

УДК 616.36-008.5

В.С. Березенко, Х.З. Михайлюк, М.Б. Диба, О.М. Ткалик

## Синдром Алажиля як причина холестазу у дітей раннього віку (клінічний випадок)

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ, Україна

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA. 2016.2(66):89-93; doi 10.15574/PP.2016.66.89

Наведено літературні дані та власне спостереження синдрому Алажиля в дитини дошкільного віку. Даний синдром супроводжується хронічним внутрішньопечінковим холестазом, характерними дизморфіями обличчя, вродженими вадами серцево-судинної системи, змінами скелету та очей, а також наявністю характерних гістологічних критеріїв за даними морфологічного дослідження біоптату печінки, підтверджується молекулярно-генетичним дослідженням мутації гена JAGGED1 або NOTCH2. Розглянуто діагностичні аспекти даної патології.

**Ключові слова:** синдром Алажиля, діти.

### Вступ

Синдром Алажиля: Q44.7 (Синдром Алажиля—Ватсона (AWS); синдромна гіпоплазія печінкових ходів, артеріопечінкова дисплазія) — мультисистемне захворювання з аутосомно-домінантним типом успадкування, що характеризується ураженням печінки, патологією серцево-судинної системи, змінами очей, скелету, нирок, а також характерними дизморфіями обличчя [9, 11, 18]. Зустрічається з частотою 1:70 000 новонароджених дітей, однаково як серед осіб жіночої, так чоловічої статі [11, 14]. Після появи молекулярно-генетичного тестування в діагностиці синдрому ця цифра наближається до 1:30 000 [8].

Історія захворювання починається з робіт A. Vermaasen і J. Boddaert (1962), а в 1969 р. французький гепатолог D. Alagille описав декілька дітей з ураженням жовчних ходів, які мали характерні спільні риси [18]. У 1973 р. R.F. Mueller вперше запропонував термін «артеріопечінкова дисплазія», а у 1975 р. D. Alagille зі співавторами описав групу дітей з холестатичним гепатитом, який супроводжувався ураженням серця, аномаліями скелету, особливостями фізичного, статевого та інтелектуального розвитку, а також характерними особливостями обличчя [18]. У 1997 р. лікарі та вчені дитячої лікарні Філадельфії визначили ген, пов'язаний з цим синдромом. Встановлено, що люди із синдромом Алажиля мають мутації в гені JAGGED1, який бере участь у нормальному розвитку печінки, серця та інших органів і систем [8, 14, 17, 21]. Хворі на синдром Алажиля мають генетичний дефект, обумовлений частковою делецією короткого плеча хромосоми 20 (20p11-12), де знаходиться ген JAGGED1 [4]. Близько третини дітей із синдромом Алажиля успадковують зміни в JAGGED1 від батьків. В інших двох третинах випадків мутація в JAGGED1 є новою [14]. Батьки дитини з мутацією de novo мають низький ризик повторного народження хворої дитини порівняно з батьками дітей, у яких виявлено спадкову мутацію, але вищий порівняно з батьками, які не мають хворої дитини [2]. Останнім часом ідентифіковано незначну кількість хворих, які мають мутацію в гені NOTCH2 [13]. Більшість (90–94%) хворих із синдромом Алажиля мають мутації гена JAGGED1, і лише 1–2% — гена NOTCH2 [4, 13]. Гени JAGGED1 і NOTCH2 кодують синтез протеїнів, які беруть участь у «сигнальному шляху» Notch, необхідного для нормального розвитку і будови різних структур людського організму під час внутрішньоутробного розвитку [18]. І мутації в цих генах порушують розвиток жовчних шляхів, серця, кісток черепа, хребта та інших органів [6, 14].

Раніше виділяли синдромну і несиндромну форми хвороби Алажиля. Синдромна форма асоціювалась з ура-

женням серця, нирок, скелету, характерними рисами обличчя. Її часто називали «артеріопечінкова дисплазія», «біліарна гіпоплазія», «внутрішньопечінкова біліарна дисгенезія», а також «синдром Алажиля—Ватсона». Кожен із цих термінів має істотне обмеження, і на даний час найбільш вживаним і правильним є термін «синдром Алажиля». Несиндромна форма — група різномірних, не пов'язаних між собою захворювань. Враховуючи встановлені молекулярно-генетичні причини захворювання, сьогодні в клінічній практиці не слід використовувати термін «несиндромна форма» [19].

Синдром Алажиля діагностується за наявності трьох із п'яти основних патогномонічних ознак (хронічний внутрішньопечінковий холестаз, характерні дизморфії обличчя, вроджені вади серцево-судинної системи, зміни скелету та очей), характерних гістологічних критеріїв за даними морфологічного дослідження біоптату печінки (гіпоплазія внутрішньопечінкових жовчних протоків, збільшення портально-біліарного співвідношення, зменшення кількості або відсутність міждолькових жовчних протоків), а також відповідних мутацій гена JAGGED1 або NOTCH2 [7, 9, 11].

Хронічний внутрішньопечінковий холестаз у дітей із даним синдромом у 90–100% випадків виникає з народження або маніфестує в ранньому неонатальному періоді, переважно в перші 3 місяці, і проявляється жовтяницею та гіпербілірубінемією за рахунок прямої фракції. Інтенсивність жовтяниці є найбільшою на 4–6-му місяці життя. Також у хворих можуть змінюватися функціональні тести печінки і підвищуватися рівень жовчних кислот у сироватці крові, що може призводити до неправильної діагностики біліарної атрезії і до оперативного лікування за методом Касаї, яке не рекомендоване при синдромі Алажиля [6]. Прояви хронічного внутрішньопечінкового холестаза у дітей варіюють від легкого до тяжкого ступеня та клінічно проявляються жовтяницею, свербіжем шкіри і ксантомами. Холестаз утримується переважно до дошкільного віку, пізніше його прояви можуть зменшуватись або стабілізуватись. Свербіж може приводити до значного порушення якості життя дитини та бути причиною трансплантації печінки [2, 9, 11]. Шкірний свербіж пов'язується з підвищенням рівня жовчних кислот у крові. При біохімічному дослідженні крові у цих хворих виявляються гіперхолестеринемія, підвищення рівня амінотрансфераз, які корелюють із синдромом холестаза, при цьому показники білково-синтетичної функції печінки в більшості випадків не змінені [1, 2].

Характерні для синдрому Алажиля дизморфії обличчя — трикутної форми обличчя з широким випуклим чолом,

глибоко посадженими очима (гіпертелоризм), сплюсненим носом та гострим підборіддям, капловухість, ознаки рахіту діагностуються в 70–95% хворих [20, 21]; зміни скелета — вкорочені дистальні фаланги пальців, короткі ліктьові кістки; аномалія хребта — деформація тіл хребців у вигляді «метелика» (розщеплення тіл хребців, спинномозкова грижа, зменшення відстані між хребцями L1–L5), аномалії ребер зустрічаються у 33–88% випадків [5]. У 50–60% дітей має місце відставання в рості, остеопороз і затримка кісткового віку.

Ураження очей — пігментація сітківки, задній ембріотоксон — мала аномалія розвитку у вигляді кільцеподібного помутніння і потовщення лінії Швалб (Schwalbe's ring) на латеральній границі райдужки, зустрічається у 80% хворих із синдромом Алажиля [2]. У 56–88% пацієнтів діагностується хоріоретинальна атрофія; аномалія передньої камери ока, збіжна чи розбіжна косоокість, ектопії зіниці, аномалія диска зорового нерва, порушення рефракції [9, 20].

Патологія серцево-судинної системи у вигляді стенозу периферичних гілок легеневої артерії, дефекту міжшлункової перегородки і/чи дефекту міжпередсердної перегородки діагностується в 85–98% дітей із синдромом Алажиля [10, 11, 21]. Найбільш часто (85% випадків) зустрічається периферичний стеноз або гіпоплазія легеневої артерії, частіше без гемодинамічних порушень. Ця вроджена вада може бути ізольованою (55%) або поєднуватися з іншими вадами серця (дефектами перегородок, коарктацією аорти та іншими). У деяких дітей описані грубі вроджені вади серця, такі як тетрада Фалло, транспозиція магістральних судин, які визначають тяжкість стану при народженні і можуть спричинити смерть хворих [10, 21].

До додаткових ознак, які в сукупності з основними дають змогу підтвердити синдром Алажиля, належать:

- аномалії нирок — гіпоплазія, стеноз ренальних артерій, неповна ротація нирки, відсутність однієї нирки та подвоєння сечоводів [2, 3, 15, 16]. Часто в дітей із синдромом Алажиля виявляються гломерулонефрит, інтерстиціальний нефрит, гломерулосклероз, тубуло-та нефросклероз, мембранозні гломерулярні відкладання ліпідів, проліферативний гломерулонефрит із транзиторним каналцевим ацидозом, полікістоз нирок і сечокам'яна хвороба;

- васкулопатії — аномалії судин головного мозку: аневризми судин головного мозку, стеноз внутрішньої сонної артерії, а також аномалії судин черевної порожнини: коарктація черевної аорти, стеноз ниркових артерій. Васкулопатії є причиною смерті в 34% хворих із синдромом Алажиля [10];

- ураження нервової системи — помірна розумова відсталість; відсутність сухожильних рефлексів, гіпоплазія мозолистого тіла (16%) [11].

Відсутність симптомокомплексу, характерного для синдрому Алажиля, є підставою для проведення пункційної біопсії печінки. Морфологічними критеріями синдрому є гіпоплазія внутрішньопечінкових жовчних протоків, зменшення кількості або відсутність міждолькових жовчних протоків, перипортальний фіброз, який з віком прогресує [2, 20]. Виявлення мутації генів JAGGED1 і NOTCH2 шляхом молекулярно-генетичного дослідження дає змогу остаточно діагностувати дане захворювання.

Є два варіанти перебігу хвороби. При *легкому* варіанті спостерігається зменшення клінічних проявів хвороби до кінця першого року життя при збереженні біохімічних змін (підвищення активності гаммаглутамілтрансферази, лужної фосфатази, холестерину і трансаміназ). Ці лабора-

торні відхилення можуть зберігатися протягом усього життя, не порушуючи його якості. При *тяжкому* варіанті хвороба має прогресуючий перебіг, тривало зберігаються ознаки холестазу, діти відстають у фізичному розвитку, мають ознаки дефіциту жиророзчинних вітамінів, нестерпний свербіж шкіри і ксантоми. Ці патологічні стани значно порушують якість життя хворого і при прогресуванні захворювання, появи ускладнень потребують проведення трансплантації печінки [2].

Диференціальний діагноз слід проводити із захворюваннями, які супроводжуються поза- та внутрішньопечінковим холестазом у дитячому віці (атрезія позапечінкових жовчних протоків, кіста загального жовчного протоку, здавлення жовчного протоку, камені жовчного протоку, прогресуючий сімейний внутрішньопечінковий холестаз, доброякісний сімейний внутрішньопечінковий холестаз, метаболічні захворювання печінки — муковісцидоз, хвороба Гоше, дефіцит  $\alpha$ -1 антитрипсину, глікогенози, галактоземія, фруктоземія, тирозинемія, порушення ліпідного обміну, неонатальний гемохроматоз, хвороба Вольмана, пероксисомальна недостатність (синдром Цельвейгера), лізосомальні хвороби накопичення, ідіопатичний неонатальний гепатит, перинатальний склерозуючий холангіт, гіпотеріоз та ін. [2, 3].

Етіопатогенетичне лікування синдрому Алажиля відсутнє. Основним напрямком терапії є зменшення проявів холестазу, а також профілактика ускладнень, які ведуть до формування цирозу печінки. Водночас, основою терапії є корекція порушень травлення і всмоктування жирів та жиророзчинних вітамінів, у зв'язку з чим рекомендують лікувальне харчування з обов'язковим вмістом у раціоні поліненасичених жирних кислот у поєднанні з основним харчуванням. Основою лікування є використання препаратів урсодезоксихолевої кислоти (УДХК), яку призначають у дозі 20–30 мг/кг/добу. При добрій переносимості препарату хворі на синдром Алажиля можуть приймати УДХК протягом усього життя [5]. Для зменшення свербіння шкіри призначають холестирамін у дозі 240 мг/кг/добу, розділений у 3 прийоми, максимально — 8 г/добу, а також рифампіцин у дозі 10 мг/кг, розділений на 2 прийоми, максимально — 600 мг/добу. З цією метою використовують антигістамінні препарати та місцеву терапію зволожувальними кремами.

При легкому варіанті перебігу захворювання прогноз хороший. При тяжкому варіанті хвороби формуються патологічні стани, які знижують якість життя хворого і є показами до проведення трансплантації печінки. Пересадка печінки в дітей із синдромом Алажиля у 20–50% випадків є радикальним методом лікування. Дані літератури свідчать про високу ефективність трансплантації печінки і відсутність рецидивів захворювання більш ніж протягом 15 років спостереження [2, 12].

**Клінічний випадок.** Дитина Роман Я., 2011 р.н. (рис. 1), від другої нормальної вагітності (перша вагітність — здоровий хлопчик), на 4-му тижні мати перенесла гостре респіраторне захворювання. Пологи фізіологічні, народився з масою тіла 3100 г, довжиною тіла 50 см. До грудей прикладений у першу добу. На другу добу після народження в дитини з'явилась жовтушність шкіри, яка супроводжувалась невисокими рівнями загального білірубину і була розцінена як фізіологічна жовтяниця новонароджених, на третю добу мати із дитиною виписана додому. Вакцинація БЦЖ проведена на першу добу життя. У віці двох тижнів амбулаторно оглянутий педіатром із приводу пролонгованої жовтяниці, ахолічних випорожнень. Для уточнення діагнозу госпіталізований у від-



**Рис. 1.** Хлопчик Р., 4 роки

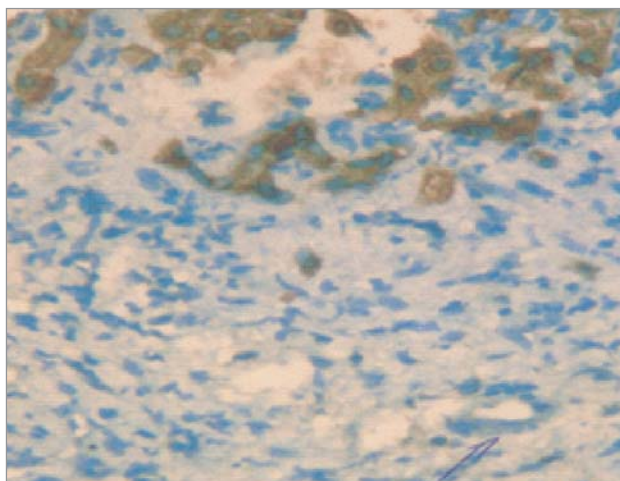


**Рис. 2.** Хлопчик Р., 4 роки. Обличчя трикутної форми з широким випуклим чолом та гострим підборіддям, глибоко посадженими очима, сплюсненим носом та широким переніссям, капловухість

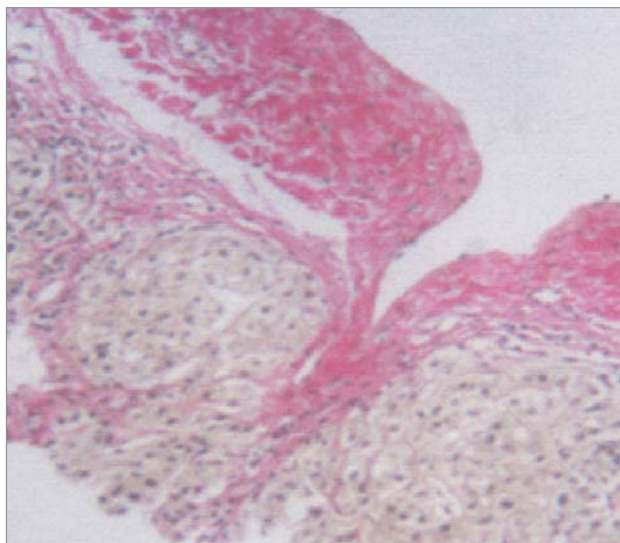
ділення патології новонароджених і недоношених дітей обласної дитячої лікарні м. Біла Церква, де знаходився на лікуванні протягом трьох днів. В умовах стаціонару проведено обстеження і виявлено: зниження рівня гемоглобіну до 90 г/л, у біохімічному аналізі крові підвищення рівня білірубіну до 149,6–74,8 мкмоль/л, пряма фракція (30,6–47,6 мкмоль/л), АЛТ 60 IU/l, подовження часу і тривалості кровотечі, зниження протромбінового індексу до 54%. У хлопчика виключені TORCH-інфекції та вірусні гепатити. За даними ультразвукового дослідження (УЗД) органів черевної порожнини виявлено дифузні зміни паренхіми печінки, за даними ехокардіографії (ЕхоКГ) — дефект міжшлуночкової перетинки. Дитина



**Рис. 3.** Шкіра в ділянці гомілково-ступневих суглобів зі слідами екскоріацій



**Рис. 4.** Поодинокий жовчний проток у портальному тракті з деструкцією епітелію. Імуногістохімічна експресія CD CK-7 (цитокератину-7). Імуногістохімічна реакція з CK-7. Мікрофотографія



**Рис. 5.** Початок формування псевдодольок. Фіброз капсули. Забарвлення пікрофуксином за Ван—Гізеном. Мікрофотографія



консультувана вузькими спеціалістами (офтальмологом, оториноларингологом, генетиком, кардіологом). За результатами обстеження встановлено діагноз «Неповна атрезія жовчовивідних шляхів. Геморагічна хвороба новонароджених, пізня форма, постгеморагічна анемія. Стигми дизембріогенезу. Трисомія по 18 хромосомі. Вроджена вада серця (дефект міжшлуночкової перетинки). Гіпоксично-ішемічне ураження центральної нервової системи. Ангіопатія сітківки».

Хлопчик отримував дезінтоксикаційну, гепатопротекторну, антибактеріальну, гемостатичну терапію, трансфузію свіжомороженої плазми. Подальше обстеження і лікування проходив у НДСЛ «ОХМАТДИТ». Встановлено діагноз «Вроджена вада розвитку: біліарна атрезія, некоригований тип; анемія I ступеня, коагулопатія, токсичний гепатит. Відкрите овальне вікно. Вроджений дакриоцистит». Результати обстеження: гемоглобін — 84–75 г/л, загальний білірубін — 104–145,3 мкмоль/л, за рахунок прямої фракції (82,3–118,5 мкмоль/л), АЛТ — до 4 норм, АСТ — до 6 норм, лужна фосфатаза — 1,5 норми. За даними УЗД органів черевної порожнини виявлено збільшення розмірів печінки, дифузні зміни паренхіми печінки. Хлопчик повторно консультований генетиком: трисомія по 18 хромосомі не підтверджена. Дезінтоксикаційна, гепатотропна, протизапальна терапія сприяла поліпшенню стану дитини. У вересні 2011 р. хлопчик консультований у ДУ «Інститут хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова», де встановлено діагноз «Вроджена вада розвитку. Біліарна атрезія. Біліарний цироз печінки. Змішана жовтяниця». Рекомендовано прийом УДХК за схемою та трансплантацію печінки від живого родинного донора. Мати відмовилась від проведення трансплантації печінки. Хлопчик амбулаторно постійно приймав урсофальк, курсами — гептрал, холестирамін.

У 2015 р. у віці 4 років дитина госпіталізована в Центр дитячої гепатології ДУ «ІПАГ НАМН України» зі скаргами на постійну жовтушність і свербіж шкіри, який посилювався вночі, з відставанням у фізичному розвитку. При огляді виявлено ознаки стигм дизембріогенезу: обличчя трикутної форми з широким випуклим чолом і гострим підборіддям, глибоко посадженими очима, сплощеним носом та широким переніссям, капловухість (рис. 2). Маса тіла — 15,5 кг, зріст — 91 см. Фізичний розвиток відповідає віку дворічної дитини. Шкірні покриви іктеричні, шкіра на дотик суха, огрубіла в ділянці гомілково-ступневих і променево-зап'ястних суглобів зі слідами екскоріацій (рис. 3). Помірно виразна пальмарна еритема, телеангіоектазії в ділянці вушних раковин, ксантоми під правим оком, у ділянці ліктів і вушних раковин, виразна судинна сітка на передній черевній стінці, деформація нігтьових пластинок по типу годинникових скелець. Видимі слизові блідо-рожеві, губи яскраво червоні, склери іктеричні. Патологія з боку дихальної системи не виявлена, вислуховувався грубий систолічний шум на верхівці серця. Живіт збільшений в об'ємі за рахунок гепатоспленомегалії, метеоризму, м'який, доступний глибокій пальпації, не болючий. Печінка перкуторно (по Курлову) перевищує вікові норми (по правій середньо-ключичній лінії — 16 см (норма 6 см), серединній — 12 см (норма 5 см) і лівій косій — 10 см (норма 4 см). Пальпаторно край печінки безболісний, рівний, щільно-еластичної консистенції. Селезінка збільшена, знаходиться на рівні пупка, щільної консистенції, край рівний, поверхня гладка, не болюча. Міхурові симптоми негативні. Відділи товстого кишечника доступні глибокій пальпації, не болючі. Діурез достатній, сеча темна. Випорожнення регулярні, оформлені, без

патологічних домішок, періодично світло-жовтого забарвлення. Периферичні набряки відсутні.

За результатами обстеження виявлено: підвищення рівня білірубіну крові (94 мкмоль/л) переважно за рахунок прямої фракції (прямий — 56,0 мкмоль/л), лужної фосфатази в крові — 1340 U/l (норма — <644 U/l), ГГТ — 91,8 U/l (норма — <23 U/l), АЛТ — 167 Од/л, АСТ — 140 Од/л. Виразні зміни ліпідограми: гіперхолестеринемія (загальний холестерин — 9,44 (норма — до 5,7 ммоль/л), ліпопротеїди високої щільності — 0,45 (норма — 0,78–1,81 ммоль/л), тригліцериди — 4,10 (норма — 2,28 ммоль/л), ліпопротеїди низької щільності — 7,13 (норма — 0,81–4,4 ммоль/л), ліпопротеїди дуже низької щільності — 1,86 (норма — до 1,04 ммоль/л)), індекс атерогенності — до 19,9 (норма — 2,86–4,46), підвищення рівня жовчних кислот — 354 mol/l (норма — до 8,0 mol/l). Ознаки порушення гемостазу відсутні. На УЗД органів черевної порожнини виявлені ознаки аномалій розвитку жовчовивідних шляхів, дифузних змін паренхіми печінки, перипортальні фіброзні зміни; портальна гіпертензія; гепатоспленомегалія (ПЗР правої долі — 99 мм (+20 мм), товщина лівої долі — 51 мм; селезінка — в розмірах 124x52 мм (норма — 65\*35 мм)); лімфаденопатію.

Дитина консультувана кардіологом: за даними ЕхоКГ встановлено невеликий стеноз лівої гілки легеневої артерії. Хлопчик консультований офтальмологом: відкладання пігменту на сітківці, очне дно по типу «паркетного». Проведено рентгенографію хребта: патологічних змін зі сторони хребта і міжхребцевих дисків не виявлено. Проведено пункційну біопсію печінки.

За результатами гістологічного дослідження біоптату печінки: лімфоцитарна інфільтрація поодинокими клітинами. У гіпоплазованому портальному тракті — проліферація фібробластів, з поодинокими лімфоцитами, вогнища гіпоплазії, відсутність жовчних протоків. Зменшення кількості портальних трактів. Портальний і перипортальний фіброз, з формуванням порто-портальних порто-центральных септ. Початок формування псевдодольок. Фіброз капсули (рис. 5). Морфологічна картина характерна для синдрому Алажиля з гіпоплазією портальних трактів і жовчних протоків, а також початком формування псевдодольок (цироз печінки). Індекс гістологічної активності по Knodell — 0–1 бал. Стадія фіброзу по METAVIR F3 — F (рис. 4).

Дитина консультувана генетиком, встановлено діагноз «Синдром Алажиля з аутосомно-домінантним типом успадкування». У сім'ї здійснено медико-генетичне консультування. Молекулярно-генетичне дослідження не проводилось через відмову батьків.

Заключний діагноз «Синдром Алажиля (стадія фіброзу по METAVIR ≥F3). Спленомегалія. Езофагіт. Відставання у фізичному розвитку».

Хворий отримував лікування УДХК у дозі 20 мг/кг, холестирамін, жиророзчинні вітаміни, вітамін К, препарати кальцію. Виписаний у задовільному стані із рекомендаціями, які включали прийом препаратів УДХК у дозі 20 мг/кг постійно, вітамінів А, Д, Е, К, препаратів кальцію у вікових дозах, а також холестираміну при посиленні свербіння. Рекомендовано проведення денситометрії в амбулаторних умовах.

## Висновки

Таким чином, синдром Алажиля — це захворювання, діагностика та лікування якого потребує мультидисциплінарного підходу, що дасть змогу своєчасно впливати

на прогноз життя дитини. До комплексу діагностичних заходів, окрім лабораторних тестів для оцінки функціонального стану печінки, УЗД та морфологічного дослідження біоптатів печінки, необхідно включати ретельне обстеження серцево-судинної системи, функції нирок,

підшлункової залози, очей. Для підтвердження діагнозу слід проводити рентгенологічне дослідження хребта, денситометрію. Молекулярно-генетичне дослідження дає можливість остаточно діагностувати дане захворювання та проводити консультування членів сім'ї.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Губергриц Н.Б. Синдром внутріпеченочного холестаза: етіологія, патогенез, клініка, діагностика, лічення / Н.Б. Губергриц // Газета «Новості медицини і фармації». — 2008. — Гастроентерологія (264). — С. 21.
2. Дегтярева А.В. Синдром Алажиля: пос. для лікарів / А.В. Дегтярева, А.А. Пучкова, Е.Л. Туманова. — Москва, 2014.
3. Клименко Т.М. Диференційна діагностика та лікування синдрому холестаза у новонароджених дітей / Т.М. Клименко // Здоровье ребенка. — 2013. — № 6 (49). — С. 137—140.
4. Alagille Syndrome: A New Missense Mutation Detected by Whole-Exome Sequencing in a Case Previously Found to Be Negative by DHPLC and MLPA / D. Vozzi, S. Licastro, E. Martellosi [et al.] // Mol Syndromol. — 2013. — Vol. 4. — P. 207—210.
5. Bile acid therapy in pediatric hepatobiliary disease: the role of ursodeoxycholic acid / W.F. Balisteri // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 1997. — Vol. 24. — P. 573—589.
6. Cioccaa M. Sindrome de Alagille / Dra. Mirta Cioccaa, Dr. Fernando Elvarezb // Arch. Argent. Pediatr. — 2012. — Vol. 110 (6). — P. 509—515.
7. Clinical and pathological characteristics of Alagille syndrome in Chinese children / Jian-She Wang, Xiao-Hong Wang, Qi-Rong Zhu [et al.] // World J. Pediatr. — 2008. — Vol. 4, Nov. 15. — P. 283—288.
8. Grochowski C.M. Jagged1 (JAG1): Structure, expression, and disease associations / C.M. Grochowski, K.M. Loomes, N.B. Spinner // Gene. — 2016. — Vol. 576. — P. 381—384.
9. Inherited Disorders of Cholestasis in Adulthood / M. Lee, M.D. Bass, Binita M. Kamath, M.B.B. Chir // Clinical Liver Disease. — 2013. — Vol. 2, № 5. — P. 200—203.
10. Kamath B.M. Vascular anomalies in Alagille syndrome: a significant cause of morbidity and mortality / B.M. Kamath, N.B. Spinner, K.M. Emerick // Circulation. — 2004. — Vol. 109. — P. 1354—1358.
11. Kamath B.M. Medical Management of Alagille Syndrome / B.M. Kamath, K.M. Loomes, D.A. Piccoli // JPGN. — 2010. — Vol. 50, № 6, June. — P. 580—586.
12. Kamath B.M. Outcomes of Liver Transplantation for Patients With Alagille Syndrome: The Studies of Pediatric Liver Transplantation Experience / B.M. Kamath, W. Yin, H. Miller // Liver Transplantation. — 2012. — Vol. 18, № 8. — P. 940—948.
13. NOTCH2 mutations in Alagille syndrome / B.M. Kamath, R.C. Bauer, K.M. Loomes [et al.] // J. Med. Genet. — 2012. — Vol. 49 (2). — P. 138—144.
14. Polymorphism analysis and new JAG1 gene mutations of Alagille syndrome in Mexican population / E.R. Vazquez-Martinez, G. Varela-Fascinetto, C. Garcia-Delgado [et al.] // MetaGene. — 2014. — Vol. 2. — P. 32—40.
15. Renal anomalies in Alagille syndrome: A disease-defining feature / B.M. Kamath, G. Podkameni, A.L. Hutchinson [et al.] // Am. J. Med. Genet. — 2012. — Vol. 158A. — P. 85—89.
16. Renal failure and hypertension in Alagille syndrome with a novel JAG1 mutation / S. Harendza, C.A. Hubner, C. Glaser [et al.] // J. Nephrol. — 2005. — P. 312—317.
17. Spectrum of JAG1 gene mutations in Polish patients with Alagille syndrome / D. Gliwicz, E. Ciara, J. Gerfen [et al.] // Eur. J. Hum. Genet. — 2012. — Vol. 20 (3). — P. 251—257.
18. Spinner N.B. Alagille Syndrome / N.B. Spinner, L.D. Leonard, I.D. Krantz; Gene Reviews Seattle (WA). — University of Washington, Seattle; 1993—2015.
19. Sushy F.J. Alagille Syndrome / F.J. Sushy, R.D.J. Sokol, W.F. Balisteri // Liver Disease in Children / Cambridge University Press. — 2007. — P. 326—342.
20. Turnpenny P.D. Alagille syndrome: pathogenesis, diagnosis and management / P.D. Turnpenny, S. Ellard // European Journal of Human Genetics. — 2012. — Vol. 20. — P. 251—257.
21. Variable expression of Alagille syndrome in a family with a new JAG1 gene mutation / V.C. Ziesenitz, T. Loukanov, C. Glaser, M. Gorenflo // Cardiol. Young. — 2016. — P. 164—167.

### Синдром Алажиля как причина холестаза у детей раннего возраста (клинический случай)

**В.С. Березенко, К.З. Михайлюк, М.Б. Дыба, Е.М. Ткалик**

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев, Украина

Представлены данные литературы и собственное клиническое наблюдение синдрома Алажиля у ребенка дошкольного возраста. Данный синдром сопровождается хроническим внутрипеченочным холестазом, характерными дизморфиями лица, врожденными пороками сердечно-сосудистой системы, изменениями скелета и глаз, а также наличием характерных гистологических критериев морфологического исследования биоптата печени, и подтверждается молекулярно-генетическим исследованием мутации гена JAGGED1 или NOTCH2. Рассмотрены диагностические аспекты данной патологии.

**Ключевые слова:** синдром Алажиля, дети.

### Alagille Syndrome as the cause of cholestasis in infants (clinical case)

**V.S. Berezenko, H.Z. Mikhaiiuk, M.B. Dyba, O.M. Tkaliik**

Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

This is the summary of literature statistics and our clinical observation of a child with Alagille syndrome. This syndrome is characterized by chronic intrahepatic cholestasis, facial dysmorphism, congenital cardio — vascular system, skeleton and eye changes, by the presence of characteristic histological criteria of morphological examination of liver biopsy and confirmed by molecular genetic studies of gene mutations or JAGGED1 NOTCH2. Diagnostic aspects of this pathology are considered.

**Key words:** Alagille syndrome, children.

### Сведения об авторах:

**Березенко Валентина Сергеевна** — д.мел.н., руководитель центра детской гепатологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины».

Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 489-07-55.

**Михайлюк Кристина Зиновьевна** — врач ординатор центра детской гепатологии, аспирант ГУ «ИПАГ НАМН Украины».

Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 489-07-55.

**Дыба Марина Борисовна** — к.мел.н., ст.н.с. центра детской гепатологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины».

Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 489-07-55.

**Ткалик Елена Николаевна** — мл.н.с. центра детской гепатологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины».

Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 489-07-55.

Статья поступила в редакцию 24.03.2016 г.