

doi: 10.25005/2074-0581-2025-27-1-143-154

ПРОГРЕССИРУЮЩИЙ СЕМЕЙНЫЙ ВНУТРИПЕЧЁНОЧНЫЙ ХОЛЕСТАЗ У ДЕТЕЙ

Р.А. ГУДКОВ, А.В. ДМИТРИЕВ, Н.В. ФЕДИНА, В.И. ПЕТРОВА

Кафедра детских болезней с курсом госпитальной педиатрии, Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Рязань, Российская Федерация

Цель: анализ литературы, посвящённой эпидемиологии, патогенезу различных типов прогрессирующего семейного внутрипечёночного холестаза (ПСВХ).

Материал и методы: проведён поиск литературы, загруженной на платформах PubMed по следующим ключевым словам: прогрессирующий семейный внутрипечёночный холестаз, болезнь и синдром Байлера, новорождённые. Были выбраны и проанализированы 76 научных работ, опубликованных за последние 10 лет.

Результаты: к настоящему времени ПСВХ объединяет 12 типов, характеризующихся нарушением синтеза белков, обеспечивающих транспорт жёлчных кислот. Несмотря на определённые различия, все типы характеризуются сходной клинической картиной. Диагностика большинства типов ПСВХ может начинаться с обнаружения у ребёнка с прямой гипербилирубинемией нормального уровня γ -глутаминпептидазы.

Заключение: генетические исследования последнего десятилетия значительно расширили наше представление о холестатических заболеваниях, показав широкий диапазон фенотипов – от тяжёлых форм с ранней манифестацией до относительно доброкачественных случаев с обратимой неонатальной манифестацией, рецидивирующим доброкачественным течением или развитием холестаза на фоне беременности или приёма некоторых препаратов.

Ключевые слова: прогрессирующий семейный внутрипечёночный холестаз, новорождённые, дети, холестатическая желтуха, прямая гипербилирубинемия.

Для цитирования: Гудков РА, Дмитриев АВ, Федина НВ, Петрова ВИ. Прогрессирующий семейный внутрипечёночный холестаз у детей. *Вестник Авиценны*. 2025;27(1):143-54. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2025-27-1-143-154>

PROGRESSIVE FAMILIAL INTRAHEPATIC CHOLESTASIS IN CHILDREN

R.A. GUDKOV, A.V. DMITRIEV, N.V. FEDINA, V.I. PETROVA

Department of Pediatric Diseases with a Course in Hospital Pediatrics, Ryazan State Medical University named after Acad. I.P. Pavlov, Ryazan, Russian Federation

Objective: To analyze the literature on the epidemiology and pathogenesis of different types of progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC).

Material and methods: A literature search was conducted on the PubMed platform using the following keywords: progressive familial intrahepatic cholestasis, Byler's disease and syndrome, and neonates. A total of 76 scientific papers published in the past 10 years were selected and analyzed.

Results: PFIC currently encompasses 12 types, all characterized by defective synthesis of proteins that facilitate bile acid transport. Although there are some differences among the types, they generally present with similar clinical symptoms. The diagnosis of most PFIC types can begin by identifying a normal level of γ -glutamyl peptidase in a child who is experiencing direct hyperbilirubinemia.

Conclusion: In the past decade, genetic studies have greatly enhanced our understanding of cholestatic diseases. These studies have uncovered a variety of phenotypes, ranging from severe forms that manifest early to more benign cases that show a temporary neonatal presentation. Additionally, some cases may feature recurrent mild symptoms or develop cholestasis due to pregnancy or certain medications.

Keywords: *Progressive familial intrahepatic cholestasis, newborns, children, cholestatic jaundice, direct hyperbilirubinemia.*

For citation: Gudkov RA, Dmitriev AV, Fedina NV, Petrova VI. Progressivuyushchiy semeynyy vnutriphechonochnyy kholestaz u detey [Progressive familial intrahepatic cholestasis in children]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2025;27(1):143-54. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2025-27-1-143-154>

Прогрессирующий семейный внутрипечёночный холестаз (ПСВХ) –progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC) – описан впервые в 1965 году Клейтоном (Clayton RJ) у амишей, являющихся многочисленными потомками Джейкоба Байлера [1]. К настоящему времени ПСВХ представляет собой генетически разнородную расширяющуюся группу холестатических аутосомно-рецессивных гепатопатий, характеризующихся нарушением мембранного транспорта жёлчных кислот [2].

Progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC) was first identified in 1965 by Clayton RJ among the Amish community, who are numerous descendants of Jacob Byler [1]. PFIC represents a genetically diverse and expanding group of cholestatic autosomal recessive hepatopathies characterized by impaired membrane transport of bile acids [2].

Currently, 12 types of PFIC have been documented, with an overall incidence of 1 case per 50,000-100,000 individuals.

К настоящему времени описано 12 типов ПСВХ с общей частотой 1 случай на 50000-100000. При всех типах заболевания в 10-20 раз повышается сывороточный уровень жёлчных кислот, что является причиной интенсивного зуда. Кардинальным диагностическим признаком большинства типов ПСВХ является отсутствие повышения γ -глутаминтранспептидазы (γ -ГТП) при высоком уровне щёлочной фосфатазы. Также к характерным признакам относятся гепатомегалия, стеаторея, геморрагический синдром, портальная гипертензия и печёночная недостаточность. Среди наиболее частых внепечёночных проявлений выделяется энтеропатия [2].

ПСВХ 1 типа или болезнь Байлера (OMIM 211600) вызывается мутациями в гене ATP8B1(18q21), кодирующем мембранный белок FIC1, являющийся АТФ-азой Р-типа, которая экспрессируется во многих тканях организма, в частности в холангиоцитах и апикальной мембране гепатоцитов. К настоящему времени описано не менее 119 патогенных мутаций в гене ATP8B1, наиболее распространёнными из них являются с.136С>Т (p.Arg46*), с.208G>А (p.Asp70Asn) и с.698+1G>Т.

В печени ATP8B1/FIC1 перемещает определённые фосфолипиды (фосфатидилсерин и фосфатидилэтаноламин) из внешнего монослоя мембраны во внутренний. Механизмы, приводящие к накоплению жёлчных кислот внутри гепатоцитов при нарушении липидной асимметрии бислоя мембраны, до конца не изучены. Низкая экспрессия FIC1 подавляет экспрессию фарнезоидных X-рецепторов, которые, в свою очередь, индуцируют экспрессию BSEP, откачивающие соли жёлчных кислот из гепатоцитов в просвет канальцев [3].

Для нормальной работы FIC1 необходима ко-экспрессия белка CDC50A, а мутации в CDC50A также могут приводить к фенотипу PFIC-1 [4]. Гетеродимер FIC1-CDC50A участвует в локализации на апикальной мембране энтероцитов натрий-зависимого переносчика жёлчных кислот ASBT (SLC10A2), осуществляющего их активную абсорбцию в кишечнике, что, вероятно, является причиной диареи при ПСВХ-1 [5].

Клинически ПСВХ-1 представляет собой холестатическое заболевание с низким уровнем γ -ГТП, гепато-спленомегалией, портальной гипертензией, интенсивным зудом, повышенным уровнем трансаминаз и жёлчных кислот в крови. Все симптомы могут развиваться уже в первые месяцы жизни [4]. Отличительным признаком ПСВХ-1 является наличие внепечёночных симптомов, таких как водянистая диарея, панкреатит, нейросенсорная тугоухость, фиброз лёгких и гипотиреоз [3, 4, 6, 7]. Энтеропатия, наряду с нарушением всасывания жирорастворимых витаминов является причиной нутритивного дефицита и задержки физического развития. Гистологически выявляются канальцевый холестаз, гигантоклеточная трансформация, портальный и дольковый фиброз, при отсутствии протоковой пролиферации.

ПСВХ 2 типа или синдром Байлера (OMIM 601847) первоначально описан в изолированных популяциях на Среднем Востоке, в Гренландии и Швеции. Вместе с тем, по данным медико-генетических исследований именно на 2 тип приходится около половины всех подтверждённых случаев ПСВХ. Патология связана с мутацией в гене ABCB11 (2q24), ответственном за синтез белка-транспортёра BSEP, локализованного только в печени, поэтому при ПСВХ отсутствуют какие-либо внепечёночные проявления. BSEP связывает аденозинтрифосфат, участвующий в активном транспорте жёлчных солей из гепатоцитов в канальцы. Отсутствие или нарушение работы транспортёра BSEP приводит к повышению внутриклеточной концентрации солей жёлчи [8]. Для ПСВХ-2 характерна неонатальная манифестация, невысокий уровень

All types of this disease exhibit a 10-20-fold increase in serum bile acid levels, leading to intense itching. The main diagnostic characteristic of most PFIC types is the absence of an increase in γ -glutamyl transpeptidase (γ -GTP) alongside elevated alkaline phosphatase levels. Other notable signs include hepatomegaly, steatorrhea, hemorrhagic syndrome, portal hypertension, and liver failure. Enteropathy is one of the most common extrahepatic manifestations [2].

Byler disease, also known as PFIC type 1 (PFIC-1: OMIM # 211600), is caused by mutations in the ATP8B1 gene located on chromosome 18q21. This gene encodes the membrane protein FIC1, a P-type ATPase expressed in various tissues, particularly in cholangiocytes and the apical membrane of hepatocytes. To date, at least 119 pathogenic mutations in the ATP8B1 gene have been identified, with the most common being c.136C>T (p.Arg46*), c.208G>A (p.Asp70Asn), and c.698+1G>T.

In the liver, FIC1 (ATP8B1) is responsible for translocating specific phospholipids, such as phosphatidylserine and phosphatidylethanolamine, from the outer to the inner monolayer of the membrane. The mechanisms that lead to the accumulation of bile acids in hepatocytes when the lipid asymmetry of the membrane bilayer is disrupted are not fully understood. Reduced expression of FIC1 limits the expression of farnesoid X receptors, which are crucial for inducing the expression of BSEP. BSEP, in turn, is responsible for pumping bile salts out of hepatocytes and into the lumen of the bile tubules [3].

For normal FIC1 function, co-expression of the CDC50A protein is necessary, and mutations in CDC50A can also result in the PFIC-1 phenotype [4]. The FIC1-CDC50A heterodimer plays a role in localizing the sodium-dependent bile acid transporter ASBT (SLC10A2) to the apical membrane of enterocytes, facilitating their active absorption in the intestine, which likely contributes to diarrhea in PFIC-1 [5].

Clinically, PFIC-1 is a cholestatic disease characterized by low γ -GTP levels, hepatosplenomegaly, portal hypertension, severe pruritus, and elevated blood transaminase and bile acid levels. All symptoms can arise in the first months of life [4]. The hallmark of PFIC-1 includes extrahepatic symptoms such as watery diarrhea, pancreatitis, sensorineural hearing loss, pulmonary fibrosis, and hypothyroidism [3, 4, 6, 7]. Enteropathy and impaired absorption of fat-soluble vitamins lead to nutritional deficiency and delayed physical development. Histologically, tubular cholestasis, giant cell transformation, and portal and lobular fibrosis are observed without ductal proliferation.

PFIC type 2, also known as Byler syndrome (PFIC-2: OMIM # 601847), was initially reported in isolated populations in the Middle East, Greenland, and Sweden. However, medical genetic studies indicate that type 2 accounts for approximately half of all confirmed PFIC cases. The condition is linked to a mutation in the ABCB11 gene (2q24), which synthesizes the BSEP transporter protein localized solely in the liver, meaning there are no extrahepatic manifestations in PFIC. BSEP binds adenosine triphosphate, playing a role in the active transport of bile salts from hepatocytes to the tubules. The absence or dysfunction of the BSEP transporter results in an increased intracellular concentration of bile salts [8]. PFIC type 2 is characterized by neonatal onset, low γ -GTP levels, elevated transaminase and alpha-fetoprotein levels, hepatomegaly, intense pruritus, failure to thrive, and rapid (faster than type 1) progression to fibrosis, along with a high-risk of developing hepatocellular carcinoma within the first year of life [9]. Over 200 ABCB11 mutations associated with PFIC type 2 have

γ-ГТП, высокий уровень трансаминаз и альфа-фетопротеина, гепатомегалия, интенсивный зуд, отставание в физическом развитии, быстрое (быстрее, чем при 1 типе) непрерывное прогрессирование до стадии фиброза, а также высокий риск развития гепатоцеллюлярной карциномы уже на первом году жизни [9]. Описано более 200 мутаций ABCB11, связанных с ПСВХ-2 [4]. У 58% европейских пациентов обнаруживаются мутации p.E297G и p.D482G, другими распространёнными мутациями являются G238V, G982R, R1153C, R1286Q и ΔGly.

Доброкачественный рецидивирующий внутрипечёночный холестаз (ДРВХ) (Benign Recurrent Intrahepatic Cholestasis, BRIC) известный как синдром Аагенеса-Саммерскилла или норвежский холестаз, а также инфантильная холестатическая болезнь с последующим лимфостазом, в настоящее время рассматривается как мягкая форма ПСВХ-1 и ПСВХ-2. Вариант ДРВХ-1 связан с гетерозиготными мутациями в гене ATP8B1, такими как p.T888K c.1429+2T>G, c.1817T>C и p.I606T [9, 10].

Заболевание полиморфно по времени манифестации и характеризуется периодическими эпизодами желтухи и зуда при отсутствии прогрессирования заболевания печени. Обострения могут сопровождаться абдоминальной болью и астенией. Нередко в раннем неонатальном периоде отмечается выраженный холестатический компонент гипербилирубинемии, описаны случаи фатальных кровоизлияний. В последующем эпизоды желтухи и зуда возникают обычно в конце второго, начале третьего десятилетия жизни, длятся в среднем около 3 месяцев. У некоторых пациентов возможно умеренное повышение уровня трансаминаз и липидов, редко может отмечаться потребность в коррекции коагулопатии, также редко развивается мозжечково-спинальная нейропатия с потерей сухожильных рефлексов. В отдельных наблюдениях описаны лимфатические отёки. В межприступном периоде, как правило, симптомы отсутствуют. У женщин манифестация ДРВХ может быть связана с беременностью или приёмом оральных контрацептивов. Характер изменений биохимических тестов крови также соответствует ПСВХ-1. Имеются редкие сообщения о случаях ДРВХ-1 с трансформацией в более агрессивное поражение печени в последующем. Также как ПСВХ-1, у пациентов с доброкачественным вариантом заболевания могут наблюдаться внепечёночные симптомы в виде диареи, панкреатита, мальабсорбции и мочекаменной болезни.

Вероятно, существуют варианты, занимающие положение между классическим ПСВХ и ДРВХ, однако факторы, определяющие фенотипическую реализацию, не изучены. Гетерозиготные случаи, могут проявляться в определённых ситуациях, например, в виде гестационного холестаза, ассоциироваться с приёмом лекарственных средств, в частности оральных контрацептивов [11, 12].

ПСВХ 3 типа (OMIM 602347) связан с мутацией в гене ABCB4 (7q21), кодирующей синтез белка множественной лекарственной устойчивости (MDR3), обеспечивающего транспорт фосфатидилхолина из гепатоцита через канальцевую мембрану гепатоцитов в каналцы. Нарушение секреции фосфолипидов в жёлчь ограничивает синтез мицелл и провоцирует токсическое действие жёлчных кислот на протоковый эпителий. В результате происходит некроз и гигантоклеточная трансформация гепатоцитов, расширение канальцев, перипортальное воспаление и портальный фиброз [13]. Другим повреждающим фактором является кристаллизация холестерина, происходящая как в мелких протоках, так и в жёлчном пузыре [14].

Кардинальным отличием ПСВХ-3 от первых двух типов является высокий сывороточный уровень γ-ГТП и нормальная сы-

been identified [4]. The mutations p.E297G and p.D482G are found in 58% of European patients; other common mutations include G238V, G982R, R1153C, R1286Q, and ΔGly.

Benign recurrent intrahepatic cholestasis (BRIC or Summer-skill-Walsh-Tygstrup-syndrome) or Norwegian cholestasis, as well as infantile cholestatic disease accompanied by subsequent lymphedema, is currently considered a mild form of PFIC-1 and PFIC-2. The BRIC-1 variant is linked to heterozygous mutations in the ATP8B1 gene, such as p.T888K, c.1429+2T>G, c.1817T>C, and p.I606T [9, 10].

The disease is polymorphic in terms of its manifestation timing and is characterized by periodic episodes of jaundice and itching without the progression of liver disease. Exacerbations may be accompanied by abdominal pain and asthenia. Often, in the early neonatal period, a pronounced cholestatic component of hyperbilirubinemia is observed, and cases of fatal hemorrhages have been reported. Subsequently, episodes of jaundice and itching typically arise at the end of the second decade or the beginning of the third decade of life, lasting on average about three months. Some patients may experience a moderate increase in transaminase and lipid levels; rarely, coagulopathy correction may be needed, and cerebellar-spinal neuropathy with loss of tendon reflexes may develop infrequently. Lymphatic edema has been described in some observations. During the interictal period, there are generally no symptoms. In women, the manifestation of BRIC may be linked to pregnancy or the use of oral contraceptives. The pattern of changes in blood biochemistry aligns with PFIC-1. There are rare reports of PFIC-1 cases subsequently transforming into more aggressive liver disease. Similar to PFIC-1, patients with the benign variant of the disease may experience extrahepatic symptoms such as diarrhea, pancreatitis, malabsorption, and urolithiasis.

There may be variants between classical PFIC and BRIC, but the factors determining the phenotypic expression have not been studied. Heterozygous cases may appear under certain circumstances, for instance, as gestational cholestasis, and could be associated with medication use, particularly oral contraceptives [11, 12].

PFIC type 3 (PFIC-3: OMIM # 602347) is associated with a mutation in the ABCB4 gene (7q21), which encodes the synthesis of the multidrug resistance protein (MDR3). This protein facilitates the transport of phosphatidylcholine from hepatocytes through the canalicular membrane into the canaliculi. Impaired secretion of phospholipids into bile limits micelle synthesis and provokes the toxic effects of bile acids on the ductal epithelium. Consequently, this leads to necrosis and giant cell transformation of hepatocytes, dilation of the canaliculi, periportal inflammation, and portal fibrosis [13]. Another damaging factor is cholesterol crystallization, which can occur in small ducts and the gallbladder [14].

The main distinction between PFIC-3 and the first two types is the elevated serum level of γ-GTP coupled with normal serum and biliary concentrations of bile acids. Transaminase levels are usually elevated. Despite its later onset (occurring in only a third of cases in infancy, more frequently during old age or adolescence) and the lesser severity of the leading clinical syndromes, the disease can progress rapidly to cirrhosis and liver failure.

Alongside cholestatic jaundice, the clinical presentation of PFIC-3 includes hepatosplenomegaly, portal hypertension with variceal bleeding, osteoporosis, and delayed physical development. Mental retardation may also be observed. Instances of the

вороточная и билиарная концентрация жёлчных кислот. Уровень трансаминаз, как правило, повышен. Несмотря на более позднюю манифестацию (только в трети случаев в грудном возрасте, чаще в старшем, даже подростковом) и меньшую выраженность основных клинических синдромов, прогрессирование заболевания с развитием цирроза и печёночной недостаточности происходит также быстро.

В клинической картине ПСВХ-3, помимо холестатической желтухи, присутствует гепатоспленомегалия, портальная гипертензия с варикозными кровотечениями, остеопороз, задержка физического развития, а также может наблюдаться умственная отсталость. Описаны случаи диагностики заболевания при развитии кровотечения из вен пищевода [15], а также случаи развития гепатоцеллюлярной карциномы и холангиокарциномы [4].

Описано большое количество патологических вариантов гена ABCB4, которые приводят к различному уровню нарушения функции MDR3, что определяет возможность существования маломанифестных форм, проявляющихся только в определённых условиях или определяющие склонность к развитию холестаза [16]. Мутация в гене ABCB4 связана не только с ПСВХ-3, она также описывалась у пациентов с жёлчно-каменной болезнью с низким содержанием фосфолипидов (GBD1/LPAC), при холестазе, связанном с парентеральным питанием, при транзитном холестазе новорождённых и холестазе беременных. В большинстве случаев ПСВХ 3 и GBD1/LPAC связаны с различными мутациями в гене ABCB4, первый чаще связан с гомозиготными, а второй – с гетерозиготными вариантами. Комбинированный фенотип является большой редкостью.

Трансплантация печени у пациентов с ПСВХ-3 сопряжена с рядом проблем, тем не менее, является единственным методом лечения. Часть пациентов (от одной трети до трёх четвертей) имеет улучшение при использовании урсодоэкохололевой кислоты [4].

Таким образом, тяжесть, прогноз и спектр клинических проявлений у носителей мутаций генов ATP8B1, ABCB11, ABCB4 очень широк и включает как сравнительно мягкие варианты течения заболевания с началом во взрослой жизни (доброкачественный периодический холестаз, лекарственно-индуцированный холестаз и холестаз беременных), так и тяжёлые формы холестаза, приводящие к развитию цирроза печени в раннем детском возрасте [17].

Причиной **ПСВХ-4** (OMIM 615878) является нарушение синтеза белка «плотных контактов» (ZO – Zonula occludens), обусловленное мутацией в гене TJP2 (9q21.11). ZO экспрессируется в большинстве эпителиальных клеток и является компонентом межклеточных соединений, стабилизируя соединения между актином цитоскелета и цитоплазматическими С-концевыми белками, такими как клаудины (CLDN1, CLDN2). В печени плотные соединения способствуют предотвращению утечки компонентов жёлчи в паренхиму [3, 4, 18].

У пациентов с ПСВХ-4 развивается тяжёлый холестатический синдром без повышения γ -ГТП с высоким риском формирования цирроза. В некоторых случаях выявлялась гиперкалемия, глухота, неврологические и респираторные нарушения, что связано с универсальной экспрессией TJP2 во всех эпителиальных клетках организма [19]. Описаны случаи как с тяжёлой манифестацией заболевания в детском возрасте, так и с более поздним формированием цирроза у подростков и взрослых. Отмечается значительная вариабельность клинических проявлений даже у гомозигот с одной и той же мутацией. Так, описана семья с 12 детьми, где оба родителя были гетерозиготами с мутацией TJP2 ([NM_004817.3]: c.[3334C>T]; [3334C>T]), а у гомозиготных детей тяжесть варьировала от формирования цирроза в возрасте от 16 до 36 лет до

disease being diagnosed due to bleeding from the esophageal veins have been documented [15], along with cases of hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma [4].

Numerous pathological variants of the ABCB4 gene have been identified, leading to various levels of MDR3 dysfunction. This suggests the existence of low-manifest forms that may present only under specific conditions or indicate a tendency to develop cholestasis [16]. The mutation in the ABCB4 gene is not only associated with PFIC-3; it has also been reported in patients with low-phospholipid cholelithiasis (GBD1/LPAC), cholestasis linked to parenteral nutrition, transient cholestasis of the newborn, and cholestasis during pregnancy. In most instances, PFIC-3 and GBD1/LPAC result from different mutations in the ABCB4 gene, with the former more commonly associated with homozygous variants and the latter with heterozygous ones. A combined phenotype is exceedingly rare.

Liver transplantation in patients with PFIC-3 presents various challenges; however, it remains the only treatment option. Some patients (one-third to three-quarters) show improvement with ursodeoxycholic acid therapy [4].

Therefore, the severity, prognosis, and range of clinical manifestations in individuals carrying mutations in the ATP8B1, ABCB11, and ABCB4 genes are broad. This includes relatively mild variations of the disease that onset in adulthood (such as benign periodic cholestasis, drug-induced cholestasis, and cholestasis of pregnancy) and severe forms of cholestasis that can lead to liver cirrhosis in early childhood [17].

PFIC type 4 (PFIC-4: OMIM # 615878) is caused by a disorder in the synthesis of the tight junction protein 2, also called zona occludens 2, resulting from a mutation in the TJP2 gene on chromosome 9q21. ZO is expressed in most epithelial cells and is a component of intercellular junctions, stabilizing connections between cytoskeletal actin and cytoplasmic C-terminal proteins such as claudins (CLDN1, CLDN2). In the liver, tight junctions prevent bile components from leaking into the parenchyma [3, 4, 18].

Patients with PFIC-4 experience severe cholestatic syndrome without an increase in γ -GTP and have a high risk of developing cirrhosis. In some cases, hyperkalemia, deafness, neurological issues, and respiratory disorders have been observed, likely due to the universal expression of TJP2 in all body epithelial cells [19]. There are documented cases of both severe disease manifestations in childhood and the later development of cirrhosis in adolescents and adults. Significant variability in clinical manifestations has been noted, even among homozygotes with the same mutation. For instance, a family with 12 children had both parents as heterozygotes for the TJP2 mutation ([NM_004817.3]: c.[3334C>T]; [3334C>T]). In homozygous children, disease severity varied, with some developing cirrhosis by ages 16 to 36 years while others experienced transient cholestasis during pregnancy [20]. Chinese researchers reported a 2-year-old patient with a complex heterozygous mutation c.2448+1G>C/c.2639delC (p.T880Sfs*12) in TJP2, who exhibited progressive cholestatic jaundice, hepatosplenomegaly, facial dysmorphism, and delayed physical development [21].

Mirza N et al (2020) reported a 15-year-old adolescent with chronic cholestatic jaundice, delayed physical growth, and a positive test for antibodies against smooth muscle cells. Subsequently, a heterozygous missense variation in exon 17 of the TJP2 gene (chr9:g.71854869T>C) was revealed [22]. Halabi H et al (2023) described a case of PFIC type 4 in a one-and-a-half-month-old child

транзиторного холестаза во время беременности [20]. Китайскими авторами описана пациентка 2 лет со сложной гетерозиготной мутацией с.2448+1G>C/c.2639delC (p.T880Sfs*12) в TJP2, у которой наблюдалась прогрессирующая холестатическая желтуха, гепатоспленомегалия, лицевой дисморфизм и задержка физического развития [21].

Индийские авторы описали подростка 15 лет с хроническим течением холестатической желтухи, задержкой физического развития и положительным тестом на антитела против гладкомышечных клеток, с выявленной гетерозиготной миссенс-вариацией в экзоне 17 гена TJP2 (chr9:g.71854869T>C) [22]. Авторы из Саудовской Аравии описали случай ПСВХ-4 у полторамесячного ребёнка с мутацией в экзоне 17 TJP2 (+) (C.2524C>T), которому потребовалась трансплантация печени [23]. К настоящему времени имеются многочисленные описания случаев ПСВХ 4 как в раннем детском возрасте, так и у взрослых, а также у беременных [24-26].

ПСВХ 5 типа (OMIM 617049) связан с мутациями в гене NR1H4 (12q23), кодирующем ядерный фарнезоидный X-рецептор (FXR), который активируется жёлчными кислотами. FXR участвует в экспрессии как BSEP, так и MDR3, белков, заинтересованных в ПСВХ-2 и ПСВХ-3. Жёлчные кислоты выполняют функцию сигнальных молекул, контролирующих экспрессию генов, участвующих в метаболизме жёлчных кислот, липидов, глюкозы и аминокислот. Активация FXR по механизму обратной связи подавляет синтез жёлчных кислот и их энтерогепатическую циркуляцию [27-30]. FXR повышает экспрессию фактора роста фибробластов (FGF19), что приводит к подавлению цитохрома P450 7A1 (CYP7A1) и снижает синтез жёлчных кислот [31].

ПСВХ 5 типа обычно характеризуется манифестацией холестатического заболевания в неонатальном периоде с нормальным уровнем γ -ГТП и быстрым прогрессированием до терминальной стадии заболевания, повышенным уровнем альфа-фетопротеина и неопределяемой экспрессией печёночного жёлчного насоса для экспорта жёлчных солей (ABCB11). Уникальным проявлением ПСВХ-5 является K-независимая коагулопатия, связанная с отсутствием FXR-зависимой индукции генов фибриногена и некоторых других факторов свёртывания [32-35]. Гистологически ПСВХ-5 проявляется внутридольковым холестазом с протоковой реакцией, фиброзом, прогрессирующим в микроузловой цирроз, и гигантоклеточной трансформацией [4].

Широкая вовлечённость FXR в регулирование многих видов обмена и потенциальная возможность его регулирования привлекают внимание исследователей новых механизмов лечения ожирения, диабета, неалкогольной жировой болезни печени и холестатических заболеваний [36, 37].

ПСВХ 6 типа (OMIM 619484) описан у пациентов с мутациями в генах SLC51A(3q29)/SLC51B(15q22), кодирующих комплекс белков переносчика органических растворённых веществ – OST α/β , играющего ключевую роль в транспорте жёлчных кислот, метаболитов стероидов и ряда лекарственных средств. Помимо базолатеральной мембраны в печени, данный комплекс представлен в кишечнике и почках [38, 39].

Мутации и полиморфизм SLC51A могут играть роль в гене ряда случаев ПСВХ, а также транзиторных медикаментозных и гестационных холестатических нарушений [40-42]. Представлен клинический случай 2,5-летнего пациента из Пакистана с мутацией в гене SLC51A (NM_152672, с.556C>T, p.Gln186*), у которого отмечалась хроническая диарея с мальабсорбцией, задержка физического развития, цирроз печени с коагулопатией [43]. Интернациональным коллективом авторов представлено описание 2 пациентов с Ближнего Востока (братья 11 и 3 лет), у которых с

with a mutation in exon 17 of TJP2, specifically C.2524C>T, who required a liver transplant [23]. To date, numerous reports have documented PFIC-4 cases in both early childhood and adulthood, including among pregnant women [24-26].

PFIC type 5 (PFIC-5 OMIM # 617049) is associated with mutations in the NR1H4 (12q23) gene, which encodes the nuclear farnesoid X receptor (FXR), activated by bile acids. FXR plays a crucial role in the expression of BSEP and MDR3, which are involved in PFIC-2 and PFIC-3. Bile acids act as signaling molecules that modulate the expression of genes involved in the metabolism of bile acids, lipids, glucose, and amino acids. The activation of FXR through a feedback mechanism inhibits the synthesis of bile acids and their enterohepatic circulation [27-30]. FXR promotes the expression of fibroblast growth factor (FGF19), which suppresses cytochrome P450 7A1 (CYP7A1) and reduces bile acid synthesis [31].

PFIC type 5 is typically marked by neonatal onset of cholestatic disease with normal γ -GTP levels, rapid progression to terminal disease, elevated alpha-fetoprotein levels, and undetectable expression of the hepatic bile salt export pump (ABCB11). A distinctive characteristic of PFIC-5 is the K-independent coagulopathy linked to the lack of FXR-dependent induction of fibrinogen genes and several other coagulation factors [32-35]. Histologically, PFIC type 5 shows intralobular cholestasis with ductal reaction, fibrosis leading to micronodular cirrhosis, and giant cell transformation [4].

The extensive involvement of FXR in regulating various metabolic pathways and its potential for modulation has drawn researchers' attention to new mechanisms for treating obesity, diabetes, non-alcoholic fatty liver disease, and cholestatic disorders [36, 37].

PFIC type 6 (PFIC-6: OMIM # 619484) has been described in patients with mutations in the SLC51A (3q29)/SLC51B (15q22) genes, which encode the organic solute carrier protein complex OST α/β . This complex is crucial in transporting bile acids, steroid metabolites, and various drugs. In addition to being present in the basolateral membrane of the liver, this complex is also found in the intestine and kidneys [38, 39].

Mutations and polymorphisms in SLC51A may contribute to several cases of PFIC, as well as transient drug-induced and gestational cholestatic disorders [40-42]. A clinical case involving a 2.5-year-old patient from Pakistan with a mutation in the SLC51A gene (NM_152672, с.556C>T, p.Gln186*) is presented. This patient exhibited chronic diarrhea with malabsorption, delayed physical development, and liver cirrhosis with coagulopathy [43]. Sultan M et al (2018) reported on two brothers from the Middle East, aged 11 and 3 years, who experienced chronic diarrhea from a young age. They also had severe deficiencies in fat-soluble vitamins and exhibited signs of cholestatic liver disease, including elevated γ -GTP activity. Whole exome sequencing revealed a homozygous single nucleotide deletion in codon 27 of SLC51B [44].

PFIC type 7 (PFIC-7: OMIM # 619658) is linked to a mutation in the USP53 gene, which encodes the synthesis of ubiquitin-specific peptidase 53. The disease manifests as cholestatic jaundice without an increase in γ -GTP, an elevation of transaminase levels, liver fibrosis, and, in some cases, hearing loss and impaired physical and neuropsychic development. It has been demonstrated that USP53 regulates the function of TJP2 (involved in PFIC type 4) in the liver; therefore, mutations in the USP53 gene may influence some phenotypic features observed in cases of TJP2 defects [45-47].

раннего возраста отмечалась хроническая диарея, тяжёлый дефицит жирорастворимых витаминов с признаками холестатического заболевания печени, включая повышенную активность γ -ГТП. Секвенирование всего экзома выявило гомозиготную однонуклеотидную делецию в кодоне 27 SLC51B [44].

ПСВХ 7 типа (OMIM 619658) связан с мутацией в гене USP53, кодирующей синтез убиквитин-специфической пептидазы 53. Заболевание проявляется холестатической желтухой без повышения γ -ГТП, повышением уровня трансаминаз, фиброзом печени, у части пациентов – тугоухостью, нарушением физического и нервно-психического развития. Показано, что USP53 регулирует функцию TJP2 (причастного к ПСВХ 4 типа) в печени, поэтому мутации в гене USP53 могут играть роль в некоторых фенотипических признаках, наблюдаемых в случаях дефекта TJP2 [45-47].

Саудовские авторы представили длительное наблюдение 3 родственных пациентов с тяжёлым холестатическим заболеванием, у которых была выявлена биаллельная мутация c.951del:p.(Phe317Leufs*6) в гене USP53. Пациенты характеризовались низким физическим и нервно-психическим развитием. У всех отмечался тяжёлый зуд, хорошо корректируемый приёмом рифампицина. У одной пациентки с раннего возраста отмечалась тяжёлая гипокальциемия. У 2 из них в возрасте 9 и 14 лет развилась тугоухость. При лабораторном исследовании отмечался нормальный уровень γ -ГТП и высокий – альфа-фетопротеина. Одной из пациенток в возрасте 6 лет потребовалось проведение трансплантации печени. При морфологическом исследовании печени определялась выраженная протоковая пролиферация, лимфоцитарная инфильтрация и гигантоклеточная трансформация гепатоцитов [48].

Китайские авторы описали 7 педиатрических пациентов с мутациями гена USP53, у которых на первом полугодии жизни отмечалось обратимое повышение уровня прямого билирубина при нормальном уровне γ -ГТП. В последующем была проведена биопсия печени, выявившая внутридольковой холестаза, гигантоклеточные изменения гепатоцитов и фиброз [49].

Турецкие авторы представили клинический случай 16-летнего подростка с доброкачественным рецидивирующим внутрипечёночным холестазом, связанным с гомозиготной мутацией в 14 экзоне гена USP53 (NM_001371399.1:c.1558C>T), у которого эпизоды холестаза наблюдались с 6-месячного возраста и не сопровождались повышением γ -ГТП. Биопсия печени показала баллонную дегенерацию гепатоцитов, типичную для ДРВХ, а также внутрипечёночный и канальцевый холестаз с билирубиностазом [50].

К настоящему времени описано не менее 15 случаев холестатических заболеваний с мутацией в гене USP53. Отечественные исследователи описали 2-летнего пациента с затяжной неонатальной желтухой конъюгационного типа, к 3 месяцам имевшего повышение уровня трансаминаз, гепатоспленомегалию, высокий уровень щёлочной фосфатазы, но не повышенный γ -ГТП. К году ребёнок имел умеренную задержку физического развития и тугоухость. У пациента отмечалось необычное множественное наличие мелких гемангиом в печени. На фоне терапии урсодезоксихолевой кислотой была отмечена частичная положительная динамика печёночных показателей. Проведённое секвенирование выявило биаллельную мутацию c.1017_1057del (p.(Cys339TrpfsTer7)) в домене USP53 [51].

ПСВХ 8 типа (OMIM 619662) связан с мутациями в гене KIF12, кодирующем кинезинзависимый белок. Дефект синтеза белка приводит к нарушению полярности гепатоцитов и внутриклеточного транспорта с формированием неонатального склерозирующего холангита, быстрым прогрессирующим циррозом и пор-

Maddirevula S et al (2019) presented long-term observations of three related patients with severe cholestatic disease, in which a biallelic mutation (c.951del; p.(Phe317Leufs*6)) was identified in the USP53 gene. These patients exhibited low levels of physical and neuropsychic development, and all experienced severe itching, adequately controlled by rifampicin. One patient had severe hypocalcemia from an early age, and two developed hearing loss at ages 9 and 14. Laboratory tests showed normal γ -GTP and elevated alpha-fetoprotein levels. One patient required liver transplantation at age 6. Morphological examination of the liver showed significant ductal proliferation, lymphocytic infiltration, and giant cell transformation of hepatocytes [48].

In a study by Zhang J et al (2020), seven pediatric patients with mutations in the USP53 gene were reported to have experienced a reversible increase in direct bilirubin levels, while their γ -GTP levels remained normal during the first half of their lives. A follow-up liver biopsy revealed intralobular cholestasis, giant cell changes in hepatocytes, and fibrosis [49].

Ateş BB et al (2023) reported a clinical case involving a 16-year-old adolescent diagnosed with benign recurrent intrahepatic cholestasis. This condition was linked to a homozygous mutation in exon 14 of the USP53 gene (NM_001371399.1:c.1558C>T). The patient had experienced episodes of cholestasis since six months of age but increased γ -GTP levels did not accompany these episodes. A liver biopsy revealed balloon degeneration of hepatocytes, characteristic of BRIC, and intrahepatic and tubular cholestasis featuring bilirubin stasis [50].

Currently, at least 15 cases of cholestatic diseases associated with mutations in the USP53 gene have been documented. Thus, in a study by Shatokhina O et al (2021), a 2-year-old patient presented with prolonged neonatal jaundice of the conjugation type. At three months of age, the child exhibited elevated transaminase levels, hepatosplenomegaly, and increased alkaline phosphatase levels; however, there was no rise in γ -GTP levels. By the time the child was one year old, they showed moderate delays in physical development and experienced hearing loss. Notably, the patient had an unusual presence of multiple small hemangiomas in the liver. Following treatment with ursodeoxycholic acid, some improvement in liver parameters was observed. Genetic sequencing identified a biallelic mutation (c.1017_1057del; p.(Cys339TrpfsTer7)) in the USP53 domain [51].

PFIC type 8 (PFIC-8: OMIM # 619662) is linked to mutations in the KIF12 gene, which encodes a kinesin-dependent protein. The defect in protein synthesis disrupts hepatocyte polarity and intracellular transport, resulting in neonatal sclerosing cholangitis and rapid progression of cirrhosis and portal hypertension. The γ -GTP level is elevated [52, 53]. Maddirevula S et al (2019) described two unrelated patients and two cousins with mutations (NM_138424.1: c.463C>T: p.[Arg155*]; NM_138424.1: c.656G>A: p.[Arg219Gln]; NM_138424.1: c.610G>A: p.[Val204Met]) in the KIF12 gene, experiencing sclerosing cholangitis and rapidly progressive biliary cirrhosis with portal hypertension. Two of these patients underwent liver transplantation at ages 10 months and 6 years. All three patients aged 5 to 20 were alive at publication [48].

Neonatal sclerosing cholangitis (NSC) is linked to a wide array of involved genes, often presents extrahepatic manifestations, and is associated with an increase in γ -GTP. Numerous observations pertain to cases of NSC connected to mutations in the DCDC2 gene [54-58]. Various studies have reported hearing loss, central nervous system disorders, and renal pathology in carriers

тальной гипертензии. Уровень γ -ГТП повышен [52, 53]. Авторы из Саудовской Аравии описали двух не связанных родством и двух двоюродных пациентов с мутациями (NM_138424.1: c.463C>T:p.[Arg155*]); (NM_138424.1: c.656G>A:p.[Arg219Gln]); (NM_138424.1: c.610G>A:p.[Val204Met]) в гене KIF12 со склерозирующим холангитом и быстро прогрессирующим билиарным циррозом с формированием портальной гипертензии. Двум пациентам была проведена трансплантация печени в возрасте 10 месяцев и 6 лет. К моменту публикации все трое пациентов были живы в возрасте 5-20 лет [48].

Неонатальный склерозирующий холангит (НСХ) связывается с широким спектром вовлекаемых генов, имеет нередко внепечёночные проявления и сопровождается повышением γ -ГТП. Большое количество наблюдений относится к случаям НСХ, ассоциированных с мутациями в гене DCDC2 [54-58]. В ряде исследований сообщалось о наличии у носителей мутаций в гене DCDC2 тугоухости, нарушений в центральной нервной системе, а также патологии почек, что позволяло рассматривать эти случаи как цилиопатии [59-63].

ПСВХ 9 типа (OMIM 619849) связан с мутациями в гене ZFYVE 19 (zinc finger FYVE-type containing 19), кодирующем белок ANCHR – регулятор контрольной точки митотического цитокинеза (Abscission/NoCut checkpoint regulator). Заболевание проявляется гепато-спленомегалией, портальной гипертензией, тяжёлой холестатической желтухой с ранней манифестацией, с гиперхолестеринемией и высоким уровнем γ -ГТП. Каких-либо внепечёночных проявлений мутации гена ZFYVE 19 не описано. Морфологическое исследование выявляет врождённый фиброз, мальформацию протоковых пластинок, пролиферацию протоков. Считается, что имеющиеся изменения являются результатом цилиарных дефектов холангиоцитов, что позволяет рассматривать ПСВХ 9 типа как цилиопатию [64].

Китайские авторы описали 9 детей с мутациями в гене ZFYVE 19 (c.314C>G,p.S105X; c.379C>T,p.Q127X; c.514C>T,p.R172X; c.547C>T,p.R183X; c.226A>G,p.M76V), у которых сформировалась портальная гипертензия. Четырём детям потребовалась трансплантация печени [65]. Итальянские авторы описали 6-летнюю девочку марокканского происхождения с гомозиготной мутацией в гене ZFYVE 19, страдавшую холестатической желтухой с интенсивным зудом, не реагирующим на приём рифампицина и урсодезоксихолевой кислоты, но с эффектом от приёма одевиксиката [66].

ПСВХ 10 типа (OMIM 619868) связан с мутацией в гене MYO5B (18q21.1), кодирующем транспортный внутриклеточный белок миозин Vb, обнаруживаемый в кишечнике и в печени. Мутации MYO5B также связывается с болезнью включения микроворсинок (MVID), описанной значительно раньше, характеризующейся гипопластической атрофией микроворсинок щёточной каймки и проявляющейся тяжёлой врождённой энтеропатией. Не менее, чем у половины пациентов развивается холестатическая желтуха с нормальным уровнем γ -ГТП и сниженным уровнем первичных жёлчных кислот в крови. Части пациентов со временем требуется трансплантация печени [67].

В последующем, биаллельные мутации MYO5B были обнаружены у некоторых пациентов с холестатическим заболеванием печени, не имеющих диареи или имеющих не тяжёлую энтеропатию, или имевшие её только в раннем возрасте. Степень поражения печени также сильно отличалась.

В публикациях сообщалось о 5 неродственных детях, у которых на первом году жизни развилась холестатическая желтуха с нормальным уровнем γ -ГТП, гепатоспленомегалия и диарея.

of DCDC2 gene mutations, which led to these cases being classified as ciliopathies [59-63].

PFIC type 9 (PFIC-9: OMIM # 619849) is associated with mutations in the ZFYVE 19 gene (zinc finger FYVE-type containing 19), which encodes the Abscission/NoCut checkpoint regulator (ANCHR) protein. The disease manifests as hepatosplenomegaly, portal hypertension, and severe cholestatic jaundice with early onset, along with hypercholesterolemia and elevated levels of γ -GTP. No extrahepatic manifestations of the ZFYVE 19 gene mutation have been reported. Morphological examinations reveal congenital fibrosis, malformation of the ductal plates, and duct proliferation. These changes are thought to result from ciliary defects in cholangiocytes, supporting the classification of PFIC type 9 as a ciliopathy [64].

Luan W et al (2021) describe nine children with mutations in the ZFYVE19 gene, specifically the following mutations: c.314C>G (p.S105X), c.379C>T (p.Q127X), c.514C>T (p.R172X), c.547C>T (p.R183X), and c.226A>G (p.M76V). All of these children developed portal hypertension, and four of them required liver transplantation [65]. Pepe A et al (2023) reported on a 6-year-old girl of Moroccan descent who had a homozygous mutation in the ZFYVE19 gene. She experienced cholestatic jaundice accompanied by severe itching, which did not respond to treatment with rifampicin and ursodeoxycholic acid. However, she showed improvement with odevisibat [66].

PFIC type 10 (PFIC-10: OMIM # 619868) is associated with a mutation in the MYO5B gene (18q21.1), which encodes the intracellular transport protein myosin Vb found in the intestine and liver. MYO5B mutations are also linked to microvillous inclusion disease (MVID), an earlier identified disorder characterized by hypoplastic atrophy of brush border microvilli and severe congenital enteropathy. At least half of patients exhibit cholestatic jaundice with normal γ -GTP levels and reduced primary bile acid levels in the blood. Some patients ultimately require liver transplantation [67].

Subsequently, biallelic MYO5B mutations were discovered in some patients with cholestatic liver disease who exhibited no diarrhea or only mild enteropathy or had early-life enteropathy. The extent of liver damage varied significantly among cases.

Gonzales E et al (2017) and Aldrian D et al (2021) reported on five unrelated children who developed cholestatic jaundice during their first year of life. These children presented with normal γ -GTP levels, hepatosplenomegaly, and diarrhea. Liver biopsies conducted on three patients revealed variable lobar and portal fibrosis, multinucleated giant hepatocytes, and cholestasis in both hepatocytes and tubules without signs of ductal proliferation. Treatment with ursodeoxycholic acid was partially effective; however, episodes of cholestatic jaundice recurred periodically. Notably, no progression of liver failure was observed in any of the patients [68, 69].

Qiu YL et al (2017) reported on 10 patients from 8 unrelated Han families who developed cholestatic jaundice, accompanied by severe itching, hepatomegaly, and intermittent elevations in transaminase levels, while γ -GTP levels remained normal during the first 18 months of life. The progression of the disease varied, ranging from persistent and progressive cholestasis to transient cholestasis with complete recovery. Unfortunately, one patient died while on the liver transplant list [70]. Another study documented six unrelated patients with PFIC type 10, displaying varying degrees of symptoms, with only one child requiring liver transplantation at age 5. Four patients showed no signs of en-

Биопсия печени, выполненная 3 пациентам, показала переменный долевым и портальным фиброз, многоядерные гигантские гепатоциты, гепатоцеллюлярный и канальцевый холестаз при отсутствии пролиферации протоков. Лечение урсодезоксихолевой кислотой давало частичный эффект, но эпизоды холестатической желтухи периодически повторялись. Ни у одного пациента не было отмечено прогрессирования печёночной недостаточности [68, 69].

Группа китайских авторов в этом же году сообщила о 10 пациентах из 8 неродственных ханьских семей, у которых в первые полтора года жизни было отмечено развитие холестатической желтухи с интенсивным зудом, гепатомегалия, непостоянное повышение трансаминаз при нормальном уровне γ -ГТП. Течение заболевания было переменным от стойкого и прогрессирующего холестаза до транзиторного холестаза с полным выздоровлением. Один пациент умер, находясь в списке на трансплантацию печени [70]. В другом исследовании сообщалось о 6 неродственных пациентах с ПСВХ 10 типа, с различной тяжестью проявлений, из которых трансплантация печени потребовалась только одному ребёнку в возрасте 5 лет. У 4 пациентов не было симптомов энтеропатии, а у 2 в младенчестве отмечалась тяжёлая диарея, потребовавшая проведения парентерального питания, однако в последующем симптомы энтеропатии в значительной мере уменьшились [71].

В обзоре интернационального коллектива авторов обобщены данные 114 пациентов с мутациями в гене MYO5B (включая собственные наблюдения), среди которых были как пациенты с MVID, смешанным заболеванием (MVID и холестаз) и изолированным холестазом. Авторы сделали заключение, что у пациентов без тяжёлой энтеропатии происходит экспрессия полноразмерных мутантных белков MYO5B с остаточной функцией [69].

Таким образом, патология, связанная с мутациями в гене MYO5B в значительной мере неоднородна как по тяжести, так и по соотношению билиарных и энтерических нарушений. В настоящее время фенотипическая неоднородность пациентов с нарушениями MYO5B объясняется синтезом различных дефектных белков [72]. Предполагается, что мутации в гене MYO5B могут составлять пятую часть идиопатического холестаза у педиатрических пациентов с низким уровнем γ -ГТП [73].

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, его дисфункция вызывает холестаз, нарушая полярность гепатоцитов. Предполагается, что мутация SEMA7A снижает экспрессию переносчиков жёлчных кислот в канальцевой мембране (BSEP и Mrp2). Семафорин-7A также представляет собой антиген системы групп крови JMH (John Milton Hagen). Наибольшая экспрессия семафорина-7A определяется на лимфоцитах, что определяет его участие в иммунном ответе [74, 75].

ПСВХ 12 типа (PFIC-12) вызывается мутациями в гене VPS33B, кодирующем транспортный и лизосомальный белок. Причиной холестаза в данном случае также является изменение полярности гепатоцитов. У пациентов могут наблюдаться костно-суставные деформации и тубулярные нарушения, что позволило именовать его синдромом артрогрипоза – почечной дисфункции – холестаза (Arthrogyposis-Renal Dysfunction-Cholestasis (ARC) syndrome). У части пациентов холестаз не сопровождается синдромом ARC [76].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностика заболеваний, проявляющихся прямой гипербилирубинемией у новорождённых и детей раннего возраста,

теропатии, while two presented with severe diarrhea in infancy that necessitated parenteral nutrition, though symptoms of enteropathy later significantly improved [71].

A review by Aldrian D et al (2021) analyzed data from 114 patients with mutations in the MYO5B gene. This study included observations from patients with Microvillous Inclusion Disease (MVID), mixed disease (MVID and cholestasis), and isolated cholestasis. The authors concluded that patients who do not have severe enteropathy produce full-length mutant MYO5B proteins that retain some residual function [69].

Thus, the pathology associated with mutations in the MYO5B gene is largely heterogeneous in both severity and the ratio of biliary and enteric disorders. The phenotypic heterogeneity of patients with MYO5B disorders is explained by synthesizing various defective proteins [72]. It is estimated that mutations in the MYO5B gene may account for one-fifth of idiopathic cholestasis in pediatric patients with low γ -GTP levels [73].

PFIC type 11 (PFIC-11: OMIM # 619874) was diagnosed in a patient with a homozygous R148W mutation in the semaphorin-7A (SEMA7A) gene, which is involved in cell signaling and migration; its dysfunction causes cholestasis by disrupting hepatocyte polarity. It is suggested that the SEMA7A mutation reduces the expression of bile acid transporters in the canalicular membrane (BSEP and Mrp2). Semaphorin-7A is also a JMH (John Milton Hagen) blood group system antigen. The highest expression of semaphorin-7A is observed on lymphocytes, demonstrating its participation in the immune response [74, 75].

PFIC type 12 is caused by mutations in the VPS33B gene, which encodes a protein involved in transport and lysosomal function. This condition leads to cholestasis, which is associated with changes in the polarity of hepatocytes. Patients may experience bone and joint deformities, as well as tubular disorders, resulting in what is referred to as arthrogyposis-renal dysfunction-cholestasis (ARC) syndrome. However, in some patients, cholestasis may occur independently of ARC syndrome [76].

CONCLUSION

Diagnosing diseases that cause direct hyperbilirubinemia in newborns and young children can be challenging, especially after ruling out the most common obstructive causes. Advances in genetic research and liver transplantation highlight the need for developing algorithms to evaluate these patients. Such algorithms will facilitate timely diagnoses for cases that require surgical intervention and provide long-term prognoses for initially mild and transient cases.

после исключения наиболее распространённых обструктивных причин, может представлять собой сложную проблему. Расширение возможностей проведения генетических исследований и трансплантации печени, делает необходимым разработку алго-

ритмов обследования таких пациентов, что позволит не только своевременно диагностировать случаи, требующие оперативного лечения, но и осуществлять долгосрочный прогноз в изначально не тяжёлых и транзиторных случаях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Clayton RJ, Iber FL, Ruebner BH, McKusick VA. Byler disease. Fatal familial intrahepatic cholestasis in an amish kindred. *Am J Dis Child*. 1969;117(1):112-24.
2. Gunaydin M, Bozkurtur Cil AT. Progressive familial intrahepatic cholestasis: diagnosis, management, and treatment. *Hepat Med*. 2018;10(10):95-104. <https://doi.org/10.2147/HMER.S137209>
3. Vitale G, Gitto S, Vukotic R, Raimondi F, Andreone P. Familial intrahepatic cholestasis: New and wide perspectives. *Dig Liver Dis*. 2019;51:922-33. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2019.04.013>
4. Henkel SA, Squires JH, Ayers M, Ganoza A, Mckiernan P, Squires JE. Expanding etiology of progressive familial intrahepatic cholestasis. *World J Hepatol*. 2019;11(5):450-63. <https://doi.org/10.4254/wjh.v11.i5.450>
5. van der Marka V, Waart DR, Ho-Moka KS, Tabbersb MM, Voogtb HW, Elferinka PJ, et al. The lipid flippase heterodimer ATP8B1-CDC50A is essential for surface expression of the apical sodium-dependent bile acid transporter (SLC10A2/ASBT) in intestinal Caco-2 cells. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1842(12PtA):2378-86. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2014.09.003>
6. Li L, Deheragoda M, Lu Y, Gong J, Wang J. Hypothyroidism associated with ATP8B1 deficiency. *J Pediatr*. 2015;67(6):1334-9. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.08.037>
7. Wang NL, Li LT, Wu BB, Gong JY, Abuduxikuer K, Li G, et al. The features of GGT in patients with ATP8B1 or ABCB11 deficiency improve the diagnostic efficiency. *PLoS One*. 2016;11(4):e0153114-26. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153114>
8. Bing H, Li YL, Li D, Zhang C, Chang B. Case report: A rare heterozygous ATP8B1 mutation in a BRIC1 patient: Haploinsufficiency? *Front Med*. 2022;9:897108-14. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.897108>
9. Mitra S, Das A, Thapa B, Vasishtha KR. Phenotype-genotype correlation of North Indian progressive familial intrahepatic cholestasis type 2 children shows p.Val444Ala and p.Asn591Ser variants and retained BSEP expression. *Fetal Pediatr Pathol*. 2020;39(2):107-23. <https://doi.org/10.1080/15513815.2019.1641860>
10. Chen J, Wu H, Tang X, and Chen L. 4-Phenylbutyrate protects against rifampin-induced liver injury via regulating MRP2 ubiquitination through inhibiting endoplasmic reticulum stress. *Bioengineered*. 2022;13(2):2866-77. <https://doi.org/10.1080/21655979.2021.2024970>
11. Sticova E, Jirsa M, Pawłowska J. New insights in genetic cholestasis: From molecular mechanisms to clinical implications. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2018;2018:2313675-87. <https://doi.org/10.1155/2018/2313675>
12. Cholestasis, Benign Recurrent Intrahepatic, 1 (BRIC1). Mala Cards. Human Disease Database. Weizmann institute of science. https://www.malacards.org/card/cholestasis_benign_recurrent_intrahepatic_1 [Accessed 12th May 2024].
13. Chen R, Yang FX, Tan YF, Deng M, Li H, Xu Y, 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(1):445-57. <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02597-y>
14. Srivastava A. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Clin Exp Hepatol*. 2014;4(1):25-36. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2013.10.005>
15. Lipiński P, Jankowska I. Progressive familial intrahepatic cholestasis type 3. *Dev Period Med*. 2018;22(4):385-9. <https://doi.org/10.34763/devperiodm.ed.20182204.385389>
16. Delaunay JL, Durand-Schneider A-M, Dossier C, Falguières T, Gautherot J, Davit-Spraul A, et al. A functional classification of ABCB4 variations causing progressive familial intrahepatic cholestasis type 3. *Hepatology*. 2016;63(5):1620-31. <https://doi.org/10.1002/hep.28300r>
17. Alam S, Lal BB. Recent updates on progressive familial intrahepatic cholestasis types 1, 2 and 3: Outcome and therapeutic strategies. *World J Hepatol*. 2022;14(1):98-118. <https://doi.org/10.4254/wjh.v14.i1.98>
18. González-Mariscal L, Gallego-Gutiérrez H, González-González L, Hernández-Guzmán C. ZO-2 Is a master regulator of gene expression, cell proliferation,

REFERENCES

- cytoarchitecture, and cell size. *Int J Mol Sci*. 2019;20:4128-52. <https://doi.org/10.3390/ijms20174128>
19. Sambrotta M, Thompson RJ. Mutations in TJP2, encoding zona occludens 2, and liver disease. *Tissue Barriers*. 2015;3:e1026537-42. <https://doi.org/10.1080/21688370.2015.1026537>
20. Wei CS, Becher N, Friis JB, Ott P, Vogel I and Gronbæk H. New tight junction protein 2 variant causing progressive familial intrahepatic cholestasis type 4 in adults: A case report. *World J Gastroenterol*. 2020;26(5):550-61. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i5.550>
21. Ge T, Zhang X, Xiao Y, Wang Y, Zhang T. Novel compound heterozygote mutations of TJP2 in a Chinese child with progressive cholestatic liver disease. *BMC Med Genet*. 2019;20(1):18-24. <https://doi.org/10.1186/s12881-019-0753-7>
22. Mirza N, Bharadwaj R, Malhotra S, Sibal A. Progressive familial intrahepatic cholestasis type 4 in an Indian child: Presentation, initial course and novel compound heterozygous mutation. *BMI Case Rep*. 2020;13(7):e234193-96. <https://doi.org/10.1136/bcr-2019-234193>
23. Halabi H, Kalantan K, Abdulhaq W, Alshaibi H, Almatrafi MA. A Rare case of progressive familial intrahepatic cholestasis type 4: A case report and literature review. *Cureus*. 2023;15(10):e47276-81. <https://doi.org/10.7759/cureus.47276>
24. Dixon PH, Sambrotta M, Chambers J, Taylor-Harris P, Syngelaki A, Nicolaidis K, et al. An expanded role for heterozygous mutations of ABCB4, ABCB11, ATP8B1, ABCC2 and TJP2 in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Sci Rep*. 2017;7(1):11823-31. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-11626-x>
25. Sambrotta M, Strautnieks S, Papouli E, Rushton P, Clark BE., Parry DA, et al. Mutations in TJP2 cause progressive cholestatic liver disease. *Nat Genet*. 2014;46(4):326-8. <https://doi.org/10.1038/ng.2918>
26. Tang J, Tan M, Deng Y, Tang H, Shi H, Li M, et al. Two novel pathogenic variants of TJP2 gene and the underlying molecular mechanisms in progressive familial intrahepatic cholestasis type 4 patients. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:661599-1611. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.661599>
27. Czubkowski P, Thompson RJ, Jankowska I, Knisely AS, Finegold M, Parsons P, et al. Progressive familial intrahepatic cholestasis – farnesoid X receptor deficiency due to NR1H4 mutation: A case report. *World J Clin Cases*. 2021;9(15):3631-6. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i15.3631>
28. Appelman MD, van der Veen SW, van Mil SWC. Post-translational modifications of FXR; Implications for cholestasis and obesity-related disorders. *Front Endocrinol*. 2021;12:729828-9841. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.729828>
29. Van Zutphen T, Stroeve JHM, Yang J, Bloks VW, Jurdzinski A, Roelofsen H, et al. FXR overexpression alters adipose tissue architecture in mice and limits its storage capacity leading to metabolic derangements. *J Lipid Res*. 2019;60(9):1547-61. <https://doi.org/10.1194/jlr.M094508>
30. Byun S, Jung H, Chen J, Kim YC, Kim XDH, Kong B, et al. Phosphorylation of hepatic farnesoid X receptor by FGF19 signaling-activated Src maintains cholesterol levels and protects from atherosclerosis. *J Biol Chem*. 2019;294(22):8732-44. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA119.008360>
31. Cariello M, Piccinin E, Garcia-Irigoyen O, Sabbà C, Moschetta A. Nuclear receptor FXR, bile acids and liver damage: Introducing the progressive familial intrahepatic cholestasis with FXR mutations. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2018;1864:1308-18. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2017.09.019>
32. Gomez-Ospina N, Potter C, Xiao R., Manickam K., Kim MS, Kim KH, et al. Mutations in the nuclear bile acid receptor FXR cause progressive familial intrahepatic cholestasis. *Nat Commun*. 2016;7:10713. <https://doi.org/10.1038/ncomms10713>
33. Chen HL, Li HY, Wu JF, Wu SH, Chen HL, Yang YH, et al. Panel-based next-generation sequencing for the diagnosis of cholestatic genetic liver diseases: Clinical utility and challenges. *J Pediatr*. 2019;205:153-9.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.09.028>
34. Himes RW, Mojarrad M, Eslahi A, Finegold MJ, MaroofianR, Moore DD. NR1H4-related progressive familial intrahepatic cholestasis 5: Further evidence for rapidly progressive liver failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020;70:e111-113. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002670>

35. Carino A, Biagioli M, Marchianò S, Fiorucci C, Bordoni M, Roselli R, 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):158733-43. <https://doi.org/10.1016/j.bbali.2020.158733>
36. Lin YC, Wang FS, Yang YL, Chuang YT and Huang YH. MicroRNA-29a mitigation of toll-like receptor 2 and 4 signaling and alleviation of obstructive jaundice-induced fibrosis in mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018;496(3):880-6. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.01.132>
37. El Kasmi KC, Ghosh S, Anderson AL, Devereaux MW, Balasubramanian N, D'Alessandro A, et al. Pharmacologic activation of hepatic farnesoid X receptor prevents parenteral nutrition-associated cholestasis in mice. *Hepatology*. 2022;75(2):252-65. <https://doi.org/10.1002/hep.32101>
38. Kunst RF, Verkade HJ, Oude Elferink RPJ, van de Graaf SFI. Targeting the four pillars of enterohepatic bile salt cycling; Lessons from genetics and pharmacology. *Hepatology*. 2021;73(6):2577-85. <https://doi.org/10.1002/hep.31651>
39. Ballatori N, Christian WV, Wheeler SG, and Hammond CL. The heteromeric organic solute transporter, osta-ostβ/SLC51: A transporter for steroid-derived molecules. *Mol Asp Med*. 2013;34(2-3):683-92. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2012.11.005>
40. Beaudoin JJ, Bezençon J, Sjöstedt N, Fallon JK, Brouwer KLR. Role of organic solute transporter Alpha/Beta in hepatotoxic bile acid transport and drug interactions. *Toxicol Sci*. 2020;176(1):34-5. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa052>
41. Murphy WA, Beaudoin JJ, Laitinen T, Sjöstedt N, Malinen MM, Ho H, et al. Identification of key amino acids that impact organic solute transporter α/β (OSTα/β). *Molecular Pharmacology*. 2021;100(6):599-608. <https://doi.org/10.1124/molpharm.121.000345>
42. Malinen MM, Ali I, Bezençon J, Beaudoin JJ, Brouwer KLR. Organic solute transporter OSTα/β is overexpressed in nonalcoholic steatohepatitis and modulated by drugs associated with liver injury. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2018;314(5):597-609. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00310.2017>
43. Gao E, Cheema H, Waheed N, Mushtaq I, Erden N, Williams CN, et al. Organic solute transporter Alpha deficiency: A disorder with cholestasis, liver fibrosis, and congenital diarrhea. *Hepatology*. 2020;71(5):1879-82. <https://doi.org/10.1002/hep.31087>
44. Sultan M, Rao A, Elpeleg O, Vaz FM, Libdeh BA, Karpen SJ, et al. Organic solute transporter-β (SLC51B) deficiency in two brothers with congenital diarrhea and features of cholestasis. *Hepatology*. 2018;68(2):590-8. <https://doi.org/10.1002/hep.29516>
45. Alhebbi H, Peer-Zada AA, Al-Hussaini AA, Algubaisi S, Albassami A, Masri NA, et al. New paradigms of USP53 disease: Normal GGT cholestasis, BRIC, cholangiopathy, and responsiveness to rifampicin. *J Hum Genet*. 2021;66(2):151-9. <https://doi.org/10.1038/s10038-020-0811-1>
46. Bull LN, Ellmers R, Foskett P, Strautnieks S, Sambrotta M, Czubkowski P, et al. Cholestasis due to USP53 deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2021;72(5):667-73. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002926>
47. Gezirici A, Kalaycik Şengül Ö, Doğan M, Özgüven BY, Akbulut E. Biallelic novel USP53 splicing variant disrupting the gene function that causes cholestasis phenotype and review of the literature. *Mol Syndromol*. 2023;13(6):471-84. <https://doi.org/10.1159/000523937>
48. Maddirevula S, Alhebbi H, Alqahtani A, Algoufi T, Alsaif HS, Ibrahim N, et al. Identification of novel loci for pediatric cholestatic liver disease defined by KIF12, PPM1F, USP53, LSR, and WDR83OS pathogenic variants. *Genet Med*. 2019;21(5):1164-72. <https://doi.org/10.1038/s41436-018-0288-x>
49. Zhang J, Yang Y, Gong JY, Li L T, Li JQ, Zhang MH, et al. Low-GGT intrahepatic cholestasis associated with biallelic USP53 variants: Clinical, histological and ultrastructural characterization. *Liver Int*. 2020;40(5):1142-50. <https://doi.org/10.1111/liv.14422>
50. Ateş BB, Ceylan AC, Hızal G, Duran F, Doğan HT, Hızlı Ş. A novel homozygous mutation in the USP53 gene as the cause of benign recurrent intrahepatic cholestasis in children: A case report. *Turk J Pediatr*. 2023;65(6):1012-7. <https://doi.org/10.24953/turkjped.2023.367>
51. Shatkhina O, Semenova N, Demina N, Dadali E, Polyakov A, Ryzhkova O. A two-year clinical description of a patient with a rare type of low-GGT cholestasis caused by a novel variant of USP53. *Genes (Basel)*. 2021;12(10):1618-25. <https://doi.org/10.3390/genes12101618>
52. Aksu Ü A, Das SK, Nelson-Williams C, Jain D, Hoşnut ÖF, Şahin GE, et al. Recessive mutations in KIF12 cause high gamma-glutamyltransferase cholestasis. *Hepatol Commun*. 2019;3(4):471-7. <https://doi.org/10.1002/hep4.1320>
53. Stalke A, Sgodda M, Cantz T, Skawran B, Lainka E, Hartleben B, et al. KIF12 variants and disturbed hepatocyte polarity in children with a phenotypic spectrum of cholestatic liver disease. *J Pediatr*. 2022;240:284-291.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.09.019>
54. Azabdaftari A, Sczakiel HL, Danyel M, Kohlmaier B, Mache CJ, Stalke A, et al. Biallelic known and novel DCDC2 variants in cholestatic liver disease: Phenotype-genotype observations in four children. *Liver Int*. 2023;43(5):1089-95. <https://doi.org/10.1111/liv.15563>
55. Wei X, Fang Y, Wang JS, Wang YZ, Zhang Y, Abuduxikuer K, et al. Neonatal sclerosing cholangitis with novel mutations in DCDC2 (doublecortin domain-containing protein 2) in Chinese children. *Front Pediatr*. 2023;11:1094895-10. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1094895>
56. Girard M, Bizet AA, Lachaux A, Gonzales E, Filhol E, Collardeau-Frachonet S, et al. DCDC2 mutations cause neonatal sclerosing cholangitis. *Hum Mutat*. 2016;37(10):1025-9. <https://doi.org/10.1002/humu.23031>
57. Grammatikopoulos T, Sambrotta M, Strautnieks S, Foskett P, Knisely AS, Wagner B, et al. Mutations in DCDC2 (doublecortin domain containing protein 2) in neonatal sclerosing cholangitis. *J Hepatol*. 2016;65(6):1179-87. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.07.017>
58. Grati M, Chakchouk I, Ma Q, Bensaïd M, Desmidt A, Turki N, et al. A missense mutation in DCDC2 causes human recessive deafness DFNB66, likely by interfering with sensory hair cell and supporting cell cilia length regulation. *Hum Mol Genet*. 2015;24(9):2482-91. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddv009>
59. Syryn H, Hoorens A, Grammatikopoulos T, Deheragoda M, Symoens S, Velde S V, et al. Two cases of DCDC2-related neonatal sclerosing cholangitis with developmental delay and literature review. *Clin Genet*. 2021;100(4):447-52. <https://doi.org/10.1111/cge.14012>
60. Li JQ, Lu Y, Qiu YL, Wang JS. Neonatal sclerosing cholangitis caused by DCDC2 variations in two siblings and literature review. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2018;56(8):623-30. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2018.08.013>
61. Vogel GF, Maurer E, Entenmann A, Straub S, Knisely AS, Janecke AR, et al. Co-existence of ABCB11 and DCDC2 disease: Infantile cholestasis requires both next generation sequencing and clinical-histopathologic correlation. *Eur J Hum Genet*. 2020;28(6):840-4. <https://doi.org/10.1038/s41431-020-0613-0>
62. Lin Y, Zhang J, Li X, Zheng D, Yu X, Liu Y, et al. Biallelic mutations in DCDC2 cause neonatal sclerosing cholangitis in a Chinese family. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2020;44(5):103-11. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2020.02.015>
63. Chen J, Zhang XX, Liu HD, Chen X. 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. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4912.2020.02.019>
64. Mandato C, Siano MA, Nazzaro L, Gelzo M, Francalanci P, Rizzo F, 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):179-88. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01775-8>
65. Luan W, Hao C, Li J, Wei Q, Gong JY, Qiu YL, et al. Biallelic loss-of-function ZFYVE19 mutations are associated with congenital hepatic fibrosis, sclerosing cholangiopathy and high-GGT cholestasis. *Journal of Medical Genetics*. 2021;58:514-25. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2019-106706>
66. Pepe A, Colucci A, Carucci M, Nazzaro L, Bucci C, Ranucci G, et al. Case report: Add-on treatment with odevixibat in a new subtype of progressive familial intrahepatic cholestasis broadens the therapeutic horizon of genetic cholestasis. *Front Pediatr*. 2023;11:1061535-40. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1061535>
67. Engevik AC, Kaji I, Engevik MA, Meyer AR, Weis VG, Goldstein 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):1883-97. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.08.025>
68. Gonzales E, Taylor SA, Davit-Spraul A, Thébaut A, Thomassin N, Guettier C, et al. MYO5B mutations cause cholestasis with normal serum gamma-glutamyl transferase activity in children without microvillous inclusion disease. *Hepatology*. 2017;65(1):164-73. <https://doi.org/10.1002/hep.28779>
69. Aldrian D, Vogel GF, Frey TK, Civan HA, Aksu AU, Avitzur Y, et al. Congenital diarrhea and cholestatic liver disease: Phenotypic spectrum associated with MYO5B mutations. *J Clin Med*. 2021;10(3):481-96. <https://doi.org/10.3390/jcm10030481>
70. Qiu YL, Gong JY, Feng JY, Wang RX, Han J, Liu T, et al. Defects in myosin VB are associated with a spectrum of previously undiagnosed low γ-glutamyltransferase cholestasis. *Hepatology*. 2017;65(5):1655-69. <https://doi.org/10.1002/hep.29020>
71. Cockar I, Foskett P, Strautnieks S, Clinch Y, Fustok J, Rahman O, et al. Mutations in myosin 5B in children with early-onset cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020;71:184-8. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002740>

72. Overeem AW, Li Q, Qiu YL, Cartón-García F, Leng C, Klappe K, et al. A molecular mechanism underlying genotype-specific intrahepatic cholestasis resulting from MYO5B mutations. *Hepatology*. 2020;72:213-29. <https://doi.org/10.1002/hep.31002>
73. van I Jzendoorn SCD, Li Q, Qiu YL, Wang JS, Overeem AW. Unequal effects of myosin 5B mutations in liver and intestine determine the clinical presentation of low-gamma-glutamyltransferase cholestasis. *Hepatology*. 2020;72(4):1461-8. <https://doi.org/10.1002/hep.31430>
74. Pan Q, Luo G, Qu J, Chen S, Chen S, Zhang X, Zhao N, et al. A homozygous R148W mutation in Semaphorin 7A causes progressive familial intrahepatic cholestasis. *EMBO Mol Med*. 2021;13(11):14563-74. <https://doi.org/10.15252/emmm.202114563>
75. Seltsam A, Strigens S, Levene C, Yahalom V, Moulds M, Moulds JJ, et al. The molecular diversity of Sema7A, the semaphorin that carries the JMh blood group antigens. *Transfusion*. 2007;47:133-46. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2007.01076.x>
76. Fu K, Wang C, Gao Y, Fan S, Fan S, Zhang H, Sun J, et al. Metabolomics and lipidomics reveal the effect of hepatic Vps33b deficiency on bile acids and lipids metabolism. *Front Pharmacol*. 2019;10:276-89. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00276>

И СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гудков Роман Анатольевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней с курсом госпитальной педиатрии, Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова
ORCID ID: 0000-0002-4060-9692
SPIN-код: 3065-4800
Author ID: 759674
E-mail: comancherro@mail.ru

Дмитриев Андрей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских болезней с курсом госпитальной педиатрии, Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова
ORCID ID: 0000-0002-8202-3876
SPIN-код: 9059-2164
Author ID: 759673
E-mail: aakavd@yandex.ru

Федина Наталья Васильевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней с курсом госпитальной педиатрии, Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова
ORCID ID: 0000-0001-6307-7249
SPIN-код: 2128-5240
Author ID: 459890
E-mail: k2ataka@mail.ru

Петрова Валерия Игоревна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней с курсом госпитальной педиатрии, Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова
ORCID ID: 0000-0001-5205-0956
SPIN-код: 2747-5836
Author ID: 407425
E-mail: gtpf17@gmail.com

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получили

Конфликт интересов: отсутствует

✉ АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Федина Наталья Васильевна
кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней с курсом госпитальной педиатрии, Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

390026, Российская Федерация, г. Рязань, ул. Высоковольная, 9
Тел.: +7 (953) 7426836
E-mail: k2ataka@mail.ru

И AUTHORS' INFORMATION

Gudkov Roman Anatolyevich, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pediatric Diseases with a Course in Hospital Pediatrics, Ryazan State Medical University named after Acad. I.P. Pavlov
ORCID ID: 0000-0002-4060-9692
SPIN: 3065-4800
Author ID: 759674
E-mail: comancherro@mail.ru

Dmitriev Andrey Vladimirovich, Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Head of the Department of Pediatric Diseases with a Course in Hospital Pediatrics, Ryazan State Medical University named after Acad. I.P. Pavlov

ORCID ID: 0000-0002-8202-3876
SPIN: 9059-2164
Author ID: 759673
E-mail: aakavd@yandex.ru

Fedina Natalia Vasilyevna, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pediatric Diseases with a Course in Hospital Pediatrics, Ryazan State Medical University named after Acad. I.P. Pavlov
ORCID ID: 0000-0001-6307-7249
SPIN: 2128-5240
Author ID: 459890
E-mail: k2ataka@mail.ru

Petrova Valeria Igorevna, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pediatric Diseases with a Course in Hospital Pediatrics, Ryazan State Medical University named after Acad. I.P. Pavlov
ORCID ID: 0000-0001-5205-0956
SPIN: 2747-5836
Author ID: 407425
E-mail: gtpf17@gmail.com

Information about support in the form of grants, equipment, medications

The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest

✉ ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Fedina Natalia Vasilyevna
Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pediatric Diseases with a Course in Hospital Pediatrics, Ryazan State Medical University named after Acad. I.P. Pavlov

390026, Russian Federation, Ryazan, Vysokovoltynaya str., 9
Tel.: +7 (953) 7426836
E-mail: k2ataka@mail.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: ДАВ
Сбор материала: ГРА, ПВИ
Анализ полученных данных: ГРА, ФНВ
Подготовка текста: ГРА, ПВИ
Редактирование: ДАВ, ФНВ
Общая ответственность: ДАВ

Поступила 29.05.24
Принята в печать 27.02.25

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: DAV
Data collection: GRA, PVI
Analysis and interpretation: GRA, FNV
Writing the article: GRA, PVI
Critical revision of the article: DAV, FNV
Overall responsibility: DAV

Submitted 29.05.24
Accepted 27.02.25