

ISSN 2311-4495
ISSN 2410-5155 (Online)
УДК 616.36-008.5:
616.155.194.18:616-053.3/7

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СОЧЕТАННОЙ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ У РЕБЕНКА С СИНДРОМОМ ЖЕЛТУХИ

Крылова И. А., Малявская С. И., Левицкий С. Н., Торопыгина Т. А.,
Турабов И. А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Архангельск, Россия

Контактная информация:

Крылова Ирина Анатольевна,
ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России,
пр. Троицкий, д. 51, Архангельск, Россия,
163069.
E-mail: i-prosperity@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 02.03.2023
и принята к печати 16.05.2023.

Резюме

Диагностика сочетанной генетической патологии, протекающей с синдромом желтухи, является сложной задачей, поскольку некоторые болезни имеют схожие клинические проявления, но разный генез, что существенно влияет на установление диагноза и тактику терапии. Желтушное окрашивание кожи вследствие гипербилирубинемии в любом возрасте требует немедленного обследования для установления ее генеза и проведения дифференциальной диагностики между инфекционными и неинфекционными болезнями. Спектр состояний, сопровождающихся синдромом желтухи, обширен и включает более 50 различных заболеваний. Основными механизмами надпеченочной желтухи являются: во-первых, нарушение захвата и глюкуронирования билирубина в печени, во-вторых, повышенное разрушение эритроцитов вследствие гемолиза или при утилизации крови при внутренних кровотечениях. Первый механизм реализуется при синдроме Жильбера, в то время как второй механизм надпеченочной желтухи часто обусловлен гемолитическими анемиями.

В рассматриваемом клиническом примере показана реализация двух патогенетических форм желтухи у одного пациента — надпеченочной, обусловленной наследственным стоматоцитозом 2 типа и синдромом Жильбера, а также механической желтухи, обусловленной желчнокаменной болезнью. Авторы статьи обращают внимание на необходимость углубленного обследования пациента, если течение заболевания не полностью укладывается в классическую клиническую картину. Использование метода секвенирования нового поколения наряду с традиционными методами лабораторной и инструментальной диагностики позволило установить точный диагноз и определить тактику ведения пациента.

Ключевые слова: гемолитическая анемия, дети, ксероцитоз, синдром Жильбера, стоматоцитоз 2 типа.

Для цитирования: Крылова И.А., Малявская С.И., Левицкий С.Н., Торопыгина Т.А., Турабов И.А. Клинический случай сочетанной генетической патологии у ребенка с синдромом желтухи. Трансляционная медицина. 2023;10(4):301-308. DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-4-301-308. EDN: ALADDL

CLINICAL CASE OF COMBINED GENETIC PATHOLOGY IN A CHILD WITH JAUNDICE SYNDROME

Irina A. Krylova, Svetlana I. Malyavskaya, Sergey N. Levitskyi,
Tatiana A. Toropygina, Ivan A. Turabov

Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

Corresponding author:

Irina A. Krylova,
Northern State Medical University,
Troitskiy ave., 51, Arkhangelsk, Russia,
163069.
E-mail: i-prosperity@yandex.ru

Received 02 March 2023; accepted 16 May 2023.

Abstract

Diagnosis of a combined genetic pathology that occurs with jaundice syndrome is a difficult task, because of common clinical manifestations for several diseases having different genesis and requiring specific diagnosis and treatment tactics. Icteric staining of the skin due to hyperbilirubinemia at any age requires immediate examination to establish its genesis and differential diagnosis between infectious and non-infectious diseases. The spectrum of diseases accompanied by jaundice syndrome includes more than 50 different diseases. The main mechanisms of suprahepatic jaundice are: firstly, a violation of the capture and glucuronidation of bilirubin in the liver, and secondly, an increased destruction of red blood cells due to hemolysis or during the disposal of blood during internal bleeding. The first mechanism is realized in Gilbert's syndrome, while the second mechanism of suprahepatic jaundice is often due to hemolytic anemia.

In presented clinical case, the implementation of two pathogenetic forms of jaundice in one patient is shown — suprahepatic, caused by type 2 hereditary stomatocytosis and Gilbert's syndrome, as well as obstructive jaundice, caused by cholelithiasis. The special attention should be paid to precise patient examination, if disease manifestations are not consistent with classical clinical picture. The use of a new generation sequencing method, along with traditional diagnostics methods, made it possible to establish an accurate diagnosis and determine the tactics of patient management.

Key words: children, Gilbert's syndrome, hemolytic anemia, stomatocytosis type 2, xerocytosis.

For citation: Krylova IA, Malyavskaya SI, Levitskyi SN, Toropygina TA, Turabov IA. Clinical case of combined genetic pathology in a child with jaundice syndrome. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2023;10(4):301-308 (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-4-301-308. EDN: ALADDL

Список сокращений: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ГА — гемолитическая анемия, ГГТ — гаммаглутамилтрансфераза, Глюкозо-6 ФДГ — глюкозо-6 фосфатдегидрогеназа, ЖКБ — желчнокаменная болезнь, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, МРХПГ — магнитно-резонансная холангиопанкреатография, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, НК — недостаточность кровообращения, ОАК — общий анализ крови, ОАМ — общий анализ мочи, ОБП — органы брюшной полости,

ОРЭ — осмотическая резистентность эритроцитов, РДКБ — Российская детская клиническая больница, г. Москва, РЦ — ретикулоциты, РЭС — ретикулоэндотелиальная система, СПбГПМУ — Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, УДХК — урсодезокси-холевая кислота, УЗИ — ультразвуковое исследование, ФСШ — функциональный систолический шум, ЦП — цветной показатель, ЩФ — щелочная фосфатаза, ЭР — эритроциты, Нб — гемоглобин, НУ — единицы Хаунсфилда.

Введение

Желтушное окрашивание кожи вследствие гипербилирубинемии в любом возрасте требует немедленного обследования для установления ее генеза и проведения дифференциальной диагностики между инфекционными и неинфекционными заболеваниями. Спектр заболеваний, сопровождающихся синдромом желтухи, обширен и включает более 50 различных названий.

Причиной истинной желтухи является нарушение равновесия между образованием и экскрецией билирубина. При повышении уровня общего билирубина более 30–70 мкмоль/л происходит заметное желтушное окрашивание склер, при 55–80 мкмоль/л — видна желтушность кожи, яркая желтуха наблюдается при цифрах более 120 мкмоль/л [1, 2].

На первых шагах диагностики для определения патогенетической группы желтухи (по Блюгер А.Ф., 1968 г.) необходимо исследовать показатели общего, непрямого и прямого билирубина [3]. При преобладании непрямой фракции билирубина более 85 % — желтуха относится к надпеченочной, если прямой билирубин составляет более 15 % от общего — к подпеченочной, повышение уровня прямого и непрямого билирубина характерно для печеночной желтухи [2].

Основными механизмами надпеченочной желтухи являются: во-первых, нарушение захвата и глюкуронирования билирубина в печени, во-вторых, повышенное разрушение эритроцитов вследствие гемолиза или при утилизации крови при внутренних кровотечениях. Первый механизм реализуется при синдроме Жильбера, общий билирубин при этом повышается в пределах 100 мкмоль/л и обуславливает желтушное окрашивание кожи и склер.

Генетической основой синдрома Жильбера является изменение уровня экспрессии гена UGT1A1 во второй хромосоме, в локусе 2q37.1, что связано с изменением числа динуклеотидных повторов ТА в промоторной области гена (rs8175347). В норме промоторная область гена содержит не более 6 ТА-повторов (аллель дикого типа). Увеличение их до 7 (структура tandemных повторов в референтной последовательности: a-(ТА)7-taa) (аллель *28) или 8 (a-(ТА)8-taa) (аллель *37)) приводит к снижению экспрессии гена UGT1A1 и снижению функциональной активности глюкуронилтрансферазы. Частота встречаемости данного синдрома составляет 3–10 % и отличается в различных этнических популяциях [4–6].

Второй механизм надпеченочной желтухи часто обусловлен гемолитическими анемиями. Ускоренное разрушение эритроцитов при ГА мо-

жет быть обусловлено как внутриклеточными (патология мембраны, ферментов эритроцита, гемоглобина), так и внеклеточными причинами (яды, несовместимость группы крови по системе АВО, поражение мембраны эритроцита активированным комплементом или антителами) [7]. Для наследственных ГА характерны различные клеточные дефекты эритроцитов, для приобретенных ГА — внеклеточные. В целом для ГА характерно сочетание анемического синдрома с желтухой или иктеричностью склер, слизистых, наличие гипербилирубинемии за счет повышения непрямой фракции, уробилируинурии при внутрисосудистом или смешанном гемолизе, спленомегалии, реже гепатомегалии. Лабораторные тесты при ГА показывают повышение уровня ЛДГ, наличие ретикулоцитоза свыше 5 %.

Часто осложнением гемолитической анемии и синдрома Жильбера является холелитиаз, который может обуславливать развитие подпеченочной желтухи, из-за нарушения оттока желчи в двенадцатиперстную кишку. Это связано с высвобождением большого количества продуктов обмена гемоглобина, основная деградация которых происходит в печени, в связи с чем печень перерабатывает в 10–15 раз больше разрушенных эритроидных клеток, чем у здорового человека, поэтому содержание большого количества желчных пигментов приводит к формированию желчных камней.

В данной статье показана реализация двух патогенетических форм желтухи у одного пациента: надпеченочной — за счет сочетания ГА и синдрома Жильбера, а также подпеченочной, обусловленной желчнокаменной болезнью и развитием механической желтухи. Авторы статьи обращают внимание на необходимость углубленного обследования больного, если течение заболевания не полностью укладывается в классическую клиническую картину. Использование современных методов генетической диагностики позволило установить точный диагноз и определить тактику ведения пациента.

Клинический случай

Девочка И. проживает в сельской местности. Рождена от IV беременности, протекавшей на фоне отягощенного акушерского анамнеза, ОРВИ на 21–22 неделе, угрозы преждевременных родов на 26 неделе беременности, маловодия, инфекции мочевых путей. Роды II, срочные, при рождении вес 3 310 г, рост 52 см, по Апгар 8/9 баллов. Отмечалась ранняя неонатальная желтуха с 1 дня жизни до 2–3 степени по Крамеру, гипербилируби-

немия до 217 мкмоль/л, проводилась фототерапия с эффектом — снижение билирубина до 161 мкмоль/л. Выписана из роддома на 5-е сутки, желтуха сохранялась до 2 недель. В весе прибавляла достаточно. Профпрививки по календарю. В возрасте 3 месяцев отмечалось снижение гемоглобина до 100 г/л, исследование сывороточного железа и ферритина не проводилось, получала фолиевую кислоту, витамин В6 без эффекта, в динамике через 2 мес. — гемоглобин 103 г/л, через 6 мес. наблюдения, в возрасте 9 мес. — ЭР $4,4 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 93 г/л, назначены препараты железа, фолиевая кислота и витамин В6 — лечение без эффекта. Через 2 недели появился желтушный оттенок кожи, в связи с чем ребенок в возрасте 9 мес. 25 дней госпитализирован в отделение патологии детей раннего возраста. При поступлении физическое развитие среднее, гармоничное, кожа с желтушным оттенком, признаки рахита, печень + 2 см из-под края реберной дуги, селезенка не пальпируется, стул желтой кашицей, без примесей, моча светлая. Лабораторно установлена: нормохромная, нормоцитарная, гиперрегенераторная анемия, признаки гемолитической анемии (табл. 1), трансаминазы, коагулограмма в норме, ОРЭ — min — 0,48 % (норма 0,46–0,48 %) NaCl, max 0,16 % NaCl (норма 0,32–0,34 %), амплитуда резистентности повышена — 0,32 (норма 8–20). Прямая проба Кумбса — отрицательная. Группа крови 0(I) Rh (+).

ОАК, ОАМ без патологии. УЗИ ОБП — реактивные изменения печени.

Установлен диагноз: анемия легкой степени, не исключается гемолитическая. Сопутствующий диагноз: рахит II, подострое течение, ФСШ, НК 0. В лечении получала грудное молоко, прикормы по возрасту, витамин Е. К моменту выписки через 6 дней выраженной динамики лабораторных показателей не отмечалось (табл. 1), желтушность кожи и склер, гепато- и спленомегалия отсутствовали. В плане дальнейшего ведения рекомендовано наблюдение гематолога, витамин Д, фолиевая кислота 2 мг в сутки, витамин Е, урсофальк 10 мг/кг/сутки. После выписки из стационара наблюдалась у гематолога с диагнозом по МКБ-10 — D 59.4 Другие неаутоиммунные гемолитические анемии. В динамике за 6 месяцев наблюдения — сохранялось повышение общего билирубина с преобладанием непрямого, отмечалась гиперрегенераторная анемия легкой степени, периодически отмечалась субмиктеричность склер и желтушность кожи, эпизодов изменения цвета мочи не наблюдалось. Вирусные гепатиты В и С в процессе наблюдения были исключены.

В возрасте 1 г. 7 мес. с целью уточнения генеза анемии прошла обследование в РДКБ. По результатам обследования сделано заключение: у ребенка с анемией, нормоцитозом эритроцитов, ретикулоцитозом до 6,3 %, гипербилирубинемией до 83,5 мкмоль/л данных за иммунный генез ане-



Рис. 1. Пациентка И. Основные клинические события

Figure 1. Patient I. Main clinical events

Таблица 1. Динамика лабораторных показателей за период наблюдения

Table 1. Dynamics of laboratory parameters during the observation period

	При поступлении в стационар в возрасте 9 мес. 25 дней	При выписке из стационара в возрасте 10 мес.	В период от 1 до 4 лет	При госпитализации в хирургическое отделение в возрасте 4 г. 5 мес.
ЦП	0,9	0,85	0,9	0,85
Эр ($\times 10^{12}/л$)	3,17	3,18	3,1–3,4	3,7
Нб (г/л)	94	96	98–106	116
РЦ (%)	6,08		5,6–7,06	
Средний объем Эр	Норма	Норма		Норма
Среднее содержание Нб в Эр	Норма	Норма		Норма
Микроскопия мазка крови	анизоцитоз++, полихроматофилия++, пойкилоцитоз++, анизохромия+			
ЩФ (увеличена во сколько раз)	1,3			
ЛДГ (увеличена во сколько раз)	1,2		2–3	
ГГТ (ЕД/л)				218
Общий билирубин (мкмоль/л)	85,2	75,5	92,8–129,3	509,4
Непрямой билирубин (%)	88,9	87,8	88,5–89,8	61,7
АЛТ/АСТ (ЕД/л)	14/47,8			196/132
СРБ (мг/л)	0,03			

мии, мембрано-, гемоглобинопатии нет. Уровень глюкозо-6-ФДГ эритроцитов не снижен. По данным миелограммы исключена дизэритропоэтическая анемия. Вероятнее всего, у ребенка имеется наследственная гемолитическая анемия, обусловленная нарушением активности ферментов эритроцитов. Установлен диагноз: наследственная гемолитическая анемия, связанная с нарушением активности ферментов эритроцитов, среднетяжелая форма (рис. 1). В лечении получала фолиевую кислоту и УДХК. Рекомендовано продолжить прием препаратов фолиевой кислоты и УДХК, провести генетическое исследование — NSG панель «Гемолитические анемии».

В течение последующих 2 лет наблюдалась у гематолога — периодически отмечалась желтушность кожи, в анализах крови сохранялась

имеющаяся тенденция: нормоцитарная гиперрегенераторная анемия, повышение общего и непрямого билирубина (табл. 1). В лечении получала фолиевую кислоту до 3 мг в сутки и УДХК в дозе 10 мг/кг в сутки.

В возрасте 2 г. 9 мес. девочке проведена молекулярно-генетическая диагностика синдрома Жильбера — показанием к исследованию было наличие выявленной мутации, характерной для синдрома Жильбера, у старшего брата пациентки. У больной был установлен генотип с дополнительной динуклеотидной вставкой (ТА) в гомозиготной форме -7ТА/7ТА, мутация в гене UGT1A1. Консультирована гастроэнтерологом, даны рекомендации по режиму, питанию, рекомендовано продолжить прием УДХК в дозе 10 мг/кг/сутки. В последующем, в течение года ребенка периодически бес-

покоили боли в животе, отмечено два эпизода пожелтения склер и кожи на фоне ОРЗ, при увеличении дозы фолиевой кислоты до 6 мг отмечалось постепенное угасание желтухи, билирубин до 105 мкмоль/л, непрямо 90,8 %, ЛДГ — верхняя граница нормы, трансаминазы в норме, в ОАК — гиперрегенераторная анемия легкой степени, печень по краю реберной дуги, селезенка не пальпировалась. УЗИ ОБП — без патологии.

Запланированное NGS секвенирование ДНК с использованием панели «Гемолитические анемии, эритроцитозы и гемохроматозы» проведено в Центре Д. Рогачева в 2022 году, возрасте 4 г. 1 мес. Выявлена мутация в гене KCNN4. В 6 экзоне гена KCNN4 обнаружена миссенс-мутация: замена 940T>C, которая привела к замене аминокислоты в белке: Ser314Pro. Данная замена (rs1969582489) не встречается в базах данных полиморфизмов человека и описана в одной публикации, где выявлено ее влияние на развитие стоматоцитоза 2 типа (ксероцитоза) [8–10].

В возрасте 4 лет 5 мес. девочка была госпитализирована в хирургическое отделение центральной районной больницы. За три дня до госпитализации у ребенка на фоне нормальной температуры отмечались резкие боли в животе, двукратная рвота, оформленный стул, через 2 дня от начала заболевания появилась желтушность кожи, иктеричность склер. При обследовании обнаружено повышение общего билирубина в 25 раз, прямая фракция преобладала и составила 38,4 %, АЛП/АСТ увеличены в 5 раз, холестаз — ГГТ увеличена в 9 раз (табл. 1). В ОАК анемия легкой степени, лейкоциты в норме, гранулоциты — 54,5 %. При УЗИ ОБП выявлено расширение холедоха. С диагнозом «желчнокаменная болезнь, осложненная холедохолитиазом и механической желтухой» ребенок направлен в областной центр — детское хирургическое отделение г. Архангельска. Проведено МСКТ брюшной полости — обнаружено сгущение содержимого желчного пузыря, взвесь конкрементов — отдельные до 7 x 5 мм в поперечнике и менее, общий печеночный проток и холедох расширены до 5 мм, в просвете холедоха — в интрапаренхиматозном отделе не исключается конкремент до 3,4 x 3,1 x 4 мм, плотностью до 61 НУ, селезенка не увеличена. Ребенок получал консервативное лечение в течение недели — цефалоспорины внутримышечно, спазмолитики, инфузионную терапию. Контрольное УЗИ ОБП через 7 дней терапии показало отсутствие конкремента в холедохе, наличие признаков желчнокаменной болезни, отключенный желчный пузырь. Проведено консультирование с федеральными центрами — СПбГПМУ и РДКБ, рекомендована плановая лапароскопическая холе-

цистэктомия. От госпитализации на федеральные базы мать ребенка отказалась, запланировано хирургическое лечение в г. Архангельске. Через 1 месяц ребенок был госпитализирован в детское хирургическое отделение для плановой холецистэктомии. При проведении УЗИ ОБП — в просвете желчного пузыря обнаружены множественные, мелкие до 5,0 мм конкременты, при МСКТ брюшной полости в начальных отделах холедоха обнаружена рентгенконтрастная тень, размером до 3,5 мм. Холедох до 4 мм. Учитывая наличие конкремента в холедохе, было необходимо проведение папиллосфинктеротомии и с извлечением конкремента, в связи с чем ребенок был госпитализирован в хирургическое отделение СПбГПМУ. При обследовании в федеральном центре — при МРХПГ убедительных данных за нарушение желчных протоков не получено, признаков билиарной гипертензии нет. Оперативное лечение не проводилось, ребенку рекомендован постоянный прием УДХК и фолиевой кислоты, наблюдение гастроэнтеролога и гематолога по месту жительства.

Через 4 месяца после госпитализации, в возрасте 4 г. 10 мес., отмечалось усиление желтушности кожи, склер, осмотрена гематологом и гастроэнтерологом, при проведении УЗИ ОБП — отмечена положительная динамика в сравнении с предыдущими данными, полученными 4 месяца назад: вместо множественных мелких конкрементов в желчном пузыре обнаружен один конкремент размерами 0,49 x 0,34 содержимое однородное, стенка не уплотнена, эвакуаторная функция не нарушена, селезенка не увеличена. При лабораторном исследовании сохранялась анемия легкой степени, умеренный ретикулоцитоз. Зафиксирована гипербилирубинемия до 128,2 мкмоль/л, с преобладанием непрямо 94,4 %, ЛДГ, ЩФ, ГГТ, показатели липидного профиля были в пределах нормы. Состояние расценено как обострение синдрома Жильбера, даны рекомендации по соблюдению режима дня, диеты, ограничению приема некоторых лекарств и контакта с химическими веществами, приему УДХК и фолиевой кислоты. Ребенку рекомендовано динамическое наблюдение гематологом и гастроэнтерологом с диагнозом: наследственная гемолитическая анемия, стоматоцитоз 2 типа (ксероцитоз), бескризовое течение. Синдром Жильбера (генотип -7ТА/7ТА). Осложнение: желчнокаменная болезнь, II стадия, болевая форма с типичными желчными коликами. В плане — повторная консультация в РДКБ для подбора терапии.

Обсуждение

Диагностика генетических заболеваний, а тем более их сочетаний — не простая задача. Многие

болезни встречаются с очень низкой частотой, описание которых порой не встречается в базах данных полиморфизмов человека. Секвенирование нового поколения — Next Generation Sequencing (NGS), позволяет проводить широкомасштабный анализ генетической информации. Мультигенное таргетное секвенирование с использованием диагностических панелей позволяет верифицировать редкие генетические мутации, обуславливающие различные заболевания [11].

В приведенном клиническом примере проводился дифференциальный диагноз по синдрому желтухи с непрямой гипербилирубинемией. У пациентки были выявлены признаки гемолитической анемии, исключены иммунные причины гемолиза, полученные результаты обследования свидетельствовали в пользу наследственной гемолитической анемии с развитием внутриклеточного гемолиза [7]. Дальнейшее обследование и наблюдение за течением заболевания показало, что не все клинико-лабораторные показатели укладывались в группу ферментопатий эритроцитов, уровень глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы был в норме. Современный метод NGS секвенирование ДНК позволил определить редкий тип наследственной анемии — стоматоцитоз 2 типа (ксероцитоз), который характеризуется наличием сморщенных, с низким содержанием ионов и воды дегидратированных эритроцитов, нормальной или повышенной ОРЭ, бескризовым нетяжелым течением анемии, которая сопровождается спленомегалией, иногда дефицитом фолиевой кислоты, часто осложняется желчнокаменной болезнью [12]. Все вышеперечисленные клинико-лабораторные проявления присутствовали в клинической картине нашей пациентки и укладывались в диагноз «стоматоцитоз 2 типа (ксероцитоз)». Кроме того, развитие надпеченочной желтухи у данной больной было обусловлено снижением функциональной активности глюкуронилтрансферазы — выявлен гомозиготный генотип -7ТА/7ТА, характерный для болезни Жильбера. Развитие подпеченочной механической желтухи с преобладанием прямого билирубина было обусловлено осложнением наследственной гемолитической анемии и синдрома Жильбера — желчнокаменной болезнью, осложненной холедохолитиазом. Множественные конкременты желчного пузыря были обнаружены при УЗИ и МСКТ органов брюшной полости, в холедохе — один конкремент с плотностью 61 НУ, который через 1 месяц при МРХПГ не визуализировался. Известно, что камни размером до 1 см с плотностью до 100 НУ могут успешно растворяться на фоне литолитической терапии

УДХК [13], возможно в данном случае на фоне литолитической и консервативной терапии холедохолитиаза произошло растворение неплотного камня холедоха или его перемещение в кишечник по желчевыводящим путям.

У данной пациентки, с учетом верифицированного наследственного ксероцитоза в сочетании с синдромом Жильбера в долгосрочной перспективе одним из важных направлений является длительная литолитическая терапия, с целью профилактики холелитиаза.

Таким образом, использование современных молекулярно-генетических технологий наряду с классическими диагностическими исследованиями позволяет прогнозировать течение заболевания, назначать адекватную терапию и осуществлять профилактику осложнений.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Zinoviev EV, Tsygan VN, Dergunov AV, et al. Pathological physiology of the digestive system. SPb.: SpecLit, 2017. P. 103. In Russian [Зиновьев Е.В., Цыган В.Н., Дергунов А.В. и др. Патологическая физиология системы пищеварения: учеб. пособие / Под ред. В. Н. Цыгана. СПб: СпецЛит, 2017, с. 103].
2. Zakharova IN, Goryainova AN, Kholodova IN, et al. Differential diagnosis of neonatal jaundice. Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2016; 7:56–65. In Russian [Захарова И.Н., Горайнова А.Н., Холодова И.Н. и др. Дифференциальный диагноз желтух у детей раннего возраста. Медицинский Совет. 2016; 7:56–65]. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-07-56-65.
3. Mokhova OG, Kankasova MN, Pozdeeva OS. Jaundice syndrome in pediatric practice. Practical medicine. 2018; 8: 43–49. In Russian [Мохова О.Г., Канкасова М.Н., Поздеева О.С. Синдром желтухи в практике педиатра. Практическая медицина. 2018; 8:43–49].
4. Volkov AN. Population genetic research of the mutation in ugt1a1 gene associated with reduced activity of liver UDPglucuronosyltransferase A1. Fundamental and Clinical Medicine. 2020; 5(3):59–65. In Russian [Волков А.Н. Популяционно-генетическое исследование мутации гена UGT1A1, ассоциированной со сниженной функцией печеночной УДФ-глюкуронилтрансферазы A1. Фундаментальная и клиническая медицина. 2020; 5(3):59–65]. DOI: 10.23946/2500-0764-2020-5-3-59-65.
5. Volkov AN, Tsurkan EV. Age and gender distribution among the patients with Gilbert's syndrome. Fundamental and Clinical Medicine. 2021;6(2):75–81. In

Russian [Волков А.Н., Цуркан Е.В. Изучение половозрастных особенностей пациентов с синдромом Жильбера. Фундаментальная и клиническая медицина. 2021; 6(2):75–81]. DOI: 10.23946/2500-0764-2021-6-1-75-81.

6. Volkov AN, Khabieva SM, Smirnova EY, et al. The genetic diagnostics of mutations UGT1A1 in practice of modern medicine. *Klin Lab Diagn*. 2018; 63(3):186–192. DOI: 10.18821/0869-2084-2018-63-3-186-192.

7. Romanenko NA. Hereditary hemolytic anemia. Membranopathy (lecture) part 1. *Bulletin of hematology*. 2022; 1:25–33. In Russian [Романенко Н.А. Наследственные гемолитические анемии. Мембранопатии (лекция). Часть 1. Вестник гематологии. 2022; 1:25–33].

8. Ohya S, Matsui M, Kajikuri J, et al. Downregulation of IL-8 and IL-10 by the Activation of Ca²⁺-Activated K⁺ Channel KCa3.1 in THP-1-Derived M2 Macrophages. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(15):8603. DOI: 10.3390/ijms23158603.

9. Seo CH, Cui HS, Kim JB. Altered KCa3.1 expression following burn injury and the therapeutic potential of TRAM-34 in post-burn hypertrophic scar formation. *Transl Res*. 2021; 236:133–146. DOI: 10.1016/j.trsl.2021.04.007.

10. Fermo E, Monedero-Alonso D, Petkova-Kirova P, et al. Gardos channelopathy: functional analysis of a novel KCNN4 variant. *Blood Adv*. 2020; 4(24):6336–6341. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003285.

11. Suspitsin EN, Tyurin VI, Imyaninov EN, et al. Whole exome sequencing: principles and diagnostic capabilities. *Pediatrician*. 2016; 7(4):142–146. In Russian [Суспицын Е.Н., Тюрин В.И., Имянитов Е.Н. и др. Полноэкзомное секвенирование: принципы и диагностические возможности. Педиатр. 2016; 7(4):142–146]. DOI: 10.17816/PED74142-146.

12. Mitsura EF, Romashevskaya IP, Novik DK. Stages of diagnosis of hemolytic anemia in children. Gomel: GU “RSPC RMiEC”, 2017. P. 20. In Russian [Мицура Е.Ф., Ромашевская И.П., Новик Д.К. Этапы диагностики гемолитических анемий у детей. Гомель: ГУ «РНПЦ РМи-ЭЧ», 2017. С. 20].

13. Seliverstov PV, Skvortsova TE, Sitkin SI, et al. Treatment Options for Patients with Gallstones (Cholelithiasis). *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2019; 14:44–51. In Russian [Селиверстов П.В., Скворцова Т.Э., Ситкин С.И. и др. Возможности терапевтического лечения больных желчнокаменной болезнью. Медицинский Совет. 2019; 14:44–51]. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-14-44-51.

Информация об авторах:

Крылова Ирина Анатольевна, к.м.н., доцент, кафедра педиатрии, ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России;

Малыавская Светлана Ивановна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии, ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России;

Левицкий Сергей Николаевич, к.б.н., доцент, кафедра медицинской биологии и генетики, ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России;

Торопыгина Татьяна Альбертовна, к.м.н., доцент, кафедра педиатрии, ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России;

Турабов Иван Александрович, д.м.н., заведующий кафедрой детской хирургии, ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России.

Author information:

Irina A. Krylova, MD, Assistant Professor Department of Pediatrics, Northern State Medical University;

Svetlana I. Malyavskaya, D.M.Sc., Professor, Head of Department of Pediatrics, Northern State Medical University;

Sergey N. Levitskyi, Ph.D., Assistant Professor, Department of Medical Biology and Genetics, Northern State Medical University;

Tatiana A. Toropygina, MD, Assistant Professor, Department of Pediatrics, Northern State Medical University;

Ivan A. Turabov, D.M.Sc., Assistant Professor, Head of the Department of Pediatric Surgery, Northern State Medical University.