

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-227-7-100-105>

Прогрессирующий семейный внутрипечёночный холестаз: краткий обзор литературы и собственное клиническое наблюдение*

Гудков Р.А., Дмитриев А.В., Федина Н.В., Петрова В.И., Блохова Е.Э., Терзиева М.Р.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, (ул. Высоковольтная, д. 9, г. Рязань, 390026, Россия)

Для цитирования: Гудков Р.А., Дмитриев А.В., Федина Н.В., Петрова В.И., Блохова Е.Э., Терзиева М.Р. Прогрессирующий семейный внутрипечёночный холестаз: краткий обзор литературы и собственное клиническое наблюдение. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024;(7): 100–105. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-227-7-100-105

✉ Для переписки:

Гудков

Роман

Анатольевич

Comanchero

@mail.ru

Гудков Роман Анатольевич, к.м.н., доцент кафедры детских болезней с курсом госпитальной педиатрии

Дмитриев Андрей Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детских болезней

с курсом госпитальной педиатрии

Федина Наталья Васильевна, к.м.н., доцент кафедры детских болезней с курсом госпитальной педиатрии

Петрова Валерия Игоревна, к.м.н., доцент кафедры детских болезней с курсом госпитальной педиатрии

Блохова Екатерина Эдуардовна, к.м.н., ассистент кафедры детских болезней с курсом госпитальной педиатрии

Терзиева Мария Романовна, ординатор-педиатр кафедры детских болезней с курсом госпитальной педиатрии

Резюме

* Иллюстрации
к статье –
на цветной
вклейке в журнал
(стр. II).

Прогрессирующий семейный внутрипечёночный холестаз является одной из причин прямой гипербилирубинемии у детей раннего возраста и необходимость его диагностики возникает после исключения таких, более частых причин холестаза, как билиарная атрезия, синдром Алажиля, а также инфекционных и лекарственных гепатопатий. Опорным диагностическим признаком, позволяющим заподозрить рассматриваемую патологию, является отсутствие повышения уровня γ -глутаминтранспептидазы.

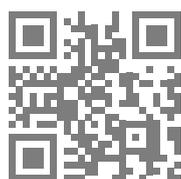
К настоящему времени описано 12 типов прогрессирующего семейного внутрипечёночного холестаза. Для большинства из них описаны, как тяжёлые случаи с неонатальной манифестацией и быстрым прогрессированием до цирроза, так и варианты с поздним развитием и относительно доброкачественным течением. В статье представлены краткие генетические и фенотипические характеристики всех 12 типов патологии.

Представлено собственное наблюдение пациента, клиничко-лабораторная картина которого соответствовала синдрому Байлера, однако выявленные генетические характеристики не соответствовали ни одному из известных типов.

Ключевые слова: дети, болезнь Байлера, синдром Байлера, прямая гипербилирубинемия, холестатическая желтуха, прогрессирующий семейный внутрипечёночный холестаз, ПСВХ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: EKYTXA





Progressive familial intrahepatic cholestasis: a brief review of the literature and our own clinical observation*

R. A. Gudkov, A. V. Dmitriev, N. V. Fedina, V. I. Petrova, E. E. Blokhova, M. R. Terzieva

Ryazan State Medical University, (9, Vysokovolt'naya street, Ryazan, 390026, Russia)

For citation: Gudkov R. A., Dmitriev A. V., Fedina N. V., Petrova V. I., Blokhova E. E., Terzieva M. R. Progressive familial intrahepatic cholestasis: a brief review of the literature and our own clinical observation. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;(7):100–105. (In Russ.) doi:10.31146/1682-8658-ecg-227-7-100-105

✉ **Corresponding author:**

Roman A. Gudkov
Comancherro
@mail.ru

Roman A. Gudkov, Cand. Sci. (Med.), associate Professor of the Department of Children's Diseases with the Course of Hospital Pediatrics; ORCID: 0000-0002-4060-9692

Andrey V. Dmitriev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Children's Diseases with the Course of Hospital Pediatrics; ORCID: 0000-0002-8202-3876

Natalia V. Fedina, Cand. Sci. (Med.), associate Professor of the Department of Children's Diseases with the Course of Hospital Pediatrics; ORCID: 0000-0001-6307-7249

Valeria I. Petrova, Cand. Sci. (Med.), associate Professor of the Department of Children's Diseases with the Course of Hospital Pediatrics; ORCID: 0000-0001-5205-0956

Ekaterina E. Blokhova, Cand. Sci. (Med.), assistant of the Department of Children's Diseases with the Course of Hospital Pediatrics; ORCID ID 0000-0002-3915-2242

Maria R. Terzieva, resident pediatrician of the Department of Pediatric Diseases with a course in hospital Pediatrics; ORCID ID 0009-0005-6720-3472

Summary

* Illustrations to the article are on the colored inset of the Journal (p. II).

Progressive familial intrahepatic cholestasis is one of the causes of direct hyperbilirubinemia in young children and the need for its diagnosis arises after the exclusion of such more common causes of cholestasis as biliary atresia, Alajille syndrome, as well as infectious and medicinal hepatopathies. The basic diagnostic feature that allows us to suspect the pathology in question is the absence of an increase in the level of γ -glutamine trans peptidase.

To date, 12 types of progressive familial intrahepatic cholestasis have been described. For most of them, both severe cases with neonatal manifestation and rapid progression to cirrhosis, as well as variants with late development and a relatively benign course, are described. The article presents brief genetic and phenotypic characteristics of all 12 types of pathology.

The author presents his own observation of a patient whose clinical and laboratory picture corresponded to Byler's syndrome, but the identified genetic characteristics did not correspond to any of the known types.

Keywords: children, Byler's disease, Byler's syndrome, direct hyperbilirubinemia, cholestatic jaundice, progressive familial intrahepatic cholestasis, PFIC.

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

Прямая гипербилирубинемия у новорождённых и детей грудного возраста встречается значительно реже, чем конъюгационная и гемолитическая желтуха, однако, среди причин холестатических желтух значительно чаще выступают прогностически тяжёлые заболевания, а их дифференциальная диагностика представляет собой сложную проблему. После исключения билиарной атрезии и синдрома Алажиля, а также инфекционных и медикаментозных причин прямой гипербилирубинемии, дифференциальная диагностика проводится среди очень редких генетических патологий.

Однако, уже на начальном этапе диагностики может быть заподозрена большая группа холестатических заболеваний – прогрессирующий семейный внутрипечёночный холестаз (ПСВХ). Кардинальным диагностическим признаком большинства типов

ПСВХ, а их к настоящему времени описано уже 12, является отсутствие повышения уровня γ -глутаминтранспептидазы (γ -ГТП) – классического фермента холестаза. Суммарная частота ПСВХ ориентировочно составляет от 1 на 50 000 до 1 на 100 000, однако эти показатели не отражают неманифестные формы, которые могут не диагностироваться вообще или протекать под маской других заболеваний [1].

Характерным признаком всех типов ПСВХ является значительное (в 10–20 раз) повышение сывороточного уровня жёлчных кислот, что является причиной интенсивного зуда. Отмечается высокий уровень щелочной фосфатазы, умеренная гепатомегалия, стеаторея, дефицит жирорастворимых витаминов и геморрагический синдром. При манифестных формах нередко уже в первые месяцы жизни развивается цирроз, портальная гипертензия

и печёночная недостаточность. Для многих заболеваний данной группы характерны внепечёночные симптомы, наиболее распространённым из которых является энтеропатия [1].

Первым описанным в этой группе заболеванием была болезнь Байлера или ПСВХ 1 типа (OMIM 211600), в качестве причины которой была установлена мутациями в гене *ATP8B1* (18q21), кодирующем мембранный белок FIC1, являющийся АТФ-азой, экспрессируемой во многих тканях организма. К настоящему времени описано не менее 119 патогенных мутаций в гене *ATP8B1* [2]. Заболевание манифестирует в первые недели или месяцы жизни, и в течение нескольких месяцев может сформировать цирроз и портальную гипертензию [3]. Отличительным признаком ПСВХ 1 типа является наличие таких внепечёночных симптомов, как диарея, панкреатит, нейросенсорная тугоухость, фиброз лёгких и гипотиреоз [3–6].

ПСВХ 2 типа или синдром Байлера (OMIM 601847) связан с мутацией в гене *ABCB11* (2q24), ответственном за синтез белка-транспортёра BSEP, локализованного только в печени [6]. К настоящему времени описано более 200 мутаций *ABCB11*, связанных с ПСВХ 2. Для синдрома Байлера характерна неонатальная манифестация, высокий уровень трансаминаз и α -фетопротеина, гепатомегалия, интенсивный зуд, отставание в физическом развитии, быстрое (быстрее, чем при 1 типе) прогрессирование до цирроза, а также высокий риск развития гепатоцеллюлярной карциномы уже на первом году жизни [7].

Наряду с тяжёлыми формами болезни и синдрома Байлера описаны доброкачественные варианты мутаций *ATP8B1* и *ABCB11*, которые диагностируются у взрослых пациентов как доброкачественный рецидивирующий внутрипечёночный холестаз (BRIC или синдром Аагенеса-Саммерскилла) [8, 9].

ПСВХ3 типа (OMIM 602347) связан с мутацией в гене *ABCB4* (7q21), кодирующей синтез белка множественной лекарственной устойчивости (MDR3), обеспечивающего транспорт фосфатидилхолина из гепатоцита [10]. Кардинальным отличием ПСВХ-3 от первых двух типов является высокий сывороточный уровень γ -ГТП и нормальная сывороточная и билиарная концентрация жёлчных кислот. Несмотря на более позднюю манифестацию и меньшую выраженность основных синдромов, формирование цирроза происходит также быстро. У некоторых пациентов отмечается умственная отсталость [11].

Причиной ПСВХ 4 типа (OMIM 615878) является нарушение синтеза белка «плотных контактов» (ZO – Zonula occludens), обусловленное мутацией в гене *TJP2* (9q21.11) [3, 6]. Для ПСВХ 4 характерна вариабельность возраста манифестации и тяжести заболевания [13]. В некоторых случаях выявлялась гиперкалиемия, глухота, неврологические и респираторные нарушения, что связано с универсальной экспрессией *TJP2* во всех эпителиальных клетках организма [12].

ПСВХ 5 типа (OMIM 617049) связан с мутациями в гене *NR1H4* (12q23), кодирующем ядерный фарнезоидный X-рецептор (FXR), который активируется желчными кислотами по механизму обратной связи [14, 15]. ПСВХ 5 обычно характеризуется

манифестацией в неонатальном периоде и быстрым прогрессированием до терминальной стадии заболевания. Уникальным проявлением ПСВХ 5 является К-независимая коагулопатия [16, 17, 18].

ПСВХ 6 типа (OMIM 619484) описан у пациентов с мутациями в генах *SLC51A* (3q29)/*SLC51B* (15q22), кодирующих комплекс белков переносчика органических растворенных веществ – OST α/β , играющего ключевую роль в транспорте жёлчных кислот (также экспрессируемый в кишечнике и почках) [19, 20].

ПСВХ 7 типа (OMIM 619658) связан с мутацией в гене *USP53*, кодирующей синтез убиквитин-специфической пептидазы 53. Заболевание проявляется холестатической желтухой, повышением уровня трансаминаз, фиброзом печени, у части пациентов – тугоухостью, нарушением физического и нервно-психического развития [21, 22].

ПСВХ 8 типа (OMIM 619662) связан с мутациями в гене *KIF12*, кодирующем кинезинзависимый белок, дефект которого приводит к нарушению полярности гепатоцитов. ПСВХ 8 типа проявляется развитием неонатального склерозирующего холангита, быстрым прогрессированием цирроза и портальной гипертензии. Несмотря на то, что патология *KIF12* отнесена к группе ПСВХ, уровень γ -ГТП при нём повышен [23, 24]. Существенная часть случаев неонатального склерозирующего холангита связана с мутациями в гене *DCDC2*, который рассматривается как цилиопатия [25, 26, 27]. У этих пациентов может обнаруживаться тугоухость, нарушения в центральной нервной системе, а также патологии почек [28–31].

ПСВХ 9 типа (OMIM 619849) связан с мутациями в гене *ZFYVE19* (zincfingerfyve-typecontaining 19) кодирующий белок ANCHR – регулятор контрольной точки митотического цитокинеза. Заболевание проявляется гепато-спленомегалией, портальной гипертензией, тяжёлой холестатической желтухой с ранней манифестацией, с гиперхолестеринемией и высоким уровнем γ -ГТП [32].

ПСВХ 10 типа (OMIM 619868), вероятно, являющийся наиболее распространённым из «новых» типов, связан с мутацией в гене *MYO5B* (18q21.1), кодирующим транспортный внутриклеточный белок миозин Vb, обнаруживаемый в кишечнике и в печени. Мутации *MYO5B* также связываются с болезнью включения микроворсинок (MVID), проявляющейся тяжёлой врождённой энтеропатией. Энтеропатия и холестаз у пациентов присутствуют в различном соотношении, что связывается с синтезом различных дефектных белков [33–36].

ПСВХ 11 типа (OMIM 619874) был диагностирован у пациента с гомозиготной мутацией R148W в гене семафорина 7A (*SEMA7A*), участвующего в передаче сигналов и миграции клеток. Предполагается, что мутация *SEMA7A* снижает экспрессию переносчиков жёлчных кислот в канальцевой мембране (BSEP и *Mtp2*) [37, 38, 39].

ПСВХ 12 типа вызывается мутациями в гене *VPS33B*, кодирующем транспортный и лизосомальный белок. У пациентов могут наблюдаться костно-суставные деформации и тубулярные нарушения, что позволило именовать данную патологию синдромом артрогрипоза – почечной дисфункции – холестаза [40].

Нарушение синтеза первичных желчных кислот (BASD) – группа очень редких (от 0,6 до 2 на 1 млн новорождённых) аутосомно-рецессивных заболеваний, имеющих неонатальную манифестацию, характеризующихся отсутствием зуда, нормальным уровнем γ -ГТП и отсутствие пролиферативных изменений в билиарных протоках. К настоящему времени описано не менее 6 вариантов BASD [41].

Клинический случай

Девочка Д. поступила в Областную детскую клиническую больницу в возрасте 2 месяцев 9 дней по поводу гепатоспленомегалии и гипербилирубинемии. Родители молодые, в кровном родстве не состоят, здоровые. Полусибсы, по отцовской и материнской линии, также здоровы. Беременность II, протекала с бронхитом в 30 недель, по поводу чего принимала ампициллин. На 36 неделе у женщины диагностирован гидроперикард, при пункции удалён выпот в объёме 300 мл. Роды II срочные, физиологические. При рождении вес – 3020 г, длина тела – 50 см, окружность головы – 34 см, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. Привита БЦЖ-М и против гепатита В. Выписана на 4 сутки жизни в удовлетворительном состоянии, в анализах крови – Hb 192 г/л, общий билирубин 190 мкмоль/л. На грудном вскармливании до 2 месяцев. В возрасте 1,5 месяцев, в связи с сохранением желтухи, было проведено биохимическое исследование крови: общий билирубин – 126,6 мкмоль/л, прямой билирубин – 68,5 мкмоль/л, АЛТ – 98 U/l, АСТ – 62 U/l. Физикально определялось увеличение печени и селезёнки.

Госпитализирована для обследования. Каких-либо внешних аномалий развития не отмечено. Физическое развитие ниже среднего, гармоничное (вес – 4650 г, рост – 54 см). Нервно-психическое развитие соответствовало возрасту. Кожа и склеры иктеричны с оливковым оттенком, экскориация. Гепатоспленомегалия: печень +3 см и селезёнка +4 см (рис. 1). Моча интенсивно окрашена. Стул осветлён, но не ахоличен (рис. 2).

При лабораторном исследовании отмечена анемия – эритроциты $3,13-2,65 \times 10^{12}$ /л, Hb 95–83 г/л. Уровень общего билирубина максимально – 332 мкмоль/л, прямого – 71,0 мкмоль/л, АЛТ – 165 U/l, АСТ – 286 U/l, общий белок – 42,9 г/л, фибриноген – 0,89 г/л, γ -ГТП – 65,0 U/l (норма лаборатории – до 204), щелочная фосфатаза – 1590 U/l (норма лаборатории – до 470). Гемолитическая анемия исключена отрицательной пробой Кумбса, нормальным уровнем ЛДГ и отсутствием ретикулоцитоза. Копрологическое исследование выявило стеаторею. Методами серологии и ПЦР выявлена внутриутробная цитомегаловирусная инфекция: IgG – 26 ед./мл, авидность АТ IgG – 74,5% (высокая). Анализ крови на гепатит В и С – отрицательный. По УЗИ определялась повышенная эхогенность и неоднородная структура печени, КВР правой доли 87 мм, жёлчный пузырь определялся, протоки не расширены.

Учитывая высокий уровень конъюгированного билирубина и щелочной фосфатазы, при отсутствии повышения γ -ГТП у доношенного ребёнка без каких-либо факторов риска поражения печени

Другими редкими наследственными заболеваниями, с которыми должна проводиться дифференциальная диагностика у младенцев с холестатическим синдромом, являются синдром Кароли, дефицит α 1-антитрипсина, муковисцидоз, болезнь Нимана-Пика типа С, галактоземия, тирозинемия I типа, дефицит лизосомальной кислой липазы и ещё целым рядом редчайших патологий.

с определяемым по УЗИ жёлчным пузырьём (что делает маловероятным билиарную атрезию и синдром Алажиля), был заподозрен прогрессирующий семейный внутрипечёночный холестаза. Диагноз дифференцировался с ЦМВ гепатитом. До уточнения диагноза ребёнок получал урсодезоксихолевую кислоту 120 мг в сутки, ганцикловир внутривенно 5 мг/кг 2 раза в сутки и жирорастворимые витамины.

В возрасте 2 месяцев 19 дней ребёнок был госпитализирован в отделение хирургии № 2 Российской детской клинической больницы. Методом непрямого эластометрии диагностирован фиброз печени стадия F₄ по METAVIR. В лаборатории Медико-генетического научного центра имени акад. И.П. Бочкова (зав. лаборатории – д.м.н. Е.Ю. Захарова) было проведено обследование методом тандемной масс-спектрометрии с исключением наследственных аминокислотопатий, органических ацидурий и дефектов митохондриального β -окисления. Анализ крови на α -фетопроtein – 5333 МЕ/мл. В лаборатории селективного скрининга МГНЦ было проведено исследование жёлчных кислот в моче методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ–МС/МС): патологических конъюгатов обнаружено не было. Были выявлены тауриновые конъюгаты жёлчных кислот, клиническая значимость которых неизвестна.

В возрасте 4 месяцев методом таргетного секвенирования был проведён анализ 47 генов. Выявлены изменения нуклеотидной последовательности в гене POLG: NM 002693: exon3: c.G803C: p.G2680A в гетерозиготном состоянии. Мутации в гене POLG – митохондриальной ДНК-полимеразы выявляются при митохондриальных энцефалопатиях. Данная замена в базе данных описана как патогенная SM033442. Имеются сообщения о развитии острого поражения печени у пациентов с мутациями в гене POLG после приёма вальпроевой кислоты (синдром Альперса-Гуттенлохера, AHS), упоминаний о развитии хронического холестатического поражения печени нами не обнаружено [42].

Ещё одна мутация в гетерозиготном состоянии выявлена в гене PGM1 (1p31): NM 002633: exon 9: c.13761377 del: p.F459 fs. Мутации в данном гене причастны к нарушению гликозилирования It типа (синдром CDG тип It), которое может проявляться дилатационной кардиомиопатией с непереносимостью физических нагрузок, а также гепатопатией. Данная мутация не описана в базе данных по мутации человека, однако с высокой вероятностью является патогенной, так как приводит к сдвигу рамки считывания и преждевременному окончанию

трансляции белка. К настоящему времени имеются многочисленные сообщения о пациентах с CDG 1t, у которых описывается полиморфный спектр патологии, однако упоминаний о холестатических заболеваниях печени не сообщается [43, 44, 45].

Других мутаций, потенциально причастных к патологии печени, в частности АТР8В1, АВСВ11 и АВСВ4, описано не было. Клинико-лабораторная картина заболевания, включающая тяжёлое раннее холестатическое поражение с нормальным уровнем γ -ГТП при отсутствии внепечёночных симптомов, в большей мере соответствовала ПСВХ II типа (синдрому Байлера). Однако соответствующие данному варианту мутации в гене АВСВ11, а также мутации в гене АТР8В1, соответствующие ПСВХ I типа обнаружены не были.

Ребёнок получал терапию растворами 20% альбумина, свежемороженой плазмы, инфузионную терапию с частичным парентеральным питанием, диуретики, урсодезоксиколовую кислоту, жирорастворимые витамины, панкреатические ферменты, ацетилцистеин и левокарнитин,

питание – смеси-гидролизаты. В возрасте 5 месяцев было отмечено нарастание гепатоспленомегалии (печень +5 см, селезёнка +5 см), расширение подкожных вен передней брюшной стенки, снизились показатели физического развития и нутритивного статуса (длина тела – 64 см, вес – 6000 г, ИМТ 14,6–1,7 SD), выросла окружность живота – 47 см.

При обследовании в возрасте 5 месяцев отмечено: общий билирубин – 420,4 мкмоль/л, прямой билирубин – 57,7 мкмоль/л, АЛТ – 339 U/l, АСТ – 174 U/l, γ -ГТП – 44,1 U/l, белок – 50,2 г/л, фибриноген 1,77 г/л.

В возрасте 6,5 месяцев в НМИЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В. И. Шумакова ребёнку выполнена родственная (материнская) трансплантация фрагмента печени. Иммуносупрессивная терапия проводилась такролимусом и метилпреднизолоном. Также ребёнок получал валцикловир и урсодезоксиколовую кислоту. В настоящее время девочка имеет нормально физическое и нервно-психическое развитие, нормальные показатели общих клинических и биохимических анализов крови.

Заключение

Диагностика заболеваний, проявляющихся с прямой гипербилирубинемией у новорождённых и детей раннего возраста, после исключения наиболее распространённых обструктивных причин, может представлять собой сложную проблему. Это связано с большим разнообразием редких и очень редких холестатических заболеваний, значительной вариабельностью их течения и необходимостью проведения сложных генетических исследований.

Представленный клинический случай демонстрирует тяжёлую быстро прогрессирующую

патологию печени, тем не менее, имеющую относительно благоприятный хирургический исход. Несмотря на соответствие клинико-лабораторной картины ПСВХ, генетический диагноз остаётся неясен. Секвенирование ограниченного количества заинтересованных генов не всегда позволяет выявить однозначную причину, однако происходит накопление всё новых и новых данных, что позволит в ближайшем будущем не только определять значительно число мутаций, приводящих к холестатическим заболеваниям, но и прогнозировать их течение.

Литература | References

- Gunaydin M., Bozkurter Cil A. T. Progressive familial intrahepatic cholestasis: diagnosis, management, and treatment. *Hepat Med.* 2018;10:95–104. doi: 10.2147/HMER.S137209.
- Folmer D.E., van der Mark V.A., Ho-Mok K.S. et al. Differential effects of progressive familial intrahepatic cholestasis type 1 and benign recurrent intrahepatic cholestasis type 1 mutations on canalicular localization of ATP8B1. *Hepatology.* 2009;50(5):1597–605. doi: 10.1002/hep.23158.
- Henkel S.A., Squires J.H., Ayers M. et al. Expanding etiology of progressive familial intrahepatic cholestasis. *World J Hepatol.* 2019;11(5):450–463. doi: 10.4254/wjh.v11.i5.450.
- Li L., Deheragoda M., Lu Y. et al. Hypothyroidism Associated with ATP8B1 Deficiency. *J Pediatr.* 2015;167(6):1334–9.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.08.
- Wang N.L., Li L.T., Wu B.B. et al. The Features of GGT in Patients with ATP8B1 or ABCB11 Deficiency Improve the Diagnostic Efficiency. *PLoS One.* 2016;11(4): e0153114. doi: 10.1371/journal.pone.0153114.
- Vitale G., Gitto S., Vukotic R. et al. Familial intrahepatic cholestasis: New and wide perspectives. *Dig Liver Dis.* 2019;51(7):922–933. doi: 10.1016/j.dld.2019.04.013.
- Mitra S., Das A., Thapa B. et al. Phenotype-Genotype Correlation of North Indian Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis type2 Children Shows p.Val444Ala and p.Asn591Ser Variants and Retained BSEP Expression. *Fetal Pediatr Pathol.* 2020;2(39):107–123. doi: 10.1080/15513815.2019.1641860.
- Bing H., Li Y.L., Li D. et al. Case report: A rare heterozygous ATP8B1 mutation in a BRIC1 patient: Haploinsufficiency? *Front. Med.* 2022;9:897108. doi: 10.3389/fmed.2022.897108.
- Chen J., Wu H., Tang X. et al. 4-Phenylbutyrate protects against rifampin-induced liver injury via regulating MRP2 ubiquitination through inhibiting endoplasmic reticulum stress. *Bioengineered.* 2022;13(2):2866–2877. doi: 10.1080/21655979.2021.2024970.
- Chen R., Yang F.X., Tan Y.F. et al. Clinical and genetic characterization of pediatric patients with progressive familial intrahepatic cholestasis type 3 (PFIC3): identification of 14 novel ABCB4 variants and review of the literatures. *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17:445. doi: 10.1186/s13023-022-02597-y.
- Lipiński P., Jankowska I. Progressive familial intrahepatic cholestasis type 3. *Dev Period Med.* 2018;22(4):385–389. doi: 10.34763/devperiodmed.20182204.385389.
- Sambrotta M., Thompson R.J. Mutations in TJP2, encoding zona occludens 2, and liver disease. *Tissue Barriers.* 2015;3(3): e1026537. doi: 10.1080/21688370.2015.1026537.
- Wei C.S., Becher N., Friis J.B. et al. New tight junction protein 2 variant causing progressive familial intrahepatic cholestasis type 4 in adults: A case report. *World J Gastroenterol.* 2020;26(5):550–561. doi: 10.3748/wjg.v26.i5.550.

14. Czubkowski P, Thompson R.J., Jankowska I. et al. Progressive familial intrahepatic cholestasis -farnesoid X receptor deficiency due to NR1H4 mutation: A case report. *World J Clin Cases.* 2021;15(9):3631–3636. doi: 10.12998/wjcc.v9.i15.3631.
15. Appelman M.D., van der Veen S.W., van Mil SWC. Post-Translational Modifications of FXR; Implications for Cholestasis and Obesity-Related Disorders. *Front. Endocrinol.* 2021;12:729828. doi: 10.3389/fendo.2021.729828.
16. Chen H.L., Li H.Y., Wu J.F. et al. Panel-Based Next-Generation Sequencing for the Diagnosis of Cholestatic Genetic Liver Diseases: Clinical Utility and Challenges. *J Pediatr.* 2019;205:153–159.e6. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.09.028.
17. Himes R.W., Mojarrad M., Eslahi A. et al. NR1H4-related Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis 5: Further Evidence for Rapidly Progressive Liver Failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;70(6):111–113. doi: 10.1097/MPG.0000000000002670.
18. Carino A., Biagioli M., Marchianò S. et al. Opposite effects of the FXR agonist obeticholic acid on Mafg and Nrf2 mediate the development of acute liver injury in rodent models of cholestasis. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids.* 2020;1865(9):158733. doi: 10.1016/j.bbalip.2020.158733.
19. Kunst R.F., Verkade H.J., Oude Elferink R.P.J. et al. Targeting the Four Pillars of Enterohepatic Bile Salt Cycling: Lessons From Genetics and Pharmacology. *Hepatology.* 2021;73(6):2577–2585. doi: 10.1002/hep.31651.
20. Gao E., Cheema H., Waheed N. et al. Organic Solute Transporter Alpha Deficiency: A Disorder With Cholestasis, Liver Fibrosis, and Congenital Diarrhea. *Hepatology.* 2020;71(5):1879–1882. doi: 10.1002/hep.31087.
21. Bull L.N., Ellmers R., Foskett P. et al. Cholestasis Due to USP53 Deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2021;72(5):667–673. doi: 10.1097/MPG.0000000000002926.
22. Gezdirici A., Doğan, M., Özgüven, B. Y. et al. Biallelic novel USP53 splicing variant disrupting the gene function that causes cholestasis phenotype and review of the literature. *Mol Syndromol.* 2023;13(6):471–484. doi: 10.1159/000523937.
23. Ünlüsoy Aksu A., Das S.K., Nelson-Williams C. et al. Recessive Mutations in *KIF12* Cause High Gamma-Glutamyltransferase Cholestasis. *Hepatol Commun.* 2019;3(4):471–477. doi: 10.1002/hep4.1320.
24. Stalke A., Sgodda M., Cantz T. et al. *KIF12* variants and disturbed hepatocyte polarity in children with a phenotypic spectrum of cholestatic liver disease. *J. Pediatr.* 2022;240:284–291. doi: 10.1016/j.jpeds.2021.09.019.
25. Wei X., Fang Y., Wang J. et al. Neonatal sclerosing cholangitis with novel mutations in *DCDC2* (doublecortin domain-containing protein 2) in Chinese children. *Front. Pediatr.* 2023;11:1094895. doi: 10.3389/fped.2023.1094895.
26. Girard M., Bizet A.A., Lachaux A. et al. *DCDC2* Mutations cause neonatal sclerosing cholangitis. *Hum Mutat.* 2016;37(10):1025–9. doi: 10.1002/humu.23031.
27. Grammatikopoulos T., Sambrotta M., Strautnieks S. et al. Mutations in *DCDC2* (doublecortin domain containing protein 2) in neonatal sclerosing cholangitis. *J Hepatol.* 2016;65(6):1179–87. doi: 10.1016/j.jhep.2016.07.017.
28. Syryn H., Hoorens A., Grammatikopoulos T. et al. Two cases of *DCDC2*-related neonatal sclerosing cholangitis with developmental delay and literature review. *Clin Genet.* 2021;100(4):447–52. doi: 10.1111/cge.14012.
29. Vogel G.F., Maurer E., Entenmann A. et al. Co-existence of *ABC11* and *DCDC2* disease: infantile cholestasis requires both next generation sequencing and clinical-histopathologic correlation. *Eur J Hum Genet.* 2020;28(6):840–4. doi: 10.1038/s41431-020-0613-0.
30. Lin Y., Zhang J., Li X. et al. Biallelic mutations in *DCDC2* cause neonatal sclerosing cholangitis in a Chinese family. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2020; 44(5): e103–8. doi: 10.1016/j.clinre.2020.02.015.
31. Chen J., Zhang X.X., Liu H.D. et al. Neonatal sclerosing cholangitis caused by a novel *DCDC2* gene variant: a case report and literature review. *Chin Pediatr Emerg Med.* 2020;27(2):158–60. doi: 10.3760/cma.j.issn.1673–4912.2020.02.019.
32. Mandato C., Siano M.A., Nazzaro L. et al. A *ZFYVE19* gene mutation associated with neonatal cholestasis and cilia dysfunction: Case report with a novel pathogenic variant. *Orphanet J. Rare Dis.* 2021;16(1):179. doi: 10.1186/s13023-021-01775-8.
33. Müller T., Hess M.W., Schiefermeier N. et al. *MYO5B* mutations cause microvillus inclusion disease and disrupt epithelial cell polarity. *Nat Genet.* 2008;40(10):1163–5. doi: 10.1038/ng.225.
34. Engevik A.C., Kaji I., Engevik M.A. et al. Loss of *MYO5B* leads to reductions in Na⁺ absorption with maintenance of CFTR-dependent Cl⁻ secretion in enterocytes. *Gastroenterology.* 2018;155(6):1883–1897. doi: 10.1053/j.gastro.2018.08.025.
35. Overeem A.W., Li Q., Qiu Y.L. et al. A Molecular Mechanism Underlying Genotype-Specific Intrahepatic Cholestasis Resulting From *MYO5B* Mutations. *Hepatology.* 2020;72(1):213–229. doi: 10.1002/hep.31002.
36. van IJzendoorn S.C.D., Li Q., Qiu Y.L. et al. Unequal Effects of Myosin 5B Mutations in Liver and Intestine Determine the Clinical Presentation of Low-Gamma-Glutamyltransferase Cholestasis. *Hepatology.* 2020;72(4):1461–1468. doi: 10.1002/hep.31430.
37. Pan Q., Luo G., Qu J. et al. A homozygous R148W mutation in Semaphorin 7A causes progressive familial intrahepatic cholestasis. *EMBO Mol Med.* 2021;8;13(11): e14563. doi: 10.15252/emmm.202114563.
38. Yamada A., Kubo K., Takeshita T. et al. Molecular cloning of a glycosylphosphatidylinositol-anchored molecule CDw108. *J Immunol.* 1999;162(7):4094–100.
39. Gamisonia A.M. *SEMA7A* gene. GENOCARTA Genetic encyclopedia. 2023. (in Russ.) Available at: <https://www.genokarta.ru/gene/SEMA7A>. Accessed: 03.24.2024. Гамисония А.М. Ген *SEMA7A*: [Электронный ресурс] ГЕНОКАРТА Генетическая энциклопедия. 2023. URL: <https://www.genokarta.ru/gene/SEMA7A>. (Дата обращения: 24.03.2024).
40. Fu K., Wang C., Gao Y. et al. Metabolomics and lipidomics reveal the effect of hepatic *Vps33b* deficiency on bile acids and lipids metabolism. *Front. Pharmacol.* 2019;10:276. doi: 10.3389/fphar.2019.00276.
41. Maslennikov D.N. Violation of the synthesis of primary bile acids: GENOKARTA Genetic encyclopedia. 2021. (in Russ.) Available at: https://www.genokarta.ru/disease/Narushenie_sinteza_pervichnyh_zhelchnyh_kislot. Accessed: 04.17.2024. Масленников Д.Н. Нарушение синтеза первичных желчных кислот: [Электронный ресурс] ГЕНОКАРТА Генетическая энциклопедия. 2021. URL: https://www.genokarta.ru/disease/Narushenie_sinteza_pervichnyh_zhelchnyh_kislot. (Дата обращения: 17.04.2024).
42. Schaller A., Hahn D., Jackson C.B. et al. Molecular and biochemical characterisation of a novel mutation in *POLG* associated with Alpers syndrome. *BMC Neurol.* 2011;11:4. doi: 10.1186/1471-2377-11-4.
43. Conte F., Morava E., Abu Bakar N. et al. Phosphoglucomutase-1 deficiency: early presentation, metabolic management and detection in neonatal blood spots. *Molec. Genet. Metab.* 2020;131:135–146. doi: 10.1016/j.ymgme.2020.08.003.
44. Tegtmeier L.C., Rust S., van Scherpenzeel M. et al. Multiple phenotypes in phosphoglucomutase 1 deficiency. *New Eng. J. Med.* 2014;370:533–542. doi: 10.1056/NEJMoa1206605.
45. Timal S., Hoischen A., Lehle L. et al. Gene identification in the congenital disorders of glycosylation type I by whole-exome sequencing. *Hum. Molec. Genet.* 2012;21:4151–4161. doi: 10.1093/hmg/dd123.

К статье

Прогрессирующий семейный внутрипечёночный холестаз: краткий обзор литературы и собственное клиническое наблюдение (стр. 100–105)

To article

Progressive familial intrahepatic cholestasis: a brief review of the literature and our own clinical observation (p. 100–105)

Рисунки 1 и 2.
Пациентка
в возрасте
2 месяца 9 дней.
Гепатосплено-
мегалия. Обесцве-
ченный стул

