



Генно-фенотипические особенности семейного внутрипеченочного холестаза

Волгина С.Я., Соловьева Н.А., Кулакова Г.А., Курмаева Е.А., Мухамадиева А.И., Шайдуллина Р.Р.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Бултерова, д. 49, г. Казань, 420012, Республика Татарстан, Россия)

Для цитирования: Волгина С.Я., Соловьева Н.А., Кулакова Г.А., Курмаева Е.А., Мухамадиева А.И., Шайдуллина Р.Р. Генно-фенотипические особенности семейного внутрипеченочного холестаза. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2025;(1): 143–152 doi: 10.31146/1682-8658-ecg-245-1-143-152

✉ Для переписки:

Соловьева

Наиля Анасовна

Nailya-soloveva

@mail.ru

Волгина Светлана Яковлевна, кафедра госпитальной педиатрии
Соловьева Наиля Анасовна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии
Кулакова Галина Александровна, кафедра госпитальной педиатрии
Курмаева Елена Анатольевна, кафедра госпитальной педиатрии
Мухамадиева Адиля Ирековна, кафедра госпитальной педиатрии
Шайдуллина Рузиля Радиковна, кафедра госпитальной педиатрии

Резюме

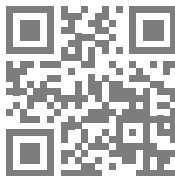
Семейный внутрипеченочный холестаз представляет собой гетерогенную группу генетических нарушений, влияющих на секрецию и транспорт желчных кислот. Прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз (ПСВХ) может дебютировать в разные возрастные периоды. В настоящее время известно 13 типов ПСВХ, связанных с изменениями в различных генах, которые проявляются крайней фенотипической изменчивостью. ПСВХ2 связан с вариантами в гене *ABCB11*, вызывающих дефицит или дисфункцию АТФ-связывающего транспортного белка, осуществляющего экскрецию желчных кислот из гепатоцита в желчные каналулы против градиента концентрации. Накопление желчных кислот в гепатоцитах приводит к развитию холестаза, начиная от транзиторного и заканчивая фатальным ПСВХ, сопровождающимся желтухой, задержкой роста, циррозом печени, печеночной недостаточностью. Своевременная диагностика крайне важна для начала терапии с целью предупреждения холестатического повреждения печени.

Представленный клинический случай демонстрирует возможность нозологической диагностики редкой наследственной патологии и эффективность проводимой терапии. Проведенное генетическое исследование позволило диагностировать семейный внутрипеченочный холестаз. Клинический фенотип у данного пациента в полной мере не соответствует доброкачественному рецидивирующему внутрипеченочному холестазу 2 (ОМИМ # 605479) и ПСВХ2 (ОМИМ# 601847), вероятно имеет место промежуточный фенотип. Необходимо динамическое наблюдение и контроль клинических, лабораторных и визуализирующих характеристик с целью своевременного выявления прогрессирования заболевания.

Ключевые слова: прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз 2 тип, дети

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: UZELBP



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-245-1-143-152>

Genetic and phenotypic features familial intrahepatic cholestasis: case report

S.Ya. Volgina, N.A. Solovieva, G.A. Kulakova, E.A. Kurmaeva, A.I. Mukhamadiev, R.R. Shaydullina

Kazan State Medical University, (49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia)

For citation: Volgina S.Ya., Solovieva N.A., Kulakova G.A., Kurmaeva E.A., Mukhamadiev A.I., Shaydullina R.R. Genetic and phenotypic features familial intrahepatic cholestasis: case report. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2025;(1): 143–152. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-245-1-143-152

✉ *Corresponding author:*

Nailya A. Solovieva

Nailya-soloveva

@mail.ru

Svetlana Ya. Volgina, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Hospital Pediatrics; ORCID: 0000-0002-4147-2309

Nailya A. Solovieva, candidate of medical Sciences, Associate Professor of the Department of Hospital Pediatrics;

ORCID: 0000-0002-9687-4583

Galina A. Kulakova, candidate of medical Sciences, Associate Professor of the Department of Hospital Pediatrics;

ORCID: 0000-0003-1741-2629

Elena A. Kurmaeva, candidate of medical Sciences, Associate Professor of the Department of Hospital Pediatrics;

ORCID: 0000-0003-0873-8037

Adilya I. Mukhamadiev, 6th-year student, Faculty of Pediatrics; ORCID: 0009-0009-3096-8198

Ruzilya R. Shaydullina, 6th-year student, Faculty of Pediatrics; ORCID: 0009-0008-8576-9818

Summary

Familial intrahepatic cholestasis is a heterogeneous group of genetic disorders affecting the secretion and transport of bile acids. Progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC) may debut at different periods of childhood and in adults. Currently, 13 types are known, associated with changes in various genes and extreme phenotypic variability. PFIC2 type is associated with changes in the *ABCB11* gene, causing deficiency or dysfunction of the ATP-binding transport protein that excretes bile acids from the hepatocyte into the bile canaliculi against the concentration gradient. Accumulation of bile acids in hepatocytes leads to the development of cholestasis, ranging from transient to fatal progressive familial intrahepatic cholestasis, accompanied by jaundice, growth retardation, liver cirrhosis, liver failure. Timely diagnosis is extremely important for the initiation of therapy to prevent cholestatic liver damage.

The presented clinical case demonstrates the possibility of nosological diagnosis of a rare hereditary pathology and the effectiveness of the therapy at this stage. The conducted genetic study allowed us to diagnose familial intrahepatic cholestasis. The clinical phenotype in this patient does not fully correspond to benign recurrent intrahepatic cholestasis type 2 (OMIM # 605479) and PFIC2 (OMIM # 601847), an intermediate phenotype is likely to occur. Dynamic observation and control of clinical, laboratory and imaging characteristics are necessary in order to timely detect disease progression.

Keywords: progressive familial intrahepatic cholestasis type 2, children

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

Прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз (ПСВХ) – группа редких генетических заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризующаяся внутрипеченочным холестазом возникающим вследствие нарушения синтеза желчи или ее экскреции. Эти расстройства обычно дебютируют в младенчестве или в другие периоды детства и связаны с прогрессированием снижения функции печени вплоть до развития терминальной стадии [1, 2, 3]. Возможно формирование гепатоцеллюлярной карциномы [4, 5]. Частота выявляемости ПСВХ составляет 1:50 000–1:100 000 рождений во всем мире [3, 6]. Известные в настоящее время варианты генов (*ATP8B1*, *ABCB11*, *ABCB4*, *TJP2*, *NR1H4*, *SLC51A*, *USP53*, *KIF12*, *ZFYVE19*, *MYO5B*, *SEMA7A*, *VPS33B* [5, 7, 8, 9] и *PSKH1*) приводят к изменениям, характерным для ПСВХ 1–13 [10] (табл. 1). Следует

отметить, что каждый тип ПСВХ сопровождается своими фенотипическими особенностями [4, 7, 11], а тяжесть заболевания широко варьирует [12, 13]. Разнообразные внепеченочные проявления обусловлены экспрессией ассоциированных с ПСВХ генов в другие ткани организма [4, 14, 15].

ПСВХ может прогрессировать либо быстро с развитием цирроза печени в раннем детстве, либо относительно медленно, проявляясь минимальным фиброзированием печени к подростковому возрасту. Диагноз устанавливается на основании клинико-лабораторных, инструментальных и молекулярно-генетических методов исследования (рис. 1) [4, 19].

Наиболее распространенным типом является ПСВХ2 [11, 20]. ПСВХ2 вызывается изменениями в гене *ABCB11*, который расположен на хромосоме 2q23.3–2q31.1 и кодирует АТФ-связывающий

Рисунок.

Алгоритм диагностики ПСВХ у детей

Примечание.

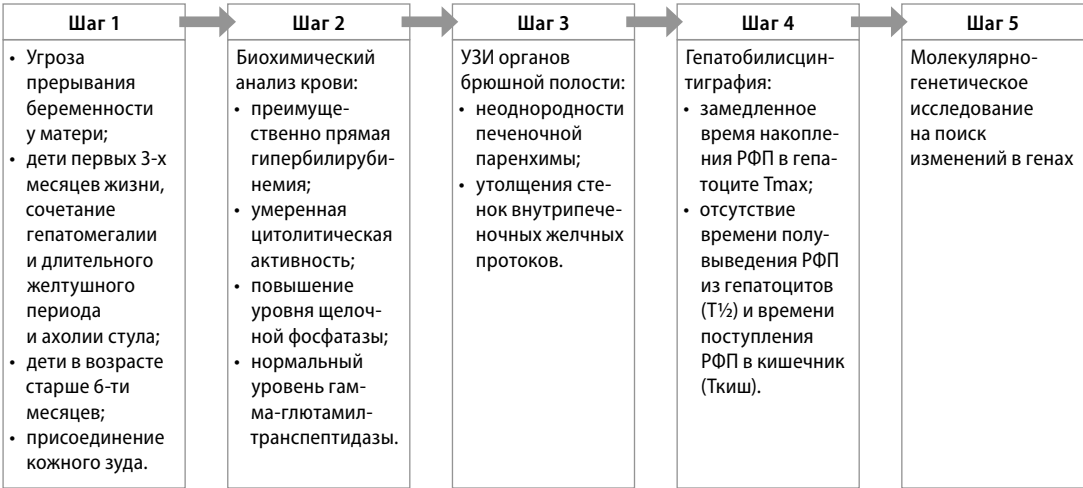
Tmax – время максимального накопления радиофармпрепарата (РФП) печенью, Ткиш – время начала визуализации кишечника

Figure.

Algorithm for diagnosing PFIC in children

Note.

Tmax is the time of maximum accumulation of the radio-pharmaceutical (RP) in the liver, TKISH is the time of the onset of intestinal visualization



транспортный белок, именуемый BSEP (Bile Salt Export Pump), который осуществляет экскрецию желчных кислот из гепатоцита в желчные каналулы через экстра- и внутриклеточные мембраны против градиента концентрации [12, 17, 21]. Зарегистрировано около 200 вариаций в гене *ABCB11*, которые влияют на BSEP, нарушают процесс отхождения желчи из гепатоцитов и приводят развитию холестаза. ПСВХ2 проявляется желтухой, изнуряющим кожным зудом, гепатоспленомегалией, отставанием в физическом развитии. Характерно выраженное увеличение уровня трансаминаз, билирубина, желчных кислот (ЖК), щелочной фосфатазы (ЩФ), при низком или нормальном уровне гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ) [12, 15, 16]. Возможно развитие ПСВХ2 с тяжелой коагулопатией и анемией [3]. Установлено, что дефицит BSEP повышает риск быстрого прогрессирования до развития печеночной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциномы [7, 11, 16, 22]. Выявлена патофизиологическая роль изменений гена *ABCB11* в формировании лекарственно-индуцированного повреждения печени [23, 24]. Важно подчеркнуть, что помимо ПСВХ2 существует доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз (ДРВХ) 2 типа с менее агрессивным течением [2, 12, 16].

Лечение ПСВХ2 включает в себя рациональное питание, адекватное по калорийному составу и количеству белка, обогащенное жирорастворимыми витаминами. Для облегчения зуда рекомендуется поэтапный подход к терапии. Сначала в лечении используется урсодезоксихолевая кислота, которая способствует полному разрешению зуда примерно

у трети детей, со значительным улучшением биохимических показателей, свидетельствующих об уменьшении холестаза, что является профилактикой прогрессирования фиброза при ПСВХ2 [4, 25, 26]. Помимо этого, применяются секвестранты желчных кислот (коlestирамин, коlestипол, колесевелам), антигистаминные препараты, а также рифампицин, фенотербал, налтрексон и сертралин [6, 16]. Потенциально новыми терапевтическими препаратами являются ингибиторы транспорта желчных солей, которые прерывают энтерогепатическую циркуляцию (мараликсibat, одевиксibat) и таргетная терапия (ивакафтор) [4, 16]. Следует помнить, что при изменении гена *ABCB11* необходимо с осторожностью применять лекарственные средства, которые снижают активность BSEP [24].

Важно отметить, что трудноизлечимый зуд – это показание для хирургического вмешательства (внутренние или внешние отведения желчевыводящих путей), необходимого для снижения реабсорбции желчных кислот через энтерогепатическую циркуляцию, которое способствует улучшению гистологической картины печени и уменьшению, в некоторых случаях, фиброза [6, 27, 28].

Вместе с тем, большинству пациентов с ПСВХ2 необходима трансплантация печени, поскольку быстро развивающиеся в ней фибротические изменения способствуют переходу в цирроз и, в ряде случаев, наблюдается развитие гепатоцеллюлярной карциномы, что определяет необходимость непрерывного мониторинга клинических, лабораторных и визуализирующих характеристик с целью своевременного выявления прогрессирования заболевания [4, 29, 30].

Клинический случай

Пациентка Р., возраст 8 лет, состоящая на диспансерном учете с апреля 2024 г. (7 лет 7 мес.) с диагнозом «Семейный внутрипеченочный холестаз, тип 2, тип наследования аутосомно-рецессивный», пришла на плановый диспансерный осмотр. Жалоб не предъявляла.

Анамнез заболевания. В возрасте 3 лет 5 мес. девочка перенесла ангину по поводу чего принимала

Амоксициллин+Клавулановую кислоту; в возрасте 3 лет 6 мес получила повторный курс этого антибиотика при лечении острого отита. В 3 года 7 мес. На фоне нормальной температуры появился учащенный до 3–4 раз в день светло – желтый стул. Был назначен нифуроксазид, на фоне приёма которого появились желтуха и кожный зуд. В результате проведенного обследования выявлено

Таблица 1.

Генотип, фенотип и гистопатологическая дифференциация различных типов прогрессирующего семейного внутрипеченочного холестаза

Примечание.

ПСВХ – прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз, N – норма, ЖК – желчные кислоты, ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза, АЛТ/АСТ – аланинаминотрансфераза и аспартатаминотрансфераза, ЩФ – щелочная фосфатаза, ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома, ТП – трансплантация печени, ХПН – хроническая почечная недостаточность, MDR3- ген, который кодирует белок, отвечающий за транспортацию фосфатидилохолина через канальцевую мембрану гепатоцита, BSEP – АТФ-связывающий транспортный белок, выполняющий насосную функцию и экспорт ЖК из гепатоцитов в каналикулы [7, 9, 10, 15–18].

Table 1.

Genotype, phenotype, and histopathological differentiation of various types of progressive familial intrahepatic cholestasis

Note.

PFIC – progressive familial intrahepatic cholestasis, N – normal, BA – bile acids, GGT – gamma-glutamyl transferase, ALT/AST – alanine aminotransferase/aspartate aminotransferase, ALP – alkaline phosphatase, HCC – hepatocellular carcinoma, LT – liver transplantation, CRF – chronic renal failure, CKD – chronic kidney disease, MDR3 – gene that encodes a protein responsible for the translocation of phosphatidylcholine through the canalicular membrane of the hepatocyte, BSEP is an ATP-binding transport protein that performs a pumping function and exports bile acids from hepatocytes to the canaliculi [7, 9, 10, 15–18].

Тип ПСВХ	ПСВХ 1 (OMIM 211600)	ПСВХ2 (OMIM 601847)	ПСВХ3 (OMIM 602347)	ПСВХ4 (OMIM 615878)	ПСВХ5 (OMIM 617049)	ПСВХ6 (OMIM 619484)	ПСВХ7 (OMIM 619658)
Локус/ген	18q21-22/ATP8B1	2q23.3-2q31.1./ABCB11	7q21/ABCB4	9q21.11/TP2	2 12q23.1/NR1H4	3q29/SLC51A	4q26/USP53
Клиника	Начало в неонатальном периоде; желтуха/зуд, задержка роста; диарея, панкреатит, глухота	Начало в неонатальном периоде, в раннем возрасте тяжелая желтуха/зуд, гепатомегалия, задержка роста, потенциальный рецидив после ТП	Начало в неонатальном периоде/младом/взрослом возрасте; может быть вызвано приемом лекарств; гепатомегалия, задержка роста, риск ГЦК	Начало холестаза в неонатальном периоде; прогрессирование печеночной не- достаточности в детстве; камни в желчном пузыре. Отсутствие рецидивов после ТП; риск ГЦК	Начало в неонатальном периоде, быстрое прогрессирование печеночной не- достаточности, вит К-независимая коагулопатия	Желтуха, холестаз, врожденная диарея	Начало в неонатальном периоде и позднее; холестаз, появление тяжелого зуда до 9 мес; потеря слуха
ЖК	↑↑	↑↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	N	-
ГГТ	↓ или N	↓ или N	↑	N или ↑	N	N	N
АЛТ/АСТ	↑	↑↑	↑	↑↑↑	↑↑	↑	↑↑
Альфа-фетопротеин	N	↑	N	↑	↑	↑	-
Холестерин		↓ или N	N				
Морфология	Легкий холестаз, легкий дольковый фиброз и воспаление с гигантоклеточной трансформацией	Канальцевый холестаз, дольковый/портальный фиброз и воспаление с гигантскими клетками	Потеря экспрессии MDR3, портальный фиброз, холестаз, пролиферация протоков.	Центробулярный холестаз; неправильная локализация клаудина	Холестаз, потеря экспрессии BSEP, цирроз, фиброз	Перипортальный фиброз	Гепатоцеллюлярный холестаз, канальцевый холестаз, фиброз

Тип ПСВХ	ПСВХ8 (OMIM 619662)	ПСВХ9 (OMIM 619849)	ПСВХ10 (OMIM 619868)	ПСВХ11 (OMIM 619874)	ПСВХ12 (OMIM 620010)	ПСВХ13 (OMIM 620962)
Локус/ген	9q32/KIF12	15q15.1/ZFYVE19	18q21.1/MYO5B	15q24.1/SEMA7A	15q26.1/VPS33B	16q22.1/PSKNI
Клиника	Начало в неонатальном периоде (желтуха, гепатоспленомегалия, холестаз), быстро прогрессирует до фиброза + портальная гипертензия	Гиперхолинемия, сильный зуд, может быть врожденный фиброз печени, ахоличный стул, гепатоспленомегалия	Начало в неонатальном периоде и позднее; желтуха/зуд; гепатомегалия, диарея, задержка речевого развития, желчекаменная болезнь	Желтуха и повышенные уровни АЛТ, АСТ и ЖК в сыворотке крови, но нормальные уровни ЩФ, ГГТ и билирубина.	Желтуха и зуд, неполные признаки артрогрипоза, нарушения функции почек и синдром холестаза, гепатоспленомегалия и умеренно удлиненное активированное частичное тромбопластиновое время	Начало в младенчестве или в первые годы жизни, у некоторых может появиться позже, гепатоспленомегалия; развивается прогрессирующая хроническая почечная недостаточность, часто связанная с односторонней агенезией почек и гломерулосклерозом; анемия, панцитопения
ЖК	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑		
ГГТ	↑↑	↑↑	N	N	↓ или N	
АЛТ/АСТ	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑
Альфа-фетопротеин	↑↑		N			
Холестерин	↑↑	↑				
Морфология	Фиброз с ранним образованием узелков, смещенный портальный воспалительный инфильтрат, многоядерные гигантские гепатоциты, обширный гепатоцеллюлярный и канальцевый холестаз, поражение желчных протоков	Фиброз/цирроз печени и пролиферация желчных протоков	Холестаз, воспаление с участием гигантских клеток, тканевая экспрессия BSEP и MDR3, каналикулярное окрашивание MYO5B и RAB11A	Холестаз, гидропическая дегенерация гепатоцитов	Холестаз с образованием гигантских клеток	Морфологические и функциональные дефекты ресничек, цирроз печени, цирроз желче-выводящих путей, сосудистые аномалии печени и расширение желчных протоков. Биопсия почек: хроническая гломерулопатия, очаговый и сегментарный гломерулосклероз, потеря канальцев, интерстициальный фиброз.

повышение уровня общего (общий билирубин (ОБ), 104,9 мкмоль/л (норма до 17 мкмоль/л)) и прямого билирубина (ПБ, 48,5 мкмоль/л (норма менее 5 мкмоль/л)), аспартатаминотрансферазы (АсАТ, 42,6 Ед/л (норма 40 Ед/л)), ЖК (286 мкмоль/л (норма менее 10 мкмоль/л)), ЩФ (541 мкмоль/л (142–335 мкмоль/л)) при нормальных показателях аланинаминотрансферазы (АлАТ, 15,8 Ед/л (норма < 35 Ед/л)), ГГТ (21 Е/л (норма 5–35 Е/л)), альфа-1-анти трипсина (1,4 г/л (норма 0,9–2 г/л)). При проведении дифференциальной диагностики исключались болезнь Вильсона-Коновалова, вирусные гепатиты А, В, С. При ультразвуковом исследовании визуализировалась взвесь в желчном пузыре. На основании проведенного обследования был выставлен диагноз: Синдром холестаза. Токсический (лекарственно-обусловленный) гепатит с минимальной степенью активности. Рекомендована диетотерапия, урсодезоксихолевая кислота по 250 мг в течение 3 мес.

В возрасте 3 лет 9 мес. при динамическом наблюдении и обследовании определялось снижение уровня ОБ (31,9 мкмоль/л), ПБ (10,9 мкмоль/л). Были исключены аутоиммунные заболевания печени (антитела к микросомам печени-почек 1 типа (LKM-1), митохондриальные (АМА/М2), цитозольному антигену (LC-1) и растворимому антигену печени (SLA/LP) не обнаружены. На фоне проведенного лечения в 3 года 11 мес. снизились показатели ОБ и ПБ до референсных значений.

В дальнейшем ребенок наблюдался гастроэнтерологом с диагнозом: Другие заболевания желчного пузыря. Проводился контроль жалоб, общего состояния и физических данных, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования.

В возрасте 7 лет 3 мес девочка перенесла острое респираторное заболевание, по поводу которого по назначению врача принимала Амоксициллин+Клавулановую кислоту. В связи с отсутствием эффекта данный антибиотик был отменен и назначен Цефиксим®, после чего вновь появились жалобы на желтуху. При обследовании наблюдалась иктеричность кожных покровов и склер, выраженный кожный зуд, учащенный стул (4–5 раз в сутки) светло – желтого цвета; повышение уровня ОБ (94,3 мкмоль/л) и ПБ (46,3 мкмоль/л), АсАТ (45,1 Ед/л), ЩФ (535 Ед/л), триглицеридов (2,7 ммоль/л (норма < 1,7 ммоль/л)); в пределах референсных значений: АлАТ (35 Ед/л), лактат (0,73 ммоль/л (норма 0,5–2,2 ммоль/л)), альфа-фетопrotein (< 0,5 МЕ/мл (норма < 7,29 МЕ/мл)) и ГГТ (22 ЕД/л). В показателях коагулограммы изменений не было: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) – 46,2 сек (норма 35–50 сек), международное нормализованное отношение (МНО) – 0,89 (норма 0,85–1,15), протромбиновое время (ПВ) – 11,7 сек (норма 11,7–14,5 сек), протромбиновый индекс (ПТИ) – 132,2% (норма 70–130%), фибриноген 2,7 г/л (норма 1,8–3,5 г/л).

Показатели анализов крови на гормоны щитовидной железы и паратгормон – без патологии. По данным ультразвукового исследования гепатобилиарной системы, сосудов печени и магнитно-резонансной холангиографии признаки

обтурационных изменений желчных протоков не выявлены.

По результатам генетического исследования также исключались болезнь Ниманна-Пика А, В, дефицит лизосомной кислой липазы. При проведении массового параллельного панельного секвенирования определен описанный ранее как патогенный вариант нуклеотидной последовательности в экзоне 14 гена *ABCB11* (chr2:169828412A>G) в гетерозиготном состоянии, приводящий к миссенс-замене (NM_003742.4: c1583T>C, p. (Ile528Thr)). Помимо этого выявлен, не описанный ранее как патогенный вариант нуклеотидной последовательности в экзоне 25 гена *ABCB11* (chr2:169787252C>A) в гетерозиготном состоянии, приводящий к миссенс-замене (NM_003742.4: c. 3334G>T, p. (Val1112Phe)).

На следующем этапе генетического исследования методом секвенирования по Сэнгеру у трио установлены изменения в гене *ABCB11* (оба патогенных варианта в компаунд/гетерозиготном состоянии у ребенка, у родителей патогенные варианты были обнаружены в гетерозиготном состоянии), которые приводят к развитию семейного внутрипеченочного холестаза, тип 2 (ОМИМ# 601847).

При обследовании ребенка в возрасте 7 лет 8 мес. уровень ОБ, ПБ, трансаминаз, ГГТ оказались в пределах референсных значений, а уровень ЩФ повышен до 463 Ед/л. Ультразвуковое исследование гепатобилиарной системы выявило гипотонию желчного пузыря; эластография печени – отсутствие фиброза (стадия F0, медиана модуля Юнга 4,78 кПа). Было рекомендовано продолжить диетотерапию, прием урсодезоксихолевой кислоты 250 мг 1 раз в день постоянно и витамин Д в дозе 2000 МЕ.

Анамнез жизни. Ребенок родился от II беременности (I – «замершая беременность»), протекавшей на фоне гиперкоагуляционного синдрома (прием клексана с 16 недель), первых срочных родов с массой тела – 3200 г, длиной тела – 52 см на 8–9 баллов по шкале Апгар. Вакцинация БЦЖ-М и против гепатита В проводилась своевременно. Девочка выписана из родильного дома на 5-й день жизни. Росла и развивалась – по возрасту. Привита в соответствии с национальным календарем профилактических прививок.

Перенесенные заболевания: ангина (3 года 5 мес), ветряная оспа (3 года 6 мес), гнойный отит (3 года 6 мес), острое респираторное вирусное заболевание (7 лет 3 мес).

Социальный анамнез – неотягощен. Наследственный анамнез: Мать – желчекаменная болезнь 1 ст., дядя по линии матери – болезнь Жильбера, бабушка по линии матери – рак желудка, дедушка по линии матери – рак почек. Отец – гипертоническая болезнь, тетя по линии отца – декстракардия, сердечно-легочная недостаточность, смерть в 27 лет.

Физикальная диагностика. Состояние средней степени тяжести за счет основного заболевания. Сознание ясное. Положение активное. Рост – 128 см, вес – 23,7 кг, индекс массы тела – 14,34 (средний SD: от – 1 до +1). Физическое развитие среднее. Выявлены стигмы дизэмбриогенеза: девиация мизинцев стоп, сандалевидная щель. Кожный покров

и видимые слизистые оболочки чистые, физиологической окраски. Лимфатические узлы не увеличены. Щитовидная железа не пальпируется. При аускультации дыхание везикулярное, частота дыхания – 18 в мин. Сердечные тоны громкие, ритмичные, ясные, частота сердечных сокращений – 80 уд/мин. Живот мягкий, печень и селезенка не пальпируются. Симптом поколачивания – отрицательный. Мочеиспускание не нарушено, цвет мочи желтый. Стул оформленный, коричневый, 1 раз в день.

Лабораторные исследования: общий анализ крови, общий анализ мочи, копрологическое исследование кала – без патологии.

Биохимический анализ крови: уровень ОБ, ПБ, трансаминаз, ГГТ – в пределах референсных значений, однако показатель ЩФ повышен (471 Ед/л).

УЗИ гепатолиенальной системы: печень гомогенной мелкозернистой структуры, эхогенность паренхимы в норме, с единичными периваскулярными уплотнениями по ходу портальной вены, печеночных вен. Правая доля (102 мм) не увеличена, левая (60 мм) – не увеличена. Диаметр портальной вены 6,4 мм, поток монофазный, линейная скорость кровотока 12,3 м/с. Диаметр левой печеночной вены (4 мм), медиальной печеночной вены (5,5 мм) в пределах возрастной нормы. Поток трехфазный,

линейная скорость кровотока (16,3–21,2 м/с) в пределах нормы. Желчный пузырь 83/29 мм, грушевидной формы, стенки не утолщены, содержимое анэхогенное. Холедох – 2,5 мм. Поджелудочная железа не увеличена, контуры ровные, четкие, эхоструктура однородная, эхогенность паренхимы изоэхогенная. Селезенка (88/37/35 мм) не увеличена, контуры ровные, четкие, эхоструктура однородная, эхогенность паренхимы изоэхогенная. Диаметр селезеночной вены в области ворот (3,8 мм) в пределах нормы.

На основании жалоб, данных анамнеза, результатов исследования выставлен диагноз: Семейный внутрипеченочный холестаз, тип 2 (ОМIM# 601847), тип наследования аутосомно-рецессивный

Прогноз. Учитывая позднее проявление заболевания, легкое течение с длительным бессимптомным периодом и данные генетического исследования, определение клинического фенотипа и прогноза неоднозначно. Необходимо при выборе тактики ведения учитывать данные анамнеза (дебютирование и рецидив заболевания на фоне инфекции и приема антимикробных препаратов), и проводить специфическую профилактику инфекций, исключить назначение лекарственных средств, приводящих к холестатическому повреждению печени.

Обсуждение

В электронной базе ОМIM [31, 32] внутрипеченочный холестаз 2 типа представлен двумя фенотипами, генно-фенотипические отношения которых изложены в табл. 2.

Течение ДРВХ2 проходит неагрессивно, так как функция белка, кодируемого геном *ABCB11*, нарушена только частично. Это обусловлено тем, что основные миссенс – мутации расположены в менее консервативных областях гена, как это описано при ПСВХ2 [12]. При ДРВХ2 желтуха, зуд с лабораторными признаками холестаза наблюдаются в течение от нескольких недель до нескольких месяцев, с последующими бессимптомными интервалами, которые могут длиться месяцы или годы. К факторам, приводящим к рецидиву, относятся лекарственные препараты и инфекции [33]. Повторные эпизоды могут способствовать значительному снижению качества жизни, увеличивают риск гепатобилиарной карциномы [34].

Симптомы ПСВХ2 типа могут дебютировать у детей в различные возрастные периоды. В исследованиях B. Mínguez Rodríguez и соавт. (2021) установили, что гетерозиготные изменения в гене *ABCB11* вызывают легкие формы ПСВХ2 типа [35]. При этом медиана возраста начала заболевания составляла 5,5 лет, а медиана времени наблюдения, в период которого отсутствовало прогрессирование заболевания на фоне лечения урсодезоксихолевой кислотой, составила 6 лет. A. Al-Hussaini и соавт. (2021) описали транзиторное течение ПСВХ2 типа при гетерозиготных вариантах гена *ABCB11* [36].

В представленном клиническом случае пусковым фактором развития синдрома холестаза следует рассматривать прием Амоксициллин+Клавулановой кислоты в возрасте 3 лет 5 мес. и повторно в 3 г. 6 мес.

После приема данного антибиотика в 7 лет 4 мес. развился рецидив заболевания, проявившийся иктеричностью кожных покровов и склер, выраженным зудом, учащенным стулом светло – желтого цвета с лабораторными признаками холестаза (при нормальных значениях ГГТ). Известно, что при позднем развитии ПСВХ2 фенотип может дебютировать в результате действия лекарств, инфекции или других причин [4]. Кроме того, выявлена патофизиологическая роль изменений гена *ABCB11* в развитии лекарственно-индуцированного повреждения печени [23, 24]. Некоторые препараты, такие как противомикробные (Амоксициллин+Клавулановая кислота в том числе) или ацетаминофен, могут оказывать влияние на BSEP и нарушать экскрецию желчных кислот из гепатоцитов, что приводит к развитию холестаза [37, 38]. На фоне лечения урсодезоксихолевой кислотой у пациентки наблюдалась положительная динамика в отношении цвета кожи, склер, стула, кожного зуда и снижение уровня билирубина, трансаминаз. Однако важно отметить сохранение повышенных показателей ЩФ в сыворотке крови на протяжении 9 мес при бессимптомном течении заболевания.

Важно заострить внимание, что при оценке холестатических фенотипов необходимо учитывать генетический статус пациента (гомозиготный, гетерозиготный или компаунд-гетерозиготный) [2]. Из-за различных изменений одного и того же гена у пациентов могут проявляться разные фенотипы [4]. Кроме того, описаны случаи с промежуточным фенотипом, представляющим собой клинический континуум между ДРВХ и ПСВХ, с прогрессированием от ДРВХ к ПСВХ [12].

В описанном клиническом случае методом секвенирования по Сэнгеру трио (ребенок, мать,

Таблица 2.
Генно-фенотипиче-
ские отношенияTable 2.
Gene-phenotypic
relationships

OMIM	# 605479	# 601847
Фенотип	Холестаз, доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный, 2	Холестаз, прогрессирующий семейный внутрипеченочный, 2
Ген	<i>ABCB11-603201</i>	<i>ABCB11-603201</i>
Наследование	Аутосомно-рецессивный	Аутосомно-рецессивный
Физическое развитие	Соответствует возрасту	• Задержка роста • Низкий рост • Отсутствие прибавки в весе
Живот	Печень	Внутрипеченочный холестаз
	Внутрипеченочный холестаз, эпизодический, рецидивирующий, может быть постоянным у некоторых пациентов в более позднем возрасте	
	Желтуха, эпизодическая	Желтуха
	Гепатомегалия	Гепатомегалия
	Умеренный фиброз, выявленный при биопсии	• Интраканаликулярный холестаз показан на биопсии • Трансформация гигантских клеток показана на биопсии • Мостовидный фиброз, выявленный при биопсии
	Прогрессирование до терминальной стадии заболевания печени не происходит	• Цирроз • Терминальная стадия заболевания печени до взрослого возраста • Повышенный риск развития гепатоцеллюлярной карциномы
	Желчнокаменная болезнь	Не характерно
	Селезенка не увеличена	Спленомегалия
	Желудочно-кишечный	Желудочно-кишечный
	Диарея – не характерна	• Диарея • Мальабсорбция жиров и жирорастворимых витаминов
Кожа	• Желтуха, эпизодическая • Зуд, эпизодический	• Желтуха • Зуд
Неоплазия	Не характерна	Повышенный риск развития гепатоцеллюлярной карциномы
Лабораторные отклонения	• Нормальный или умеренно повышенный уровень гамма-ГТТ в сыворотке крови (231950) • Конъюгированная гипербилирубинемия • Повышенный уровень щелочной фосфатазы в сыворотке крови • Повышенное содержание желчных кислот в сыворотке крови	• Нормальный или умеренно повышенный уровень гамма-ГТТ в сыворотке крови (231950) • Конъюгированная гипербилирубинемия • Повышенный уровень щелочной фосфатазы в сыворотке крови • Повышенное содержание желчных кислот в сыворотке крови
Разное	• Начало в первые два десятилетия • Безрецидивные интервалы могут длиться от нескольких недель до нескольких лет, в течение которых отсутствуют клинические или биохимические признаки холестаза • Провоцирующими факторами являются вирусное заболевание • Аллельное расстройство к прогрессирующему семейному внутрипеченочному холестазу-2 (PFIC2, 601847)	• Генетическая гетерогенность (211600) • Начало в раннем младенчестве • Вызвано дефектом транспорта желчных кислот
Молекулярная основа	Вызван мутацией в АТФ-связывающей каскаде, подсемейство В, член 11 гена (<i>ABCB11</i> , 603201.0002)	Вызвано мутацией в АТФ-связывающей каскаде, подсемейство В, член 11 гена (<i>ABCB11</i> , 603201.0001)

отец) у девочки выявлены изменения в гене *ABCB11* в компаунд/гетерозиготном состоянии, у родителей патогенные варианты встречались в гетерозиготном состоянии. Полученные данные свидетельствовали о развитии у ребенка семейного внутрипеченочного холестаза, тип 2 (OMIM# 601847), тип наследования – аутосомно-рецессивный.

Учитывая то, что данные генетического теста должны соответствовать клиническому фенотипу ребенка, диагноз формулируется при наличии характерных клинических симптомов [4]. Однако, в данном случае, определение клинического фенотипа семейного внутрипеченочного холестаза при гетерозиготных дефектах в гене *ABCB11*, вызывающих позднее проявление болезни и легкое течение, затруднено.

Заключение

Представленный клинический случай демонстрирует возможность нозологической диагностики и эффективность проводимой терапии редкой наследственной патологии. Проведенное генетическое исследование позволило диагностировать семейный внутрипеченочный холестаз. Клинический фенотип у данного пациента

в полной мере не соответствует ДРВХ2 (ОМИМ # 605479) и ПСВХ2 (ОМИМ# 601847), вероятно имеет место промежуточный фенотип. Необходимо динамическое наблюдение и контроль клинических, лабораторных и визуализирующих характеристик с целью своевременного выявления прогрессирования заболевания.

Информированное согласие

Законным представителем пациента дано подписанное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая и использование медицинских данных пациента (результатов обследования, лечения и наблюдения) в научных целях (дата подписания 04.10.2024).

Informed consent

The patient's legal representative signed informed voluntary consent on the publication of clinical case description and use of the patient's medical data (examination, treatment and observation results) for scientific purposes (signed on 04.10.2024).

Литература | References

1. Alsohaibani F.I., Peedikayil M.C., Alfadley A.F. et al. Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis: A Descriptive Study in a Tertiary Care Center. *Int J Hepatol*. 2023 Jul 20;2023:1960152. doi: 10.1155/2023/1960152.
2. Vitale G., Sciveres M., Mandato C., d'Adamo A.P., Di Giorgio A. Genotypes and different clinical variants between children and adults in progressive familial intrahepatic cholestasis: a state-of-the-art review. *Orphanet J Rare Dis*. 2025 Feb 21;20(1):80. doi: 10.1186/s13023-025-03599-2.
3. Reddy S., Fleishman N., Dempsey K., Ferren E., Kamionek M., Gopalareddy V.V. Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis-2 Mimicking Non-accidental Injury. *ACG Case Rep J*. 2024 Apr 6;11(4): e01312. doi: 10.14309/crj.00000000000001312.
4. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on genetic cholestatic liver diseases. *J Hepatol*. 2024 Aug;81(2):303–325. doi: 10.1016/j.jhep.2024.04.006.
5. Amirneni S., Haep N., Gad M.A. et al. Florentino RM. Molecular overview of progressive familial intrahepatic cholestasis. *World J Gastroenterol* 2020; 26(47): 7470–7484. doi: 10.3748/wjg.v26.i47.7470.
6. A Siddiqi I., Tadi P. Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis. 2023 Jul 3. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
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 Nov;64(11):104317. doi: 10.1016/j.ejmg.2021.104317.
8. Riaz H., Zheng B., Zheng Y. et al. The spectrum of novel *ABCB11* gene variations in children with progressive familial intrahepatic cholestasis type 2 in Pakistani cohorts. *Sci Rep* 2024 Aug 14; 14(1): 18876. doi: 10.1038/s41598-024-59945-0.
9. Pan Q., Luo G., Qu J. et al. A homozygous R148W mutation in Semaphorin 7A causes progressive familial intrahepatic cholestasis. *EMBO Mol Med*. 2021 Nov 8;13(11): e14563. doi: 10.15252/emmm.202114563.
10. Large-scale genomic investigation of pediatric cholestasis reveals a novel hepatorenal ciliopathy caused by *PSKH1* mutations. Maddirevula, Sateesh et al. *Genet Med*. 2024. Nov;26(11):101231. doi: 10.1016/j.gim.2024.101231.
11. Vitale G., Gitto S., Vukotic R., Raimondi F., Andreone P. Familial intrahepatic cholestasis: New and wide perspectives. *Digestive and Liver Disease*. 2019;51:922–933. doi: 10.1016/j.dld.2019.04.013.
12. Volyne G.V., Nikitin A.V. Cholestatic Diseases in Children: A Monograph. Moscow.: ООО «ОППО-НЕНТ», 2020. 240 P. (In Russ.)
Волянец Г.В., Никитин А.В. Холестатические болезни у детей: монография. – М.: ООО «ОППО-НЕНТ», 2020. – 240 с.
13. Jones-Hughes T., Campbell J., Crathorne L. Epidemiology and burden of progressive familial intrahepatic cholestasis: a systematic review. *Orphanet J Rare Dis*. 2021 Jun 3;16(1):255. doi: 10.1186/s13023-021-01884-4.
14. Revnova M.O., Gajduk I.M., Mishkina T.V. et al. Cholestasis syndrome in young children. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2021; 16(5): 116–124. (In Russ.) doi: 10.20953/1817-7646-2021-5-116-124.
Ревнова М.О., Гайдук И.М., Мишкина Т.В. и соавт. Синдром холестаза у детей раннего возраста. Вопросы практической педиатрии. 2021; 16(5): 116–124. doi: 10.20953/1817-7646-2021-5-116-124.
15. Dokshukina A.A. [Optimization of diagnostics of monogenic diseases manifesting as cholestasis in the neonatal period]. Diss. ... med science: 1.5.7. – Moscow, 2024. 29 P. (In Russ.)
Докшукина А.А. Оптимизация диагностики моногенных заболеваний, проявляющихся холестазом в период новорожденности: автореферат дис. ... кандидата медицинских наук: 1.5.7. – Москва, 2024. – 29 с.
16. 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 Jan 27;14(1):98–118. doi: 10.4254/wjh.v14.i1.98.
17. Nuzhnaya E., Cherevatova T., Lotnik E. et al. Case Report: Mild BRIC-like cholestasis despite a gross *USP53* deletion-novel findings and literature review. *Front Genet*. 2025 Nov 21;16:1670664. doi: 10.3389/fgene.2025.1670664.
18. Vinayagamoorthy V., Srivastava A., Sarma M.S. Newer variants of progressive familial intrahepatic cholestasis. *World J Hepatol* 2021; 13(12): 2024–2038. doi: 10.4254/wjh.v13.i12.2024.

19. Volyne G.V., Nikitin A.V. Cholestatic Diseases in Children: A Monograph. Moscow.: ООО «ОППО-НЕНТ», 2020. 240 P. (In Russ.)
Вольнец Г.В., Никитин А.В. Холестатические болезни у детей: монография. – М.: ООО «ОППО-НЕНТ», 2020. – 240 с.
20. Pfister E.D., Jaeger V.K., Karch A. et al. Native liver survival in bile salt export pump deficiency: results of a retrospective cohort study. *Hepatol Commun.* 2023 Mar 30;7(4): e0092. doi: 10.1097/HC9.0000000000000092.
21. Stindt J., Dröge C., Lainka E. et al. Cell-based BSEP trans-inhibition: A novel, non-invasive test for diagnosis of antibody-induced BSEP deficiency. *JHEP Rep.* 2023 Feb 1;5(7):100690. doi: 10.1016/j.jhepr.2023.100690.
22. Vitale G., Mattiaccio A., Conti A. et al. Genetics in Familial Intrahepatic Cholestasis: Clinical Patterns and Development of Liver and Biliary Cancers: A Review of the Literature. *Cancers (Basel).* 2022 Jul 14;14(14):3421. doi: 10.3390/cancers14143421.
23. Vitale G., Mattiaccio A., Conti A. et al. Molecular and Clinical Links between Drug-Induced Cholestasis and Familial Intrahepatic Cholestasis. *Int J Mol Sci.* 2023 Mar 18;24(6):5823. doi: 10.3390/ijms24065823.
24. Nayagam J.S., Williamson C., Joshi D., Thompson R.J. Review article: liver disease in adults with variants in the cholestasis-related genes ABCB11, ABCB4 and ATP8B1. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020 Dec;52(11–12):1628–1639. doi: 10.1111/apt.16118.
25. Volyne G.V., Khavkin A.I. [Ursodeoxycholic acid and liver disease]. *Lechashchij Vrach.* 2020;(6):62–68. (In Russ.) doi: 10.26295/OS.2020.75.99.012.
Вольнец Г.В., Хавкин А.И. Урсодезоксихолевая кислота и болезни печени. *Лечащий Врач.* 2020;(6):62–68. doi: 10.26295/OS.2020.75.99.012.
26. Kriegermeier A., Green R.. Pediatric Cholestatic Liver Disease: Review of Bile Acid Metabolism and Discussion of Current and Emerging Therapies. *Front Med (Lausanne).* 2020 May 5;7:149. doi: 10.3389/fmed.2020.00149.
27. Hüpper M.N., Pichler J., Huber W.D. et al. Surgical versus Medical Management of Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis-Case Compilation and Review of the Literature. *Children (Basel).* 2023 May 26;10(6):949. doi: 10.3390/children10060949.
28. Nasr E.I.-Din H.M., Yassin N.A., El Koofy N.M. et al. Evaluation of Clinical Outcomes in Children with Intrahepatic Cholestasis Postpartial External Biliary Diversion: A Single-Center Experience. *J Indian Assoc Pediatr Surg.* 2023 Jul-Aug;28(4):293–299. doi: 10.4103/jiaps.jiaps_49_23.
29. van Wessel D.B.E., Thompson R.J., Gonzales E. et al. Genotype correlates with the natural history of severe bile salt export pump deficiency. *J Hepatol.* 2020 Jul;73(1):84–93. doi: 10.1016/j.jhep.2020.02.007.
30. Namgoong J.M., Hwang S., Kwon H., Ha S., Kim K.M., Oh S.H., Hong S.M. Liver transplantation in pediatric patients with progressive familial intrahepatic cholestasis: Single center experience of seven cases. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2022 Feb 28; 26(1):69–75. doi: 10.14701/ahbps.21–114.
31. ATP-BINDING CASSETTE, SUBFAMILY B, MEMBER 11; ABCB11. Base OMIM #603201. [Internet.] <https://omim.org/entry/603201?search=601847&highlight=601847>.
32. Base OMIM #605479, #601847. [Internet.] <https://omim.org/clinicalSynopsis/table?mimNumber=605479,601847>
33. Halawi A., Ibrahim N., Bitar R. Triggers of benign recurrent intrahepatic cholestasis and its pathophysiology: a review of literature. *Acta Gastroenterol Belg.* 2021;84:477–86. doi: 10.51821/84.3.013.
34. Arthur Lorio E., Valadez D., Alkhouri N., Loo N. Cholestasis in Benign Recurrent Intrahepatic Cholestasis 2. *ACG Case Rep J.* 2020 Jun 22;7(6): e00412. doi: 10.14309/crj.0000000000000412.
35. Mínguez Rodríguez B., Molera Busoms C., Martorell Sampol L. et al. Heterozygous mutations of ATP8B1, ABCB11 and ABCB4 cause mild forms of Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis in a pediatric cohort. *Gastroenterol Hepatol.* 2022 Oct;45(8):585–592. English, Spanish. doi: 10.1016/j.gastrohep.2021.12.005.
36. Al-Hussaini A., Lone K., Bashir M.S. et al. ATP8B1, ABCB11, and ABCB4 Genes Defects: Novel Mutations Associated with Cholestasis with Different Phenotypes and Outcomes. *J Pediatr.* 2021 Sep;236:113–123.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2021.04.040.
37. Björnsson E.S., Devabhavi H.C. Drug-induced cholestatic liver diseases. *Hepatology.* 2025 Oct 1;82(4):996–1015. doi: 10.1097/HEP.0000000000001052.
38. Hoofnagle J.H., Björnsson E.S. Drug-Induced Liver Injury – Types and Phenotypes. *N Engl J Med.* 2019 Jul 18;381(3):264–273. doi: 10.1056/NEJMra1816149.