

DOI: 10.15690/vsp.v14i3.1381

Е.А. Рославцева<sup>1, 2</sup>, Т.Э. Боровик<sup>1, 2</sup>, Е.Г. Цимбалова<sup>1</sup>, А.О. Анушенко<sup>1</sup>, А.С. Потапов<sup>1, 2</sup>, М.М. Лохматов<sup>1, 2</sup>, И.Л. Чащина<sup>1</sup>, М.Д. Бакрадзе<sup>1, 2</sup><sup>1</sup> Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

# Случаи трихогепатоэнтерального синдрома (синдромной диареи), осложненного кроноподобным заболеванием

## Контактная информация:

Рославцева Елена Александровна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения питания здорового и больного ребенка НИИ педиатрии Научного центра здоровья детей

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 132-26-00, e-mail: roslavceva@nczd.ru

Статья поступила: 23.12.2014 г., принята к печати: 29.06.2015 г.

Трихогепатоэнтеральный синдром (син. синдромная, фенотипическая диарея, SD/THES) — редкое врожденное заболевание с преимущественным поражением кишечника. Причиной его развития являются мутации генов SKIV2L или TTC37. Характеризуется внутриутробной гипотрофией, тяжелой хронической диареей с дебютом в младенческом возрасте, характерными чертами лица и особенностями роста волос, иммунными нарушениями. Приводятся данные о двух пациентах с трихогепатоэнтеральным синдромом, осложненным кроноподобным заболеванием. Случаи трихогепатоэнтерального синдрома и его осложнения в виде кроноподобного заболевания описываются в российской медицинской литературе впервые.

**Ключевые слова:** синдром мальабсорбции, кишечная недостаточность; парентеральное, энтеральное питание; трихогепатоэнтеральный синдром, синдромная (фенотипическая) диарея.

(Для цитирования: 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 кроноподобным заболеванием. *Вопросы современной педиатрии*. 2015; 14 (3): 416–421. doi: 10.15690/vsp.v14i3.1381)

## ВВЕДЕНИЕ

Врожденные диарейные заболевания (Congenital Diarrheal Disorders, CDDs) представляют серьезную проблему педиатрической гастроэнтерологии в связи с их редкостью, крайней тяжестью течения, сложностью диагностики и ведения больных. Генетические основы этой группы болезней в настоящее время в основном расшифрованы, а в ряде случаев разработано патогенетическое (преимущественно диетическое) лечение. Выделяют 4 группы врожденных диарей, вызванных нарушениями:

- абсорбции или транспорта пищевых веществ и электролитов;
- дифференцировки энтероэндокринных клеток;
- интестинального иммунного ответа;
- дифференцировки и поляризации энтероцитов [1].

Трихогепатоэнтеральный синдром (син. синдромная, фенотипическая диарея, Syndromic Diarrhea/Trichohepato-Enteric Syndrome, SD/THES) принадлежит к последней группе. Синдром связан с мутациями в генах TTC37 (5q15) или SKIV2L (6p21.3). Синдром характеризуется пятью основными симптомами: тяжелой диареей, кото-

Е.А. Roslavtseva<sup>1, 2</sup>, Т.Э. Borovik<sup>1, 2</sup>, Е.Г. Tsimbalova<sup>1</sup>, А.О. Anushenko<sup>1</sup>, А.С. Potapov<sup>1, 2</sup>, М.М. Lokhmatov<sup>1, 2</sup>, И.Л. Chashchina<sup>1</sup>, М.Д. Bakradze<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Scientific Centre of Children Health, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

## Cases of Trichohepatoenteric Syndrome (Syndromic Diarrhea) with Underlying Crohn's Disease

Tricho-hepato-enteric syndrome (syndromic, phenotypic diarrhea, SD/THES) is a rare inborn disease, which affects bowels. It is caused by the mutation of genes SKIV2L or TTC37. Manifestations include intrauterine hypotrophy, severe chronic diarrhea, which starts in infancy, characteristic facial features and hair growth abnormalities, immune disorders. There are data on two patients dealing with tricho-hepato-enteric syndrome with underlying Crohn's disease. This is the first description of cases of aggravated tricho-hepato-enteric syndrome ever found in Russian medical literature.

**Key words:** malabsorption syndrome, intestinal failure; parenteral, enteral nutrition; tricho-hepato-enteric syndrome, syndromic (phenotypic) diarrhea.

(For citation: Roslavtseva E.A., Borovik T.E., Tsimbalova E.G., Anushenko A.O., Potapov A.S., Lokhmatov 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. doi: 10.15690/vsp.v14i3.1381)

рая начинается с первых месяцев жизни и приводит к зависимости от парентерального питания (кишечной недостаточности); лицевым дизморфизмом; нарушением роста волос; иммунными нарушениями; внутриутробной задержкой роста плода.

Ниже представлено описание двух случаев трихогепатоэнтерального синдрома, осложненного кроноподобным заболеванием, у детей, наблюдавшихся в клинике Научного центра здоровья детей (НЦЗД, Москва).

### КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

#### Пациент И. Б., дата рождения 15.10.2003

Мальчик наблюдается в НЦЗД с шестимесячного возраста.

#### Анамнез

Ребенок от молодых, здоровых родителей; брак неродственный, мальчик от первой беременности; на 36-й нед гестации диагностированы гипотрофия плода, признаки фетоплацентарной недостаточности. Роды на 40-й нед путем кесарева сечения. Вес при рождении 2200 г, рост 46 см. После рождения выявлены врожденные пороки сердца: дефект межжелудочковой перегородки, открытый артериальный проток, стеноз аорты, недостаточность аортального клапана.

С первых суток жизни — неустойчивый стул, в 2 мес отменено грудное вскармливание, получал низколактозную смесь, соевую смесь, без эффекта. Отмечены прогрессивное снижение аппетита, остановка весовой кривой, с 2,5 мес жизни — профузная диарея с одновременной потерей массы 300 г, гемоколит. Госпитализирован в ДКБ № 38 г. Москвы в тяжелом состоянии по причине эксикоза, гипотрофии III ст., интоксикации. Диагноз: «Сепсис, двусторонняя пневмония, врожденный порок сердца, экссудативная энтеропатия». Отмечено снижение концентрации сывороточных иммуноглобулинов. Получал массивную антибактериальную терапию, парентеральное питание; несмотря на проводимое лечение, периодически возникала профузная диарея, в весе не прибавлял.

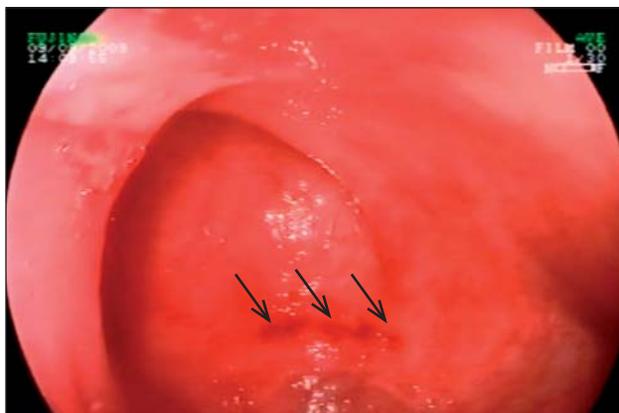
#### При поступлении

В возрасте 6 мес переведен в диагностическое отделение НЦЗД с массой 3500 г. Стул — 10–12 раз/сут, водянистый, со слизью, зеленью. Аппетит резко снижен, эксикоз III ст. Проводилась массивированная антибактериальная терапия в условиях полного парентерального питания. Через 2 нед после поступления начато дробное кормление смесью на основе гидролизата белка. На фоне лечения явления сепсиса купировались, однако стул оставался неустойчивым, до 8 раз/сут. Объем питания — не более 400–500 мл/сут. Диагноз трихогепатоэнтерального синдрома был подтвержден обнаружением мутации гена *TTC37* (генетическое тестирование выполнено в Германии, University of Munich).

В возрасте 6 лет — эпизод гемоколита с резкой потерей массы тела.

При колоноскопии: слизистая оболочка поперечноободочной кишки отечная, гиперемированная, сосудистый рисунок фрагментирован, складки утолщены, отечные, тонус кишки снижен. Просвет нисходящей кишки сужен за счет отека; отмечается пристеночное наложение вязкой белесоватой слизи, чередование нормальной слизистой оболочки с резко отечной, гиперемированной, с глубокими язвенными дефектами в виде «следов улитки» от 2 до 15 мм. Складки нисходящей кишки отечные, эластичность их снижена; кишка ригидная. Просвет сигмовидной кишки сужен за счет отека. Просвет прямой кишки сохранен, отмечено умеренное количество слизи;

**Рис. 1.** Колоноскопическая картина у пациента И.Б. в возрасте 6 лет: активный колит, видны продольные трещины слизистой оболочки толстой кишки (стрелки)



слизистая оболочка отечная, гиперемированная, с множеством афт до 2 мм, покрытых фибрином и щелевидной язвой с неглубоким дном, покрытой фибрином, до 12 мм в диаметре; сосудистый рисунок не визуализируется; складки отечные, эластичность их снижена; кишка ригидная; маргинальные столбы отечные (рис. 1).

На основании результатов биопсии слизистой оболочки толстой кишки диагностирована болезнь Крона. Назначено полное парентеральное питание, препараты глюкокортикоидов, курсовое введение моноклональных антител к фактору некроза опухоли  $\alpha$  (инфликсимаб, адалимумаб), что давало непостоянный эффект.

#### Результаты обследования в возрасте 11 лет

УЗИ органов брюшной полости (09.10.2014): признаки гепатомегалии с диффузными изменениями паренхимы печени. УЗИ сердца (09.10.2014): врожденный порок сердца, комбинированный порок аортального клапана. Эзофагогастродуоденоскопия (15.10.2014): терминальный эзофагит, антрум-гастрит, дуоденит, еунит.

#### Диагноз

Синдром мальабсорбции: трихогепатоэнтеральный синдром (синдромная диарея). Кишечная недостаточность. Кроноподобное заболевание. Белково-энергетическая недостаточность питания тяжелой степени. Железодефицитная анемия тяжелой степени. Врожденный порок сердца: комбинированный порок аортального клапана. Грубая задержка психоречевого развития.

#### Лечение

Домашнее полное парентеральное питание смесью 3 в 1 (СМОФКабивен центральный, Фрезениус Каби, Германия), 986 мл ежедневно, за 10 ч, в/в капельно + парентерально смесь минеральных веществ + жирорастворимые витамины (10 мл), водорастворимые витамины (10 мл). Минимальное энтеральное питание смесью на основе смеси аминокислот (500 мл/сут), препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), 30 мл, ректальная суспензия) — ежедневно, 5-АСК по 500 мг *per os* ежедневно.

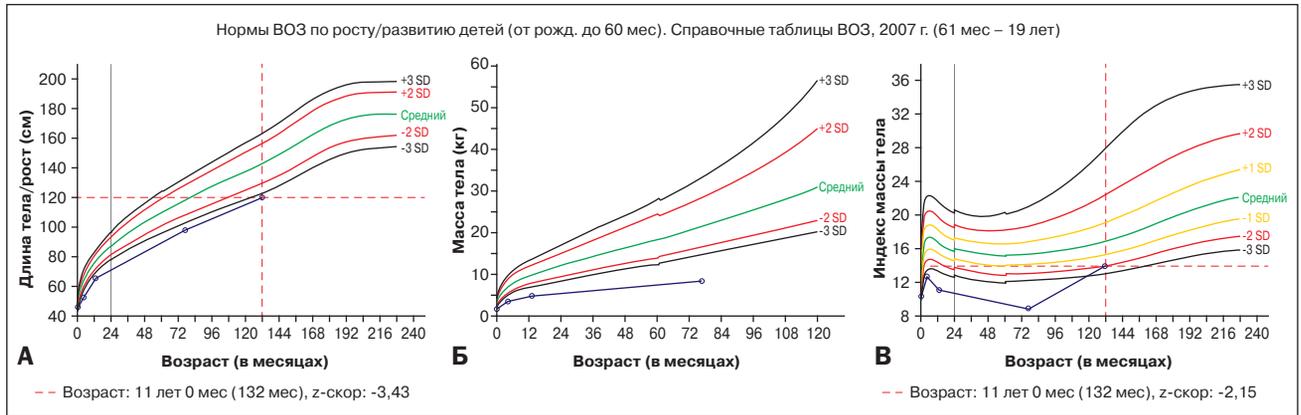
На рис. 2 представлены темпы физического развития пациента.

#### Пациент А. Б., дата рождения 06.08.2008

#### Анамнез

Мальчик от физиологически протекавшей беременности; брак неродственный; роды самостоятельные на 42-й нед. Вес при рождении 2600 г, рост 50 см.

**Рис. 2.** Показатели физического развития больного И.Б. с рождения до 11 лет, SDS



Примечание. А — рост/возраст, Б — масса тела/возраст, В — индекс массы тела/возраст. Референсные значения рассчитаны с помощью программы WHOAnthroPlus (официальная программа Всемирной организации здравоохранения).

Впервые госпитализирован по месту жительства в двухмесячном возрасте с диареей до 15 раз/сут с диагнозом «Дистрофия по типу гипотрофии. Дисбактериоз кишечника». Получал лечение: безлактозная смесь, смесь на основе гидролизата белка, антибактериальная терапия, пробиотики, сорбенты, панкреатические ферменты, в/в иммуноглобулины, с непостоянным эффектом.

**Рис. 3.** Пациент А.Б. в возрасте 4 лет



Примечание. А, Б — внешний вид, В — пятна «кофе с молоком».

фический язвенный колит высокой активности. Синдром мальабсорбции. Задержка физического моторного развития». При колоноскопии обнаружены признаки эрозивно-язвенного колита с множественными полипами. Назначен сульфасалазин 250 мг/сут, который в последующем был отменен в связи с нарастающей тромбоцитопенией.

#### При поступлении

В возрасте 2 лет 9 мес ребенок был впервые обследован в НЦЗД. Поступил в тяжелом состоянии с выраженным синдромом мальабсорбции, гипотрофией (вес 6,8 кг — дефицит массы 45%; рост 76 см), диареей, электролитными нарушениями, анемией, высокими показателями воспалительной активности (лейкоцитоз, высокая СОЭ, анемия — гемоглобин 71 г/л), тромбоцитопенией ( $61 \times 10^9/\text{л}$ ). Зафиксированы особенности фенотипа: лицевые аномалии, нарушения роста волос, гиперпигментация кожи по типу «кофе с молоком», мышечная гипотония (рис. 3), отставание в психомоторном развитии (рис. 4), аномалии роста волос (рис. 5).

При колоноскопии: распространенный эрозивно-язвенный колит (рис. 6). Гистологическое исследование биоптатов толстой кишки продемонстрировало признаки массивного воспаления слизистой оболочки, что не позволяло исключить болезнь Крона. При эзофагогастродуоденоскопии: гастрит, дуоденит, еюнит. Биопсия тощей кишки: гистологическая картина субатрофического еюнита с гиперплазией крипт (рис. 7).

#### Диагноз

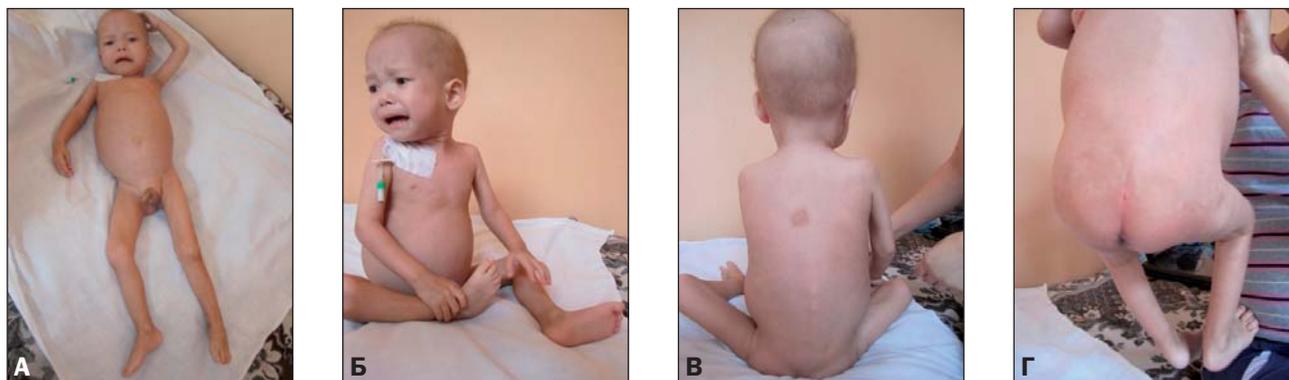
Ребенку поставлен диагноз: «Болезнь Крона». Однако, учитывая специфический фенотип, мальабсорбцию с рождения, было высказано предположение о наличии трихогепатозентерального синдрома (синдромной диареи).

#### Лечение

В отделении назначено парентеральное питание + L-аланил-L-глутамин (Дипептивен, Фрезениус Каби, Германия), витамины парентерально, антибактериальная терапия, адиметионин, метилпреднизолон (25 мг с медленным снижением дозы), месалазин, 5-АСК, флуконазол, октреотид, алюминия фосфата гель, калия, магния аспаргинат, менадион, железа III гидроксид-сахарозный комплекс в/в. На фоне лечения отмечена положительная динамика: ребенок прибавил в весе 500 г, стул — 3 раза/сут. Пациент не лихорадил, был активен, делал попытки ходить.

После выписки из стационара мальчик наблюдался по месту жительства, ему периодически проводились кур-

**Рис. 4.** Внешний вид больного А.Б. при поступлении в Научный центр здоровья детей (возраст 2 года 9 мес)\*



Примечание. \* Получено письменное разрешение матери на публикацию фотографий ребенка.

**Рис. 5.** Рост волос у пациента А.Б.



Примечание. А — в возрасте 2 лет 9 мес, Б — в возрасте 4 лет.

сы парентерального питания, он постоянно получал препараты АСК, панкреатические ферменты, однако синдром мальабсорбции сохранялся. В дальнейшем неоднократно лечился в отделении гастроэнтерологии. Непрерывно-рецидивирующее течение кроноподобного заболевания потребовало лечения инфликсимабом.

В возрасте 4 лет отмечено нарастание нарушений фосфорно-кальциевого обмена, на фоне вторичного гиперпаратиреоза сформировалась деформация нижних конечностей. При колоноскопии: эрозивно-язвенный панколит, эндоскопическая картина соответствует болезни Крона в стадии инфильтрации.

#### Результаты обследования в возрасте 6 лет 3 мес

При поступлении: вес 12 кг, рост 90 см, индекс массы тела 14,8. Коэффициенты стандартного отклонения (Z-score): масса тела/возраст — 4,37, рост/возраст — 5 (нормальные показатели от -1 до +1). Индексы физического развития ребенка с рождения до 6 лет представлены на графиках (рис. 8), внешний вид пациента — на рис. 9.

По результатам лабораторного обследования диагностирована железодефицитная анемия (гемоглобин 91 г/л при норме 120–145 г/л; сывороточное железо 3,7 мкмоль/л при норме 9–21,5 мкмоль/л), гипоальбуминемия (28 г/л при норме 38–54 г/л), высокая СОЭ (74 мм/ч при норме 2–20 мм/ч) и концентрация С-реактивного белка (60,86 Ед при норме менее 5 Ед). Содержание кальпротектина в кале составило 4500 мкг/г (норма до 30 мкг/г); педиатрический индекс активности болезни Крона PDAI 70 баллов (норма менее 10) — высокая степень активности.

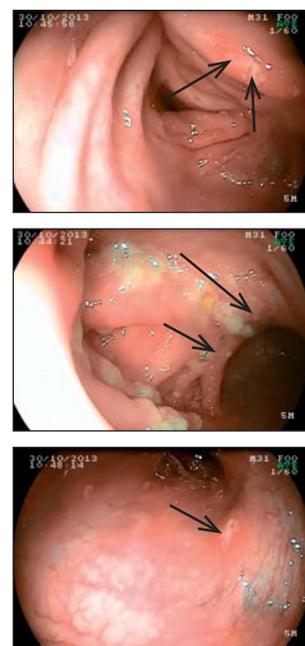
При эзофагогастродуоденоскопии: высота ворсинчатого слоя слизистой оболочки двенадцатиперстной и тощей кишки снижена, слизистая оболочка с поперечной исчерченностью, имеет мозаичный вид. Эндоскопическая картина двенадцатиперстной и тощей кишки характерна для таковой при синдроме мальабсорбции. При колоноскопии: эрозивно-язвенный колит.

В связи с неэффективностью лечения инфликсимабом начата терапия препаратом адалимумаб. Ребенок переносит лечение хорошо. В настоящее время пациент получает также натрия ибандроната моногидрат в/в, месалазин, 5-АСК (250 мг), панкреатин в микросферических капсулах, альфакальцидол, урсодезоксихолевую кислоту. Рацион питания: безглютеновая безмолочная диета + смесь на основе глубокого гидролизата белка.

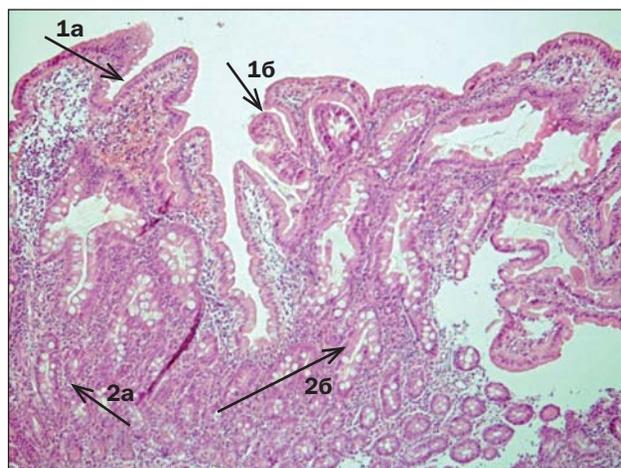
#### Диагноз при повторном поступлении

Синдром мальабсорбции: трихогепатозентеральный синдром (синдромная диарея). Кишечная недостаточность. Кро-

**Рис. 6.** Колоноскопическая картина пациента А.Б.: видны признаки активного эрозивно-язвенного колита (стрелки)

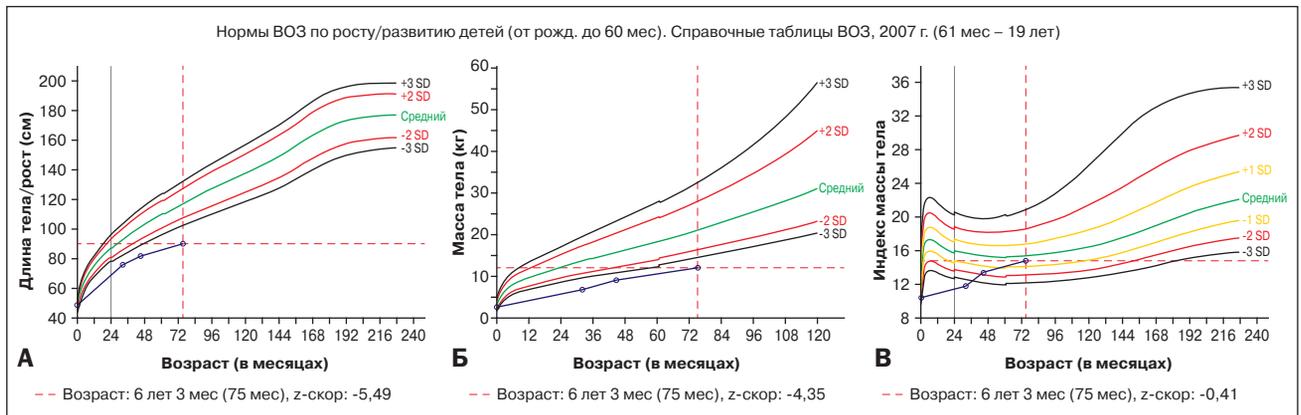


**Рис. 7.** Биоптат слизистой оболочки тощей кишки пациента А.Б.



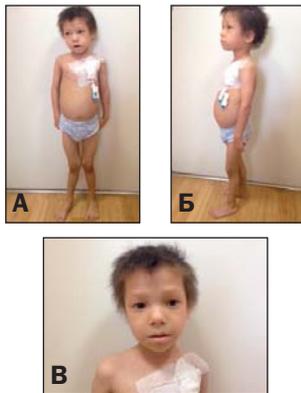
Примечание. Наблюдается субатрофия и деформация ворсинок (1а, б), гипертрофия крипт (2а, б), повышенная лимфоплазмочитарная инфильтрация собственной пластинки.

**Рис. 8.** Показатели физического развития больного А.Б. с рождения до 6 лет



Примечание. А — рост/возраст, Б — масса тела/возраст, В — индекс массы тела/возраст. Референсные значения рассчитаны с помощью программы WHOAnthroPlus (официальная программа Всемирной организации здравоохранения).

**Рис. 9 (А–В).** Внешний вид больного А.Б. в возрасте 6 лет



ноподобное заболевание. Белково-энергетическая недостаточность питания тяжелой степени. Железодефицитная анемия. Нарушение минерального обмена: остеопороз.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Трихогепатозентеральный синдром впервые описан в 1982 г. У двух сибсов, рожденных от здоровых родителей европейского происхождения, наблюдали низкий вес при рождении, особые дисморфичные черты лица,

включая большие уши, широкий плоский нос, выступающий лоб, своеобразные «войлочные» волосы и тяжелую диарею [2]. Спустя 15 лет появилось описание еще двух сибсов с подобными симптомами, у которых в биоптатах печени имелись признаки, напоминающие таковые при неонатальном гемохроматозе. Авторы предположили, что и их пациенты, и дети из европейской семьи страдали одним и тем же заболеванием, и назвали его «трихогепатозентеральный синдром» (THES) [3]. Дети из еще одной «серии» (8 случаев) отличались отсутствием ранних изменений в печени, наличием атрофии кишечных ворсинок и иммунных нарушений. Авторы этого наблюдения предложили новый термин — «синдромная диарея» (SD) [4]. В 2007 г. A. Fabre и соавт., основываясь на собственных и опубликованных данных (всего 17 пациентов), предположили, что синдромная диарея и трихогепатозентеральный синдром являются одной гетерогенной нозологической формой — SD/THES [5]. В 2008 г. K. Al Qoaer и соавт. описали новых пациентов арабского происхождения с хронической диареей, лицевым дизморфизмом и нарушением роста волос [6]. Кроме того, у всех пациентов имелась аномальная гиперпигментация кожи в нижней половине туловища.

### Этиология и патогенез

Возникновение SD/THES связано с мутациями в двух генах — *TTC37* (5q15) или *SKIV2L* (6p21.3) — компонентах гипотетического человеческого Ski-комплекса, ответ-

ственного за экзосомопосредованный контроль РНК [7–9]. Ski-комплекс является гетеротетрамерным кофактором цитоплазматической РНК-экзосомы, которая обеспечивает распад мРНК. Механизм того, каким образом дефекты контроля РНК могут вызывать клинические признаки данного синдрома, пока остается неясным.

### Распространенность

SD/THES — орфанное аутосомно-рецессивное заболевание. В настоящее время описано всего 44 случая, рассчитанная частота составляет 1:1 000 000 новорожденных. 21 ребенок из 44 рожден в близкородственных браках. К настоящему времени случаи SD/THES описаны в Европе (Великобритании, Франции, Италии, Польше), Турции, Северной Африке, Саудовской Аравии, Индии [10–13]. Описаний синдрома в России до настоящего времени представлено не было.

### Клиническая симптоматика

Классическая форма синдрома характеризуется пятью основными симптомами:

- тяжелой непрекращающейся диареей, которая начинается на первом месяце жизни, ведет к тяжелой гипотрофии и требует проведения парентерального питания;
- лицевым дизморфизмом — выступающим лбом и щеками, широким основанием носа, гипертелоризмом;
- нарушением роста волос — волосы имеют вид войлока и легко выпадают;
- иммунными расстройствами в виде снижения продукции иммуноглобулинов;
- внутриутробной задержкой роста плода.

Половина детей отстают в психическом развитии [14]. У нескольких вновь описанных пациентов также наблюдали кожные аномалии (ксероз, пятна по типу «кофе с молоком» и ангиомы) [6]. В работе D. M. Monies и соавт. у 7 пациентов арабского происхождения наряду с классическими симптомами с рождения отмечали наличие множества пятен «кофе с молоком» в области таза и нижних конечностей [13]. Таким образом, кожные аномалии расширили клинический спектр характеристик синдрома.

Нарушения функции печени наблюдали в 52% случаев. К редким симптомам относят врожденные пороки сердца и аномалии тромбоцитов [14].

Некурабельная диарея является основным симптомом и встречается в 100% случаев. Диарея носит

секреторный характер, т.е. сохраняется, несмотря на прекращение энтерального питания. Диарея может дебютировать с первых дней до 32 нед жизни. При эндоскопическом исследовании верхних отделов желудочно-кишечного тракта часто отмечается сглаженность ворсинчатого слоя и поперечная исчерченность складок, характерная для синдрома мальабсорбции. Гистологическое исследование тонкокишечных биоптатов в большинстве случаев (84%) демонстрирует частичную или полную атрофию ворсинок, однако не имеет специфических черт, в отличие от болезни включений микроворсинок (Microvillous Inclusion Disease, MVID) и пучковой энтеропатии (Congenital Tufting Enteropathy, CTE) [10].

Макроскопические признаки колита встречались в 73% случаев [15]. Мы обнаружили лишь одно описание осложнения, напоминающего болезнь Крона, у больной с SD/THES арабского происхождения [13]. Эта девочка была самой тяжелой из пациентов, наблюдаемых авторами, и нуждалась в постоянном парентеральном питании. При колоноскопии у нее были обнаружены признаки илеита и колита с очагами активного и хронического воспаления, отмечалось формирование двух промежуточных свищей, потребовавших хирургического лечения (колостомии). Еще одно описание легкой формы колита у ребенка в возрасте 4,5 лет с THES приводится в работе авторов из Турции [16].

### Прогноз

Большинство детей зависят от постоянного парентерального питания и введения иммуноглобулинов. Леталь-

ные исходы наступают преимущественно в результате осложнений парентерального питания, печеночной недостаточности и ассоциированной инфекции. Однако некоторым пациентам удается стать независимыми от парентерального питания. Так, из 6 пациентов из Саудовской Аравии 5 получали полное парентеральное питание в различные сроки, но в настоящее время состояние их остается стабильным на энтеральном питании элементами смесями и/или безглютеновой/безмолочной диете [13]. Лишь одна девочка, упомянутая выше, нуждается в парентеральном питании до настоящего времени.

### Лечение

Патогенетического лечения синдрома не существует. Паллиативными методами являются парентеральное и энтеральное питание, симптоматическая терапия.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тяжелое течение секреторной диареи и мальабсорбции с первых недель жизни, неэффективность традиционных методов лечения, формирование зависимости от парентерального питания (кишечной недостаточности) предполагает наличие у ребенка редкой энтеропатии — врожденного диарейного заболевания, одним из которых является трихогепатоэнтеральный синдром.

Случаи трихогепатоэнтерального синдрома/синдромной диареи описаны в отечественной медицинской литературе впервые, а его осложнения в виде тяжелого кроноподобного заболевания у двух пациентов — впервые в мировой литературе.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Berni Canani R., Terrin G., Cardillo G., Tomaiuolo R., Costaldo G. Congenital diarrheal disorders: improved understanding of gene defects is leading to advances in intestinal physiology and clinical management. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2010; 50: 360–366.
- 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.
- Verloes A., Lombet J., Lambert Y., Hubert A.F., Deprez M., Fridman V., Gosseye S., Rigo J., Sokal E. Tricho-hepato-enteric syndrome: further delineation of a distinct syndrome with neonatal hemochromatosis phenotype, intractable diarrhea, and hair anomalies. *Am. J. Med. Genet.* 1997; 68: 391–395.
- Girault D., Goulet O., Le Deist F., Brousse N., Colomb V., Cesarini J.P., de Potter S., Canioni D., Griscelli C., Fischer A. Intractable infant diarrhea associated with phenotypic abnormalities and immunodeficiency. *J. Pediatr.* 1994; 125: 36–42.
- Fabre A., Andre N., Breton A., Broue P., Badens C., Roquelaure B. Intractable diarrhea with phenotypic anomalies and tricho-hepato-enteric syndrome: two names for the same disorder. *Am. J. Med. Genet. A.* 2007; 143: 584–588.
- Al Qoaer K., Al Mehadib A., Shabib S., Banemai M. Chronic diarrhea and skin hyperpigmentation: a new association. *Saudi J. Gastroenterol.* 2008; 14: 187–191.
- Hartley J.L., Zachos N.C., Dawood B., Donowitz M., Forman J., Pollitt R.J., Morgan N.V., Tee L., Gissen P., Kahr W.H., Knisely A.S., Watson S., Chitayat D., Booth I.W., Protheroe S., Murphy S., de Vries E., Kelly D.A., Maher E.R. Mutations in TTC37 cause trichohepatoenteric syndrome (phenotypic diarrhea of infancy). *Gastroenterology.* 2010; 138: 2388–2398.
- Fabre A., Martinez-Vinson C., Roquelaure B., Missirian C., Andre N., Breton A., Lachaux A., Odul E., Colomb V., Lemale J., Cezard J.P., Goulet O., Sarles J., Levy N., Badens C. Novel mutations

- in TTC37 associated with tricho-hepato-enteric syndrome. *Hum. Mutat.* 2011; 32: 277–281.
- Fabre A., Charroux B., Martinez-Vinson C., Roquelaure B., Odul E., Sayar E., Smith H., Colomb V., Andre N., Hugot J.P., Goulet O., Lacoste C., Sarles J., Royet J., Levy N., Badens C. SKIV2L mutations cause syndromic diarrhea, or trichohepatoenteric syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* 2012; 90: 689–692.
- Fabre A., Martinez-Vinson C., Goulet O., Badens C. Syndromic diarrhea/Tricho-hepatoenteric syndrome. *Orphanet J. Rare Dis.* 2013; 8: 5.
- Fabre A., Breton A., Coste M.E., Colomb V., Dubern B., Lachaux A., Lemale J., Mancini J., Marinier E., Martinez-Vinson C., Peretti N., Perry A., Roquelaure B., Venaille A., Sarles J., Goulet O., Badens C. Syndromic (phenotypic) diarrhoea of infancy/trichohepato-enteric syndrome. *Arch. Dis Child.* 2014; 99: 35–38.
- 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.
- 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.
- 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.
- Egritas O., Dalgic B., Onder M. Tricho-hepatoenteral syndrome presenting with mild colitis. *Eur. J. Pediatr.* 2008; 12, 168 (8): 993–995.
- Dweikat I., Sultan M., Maraqa N., Hindi T., Abu-Rmeileh S., Abu-Libdeh B. Clinical report. Tricho-hepato-enteric syndrome: a case of hemochromatosis with intractable diarrhea, dysmorphic features, and hair abnormality. *Am. J. Med. Genet.* 2007; Part A, 143 (6): 581–583.