

СИНДРОМАЛЬНАЯ (ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ) ДИАРЕЯ — ТРИХОГЕПАТОЭНТЕРИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

© Дмитрий Олегович Иванов, Валерия Павловна Новикова, Юлия Евгеньевна Замятина

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

Контактная информация: Валерия Павловна Новикова — врач-педиатр высшей категории, д.м.н., профессор, академик МАНЭБ. E-mail: novikova-vp@mail.ru

Резюме. В обзоре дано определение синдромальной (фенотипической) диареи — трихогепатоэнтерического синдрома, описаны ее распространенность, этиология, патогенез, клиническая картина, диагностика и дифференциальная диагностика, лечение и прогноз. Приводится описание клинического случая.

Ключевые слова: хроническая диарея, синдромальная (фенотипическая) диарея, трихогепато-энтерический синдром, характерные черты лица, аномальный рост волос, иммунные нарушения.

SYNDROMIC DIARRHEA/TRICHO-HEPATO-ENTERIC SYNDROME

© Dmitry O. Ivanov, Valeria P. Novikova, Julia E. Zamyatina

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Russia, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact Information: Valeria P. Novikova — pediatrician of the highest category, doctor of medical sciences, professor, academician MANEB. E-mail: novikova-vp@mail.ru

Summary. In reviewing this definition syndromic (phenotypic) diarrhea — trico- hepatoenteric syndrome, syndrome, described its prevalence, etiology, pathogenesis, clinical picture, diagnostics and differential diagnostics, treatment and prognosis. The clinical case is described.

Keywords: chronic diarrhea, syndrome (phenotypic) diarrhea, trico- hepatoenteric syndrome, facial features, abnormal hair growth, immune disorders.

Определение. Трихогепатоэнтеральный синдром (синоним синдромальная или фенотипическая диарея) — редкое врожденное заболевание с преимущественным поражением кишечника [1]. Характеризуется задержкой внутриутробного развития, тяжелой хронической диареей с дебютом в младенческом возрасте, характерными чертами лица, аномальным ростом волос и иммунными нарушениями [2].

Эпидемиология. ТГЭ синдром, редкое аутосомно-рецессивное заболевание. Частота встречаемости 1:1000000, соотношение полов 1:1 [3, 4]. Заболевание встречается во всех популяциях, чаще в регионах, где распространены близкородственные браки (большая половина детей рождены в единокровных браках) [1]. В России описано 2 случая в 2015 г. [5].

Распространенность может быть недооценена из-за того, что за медицинской помощью обращаются лишь люди со значительным поражением желудочно-кишечного тракта [2].

Историческая справка. Впервые синдром фенотипической диареи описан в 1982 г. Станклером и соавторами, которые вели наблюдение за двумя детьми из одной семьи (братом и сестрой), родившихся от здоровых родителей, имели хроническую диарею, дисморфизм лица и умерли в раннем возрасте [6]. В 1994 г. Жиро и соавторы изучали 8 детей с хронической диареей, начало которой приходилось на 1 месяц жизни. У детей была аномалия роста волос, дисморфизм лица. Двое из 8 детей были рождены в семьях близких родственников. Жиро и соавторы назвали заболевание трихогепатоэнтеральным синдромом [7].

В период с 2000 по 2007 г. разные авторы описывали новые случаи заболевания [8–11]. В 2007 г. А. Фабр и соавторы предложили объединить 2 синдрома под одним названием, по наиболее часто встречающимся патологиям развития — трихогепатоэнтеральный синдром, трихо — патология волос, гепато — поражение печени, энтеральный — поражение кишечника [1]. Всего в период с 1982 по 2017 г. описано 80 случаев заболевания [2].

Этиология. Трихогепатоэнтерический синдром — аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное мутацией в *TTC37* в 60% случаев или *SKIV2L* в 40% случаев [2]. Эти гены кодируют белки последовательности ДНК дрожжей *Ski3p* и *Ski2p* соответственно, функция их изучена недостаточно, но исследователи предполагают, что они работают вместе с другими белками в клетках, чтобы распознавать и инактивировать аномальные молекулы РНК, что очень важно для дальнейшего нормального роста клеток [1]. Ген *TTC37* расположен на длинном плече 5 хромосомы. Ген *SKIV2L* расположен на коротком плече 6 хромосомы.

КЛИНИКА

ТГЭ синдром характеризуется 9 признаками: 3 из них являются постоянными: хроническая диарея, дисморфизм лица и аномалия роста волос. 2 встречаются в 90% случаев: задержка внутриутробного развития и иммунодефицитные состояния. 2 встречаются часто: аномалия кожных покровов и заболевания печени и 2 встречаются редко: врожденные пороки сердца и аномалия тромбоцитов [1]. Очень редко при ТГЭС встречается паховая грыжа, атрофия тимуса, глаукома, гипотиреоз, поликистоз почек [12]. У большинства детей — задержка умственного развития [1].

Дети, как правило, рождаются с задержкой внутриутробного развития, которая прогрессирует после рождения [1, 2]. На кожных покровах можно обнаружить пятна цвета «кофе с молоком», кожа сухая, склонная к быстрому инфицированию [1, 2, 13, 14].

Аномалия развития волос наиболее стойкий признак при данном синдроме. Волосы имеют «шерстистый» вид, сухие и ломкие, часто поражены узловатой трихоклазией (волокнистые расщепления вдоль стержня волоса, беловато-серые узлы на участках расщепления). Эластичность волос снижена, склонны к быстрому выпадению [1, 2, 14].

Дети с ТГЭС имеют широкий и выпуклый лоб, широкую переносицу, гипертелоризм (увеличенное расстояние между глазами), низко по-

саженные уши, большой рот. Дисморфизм лица проявляется с возрастом пациента [1, 2, 5].

Хроническая водянистая диарея развивается с первых месяцев жизни, чаще в первые 2–3 недели, возникает несколько раз в день из-за чего ребенок перестает прибавлять в весе, а затем и в росте [2]. Если вовремя не начать лечение, у ребенка быстро развивается гипотрофия с последующим смертельным исходом. Даже при парентеральном питании, ребенок продолжает отставать в массо-ростовых прибавках от своих сверстников [1].

У половины пациентов встречается заболевание печени, в виде цирроза или фиброза с пролиферацией желчных протоков [2]. Иногда встречается изолированная гепатомегалия, также описаны случаи гепатобластомы. При отсутствии лечения у ребенка развивается печеночная недостаточность, что впоследствии может привести к смерти [2, 5, 15].

Признаками иммунодефицита являются сниженный уровень иммуноглобулинов, при повышенном содержании иммуноглобулина А (гипериммуноглобулинемия А), нарушение образования антител после вакцинации, сниженное количество лимфоцитов. Дети часто болеют бактериальными инфекциями, нередко случаи сепсиса [1, 2].

К порокам сердца относится аортальная недостаточность, стеноз легочной артерии, тетрада Фалло, ДМПП, ДМЖП [1].

Тромбоциты увеличены в размерах, но при этом склонности образовывать кровяные сгустки в неповрежденных сосудах или недостаточному слипанию тромбоцитов при кровотечении не описано [2, 5, 14].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференцируют трихогепатоэнтеральный синдром с другими хроническими диареями, большинство из которых связано с инфекционными или аллергическими заболеваниями и проходит после устранения возбудителя или аллергена [2, 16].

Мальабсорбция, вызванная непереносимостью глютена (целиакия) или лактазы (лактазная недостаточность) проходит, после удаления из рациона причинно значимого продукта [2, 17, 18].

Нейрофиброматоз может вызвать многочисленные пятна на коже по типу «кофе с молоком», но при этом не будет диареи и дисморфизма лица [2].

Патология волос может встречаться при нехватке в организме меди или железа, но при их

восполнении волосы приобретают нормальную структуру, становятся прочными и эластичными [2].

Лабораторные и инструментальные методы исследования. В клиническом анализе крови можно обнаружить анемию и увеличенные размеры тромбоцитов, при их нормальном количестве [15, 18, 19].

В биохимическом анализе крови, учитывая хронический характер диареи, выявляется снижение всех микронутриентов, сниженное количество белка и иммуноглобулинов, при этом может обнаруживаться гипериммуноглобулинемия А. При поражении печени в крови увеличивается количество печеночных амилаз [15, 18, 19].

При гистологическом исследовании биоптатов из тонкой кишки выявляется атрофия ворсинок, сниженное или полное отсутствие мононуклеарной инфильтрации собственной пластинки без каких-либо эпителиальных аномалий [1, 2].

При микроскопическом анализе волос определяются скрученные волоски разного размера и диаметра, продольные разрывы и разрывы в узелках (узелковая трихоклазия) [1, 2].

Диагноз подтверждается при генетическом анализе — наличие мутации в TTC37 и SKIV2L [1, 2].

Авторы (Е.А. Рославцева, Т.Э. Боровик, Е.Г. Цимбалова и другие) описали 2 клинических случая: «Из анамнеза известно, что ребенок от молодых, здоровых родителей; брак неродственный, мальчик от первой беременности; на 36-й неделе гестации диагностированы гипотрофия плода, признаки фетоплацентарной недостаточности. Роды на 40-й неделе 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 месяца отменено грудное вскармливание, получал низколактозную смесь, соевую смесь, без эффекта. Отмечены прогрессивное снижение аппетита, остановка весовой кривой, с 2,5 месяца жизни — профузная диарея с одномоментной потерей массы тела, гемоколит. Госпитализирован в ДКБ 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 массив-

ную антибактериальную терапию, парентеральное питание; несмотря на проводимое лечение, периодически возникала профузная диарея, в весе не прибавлял. При поступлении в возрасте 6 месяцев стул — 10–12 раз в сутки, водянистый, со слизью, зеленой. Аппетит резко снижен, эксикоз III ст. Проводилась массивная 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. Диагноз трихогепатоз-энтерального 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. Назначено полное парентеральное питание, препараты глюкокортикоидов, курсовое введение моноклональных антител к фактору некроза опухоли (инфликсимаб, адалимумаб), что давало непостоянный эффект. Результаты обследования в возрасте 11 лет: признаки гепатомегалии с диффузными изменениями паренхимы печени. Белково-энергетическая недостаточность питания тяжелой степени. Железодефицитная анемия тяжелой степени. Врожденный порок сердца: комбинированный порок аортального клапана. Грубая задержка психоречевого развития. Лечение: полное парентеральное питание смесью, парентерально — смесь минеральных веществ и жирорастворимые витамины.

Второй ребенок поступил под наблюдение в возрасте двух месяцев. Из анамнеза известно, что роды самостоятельные на 42-й нед. Вес при рождении 2600 г, рост 50 см. 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. В возрасте от 6 мес до 2 лет неоднократно в тяжелом состоянии госпитализирован по месту жительства с жалобами на жидкий стул, потерю веса, подъемы температуры тела до субфебрильных цифр. Назначалось лечение: иммуноглобулин человеческого, пробиотики, кишечные антисептики, бактериофаги, противогрибковые средства, сорбенты, инфузионная терапия, витаминотерапия, антибактериальная терапия, панкреатические ферменты, смеси на основе глубокого гидролизата белка, парентеральное питание, преднизолон. Синдром

мальабсорбции сохранялся, периодически наблюдались инфекционные осложнения, прибавка веса незначительная. В возрасте 2 лет 7 мес установлен диагноз: «Неспецифический язвенный колит высокой активности. Синдром мальабсорбции. Задержка физического моторного развития». 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, тромбоцитопенией. Зафиксированы особенности фенотипа: лицевые аномалии, нарушения роста волос, гиперпигментация кожи по типу «кофе с молоком», мышечная гипотония, отставание в психомоторном развитии, аномалии роста волос. Гистологическое исследование биоптатов толстой кишки продемонстрировало признаки массивного воспаления слизистой оболочки. Биопсия тощей кишки: гистологическая картина субатрофического еюнита с гиперплазией крипт. Ребенку поставлен диагноз: «Болезнь Крона». Однако, учитывая специфический фенотип, мальабсорбцию с рождения, было высказано предположение о наличии трихогепатоэнтерального синдрома (синдромной диареей). В отделении назначено парентеральное питание, витамины парентерально, антибактериальная терапия, адиметионин, метилпреднизолон, месалазин, симптоматическая терапия. На фоне лечения отмечена положительная динамика: ребенок начал прибавлять в весе. В возрасте 6 лет 3 месяцев ребенок имел массу тела 12 кг, рост 90 см. По результатам лабораторного обследования диагностирована железодефицитная анемия, гипоальбуминемия. При колоноскопии: эрозивно-язвенный колит. Начата терапия препаратом адалимумаб. Диагноз при повторном поступлении: Синдром мальабсорбции: трихогепатоэнтеральный синдром (синдромная диарея). Кишечная недостаточность. Кроноподобное заболевание. Белково-энергетическая недостаточность питания тяжелой степени. Железодефицитная анемия» [5].

ЛЕЧЕНИЕ

Никакого специального лечения до настоящего момента не разработано [2, 5]. Лечение прежде всего направлено на борьбу с хронической диареей, печеночной недостаточностью и тяжелым иммунодефицитом [2, 5]. Больные дети нуждаются в полном парентеральном питании для дальнейшего роста и развития ре-

бенка. При этом следует избегать ухудшения состояния печени. При иммунных нарушениях показано введение иммуноглобулинов, необходим контроль за выработкой антител после вакцинации [2]. В случаях тяжелого поражения печени единственным вариантом лечения является трансплантация печени [1, 2].

По имеющимся данным, у большей части пациентов (83%) применялось парентеральное питание, средняя продолжительность которого составляла 14,97 мес. Иммуноглобулины были использованы у 33 пациентов, но данные были получены только от 6 пациентов, у которых были какие-либо улучшения — снижение количества инфекционных заболеваний или снижение диареи [20–22]. Применение антибиотиков не дало никаких результатов [20, 23, 24]. Стероиды и иммунодепрессанты были использованы с небольшим положительным результатом [20, 25–27]. 4 пациентам была проведена трансплантация стволовых клеток, 2 из них умерли от тяжелой инфекции, у 1 улучшение иммунологического статуса, но без изменений по остальным симптомам, у 1 частичное улучшение состояния [20–22, 25]. При этом ни одна диета не была эффективной [25].

ПРОГНОЗ

Прогноз неблагоприятный, большинство детей умирают в возрасте до 5 лет (главным образом от инфекции или печеночной недостаточности) [1, 2].

ЛИТЕРАТУРА

1. Fabre A., Martinez-Vinson C., Goulet O., Badens C. Syndromic diarrhea. Tricho-hepato-enteric syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2013; 8: 5.
2. Fabre A., André N., Breton A., Broué 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; 143A: 584–588.
3. Goulet O., Vinson C., Roquelaure B., Brousse N., Bodemer C., Cézard J.P. Syndromic (phenotypic) diarrhea in early infancy. *Orphanet J Rare Dis.* 2008; 3:6.
4. Egritas O., Dalgic B., Onder M. Tricho-hepato-enteric syndrome presenting with mild colitis. *Eur J Pediatr.* 2009; 168: 933–935.
5. Рославцева Е.А., Боровик Т.Э., Цимбалова Е.Г., Анушенко А.О. и др. Случаи трихогепатоэнтерального синдрома (синдромной диареи), осложненного кроноподобным заболеванием. *Вопросы современной педиатрии.* 2015. Т14(3): 416–421.

6. 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 facies and abnormal scalp hair shafts: a new syndrome. *Arch Dis Child*. 1982; 57: 212–216. DOI: 10.1136/adc.57.3.212.
7. Girault D., Goulet O., Le Deist F., Brousse N., Colomb V., Césarini J.P., de Potter S., Canioni D., Griscelli C., Fischer A., Ricour C. Intractable infant diarrhea associated with phenotypic abnormalities and immunodeficiency. *J Pediatr*. 36–42.
8. Kammermeier J., Drury S., James C.T., Dziubak R., Ocaka L., Elawad M., Beales P., Lench N., Uhlig H.H., Bacchelli C., Shah N. Targeted gene panel sequencing in children with very early onset inflammatory bowel disease — evaluation and prospective analysis. *J Med Genet*. 2014; 51: 748–755.
9. Chong J.H., Jamuar S.S., Ong C., Thoon K.C., Tan E.S., Lai A., Aan M.K., Tan W.L., Foo R., Tan E.C., Lau Y.L., Liew W.K. Tricho-hepato-enteric syndrome (THE-S): Two cases and review of the literature. *Eur J Pediatr*. 2015; 174: 1405–1411.
10. Hartley J.L., Zachos N.C., Dawood B., et al. Mutations in TTC37 cause trichohepatoenteric syndrome (phenotypic diarrhea of infancy). *Gastroenterology*. 2010; 138: 2388–2398.
11. Morgan N.V., Hartley J.L., Setchell K.D., Simpson M.A., Brown R., Tee L., Kirkham S., Pasha S., Trembath R.C., Maher E.R., Gissen P., Kelly D.A. A combination of mutations in AKR1D1 and SKIV2L in a family with severe infantile liver disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2013; 8:74.
12. 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.
13. 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 facies and abnormal scalp hair shafts: A new syndrome. *Arch Dis Child*. 1982; 57: 212–216.
14. Kinnear C., Glanzmann B., Banda E., Schlechter N., Durrheim G., Neethling A., Nel E., Schoeman M., Johnson G., van Helden P.D., Hoal E.G., Esser M., Urban M., Möller M. Exome sequencing identifies a novel TTC37 mutation in the first reported case of Trichohepatoenteric syndrome (THE-S) in South Africa. *BMC Med Genet*. 2017; 18: 26.
15. de Vries E., Visser D.M., van Dongen J.J., Jacobs C.J., Hoekstra J.H., van Tol M.J. Oligoclonal gammopathy in phenotypic diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000; 30: 349–350.
16. 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.
17. Kotecha U.H., Movva S., Puri R.D., Verma I.C. Tricho-hepatoenteric syndrome: Founder mutation in asian indians. *Mol Syndromol*. 2012; 3: 89–93.
18. Monies D.M., Rahbeeni Z., Abouelhoda M., Naim E.A., Al-Younes B., Meyer B.F., Al-Mehaidib A. Expanding phenotypic and allelic heterogeneity of tricho-hepato-enteric syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015; 60: 352–356.
19. Busoni V.B., Lemale J., Dubern B., Frangi F., Bourgeois P., Orsi M., Badens C., Fabre A. IBD-like features in syndromic diarrhea/trichohepatoenteric syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017; 64: 37–41.
20. Cleminson J., Andrew Cant A., Hambleton S., Flood F., Mary Slatter M., Gennery A., Emonts M., Haller W., Lawson M., Renji E., Bunn S. Similar presentation but heterogeneous clinical course, gastrointestinal (GI) pathology, immunological defects in 5 children presenting with subsequently confirmed tricho-hepaticenteric syndrome (THE). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017; 64(S1): 124.
21. Oz-Levi D., Weiss B., Lahad A., Greenberger S., Pode-Shakked B., Somech R., Olender T., Tatarksky P., Marek-Yagel D., Pras E., Anikster Y., Lancet D. Exome sequencing as a differential diagnosis tool: Resolving mild tricho-hepatoenteric syndrome. *Clin Genet*. 2015; 87: 602–603.
22. Lee W.I., Huang J.L., Chen C.C., Lin J.L., Wu R.C., Jaing T.H., Ou L.S. Identifying mutations of the tetratricopeptide repeat domain 37 (TTC37) gene in infants with intractable diarrhea and a comparison of Asian and non-Asian phenotype and genotype: A global case-report study of a well-defined syndrome with immunodeficiency. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95: e2918.
23. Cadena-León J.F., José Francisco R., Rodríguez-Jurado Rodolfo. Diarrea crónica intratable asociada con diarrea fenotípica de la infancia (síndrome tricohepatoentérico). *Acta Pediátrica de México*. 2014; 35: 483–489.
24. Cleminson J., Andrew Cant A., Hambleton S., Flood F., Mary Slatter M., Gennery A., Emonts M., Haller W., Lawson M., Renji E., Bunn S. Similar presentation but heterogeneous clinical course, gastrointestinal (GI) pathology, immunological defects in 5 children presenting with subsequently confirmed tricho-hepaticenteric syndrome (THE). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017; 64(S1): 124.
25. Kammermeier J., Dziubak R., Pescarin M., et al. Phenotypic and genotypic characterisation of inflammatory bowel disease presenting before the age of 2 years. *J Crohns Colitis*. 2017; 11:60–69.

REFERENCES

1. Fabre A., Martinez-Vinson C., Goulet O., Badens C. Syndromic diarrhea. Tricho-hepato-enteric syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2013; 8: 5.
2. Fabre A., André N., Breton A., Broué 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; 143A: 584–588.
3. Goulet O., Vinson C., Roquelaure B., Brousse N., Bodeimer C., Cézard J.P. Syndromic (phenotypic) diarrhea in early infancy. *Orphanet J Rare Dis*. 2008; 3: 6.

4. Egritas O., Dalgic B., Onder M. Tricho-hepato-enteric syndrome presenting with mild colitis. *Eur J Pediatr*. 2009; 168: 933–935.
5. Рославцева Е.А., Боровик Т.Э., Цимбалова Е.Г., Анушенко А.О. и др. Случаи трихогепатоэнтерального синдрома (синдромной диареи), осложненного кроноподобным заболеванием. *Вопросы современной педиатрии*. 2015. Т14(3): 416–421.
6. 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 facies and abnormal scalp hair shafts: a new syndrome. *Arch Dis Child*. 1982; 57: 212–216. DOI: 10.1136/adc.57.3.212.
7. Girault D., Goulet O., Le Deist F., Brousse N., Colomb V., Césari J.P., de Potter S., Canioni D., Griscelli C., Fischer A., Ricour C. Intractable infant diarrhea associated with phenotypic abnormalities and immunodeficiency. *J Pediatr*. 36–42.
8. Kammermeier J., Drury S., James C.T., Dziubak R., Ocaka L., Elawad M., Beales P., Lench N., Uhlig H.H., Bacchelli C., Shah N. Targeted gene panel sequencing in children with very early onset inflammatory bowel disease — evaluation and prospective analysis. *J Med Genet*. 2014; 51: 748–755.
9. Chong J.H., Jamuar S.S., Ong C., Thoon K.C., Tan E.S., Lai A., Aan M.K., Tan W.L., Foo R., Tan E.C., Lau Y.L., Liew W.K. Tricho-hepato-enteric syndrome (THE-S): Two cases and review of the literature. *Eur J Pediatr*. 2015; 174: 1405–1411.
10. Hartley J.L., Zachos N.C., Dawood B., et al. Mutations in TTC37 cause trichohepatoenteric syndrome (phenotypic diarrhea of infancy). *Gastroenterology*. 2010; 138: 2388–2398.
11. Morgan N.V., Hartley J.L., Setchell K.D., Simpson M.A., Brown R., Tee L., Kirkham S., Pasha S., Trembath R.C., Maher E.R., Gissen P., Kelly D.A. A combination of mutations in AKR1D1 and SKIV2L in a family with severe infantile liver disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2013; 8: 74.
12. 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.
13. 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 facies and abnormal scalp hair shafts: A new syndrome. *Arch Dis Child*. 1982; 57: 212–216.
14. Kinnear C., Glanzmann B., Banda E., Schlechter N., Durrheim G., Neethling A., Nel E., Schoeman M., Johnson G., van Helden P.D., Hoal E.G., Esser M., Urban M., Möller M. Exome sequencing identifies a novel TTC37 mutation in the first reported case of Trichohepatoenteric syndrome (THE-S) in South Africa. *BMC Med Genet*. 2017; 18: 26.
15. de Vries E., Visser D.M., van Dongen J.J., Jacobs C.J., Hoekstra J.H., van Tol M.J. Oligoclonal gammopathy in phenotypic diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000; 30: 349–350.
16. 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.
17. Kotecha U.H., Movva S., Puri R.D., Verma I.C. Tricho-hepatoenteric syndrome: Founder mutation in asian indians. *Mol Syndromol*. 2012; 3: 89–93.
18. Monies D.M., Rahbeeni Z., Abouelhoda M., Naim E.A., Al-Younes B., Meyer B.F., Al-Mehaidib A. Expanding phenotypic and allelic heterogeneity of tricho-hepato-enteric syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015; 60: 352–356.
19. Busoni V.B., Lemale J., Dubern B., Frangi F., Bourgeois P., Orsi M., Badens C., Fabre A. IBD-like features in syndromic diarrhea/trichohepatoenteric syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017; 64: 37–41.
20. Cleminson J., Andrew Cant A., Hambleton S., Flood F., Mary Slatter M., Gennery A., Emonts M., Haller W., Lawson M., Renji E., Bunn S. Similar presentation but heterogenous clinical course, gastrointestinal (GI) pathology, immunological defects in 5 children presenting with subsequently confirmed tricho-hepatoenteric syndrome (THE). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017; 64(S1): 124.
21. Oz-Levi D., Weiss B., Lahad A., Greenberger S., Pode-Shakked B., Somech R., Olender T., Tatarsky P., Marek-Yagel D., Pras E., Anikster Y., Lancet D. Exome sequencing as a differential diagnosis tool: Resolving mild trichohepatoenteric syndrome. *Clin Genet*. 2015; 87: 602–603.
22. Lee W.I., Huang J.L., Chen C.C., Lin J.L., Wu R.C., Jaing T.H., Ou L.S. Identifying mutations of the tetratricopeptide repeat domain 37 (TTC37) gene in infants with intractable diarrhea and a comparison of Asian and non-Asian phenotype and genotype: A global case-report study of a well-defined syndrome with immunodeficiency. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95: e2918.
23. Cadena-León J.F., José Francisco R., Rodríguez-Jurado Rodolfo. Diarrea crónica intratable asociada con diarrea fenotípica de la infancia (síndrome tricohepatoentérico). *Acta Pediátrica de México*. 2014; 35: 483–489.
24. Cleminson J., Andrew Cant A., Hambleton S., Flood F., Mary Slatter M., Gennery A., Emonts M., Haller W., Lawson M., Renji E., Bunn S. Similar presentation but heterogenous clinical course, gastrointestinal (GI) pathology, immunological defects in 5 children presenting with subsequently confirmed tricho-hepatoenteric syndrome (THE). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017; 64(S1): 124.
25. Kammermeier J., Dziubak R., Pescarin M., et al. Phenotypic and genotypic characterisation of inflammatory bowel disease presenting before the age of 2 years. *J Crohns Colitis*. 2017; 11:60–69.