

Длительное наблюдение пациента с синдромной диареей (трихогепатоэнтеральным синдромом) с кроноподобным синдромом

Е.А. Курмаева, С.Я. Волгина, Н.А. Соловьева, Г.А. Кулакова, В.В. Боголюбова, Х.Ж. Иргешова

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

Long-term follow-up of a patient with syndromic diarrhea (tricho-hepato-enteral syndrome) with Crohn's-like syndrome

E.A. Kurmaeva, S.Ya. Volgina, N.A. Solovyeva, G.A. Kulakova, V.V. Bogolyubova, H.Zh. Irgeshova

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Цель исследования. Описание длительного наблюдения больного с редко встречающимся генетическим заболеванием – синдромной диареей, или трихогепатоэнтеральным синдромом.

Результаты. У ребенка с первых месяцев жизни был выявлен синдром некурабельной диареи, который привел к развитию синдрома мальабсорбции, отставанию физического и психомоторного развития. Длительное наблюдение выявило прогрессирование синдрома мальабсорбции, метаболические и эндокринные нарушения на фоне нарастающих морфологических изменений в кишечнике. Лишь генетическое исследование, проведенное у больного и его родителей, позволило сформулировать окончательный диагноз: «Синдромная диарея (трихогепатоэнтеральный синдром, нуклеотидный вариант g.31929071C>T в гомозиготном состоянии в гене SKIV2L) с кроноподобным синдромом».

Заключение. Для постановки данного диагноза важное значение имеет сочетание синдрома некурабельной хронической диареи с лицевым дисморфизмом, аномалиями кожи и волос.

Ключевые слова: дети, диарея, синдром мальабсорбции, болезнь Крона, лицевой дисморфизм, аномалии кожи и волос, трихогепатоэнтеральный синдром, ген SKIV2L

Для цитирования: Курмаева Е.А., Волгина С.Я., Соловьева Н.А., Кулакова Г.А., Боголюбова В.В., Иргешова Х.Ж. Длительное наблюдение пациента с синдромной диареей (трихогепатоэнтеральным синдромом) с кроноподобным синдромом. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(5): 227–232. DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–5–227–232

Objective. To describe a long-term follow-up of a patient with a rare genetic disease – syndromic diarrhea, or trichohepatoenteric syndrome. **Results.** From the first months of life, the child was diagnosed with incurable diarrhea syndrome, which led to the development of malabsorption syndrome, retardation of physical and psychomotor development. Long-term follow-up revealed the progression of malabsorption syndrome, metabolic and endocrine disorders against the background of increasing morphological changes in the intestine. Only a genetic study of the patient and his parents made it possible to formulate the final diagnosis: «Syndromic diarrhea (trichohepatoenteric syndrome, nucleotide variant g.31929071C>T homozygous in the SKIV2L gene) with crown-like syndrome». **Conclusion.** The combination of incurable chronic diarrhea syndrome with facial dysmorphism, skin and hair abnormalities is important for this diagnosis.

Key words: children, diarrhea, malabsorption syndrome, Crohn's disease, facial dysmorphism, skin and hair abnormalities, tricho-hepato-enteral syndrome, gene SKIV2L.

For citation: Kurmaeva E.A., Volgina S.Ya., Solovyeva N.A., Kulakova G.A., Bogolyubova V.V., Irgeshova H.Zh. Long-term follow-up of a patient with syndromic diarrhea (tricho-hepato-enteral syndrome) with Crohn's-like syndrome. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2021; 66:(5): 227–232 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–5–227–232

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Курмаева Елена Анатольевна – к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-0873-8037
e-mail: kurmaelena@rambler.ru

Волгина Светлана Яковлевна – д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-4147-2309

Соловьева Наиля Анасовна – к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID 0000-0002-9687-4583

Кулакова Галина Александровна – к.м.н., доц. кафедры госпитальной педиатрии Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-1741-2629

Боголюбова Вера Викторовна – студентка VI курса педиатрического факультета Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-5219-5098

Иргешова Халида Жуманазаровна – студентка VI курса педиатрического факультета Казанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0003-1791-3247

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Впервые трихогепатоэнтеральный синдром (tricho-hepato-enteral syndrome) описали в 1982 г. L. Stankler и соавт. [1]. Позже D. Girault и соавт. [2] предложили новый термин «синдромная диарея». В 2007 г. A. Fabre и соавт. [3] предположили, что синдромная диарея и трихогепатоэнтеральный синдром – это одна гетерогенная нозологическая форма. В 2008 г. K. Al Qoaer и соавт. [4] представили пациентов с хронической диареей, лицевым дисморфизмом и нарушением роста волос. У некоторых больных были выявлены кожные пятна «кофе с молоком» в области таза и нижних конечностей [5]. Было установлено, что трихогепатоэнтеральный синдром – наследуемое по аутосомно-рецессивному типу генетическое заболевание, связанное с мутациями в двух генах *TTC37* (5q15) или *SKIV2L* (6p21.3) – компонентах гипотетического ответ-

ственного за экзосомопосредованный контроль РНК Ski-комплекса человека [6–8].

Распространенность заболевания предположительно составляет 1:1 млн новорожденных. К настоящему времени случаи трихогепатоэнтерального синдрома описаны в Европе (Великобритании, Франции, Италии, Польше, России), Турции, Северной Африке, Саудовской Аравии, Индии [5, 9–12]. Клинически синдром характеризуется следующими основными симптомами [12–14]:

- задержка внутриутробного развития плода;
- некурабельная хроническая диарея, которая начинается с первых месяцев жизни и ведет к тяжелой гипотрофии;
- лицевой дисморфизм – выступающий лоб и щеки, широкое основание носа, широкая переносица, гипертелоризм глаз, низко посаженные уши, большой рот;
- аномалия роста волос (волосы имеют «шерстистый» вид, сухие и ломкие, склонны к быстрому выпадению);
- иммунные расстройства (снижение продукции иммуноглобулинов);
- отставание в физическом и психическом развитии;
- кожные аномалии (ксероз, пятна по типу «кофе с молоком» и ангиомы).

Ведущим синдромом служат некурабельная хроническая диарея, дисморфизм лица и аномалии волос, которые встречаются у всех пациентов. В 50% случаев у пациентов выявлялись нарушения функции печени, редко – аномалии тромбоцитов и врожденные пороки сердца. При эндоскопическом исследовании верхних отделов желудочно-кишечного тракта обнаруживают изменения, характерные для син-

дрома мальабсорбции [9]. Макроскопические признаки колита наблюдались в 73% случаев [15]. Очень редко у больных встречаются паховая грыжа, атрофия тимуса, глаукома, гипотиреоз, поликистоз почек [16]. Крайне редко, по данным литературы, описаны осложнения, напоминающие болезнь Крона [12, 13]. Представленный нами случай относится именно к этой форме заболевания.

Клинический случай. Мальчик А., 12 лет, наблюдается с рождения в детской поликлинике. Ребенок от первой беременности, протекавшей с тяжелым гестозом на 20–22-й неделях. Роды срочные, на 41-й неделе. Масса при рождении 2600 г, длина тела 50 см.

Наследственность: у бабушки по материнской линии родная сестра умерла в возрасте 2 мес из-за длительного жидкого стула; первый ребенок бабушки умер в 3 мес также по этой причине (рис. 1).

Родители мальчика впервые обратились к врачу с жалобами на учащение стула до 15 раз в сутки и подъем температуры тела в возрасте 2 мес. Ребенок был госпитализирован в детскую больницу. Диагноз при госпитализации: дистрофия по типу гипотрофии I степени. Дисбактериоз кишечника, вызванный *St. aureus*, *Klebsiella*. Проведено лечение: диетотерапия (НАН – безлактозный), антибактериальная терапия, пробиотики, ферменты, стафилококковый бактериофаг, инфузионная терапия. В связи с отсутствием эффекта от лечения младенец переведен в инфекционную больницу с диагнозом: сепсис неустановленной этиологии, септикопиемия (энтероколит), эксикоз. Получил курс антибиотикотерапии, иммуноглобулин (Ig) человека № 2 – без эффекта. Переведен в гастроэнтерологическое отделение.

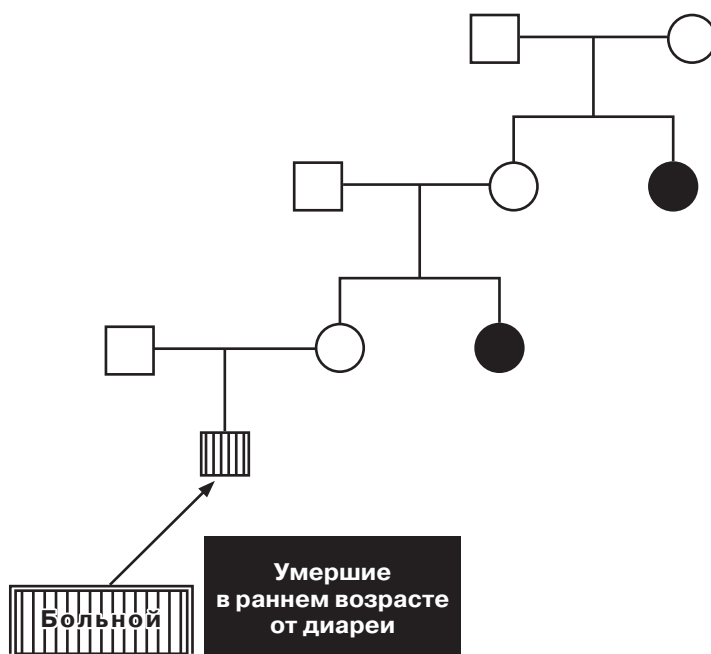


Рис. 1. Родословная пациента А.
Fig. 1. Pedigree of patient A.

Состояние при поступлении тяжелое за счет выраженного кишечного синдрома (жидкий стул до 10–12 раз в сутки, темно-зеленого цвета с большим количеством слизи), эксикоза, нарастания дефицита массы тела (33%), анемического синдрома. Проведено лечение: парентеральное питание (внутривенное введение растворов декстрозы, 4% раствора калия хлорида, изотонического раствора натрия хлорида, липофундина, аминовена) с переходом на энтеральное питание специализированной смесью с высоким гидролизом сывороточных белков (Фрисопеп), антибактериальная терапия, пробиотики, ферменты, препараты железа. На фоне лечения состояние улучшилось. Выписан с массой тела 3690 г, с дефицитом 31%.

В возрасте 6 мес ребенок вновь поступил в детскую больницу в тяжелом состоянии (жалобы на жидкий стул, потерю массы тела, подъемы температуры тела до субфебрильной) с диагнозом: дистрофия по типу гипотрофии III степени. Дисбактериоз кишечника. Кандидозный стоматит. Острый бронхолит. В связи с некурабельной диареей переведен в гастроэнтерологическое отделение. Проведено обследование: IgA-TG2 (антитела к тканевой трансглутаминазе IgA) – 1 ед/мл (норма <7 ед/мл), антитела к эндомизию – 1 ед / мл (норма <5 ед/мл), антитела к деамидированным пептидам глиаина – 5 ед/мл (норма не более 45 ед/мл). Выставлен диагноз: синдром мальабсорбции. Дистрофия по типу гипотрофии III степени. Вторичная миокардиодистрофия. Анемия смешанной этиологии, легкой степени. Кандидозный стоматит, хейлит. Эрозия слизистой оболочки губ. Острый бронхолит. Полученное лечение: смесь «Нутрамиген», «Прегестимил», инфузионная терапия (глюкоза 5%, раствор калия хлорида 4%, изотонический раствор натрия хлорида, липофундин, аминовен), преднизолон в дозе 20 мг внутривенно капельно №7, антибактериальная терапия, ферменты, препараты железа, пробиотики, ингаляции короткодействующих β_2 -агонистов, симптоматические средства. Масса тела при выписке 4700 г – дефицит 44% (масса тела при поступлении 3700 г – дефицит 50%). В течение последующих 3 мес на фоне лечебного питания смесью «Фрисопеп» и введения прикорма диарея сохранялась, прибавка массы была незначительная.

В 1,5 года при фиброколоноскопии выявлен эрозивно-язвенный колит с множественными полипами. Результаты гистологического исследования биоптата: очаговый активный колит, эрозии и язвы толстой кишки; воспалительные полипы толстой кишки, представленные грануляционной тканью. Выписан с диагнозом: неспецифический язвенный колит, высокой активности. Синдром мальабсорбции. Задержка физического и моторного развития. Рахит, подострое течение. В лечение был включен сульфасалазин 250 мг/с.

Через 1 мес на фоне острого респираторного заболевания отмечалось ухудшение состояния. Ребенок

госпитализирован в соматическое отделение детской больницы. В условиях стационара состояние оставалось тяжелым, отмечались снижение диуреза, отечный синдром. В анализах крови: лейкоцитоз $22 \cdot 10^9$ /л (норма $9\text{--}10 \cdot 10^9$ /л), СОЭ 50 мм/ч (норма 4–8 мм/ч), анемия (гемоглобин 71 г/л, норма 120–140 г/л), тромбоцитопения $61 \cdot 10^9$ /л (норма $150\text{--}300 \cdot 10^9$ /л). Получено лечение: антибактериальная терапия, ферменты, препараты железа, пробиотики, симптоматические средства. В связи с тромбоцитопенией сульфасалазин был отменен.

В возрасте 2 лет 10 мес обследован в отделении гастроэнтерологии ФГБНУ «Научный центр здоровья детей» (НЦЗД) Москвы. Поступил в отделение в тяжелом состоянии с диареей, гипотрофией III степени, анемией, самостоятельно не стоял. Ребенку был выставлен диагноз: болезнь Крона; назначено парентеральное питание, переливание свежемороженой плазмы №2, преднизолон с медленным снижением дозы в сочетании с препаратами 5-аминосалициловой кислоты, октреотид, ферменты, антибактериальная и противогрибковая терапия. На фоне лечения отмечалась положительная динамика: прибавка в массе 500 г, снижение частоты стула до 3 раз в день, ребенок начал самостоятельно стоять и делать попытки ходить.

В возрасте 3 лет при плановой госпитализации по месту жительства проведена колоноскопия, которая выявила атрофический илеит, эрозивный колит. С целью верификации диагноза и определения дальнейшей тактики лечения ребенок госпитализирован в отделение гастроэнтерологии НЦЗД. При поступлении физическое развитие низкое (дефицит массы тела 51%, низкий рост), отмечены лицевые аномалии (широкий плоский нос, гипертелоризм глаз, выступающий лоб, большие уши, полные губы), нарушение роста волос (тонкие вьющиеся волосы), на коже спины пятна цвета «кофе с молоком». При обследовании выявлено: гемоглобин 85 г/л (норма 120–140 г/л), гематокрит 28,7% (норма 39–49%), антинуклеарные антитела (АНА) 2,4 ед/мл (в норме отсутствуют), IgG 20 г/л (норма до 9,16 г/л), IgA 6,76 г/л (норма до 0,2–1,0 г/л), диспротеинемия с гипоальбуминемией до 27 г/л (норма 35–52 г/л), фекальный кальпротектин 124 мкг/г (норма менее 80 мкг/г).

При последующей госпитализации в 4 года выявлены умеренные деформации нижних конечностей, гепатоспленомегалия. Лабораторные исследования: анемический синдром (гемоглобин 88 г/л), СРБ 6 мг/л (норма 0–5 мг/л), СОЭ 60 мм/ч, лейкоцитоз $21,5 \cdot 10^9$ /л; IgG 20 г/л, IgA 9,75 г/л, фекальный кальпротектин 825 мкг/г, повышение уровня паратгормона до 73 пг/мл (норма 15–65 пг/мл), снижение общего кальция до 2 ммоль/л (норма 2,2–2,7 ммоль/л) и фосфора в крови до 1,1 ммоль/л (норма 1,45–1,78 ммоль/л). Результаты илеоколоноскопии: язвы и афты в толстой кишке, язвенный проктосигмоидит.

Ввиду непрерывно-рецидивирующего течения, сохраняющейся высокой воспалительной активности заболевания, отрицательной динамики по результатам колоноскопии назначена антицитокиновая терапия химерными антителами к ФНО альфа (альфа-фактор некроза опухоли): инфликсимаб (Ремикейд) в дозе 50 мг (из расчета 5 мг/кг) по схеме 0, 2 и 6-я недели, затем 1 раз в 8 нед. При выписке диагноз основного заболевания: болезнь Крона, тотальный колит, высокая степень активности PCDAI (педиатрический индекс активности болезни Крона) – 40 баллов, непрерывно-рецидивирующее течение, обострение.

Следующая госпитализация в возрасте 5 лет. Масса при поступлении 11,5 кг, рост 89 см (дефицит массы 50%, низкий рост). Проведенное обследование: в крови ионизированный кальций 1,19 ммоль/л (норма 1,1 ммоль/л), общий кальций 2,16 ммоль/л, фосфор 1,17 ммоль/л; паратгормон 80 пг/мл, гемоглобин 88 г/л, СРБ 20 мг/л, СОЭ 80 мм/ч, лейкоцитоз $17 \cdot 10^9$ /л; IgG 19 г/л, IgA 6,8 г/л, АНА 1,6 ед/мл. При колоноскопии обнаружен очаговый язвенный колит слепого, восходящего, поперечного, нисходящего и сигмовидного отделов толстой кишки, характерный для эндоскопической картины болезни Крона в стадии инфильтрации. Рентгенография нижних конечностей выявила вальгусную деформацию, расширение эпифизарных линий голеностопных суставов; умеренное повышение прозрачности костных структур. Консультирован специалистами: заключение ортопеда – деформации нижних конечностей; эндокринолога – вторичный гиперпаратиреоз. С учетом непрерывно рецидивирующего течения, сохраняющейся высокой воспалительной клинико-лабораторной активности заболевания, низких показателей физического развития (рис. 2), прогрессирования деформаций нижних конечностей, синдрома мальабсорбции рекомендовано генетическое исследование.

В 6-летнем возрасте пациент вновь госпитализирован. Состояние оставалось тяжелым за счет

кишечного синдрома, лихорадки, электролитных и воспалительных нарушений. Проведена оценка результатов биопсии тонкой кишки (интенсивная лимфоцитарная инфильтрация слизистой оболочки тонкой кишки, выявлены признаки аутоиммунной энтеропатии) и решено добавить в терапию препарат циклоспорина – А (Сандиммун Неорал). На фоне терапии отмечалась положительная динамика: улучшение самочувствия и кишечного синдрома, электролитных нарушений.

В 6 лет 9 мес плановая госпитализация: состояние тяжелое, физическое развитие низкое – дефицит массы 52%, рост 100 см (менее 3-го перцентиля). На коже спины, живота, ног множественные пятна цвета «кофе с молоком». В области копчика визуализируется эпителиальный копчиковый ход. Стул 4 раза в сутки, жидкий, с умеренной примесью крови. По данным эзофагогастродуоденоскопии отмечены атрофия ворсинчатого слоя тонкой кишки, дуоденит, гастрит. Результаты лестничной биопсии, взятой при колоноскопии: язвенный илеит, колит, сигмоидит, проктит, сфинктерит. Рентгенография кистей выявила соответствие костного возраста календарному.

В возрасте 7 лет 3 мес осуществлена плановая госпитализация для оценки эффективности антицитокиновой терапии моноклональными антителами человека к ФНО альфа препаратом адалимумаба (Хумира). По итогам обследования зафиксировано развитие резистентности к биологической терапии, так как было выявлено обострение болезни Крона (индекс PCDAI 60 баллов). Проведена глюкокортикостероидная терапия (преднизолон), после чего в крови снизилось содержание маркеров воспаления и белково-электролитного дефицита. Выписан в стабильном состоянии с массой тела 14,2 кг (+2 кг, дефицит массы 68%). В дальнейшем ребенок наблюдался на педиатрическом участке по месту жительства, где выполнялись все рекомендации по обследованию и лечению, периодически осуществлялась госпитализация в связи с ухудшением состояния.

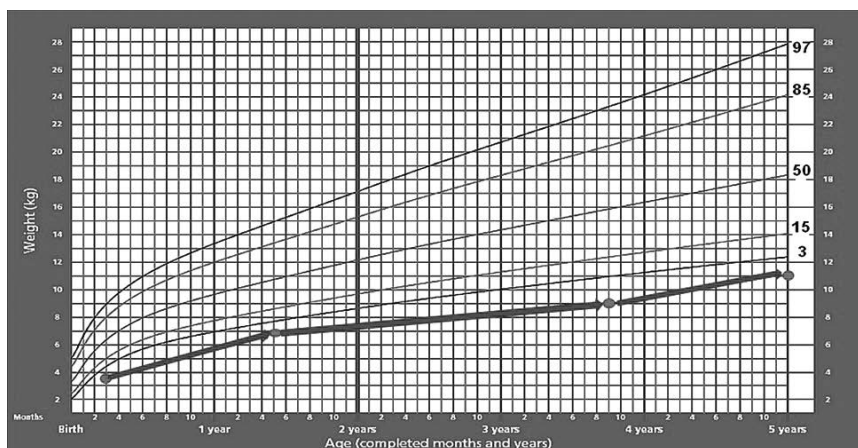


Рис. 2. Динамика физического развития пациента А. с рождения до 5 лет.

Fig. 2. Dynamics of physical development of patient A. from birth to 5 years.

В 11 лет ребенку в ФГБНУ НЦЗД проведено молекулярно-генетическое исследование методом экзомного секвенирования; в гене *SKIV2L* выявлен нуклеотидный вариант g.31929071C>T в гомозиготном состоянии, ассоциированный с трихогепатоэнтеральным синдромом, тип 2 (OMIM 614602). У родителей пробанда этот вариант обнаружен в гетерозиготном состоянии. Таким образом, был сформулирован окончательный диагноз: синдромная диарея (трихогепатоэнтеральный синдром, тип 2 (OMIM 614602) с кроноподобным синдромом. Анемия хронических заболеваний, тяжелой степени. Эпителиально-копчиковый ход. Синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Деформация нижних конечностей: плоско-вальгусная деформация стоп, деформация коленных суставов с латеропозицией надколенников. Белково-энергетическая недостаточность III степени.

В настоящее время больного беспокоит снижение аппетита, вздутие живота, учащение стула до 4–5 раза в сутки, затруднение при ходьбе. При осмотре: задержка физического развития; лицевые аномалии (широкий плоский нос, гипертелоризм глаз, полные губы, неровный зубной ряд), тонкие вьющиеся волосы, короткая шея, большой выступающий живот, крупные кисти и стопы, вальгусная деформация нижних конечностей. Кожа сухая и смуглая, в области спины, груди, живота и нижних конечностях множественные участки гиперпигментации по типу пятен «кофе с молоком».

Обсуждение и заключение

Диарея в педиатрической практике встречается часто. В представленном случае у больного с первых недель жизни наблюдалась диарея, которая не поддавалась традиционным методам терапии. Диагностический поиск на начальном этапе позволил исключить инфекционную этиологию заболевания.

В дальнейшем была исключена целиакия, так как длительная диарея у младенцев наиболее часто встречается при непереносимости глютена [14, 17].

Колоноскопия с гистологическим исследованием биоптата у больного с сохраняющейся хронической диареей и прогрессирующим дефицитом массы тела выявила очаговый активный колит, эрозии, язвы и воспалительные полипы толстой кишки. Непрерывно-рецидивирующее течение заболевания, нарастающая воспалительная активность, отрицательная динамика по результатам колоноскопии, неэффективность проводимой терапии стали причиной постановки диагноза: болезнь Крона толстой кишки. В последующем проявление лицевого дисморфизма, аномалии кожных покровов и роста волос, отставание в физическом и психомоторном развитии, частая заболеваемость позволили предположить генетически обусловленное заболевание [3–5, 18]. Генетическое исследование, проведенное у больного и его родителей, позволило установить диагноз: синдромная диарея (трихогепатоэнтеральный синдром) с кроноподобным синдромом.

Длительное наблюдение за пациентом выявило прогрессирующее снижение мальабсорбции, метаболические и эндокринные нарушения на фоне нарастающих морфологических изменений в кишечнике. У данного больного прогрессируют костные изменения, задержка физического и психомоторного развития, что требует многоплановых реабилитационных мероприятий.

Статистика выявления синдромной диареи, возможно, не отражает истинную распространенность в связи с ранней гибелью младенцев от некурабельной диареи без верификации диагноза. Прогноз неблагоприятный для большинства больных детей, причины летального исхода – инфекции, печеночная недостаточность [3, 9].

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Stankler L., Lloyd D., Pollitt R.J., Gray E.S., Thom H., Russell G. Unexplained diarrhoea and failure to thrive in 2 siblings with unusual faces and abnormal scalp hair shafts: a new syndrome. *Arch Dis Child* 1982; 57: 212–216. Doi: 10.1136/adc.57.3.212
2. Girault D., Goulet O., Le Deist F., Brousse N., Colomb V., Cesarini J.P. et al. Intractable infant diarrhea associated with phenotypic abnormalities and immunodeficiency. *J Pediatr* 1994; 125: 36–42. Doi: 10.1016/s0022-3476(94)70118-0
3. Fabre A., Andre N., Breton A., Broue P., Badens C., Roquelaure B. Intractable diarrhea with phenotypic anomalies and tricho-hepatoenteric syndrome: two names for the same disorder. *Am J Med Genet A* 2007; 143: 584–588. Doi: 10.1002/ajmg.a.31634
4. Al Qoaer K., Al Mehaidib A., Shabib S., Banemai M. Chronic diarrhea and skin hyperpigmentation: a new association. *Saudi J Gastroenterol* 2008; 14: 187–191. Doi: 10.4103/1319-3767.41742
5. Monies D.M., Rahbeeni Z., Abouelhoda M., Naim E.A., Al-Younes B., Al-Mahadib A. Expanding phenotypic and allelic heterogeneity of Tricho-Hepato-Enteric Syndrome (THES). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015; 60(3): 352–356. Doi: 10.1097/MPG.0000000000000627
6. Alsaghir A., Nouh F., Alshumrani M. A New Variant Mutation in SKIV2L Gene in Case of Trichohepatoenteric Syndrome. *Pediatr Rep* 2020; 12(3): 93–97. DOI: 10.3390/pediatric12030021
7. Fabre A., Martinez-Vinson C., Roquelaure B., Missirian C., Andre N., Breton A. et al. Novel mutations in TTC37 associated with tricho-hepato-enteric syndrome. *Hum Mutat* 2011; 32: 277–281. DOI: 10.1002/humu.21420
8. Fabre A., Charroux B., Martinez-Vinson C., Roquelaure B., Odul E., Sayar E. et al. SKIV2L mutations cause syndromic diarrhea, or trichohepatoenteric syndrome. *Am J Hum Genet* 2012; 90: 689–692. DOI: 10.1016/j.ajhg.2012.02.009
9. Fabre A., Martinez-Vinson C., Goulet O., Badens C. Syndromic diarrhea/Tricho-hepatoenteric syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2013; 8: 5. DOI: 10.1186/1750-1172-8-5
10. Fabre A., Breton A., Coste M.E., Colomb V., Dubern B., Lachaux A. et al. Syndromic (phenotypic) diarrhoea of infant

- су/trichohepato-enteric syndrome. Arch Dis Child 2014; 99: 35–38. DOI: 10.1136/archdischild-2013-304016
11. Kotecha U.H., Movva S., Puri R.D., Verma I.C. Trichohepatoenteric syndrome: founder mutation in asian indians. Mol Syndromol 2012; 3(2): 89–93. DOI: 10.1159/000339896
 12. Рославцева Е.А., Боровик Т.Э., Цимбалова Е.Г., Анушенко А.О., Потапов А.С., Лохматов М.М., Чащина И.Л., Бакрадзе М.Д. Случаи трихогепатоэнтерального синдрома (синдромной диареи), осложненного кроно-подобным заболеванием. Вопросы современной педиатрии 2015; 14(3): 416–421. [Roslavtseva E.A., Borovik T.E., Tsimbalova E.G., Anushenko A.O., Potapov A.S., Lohmatov M.M., Chashchina I.L., Bakradze M.D. Cases of Trichohepatoenteric Syndrome (Syndromic Diarrhea) with Underlying Crohn's Disease. Voprosy sovremennoi pediatrii (Current Pediatrics) 2015; 14(3): 416–421. (in Russ.)] DOI: 10.15690/vsp.v14i3.1381
 13. Goulet O., Vinson C., Roquelaure B., Brousse N., Bodemer C., Cezard J.P. Syndromic (phenotypic) diarrhea in early infancy. Orphanet J Rare Dis 2008; 3: 6. DOI: 10.1186/1750-1172-3-6
 14. Иванов Д.О., Новикова В.П., Замятина Ю.Е. Синдромальная (фенотипическая) диарея – трихогепатоэнтерический синдром. Медицина: теория и практика 2019; 4(1): 95–100. [Ivanov D.O., Novikova V.P., Zamyatina J.E. Syndromic diarrhea/tricho-hepato-enteric syndrome. Medicina: theory and practice. 2019; 4(1): 95–100. (in Russ.)]
 15. Egritas O., Dalgic B., Onder M. Tricho-hepatoenteral syndrome presenting with mild colitis. Eur J Pediatr 2009; 168(8): 993–995. DOI: 10.1007/s00431-008-0861-4
 16. Mahjoub F.E., Imanzadeh F., Mahdavi Izadi S., Nahali Moghaddam A. Trichohepatoenteric syndrome or syndromic diarrhea-report of three members in a family, first report from Iran. Case Rep Pathol 2016; 2016: 9684910. DOI: 10.1155/2016/9684910
 17. Al-Toma A., Volta U., Auricchio R., Castillejo G., Sanders D.S., Cellier Ch. et al. European Society for the Study of Coeliac Disease (ESsCD) guideline for coeliac disease and other gluten-related disorders. United European Gastroenterol J 2019; 7(5): 583–613. DOI: 10.1177/2050640619844125
 18. Hallgrímsson B., Aponte J.D., Katz D.C., Bannister J.J., Riccardi S.L., Mahasuwan N. et al. Automated syndrome diagnosis by three-dimensional facial imaging. Genet Med 2020; 22(10): 1682–1693. DOI: 10.1038/s41436-020-0845-y

Поступила: 08.07.21

Received on: 2021.07.08

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.