Alla V. Burlutskaya, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics No. 2, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4 Mitrofana Sedina str., Krasnodar, 350063, Russia; gped2@lenta.ru

Elena S. Gurina, Assistant of the Department of Pediatrics No. 2, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4 Mitrofana Sedina str., Krasnodar, 350063, Russia; esgurina@yandex.ru

Diana A. Inozemtseva, Resident Physician of the Department of Pediatrics No. 2, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4 Mitrofana Sedina str., Krasnodar, 350063, Russia; golubenko.1995@mail.ru

Yana V. Doroshenko, student of the Pediatric Faculty, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4 Mitrofana Sedina str., Krasnodar, 350063, Russia; doroshenkoyana123@mail.ru

Natalia S. Shatokhina, Cand. of Sci. (Med.), pediatrician of the Pediatric Department, State Budgetary Healthcare Institution Children's Regional Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Krasnodar Region; 1 Ploschad Pobedy, Krasnodar, 350007, Russia; natalia.shatokhina@rambler.ru

Поступила/Received 20.08.2025

Поступила после рецензирования/Revised 30.09.2025

Принята в печать/Accepted 01.10.2025