



Пациентка 19 лет с рецидивирующим кожным зудом и желтухой

К.С. Нежданов^{1,*}, Е.Н. Широкова², Ю.О. Шульпекова², А.С. Островская²,
М.С. Жаркова², В.Т. Ивашкин²

¹ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Цель: подчеркнуть важность дифференциальной диагностики при холестазах и продемонстрировать возможность перехода доброкачественного рецидивирующего внутрипеченочного холестаза 2-го типа в прогрессирующий фенотип.

Основные положения. Пациентка, 19 лет при поступлении в Клинику предъявляла жалобы на кожный зуд, желтуху, потемнение мочи, посветление кала и общую слабость. Из анамнеза известно, что данные жалобы впервые возникли в возрасте 3 лет, разрешились на фоне консервативной терапии в течение недели и рецидивировали с частотой 1 раз в 1–2 года. В последние несколько лет количество эпизодов обострения и время их разрешения увеличились, снизилась эффективность консервативной терапии. В анализах отмечались гипербилирубинемия (до 634 мкмоль/л), повышение уровня прямого билирубина (до 354 мкмоль/л) и желчных кислот (до 510 мкмоль/л) при нормальных значениях гамма-глутамилтранспептидазы. При обследовании исключены вирусные гепатиты, аутоиммунные заболевания печени, болезни накопления, поражение желчных протоков, выявлена мутация гена *ABCB11*. Установлен диагноз доброкачественного рецидивирующего внутрипеченочного холестаза 2-го типа. На фоне консервативной терапии и плазмафереза отмечен регресс желтухи, кожного зуда, нормализация уровня билирубина, желчных кислот. Планируются скрининговые мероприятия, биопсия печени, противорецидивная терапия с учетом признаков утяжеления течения доброкачественного холестаза.

Заключение. Холестатические заболевания печени требуют проведения широкого дифференциального диагноза. Течение заболевания у пациентов с доброкачественным рецидивирующим внутрипеченочным холестазом может переходить в более тяжелую форму, характерную для прогрессирующего семейного внутрипеченочного холестаза.

Ключевые слова: холестаз, доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз, прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз, *ABCB11*, плазмаферез, урсодезоксихолевая кислота

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Нежданов К.С., Широкова Е.Н., Шульпекова Ю.О., Островская А.С., Жаркова М.С., Ивашкин В.Т. Пациентка 19 лет с рецидивирующим кожным зудом и желтухой. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(3):66–75. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-3-66-75>

A 19-year-old Patient with Recurrent Pruritus and Jaundice

Kirill S. Nezhdanov^{1,*}, Elena N. Shirokova², Yuliya O. Shulpekova², Anna S. Ostrovskaya², Maria S. Zharkova², Vladimir T. Ivashkin²

¹ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Aim: to highlight the importance of broad differential diagnosis and possibility of conversion of benign recurrent intrahepatic cholestasis type 2 into more aggressive clinical phenotype.

Key points. A 19-year-old female patient was admitted to the Clinic with skin pruritus, jaundice, dark urine, clay-colored stool, and general fatigue. Past medical history was significant for recurrent aforementioned symptoms since 3 years old, that relapsed every 1–2 years and were usually ameliorated with conservative therapy. During recent years, frequency of relapses and recovery period increased, at the same time effectiveness of medical therapy decreased. Blood chemistry results revealed an elevation of total bilirubin (up to 634 $\mu\text{mol/L}$), direct bilirubin (up to 354 $\mu\text{mol/L}$), bile acids (up to 510 $\mu\text{mol/L}$) and normal gamma glutamyl transferase level. Workup was negative for viral hepatitis, autoimmune liver diseases, obstructive choledochal lesions, storage diseases, although mutation in gene *ABCB11* was found. Benign recurrent intrahepatic cholestasis type 2 was diagnosed. Following conservative

therapy and plasmapheresis, jaundice and skin pruritus significantly diminished, levels of bilirubin and bile acids normalized. Regular follow up, liver biopsy and measures for relapse prevention given clinical features of aggressive phenotype were recommended.

Conclusion. Identification of etiology of cholestatic liver diseases requires broad differential diagnosis. Clinical course of patients with benign recurrent intrahepatic cholestasis may transform into aggressive phenotype, reminiscent of progressive familial intrahepatic cholestasis.

Keywords: cholestasis, benign recurrent intrahepatic cholestasis, progressive familial intrahepatic cholestasis, *ABCB11*, plasmapheresis, ursodeoxycholic acid

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Nezhdanov K.S., Shirokova E.N., Shulpekova Yu.O., Ostrovskaya A.S., Zharkova M.S., Ivashkin V.T. A 19-year-old Patient with Recurrent Pruritus and Jaundice. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(3):66–75. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-3-66-75>

Пациентка А., 19 лет, обратилась в Клинику с жалобами на кожный зуд, усиливающийся в ночное время, пожелтение кожи, глаз, потемнение мочи, посветление кала, общую слабость.

Из анамнеза заболевания известно, что пациентка считает себя больной с 2005 г. (с 3 лет), когда впервые возникли вышеуказанные симптомы. В стационаре на тот момент исключены вирусные гепатиты (маркеры вирусных гепатитов А, В, С отрицательные), аутоиммунные заболевания печени (антинуклеарные антитела (ANA), антимитохондриальные антитела (AMA), антитела к гладким мышцам (SMA), антитела к растворимому антигену печени / печеночно-панкреатическому антигену (SLA/LP), антитела к микросомам печени и почек (LKM) отрицательные), болезни накопления (церулоплазмин, альфа-1 антитрипсин, суточная экскреция меди в моче, показатели обмена железа в пределах референсных значений). При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости (УЗИ ОБП), эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС), компьютерной томографии органов брюшной полости с внутривенным контрастным усилением отклонений выявлено не было.

В анализах крови отмечалось повышение значений общего билирубина до 200 мкмоль/л (норма — до 21 мкмоль/л), прямого билирубина — до 125 мкмоль/л (норма — до 6,0 мкмоль/л). Аспартат- и аланинаминотрансфераза (АСТ, АЛТ), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТ) были в пределах референсных значений. Также не отмечалось нарушений белково-синтетической функции печени (общий белок, альбумин в норме), параметров коагуляции (международное нормализованное отношение (МНО), протромбиновый индекс). Отклонений в общем анализе крови и общем анализе мочи обнаружено не было. Состояние было трактовано как холестатический гепатит неуточненной этиологии, проводилась дезинтоксикационная терапия, на фоне которой через 1 неделю отмечалась явная положительная динамика в виде регресса желтухи и кожного зуда, нормализации значений общего и прямого билирубина.

Дифференциальный диагноз холестаза у детей может быть достаточно обширным и включать в себя не только «традиционные» причины

холестаза взрослых (вирусные гепатиты, аутоиммунные заболевания печени, лекарственное поражение печени), но и различные заболевания желчных протоков (билиарная атрезия, кисты холедоха, новообразования), органов эндокринной системы (гипотиреоз, гипопитуитаризм), наследственные нарушения обмена веществ (тирозинемия, галактоземия, сфинголипидозы, мукополисахаридозы, пероксисомальные расстройства) [1]. Распространенными причинами холестаза у детей раннего возраста (холестаз новорожденных в настоящем обсуждении не затрагивается) являются наследственные нарушения обмена веществ, инфекции (вирусы гепатита, аденовирус, цитомегаловирус, токсоплазмы), заболевания желчных путей и идиопатический холестаз (до 25 % от всех случаев) [2]. Учитывая возраст нашей пациентки на момент манифестации симптомов, важно исключить не только распространенные вышеперечисленные причины холестаза детей, но и этиологические факторы холестаза взрослых. Также на первом этапе следует разграничивать внутрипеченочный и внепеченочный холестаз, вызванный обструкцией желчных протоков [3]. У нашей пациентки исключена обструкция желчных протоков по УЗИ ОБП (тем не менее магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ) на тот момент не была проведена), вирусные гепатиты, аутоиммунные заболевания печени, болезни накопления, отсутствовали стигмы наследственных нарушений обмена веществ. По результатам биохимического анализа крови обращал на себя внимание холестаз с гипербилирубинемией за счет преимущественно прямой фракции и нормальными значениями ГГТ, АСТ, АЛТ. Таким образом, имел место внутрипеченочный холестаз с нормальными значениями ГГТ, речь о котором пойдет ниже, что уже на первом этапе могло бы помочь заподозрить диагноз пациентки. Тем не менее состояние было расценено, по сути, как идиопатический холестаз.

В дальнейшем — схожие приступы желтухи с кожным зудом, гипербилирубинемией за счет преимущественного повышения прямой фракции билирубина, нормальными значениями АСТ, АЛТ,

ГГТ и регрессом на фоне консервативной терапии повторялись с частотой 1 раз в 1–2 года до 2015 г. В этот период также были исключены вирусные гепатиты, аутоиммунные заболевания печени, болезни накопления, несколько раз проводилась МРХПГ, по результатам которой изменений внутри- и внепеченочных желчных протоков обнаружено не было. В 2015 г. проведена лапароскопическая биопсия печени, по результатам гистологического исследования — картина «внутрисинусоидального, внутриклеточного холестаза, острого холангита в стадии разрешения». С 2015 г. пациентке назначена постоянная терапия урсодезоксихолевой кислотой (УДХК) в дозе 15 мг/кг/сут., однако назначенный препарат принимала нерегулярно. В дальнейшем отмечалось увеличение частоты приступов до 1–2 в год с более высокими значениями общего билирубина (до 400–500 мкмоль/л) и длительным периодом восстановления. В 2017 г. высказано предположение о генетическом характере заболевания, проведено генетическое исследование и выявлена мутация в гене белка ABCB11, ассоциированного с развитием доброкачественного рецидивирующего внутрипеченочного холестаза (benign recurrent intrahepatic cholestasis, BRIC) 2-го типа и прогрессирующего семейного внутрипеченочного холестаза (progressive familial intrahepatic cholestasis, PFIC) 2-го типа.

Крайне важным диагностическим признаком холестатических заболеваний как детей, так и взрослых является уровень ГГТ, по которому можно выделить холестаз с повышенной ГГТ (билиарная атрезия, синдром Алажиля, склерозирующий холангит, недостаточность альфа-1 антитрипсина, PFIC 3, муковисцидоз, вирусные гепатиты, лекарственное поражение печени, недостаточность цитрина и др.) и холестаз с нормальной ГГТ (BRIC, PFIC 1–2 — врожденные дефекты синтеза желчных кислот (ЖК), синдромы Дубина — Джонсона и Ротора, USP35-ассоциированный холестаз, синдром ARC (синдром артрогриппоза — почечной дисфункции — холестаза) [4]. У нашей пациентки длительно отмечается внутрипеченочный холестаз с гипербилирубинемией за счет преимущественно прямой фракции и нормальной ГГТ, что значительно сужает спектр дифференциального диагноза до наследственных форм внутрипеченочного холестаза. Важны также данные биопсии печени, исключающие нарушения обмена веществ, болезни накопления (в частности, специфические включения в макрофагах) и врожденный фиброз. Впоследствии была выполнена МРХПГ, подтверждающая отсутствие обструкции желчных протоков и диагноз внутрипеченочного холестаза. Важной частью диагностики является генетическое обследование на наследственные холестатические заболевания с целью определения мутаций генов, отвечающих за транспорт билирубина и желчных

кислот [5, 6]. Белки-транспортёры и другие молекулы, ассоциированные с наследственными внутрипеченочными холестазом, представлены на рисунке 1. Генетическое исследование позволяет не только подтвердить наш диагноз, но и провести дифференциальную диагностику между вариантами наследственного внутрипеченочного холестаза. Определение мутировавшего гена и, соответственно, типа холестаза позволяет оценивать вероятность ответа на консервативную терапию, прогноз, риск гепатоцеллюлярной карциномы и необходимость в дальнейшей ортотопической трансплантации печени (ОТП) [7]. У нашей пациентки были обнаружены мутации гена ABCB11, связанного с возникновением BRIC2 и PFIC2. Обсуждение клинического диагноза приведено ниже.

На фоне очередного эпизода желтухи и кожного зуда пациентка госпитализирована в Клинику для проведения терапии, направленной на купирование эпизода обострения заболевания, оценки функции печени, подтверждения диагноза, определения прогноза и дальнейшей тактики ведения.

Из анамнеза жизни известно, что пациентка родилась в 2002 г., росла и развивалась в соответствии с возрастом, материально-бытовые условия удовлетворительные, учится в вузе, профессиональных вредностей не имеет, вредные привычки отрицает. Гинекологический анамнез: менструации с 13 лет, нерегулярные, обильные, через 32–42 дня, продолжительностью 5–6 дней; беременностей не было. Аллергологический анамнез не отягощен, из перенесенных заболеваний отмечает краснуху, ветряную оспу в детстве. Наследственный анамнез не отягощен — мать, 48 лет, здорова; отец, 52 года, здоров; бабушки и дедушки по обеим линиям заболеваниями печени не болели.

При подозрении на наследственные холестатические заболевания крайне важен тщательный сбор анамнеза жизни, в том числе наличия отставания в развитии от сверстников, наследственного анамнеза. Наследственные холестатические заболевания могут приводить к задержке роста ребенка, что является важным диагностическим признаком, а также определяют дальнейший прогноз [8]. Показано, что дети с задержкой роста имеют более негативный прогноз по сравнению с детьми без задержки. Наследственные нарушения обмена веществ и болезни накопления, а также холестатические заболевания часто наследуются по аутосомно-рецессивному типу, что означает проявление болезни обычно в одном поколении или у родителей, или у детей [9]. У нашей пациентки не отмечалось отставания в развитии, что указывает на доброкачественное течение заболевания. Также наследственный анамнез заболеваний печени в двух поколениях не отягощен, что говорит о рецессивном характере наследования.

При объективном осмотре состояние относительно удовлетворительное. Кожные покровы

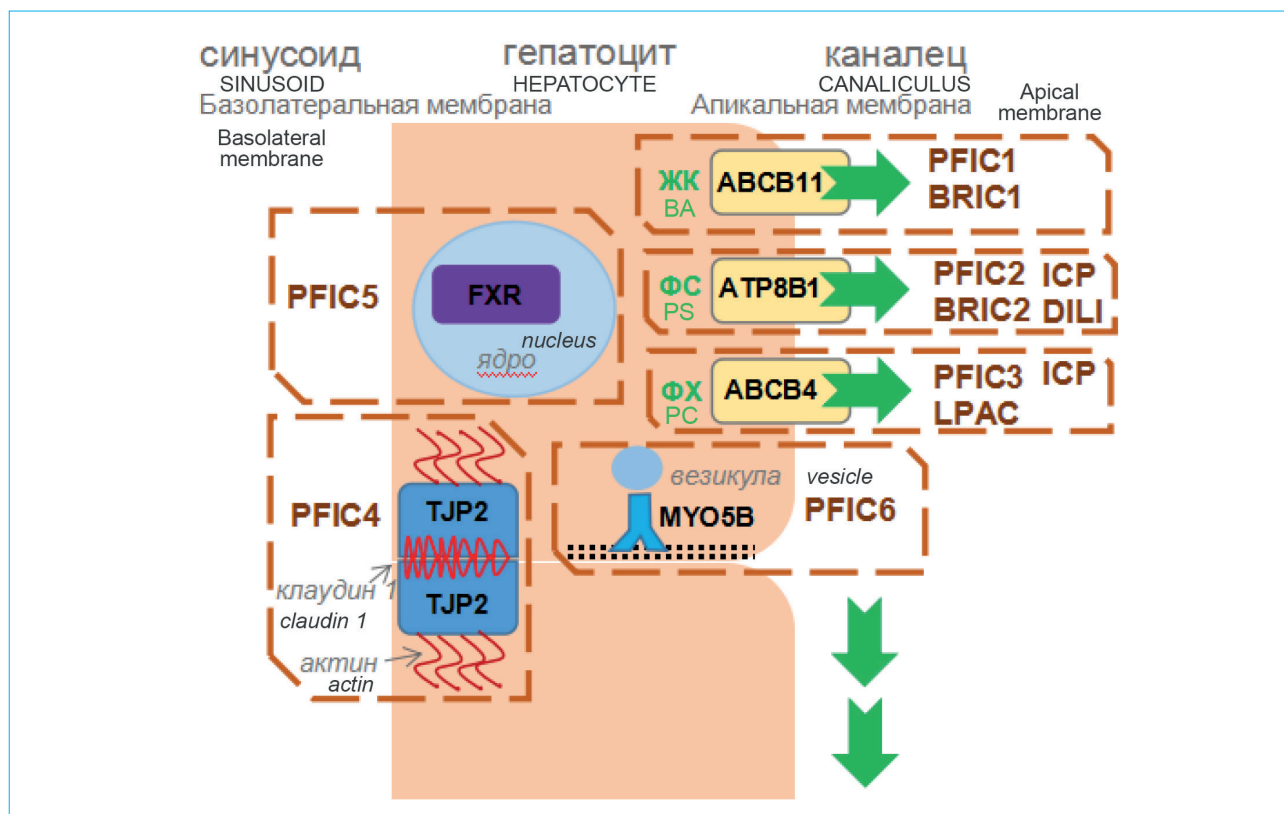


Рисунок 1. Белки-транспортёры желчных кислот, билирубина и других веществ, входящих в состав желчи, и связанные с ними заболевания. *ABCB11* (ATP-binding cassette, sub-family B member 11), *ATP8B1* (ATPase Phospholipid Transporting 8B1), *ABCB4* (ATP-binding cassette, sub-family B member 4) — белки-транспортёры желчных кислот, фосфатидилсерина и фосфатидилхолина соответственно; *TJP2* (tight junction protein 2) — белок, входящий в состав плотного контакта между клетками; *FXR* (farnesoid X receptor) — ядерный рецептор желчных кислот, регулирующий активность генов; *MYO5B* (myosin VB) — транспортный белок миозин. Пунктирной рамкой обозначены заболевания, связанные с транспортёрами и другими белками. *PFIC* — прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз; *BRIC* — доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз; *ICP* — внутрипеченочный холестаз беременных; *LPAC* — холелитиаз, ассоциированный с низкими фосфолипидами; *DILI* — лекарственно-индуцированное поражение печени; *ЖК* — желчные кислоты; *ФС* — фосфатидилсерин; *ФХ* — фосфатидилхолин

Figure 1. Transport proteins of bile acids, bilirubin and other substances, which together comprise the bile, and diseases, associated with them. *ABCB11* — ATP-binding cassette, sub-family B member 11; *ATP8B1* — ATPase Phospholipid, Transporting 8B1; *ABCB4* — ATP-binding cassette, sub-family B member 4; *TJP2* — tight junction protein 2; *FXR* — farnesoid X receptor; *MYO5B* — myosin V type protein. Diseases, associated with transporters and other proteins, highlighted by dotted frames. *PFIC* — progressive familial intrahepatic cholestasis; *BRIC* — benign recurrent intrahepatic cholestasis; *ICP* — intrahepatic cholestasis of pregnancy; *LPAC* — low phospholipid associated cholestasis; *DILI* — drug induced liver injury; *BA* — bile acids; *PS* — phosphatidylserine; *PC* — phosphatidylcholine

желтушные, слизистые иктеричные, пониженной влажности, следы от расчесов на передней поверхности голеней. ИМТ — 24 кг/м². Температура тела — 36,6 °С. Периферические лимфатические узлы не увеличены. При аускультации сердца тоны звучные, ритмичные, дополнительных тонов и шумов нет. ЧСС — 75 уд./мин, артериальное давление — 118/80 мм рт. ст. При аускультации легких — дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. ЧДД — 16 движений в минуту. Живот в объеме не увеличен, при поверхностной и глубокой пальпации безболезненный во всех

отделах, печень по краю реберной дуги, селезенка не пальпируется. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Асцита нет. Стул регулярный, оформленный, без патологических примесей, светлого цвета. Симптом «поколачивания» с обеих сторон отрицательный, дизурии нет.

Таким образом, учитывая соответствие критериям диагноза *BRIC*, предложенным А. Velimir и соавт. (табл. 1), анамнез жизни, сохранную функцию печени и результаты генетического обследования (мутация гена *ABCB11*), пациентке был установлен предварительный диагноз доброкачественного

Таблица 1. Критерии диагноза доброкачественного рецидивирующего внутрипеченочного холестаза (требуется соблюдение всех критериев)

Table 1. Diagnostic criteria of benign recurrent intrahepatic cholestasis (all criteria should be fulfilled)

Критерии диагноза доброкачественного рецидивирующего внутрипеченочного холестаза Diagnostic criteria of benign recurrent intrahepatic cholestasis
<ul style="list-style-type: none"> — не менее двух эпизодов желтухи с асимптоматичным периодом от месяцев до года; — лабораторная картина холестаза; — выраженный кожный зуд; — отсутствие структурной патологии внутри- и внепеченочных желчных протоков по МРХПГ; — центроlobулярный холестаз по гистологии; — отсутствие других причин, объясняющих холестаз.
<ul style="list-style-type: none"> — at least two episodes of jaundice separated by a symptom-free interval lasting several months to years; — laboratory values consistent with intrahepatic cholestasis; — severe pruritus secondary to cholestasis; — liver histology demonstrating centrilobular cholestasis; — normal intrahepatic and extrahepatic bile ducts confirmed by cholangiography; — absence of factors known to be associated with cholestasis.

рецидивирующего внутрипеченочного холестаза 2-го типа [10].

При поступлении отклонений в общем анализе крови, мочи, коагулограмме, а также копрограмме выявлено не было. В биохимическом анализе крови обращали на себя внимание повышение уровней общего билирубина до 185 мкмоль/л (норма — до 21 мкмоль/л), прямого билирубина — до 88 мкмоль/л (норма — до 5,1 мкмоль/л), ЖК — до 120 мкмоль/л (норма — до 10 мкмоль/л), АСТ до — 49 Ед./л (норма — до 34 Ед./л), АЛТ — до 64 Ед./л (норма — до 49 Ед./л), значения ГГТ, альбумина, церулоплазмينا, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), общего холестерина, показатели обмена железа находились в пределах референсных значений.

По данным УЗИ ОБП отмечалось незначительное увеличение размеров печени и повышение эхогенности ее паренхимы, вены портальной системы и печеночные вены не расширены, селезенка не увеличена, свободной жидкости в брюшной полости не было. По данным ЭГДС варикозно расширенных вен обнаружено не было, слизистая оболочка желудка и двенадцатиперстной кишки не изменена, Фатеров сосочек обычной формы, не изменен, отмечался незначительный дуоденогастральный рефлюкс.

При диагностике холестатического синдрома важно обращать внимание не только на повышение щелочной фосфатазы и ГГТ, но и на другие биохимические маркеры желтухи: соотношение фракций билирубина, повышение уровня желчных кислот. В частности, у пациентов с BRIC возникает прямая гипербилирубинемия и повышение уровня желчных кислот, что объясняется нарушением функционирования транспортеров последних. Интересно, что при PFIC также повышаются уровни билирубина и ЖК, а, например, при дефектах синтеза желчных кислот их уровень остается нормальным либо снижается [11]. У части пациентов с BRIC значительно повышается и уровень непрямого билирубина,

что требует исключения других нозологических форм. Непрямая гипербилирубинемия может развиваться вследствие повышенной продукции билирубина (при гемолизе как аутоиммунном, так и Кумбс-отрицательном, связанным с гемоглобинопатиями, недостаточностью ферментов эритроцитов, дефектами мембраны эритроцитов), нарушения захвата билирубина печенью (при застойной сердечной недостаточности, сосудистых шунтах) и нарушения конъюгирования билирубина в печени (синдромы Криглера — Найяра 1-го и 2-го типов, Жильбера) [6]. У взрослых пациентов следует обратить внимание прежде всего на признаки гемолиза — анемия с повышением ретикулоцитарного индекса более 2,5; повышение лактатдегидрогеназы; снижение гаптоглобина; аномальные эритроциты (шистоциты, сфероциты) в мазке крови; гемосидеринурия [12]. У нашей пациентки во время эпизодов обострения заболевания ни разу не отмечалось косвенных признаков гемолиза, как и при обследовании в ходе настоящей госпитализации. Вероятно, непрямая гипербилирубинемия может объясняться транзиторной дисфункцией гепатоцитов и ферментов, участвующих в транспорте и конъюгации билирубина. Также высокая концентрация билирубина может способствовать дестабилизации мембраны эритроцитов, что может приводить к гемолизу [13].

Таким образом, учитывая данные анамнеза, жалобы, результаты объективного осмотра и дополнительных методов исследования, согласно алгоритму, приведенному в клинических рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) совместно с Российским обществом по изучению заболеваний печени (РОПИП) по диагностике и лечению холестаза [4] и рекомендациях Европейского общества по изучению заболеваний печени (EASL) по холестазу [14], установлен клинический диагноз доброкачественного внутрипеченочного холестаза 2-го типа (BRIC 2).

В стационаре была начата терапия УДХК в дозе 750 мг/сут., дезинтоксикационная терапия. Тем не менее в течение первых нескольких дней нарастала выраженность кожного зуда, желтуха, в связи с чем было принято решение о проведении плазмафереза. Суммарно потребовалось 6 сеансов плазмафереза для нормализации состояния, а положительная клиническая и лабораторная динамика в виде снижения интенсивности кожного зуда, желтухи, билирубина и ЖК стала заметна только после 4-го сеанса плазмафереза. Следует обратить внимание, что в ходе госпитализации максимальные значения общего билирубина составили 634 мкмоль/л, прямого билирубина — 354 мкмоль/л, ЖК — 510 мкмоль/л, отмечены также транзиторные нарушения коагуляции (МНО — 1,57), свидетельствующие о тяжести эпизода обострения. Динамика основных клинических и лабораторных показателей представлена на рисунке 2. После завершения курса плазмафереза, дезинтоксикационной терапии и УДХК пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии.

По результатам наблюдений зарубежных коллег, терапия BRIC должна быть направлена

на купирование зуда УДХК, колестирамином, рифампицином, а при неэффективности последних возможно применение методов назобилиарного дренажа [15]. Терапия PFIC является более агрессивной, при некоторых вариантах сразу рассматривается необходимость выполнения шунтовых операций и в дальнейшем — ОТП [16]. У нашей пациентки в связи с нарастанием интенсивности зуда, желтухи и в дальнейшем, биохимической активности холестаза было принято решение о проведении плазмафереза, который вместе с консервативной терапией привел к разрешению эпизода обострения. Дальнейшая тактика ведения пациентки приведена ниже.

Обсуждение

Наследственные внутрипеченочные холестазы составляют группу заболеваний, характеризующихся нарушением функционирования генов, отвечающих за синтез белков — транспортеров билирубина, ЖК и других молекул, вследствие чего развиваются рецидивирующие приступы холестаза с повышением общего билирубина, прямого

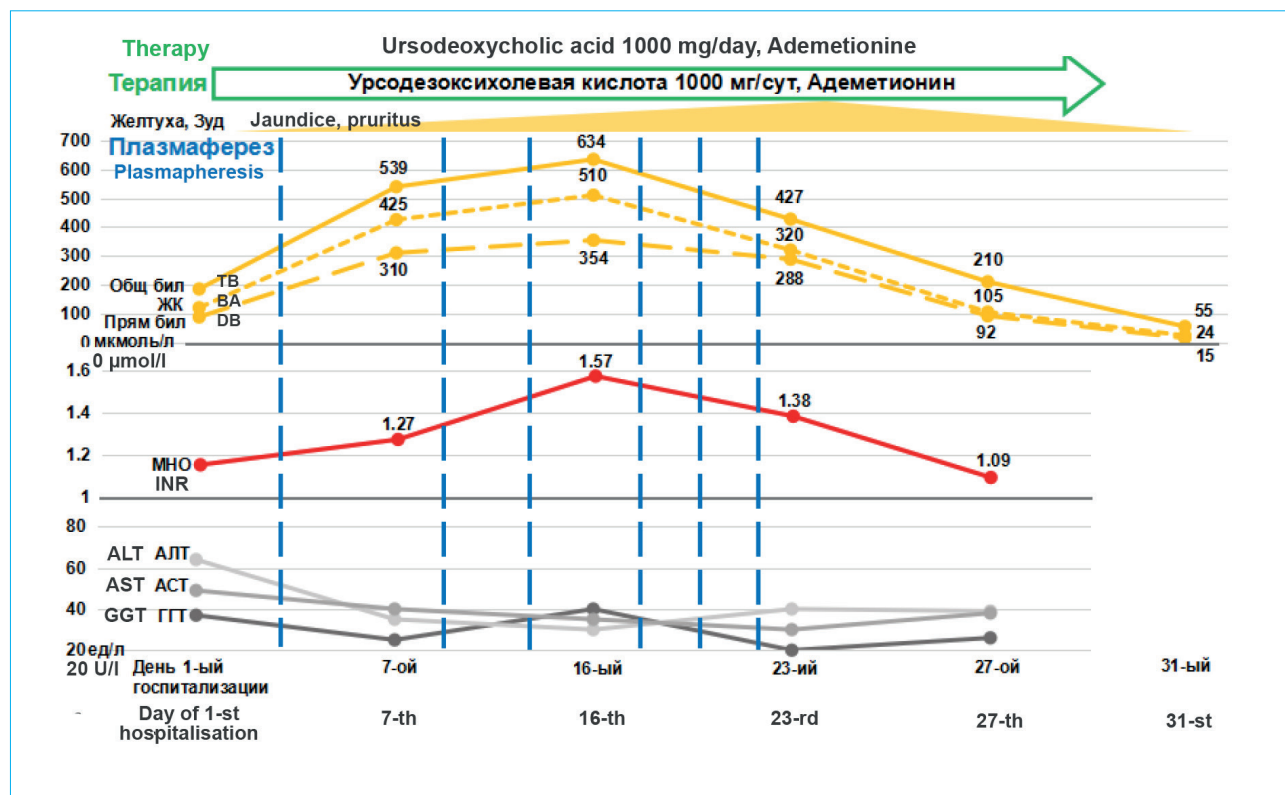


Рисунок 2. Динамика основных клинических и лабораторных параметров в ходе госпитализации. Общ. бил. — общий билирубин; ЖК — желчные кислоты; Прям. бил. — прямой билирубин; МНО — международное нормализованное отношение; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; ГГТ — гамма-глутамилтрансфераза

Figure. 2. Major clinical and laboratory parameters during admission. TB — total bilirubin; BA — bile acids; DB — direct bilirubin; INR — international normalized ratio; ALT — alanine aminotransferase; AST — aspartate aminotransferase; GGT — gamma glutamyl transferase

билирубина и ЖК [15]. К ним относятся BRIC 1-го и 2-го типов, PFIC 1–6-го типов и другие редкие заболевания (холестаз гренландских эскимосов) [17]. В общей популяции данные заболевания встречаются редко (1 на 50 000–100 000 человек), наследуются по аутосомно-рецессивному типу и обычно манифестируют в младенческом/детском возрасте [4]. У пациентов с BRIC течение заболевания зачастую не сопровождается выраженным повреждением печени, тогда как у пациентов с PFIC — неминуемо приводит к циррозу печени, необходимости выполнения шунтирующих желчеотток операций и/или ОТП [18]. У части пациентов с PFIC повышен риск гепатоцеллюлярной карциномы еще до формирования цирроза печени, а также могут присутствовать другие системные проявления в зависимости от типа: диарея, панкреатит при PFIC 1-го типа, холелитиаз при PFIC 2-го типа [19].

BRIC относится к наследственным холестатическим заболеваниям печени и характеризуется рецидивирующими эпизодами кожного зуда, желтухи с повышением билирубина в основном за счет прямой фракции и ЖК без развития фиброза и цирроза печени. Также стоит обратить внимание на то, что значения ГГТ обычно остаются в пределах референсных значений. Наиболее часто заболевание манифестирует в младенческом или раннем детском возрасте (как у нашей пациентки), поэтому важна широкая дифференциальная диагностика с другими причинами возникновения холестатического синдрома у детей [20].

Несмотря на то что течение BRIC обычно не сопровождается тяжелым фиброзом и циррозом печени, в литературе описаны случаи перехода BRIC в более злокачественный фенотип заболевания, учитывая связь обоих заболеваний с одними и теми же генами. В частности, в одной из работ описывают переход BRIC в агрессивный фенотип спустя 15–20 лет от момента постановки диагноза в первые годы жизни [21]. Авторы отмечают возникновение фиброза и цирроза печени по заключению гистологического исследования, тогда как в начале заболевания таких признаков не было. Нескольким пациентам в итоге потребовалось хирургическое вмешательство и/или трансплантация печени. Остальные на момент написания работы оставались на консервативной терапии. В другой работе также описывается случай трансформации течения BRIC в более злокачественный вариант, характерный для PFIC [22]. Интересно, что в этих работах отмечаются уникальные мутации, найденные у пациентов с переходом течения холестаза из «доброкачественного» в «прогрессирующее». Тем не менее реальную диагностическую значимость этих мутаций установить затруднительно. Считается, что фиброз и цирроз при прогрессии фенотипа BRIC в PFIC могут развиваться вследствие прооксидантного дозозависимого эффекта билирубина в гепатоцитах, вследствие чего

запускаются процессы перекисного окисления липидов, апоптоз гепатоцитов [23]. Желчные кислоты также могут оказывать токсическое действие путем индукции некроза и апоптоза гепатоцитов, перехода звездчатых клеток в миофибробласты, их активацию посредством факторов роста, Toll-like-рецепторов и запуск фиброгенеза [24]. Таким образом, BRIC и PFIC могут представлять одно заболевание с разной тяжестью проявления. Представляется перспективным выделение признаков, предсказывающих трансформацию доброкачественного фенотипа в прогрессирующий, у пациентов с BRIC наряду с выделением критериев прогрессирования фенотипа.

У нашей пациентки, учитывая увеличение частоты эпизодов обострения с течением времени (до 2 раз в год), более длительное тяжелое их разрешение с присоединением коагулопатии (в том числе во время нашей госпитализации), усиление кожного зуда и более высокие значения билирубина во время приступа (во время нашей госпитализации — до 600 мкмоль/л), неэффективность стандартной консервативной терапии и необходимость проведения плазмафереза, наиболее вероятен переход заболевания в более агрессивный фенотип, похожий на течение PFIC. Интересно, что с момента постановки диагноза в 2005 г. до определения трансформации фенотипа прошло около 15 лет, что соотносится с данными литературы [21].

Дальнейшая тактика ведения пациентки состоит в следующем:

— регулярный скрининг: выполнение УЗИ ОБП и анализа на α -фетопротейн каждые 6 месяцев для скрининга новообразований печени, с учетом того, что у пациентов с PFIC2, который также ассоциирован с мутацией гена ABCB11, может быть повышен риск гепатоцеллюлярной карциномы;

— приглашение пациентки в период ремиссии на пункционную биопсию печени для оценки фибротических изменений печени и дальнейшего прогноза.

Согласно клиническим рекомендациям РГА совместно с РОПИП, а также EASL по диагностике и лечению холестаза, была назначена терапия УДХК, в дальнейшем — рассмотрение вопроса о комбинированной терапии УДХК и колестирамином [4, 14]. В литературе описаны положительные результаты комбинированной терапии УДХК в сочетании с колестирамином, которая приводила к длительной ремиссии основного заболевания [25, 26];

— прием УДХК (гидрофильная ЖК) в непрерывном режиме в дозе 15 мг/кг/сут. длительно. Считается, что основные эффекты, за счет которых УДХК может быть полезна, заключаются в холеретическом (осуществляющемся за счет пост-транскрипционных механизмов, увеличивающих синтез и встраивание в мембрану белков-транспортеров),

цитопротективным (модифицирует состав желчи, снижая количество гидрофобных ЖК и их повреждающее действие), противоапоптозном (подавление апоптоза вследствие действия в митохондриях) и модифицирующем микробиоту кишечника (снижение количества маркеров воспаления) действиях [27, 28]. В литературе также описан положительный опыт применения УДХК при наследственном холестазах [29], хотя и не у всех пациентов;

– в дальнейшем планируется назначение колестирамина (ионообменной смолы) длительно с повышением дозы до максимально переносимой в моменты усиления кожного зуда. Колестирамин, связывая большую часть ЖК, препятствует энтерогепатической циркуляции ЖК, избыток которых является одним из ключевых патофизиологических механизмов

обострения при наследственном холестазах, вызывающим дисфункцию гепатоцитов, ухудшение желтухи и кожного зуда [30, 31]. В работах многих авторов также описан положительный опыт применения колестирамина [32].

Заключение

Настоящее наблюдение представляет клиническую картину перехода «доброкачественного» фенотипа течения внутрипеченочного холестаза в более агрессивный, «злокачественный» фенотип, характерный больше для прогрессирующего внутрипеченочного холестаза, и особенностей его терапии. Продемонстрирована важность проведения широкого дифференциального диагноза холестатического синдрома, подчеркивается значимость регулярного наблюдения таких пациентов.

Литература / References

- Brumbaugh D., Mack C. Conjugated hyperbilirubinemia in children. *Pediatr Rev.* 2012;33(7):291–302. DOI: 10.1542/pir.33-7-291
- Karpen S.J. Pediatric cholestasis: Epidemiology, genetics, diagnosis, and current management. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2020;15(3):119–5. DOI: 10.1002/cld.895
- Вольнец Г.В., Намазова-Баранова Л.С., Потапов А.С., Геворкян А.И., Смирнов И.Е., Никитин А.В. и др. Особенности ранней диагностики прогрессирующего семейного внутрипеченочного холестаза. *Российский педиатрический журнал*. 2016;19(6):332–8. [Volynets G.V., Namazova-Baranova L.S., Potapov A.S., Gevorgyan A.I., Smirnov I.E., Nikitin A.V., et al. Features of early diagnosis of progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC). *Russian Pediatric Journal*. 2016;19(6):332–8 (In Russ.)]. DOI: 10.18821/1560-9561-2016-19-6-332-338
- Ивашкин В.Т., Широкова Е.Н., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Шифрин О.С., Маев И.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015;2(25):41–57. [Ivashkin V.T., Shirokova E.N., Mayevskaya M.V., Pavlov Ch.S., Shifrin O.S., Maev I.V., et al. Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association and the Russian society on study of the liver on diagnostics and treatment of cholestasis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2015;2(25):41–57 (In Russ.)].
- Alrefai W.A., Gill R.K. Bile acid transporters: Structure, function, regulation and pathophysiological implications. *Pharm Res.* 2007;24(10):1803–23. DOI: 10.1007/s11095-007-9289-1
- Feverly J. Bilirubin in clinical practice: A review. *Liver Int.* 2008;28(5):592–605. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2008.01716.x
- Mehta S., Kumar K., Bhardwaj R., Malhotra S., Goyal N., Sibal A. Progressive familial intrahepatic cholestasis: A study in children from a Liver Transplant Center in India. *J Clin Exp Hepatol.* 2022;12(2):454–60. DOI: 10.1016/j.jceh.2021.06.006
- Baker A., Kerkar N., Todorova L., Kamath B.M., Houwen R.H.J. Systematic review of progressive familial intrahepatic cholestasis. *Clin Res Hepat Gastroenterol.* 2019;43(1):20–36. DOI: 10.1016/j.clinre.2018.07.010
- Pampols T. Inherited metabolic rare disease. In: Posada De La Paz M., Groft S.C. (Eds). *Rare diseases epidemiology. Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2010;686:397–431. DOI: 10.1007/978-90-481-9485-8_23
- Luketic V.A., Shiffman M.L. Benign recurrent intrahepatic cholestasis. *Clin Liver Dis.* 1999;3(3):509–28. DOI: 10.1016/s1089-3261(05)70083-0
- Chen H.L., Wu S.H., Hsu S.H., Liou B.Y., Chen H.L., Chang M.H. Jaundice revisited: Recent advances in the diagnosis and treatment of inherited cholestatic liver diseases. *J Biomed Sci.* 2018;25(1):75. DOI: 10.1186/s12929-018-0475-8
- Phillips J., Henderson A.C. Hemolytic anemia: Evaluation and differential diagnosis. *Am Fam Physician.* 2018;98(6):354–61.
- Brites D., Silva R., Brito A. Effect of bilirubin on erythrocyte shape and haemolysis, under hypotonic, aggregating or non-aggregating conditions, and correlation with cell age. *Scand J Clin Lab Invest.* 1997;57(4):337–49. DOI: 10.3109/00365519709099407
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol.* 2009;51(2):237–67. DOI: 10.1016/j.jhep.2009.04.009
- Stapelbroek J.M., van Erpecum K.J., Klomp L.W.J., Houwen R.H.J. Liver disease associated with canalicular transport defects: Current and future therapies. *J Hepatol.* 2010;52(2):258–71. DOI: 10.1016/j.jhep.2009.11.012
- Masahata K., Ueno T., Bessho K., Kodama T., Tsukada R., Saka R., et al. Clinical outcomes of surgical management for rare types of progressive familial intrahepatic cholestasis: A case series. *Surg Case Reports.* 2022;8(1):10. DOI: 10.1186/s40792-022-01365-1
- Vinayagamoorthy V., Srivastava A., Sen Sarma M. Newer variants of progressive familial intrahepatic cholestasis. *World J Hepatol.* 2021;13(12):2024–38. DOI: 10.4254/wjh.v13.i12.2024
- Bull L.N., Thompson R.J. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Clin Liver Dis.* 2018;22(4):657–69. DOI: 10.1016/j.cld.2018.06.003
- Amer S., Hajira A. A comprehensive review of Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis (PFIC): Genetic disorders of hepatocanalicular transporters. *Gastroenterology Res.* 2014;7(2):39–43. DOI: 10.14740/gr609e
- Folvik G., Hilde O., Helge G.O. Benign recurrent intrahepatic cholestasis: Review and long-term follow-up of five cases. *Scand J Gastroenterol.* 2012;47(4):482–8. DOI: 10.3109/00365521.2011.650191
- van Ooteghem N.A.M., Klomp L.W.J., van Berge-Henegouwen G.P., Houwen R.H.J. Benign recurrent intrahepatic cholestasis progressing to progressive familial intrahepatic cholestasis: Low GGT cholestasis is a clinical

- continuum. *J Hepatol.* 2002;36(3):439–43. DOI: 10.1016/S0168-8278(01)00299-9
22. Pawlikowska L., Strautnieks S., Jankowska I., Czubkowski P., Emerick K., Antoniou A., et al. Differences in presentation and progression between severe FIC1 and BSEP deficiencies. *J Hepatol.* 2011;53(1):170–8. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.01.034
 23. Bianco A., Dvořák A., Capková N., Gironde C., Tirielli C., Furger C., et al. The extent of intracellular accumulation of bilirubin determines its anti- or pro-oxidant effect. *Int J Mol Sci.* 2020;21(21):8101. DOI: 10.3390/ijms21218101
 24. Pereira T.N., Walsh M.J., Lewindon P.J., Ramm G.A. Paediatric cholestatic liver disease: Diagnosis, assessment of disease progression and mechanisms of fibrogenesis. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2010;1(2):69–84. DOI: 10.4291/wjgp.v1.i2.69
 25. Koukouloti E., Ziagaki A., Weber S.N., Lammert F., Berg T. Long-term colestyramine treatment prevents cholestatic attacks in refractory benign recurrent intrahepatic cholestasis type 1 disease. *Hepatology.* 2021;74(1):522–4. DOI: 10.1002/hep.31671
 26. Düll M.M., Kremer A.E. Newer approaches to the management of pruritus in cholestatic liver disease. *Curr Hepatol Reports.* 2020;19(2):86–95. DOI: 10.1007/s11901-020-00517-x
 27. Beuers U. Drug insight: Mechanisms and sites of action of ursodeoxycholic acid in cholestasis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2006;3(6):318–28. DOI: 10.1038/ncpgasthep0521
 28. Kim D.J., Yoon S., Ji S.C., Yang J., Kim Y.K., Lee S., et al. Ursodeoxycholic acid improves liver function via phenylalanine/tyrosine pathway and microbiome remodelling in patients with liver dysfunction. *Sci Rep.* 2018;8(1):11874. DOI: 10.1038/s41598-018-30349-1
 29. Suzuki H., Arinaga-Hino T., Sano T., Mihara Y., Kusano H., Mizuochi T., et al. Case report: A rare case of benign recurrent intrahepatic cholestasis-type 1 with a novel heterozygous pathogenic variant of *ATP8B1*. *Front Medicine (Lausanne).* 2022;9:891659. DOI: 10.3389/fmed.2022.891659
 30. Rust C., Sauter G.H., Oswald M., Büttner J., Kulak-Ublick G.A., Paumgartner G., et al. Effect of colestyramine on bile acid pattern and synthesis during administration of ursodeoxycholic acid in man. *Eur J Clin Invest.* 2000;30(2):135–9. DOI: 10.1046/j.1365-2362.2000.00606.x
 31. Kriegermeier A., Green R. Pediatric cholestatic liver disease: Review of bile acid metabolism and discussion of current and emerging therapies. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:149. DOI: 10.3389/fmed.2020.00149
 32. Kumar P., Charaniya R., Ahuja A., Mittal S., Sahoo R. Benign recurrent intrahepatic cholestasis in a young adult. *J Clin Diagn Res.* 2016;10(6):OD01–2. DOI: 10.7860/JCDR/2016/18917.7924

Сведения об авторах

Нежданов Кирилл Сергеевич* — врач-терапевт, гастроэнтеролог, аспирант кафедры внутренних болезней факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова». Контактная информация: cyril.nezhdanov@gmail.com; 119192, г. Москва, Ломоносовский пр., 27, корп. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9558-363X>

Широкова Елена Николаевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: shirokova_e_n@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6819-0889>

Шульпекова Юлия Олеговна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: shulpekova_yu_o@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5563-6634>

Островская Анна Сергеевна — врач отделения гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: ostrovskaya_a_s@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9152-1279>

Information about the authors

Kirill S. Nezhdanov* — Internal Medicine Physician, Gastroenterologist, Postgraduate, Faculty of Medicine, Lomonosov Moscow State University. Contact information: cyril.nezhdanov@gmail.com; 117192, Moscow, Lomonosovsky ave., 27, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9558-363X>

Elena N. Shirokova — Dr. Sci. (Med.), Professor at the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: shirokova_e_n@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6819-0889>

Yulia O. Shulpekova — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Propaedeutics of Internal Disease, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: shulpekova_yu_o@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5563-6634>

Anna S. Ostrovskaya — Physician of the Department of Hepatology, Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: ostrovskaya_a_s@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9152-1279>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Жаркова Мария Сергеевна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: zharkovamaria@mail.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Maria S. Zharkova — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Hepatology, Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: zharkovamaria@mail.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Head of the Department of Internal Disease Propaedeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Contact information: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Поступила: 31.05.2022 Принята: 31.10.2022 Опубликовано: 30.06.2023
Submitted: 31.05.2022 Accepted: 31.10.2022 Published: 30.06.2023