

Прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз 2-го типа на примере одной семьи. Трансплантация печени как эффективный метод лечения

С.А. Лоскутова¹, Т.В. Белоусова¹, А.Б. Никулина¹, Н.Е. Блажитко², В.А. Плюшкин^{✉1}

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия;

²ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Россия

Аннотация

Представлена структура заболеваний, приведших к необходимости трансплантации сектора печени у детей, проживающих на территории Новосибирской области. Даны подробная характеристика прогрессирующего семейного внутрипеченочного холестаза, принципы современной диагностики и лечения. Приведено описание истории болезни членов семьи и, в частности, клинического случая у ребенка раннего возраста с прогрессирующим семейным внутрипеченочным холестазом 2-го типа (синдром Байлера).

Ключевые слова: дети, ортотопическая трансплантация сектора печени, прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз, лечение, синдром Байлера

Для цитирования: Лоскутова С.А., Белоусова Т.В., Никулина А.Б., Блажитко Н.Е., Плюшкин В.А. Прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз 2-го типа на примере одной семьи. Трансплантация печени как эффективный метод лечения. Педиатрия. Consilium Medicum. 2023;1:81–85.

DOI: 10.26442/26586630.2023.1.202186

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

CASE REPORT

Progressive familial intrahepatic cholestasis type 2 on the example of one family. Liver transplantation as an effective treatment method. Case report

Svetlana A. Loskutova¹, Tamara V. Belousova¹, Anna B. Nikulina¹, Natalia E. Blagitko², Valeriy A. Plyushkin^{✉1}

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia;

²State Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia

Abstract

The article presents the structure of diseases that led to the need for liver sector transplantation in children living in the Novosibirsk region. The paper provides a detailed description of progressive familial intrahepatic cholestasis, principles of modern diagnosis and treatment. A description of the medical history of family members and, in particular, a clinical case in a young child with type 2 PFIC (Byler's syndrome) is given.

Keywords: children, orthotopic liver sector transplantation, progressive familial intrahepatic cholestasis, treatment, Byler's syndrome

For citation: Loskutova SA, Belousova TV, Nikulina AB, Blagitko NE, Plyushkin VA. Progressive familial intrahepatic cholestasis type 2 on the example of one family. Liver transplantation as an effective treatment method. Case report. Pediatrics. Consilium Medicum. 2023;1:81–85. DOI: 10.26442/26586630.2023.1.202186

Н а сегодняшний день в мировой практике трансплантация печени (ТП) является единственным методом терапии при развитии фиброза/цирроза печени. Данный вид оказания медицинской помощи получил свое развитие еще в XX в., а в настоящее время доступен практически всем нуждающимся пациентам.

На территории Новосибирской области за последние 16 лет потребовалось проведение ТП 43 пациентам дет-

ского возраста (21 мальчик, 22 девочки). В 32 (74,4%) случаях данный вид оперативного вмешательства выполнен на базе ГБУЗ НСО ГНОКБ г. Новосибирск, в 10 (23,2%) случаях – в ФГБУ «НМИЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова», и одно вмешательство проведено в Бельгии, в университетской клинике Сен-Люк (Cliniques Universitaires Saint-Luc).

Информация об авторах / Information about the authors

✉Плюшкин Валерий Александрович – канд. мед. наук, доц. каф. педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО НГМУ. E-mail: plyushkin@ngs.ru; ORCID: 0000-0002-3402-839X

Лоскутова Светлана Александровна – д-р мед. наук, проф. каф. педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО НГМУ. ORCID: 0000-0003-2673-0880

Белоусова Тамара Владимировна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО НГМУ. E-mail: belousovavt@ngs.ru; ORCID: 0000-0002-4234-9353

Никулина Анна Байназаровна – ассистент каф. педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО НГМУ. ORCID: 0000-0002-7199-2161

Блажитко Наталья Евгеньевна – канд. мед. наук, зав. отд.-нием старшего детского возраста ГБУЗ НСО ГНОКБ. ORCID: 0000-0002-1066-077X

✉Valeriy A. Plyushkin – Cand. Sci. (Med.), Novosibirsk State Medical University. E-mail: plyushkin@ngs.ru; ORCID: 0000-0002-3402-839X

Svetlana A. Loskutova – D. Sci. (Med.), Novosibirsk State Medical University. ORCID: 0000-0003-2673-0880

Tamara V. Belousova – D. Sci. (Med.), Prof., Novosibirsk State Medical University. E-mail: belousovavt@ngs.ru; ORCID: 0000-0002-4234-9353

Anna B. Nikulina – Assistant, Novosibirsk State Medical University. ORCID: 0000-0002-7199-2161

Natalia E. Blagitko – Cand. Sci. (Med.), State Novosibirsk Regional Clinical Hospital. ORCID: 0000-0002-1066-077X

На момент проведения ТП средний возраст пациентов в группе детей до 1 года жизни составил 6,5 мес (min возраст – 4 мес, max возраст – 11 мес), в более старшей возрастной группе – 12,7 года (min возраст – 2 года, max возраст – 15 лет). Трансплантация от родственного донора выполнена 37 (86%) пациентам, от посмертного донора – 4 (14%), одному из которых методом split-трансплантации, 2 детям выполнен комплекс – трансплантация «печень + почка».

Поводом для проведения ТП у всех наших пациентов стал фиброз/цирроз печени в исходе билиарной атрезии, цитомегаловирусного (ЦМВ) гепатита с дебютом в фетальном периоде, болезни Кароли, криптогенного фиброза, первично-склерозирующего холангита, поликистозной болезни почек с врожденным фиброзом печени, альвеококкоза печени, острого фульминантного гепатита неуточненной этиологии, синдрома Криглера–Найяра 1 и 2-го типов, гепатобластомы и прогрессирующего семейного внутрипеченочного холестаза (ПСВХ) 2-го типа (табл. 1).

Особого внимания среди заболеваний, приводящих к необходимости использования такого метода лечения, как трансплантация, заслуживают случаи орфанных заболеваний гепатобилиарной системы. Они представляют собой редкую группу наследственных заболеваний, которые могут манифестировать практически сразу после рождения или в молодом возрасте, быстро прогрессировать до терминальных стадий и сопровождаться определенными сложностями при диагностическом поиске причин развития печеночно-клеточной недостаточности.

К данной категории заболеваний относится в том числе ПСВХ, который включает в себя 3 подтипа, имеющие генетические дефекты, а их объединяет нарушение структуры гепатоцита, в частности канальцевой мембраны [1].

Болезнь Байлера, или ПСВХ 1-го типа (ПСВХ-1), и синдром Байлера, или ПСВХ 2-го типа (ПСВХ-2), практически не отличаются по клиническим данным, при этом для обоих типов характерен нормальный или низкий уровень γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП) в сыворотке крови [2, 3]. Данный фермент локализуется в эпителиальных клетках внутрипеченочных желчных протоков, относится к связанным с мембраной ферментам, его выделение стимулируют внутрипеченочные желчные кислоты (ЖК), которые при ПСВХ отсутствуют [4]. В основе болезни Байлера лежит мутация в гене *ATP8B1* на хромосоме 18q21-22. Данный ген кодирует белок FIC1, который представляет собой Р-тип аденозинтрифосфатазы и отвечает за поддержание высокой концентрации фосфолипидов на внутренней мембране гепатоцитов. При 1-м типе заболевания регистрируется недостаток аденозинтрифосфатазы Р-типа, которая локализуется на канальцевой мембране гепатоцита и ответственна за выведение преимущественно первичных ЖК. В результате этой мутации происходит накопление первичных ЖК в клетках печени, что приводит к их повреждению, и, кроме этого, ЖК не поступают с желчью в кишечник, что закономерно нарушает процессы всасывания/эмульгирования липидов. Первые признаки синдрома холестаза при данном типе заболевания, как правило, отмечаются уже в первые месяцы после рождения, реже – в течение первого года жизни и проявляются гипербилируби-

Таблица 1. Статистика по пациентам, которым проведена ТП	
Table 1. Statistics on patients who underwent liver transplantation	
Исходный диагноз	Абс. (%)
Билиарная атрезия	20 (46,5)
ЦМВ-гепатит с дебютом в фетальном периоде	3 (6,9)
Болезнь Кароли	4 (9,3)
Криптогенный фиброз печени	6 (13,9)
Первично-склерозирующий холангит	2 (4,6)
Поликистозная болезнь почек с врожденным фиброзом печени	2 (4,6)
Альвеококкоз печени	1 (2,3)
Острый фульминантный гепатит неуточненной этиологии	1 (2,3)
Синдром Криглера–Найяра 2-го типа	1 (2,3)
Синдром Криглера–Найяра 1-го типа	1 (2,3)
Гепатобластома	1 (2,3)
ПСВХ-2	1 (2,3)

немией с желтушным окрашиванием кожи и слизистых оболочек и кожным зудом. На начальных стадиях заболевания холестаза может разрешаться самостоятельно в течение нескольких недель или месяцев. Вместе с тем прямая гипербилирубинемия постепенно нарастает, кал становится ахоличным, моча – темной, постепенно развивается стеатоз печени. Повторные эпизоды заболевания могут провоцироваться острыми респираторными вирусными заболеваниями, нередко сопровождаются водянистой диареей. К другим, внепеченочным, проявлениям ПСВХ-1 относятся такие клинические проявления, как низкорослость, нейросенсорная тугоухость, панкреатит [4, 5]. Лабораторно этот тип ПСВХ проявляется низкой активностью ГГТП и гипохолестеринемией, но регистрируется повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ), уровня общего билирубина, в основном за счет прямой его фракции и ЖК. Таким образом, ПСВХ-1 характеризуется рецидивирующим течением, с развитием синдрома холестаза, фиброза и печеночно-клеточной недостаточности [4, 6, 7].

Синдром Байлера определяется мутацией в гене *ABCB11* на хромосоме 2q24, который кодирует функцию насосного выведения солей желчи. В исследованиях показано, что у больных с ПСВХ-2 дефект данного гена является столь существенным, что приводит к нарушению выработки белка, который встраивается в канальцевую мембрану каналикул для выполнения насосной функции [6, 8]. Это основная функция формирования желчи в желчных канальцах и поступления в нее ЖК. Закономерно, что данное нарушение во внутрипеченочной интралобулярной билиарной системе приводит к акцентуированному внутриклеточному холестазу [5, 6]. В этой связи у пациентов с ПСВХ-2 преобладают жалобы на желтуху и выраженный кожный зуд в течение первых месяцев жизни. Обращает на себя внимание постоянство клинических симптомов при ПСВХ-2 в отличие от эпизодических проявлений при ПСВХ-1. После развития холестаза у больных быстро, в течение нескольких лет, прогрессирует печеночно-клеточная недостаточность [4, 5]. Кроме этого, при ПСВХ-2 у детей часто развивается гепатоцеллюлярная карцинома, что требует дополнительного наблюдения и обследования [9]. Поскольку экспрессия белка *ABCB11* ограничена печенью, внепеченочные проявления при ПСВХ-2 не воз-

никают [3, 5, 6]. По данным лабораторных исследований выявляется низкий уровень солей ЖК в желчи, поэтому ГГТП не растворяется и ее содержание в сыворотке крови не повышается [5, 7, 9, 10].

Как при болезни, так и при синдроме Байлера изучение биоптатов печени на раннем этапе заболевания демонстрирует нормальное морфологическое строение, но со временем отмечается перестройка гепатоцитов, при этом образуются псевдоканальцы, развивается гиперплазия желчных протоков или их редукция. Холестаз выражен как в гепатоцитах, так и в желчных канальцах, что служит главным фактором прогрессирования заболевания и уже в детском возрасте приводит к билиарному циррозу [7].

При ПСВХ 3-го типа (ПСВХ-3) выявлена мутация в гене *ABCB4* на хромосоме 7q21, который кодирует белок MDR3, функционирующий при транспорте фосфатидилхолина через канальцевую мембрану. Выявленная мутация ассоциируется с нарушением попадания фосфолипидов в желчь, что способствует формированию прогрессирующего портального воспаления с пролиферацией желчных протоков и развитию фиброза [5–7]. С отсутствием фосфолипидов в просвете желчных протоков связано и перенасыщение желчи холестерином, что приводит к его кристаллизации, а следовательно, к обструкции желчных протоков, – это дополнительно повреждает желчные пути [7, 9]. В раннем возрасте синдром холестаза при данном типе ПСВХ развивается лишь у 1/3 пациентов. Длительное влияние солей ЖК на клеточные мембраны желчных протоков приводит к растворению ГГТП, ее абсорбции и повышению содержания в сыворотке крови в 3–10 раз, что служит патогномичным признаком. Другие симптомы проявляются в более позднем периоде жизни и даже в подростковом возрасте. Так, кожный зуд менее выражен при ПСВХ-3, чем при ПСВХ-1 и ПСВХ-2, но прогрессирование гепатобилиарной недостаточности бывает также быстрым [4, 5, 8].

При ПСВХ-3 морфологическое исследование печени выявляет расширенные портальные тракты, с разрастанием закупоренных желчью междольковых желчных протоков, прогрессирующий фиброз и развитие цирроза [8].

При проведении дифференциальной диагностики синдрома холестаза необходимо обращать внимание на уровень билирубина, который практически у всех больных с ПСВХ повышается преимущественно за счет прямой его фракции, что сочетается с повышением в 10–20 раз ЖК в сыворотке крови [2, 3, 5]. Для исключения заболеваний с генетически детерминированным нарушением синтеза ЖК необходимо использовать качественное их определение в сыворотке крови и в моче методом масс-спектропии. Уровень общего холестерина и липопротеидов высокой плотности в сыворотке крови при ПСВХ обычно бывает в пределах референсных значений или незначительно снижается в отличие от болезни Вольмана (дефицит лизосомной кислой липазы). У больных со всеми 3 типами ПСВХ повышается уровень печеночной фракции ЩФ, а уровень ГГТП находится в пределах референсных значений при ПСВХ-1 и ПСВХ-2. Практически у всех пациентов в связи с нарушением процессов переваривания/эмульгирования жиров регистрируется стеаторея.

Основным методом диагностики на сегодняшний день является генетическое тестирование, при котором определяют гены, связанные с ПСВХ 1, 2 или 3-го подтипа. Необходимо также исследовать уровень α -фетопротеина в сыворотке крови в качестве маркера онконастороженности [4, 5, 8]. Инструментальные методы обследования, такие как ультразвуковое исследование печени и желчного пузыря, магнитно-резонансная томография с программой MRSP, имеют диагностическое значение для выявления внепеченочных причин холестаза.

Общие принципы лечения синдрома холестаза применимы и для больных с ПСВХ, однако медикаментозная терапия, как правило, малоэффективна при данном заболевании. В качестве инициальной терапии пациентам должны быть рекомендованы препараты урсодезоксихолевой кислоты в дозе 20–30 мг/кг в сутки [10]. Важное значение у данной категории пациентов имеет симптоматическое лечение, направленное на профилактику и коррекцию осложнений холестаза. Показано применение жирорастворимых витаминов (ретинол, кальциферол, токоферол, филлохинон) для компенсации их эндогенного дефицита. В комплексе с витамином D целесообразно назначение препаратов кальция для профилактики рахита, остеопороза, остеопении. Для уменьшения влияния ЖК на развитие кожного зуда рекомендуется применять холестирамин (4–9 г/сут) для связывания их в желудочно-кишечном тракте, а при значительном повышении билирубина – фенобарбитал (5 мг/кг в сутки). В терапии осложнений печеночно-клеточной недостаточности показано своевременное назначение антагониста альдостерона (спиронолактона) и аналога водорастворимого витамина К (Викасола). Перечисленное позволит улучшить качество жизни пациента и ее продолжительность.

Для лечения ПСВХ предложено использовать и некоторые варианты хирургических вмешательств, в частности, в литературе описаны случаи наложения холецистостомы, чрескожного дренирования печеночных протоков, шунтирования подвздошной кишки, частичного наружного отведения желчных путей [2, 5, 7, 8]. Данные виды вмешательств направлены на уменьшение количества циркулирующих солей ЖК, что в свою очередь способствует снижению кожного зуда и замедлению прогрессирования заболевания. Однако единственным общепризнанным методом лечения ПСВХ на сегодняшний день является ортотопическая ТП как радикальный вид терапии данного вида нарушения образования желчи.

В качестве демонстрации предлагаем рассмотреть **клинический случай пациента из отделения клиники педиатрии ГБУЗ НСО ГНОКБ г. Новосибирск. Больной Ю.** в возрасте 11 мес госпитализирован в нашу клинику в декабре 2016 г. по экстренным показаниям с жалобами на желтуху, зуд кожи, прогрессирующую недостаточность питания, увеличение объема живота, ахоличный стул.

Впервые жалобы на желтушность кожи и склер, а также изменение цвета стула появились в возрасте одного месяца жизни, что послужило поводом для госпитализации в инфекционный стационар, где документирована активная ЦМВ-инфекция и назначена этиотропная терапия. На фоне противовирусной терапии ганцикловиром отмечалась некоторая положительная динамика состоя-

ния, но без полного регресса симптомов холестаза. Далее ребенок проживал и наблюдался на территории другого государства.

На момент поступления в нашу клинику при объективном обследовании обращали на себя внимание выраженная желтушность кожи и склер, расчесы кожи на верхних и нижних конечностях, гепатомегалия (левая доля печени +5 см по среднеключичной линии), спленомегалия (край селезенки пальпировался в малом тазу), ахоличный стул. Выявлены изменения в гемограмме в виде анемии легкой степени тяжести и тромбоцитопении ($70 \times 10^9/\text{л}$), которая расценена как проявление гиперспленизма. В биохимическом анализе крови: уровень общего билирубина – 156 мкмоль/л, прямая фракция билирубина – 98 мкмоль/л, общего холестерина – 2,3 ммоль/л, аланинаминотрансфераза – 186 Ед/л (+4N), аспартатаминотрансфераза – 200 Ед/л (+4N), ГГТП – 12 Ед/л (N), ЩФ – 850 Ед/л (+2,5N), уровень общего белка – 48 г/л, альбумина – 25 г/л, мочевины – 2,8 ммоль/л, креатинина – 35 мкмоль/л. Учитывая показатели физического развития – масса тела 6500 г, длина тела – 69 см, SDS индекс массы тела – 3,94 – в совокупности с лабораторными данными, характеризующими белковый статус, диагностирована недостаточность питания тяжелой степени (хроническая белково-энергетическая недостаточность – БЭН).

По данным ультразвукового исследования брюшной полости регистрировалась лишь неоднородность печеночной паренхимы. В процессе проведения дифференциальной диагностики исключались вирусные гепатиты В, С, вирус Эпштейна–Барр, ЦМВ. С учетом возраста пациента, особенностей клинических проявлений проводилось обследование на наследственные болезни обмена, в частности болезнь Гоше, болезнь Ниманна–Пика типа С, гликогенозы, дефицит лизосомной кислой липазы, болезнь Вильсона–Коновалова, дефицит $\alpha 1$ -антитрипсина.

По данным фиброгастроуденоскопии выявлено варикозное расширение вен пищевода II стадии; мультиспиральной компьютерной томографии – признаки портальной гипертензии, фиброза печени; ядерно-магнитной резонансной томографии – признаки билиарной гипертензии. По данным метода полимеразной цепной реакции и иммуноферментного анализа установлена активация ЦМВ-инфекции, что потребовало повторного назначения ганцикловира.

По результатам исследования ДНК методом клинического секвенирования (полное секвенирование экзома), выполненного в лаборатории «Геномед», у пациента обнаружена гомозиготная мутация в гене *ABCB11*. Несмотря на то что данное заболевание является аутосомно-рецессивным, по настоятельной просьбе родителей им также проведено молекулярно-генетическое обследование, которое подтвердило носительство рецессивного гена.

По результатам комплексного обследования пациента сформулирован следующий клинический диагноз – основной: ПСВХ-2 (синдром Байлера; ОММ #601847).

Осложнения: цирроз печени, стадия С по Чайлд–Пью, MELD – 36 баллов, синдром портальной гипертензии, варикозное расширение вен пищевода II стадии, гиперспленизм. Недостаточность питания тяжелой степени (хроническая БЭН).

Сопутствующий: ЦМВ-инфекция, латентное течение. Анемия легкой степени смешанного генеза.

С учетом выявленного генетически детерминированного основного заболевания, развившейся стадии печеночно-клеточной недостаточности и других осложнений больному предложено проведение ТП как единственно возможного метода лечения. Через 21 день после получения отрицательного результата метода полимеразной цепной реакции крови на ЦМВ ребенку проведена ортопическая трансплантация левого латерального сектора печени от родственного донора (отца).

В течение последующих 5,8 года функция трансплантата сохранялась удовлетворительной, как и самочувствие пациента, физическое развитие соответствовало возрасту. Однако мать по рекомендации врача частного центра снизила дозу препарата, используемого для иммуносупрессивной терапии, а далее вовсе его отменила. Вследствие этого спустя 6 лет от момента выполнения ТП у ребенка возникло и документировано острое клеточное отторжение, что потребовало экстренной госпитализации и проведения интенсивной терапии, в ходе которой функция трансплантата восстановлена. На данный момент функция графта у пациента удовлетворительная.

Через 4 мес после проведения ТП у данного ребенка в этой семье родился второй мальчик с аналогичной клиникой, с дебютом заболевания в неонатальном периоде. При детальном обследовании у него также выявлена латентная ЦМВ-инфекция, проведен курс лечения ганцикловиrom и назначена симптоматическая терапия препаратами урсодезоксихолевой кислоты. Далее вся семья вновь выехала в другую страну. В возрасте 9 мес этот второй ребенок поступил в нашу клинику по экстренным показаниям в крайне тяжелом состоянии, обусловленным печеночно-клеточной недостаточностью, а также дыхательной недостаточностью вследствие течения внебольничной пневмонии. В ходе обследования документирован цирроз печени и выставлен клинический диагноз – основной: цирроз печени в исходе неуточненного холестатического заболевания печени (синдром Байлера?), стадия С по Чайлд–Пью, MELD – 40 баллов. Коморбидное заболевание: двусторонняя внебольничная пневмония тяжелой степени, дыхательная недостаточность 3-й степени. Осложнения: синдром портальной гипертензии, гиперспленизм. Недостаточность питания тяжелой степени (хроническая БЭН). Сопутствующий: ЦМВ-инфекция, латентное течение. Анемия тяжелой степени смешанного генеза. В связи с наличием тяжелой коморбидности у данного пациента в виде печеночно-клеточной недостаточности и комбинированного инфекционного процесса (внебольничная пневмония, ЦМВ-инфекция) спасти его жизнь не удалось – ребенок умер, не дожив до запланированной ТП.

Заключение

Таким образом, современные возможности медицинской практики в диагностике и терапии пациентов с редкими заболеваниями, в данном случае с ПСВХ-2, включая ТП, при условии обеспечения преемственности в оказании медицинской помощи на разных ее этапах позволяют обеспечивать благоприятный исход заболевания и дальнейший прогноз для жизни пациента (на примере первого ребенка из этой семьи). С другой стороны, недостаточная осведомленность медицинских работников об особенно-

стях амбулаторного сопровождения такой категории пациентов, в данном случае трансплантированного пациента, отсутствие настороженности относительно наследственной отягощенности в данной семье, а также некомплаентность родителей проводимому лечению у своего ребенка предрасполагают к несвоевременности обращения за оказанием медицинской помощи и неблагоприятным исходам (на примере второго ребенка из этой семьи).

К важным аспектам медицинского сопровождения пациентов с орфанными заболеваниями для улучшения исходов, особенно при применении высокотехнологичных методов лечения, следует отнести в том числе разработку межгосударственных профессиональных коммуникаций и повышение профессиональной осведомленности детских врачей разных специальностей по вопросам диагностики и терапии орфанных заболеваний.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациентов на анализ и публикацию медицинских данных.

Consent for publication. The authors obtained written consent from the patient's legal representatives to analyze and publish medical data.

Литература/References

1. Шалаева В.И. Прогрессирующий внутрипеченочный холестаз (болезнь Байлера). *Новости медицины и фармации*. 2011;5(390):59-60 [Shalaeva VI. Progressiviruiushchii vnutriphechenochnyi kholestaz (bolezn' Bailera). *Novosti meditsiny i farmatsii*. 2011;5(390):59-60 (in Russian)].
2. Обухович А.Р., Иоскевич Н.Н. Прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз: диагностика, лечение (клиническое наблюдение). *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2021;19(4):462-7 [Obukhovich AR, Ioskevich NN. Progressiviruiushchii semeinyi vnutriphechenochnyi kholestaz: diagnostika, lecheniie (klinicheskoe nablyudenie). *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2021;19(4):462-7 (in Russian)].
3. Paulusma C, Ronald P, Elferink O, Jansen P. Progressive familial intrahepatic cholestasis type 1. *Semin Liver Dis*. 2010;30(2):117-24.
4. Хандогина А.С. Особенности течения семейного внутрипеченочного прогрессирующего холестаза I и II типа (PFIC I и PFIC II). *Педиатрическая фармакология*. 2015;12(2):222 [Handogina AS. Peculiarities of progressing family interliver cholestasia of types I and II (PFIC I and PFIC II). *Pediatric pharmacology*. 2015;12(2):222 (in Russian)].
5. Вольнец Г.В., Намазова-Баранова Л.С., Потапов А.С., и др. Особенности ранней диагностики прогрессирующего семейного внутрипеченочного холестаза. *Российский педиатрический журнал*. 2016;19(6):332-8 [Volynets GV, Namazova-Baranova LS, Potapov AS, et al. Features of early diagnosis of progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC). *Russian Pediatric Journal*. 2016;19(6):332-8 (in Russian)].
6. Varma S, Revencu N, Stephenne X, et al. Retargeting of bile salt export pump and favorable outcome in children with progressive familial intrahepatic cholestasis type 2. *Hepatology*. 2015;62(1):198-206.
7. Hayashi H., Sugiyama Y. Bile salt export pump (BSEP/ABCB11): trafficking and sorting disturbances. *Curr Mol Pharmacol*. 2013;6(2):95-103.
8. Soroka CJ, Boyer JL. Biosynthesis and trafficking of the bile salt export pump, BSEP: therapeutic implications of BSEP mutations. *Mol Aspects Med*. 2014;37(1):3-14.
9. Ивашкин В.Т., Широкова Е.Н., Маевская М.В., и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2015;25(2):41-57 [Ivashkin VT, Shirokova EN, Maevskaya MV, et al. Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association and the Russian society on study of the liver on diagnostics and treatment of cholestasis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2015;25(2):41-57 (in Russian)].
10. Силивончик Н.Н. Урсодезоксихолевая кислота в лечении холестатических заболеваний печени. *Медицинские новости*. 2019;12:29-33 [Silivontchik NN. Ursodeoxycholic acid in treatment of cholestatic liver diseases. *Meditsinskiie novosti*. 2019;12:29-33 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.12.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.04.2023