

ISSN 2181-1008
DOI 10.26739/2181-1008

ЖУРНАЛ

гепато-гастроэнтерологических
исследований



Ежеквартальный
научно-практический
журнал

№3 (том II) 2021



ISSN 2181-1008 (Online)

Научно-практический журнал
Издается с 2020 года
Выходит 1 раз в квартал

Учредитель

Самаркандский государственный
медицинский институт

Главный редактор:

Н.М. Шавази д.м.н., профессор.

Заместитель главного редактора:

М.Р. Рустамов д.м.н., профессор.

Редакционная коллегия:

Д.И. Ахмедова д.м.н., проф.;
Л.М. Гарифулина к.м.н., доц.
(ответственный секретарь);
Ш.Х. Зиядуллаев д.м.н., доц.;
Ф.И. Иноятова д.м.н., проф;
М.Т. Рустамова д.м.н., проф;
Б.М. Тожиев д.м.н., проф.;
Н.А. Ярмухамедова к.м.н., доц.

Редакционный Совет:

Р.Б. Абдуллаев (Ургенч)
М.Дж. Ахмедова (Ташкент)
М.К. Азизов (Самарканд)
Н.Н. Володин (Москва)
Х.М. Галимзянов (Астрахань)
С.С. Давлатов (Самарканд)
Т.А. Даминов (Ташкент)
М.Д. Жураев (Самарканд)
А.С. Калмыкова (Ставрополь)
А.Т. Комилова (Ташкент)
М.В. Лим (Самарканд)
Э.И. Мусабаев (Ташкент)
В.В. Никифоров (Москва)
А.Н. Орипов (Ташкент)
Н.О. Тураева (Самарканд)
А. Фейзиоглу (Стамбул)
Б.Т. Холматова (Ташкент)
А.М. Шамсиев (Самарканд)

Журнал зарегистрирован в Узбекском агентстве по печати и информации

Адрес редакции: 140100, Узбекистан, г. Самарканд, ул. А. Темура 18.
Тел.: +998662333034, +998915497971
E-mail: hepato_gastroenterology@mail.ru.



Гудков Роман Анатольевич,

к.м.н., доцент

Доцент кафедры детских болезней с курсом госпитальной педиатрии
Рязанского государственного медицинского
университета имени академика И.П. Павлова

Рязань, Российская Федерация

Федина Наталья Васильевна,

к.м.н., доцент

Доцент кафедры детских болезней с курсом госпитальной педиатрии
Рязанского государственного медицинского
университета имени академика И.П. Павлова

Рязань, Российская Федерация

Петрова Валерия Игоревна,

к.м.н., доцент

Доцент кафедры детских болезней с курсом госпитальной педиатрии
Рязанского государственного медицинского
университета имени академика И.П. Павлова

Рязань, Российская Федерация

Дмитриев Андрей Владимирович,

д.м.н., доцент

Заведующий кафедрой детских болезней
с курсом госпитальной педиатрии
Рязанского государственного медицинского
университета имени академика И.П. Павлова

Рязань, Российская Федерация

ПРОГРЕССИРУЮЩИЙ СЕМЕЙНЫЙ ВНУТРИПЕЧЁНОЧНЫЙ ХОЛЕСТАЗ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

АННОТАЦИЯ

Статья содержит краткий библиографический обзор по прогрессирующему семейному внутрипечёночному холестазу, в котором представлены не только классические 3 типа заболевания, но и новые его варианты, а также другие генетические болезни, проявляющиеся холестатическим поражением печени у детей раннего возраста. Рассмотрены генетические, патофизиологические и клинические аспекты патологии. Показан клинический полиморфизм указанных заболеваний. Представлен клинический случай диагностики прогрессирующего семейного холестаза у ребёнка в возрасте 2 месяцев с генетической верификацией диагноза и успешным лечением, включающем трансплантацию печени. Выявлены две мутации в гетерозиготном состоянии: ранее описанная патогенная мутация SM033442 и ранее не описанная мутация в гене PGM1.

Ключевые слова: Прогрессирующий семейный внутрипечёночный холестаз, болезнь синдром Байлера, холестаз, дети.

Gudkov Roman Anatolievich,

Ph.D. in Medicine, Associate Professor at the
Department of Children's Diseases with a course in
hospital pediatrics Ryazan State Medical
University named after academician I.P. Pavlov
Ryazan, Russian Federation

Fedina Natalia Vasilievna,

Ph.D. in Medicine, Associate Professor Associate
Professor at the Department of Children's Diseases with a course
in hospital pediatrics Ryazan State Medical
University named after academician I.P. Pavlov
Ryazan, Russian Federation

Petrova Valeria Igorevna,

Ph.D. in Medicine, Associate Professor Associate
Professor at the Department of Children's Diseases with a course
in hospital pediatrics Ryazan State Medical
University named after academician I.P. Pavlov
Ryazan, Russian Federation

Dmitriev Andrey Vladimirovich,
Doctor of Medical Sciences, Head of the Department
of the Department of Childhood Diseases with the
course of hospital pediatrics Ryazan State Medical
University named after academician I.P. Pavlov
Ryazan, Russian Federation

PROGRESSIVE FAMILIAL INTRAHEPATIC CHOLESTASIS: LITERATURE REVIEW AND OWN OBSERVATION

ANNOTATION

The article contains a short bibliographic review on progressive familial intrahepatic cholestasis, which presents not only the classic 3 types of the disease, but also its new variants, as well as other genetic diseases manifested by cholestatic liver damage in young children. The genetic, pathophysiological and clinical aspects of the pathology are considered. Clinical polymorphism of these diseases is shown. A clinical case of the diagnosis of progressive familial cholestasis in a 2-month-old child with genetic verification of the diagnosis and successful treatment, including liver transplantation, is presented. Two mutations in a heterozygous state have been identified: the previously described pathogenic mutation CM033442 and a previously undescribed mutation in the PGM1 gene.

Key words: Progressive familial intrahepatic cholestasis, Bayler's disease / syndrome, cholestasis, children.

Актуальность: Гипербилирубинемия у детей первых месяцев жизни является одним из наиболее частых синдромов в неонатологии. В большинстве случаев она обусловлена повышением уровня неконъюгированного билирубина и связана с транзиторным нарушением конъюгации и гемолизом. Эти формы сравнительно хорошо известны педиатрам, в отличие от реже встречающихся случаев конъюгированной гипербилирубинемии. Частыми причинами повышения уровня прямого билирубина у новорождённых является синдром сгущения желчи, нежелательные эффекты лекарств и инфекции. Наиболее значимым фактором риска является недоношенность.

Тяжёлая конъюгированная желтуха у новорождённых чаще обусловлена билиарной обструкцией, до 45% случаев приходится на билиарную атрезию, ещё 17% - на синдром Алажиля. Болезнь Байлера может быть отнесена к редким её причинам, на неё приходится не более 13% случаев. Тем не менее, данная необструктивная форма холестаза встречается чаще других орфанных патологий, таких как дефицит альфа-1 антитрипсина, муковисцидоз, билиарный цирроз, тирозинемия и галактоземия и даже неонатальный гепатит. Редкими и редчайшими причинами холестатического поражения у детей первых месяцев жизни могут быть также: цитрулинемия 2 типа, болезнь Нимана-Пика типа С, болезнь Вольмана, поликистозные болезни, врождённая билиарная дилатация, различные митохондриальные дисфункции, синдромы Дабин-Джонсона и Ротора, болезнь Гоше, гипотиреоз, гемохроматоз, неонатальный склерозирующий холангит, синдром Цельвейгера, аутоиммунная энтеропатия, некротический энтероколит, аномалия печёночной экспрессии фибриллина1, врождённые

нарушения метаболизма желчных кислот и ещё целый ряд патологий.

Цель исследования: Познакомить врачей педиатров с редкой патологией раннего возраста – прогрессирующим семейным внутрипечёночным холестазом и близким к нему патологиям.

Материал и методы исследования: Проведен обзор литературы по поисковым запросам «прогрессирующий внутрипечёночный семейный холестаз», «синдром Байлера», «неонатальный холестаз». Представлен клинический случай, демонстрирующий классическое течение прогрессирующего семейного внутрипечёночного холестаза с развитием тяжёлого поражения печени, потребовавшего трансплантации печени, который наблюдался нами с возраста 2 месяцев.

Обзор литературы

В 1965 году американский врач Клейтон (Clayton) описал несколько случаев заболевания у младенцев из одной семьи амишей, потомков Иакоба Байлера. Заболевание проявлялось тяжёлым холестазом с первой недели жизни и приводило к летальному исходу. В ранних работах патология именовалась по фамилиям авторов впервые описавших заболевание как синдром Клейтона – Юберга, но в последующем закрепилось название болезни Байлера [1]. В настоящее время генетическая природа и биохимические механизмы болезни Байлера хорошо изучены, открыто генетическое разнообразие патологии обмена желчных кислот в различных популяциях. Современное название данной патологии - прогрессирующий семейный внутрипечёночный холестаз (PCBX) или Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis (PFIC).

В настоящее время выделяют три типа PCBX, в основе которых лежат нарушения обмена желчных кислот. Все они имеют аутосомно-рецессивный тип

наследования, проявляются холестазами, и, как правило, приводят к формированию цирроза печени уже на первом году жизни. Частота патологии в различных странах колеблется от 1/50000 до 1/100. Клиническая картина всех трёх типов сходна и включает в себя конъюгированную гипербилирубинемия, проявляющуюся желтухой с оливковым (зеленоватым) оттенком, а также изменением цвета кала и мочи. Типичным симптомом является кожный зуд, значительно нарушающий самочувствие пациентов, гепатомегалия выражена умеренно. Быстро развивается фиброз и цирроз печени, печёночно-клеточная недостаточность и портальная гипертензия.

В основе ПСВХ-1 (PFIC-1) или собственно болезни Байлера лежит снижение синтеза мембранного белка (FIC1), кодируемого геном ATR8B1, определяемом на длинном плече 18 хромосомы (18q21). Белок FIC1 является АТФ-азой Р-типа и отвечает за поддержание концентрации фосфолипидов на внутренней поверхности мембраны гепатоцита [2, 3]. Холестатическая желтуха манифестирует чаще с первых недель жизни, в некоторых случаях гипербилирубинемия вначале может иметь интермиттирующее течение, но затем становится постоянной [4-7]. Отличительным признаком ПСВХ I типа является нередкое присутствие внепечёночных проявлений: водянистой диареей, низкорослости, нейросенсорной тугоухости, панкреатита и стеатоза печени, что связано с системной экспрессией белка FIC1 [8-10].

На ПСВХ II типа или синдром Байлера (ПСВХ-2, PFIC-2) приходится около половины всех подтвержденных случаев ПСВХ, он встречается в изолированных популяциях на Среднем Востоке, в Гренландии и Швеции. Патология связана с мутацией в гене ABCB11, расположенном на 2 хромосоме (2q24) и ответственном за синтез белка-транспортёра BSEP. На канальцевой мембране гепатоцитов отсутствует П-гликопротеин [6, 7, 11-13]. Патогенез, спектр биохимических сдвигов при ПСВХ-2 такие же, как и при I типе. Клиническая картина, в отличие от I типа характеризуется более агрессивным течением с высоким риском развития гепатоцеллюлярной карциномы уже на первом году жизни, а также отсутствием внепечёночных проявлений [14, 16].

ПСВХ-3 связан с мутацией в гене ABCB4, расположенном на 7q21 и кодирующем синтез белка MDR3 (multiple drug resistance), который обеспечивает транспорт фосфатидилхолина через мембрану. Нарушается секреция фосфолипидов в желчь и образованию мицелл. Не мицеллярные желчные кислоты повреждают эпителий протоков, кристаллы холестерина вызывают обструкцию протоков, что приводит к пролиферации и фиброзу [17-20].

ПСВХ-3 полиморфен по сроку манифестации (от грудного до подросткового возраста) и клинической выраженности, однако прогрессирование билиарного цирроза и печеночной недостаточности происходит быстро, и заболевание может проявиться портальной гипертензией с

кровотечением или развитием печеночной недостаточности к подростковому возрасту [21].

Кардинальным диагностическим признаком ПСВХ I и II типов является отсутствие повышения гамма-глутаминтранспептидазы (γ -ГТП), часто в сочетании с низким уровнем холестерина и повышением значения таких маркеров холестаза, как конъюгированный билирубин и щелочная фосфатаза, а также значительное повышение уровня желчных кислот в крови. При всех типах ПСВХ отмечают повышение в 10-20 раз сывороточного уровня желчных кислот. Всем пациентам с прямой гипербилирубинемией целесообразно проводить качественное определение желчных кислот в сыворотке и моче методом масс-спектропии. У всех пациентов повышена активность щелочной фосфатазы. При копрологическом исследовании определяется нейтральный жир. В противовес этому, при ПСВХ III типа (PFIC-3) отмечается значительное повышение активности данного маркера холестаза.

Тяжесть, прогноз и спектр клинических проявлений у носителей мутаций генов ATR8B1, ABCB11, ABCB4 очень широк и включает как сравнительно мягкие варианты течения заболевания с началом во взрослом возрасте (лекарственно-индуцированный холестаз и холестаз беременных), так и тяжелые формы холестаза, приводящие к развитию цирроза печени в детском возрасте. Прогрессирование заболевания сопровождается симптомами дефицита жирорастворимых витаминов, цирроза печени, отставанием в физическом развитии и белково-энергетической недостаточностью. Геморрагический синдром может манифестировать в любом возрасте желудочно-кишечным кровотечением, в редких случаях - внутричерепным кровоизлиянием, связанным с дефицитом витамина К.

Прогресс генетических технологий расширил наши представления о холестатических заболеваниях. В обзоре Henkel SA et al от 2019 г. приведена информация о целом ряде недавно описанных мутаций ПСВХ, и к настоящему времени описано около 100 вариантов подобной патологии [22-35]. Мутация гена, кодирующего белок TJP2, вызывает нарушение структуры плотных соединений в печени. Мутация гена NR1H4, кодирующего ядерный рецептор farnesoid X (FXR), регулирующий обмен желчных кислот, а также обеспечивающий защиту от гепатоканцерогенеза. Новые варианты холестатической патологии описываются как манифестные неонатальные формы ПСВХ с развитием тяжёлой коагулопатии, низким уровнем γ -ГТП и повышенным α -фетопротеином, так и как случаи гестационного и медикаментозного холестаза. Мутация гена синтеза моторного белка MYO5B, приводящая к дисрегуляции белков Rab и нарушению доставки BSEP, проявляется неонатальным холестазом с низким уровнем ГТП. Холестатическое заболевание может быть связано с нарушением митохондриального транскрипционного фактора TFAM. Почечно-печеночную цилиопатию со склерозирующим холангитом у новорожденных вызывает мутация гена синтеза тубулин-связывающего белка DCDC2.

Таким образом, новые исследования значительно расширяют наши представления о разнообразии заболеваний детей, протекающих с повышением уровня конъюгированного билирубина. Каждый такой случай в клинической практике требует от педиатра быстрого выполнения диагностического поиска, подчас включающего генетические исследования.

Клинический случай

Девочка Д. поступила в Областную детскую клиническую больницу в возрасте 2 месяцев 9 дней по направлению участкового педиатра по поводу выявленных гепатоспленомегалии и гипербилирубинемии. Матери 28 лет, наблюдалась по поводу пролапса митрального клапана и редкой наджелудочковой экстрасистолии. Отец ребёнка и полусибсы по матери и отцу здоровы. Родители в кровном родстве не состоят. Беременность II, протекала с бронхитом в 30 недель, по поводу чего принимала ампициллин. На 36 неделе у женщины диагностирован гидроперикард, проводилась пункция с удалением выпота в объёме 300 мл. Роды в Областном клиническом перинатальном центре, II, срочные, физиологические. При рождении вес – 3020 г, длина тела – 50 см, окружность головы – 34 см, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. Привита БЦЖ-М и против гепатита В. Выписана на 4 сутки жизни в удовлетворительном состоянии, в анализах крови - Hb 192 г/л, общий билирубин 190 мкмоль/л. На грудном вскармливании до 2 месяцев. В возрасте 1,5 месяцев, в связи с сохранением желтухи, было проведено биохимическое исследование крови: общий билирубин – 126,6 мкмоль/л, прямой билирубин – 68,5 мкмоль/л, АЛТ - 98 У/л, АСТ - 62 У/л. Клинически определялось увеличение печени и селезёнки.

При поступлении в стационар отмечена гепатоспленомегалия: печень +3 см от края реберной дуги, селезенка +4 см. Физическое развитие ниже среднего, гармоничное (вес – 4650 г, рост – 54 см). Нервно-психическое развитие соответствовало возрасту. Кожа и склеры иктеричны с оливковым оттенком. Моча интенсивно окрашена. Стул осветлен, но не ахоличен.

На первом этапе проводился дифференциальный диагноз между билиарной атрезией, гепатитом и гемолитической анемией. Лабораторные исследования: анемия (эритроциты $3,13-2,65 \times 10^{12}/л$, Hb 95-83 г/л). Уровень общего билирубина максимально - 332 мкмоль/л, прямого - 71,0 мкмоль/л, АЛТ - 165 У/л, АСТ - 286 У/л, общий белок - 42,9 г/л, фибриноген - 0,89 г/л, γ -ГТП - 65,0 У/л, щелочная фосфатаза – 1590 У/л. Гемолитическая анемия исключена дважды отрицательной пробой Кумбса. Копрологическое исследование выявило стеаторею. Методами серологии и ПЦР выявлена внутриутробная цитомегаловирусная инфекция: IgG - 26 ед./мл, авидность АТ IgG – 74,46% (высокая). Анализ крови на гепатит В и С отрицательный. По данным УЗИ определялась повышенная эхогенность и неоднородная структура печени, КВР правой доли 87 мм, желчный пузырь определялся, протоки не расширены. При проведении МРТ брюшной полости

печень определялась однородной структуры, желчный пузырь не визуализировался, что не позволило исключить диагноз билиарной атрезии.

Учитывая высокий уровень конъюгированного билирубина, при отсутствии повышения γ -ГТП был заподозрен прогрессирующий семейный внутрипечёночный холестаз (болезнь Байлера). До уточнения диагноза проводилась терапия урсодезоксихолевой кислотой 120 мг в сутки, ганцикловиром внутривенно 5 мг/кг 2 раза в сутки (по поводу цитомегаловирусной инфекции) и жирорастворимыми витаминами.

В возрасте 2 месяцев 19 дней ребёнок был госпитализирован в отделение хирургии №2 Российской детской клинической больницы для исключения билиарной атрезии. Методом непрямого эластометрии диагностирован фиброз печени стадия F₄ по METAVIR. Одновременно девочка была консультирована в Медико-генетическом научном центре г. Москвы (МГНЦ). В лаборатории Центра (заведующая - д.м.н. Е.Ю. Захарова) проведено обследование методом тандемной масс-спектрометрии и были исключены наследственные аминокислотопатии, органические ацидурии и дефекты митохондриального β -окисления. Анализ крови на α -фетопротеин 5333 МЕ/мл (норма до 100 МЕ/мл). Далее дифференциальная диагностика проводилась между патологией синтеза желчных кислот и прогрессирующим внутрипечёночным семейным холестазом (PFIC I-II типов).

В лаборатории селективного скрининга МГНЦ было проведено исследование желчных кислот в моче методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС). Патологических конъюгатов, характерных для нарушения синтеза желчных кислот обнаружено не было. Выявлены изменения характерные для синдрома холестаза. Также выявлены тауриновые конъюгаты желчных кислот, клиническая значимость которых неизвестна.

В возрасте 4 месяцев методом таргентного секвенирования был проведен анализ 47 генов: выявлены изменения нуклеотидной последовательности в гене POLG:NM 002693: exon3:c.G803C: p G2680A в гетерозиготном состоянии. Данная замена в базе данных описана как патогенная SM033442. В гене PGM1 (наследственные нарушения гликозилирования It типа) : NM 002633: exon 9: c.1376 1377 del: pF459 fs в гетерозиготном состоянии. Данная мутация не описана в базе данных по мутации человека, однако с высокой вероятностью является патогенной, так как приводит к сдвигу рамки считывания и преждевременному окончанию трансляции белка.

Проведенное обследование позволило сформулировать окончательный клинический диагноз: Прогрессирующий семейный внутрипечёночный холестаз I типа (болезнь Байлера). За время госпитализаций ребёнок получал терапию растворами 20% альбумина, свежзамороженной плазмы, инфузионную терапию с частичным парэнтеральным питанием, диуретики, урсодезоксихолевую кислоту,

жирорастворимые витамины, микросферические ферменты, ацетилцистеин и левокарнитин, питание – смеси-гидролизаты.

К возрасту 5 месяцев состояние ребенка имело отрицательную динамику, что проявлялось нарастанием гепатоспленомегалии (печень +5 см, селезенка +5 см ниже реберного края), появление признаков портальной гипертензии - на передней брюшной стенке отмечалось расширение подкожных вен. Персистировала иктеричность кожных покровов и склер, обесцвеченность стула. Снизились темпы физического развития и нутритивный статус: длина тела – 64 см, вес - 6000 г (ИМТ 14,6 -1,7 SD), окружность живота – 47 см. Девочка была госпитализирована в областную больницу. При обследовании отмечено ухудшение биохимических показателей: общий билирубин - 420,4 мкмоль/л, прямой билирубин - 57,7 мкмоль/л, АЛТ - 339 U/l, АСТ - 174 U/l, γ -ГТП - 44,1 U/l, белок - 50,2 г/л, фибриноген 1,77 г/л. Учитывая прогрессирующее течение заболевания печени с развитием цирроза и печёночно-клеточной недостаточности, 26.02.18, в возрасте 6,5 месяцев (то есть через 1,5 месяцев после установления диагноза) в НМИЦ трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова ребенку выполнена родственная (материнская) трансплантация фрагмента печени. В послеоперационном периоде ребёнок получал такролимус, метилпреднизолон, валцикловир, урсодезоксихолевую кислоту, фамотидин, жирорастворимые витамины, дипиридабол, котримоксазол. Состояние пациентки быстро стабилизировалось: с 3 суток исчезла желтуха, сократилась селезёнка, печёночные биохимические показатели крови приблизились к нормальным на 2 неделе после операции. В настоящее время девочка в возрасте 4 лет имеет нормально физическое и нервно-

психическое развитие: вес 17,3 грамм, рост 99 см, продолжает получать иммуносупрессивную терапию такролимусом. Результаты общих клинических и биохимических анализов крови в норме.

Обсуждение и выводы

Представленный клинический случай демонстрирует возможность нозологической диагностики редкой наследственной патологии, манифестировавшей столь распространённым синдромом неонатальной гипербилирубинемии. Для подтверждения диагноза было проведено генетическое исследование, результаты которого позволили диагностировать болезнь Байлера. Однако, роль двух выявленных в гетерозиготном состоянии мутации не вполне определённая. Первая мутация в гене *POLG*:NM 002693 описана в базе данных как патогенная SM033442. Вторая, в гене *PGM1*: NM 002633 не описана в базе данных, но вероятностью является патогенной.

Заслуживает внимание также выявление у ребёнка активной цитомегаловирусной инфекции, потребовавшей проведения специфической терапии. Как отмечено в некоторых источниках, ЦМВ инфекция нередко обнаруживается у новорождённых с холестатическим синдромом, что может затруднять диагностику и лечение.

Своевременно проведенная трансплантация печени обеспечила благоприятный исход для пациента.

Очевидно, что за многими случаями неуточнённой неонатальной гипербилирубинемии (как «транзиторной», так и персистирющей) стоят генетические синдромы, своевременная диагностика которых позволит правильно определять прогноз заболевания и своевременно назначать эффективную терапию.

Список литературы/Iqtiboslar/References

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) :112–124.
2. Esteller A. Physiology of bile secretion. *World J Gastroenterol*. 2008;14:5641–9.
3. Fujiwara R, Haag M, Schaeffeler E, Nies AT, Zanger UM, Schwab M. Systemic regulation of bilirubin homeostasis: potential benefits of hyperbilirubinemia. *Hepatology*. 2018;67:1609–19.
4. 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.
5. Jankowska I, Socha P. Progressive familial intrahepatic cholestasis and inborn errors of bile acid synthesis. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol*. 2012; 36(3) : 271-4.
6. Reshetnyak VI. Physiological and molecular biochemical mechanisms of bile formation. *World J Gastroenterol*. 2013;19:7341-60.
7. Chan J, Vandeberg JL. Hepatobiliary transport in health and disease. *Clin Lipidol*. 2012;7:189–202.
8. Esteller A. Physiology of bile secretion. *World J Gastroenterol*. 2008;14:5641-9.
9. Fujiwara R, Haag M, Schaeffeler E, Nies AT, Zanger UM, Schwab M. Systemic regulation of bilirubin homeostasis: potential benefits of hyperbilirubinemia. *Hepatology*. 2018;67:1609-19.
10. Sticova E, Jirsa M. New insights in bilirubin metabolism and their clinical implications. *World J Gastroenterol*. 2013;19:6398-407.
11. Molinaro A, Wahlstrom A, Marschall HU. Role of bile acids in metabolic control. *Trends Endocrinol Metab*. 2018;29:31–41.
12. Каганов Б.С., Строкова Т.В., Мачулан И.В., Каменец Е.А., Захарова Е.Ю. Случай синдрома Байлера. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2012. №1. С 43-48.
13. Случай ДНК-диагностики и медико-генетического консультирования прогрессирующего семейного внутрипеченочного холестаза II типа М.Е. Поляк, А.В. Метелин, Н.А. Коротева, Ю.Э. Лурье, Э.Ф. Ким, Е.В. Заклязьминская *Клин. и эксперим. хир. Журн. им. акад. Б.В. Петровского*. 2015. N1. С. 36-41.

14. Varma S, Revencu N, Stephenne X, Scheers I, Smets F, Beleza-Meireles A. 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.
15. Hayashi H, Sugiyama Y. Bile salt export pump (BSEP/ABCB11) : trafficking and sorting disturbances. *Curr. Mol Pharmacol*. 2013; 6(2) : 95-103.
16. Lien TH, Chang MH, Wu JF, Chen HL, Lee HC, Chen AC, Tiao MM, et al. Effects of the infant stool color card screening program on 5-year outcome of biliary atresia in Taiwan. *Hepatology*. 2011;53:202-8.
17. Claro da Silva T, Polli JE, Swaan PW. The solute carrier family 10 (SLC10) : beyond bile acid transport. *Mol Asp Med*. 2013;34:252-69.
18. Ballatori N, Christian WV, Wheeler SG, Hammond CL. The heteromeric organic solute transporter, OSTalpha-OSTbeta/SLC51: a transporter for steroid-derived molecules. *Mol Asp Med*. 2013;34:683-92.
19. Suga T, Yamaguchi H, Sato T, Maekawa M, Goto J, Mano N (2017) Preference of Conjugated Bile Acids over Unconjugated Bile Acids as Substrates for OATP1B1 and OATP1B3. *PLoS ONE* 12(1) : e0169719. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169719>.
20. Guyot C, Stieger B. Interaction of bile salts with rat canalicular membrane vesicles: evidence for bile salt resistant microdomains. *J Hepatol*. 2011;55:1368-76.
21. Delaunay J.L., Durand-Schneider A.M., Dossier C., Falguières T., Gautherot J., Davit-Spraul A. et al. A functional classification of AB-CB4 variations causing progressive familial intrahepatic cholestasis type 3. *Hepatology*. 2016; 63(5) : 1620-31.
22. Loomes KM, Emerick KM. Pediatric cholestatic liver disease. In: Wyllie R, Hyams JS, Kay M ed. *Pediatric gastrointestinal and liver disease*. 5th edition. Elsevier (Philadelphia, PA) 2016:851-869.
23. Kelly DA ed. *Diseases of the liver and biliary system in children*. 4th edition. Wiley Blackwell (Oxford, UK) 2017:99-126.
24. Expanding etiology of progressive familial intrahepatic cholestasis. Henkel SA1, Squires JH2, Ayers M3, Ganoza A4, Mckiernan P3, Squires JE5. *World J Hepatol*. 2019 May 27;11(5) :450-463. doi: 10.4254/wjh.v11.i5.450.
25. Chen HL LH, Wu JF, Wu SH, Chen HL, Yang YH, Hsu YH et al. Panel-based Next-Generation Sequencing for the Diagnosis of Cholestatic Genetic Liver Diseases: Clinical Utility and Challenges. *J Pediatr*. 2019;205:153-159.e6. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.09.028. Epub 2018 Oct 23.
26. 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;46:326-8.
27. Qiu YL, Gong JY, Feng JY, Wang RX, Han J, Liu T, Lu Y, et al. Defects in myosin VB are associated with a spectrum of previously undiagnosed low gamma-glutamyltransferase cholestasis. *Hepatology*. 2017;65:1655-69.
28. Gonzales E, Taylor SA, Davit-Spraul A, Thebaut 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;65:164-73.
29. Schueler M, Braun DA, Chandrasekar G, Gee HY, Klasson TD, Halbritter J et al. DCDC2 mutations cause a renal-hepatic ciliopathy by disrupting Wnt signaling. *Am J Hum Genet*. 2015;96:81-92.
30. 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;65:1179-87.
31. Girard M, Bizet AA, Lachaux A, Gonzales E, Filhol E, Collardeau-Frachon S, Jeanpierre C, et al. DCDC2 mutations cause neonatal Sclerosing cholangitis. *Hum Mutat*. 2016;37:1025-9.
32. Stiles AR, Simon MT, Stover A, Eftekharian S, Khanlou N, Wang HL et al. Mutations in TFAM, encoding mitochondrial transcription factor a, cause neonatal liver failure associated with mtDNA depletion. *Mol Genet Metab*. 2016;119:91-9.
33. Sultan M, Rao A, Elpeleg O, Vaz FM, Abu Libdeh BY, Karpen SJ, Dawson PA. Organic solute transporter-beta (SLC51B) deficiency in two brothers with congenital diarrhea and features of cholestasis. *Hepatology*. 2018;68:590-8.
34. Progressive familial intrahepatic cholestasis. Srivastava A. *J Clin Exp Hepatol*. 2014 Mar;4(1) :25-36. doi: 10.1016/j.jceh.2013.10.005. Epub 2013 Nov 23.
35. Chen HL, Wu SH, Hsu SH, Liou BY, Chen HL, Chang MH. Jaundice revisited: recent advances in the diagnosis and treatment of inherited cholestatic liver diseases. *J Biomed Sci*. 2018 Oct 26;25(1) :75. doi: 10.1186/s12929-018-0475-8.

Бекезин В.В., Дружинина Т.В., Мельникова А.Н., Михальков С.В., Жилина В.А. ЗНАЧИМОСТЬ ФАКТОРОВ РИСКА В РАЗВИТИИ КЛИНИЧЕСКИХ ФОРМ COVID-19 В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ	70
Бекенов Н. Н. ПРОФИЛАКТИКА СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1 ТИПА У ДЕТЕЙ	73
Блинова С.А., Орипов Ф.С., Шамсиддинова М.Ш. НЕЙРОГУМОРАЛЬНЫЕ СТРУКТУРЫ ЛЕГКИХ В ПЕРИОД ЭМБРИОГЕНЕЗА И ПРИ ПНЕМОНИИ У ДЕТЕЙ МЛАДШЕГО ВОЗРАСТА	76
Бобоева Н.Т., Абдуллаева М.Н. ЗНАЧЕНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СТАТУСА И МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ПРОЛОНГИРОВАННОЙ НЕОНАТАЛЬНОЙ ГИПЕРБИЛИРУБИНЕМИИ	79
Гарифулина Л.М., Гойибова Н.С. ОЖИРЕНИЕ КАК ФАКТОР РИСКА ПРИ ПОВРЕЖДЕНИИ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ	82
Гарифулина Л.М., Тураева Д.Х. ВЛИЯНИЕ ДЕТСКОГО ОЖИРЕНИЯ НА ГЕПАТОБИЛИАРНУЮ СИСТЕМУ	86
Гарифулина Л.М., Холмурадова З.Э. АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ	89
Гудков Р.А., Федина Н.В. ПРОГРЕССИРУЮЩИЙ СЕМЕЙНЫЙ ВНУТРИПЕЧЁНОЧНЫЙ ХОЛЕСТАЗ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННОЕ НАБЛЮДЕНИЕ	94
Гулямова М.А., Рахманкулова З.Ж., Ходжиметов Х.А, Турсунбаева Ф.Ф. ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ДАУНА В РАННЕМ НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ	100
Дустмухамедова Д.Х., Камилова А.Т. НОВЫЕ ПОДХОДЫ В ЛЕЧЕНИИ ЦЕЛИАКИИ У ДЕТЕЙ	105
Жалилов А. Х., Ачилова Ф.А., Хайдарова С.Х. ПОКАЗАТЕЛИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО ЭРИТРОНА ПРИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ У ДЕТЕЙ	109
Зайниев А.Ф., Рахманов К.Э., Гозибекков Ж.И. ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ УЗЛОВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ЩИТОВИДНЫЙ ЖЕЛЕЗЫ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	115
Закирова Б.И., Шавази Н.М., Рустамов М.Р., Муродова Х.Х., Азимова К.Т. ВЛИЯНИЕ СЕЗОНА ГОДА НА ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ В УСЛОВИЯХ ЗАРАФШАНСКОЙ ДОЛИНЫ УЗБЕКИСТАНА	119
Зейнебекова А.Б., Дюсенова С.Б. РОЛЬ ВИТАМИНА D ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ У ДЕТЕЙ	122
Ибатов Ш.М., Мухамадиев Н.К. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ФИТО - И ВИТАМИНОТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ЭНДЕМИЧЕСКОГО ЗОБА	125

Подписано в печать 22.11.2021.

Формат 60×84 1/8

Усл. п.л. 14,76

Заказ 253

Тираж 30 экз.

Отпечатано в типографии

СамГосМИ.

140151, г. Самарканд,

ул. Амира Темура, 18