

Клиническое наблюдение: пациент 58 лет с резким похуданием, желтухой и кожным зудом

А.С. Коваленко, А.Ф. Шептулина, В.Т. Ивашкин

Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация

Fifty eight-year old-patient with acute weight loss, jaundice and pruritis (clinical case)

A.S. Kovalenko, A.F. Sheptulina, V.T. Ivashkin

Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Пациент Ч. 58 лет госпитализирован в отделение гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко с жалобами на выраженную общую слабость, желтушность кожных покровов и видимых слизистых, нестерпимый зуд кожи, преимущественно ночью, нарушение сна, отсутствие аппетита, снижение массы тела на 25 кг в течение 4 месяцев, диффузные головные боли, головокружение и тошноту.

Таким образом, на основании анализа жалоб пациента можно выделить следующие клинические симптомы и синдромы – желтуха, анорексия, а также астенический и диспептический

синдромы. Сочетание нестерпимого зуда кожи и желтухи позволяет, в первую очередь, заподозрить заболевание печени и желчевыводящих путей. Анорексия в комбинации с общей слабостью и снижением массы тела на 25 кг за короткий промежуток времени требуют исключения злокачественного процесса. Тошнота как одно из проявлений диспептического синдрома может сопровождать течение целого ряда заболеваний, например инфекционных, эндокринных и заболеваний желудочно-кишечного тракта. Головные боли могут выступать в качестве одного из симптомов заболеваний различной этиологии или представлять собой самостоятельное забо-

Коваленко Анна Сергеевна – клинический интерн кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: akovalenko@mcmcdok.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Kovalenko Anna S. – resident of the chair of internal diseases propedeutics, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: akovalenko@mcmcdok.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1. Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, «Sechenov First Moscow state medical university».

Шептулина Анна Фароковна – аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Sheptulina Anna F. – MD fellow, Chair of internal diseases propedeutics, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university»

Ивашкин Владимир Трофимович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Ivashkin Vladimir T. – MD, PhD, professor, academician of the Russian Academy of Science, head of the chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university».

левание, например мигрень. Однако для мигрени характерна локализация боли в одной из половин головы (гемикрания), поэтому у описываемого пациента мигрень как возможную причину головной боли можно исключить.

Соответственно на данном этапе в круг дифференциально-диагностического поиска следует включить заболевания печени и желчевыводящих путей различной этиологии, опухолевые, эндокринные и инфекционные заболевания.

Из анамнеза известно, что в ноябре 2014 г., на следующий день после переохлаждения, пациент отметил однократное повышение температуры тела до 39 °С, сопровождавшееся ознобом и потливостью. С этого времени появилась и впоследствии нарастала общая слабость, снизился аппетит. В связи с сохранением указанных жалоб в декабре 2014 г. в амбулаторных условиях был выполнен общий анализ крови, по данным которого зафиксировано увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 35 мм/ч. С этого момента стали беспокоить эпизоды учащенного сердцебиения, сопровождавшиеся чувством тревоги.

9 декабря 2014 г. больной был госпитализирован в городскую клиническую больницу. В соответствии с результатами общего анализа крови выявлена нормохромная анемия. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости определялись диффузные изменения печени, поджелудочной железы, конкременты и кисты почек, а при эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) — катаральный гастрит. Во время госпитализации проводилась терапия бета-блокаторами, ноотропами, анксиолитиками, на фоне которой отмечалась умеренная положительная динамика — эпизоды сердцебиения были купированы. Тем не менее, сохранялись выраженная общая слабость (пациент описывал ее как «полное отсутствие сил») и отсутствие аппетита.

Спустя некоторое время после выписки из стационара стали беспокоить интенсивная диффузная головная боль и тошнота, которая провоцировалась как видом пищи, так и, со слов пациента, «звуком гремящей посуды на кухне». По этому поводу больной самостоятельно в течение 10 суток принимал отвар из травы чистотела большого (*Chelidonium majus*).

Состояние продолжало ухудшаться: сохранялись интенсивная головная боль, общая слабость, анорексия. Попытка приема пищи и вид еды провоцировали рвоту.

В связи с этим в январе 2015 г. пациент был госпитализирован в больницу. При обследовании в общем анализе крови отклонения от нормы не зарегистрированы. В биохимическом анализе крови обращали внимание гипербилирубинемия за счет как прямой, так и непрямой фракции — общий билирубин 32,3 мкмоль/л (норма 3–21), прямой

билирубин 14,45 мкмоль/л (норма 0–5), а также повышение уровней аспаратаминоминотрансферазы (АсАТ) до 120 ЕД/л (норма 10–40), аланинаминотрансферазы (АлАТ) до 224 ЕД/л (норма 0–34), щелочной фосфатазы (ЩФ) до 642 ЕД/л (норма 70–360) и γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП) до 144 ЕД/л (норма 0–73).

Через несколько дней после госпитализации пациент отметил желтушное окрашивание склер. В повторных анализах крови зарегистрировано снижение уровней АлАТ до 185 ЕД/л, а впоследствии до 159 ЕД/л, АсАТ до 73 ЕД/л, а впоследствии до 64 ЕД/л, ГГТП до 128 ЕД/л, ЩФ до 180 ЕД/л, а также нарастание уровня общего билирубина до 48,4 мкмоль/л. При исследовании содержания гормонов в крови отмечено выраженное снижение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) до 0,0025 мкМЕ/мл (норма 0,4–4,0) наряду с подъемом уровня тироксина (Т4) до 42,2 пмоль/л (норма 9–19), а также повышение уровня кортизола до 830 нмоль/л (норма 138–635).

Серологические маркеры вирусов гепатитов В, С (HBsAg, HCV Ab) — отрицательные. Уровни онкомаркеров (АФП, СА 19-9, СА 72-4, ПСА общий, РЭА) находились в пределах референсных значений. Результаты тестов на антимитохондриальные антитела (АМА), антитела к нуклеосомам, антинуклеарные антитела (АНА), антитела к гладкой мускулатуре (ASMA) были отрицательными. Выявлены антитела к микросомам печени и почек (anti-LKM) — 24 МЕ/мл (верхняя граница нормы до 20 МЕ/мл). В анализе кала все показатели в пределах нормальных значений; яйца глистов, простейшие не обнаружены.

Проведены тесты для определения антител к лямблиям, антигенам описторхисов, трихинелл, эхинококка, аскарид — результаты отрицательные. Найдены антитела к антигенам токсокар в титре 1:140.

На электрокардиограмме ритм синусовый, частота сердечных сокращений (ЧСС) 90 ударов в минуту, вертикальное положение электрической оси сердца (ЭОС) по Вильсону, признаки гипертрофии миокарда левого желудочка. Выполнено УЗИ сердца: полости не расширены, незначительная гипертрофия базального отдела межжелудочковой перегородки (1,2 см), систолическая и диастолическая функции левого желудочка не нарушены, фракция выброса 58%. При УЗИ щитовидной железы зафиксированы диффузные изменения ее структуры, признаки узлообразования в правой доле (узел размером 8 мм).

УЗИ органов брюшной полости показывало снижение эхогенности паренхимы печени, уплотнение стенок сосудов и желчевыводящих протоков (сегментарные и долевые протоки не расширены, стенки долевых уплотнены, утолщены, диаметр холедоха 4 мм). По данным компьютер-

ной томографии (КТ) органов брюшной полости без контрастирования: в обеих почках — конкременты, множественные кисты. Отмечено также увеличение размеров правого надпочечника.

С первых чисел февраля 2015 г. появился генерализованный зуд кожи, интенсивность которого нарастала в ночные часы. В связи с этим возникло нарушение сна. Через несколько дней после появления зуда пациент отметил желтушное окрашивание кожных покровов, в дальнейшем выраженность желтухи нарастала. В то же время у больного был зафиксирован однократный эпизод обесцвечивания кала.

В клиническом анализе крови зарегистрирована нормохромная анемия. При исследовании показателей обмена железа установлено: латентная железосвязывающая способность сыворотки и уровень трансферрина значительно снижены, а уровень ферритина превышал верхнюю границу нормы в 4 раза. В общем анализе мочи выявлены кристаллы билирубина.

По данным биохимического анализа крови отмечено нарастание уровней общего билирубина до 84 мкмоль/л, а впоследствии до 213 мкмоль/л (норма 3–21), прямого билирубина до 48 мкмоль/л, а позднее до 187 мкмоль/л (норма 0–5). По результатам серологических тестов выявлены антитела класса G к антигенам вирусов Эпштейна–Барра, простого герпеса, цитомегаловируса; антитела класса M к указанным антигенам отсутствовали.

В период госпитализации проводилась терапия аденозилметионином, урсодезоксихолевой кислотой, инозином, бетагистином, глицином, лоратадином, антигистаминными препаратами, пиридоксином гидрохлоридом, тиамин. За время стационарного лечения состояние оставалось без динамики.

5 марта 2015 г. пациент был госпитализирован в городскую клиническую больницу г. Москвы, где при обследовании в общем анализе крови зарегистрирована гипохромная микроцитарная анемия (уровень гемоглобина 88 г/л, эритроциты $3,15 \times 10^{12}/л$, цветовой показатель 0,84, MCV 78 фл). По данным биохимического анализа крови отмечалось повышение уровней общего билирубина до 702 мкмоль/л (норма 3–21), прямого билирубина до 540 мкмоль/л (норма 0–5), снижение уровня альбумина до 23 г/л (норма 28–50). Сохранялись изменения показателей обмена железа: уровень трансферрина был снижен до 0,96 г/л (норма 2–4), ферритина повышен до 606,7 мкг/л (норма 20–250).

При исследовании содержания в крови гормонов щитовидной железы выявлено снижение уровня ТТГ $< 0,01$ мкМЕ/мл (норма 0,4–4,0), уровень Т4 находился в пределах нормальных значений (13 пмоль/л при норме от 9 до 19 пмоль/л); уровень антител к тиреопероксидазе (ТПО) не повы-

шен, однако определялось увеличение содержания антител к рецептору ТТГ — 2,7 ЕД/л (норма $< 1,0$). Уровень кортизола составлял 930 нмоль/л (норма 138–635).

Повторно проведены серологические тесты для диагностики инфекции вирусами Эпштейна–Барра, простого герпеса, цитомегаловируса, которые оказались отрицательными. Исследован спектр аутоантител (AMA, ANA, ASMA) — результат отрицательный.

Выполнена КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием. Согласно полученным данным, в полости малого таза определялось небольшое количество свободной жидкости. Размеры печени увеличены (151×167×172 мм), контуры ее ровные, четкие, сосудистый рисунок дифференцировался. Внутри- и внепеченочные желчные протоки не расширены, диаметр холедоха составлял 3 мм. Содержимое желчного пузыря однородное, конкрементов нет. Воротная вена расширена до 15 мм. Размеры селезенки: 100×58×48 мм, контуры четкие, ровные, плотность 40 НУ. Вокруг желудка визуализировались варикозно расширенные вены. Выявлены кисты и конкременты обеих почек, а также аденома правого надпочечника и гиперплазия левого надпочечника. Проведена также *магнитно-резонансная холангиопанкреатография* (МРХПГ): вне- и внутрипеченочные желчные протоки не расширены, симптомы билиарной или панкреатической гипертензии не определялись.

Поставлен диагноз: хронический гепатит смешанного генеза, паренхиматозная желтуха, субклинический гипертиреоз. Во время стационарного лечения проведены два сеанса плазмафереза, трансфузии 20% раствора альбумина. На фоне терапии отмечена положительная динамика лабораторных показателей — повысился уровень альбумина до 40 г/л.

Пациент был направлен в отделение гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко с целью дополнительного обследования и верификации диагноза.

Из анамнеза жизни известно, что пациент Ч. родом из Мордовии, проживает в сельской местности, содержит скот и птиц (свиньи, гуси, утки). Курение, злоупотребление алкоголем отрицает. Семейный анамнез не отягощен.

На основании анализа данных анамнеза можно выделить два этапа в течении заболевания пациента. Первый этап охватывает период от момента повышения температуры тела в ноябре 2014 г. до появления желтухи, второй — от начала появления желтухи до времени госпитализации в отделение гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко.

В течение первого периода клиническую картину заболевания определяли астенический и диспептический синдромы. Во втором периоде ведущая роль принадлежала желтухе. Смена преобладающих клинических проявлений позволяет предположить существование у пациента двух различных заболеваний, протекающих параллельно.

Острое начало заболевания с подъема температуры до 39 °С, сопровождающегося ознобом, нарастающая общая слабость, анорексия, тошнота, возникающая вне связи с приемом пищи и заканчивающаяся рвотой до 4–6 раз в сутки, наводят на мысль об инфекционном характере патологии. Однако если рассмотреть описанные клинические признаки в совокупности с появившимися несколько позже симптомами, а именно учащенным сердцебиением, тревожностью, головной болью и головокружением, а также с результатами лабораторных исследований гормонов щитовидной железы (выраженное снижение уровня ТТГ и повышение уровня Т4), можно предположить развитие у пациента тиреотоксикоза как проявления подострого тиреоидита.

Речь идет конкретно об этой форме тиреоидита, поскольку в анамнезе есть указание на связь между переохлаждением и появлением первых симптомов заболевания, а, как известно, в большинстве случаев подострый тиреоидит возникает после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции. Более того, предполагается этиологическая связь заболевания с Коксаки-вирусами или вирусами парагриппа.

Таким образом, клиническую картину заболевания на первом этапе определял подострый тиреоидит.

Увеличение содержания кортизола в анализах крови может быть также обусловлено наличием у больного гипертиреоза и, как следствие, повышением уровня основного обмена.

Второй этап в течении заболевания связан с появлением в январе 2015 г. желтухи. Анализ полученных на догоспитальном этапе результатов лабораторных и инструментальных исследований не позволяет сделать однозначного заключения об этиологии желтухи. С одной стороны, характер анемии (гипохромная, нормоцитарная), повышение уровня общего билирубина, преимущественно за счет прямой фракции, выявление в анализе мочи кристаллов билирубина, а также наличие кожного зуда с высокой долей вероятности дают возможность исключить гемолитический тип желтухи. С другой стороны, все описанные выше особенности изменения обмена билирубина соответствуют критериям паренхиматозной желтухи; тем не менее следует отметить, что выраженный зуд кожи редко наблюдается

при этом типе и в большей степени характерен для подпеченочной желтухи. На данном этапе дифференциально-диагностического поиска ни одного типичного для подпеченочной желтухи проявления или этиологического фактора, в частности механического препятствия току желчи в крупных и мелких внутри- и внепеченочных протоках, у пациента выделить не удастся. С целью исключения повреждения мелких желчных протоков, уточнения природы и характера повреждения паренхимы печени необходимо было провести биопсию с последующим гистологическим исследованием биоптата.

Исходя из данных анамнеза можно говорить об остром начале заболевания с появления желтухи и присоединения затем выраженного зуда кожи. Такой характер течения в наибольшей степени свойственен острым вирусным гепатитам и лекарственно-индуцированным поражениям печени и в меньшей степени аутоиммунному гепатиту.

На догоспитальном этапе у пациента были исследованы серологические маркеры вирусов гепатита В и С, результаты получены отрицательные. Однако учитывая длительность инкубационного периода, отсутствие повторных исследований, исключить вирусные гепатиты как возможную причину заболевания печени, располагая имеющимися на этот момент данными, не представляется возможным.

В пользу лекарственно-индуцированной этиологии свидетельствует четко прослеживаемая связь между употреблением пациентом настоя из *Chelidonium majus* и появлением симптомов, указывающих на поражение печени.

По шкале диагностики аутоиммунного гепатита, разработанной международной рабочей группой по изучению АИГ (IAIGH), выявленные у больного изменения определены в 3 балла (не учтены результаты гистологического исследования печени ввиду их отсутствия), что не позволяет говорить даже о предположительном диагнозе аутоиммунного гепатита.

Кроме того, принимая во внимание демографические характеристики пациента (пол, возраст), повышение уровня маркеров холестаза по данным обследования, проведенного на догоспитальном этапе, в круг дифференциального диагноза следует включить первичный склерозирующий холангит с поражением мелких внутрипеченочных протоков.

Несмотря на результаты лабораторных тестов, указывающие на снижение уровня трансферрина и повышение уровня ферритина (белка, который в то же время является острофазовым показателем), содержание сывороточного железа и процент насыщения трансферрина не были исследованы, поэтому в каче-

стве возможной причины поражения печени не следовало исключать и гемохроматоз.

Сочетание таких клинических и лабораторных данных, как анорексия, снижение массы тела на 25 кг в течение 4 месяцев, лихорадка, протекавшая с ознобами, повышение СОЭ, анемия требуют исключения злокачественных новообразований. Учитывая характер симптоматики, острое начало заболевания с желтухи, необходимо в первую очередь заподозрить холангиоцеллюлярную карциному и рак большого дуоденального сосочка. Вместе с тем отсутствие изменений со стороны внутри- и внепеченочных, а также панкреатических протоков по данным МРХПГ и отрицательные результаты двукратного исследования уровня онкомаркёра СА 19–9 на догоспитальном этапе делают эти предположения маловероятными.

Согласно данным КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием, можно констатировать наличие у пациента портальной гипертензии. На этом этапе представляется возможным исключить группу причин, ведущих к развитию подпеченочной портальной гипертензии, поскольку в соответствии с результатами различных методов визуализации у больного нет признаков тромбоза или кавернозной трансформации воротной вены и других сосудов портальной системы. Кроме того, данные электрокардиографии, УЗИ сердца, а также КТ органов брюшной полости указывают на отсутствие у него заболеваний, выступающих в качестве причин возникновения надпеченочной портальной гипертензии. Соответственно портальная гипертензия у пациента носит печеночный характер.

Учитывая анамнез жизни больного (проживает в сельской местности, содержит скот), необходимо включить в круг дифференциально-диагностического поиска инфекционные заболевания, такие как бруцеллез, иерсиниоз, токсоплазмоз, токсокароз. Пациенту были выполнены серологические тесты с целью исследования маркёров токсокароза: выявлены антитела к антигенам токсокар в титре 1:140, что не превышает диагностически значимый титр 1:400. Кроме того, в анализах крови отмечался нормальный уровень эозинофилов. Таким образом, диагноз токсокароза в рассматриваемом случае может быть отвергнут. Маркёры остальных предполагаемых инфекционных заболеваний исследованы не были, и эти тесты должны быть включены в план обследования пациента.

Объективные данные при поступлении в Клинику: состояние средней степени тяжести. Температура тела 36,6 °С. Индекс массы тела 19,3 кг/м² (рост 160 см, масса тела 49 кг). Кожные покровы, видимые слизистые желтуш-

ные, на коже туловища и конечностей — множественные элементы везикуло-пятнисто-папулезной сыпи, эксфолиации с корочками. Трофические изменения кожи голеней и стоп. Пальпируются подмышечные лимфоузлы до 2 см в диаметре, мягкие, безболезненные, не спаянные с окружающими тканями. Щитовидная железа при пальпации безболезненная, не увеличена. При аускультации над легкими жесткое дыхание, хрипы не выслушиваются. Частота дыхания 15 в минуту. Тоны сердца ритмичные, систолический шум на верхушке. ЧСС 84 удара в минуту. Артериальное давление 130/80 мм рт. ст. Живот в объеме не увеличен, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень выступает из-под края реберной дуги по правой срединно-ключичной линии на 2 см, консистенция уплотнена, край закруглен, размеры по Курлову 11–9–8 см. Селезенка пальпации не доступна, длинник 10 см.

Объективный осмотр свидетельствует о наличии желтухи, гепатомегалии, подтверждая тем самым данные анамнеза и результаты проведенных ранее лабораторных и инструментальных исследований. Размеры селезенки при объективном осмотре соответствуют таковым, выявленным при КТ органов брюшной полости, и находятся на верхней границе нормы.

Безболезненность при пальпации щитовидной железы указывает на отсутствие острого воспалительного процесса в ее ткани на момент осмотра.

Наличие тахикардии, наряду с выявленным при аускультации сердца систолическим шумом в I точке аускультации, по-видимому, являются проявлениями анемии и гипертиреоза.

По результатам клинического анализа крови выявлена гипохромная микроцитарная анемия, остальные показатели были в пределах нормы, СОЭ 10 мм/ч. В биохимическом анализе крови зарегистрировано повышение содержания общего билирубина до 580 мкмоль/л (норма 3–21), прямого билирубина до 401 мкмоль/л (норма 0–5), АЛТ до 100 ЕД/л (норма 0–34), АсАТ до 89 ЕД/л (норма 10–40), ГГТП до 84 ЕД/л (норма 0–73) и ЩФ до 398 ЕД/л (норма 70–360). Уровни общего белка, альбумина, креатинина, глюкозы, как и показатели липидного профиля и электрофореза белков, в границах нормы.

При исследовании гормонов щитовидной железы в крови выявлены нормальные значения Т4 — 16,2 пмоль/л (норма 9–19), снижение величины ТТГ — <0,01 мкМЕ/мл (норма 0,4–4,0). Уровень антител к ТПО составлял 75 МЕ/мл (норма 0–120), а антител к рецептору ТТГ — 1,25 ЕД/л (норма <1,0). Показатели коагулограммы — протромбиновый индекс, международное нормализованное отношение (МНО),

фибриноген — не превышали референсных значений. Уровни онкомаркёров (СА 19–9, РЭА, ПСА общий) повышены не были. При исследовании показателей метаболизма железа содержание сывороточного железа было снижено, а процент насыщения трансферрина не превышал верхнюю границу нормы.

Тесты на антитела к цитоплазме нейтрофилов с перинуклеарным типом свечения (pANCA), ANA — отрицательные. Повторно исследованы серологические маркёры вирусов гепатита В и С (HBsAg, HCV Ab) — результат отрицательный.

Общий анализ мочи: цвет темно-желтый, белок — 0,100%, лейкоцитурия (7–9 лейкоцитов в поле зрения), эпителий переходный — до 100 клеток в поле зрения, повышение содержания желчных пигментов и большое количество кристаллов билирубина.

Анализ кала: проба на стеркобилин положительная, бензидиновая проба отрицательная.

Выполнен анализ крови для определения уровня желчных кислот — показатель составил 281,4 мкмоль/л (норма 2,5–6,8).

Серологические тесты для диагностики бруцеллеза, иерсиниоза, токсоплазмоза, токсокароза — отрицательные.

Следовательно, результаты лабораторных исследований подтверждают наличие у пациента заболевания щитовидной железы, протекающего с субклиническим гипертиреозом. Учитывая данные анамнеза, а также дополнительных исследований с определением уровня антител к ТПО, рецептору ТТГ, следует в первую очередь предполагать подострый тиреоидит.

Характер анемии (гипохромная микроцитарная) указывает на то, что ее причиной может выступать дефицит железа, что подтверждается исследованиями обмена железа.

Результаты биохимического анализа крови свидетельствуют также о наличии у пациента заболевания печени, характеризующегося гепатитом и холестазом. При сравнении полученных в ходе настоящей госпитализации лабораторных данных с данными исследований, выполненных на догоспитальном этапе, очевидной становится тенденция к снижению уровней АсАТ, АлАТ, ГГТП, общего и прямого билирубина.

Нормальные показатели обмена железа и отрицательные результаты исследований серологических маркёров вирусов гепатита В и С позволяют исключить из круга дифференциального диагноза гемохроматоз и острые вирусные гепатиты. Поэтому среди возможных причин поражения печени следует рассмотреть ее лекарственно-индуцированное поражение, аутоиммунный гепатит и первичный скле-

розирующий холангит с вовлечением мелких внутривнутрипеченочных желчных протоков.

По данным анализа мочи у пациента имеет место мочевого синдром, причиной формирования которого является, по-видимому, мочекаменная болезнь.

Отрицательные результаты серологических тестов на инфекционные заболевания позволяют с высокой долей вероятности удалить последние из группы возможных причин развития описанной у больного клинической картины.

Показатели электрокардиограммы: ритм синусовый, ЧСС 70 ударов в минуту, вертикальное положение ЭОС по Вильсону.

При проведении УЗИ органов брюшной полости выявлено: печень нормальных размеров (правая доля 141×110 мм, левая доля 86×66 мм), признаки диффузных изменений, внутривнутрипеченочные желчные протоки размером до 2 мм в диаметре, холедох не расширен, воротная вена 12 мм. Поджелудочная железа 21×10×20 мм, контуры ровные, очаговые образования в паренхиме отсутствуют. Селезенка не увеличена (размеры 80×40 мм), диаметр селезеночной вены в воротах органа 8 мм. В обеих почках обнаружены конкременты и кисты паренхимы.

По результатам УЗИ щитовидной железы ее размеры в пределах нормальных значений, структура умеренно диффузно неоднородная, эхогенность средняя, сосудистый рисунок средней интенсивности. В правой доле визуализировался неоднородный гипоэхогенный узел размерами 5,3×6,2×7,4 мм с гипоэхогенным венчиком, с кровотоком по периферии и со слабым кровотоком внутри. Регионарные лимфоузлы не увеличены.

Рентгенография органов грудной клетки показала отсутствие в легких очаговых и инфильтративных изменений. Легочный рисунок соответствует возрасту. Корни не расширены, структурны. Жидкости в плевральных полостях не выявлено. Сердце, аорта рентгенологически не изменены. По результатам КТ лимфатические узлы грудной клетки не увеличены.

При ЭГДС выявлены антральный гастрит, дуоденит. При проведении колоноскопии органической патологии толстой кишки на осмотренных участках не обнаружено.

На этом этапе следует вернуться к обсуждению типа желтухи, наблюдаемого у больного. Учитывая наличие лабораторных признаков, не характерных для подпеченочной желтухи (положительная реакция на стеркобилин в анализе кала, повышение уровня желчных пигментов в анализе мочи), у пациента наиболее вероятен паренхиматозный тип желтухи.

Нельзя не обратить внимание на отсутствие признаков портальной гипертензии по

данным УЗИ органов брюшной полости (нормальные размеры селезенки, печени, нормальный диаметр воротной и селезеночной вен), а также по результатам ЭГДС и колоноскопии на момент настоящей госпитализации. На основании этого можно сделать заключение, что, вероятно, у пациента наблюдался регресс изменений в печени, приведших к повышению давления в системе воротной вены. Неизменная эндоскопическая картина при колоноскопии указывала на отсутствие воспалительных заболеваний кишечника, которые могут сочетаться с первичным склерозирующим холангитом.

С целью уточнения характера повреждения печени была проведена пункционная биопсия с последующим гистологическим исследованием полученного материала.

Исходя из полученных гистологических данных установлено: дольковое и балочное строение печени сохранено. Обращал внимание умеренный полиморфизм и анизокариоз гепатоцитов. Ядра части гепатоцитов вакуолизированы. Определялись единичные апоптозные тельца, окрашенные билирубином, диффузная слабая гидропическая дистрофия гепатоцитов. В цитоплазме гепатоцитов трех зон ацинуса видны многочисленные буроватые гранулы и капли зеленого цвета (указано черными стрелками). Прилежащие каналцы Геринга расширены и заполнены пробочками густой бурой и ярко-зеленой желчи (указано белыми стрелками). Выявлены мелкие очаговые билиарные некрозы гепатоцитов с лимфомакрофагальной инфильтрацией с примесью лейкоцитов (рис. 2). Единичная мелкая макрофагальная гранулема. Отмечено также увеличение количества двуядерных гепатоцитов в первой зоне ацинуса.

Визуализировались умеренная диффузная гипертрофия клеток стенки синусоида, выраженная очаговая капилляризация синусоидов в третьей зоне ацинуса. В просветах синусоидов было увеличено количество лимфоцитов, макрофагов и эозинофилов.

Портальные тракты умеренно расширены, слабо инфильтрированы лимфомакрофагальными элементами с примесью единичных эозинофилов, нейтрофилов и плазмоцитов. Междольковые желчные протоки обычного вида.

Определялись умеренный склероз портальных трактов среднего калибра, умеренный склероз стенок центральных вен и перивенулярный склероз, участки оголения стромы, слабая лимфомакрофагальная, с примесью единичных лейкоцитов инфильтрация.

Индекс гистологической активности по Knodell: 0–3–1–1 (5); стадия фиброза 1.

На основании описанных изменений в биоптате печени морфологом сделано заключение о наличии хронического гепатита низкой гисто-

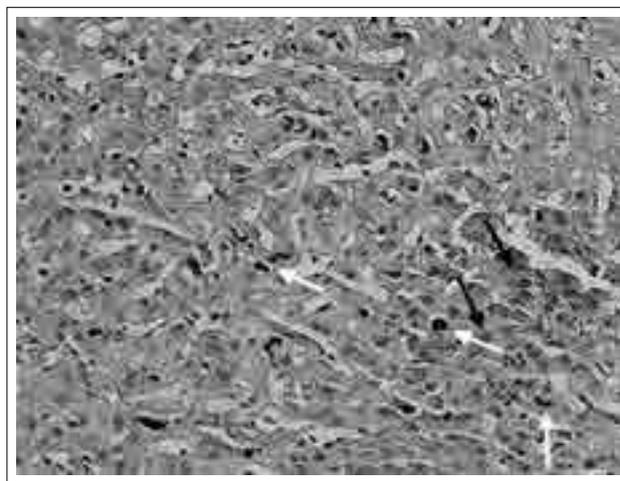


Рис. 1. В цитоплазме гепатоцитов третьей зоны ацинуса визуализируются многочисленные буроватые гранулы и капли зеленого цвета (указано черными стрелками). Прилежащие каналцы Геринга расширены и заполнены пробочками густой бурой и ярко-зеленой желчи (указано белыми стрелками). Окраска пикрофуксином по ван Гизону, $\times 200$

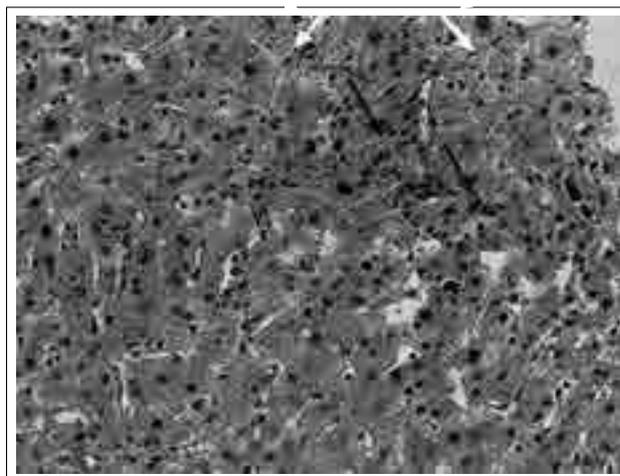


Рис. 2. Мелкие очаговые билиарные некрозы гепатоцитов с лимфомакрофагальной инфильтрацией с примесью лейкоцитов (указано черными стрелками). Ядра части гепатоцитов вакуолизированы, диффузная слабая гидропическая дистрофия гепатоцитов (указано белыми стрелками). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

логической активности с признаками умеренного очагового паренхиматозно-канальцевого билирубиностаза в третьей зоне ацинуса, стадия фиброза 1. В качестве возможной причины формирования таких изменений указано лекарственно-индуцированное поражение печени.

Итак, гистологическое исследование позволяет исключить из круга дифференциально-диагностического аутоиммунный гепатит в связи с отсутствием типичных для этого заболевания морфологических критериев, в частности ступенчатых некрозов, розеток гепатоцитов,

а также первичный склерозирующий холангит с поражением мелких внутрипеченочных протоков, поскольку специфичные для данного заболевания признаки поражения желчных протоков в биоптате отсутствовали. Полученные результаты гистологического исследования подтверждают высказанное ранее предположение о наличии у больного лекарственно-индуцированного поражения печени, протекающего с синусоидальной обструктивной холангиопатией.

Принимая во внимание указание на связь между приемом пациентом отвара из травы *Chelidonium majus* и появлением первых клинических и лабораторных признаков поражения печени в анамнезе, а также отсутствие в течение всего периода заболевания приема других обладающих потенциальным гепатотоксическим действием препаратов, можно сделать вывод, что причиной поражения печени в данном случае послужил *Chelidonium majus*.

С целью подтверждения этого вывода проведён подсчет количества баллов по шкале RUCAM–CIOMS. Количество баллов было равно 7, что соответствует вероятной взаимосвязи между приемом *Chelidonium majus* и развитием лекарственно-индуцированного поражения печени.

Таким образом, на основании клинико-анамнестических данных и результатов лабораторно-инструментальных тестов был установлен следующий клинический диагноз.

Основное заболевание; сочетанное заболевание:

– синусоидальная обструктивная холангиопатия, индуцированная приемом *Chelidonium majus*;

– подострый тиреоидит на стадии субклинического гипертиреоза.

Сопутствующие заболевания: кисты паренхимы почек, мочекаменная болезнь (конкременты почек), аденома правого надпочечника.

Обсуждение

Лекарственно-индуцированное поражение печени, или гепатотоксичность, обусловлено приемом препаратов, трав или биологически активных добавок и выступает в качестве одного из вариантов нежелательной лекарственной реакции. В настоящее время известно более 600 медикаментов, прием которых может послужить причиной развития данного заболевания [1].

Истинную распространенность лекарственно-индуцированного поражения печени в связи с отсутствием специфических для этой патологии маркеров и алгоритма диагностики, а также из-за сложности определения взаимосвязи между приемом лекарственного препарата и возникновением повреждения печени оценить трудно [2].

Согласно результатам двух эпидемиологических исследований, выполненных во Франции и Исландии, частота лекарственно-индуцированного поражения печени составляет 16,9 случая на 100 000 населения в год соответственно. Авторы работ также сообщили, что 12% таких пациентов потребовалась госпитализация в стационар, а в 6% случаев наблюдался летальный исход [3]. По мнению других исследователей, в странах Запада, лекарственно-индуцированное повреждение печени является ведущей причиной возникновения у больных острой печеночной недостаточности [4].

Принимая во внимание описанные выше сложности, связанные с диагностикой лекарственно-индуцированного поражения печени, диагноз этого заболевания устанавливают только при исключении других возможных причин повреждения органа, наличии в анамнезе указаний на прием лекарственных препаратов, обладающих потенциальным гепатотоксическим действием, а также при условии комплексной оценки результатов лабораторных и инструментальных методов исследования [5].

С целью определения взаимосвязи между развитием лекарственно-индуцированного поражения печени и приемом того или иного медикаментозного средства была разработана шкала RUCAM–CIOMS [6]. Эта система учитывает не только способность препарата оказывать гепатотоксическое действие, но и индивидуальные особенности пациента, факторы риска, сопутствующую терапию. В зависимости от количества баллов различают следующие уровни вероятности диагноза лекарственно-индуцированного повреждения печени: при количестве баллов >8 он считается высоко вероятным, от 6 до 8 – вероятным, от 3 до 5 – возможным, от 1 до 2 – маловероятным. Если число баллов 0 и менее, названный диагноз может быть исключен.

Данные анамнеза пациента, представленного в настоящем клиническом наблюдении, указывают на взаимосвязь между приемом отвара из *Chelidonium majus* и появлением симптомов повреждения печени – желтухи, кожного зуда, изменений в лабораторных и инструментальных тестах. Кроме того, в процессе амбулаторного и стационарного обследования у больного были исключены другие возможные причины ее повреждения, в том числе вирусные гепатиты, аутоиммунные заболевания, патология, связанная с нарушением обмена железа, и др.

При использовании шкалы RUCAM–CIOMS для определения ассоциации между возникновением лекарственно-индуцированного поражения печени и приемом отвара из *Chelidonium majus* у наблюдавшегося пациента количество баллов равнялось 7, что соответствует вероятной лекарственно-индуцированной этиологии.

В Руководстве по диагностике и ведению пациентов с лекарственно-индуцированным поражением печени, составленном Американской коллегией гастроэнтерологов [5], приведена классификация этого заболевания в зависимости от препарата (с известным или ранее не описанным потенциальным гепатотоксическим действием), прием которого послужил причиной для развития рассматриваемой патологии. Так, выделяют *истинный* и *идиосинкразический варианты* лекарственно-индуцированного повреждения печени.

В качестве этиологического фактора первого варианта выступают препараты с известным потенциальным гепатотоксическим действием, прием которых в высоких дозах сопровождается развитием лекарственно-индуцированного поражения печени, характеризующегося стереотипными проявлениями. Наиболее известным среди таких препаратов является ацетаминофен.

Второй вариант возникает в ответ на прием определенных препаратов лишь у предрасположенных лиц. Характер течения такого поражения печени в значительной степени варьирующ, а связь между дозой препарата и риском возникновения нежелательной реакции зачастую проследить трудно. Среди факторов, предрасполагающих к возникновению идиосинкразического типа повреждения печени, в настоящее время обсуждаются индивидуальные особенности пациента (возраст, наличие сопутствующей патологии), вредные привычки (курение, употребление алкоголя), а также класс и путь метаболизма препарата, доза и кратность приема.

Другой подход позволяет классифицировать лекарственно-индуцированные повреждения печени в зависимости от характера течения заболевания, изменений в анализах крови и преобладающего механизма повреждения. На этом основании выделяют две формы лекарственно-индуцированного поражения печени — гепатоцеллюлярную и холестатическую. Критерием при этом выступает коэффициент R (R -value), который рассчитывается как отношение степени повышения активности АлАТ (уровень АлАТ/верхняя граница нормы) к степени повышения активности ЩФ (уровень ЩФ/верхняя граница нормы). Значения коэффициента $R > 5$ свидетельствуют о гепатоцеллюлярной форме повреждения печени, а < 2 — о холестатической. При $R > 5$, но < 2 речь идет о смешанной форме [5].

Значение R у обследованного пациента составило 0,13, что соответствует холестатической форме поражения печени. Что касается варианта лекарственно-индуцированного повреждения, то наиболее вероятно в этом примере имел место идиосинкразический вариант заболевания. Объяснением такого заключения выступают следующие факты.

Во-первых, авторам нескольких публикаций, в основном из стран Европы, описывающих клинические наблюдения острого повреждения печени на фоне употребления *Chelidonium majus* [7], какую-либо зависимость между дозой, кратностью или длительностью приема препаратов на его основе и выраженностью, скоростью развития или исходом заболевания установить не удалось.

Во-вторых, хотя *Chelidonium majus* в качестве вспомогательного лекарственного средства в терапии различных заболеваний применяли еще с древних времен, единичные сообщения о случаях лекарственно-индуцированного поражения печени на фоне его приема появились только в последние десятилетия.

На этом основании можно сделать вывод о том, что риск возникновения лекарственно-индуцированного поражения печени при употреблении *Chelidonium majus* в различных лекарственных формах в значительной степени определяется индивидуальными особенностями пациента, а следовательно, носит идиосинкразический характер.

Механизм повреждающего действия *Chelidonium majus*, а также компонент растения, создающий такой эффект, остаются неизвестными. Однако, согласно данным литературы, симптомы поражения печени появляются, как правило, в период от 1 до 6 месяцев с момента начала терапии и характеризуются желтухой и умеренно выраженным цитолитическим синдромом. Обычно наблюдается гепатоцеллюлярный характер повреждения, а клинические проявления и результаты гистологического исследования напоминают таковые при остром вирусном гепатите [8].

Также у пациентов с лекарственно-индуцированным повреждением печени вследствие приема препаратов на основе *Chelidonium majus* в сыворотке крови могут обнаруживаться аутоантитела, но причина их появления и значение для патогенеза заболевания остаются неясными [7, 8].

У больного, представленного в этом клиническом наблюдении, в одном из лабораторных исследований, выполненных еще до настоящей госпитализации, было выявлено незначительное повышение титра антител anti-LKM, однако динамика их уровня в дальнейшем не отслеживалась.

Большинство случаев заболевания при условии прекращения приема препаратов на основе *Chelidonium majus* при появлении клинических и лабораторных признаков повреждения печени заканчиваются самопроизвольным выздоровлением [7, 8].

Известно, что *Chelidonium majus* способен стимулировать синтез и транспорт желчных кислот, т. е. обладает холеретическим и холекинети-

ческим действием. Выраженность холеретического эффекта определяется сроком хранения сырья, полученного из *Chelidonium majus*, и через 6 месяцев этот эффект полностью исчезает. Напротив, холекинетические свойства препарата не подвержены влиянию времени. Поэтому, в связи с тем, что большая часть препаратов на основе *Chelidonium majus* производится из длительно хранившегося сырья, преобладающим эффектом растения является холекинетический [7–9].

Как правило, в результате метаболизма лекарственных препаратов в печени образуются нетоксичные продукты обмена, которые впоследствии выводятся из организма. Тем не менее, при определенных условиях реакции метаболизма могут заканчиваться образованием токсичных продуктов, обладающих в отличие от исходного вещества повреждающим действием. Процесс метаболизма лекарственных средств можно разделить на две фазы: I фаза включает собственно реакции метаболизма, ведущие к разрушению исходного вещества с образованием продуктов распада и повышению их гидрофильности, а II фаза — реакции биотрансформации метаболитов препарата, направленные на облегчение их выведения из организма.

Ключевыми ферментами, катализирующими реакции I фазы метаболизма препаратов, которые состоят в присоединении к веществу гидроксильной, карбоксильной, тиольной или аминогруппы, выступают ферменты суперсемейства цитохрома P-450 и в основном изоформа CYP3A4 [4].

В реакциях II фазы метаболизма препаратов принимают участие *уридиндифосфат глюкуронилтрансфераза* (UGT), *N-ацетилтрансфераза* 2-го типа, а также *глутатион-s-трансфераза* (GST). В результате таких реакций образуются конъюгаты метаболитов препарата с глюкуроновой кислотой, ацетатом и глутатионом (рис. 3) [4].

Согласно мнению многих исследователей, реализация повреждающего действия препаратов на этом этапе возможна при условии накопления в гепатоцитах токсичных метаболитов, ведущая роль в образовании которых отводится ферментам суперсемейства цитохрома P-450. Так, было замечено, что экспрессия этих ферментов в третьей зоне ацинуса (или центрлобулярной области) значительно выше, чем в других участках печеночной дольки, следовательно, именно в указанной зоне ацинуса повреждения, обусловленные лекарственно-индуцированным поражением печени, будут выражены в наибольшей степени. Это предположение согласуется с результатами гистологического исследования биопсийного материала, взятого у пациентов с лекарственно-индуцированным поражением печени [10].

Ферменты, участвующие в реакциях II фазы, способны также катализировать образование

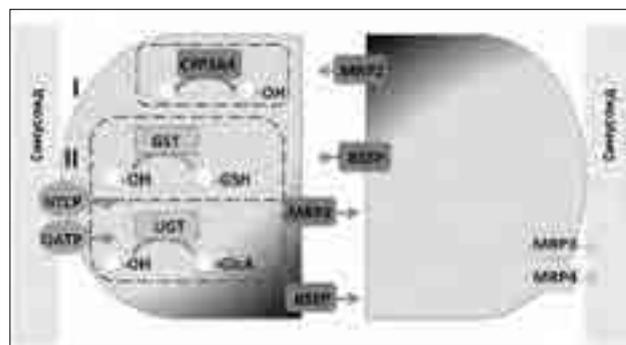


Рис. 3. Основные этапы метаболизма и транспорта лекарственных средств [4]. Процесс метаболизма препаратов включает две фазы: первая (I) фаза — это реакции присоединения к веществу гидроксильной, карбоксильной, тиольной или аминогруппы. Ключевыми ферментами этой фазы выступают ферменты суперсемейства цитохрома P-450, в основном изоформа CYP3A4. В реакциях второй (II) фазы принимают участие уридиндифосфат глюкуронилтрансфераза, N-ацетилтрансфераза 2-го типа, а также глутатион-s-трансфераза. В результате таких реакций образуются конъюгаты метаболитов препарата с глюкуроновой кислотой, ацетатом и глутатионом. Транспорт лекарственных средств из крови в гепатоцит осуществляют NTCP и OATP. За выведение метаболитов препарата в желчь ответственны BSEP, MDR1 и MDR3, а за выведение метаболитов препарата в кровь — MRP3 и MRP4.

UGT — уридиндифосфат глюкуронилтрансфераза; GST — глутатион-s-трансфераза; NTCP — Na⁺-таурохолат котранспортирующий полипептид; OATP — транспортер органических анионов; BSEP — экспортирующая помпа желчных кислот; MDR1 — белок множественной лекарственной резистентности 1-го типа; MDR3 — белок множественной лекарственной резистентности 3-го типа; MRP3 — белок, ассоциированный с множественной лекарственной резистентностью 3-го типа; MRP4 — белок, ассоциированный с множественной лекарственной резистентностью 4-го типа

токсичных метаболитов. Эти метаболиты впоследствии могут связываться со структурными и функциональными белками гепатоцитов, РНК, ДНК, угнетать активность транспортных систем гепатоцита, например экспортирующей помпы желчных кислот (BSEP), и уменьшать запасы глутатиона в клетке, что ведет к развитию оксидативного стресса.

Транспорт лекарственных препаратов из крови в гепатоцит, где происходит их метаболизм, осуществляет Na⁺-таурохолат котранспортирующим полипептидом (NTCP) и транспортером органических анионов (OATP). За выведение метаболитов препарата из гепатоцита в желчь ответственны BSEP и белки множественной лекарственной резистентности 1-го и 3-го типов (MDR1 и MDR3), а за выведение метаболитов препарата в кровь — белки, ассоциированные с множественной лекарственной резистентностью 3-го и 4-го типов (MRP3 и MRP4) [4] — см. рис. 3.

В соответствии с результатами исследований у животных моделей с поражением печени, индуцированным введением тетрахлорметана (CCl₄) или ацетаминофена, уровень экспрессии и активности транспортеров, локализованных на базолатеральной мембране гепатоцита и обеспечивающих поступление препарата в клетку, снижается, в то время как уровень экспрессии и активности транспортных систем, расположенных на апикальной и базолатеральной мембране гепатоцита и ответственных за выведение метаболитов препарата из клетки, напротив, увеличивается [4, 11]. Более того, было показано, что активация транспортеров MRP3 и MRP4 на фоне введения ацетаминофена сопровождается уменьшением выраженности повреждающего действия препарата [12].

Эти данные позволяют высказать мнение, что гепатоциты обладают способностью к регуляции содержания внутри клетки токсичных продуктов обмена, а следовательно, и степени повреждения.

В последние годы в литературе активно обсуждается тот факт, что изменение экспрессии и активности транспортных систем гепатоцита под действием лекарственных средств или их метаболитов лежит в основе развития холестатической формы лекарственно-индуцированного повреждения печени [4]. В качестве примеров препаратов, влияющих на транспортные системы гепатоцитов, можно привести циклоспорин А, рифампицин, статины.

Принимая во внимание особенности метаболизма и транспорта лекарственных средств в печени, а также способность *Chelidonium majus* стимулировать транспорт желчных кислот, можно предположить, что в основе повреждающего действия препаратов из этого растения лежит влияние на транспортные системы гепатоцита. Вероятно, увеличение объема поступления желчных кислот в желчные протоки ведет к повышению внутрипротокового давления, повреждению эпителиальных клеток желчных протоков, поступлению желчи в паренхиму печени и повреждению гепатоцитов.

По результатам гистологического исследования биоптата печени у наблюдавшегося пациента изменения со стороны гепатоцитов были выражены в наибольшей степени в третьей зоне ациноса, что позволяет заподозрить участие в реализации токсического действия *Chelidonium majus* и ферментов суперсемейства цитохрома Р-450.

Наряду с влиянием на метаболизм и транспорт лекарственных средств и продуктов их обмена, возможными механизмами развития лекарственно-индуцированного повреждения печени называют активацию звеньев приобретенного иммунитета, антагонизм или синергизм двух или нескольких одновременно принимаемых препаратов [4, 5].

Основным принципом лечения пациентов с лекарственно-индуцированным поражением печени является отмена препарата или препаратов, способных по мнению врача оказать повреждающее действие. В состав симптоматической терапии авторы различных работ предлагают включать урсодезоксихолевую кислоту, антигистаминные средства, препараты, применяемые для купирования зуда кожи. Тем не менее, эффективность таких подходов в проспективных исследованиях не подтверждена [4].

Обсуждается также возможность назначения пациентам с идиосинкразической формой лекарственно-индуцированного поражения печени N-ацетилцистеина — препарата, выступающего в качестве антидота ацетаминофена, с целью улучшения прогноза заболевания. Применение N-ацетилцистеина позволяет увеличить выживаемость таких пациентов с уровнем сознания, соответствующим коме I–II степени, без проведения операции трансплантации печени с 30 до 52% [5]. В настоящее время идиосинкразическая форма лекарственно-индуцированного поражения печени в качестве показания для назначения N-ацетилцистеина не зарегистрирована.

Рассматриваемое клиническое наблюдение гепатотоксического действия *Chelidonium majus* является не первым в Клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко; сопоставимый случай был описан Т.А. Деевой и соавт. в 2011 г. [13].

В отношении подострого тиреоидита, определявшего клиническую картину заболевания на первом этапе, важно отметить, что этот диагноз был установлен главным образом на основании ретроспективных данных, так как на момент госпитализации больного в отделение какие-либо клинические признаки поражения щитовидной железы отсутствовали.

В пользу данного диагноза свидетельствовало наличие в анамнезе указаний на эпизод переохлаждения, предшествовавший появлению симптомов заболевания, начало его развития с фебрильной лихорадки, астенического синдрома с возникновением впоследствии клинических признаков гипертиреоза, а именно синусовой тахикардии, тремора, тревожности, снижения массы тела.

Этиология подострого тиреоидита остается неясной. Наиболее вероятной представляется вирусная теория возникновения заболевания (вследствие действия вирусов гриппа, эпидемического паротита, Коксаки типа А и В, аденовирусов) [14]. Также обсуждается роль генетической предрасположенности, поскольку выявлена ассоциация заболевания с аллелем главного комплекса гистосовместимости HLA-B35. Было показано, что риск развития подострого тиреоидита у лиц,

являющихся носителями этого аллеля, превышает таковой в общей популяции в 6 раз.

Результаты эпидемиологических исследований указывают, что среди заболевших подострым тиреоидитом преобладают женщины (соотношение мужчин и женщин составляет 1:6), а частота заболевания находится в пределах от 1,8 до 3,6 случая на 100 000 населения в год. В 85,7–90% наблюдается спонтанное выздоровление больных, в 14,3–10% развивается первичный гипотиреоз [14, 15].

Согласно данным литературы, возникающие в начале заболевания клинические симптомы и изменения в лабораторных показателях, соответствующие гипертиреозу, по истечении нескольких недель регрессируют с развитием гипотиреоза. Фаза гипотиреоза продолжается, как правило, на протяжении нескольких месяцев и заканчивается восстановлением эутиреоидного состояния.

В рассматриваемом случае клинические признаки и лабораторные данные как на догоспитальном этапе, так и во время стационарного лечения соответствовали критериям гипертиреоза.

Некоторым больным с подострым тиреоидитом назначение терапии не требуется. Однако многим показан прием лекарственных препаратов с целью уменьшения выраженности как воспалительного процесса, так и клинических проявлений гипертиреоза. В первом случае назначают нестероидные противовоспалительные препараты, а при их неэффективности — глюкокортикоиды, тогда как во втором случае — бета-блокаторы [16].

Пациенту, представленному в данном наблюдении, потребовалось назначение бета-блокаторов для купирования тахикардии, обусловленной гипертиреозом. В связи с отсутствием жалоб на боли в области шеи, объективных изменений со стороны щитовидной железы на момент госпитализации в отделение назначение нестероидных противовоспалительных препаратов или глюкокортикоидов было не показано. Больному установлен следующий клинический диагноз:

Основное заболевание; сочетанные заболевания:
— синусоидальная обструктивная холангиопатия, индуцированная приемом *Chelidonium majus*;

— подострый тиреоидит на стадии субклинического гипертиреоза.

Сопутствующие заболевания: кисты паренхимы почек, мочекаменная болезнь (конкременты почек), аденома правого надпочечника.

Морфологический диагноз: лекарственный гепатит низкой гистологической активности, стадия фиброза 1.

Заключение

Особенность представленного клинического случая состоит в характере течения заболевания у пациента. Так, на первом этапе, охватывающем период от момента повышения температуры тела в ноябре 2014 г. до появления желтухи, клиническую картину определял подострый тиреоидит, тогда как на втором этапе, продолжавшемся от момента появления желтухи до периода госпитализации больного в отделение гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, — лекарственно-индуцированное поражение печени. Сочетание этих двух заболеваний вызывало трудности установления правильного диагноза во время обследования пациента.

Диагноз подострого тиреоидита был основан главным образом на ретроспективных данных и в связи с особенностями начала и течения заболевания не вызывал сомнений.

В круг дифференциального диагноза поражения печени были включены вирусные гепатиты, аутоиммунные и паразитарные заболевания, гемохроматоз. Тщательная оценка анамнеза, клинической картины, анализ результатов лабораторных и инструментальных исследований, а также динамики биохимических показателей крови позволили сформулировать диагноз лекарственно-индуцированного поражения печени вследствие приема пациентом отвара из травы *Chelidonium majus*.

Список литературы

1. *Davern T.J.* Drug-induced liver disease. *Clin Liver Dis* 2012; 16:231-45.
2. *Leise M.D., Poterucha J.J., Talwalkar J.A.* Drug-induced liver injury. *Mayo Clin Proc* 2014; 89(1):95-106.
3. *Björnsson E.S.* Drug-induced liver injury: an overview over the most critical compounds. *Arch Toxicol* 2015; 89:327-34.
4. *Corsini A., Bortolini M.* Drug-induced liver injury: The role of drug metabolism and transport. *J Clin Pharmacol* 2013; 53(5):463-74.
5. *Chalasan N.P., Hayashi P.H., Bonkovsky H.L., Navarro V.J., Lee W.M., Fontana R.J.*, on behalf of the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: The diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol* 2014; 109(7):950-66.
6. *Rochon J., Protiva P., Seeff L.B., Fontana R.J., Liangpunsakul S., Watkins P.B., Davern T., McHutchison J.G.* Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN). Reliability of the roussel uclaf causality assessment method for assessing causality in drug-induced liver injury. *Hepatology* 2008; 48:1175-83.
7. *Teschke R., Frenzel C., Glass X., Schulze J., Eickhoff A.* Greater celandine hepatotoxicity: A clinical review. *Ann Hepatol* 2012; 11(6):838-48.
8. *Teschke R., Glass X., Schulze J., Eickhoff A.* Suspected greater celandine hepatotoxicity: Liver-specific causality

- evaluation of published case reports from Europe. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012; 24(3):270-80.
9. *Teschke R., Genthner A., Wolff A., Frenzel C., Schulze J., Eickhoff A.* Herbal hepatotoxicity: Analysis of cases with initially reported positive re-exposure tests. *Dig Liver Dis* 2014; 46(3):264-9.
 10. *Kleiner D.E., Chalasani N.P., Lee W.M., Fontana R.J., Bonkovsky H.L., Watkins P.B., Hayashi P.H., Davern T.J., Navarro V., Reddy R. Talwalkar J.A., Stolz A., Gu J., Barnhart H., Hoofnagle J.H.* Hepatic histological findings in suspected drug-induced liver injury: Systematic evaluation and clinical associations. *Hepatology* 2014; 59:661-70.
 11. *Aleksunes L.M., Slitt A.M., Cherrington N.J., Thibodeau M.S., Klaassen C.D., Manautou J.E.* Differential expression of mouse hepatic transporter genes in response to acetaminophen and carbon tetrachloride. *Toxicol Sci* 2005; 83(1):44-52.
 12. *Aleksunes L.M., Campion S.N., Goedken M.J., Manautou J.E.* Acquired resistance to acetaminophen hepatotoxicity is associated with induction of multidrug resistance-associated protein 4 (Mrp4) in proliferating hepatocytes. *Toxicol Sci* 2008; 104(2):261-73.
 13. *Деева Т.А., Герман Е.Н., Маевская М.В., Ивашкин В.Т.* Алгоритм ведения пациента с острым холестатическим гепатитом (Клиническое наблюдение). *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2011; 21(6):56-63.
 14. *Alfadda A.A., Sallam R.M., Elawad G.E., AlDhukair H., Alyahya M.M.* Subacute thyroiditis: clinical presentation and long term outcome. *Int J Endocrinol* 2014; 2014:1-7.
 15. *Carle A., Laurberg P., Pedersen I.B., Knudsen N., Perrild H., Ovesen L., Rasmussen L.B. Jorgensen T.* Epidemiology of subtypes of hypothyroidism in Denmark. *Eur J Endocrinol* 2006; 154:21-8.
 16. *Sweeney L.B., Stewart C., Gaitonde D.Y.* Thyroiditis: An integrated approach. *Am Fam Physician* 2014; 90(6):389-96.