

Рецидивирующий холестаза у пациента 16 лет

И.Н. Тихонов, М.С. Жаркова, М.В. Маевская, Ч.С. Павлов,
Т.П. Некрасова, А.Ф. Шептулина, В.Т. Ивашкин

*Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии
им. В.Х. Василенко ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский
университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация*

Recurrent cholestasis in 16 year-old patient (clinical case presentation)

I.N. Tikhonov, M.S. Zharkova, M.V. Mayevskaya, Ch.S. Pavlov, T.P. Nekrasova,
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, Moscow, the Russian Federation*

Для цитирования: Тихонов И.Н., Жаркова М.С., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Некрасова Т.П., Шептулина А.Ф., Ивашкин В.Т. Рецидивирующий холестаза у пациента 16 лет. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016;26(4):103-115

For citation: Tikhonov I.N., Zharkova M.S., Mayevskaya M.V., Pavlov Ch.S., Nekrasova T.P., Sheptulina A.F., Ivashkin V.T. Recurrent cholestasis in 16 year-old patient. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016;26(4):103-115

Тихонов Игорь Николаевич — лаборант-исследователь НИО инновационной терапии НИЦ ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: antihbs@gmail.com; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д.1, стр. 1. Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Tikhonov Igor N. — laboratory research associate, Scientific and educational clinical center of innovative therapy, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: antihbs@gmail.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya St., 1, bld. 1. Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology.

Жаркова Мария Сергеевна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением гепатологии Университетской клинической больницы № 2 Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Zharkova Maria S. — MD, head of hepatology department, University clinical hospital No. 2, Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university»

Маевская Марина Викторовна — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник НИО инновационной терапии НИЦ ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Павлов Чавдар Савов — доктор медицинских наук, профессор, заведующий НИО инновационной терапии НИЦ ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Некрасова Татьяна Петровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Шептулина Анна Фароковна — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

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

Получено: 25.05.16

Received: 25.05.16

Пациент В., 16 лет, госпитализирован в отделение гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко в связи с жалобами на желтушность кожи, склер, кожный зуд, усиливающийся в вечернее время, потемнение мочи, посветление кала, общую слабость, повышенную утомляемость.

На основании жалоб пациента можно выделить следующие клинические симптомы: кожный зуд, желтуха, изменение цвета мочи и кала, общая слабость. Кожный зуд может быть одним из проявлений заболеваний кожи, печени, эндокринной системы, болезней крови (например, эритремии), психоневрологических расстройств. Желтуха может появляться при заболеваниях печени, как острых, так и хронических, с поражением собственно паренхимы органа или желчных протоков (гепатиты и холангиты различной этиологии, декомпенсированный цирроз печени), при желчнокаменной болезни, осложненной нарушением оттока желчи (холангио- и холедохолитиаз), при гемолитической анемии, инфекционных болезнях (бактериальной и паразитарной природы), наследственных заболеваниях, в том числе обусловленных нарушением обмена билирубина и *желчных кислот* (ЖК). Общая слабость — неспецифичный симптом, который может наблюдаться при любом из перечисленных выше заболеваний.

Со слов матери, пациент — первый ребенок в семье, родился в срок здоровым, в детстве рос и развивался в соответствии с возрастом, в развитии от сверстников не отставал, простудными заболеваниями болел нечасто, перенес краснуху и ветряную оспу в возрасте 4 и 6 лет соответственно. Настоящее заболевание началось остро во время пребывания в Абхазии в июне 2014 г., где пациент активно отдыхал и длительно находился на солнце, питался термически обработанной пищей, свежими фруктами. Первый симптом — потемнение мочи, затем мать заметила желтушность склер, через 4 дня появились интенсивный кожный зуд и желтуха.

В связи с динамикой симптомов — последовательное изменение цвета мочи и кала, присоединение желтухи и кожного зуда — потребовалось проведение дифференциального диагноза между следующими состояниями: инфекционные заболевания, сопровождающиеся поражением печени, — вирусные гепатиты (в первую очередь А и Е, учитывая эндемичность региона, в котором пациент находился), бактериальные и протозойные инфекции (лямблиоз, иерсиниоз, листериоз, лептоспироз, бруцеллез, амебиаз, малярия и др.); механическая желтуха, которая может быть обусловлена как поражением самих желчных протоков [первичные холестатические заболевания — *первичный склерозирующий холангит* (ПСХ),

первичный билиарный цирроз (ПБЦ); IgG4-ассоциированная болезнь], так и компрессией их извне (опухоли, увеличенные лимфатические узлы в области гепатодуоденальной связки или в ретроперитонеальном пространстве); метаболические заболевания — дебют болезни Вильсона (в виде фульминантного гепатита), наследственные нарушения обмена билирубина и ЖК (синдром Жильбера, Криглера–Найяра, доброкачественный внутрипеченочный семейный холестаза, прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаза); аутоиммунные заболевания (аутоиммунный гепатит с развитием печеночно-клеточной недостаточности и/или холангит); лекарственное и токсическое, в частности алкогольное, поражение печени с холестатическим компонентом.

Практически все перечисленные выше состояния могли быть у пациента. Возникновение и развитие симптомов во время пребывания в Абхазии позволяло с высокой вероятностью предполагать инфекционный генез желтухи, а воздействие солнечного излучения, мужской пол и молодой возраст пациента — аутоиммунные и холестатические заболевания печени. Дополнительным аргументом в пользу аутоиммунного поражения мог служить тот факт, что отец мальчика с 27 лет болен аутоиммунным гепатитом 1-го типа. Вместе с тем отсутствие лихорадки, периферической лимфаденопатии, кожной сыпи, признаков поражения других органов и систем (желудочно-кишечного тракта, легких, почек, костно-суставной и мышечной систем и др.) позволяло усомниться в развитии острой бактериальной или паразитарной инфекции. Кроме того, нельзя было исключить дебют заболевания крови (лимфомиелопролиферативное заболевание, гемолитическая анемия) у пациента юношеского возраста, однако отсутствие таких симптомов, как лихорадка, повышенная потливость, уменьшение массы тела, бледность кожи и видимых слизистых оболочек, одышка при физической нагрузке и в покое, головокружение (как проявление анемии), геморрагический синдром, позволяло сомневаться в наличии самостоятельного заболевания крови. Пациент не употреблял алкогольные напитки, какие-либо лекарственные препараты или биологические добавки в течение предшествовавших 6 мес, поэтому токсическое поражение печени было наименее вероятным.

Пациент вернулся в Москву и сразу был госпитализирован в Инфекционную клиническую больницу, где была исключена вирусная природа заболевания: маркеры вирусных гепатитов А, Е, В и С, ДНК вирусов Эпштейна–Барр и цитомегаловируса не обнаружены. Для дальнейшего обследования и лечения пациент был переведен в другую Городскую клиническую больницу.

На тот момент в клиническом анализе крови отклонений не выявлено, при биохимическом

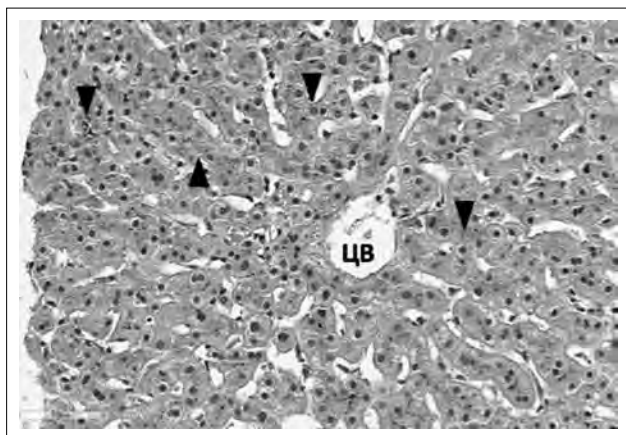


Рис. 1. Препарат ткани печени, полученной при биопсии, пациента В., 16 лет. Умеренный паренхиматозно-канальцевый билирубиностаз: в цитоплазме гепатоцитов зон 2 и 3 ацинуса капли зелёного цвета; прилежащие канальцы Геринга расширены, заполнены пробочками желчи; в цитоплазме части купферовских клеток — включения билирубина. Картина умеренно выраженного паренхиматозно-канальцевого билирубиностаза (указано стрелками), слабо выраженной холангиопатии. Изменения могут соответствовать манифестации первичного холестатического заболевания. Необходимо исключить токсическую (лекарственную) этиологию процесса. Морфологические признаки аутоиммунного гепатита в исследованном материале не выявлены. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$. Снимки и описание предоставлены доцентом Т.П. Некрасовой (Первый МГМУ им. И.М. Сеченова) и А.П. Эктовой (ФГУЗ РДКБ). ЦВ — центральная вена

Fig. 1. Liver biopsy specimen, patient V., 16 years. Moderate parenchymatous canalicular bilirubin stasis: presence of green droplets in zone 2 and 3 hepatocyte cytoplasm; adjacent canals of Hering are dilated, filled with bile clots; part of Kupffer's cells contain cytoplasmic bilirubin inclusions. A pattern of moderately severe parenchymatous canalicular bilirubin stasis (arrows), mild cholangiopathy. Changes correspond to manifestation of primary cholestatic disease. Toxic (drug-induced) etiology of disease should be excluded. No morphological features of autoimmune hepatitis are revealed in the studies specimen. Hematoxyline and eosine staining, $\times 400$. Images and description — courtesy of lecturer T.P. Nekrasova (Sechenov First Moscow state medical university) and A.P. Ektova (Russian pediatric clinical hospital). ЦВ — the central vein.

анализе крови отмечено повышение активности *аспарагинаминотрансферазы* (АсАТ) до 55 ед/л (норма 10–40 ед/л), *аланинаминотрансферазы* (АлАТ) до 68 ед/л (норма 10–40 ед/л), *щелочной фосфатазы* (ЩФ) до 1177 ед/л (норма 0–360 ед/л), уровня общего билирубина до 229 мкмоль/л (норма до 21 мкмоль/л), преимущественно за счет прямой фракции — 166 мкмоль/л (норма 0–5 мкмоль/л). Обращало на себя внимание отсутствие изменения активности *гамма-глутамилтранспептидазы* (ГГТ) — 18 ед/л.

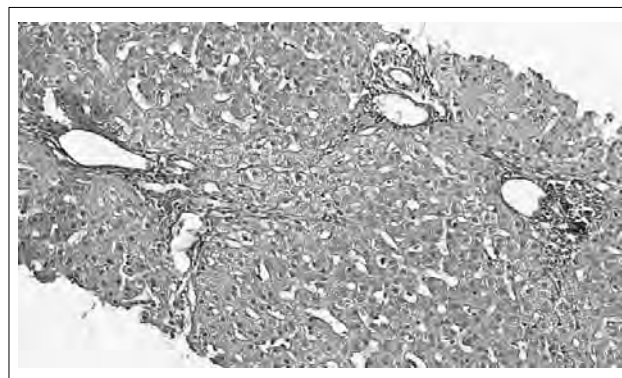


Рис. 2. Препарат ткани печени, полученной при биопсии, пациента В., 16 лет. Содержит фрагменты 13 порталных трактов мелкого калибра. Дольковое и балочное строение сохранено. Умеренно выраженная диффузная гипертрофия клеток стенки синусоида. Портальные тракты не расширены, слабо инфильтрированы лимфомакрофагальными элементами. Слабовыраженный склероз стенок центральных вен. Признаки клинически значимого фиброза печени не обнаружены. Окраска пикрофуксином по Ван-Гизону. $\times 200$. Снимки и описание предоставлены доцентом Т.П. Некрасовой (Первый МГМУ им. И.М. Сеченова) и А.П. Эктовой (ФГУЗ РДКБ)

Fig. 2. Liver biopsy specimen, patient V., 16 years. Contains fragments of 13 small-diameter portal. Lobular and septal pattern is preserved. Moderately severe diffuse hypertrophy sinusoid wall cells. Portal tracts are not dilated, mild lymphocytic and macrophageal infiltration is present. Mild sclerosis of central vein walls. No signs of clinically significant liver fibrosis are present. Picrofuxin van Gieson staining. $\times 200$. Images and description is courtesy of lecturer T.P. Nekrasova (Sechenov First Moscow state medical university) and A.P. Ektova (Russian pediatric clinical hospital)

При *ультразвуковом исследовании* (УЗИ) органов брюшной полости выявлены признаки незначительно выраженных диффузных изменений ткани печени, поджелудочной железы, увеличение селезенки до 130×56 мм; признаков билиарной гипертензии, поражения желчных протоков, в том числе конкрементов в их просвете, не обнаружено. Повторно были исследованы маркеры вирусных гепатитов А, Е, В и С (в том числе с помощью полимеразной цепной реакции) — результат отрицательный. Для исключения бактериальных инфекций исследован титр антител к *Giardia lamblia*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Y. enterocolitica*, *Brucella* spp, *Listeria monocytogenes* — результаты тестов отрицательные. Установлен диагноз ПСХ, назначены препараты *урсодезоксихолевой кислоты* (УДХК) по 1000 мг/сут, а также инфузионная дезинтоксикационная терапия.

Несмотря на проводимое лечение, желтуха и кожный зуд сохранялись, и в июле 2014 г. пациент впервые был госпитализирован в Клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко. В лабо-

раторных анализах отмечено нарастание активности АЛАТ до 116 ед/л, АсАТ до 104 ед/л, ЩФ до 1372 ед/л, уровня общего билирубина до 147 мкмоль/л, преимущественно за счет прямой фракции — 123,5 мкмоль/л, при этом активность ГГТ оставалась нормальной — 15 ед/л. Уровень *иммуноглобулинов классов А, М и G* (IgA, IgM, IgG) в норме, при электрофорезе белков сыворотки крови отклонений уровней $\alpha_{1,2}$ - и γ -фракций не выявлено. Мочевой осадок не изменен, протеинурия отсутствует, функция почек сохранена.

В связи с нарастанием активности аминотрансфераз и выраженности холестаза у молодого пациента по-прежнему требовалось исключить наличие аутоиммунных, первичных холестатических и метаболических заболеваний.

При определении уровня аутоантител отмечено повышение титра антинуклеарного фактора (ANA) 1:160 и антител к гладкой мускулатуре (ASMA) 1:20, остальные показатели — антитела к митохондриям (AMA-M2), микросомам печени и почек 1-го типа (antiLKM-1), цитозолю клеток печени (antiLC-1), растворимому печеночному антигену (antiSLA/LP), антинейтрофильные антитела (p- и cANCA) — отрицательные. Для исключения болезни Вильсона и наследственного гемохроматоза исследованы уровень церулоплазмينا, показатели метаболизма меди (сывороточный уровень и суточная экскреция с мочой) и железа (сывороточный уровень, процент насыщения трансферрина железом, ферритин) — данные лабораторные показатели были в пределах нормы.

С целью уточнения диагноза и выраженности некротически-воспалительной активности выполнена пункционная биопсия печени (рис. 1, 2). В препаратах серийные срезы столбика ткани печени размером 1,5×0,1 см, окрашенные гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону, содержащие фрагменты 13 портальных трактов мелкого калибра. Дольковое и балочное строение сохранено. Гепатоциты небольшого размера, увеличено количество двухъядерных клеток, некоторые с тремя ядрами, единичные клетки в фазе митоза. Умеренно выраженный паренхиматозно-канальцевый билирубиностаз: в цитоплазме гепатоцитов 2-й и 3-й зон ацинуса капли зелёного цвета; прилежащие каналы Геринга расширены, заполнены пробочками желчи; в цитоплазме части купферовских клеток — включения билирубина. Выявлена умеренно выраженная диффузная гипертрофия клеток стенки синусоида. В просветах синусоидов единичные лимфоциты, макрофаги и эозинофилы. Портальные тракты не расширены, слабо инфильтрированы лимфомакрофагальными элементами. Отдельные междольковые желчные протоки с признаками слабовыраженной холангиопатии: имеют извитой ход. Билиарный эпите-

лий с признаками отёка, слабовыраженного полиморфизма, единичными интраэпителиальными лимфоцитами. Слабовыраженный склероз стенок центральных вен.

Заключение морфолога: картина умеренно выраженного паренхиматозно-канальцевого билирубиностаза, слабовыраженной холангиопатии. Изменения могут соответствовать манифестации первичного холестатического заболевания. Необходимо исключить токсическую (лекарственную) этиологию процесса. Морфологических признаков аутоиммунного гепатита в исследованном материале не выявлено. Результаты морфологического исследования необходимо экстраполировать с осторожностью, так как в биоптате выявлены портальные тракты только мелкого калибра.

При интерпретации результатов биопсии у пациентов с холестазом необходимо придерживаться следующей классификации: 1) заболевания с поражением желчных протоков — АМАН-негативный ПБЦ, изолированный ПСХ мелких протоков, дефицит АВСВ4, саркоидоз, идиопатическая дуктопатия или лекарственный холестаз; 2) болезни, не связанные с поражением желчных протоков, болезни накопления и инфильтративные заболевания печени (гранулёмы печени — без холангита, узловая регенеративная гиперплазия, пелиоз, расширение синусоидов и цирроз); 3) гепатоцеллюлярный холестаз с минимальными гистологическими изменениями — доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз, терапия эстрогенами или анаболиками, сепсис, полное парентеральное питание или паранеопластический феномен.

Как видно из заключения морфолога, поражение желчных протоков у пациента выражено минимально, отмечается картина билирубиностаза без признаков перипортального гепатита и/или фиброза, что позволяет сузить круг поиска. По шкале Международной группы по изучению аутоиммунного гепатита (IAIHG) пациент набирает (с учетом результатов морфологического исследования) 4 балла — диагноз аутоиммунного гепатита маловероятен. Для исключения поражения крупных внутри- и внепеченочных протоков была выполнена *магнитно-резонансная (МР) холангиография* — выявлены признаки компрессии общего печеночного протока прилежащим кровеносным сосудом без нарушения желчеотделения. Таким образом, с учетом выявленных изменений мелких внутрипеченочных желчных протоков, схожих с изменениями, характерными для дебюта первичного холестатического заболевания печени, был поставлен диагноз «*первичный склерозирующий холангит*». Продолжены терапия УДХК, а также сеансы плазмафереза, дезинтоксикационная инфузионная терапия. На фоне лечения через 2 нед достигнут регресс желтухи, кожный зуд купирован. Пациент выписан с улуч-

шением, продолжил прием УДХК (Урсосан) в дозе 750 мг/сут.

К декабрю 2014 г. отмечена нормализация печеночных показателей. В начале марта 2015 г. у пациента развилось обострение хронического синусита (фронтита), и в течение 10 дней он принимал цефтриаксон по 2 г/сут с положительным эффектом. В конце февраля отметил потемнение мочи, затем вновь появились кожный зуд и желтушность склер. В лабораторных анализах отмечено повышение уровня общего билирубина до 36,8 мкмоль/л за счет непрямой фракции (16,5 мкмоль/л), на момент обследования активность АлАТ, АсАТ, ЩФ и ГГТ была в пределах нормы. Позднее появились боли в животе диффузного характера, интенсивность которых уменьшалась после дефекации, жидкий стул без патологических примесей до 3 раз в сутки.

Очевидная хронологическая связь наблюдающихся симптомов с недавно проведенным курсом антибактериальной терапии позволяет предположить развитие антибиотикассоциированной диареи, *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни. Кроме того, при развитии диареи у молодого пациента с ранее диагностированным ПСХ необходимо исключить воспалительные заболевания кишечника, в первую очередь язвенный колит. Возможной формой поражения печени в данном случае может быть холестатическая форма лекарственного гепатита, индуцированного приемом цефтриаксона. По шкале CIOMS/RUCAM пациент набирает 5 баллов — диагноз лекарственного поражения печени вероятен. В круг дифференциально-диагностического поиска следует также включить наследственные синдромы, связанные с нарушением обмена билирубина (синдромы Жильбера и Криглера–Найяра), при которых стрессовые ситуации (обострение синусита), прием потенциально гепатотоксичных препаратов (в нашем случае цефтриаксона) может привести к повышению уровня билирубина.

Пациент был повторно госпитализирован в Клинику им. В.Х. Василенко. В лабораторных анализах: общий билирубин 150,5 мкмоль/л, прямой 123,5 мкмоль/л, активность ЩФ 1540 ед/л (норма 70–360 мкмоль/л), АлАТ 69 ед/л, АсАТ и ГГТ в норме. Дополнительно был исследован уровень ЖК, который составил 559,2 мкмоль/л при норме менее 10 мкмоль/л. При анализе гена глюкуронилтрансферазы (UGT1A1) зарегистрировано увеличение ТА-повторов в гетерозиготном состоянии, что не дает оснований диагностировать синдром Жильбера или Криглера–Найяра. Для уточнения характера поражения толстой кишки была выполнена колоноскопия: органической патологии толстой кишки не обнаружено, выявлена долихосигма. В кале обнаружен токсин В *Cl. difficile*, что подтвердило предположение о развитии у пациента *Cl. difficile*-ассоци-

ированной болезни. Назначена эрадикационная терапия метронидазолом, которая дала эффект в виде нормализации стула. При УЗИ органов брюшной полости обращали на себя внимание не выявленные ранее умеренно (до 30×39 мм) выраженное увеличение головки поджелудочной железы, незначительное (126×66 мм) увеличение селезенки.

Изменения поджелудочной железы и клинико-лабораторные признаки холестаза позволили вновь высказать предположение о наличии IgG4-ассоциированной болезни или муковисцидоза с поражением поджелудочной железы и желчевыводящих путей. Нельзя было исключить также возможность опухолевого процесса в головке поджелудочной железы с компрессией общего желчного протока и как следствие развитием механической желтухи.

С целью уточнения поражения поджелудочной железы выполнена эндосонография: УЗ-эндоскоп с конвексным датчиком свободно проведен в пищевод, а затем в желудок и двенадцатиперстную кишку. При сканировании с частотой 12 МГц в головке поджелудочной железы выявлены участки понижения эхогенности с нечеткими контурами размером 2,5×1,5 см и более выраженная гиперэхогенная часть. УЗ-картина этих изменений не характерна для злокачественного новообразования. Протоковые структуры в этой зоне не прослеживаются. Паренхима поджелудочной железы однородная, гиперэхогенная с мелкими гиперэхогенными включениями по типу «соль с перцем», что соответствует эндосонограмме поджелудочной железы без признаков панкреатита. Панкреатический проток диаметром 1,3–2 мм, контуры его четкие, ровные. Интрапанкреатическая часть общего желчного протока диаметром 3 мм. При сканировании в области чревного ствола видны лимфатические узлы овальной формы размером 3×5 мм, контуры их четкие, ровные, структура однородная, гипоэхогенная.

Таким образом, признаков опухолевого роста и панкреатита не обнаружено, а увеличение головки поджелудочной железы имело, по-видимому, неспецифический реактивный и транзиторный характер на фоне Cl. difficile-ассоциированной инфекции: через 1 мес при УЗ-контроле клинически значимых изменений в поджелудочной железе не выявлено. По результатам проведенного обследования с учетом клинико-лабораторной картины состояния пациента расценено как лекарственный гепатит, индуцированный приемом цефтриаксона. Нельзя было исключить, что данный эпизод развился на фоне имеющегося ПСХ, т. е. речь шла о двух сочетанных заболеваниях.

Пациенту продолжили ранее проводившееся лечение: инфузионную терапию, прием УДХК (Урсосан) по 750 мг/сут, сеансы плазмафереза.

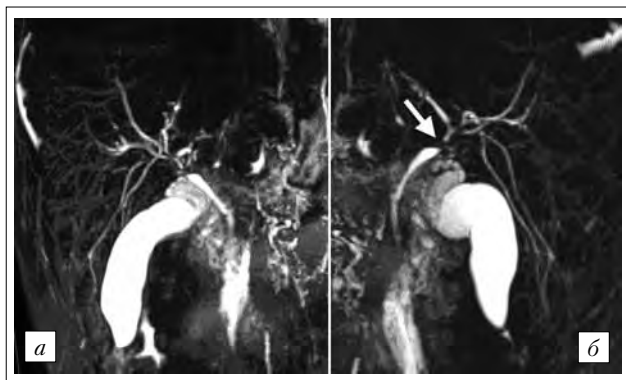


Рис. 3. МР-холангиопанкреатикограммы пациента В., 16 лет.

a — коронарная позиция; *б* — реконструкция желчного дерева сзади. Внутрипеченочные желчные протоки не изменены, признаки билиарной гипертензии не выявлены. Обнаружен дефект в области общего желчного протока (указан стрелкой), подозрительный в отношении глистной инвазии. Снимки и описание предоставлены канд. мед. наук Т.О. Скипенко (РНЦХ им. Б.В. Петровского), канд. мед. наук К.Б. Пузаковым (Первый МГМУ им. И.М. Сеченова)

Fig. 3. MR-cholangiopancreatikogramm of the patient V., 16 years.

a — coronary projection; *б* — posterior reconstruction of biliary tree. Intrahepatic bile ducts are unchanged, no signs of biliary hypertension are revealed.

Defect in the common bile duct area (shown by the arrow), suspicious for helminthic invasion. Images and description — courtesy of T.O. Skipenko, MD (Petrovsky National research center of surgery), K.B. Puzakov (Sechenov First Moscow state medical university).

С целью купирования кожного зуда также назначен препарат из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина — сертралин (в дозе 50–100 мг/сут) как препарат второй линии: препарат первой линии холестирамин в РФ не зарегистрирован, а рифампицин характеризуется высоким потенциалом гепатотоксичности (назначение препарата пациенту с предполагаемым лекарственным гепатитом было нежелательно). Достигнуты уменьшение выраженности желтухи и лабораторных признаков холестаза, регресс кожного зуда, и пациент выписан с улучшением. Учитывая тот факт, что в основе развития лекарственного гепатита лежат патологические иммунные реакции, в последующем был назначен препарат группы глюкокортикоидов — будесонид в дозе 6 мг/сут.

После выписки в течение 2 нед отмечена нормализация всех лабораторных показателей. Проведена контрольная МР-холангиопанкреатикография: выявлен дефект в области общего желчного протока, подозрительный в отношении глистной инвазии (рис. 3). Пациент обследован в НИИ тропических болезней: копрологических и серологических данных, которые бы свидетельствовали о наличии паразитоза,

не получено. «Лучевая» находка была расценена как проявление дискинезии желчных путей в момент обследования. В последующем самочувствие пациента оставалось удовлетворительным. Доза буденофалька снижена, а через 3 мес препарат был отменен. В начале августа 2015 г. вновь появились кожный зуд и желтуха, изменился цвет мочи и кала, в связи с чем больной повторно госпитализирован в Клинику им. В.Х. Василенко. В результате проведения плазмафереза и приема сертралина симптомы купированы.

В связи со стереотипным повторением эпизодов желтухи каждые 6 мес у молодого пациента, рецидивирующим характером течения заболевания с полным регрессом клинико-лабораторных признаков вне эпизодов желтухи, изолированным повышением активности ЩФ и нормальной активностью ГГТ необходимо было исключить наследственные холестатические синдромы — *доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз* (benign recurrent intrahepatic cholestasis, BRIC) и *прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз* (progressive familial intrahepatic cholestasis, PFIC) 1-го типа. Проведен частичный анализ генов АТР8В1 (экзоны 3, 4, 5, 6–7, 8–9), АВСВ4 (экзоны 9, 16–17, 18, 20), АВСВ11 (фрагмент р.Аsp482Gly) с целью выявления частых мутаций. В гене АВСВ4 выявлен полиморфизм с.504С>Т (rs1202283), не имеющий клинического значения, в то время как в экзоне 5 гена АТР8В1 обнаружена патогенная мутация в гетерозиготном состоянии: дупликация нуклеотида с.534dupТ с образованием стоп-кодона р.Glu179*.

Таким образом, выявленная мутация ассоциирована с образованием дефектного белка *FIC1* (familial intrahepatic cholestasis), или АТФазы Р-типа, ответственной за транспорт ЖК из гепатоцита в просвет желчных канальцев. Мутации АТР8В1 лежат в основе развития таких заболеваний, как BRIC, PFIC 1-го типа, описанных выше, а также внутрипеченочного холестаза беременных (intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP). Доброкачественный характер течения заболевания и отсутствие признаков прогрессирования фиброза печени к возрасту 17 лет свидетельствуют о том, что наиболее вероятным был диагноз «доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз». Тем не менее гетерозиготное состояние мутации, которая могла не иметь достаточной пенетрантности для формирования клинически значимых отклонений в обмене ЖК, не позволяло полностью объяснить особенности заболевания у пациента.

Дополнительно проведено полногеномное секвенирование гена АТР8В1. В результате исследования была выявлена еще одна мутация: однонуклеотидная замена с.1275G>А р.М245I в экзоне

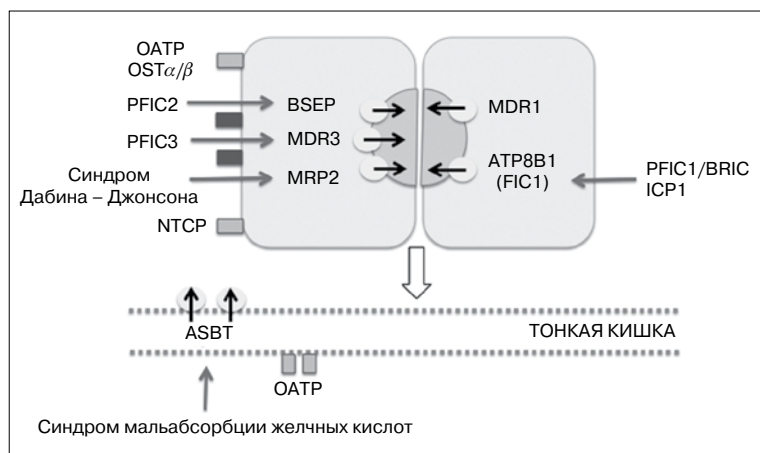


Рис. 4. Схема транспорта желчных кислот в гепатоците, холангиоцитах и подвздошной кишке и наследственные холестатические заболевания, ассоциированные с мутациями в отдельных генах. Натрийзависимый котранспортер тауроcholата (sodium dependend taurocholate cotransporting polypeptide, NTCP), находящийся на базолатеральной (синусоидальной) мембране гепатоцита, и транспортная помпа ЖК (ABCB11, или BSEP, bile salt export pump), расположенная на его канальцевой мембране, — ключевые медиаторы захвата ЖК из крови и их экскреции в составе желчи. Базолатеральные системы захвата ЖК включают также OATP (organic anion transporting protein) и OST (organic solute transporter). Помимо BSEP, в канальцевом транспорте участвуют белки множественной лекарственной устойчивости MDR1, MDR3 (multidrug resistance protein) и MRP2 (multispecific organic anion transporter). Реабсорбцию ЖК в дистальной части подвздошной кишки в рамках цикла enteroгепатической циркуляции ЖК обеспечивает белок апикальной поверхности энтероцитов ASBT (apical sodium-dependent bile acid transporter).

Fig. 4. Pathways of bile acid transport in hepatocytes, cholangiocytes and ileum with hereditary cholestatic diseases associated to certain genetic mutations. Sodium-dependent taurocholate cotransporting polypeptide (NTCP), located in basolateral (sinusoid) hepatocyte membrane and bile acid transport pump (ABCB11, or BSEP, bile salt export pump) located at canalicular membrane are key mediators of BA uptake from blood and excretion with bile. Basolateral systems of BA uptake include OATP (organic anion transporting protein) and OST (organic solute transporter). In addition to BSEP, MDR1, MDR3 (multidrug resistance proteins) and MRP2 (multispecific organic anion transporter) take part in canalicular transport. BA reabsorption in distal ileum within enterohepatic circulation is provided by apical sodium-dependent bile acid transporter protein (ASBT).

12 в гетерозиготном состоянии. Выполнен анализ выявленной мутации с помощью специальных аналитических программ (SIFT, PolyPhen), используемых в медицинской генетике, которые позволяют оценить вероятность патогенности выявленных полиморфизмов: данная мутация расценивается как повреждающая с высокой вероятностью. Таким образом, наличие в одном транспортном белке двух мутаций, ответственных за развитие наследственных холестатических заболеваний, позволяет установить заключительный клинический диагноз и полностью объяснить изменения клинико-лабораторных показателей у пациента.

Стоит отметить, что не исключена также вероятность наличия прогрессирующего семейного холестаза, который, однако, за счет гетерозиготных мутаций у пациента имеет более мягкое течение с поздним дебютом в возрасте 16 лет, не характерным для PFIC, и отсутствием выраженного фиброза печени и желтухи. Возможно, определенную ясность внесут результаты динамического наблюдения за пациентом, а также результаты повторного морфологического исследования печени, которое планируется провести через 5–7 лет.

У пациента есть младший брат 4 лет, и необходимо было выяснить, являются мутации исключительно особенностью старшего брата (т. е. возникли *de novo*) или брата унаследовали патогенные полиморфизмы от родителей. С этой целью был проведен прицельный анализ в экзонах 5 и 12 гена *ATP8B1* обоих родителей и младшего брата. Установлено, что мать мальчиков является носительницей однонуклеотидной замены *c.1275G>A* в экзоне 12 в гетерозиготном состоянии, а отец — носителем *c.534dupT* в экзоне 5 также в гетерозиготном состоянии (рис. 4). У младшего брата, как и у старшего, выявлены обе мутации, унаследованные от родителей. Описывать прогноз младшего брата, а значит, предполагать развитие холестатического заболевания в будущем, затруднительно, так как дебют заболевания может быть спонтанным или обусловлен воздействием разнообразных триггерных факторов, начиная от инсоляции и стрессовой ситуации и заканчивая инфекцией или воздействием лекарственного препарата либо токсичного вещества.

Обсуждение

Наследственные холестатические синдромы — широкий спектр состояний, которые в результате образования различных генетически обусловленных дефектов ферментных и транспортных систем приводят к нарушению синтеза или экскреции ЖК, поражению гепатоцитов и клеток желчных протоков, а в ряде случаев к развитию прогрессирующего фиброза печени в ответ на хроническое токсическое действие желчи (см. рис. 4). Описаны случаи развития крайне редко наблюдающейся в педиатрической практике гепатоцеллюлярной карциномы у детей младше 5 лет

Таблица 1

Наследственные холестатические заболевания, ассоциированные с ними
дефектные белки и ответственные за их синтез гены

Заболевание	Дефектный белок	Ген
Нормальная или низкая активность ПТТ		
PFIC 1-го типа	АТФаза Р-типа (FIC1)	ATP8B1
BRIC	АТФаза Р-типа (FIC1)	ATP8B1
PFIC 2-го типа	Транспортная помпа ЖК (BSEP)	ABCB11
Дефекты синтеза ЖК	3 β -5 Δ -С27-гидроксистероид-оксиредуктаза; Δ 4–3- оксистероид-5 β -редуктаза; 3 β -гидрокси- С27-стероиддегидрогеназа/изомераза оксистерол-7 α -гидроксилаза и др.	AKR1D1, HSD3B7, CYP7B и др.
Дефицит TJP2/семейная гиперхоланемия	Белки тесных контактов	TJP2/ZO-2, BAAT, EPHX1
Синдром артрогриппоза — почечной дисфункции — холестаза (ARC-синдром)	Белки везикулярного транспорта VPS33B, VIPAR	VPS33B, VIPAR
Дефицит трансальдолазы	Трансальдолазы TALDO	TALDO
Нормальная или повышенная активность ПТТ		
PFIC 3-го типа	Белок множественной лекарственной устойчивости (MDR3)	ABCB4
Синдром Алажилия	Notch2, Jagged-1	NOTCH, JAG1
Недостаточность α_1 -антитрипсина	α_1 -Антитрипсин	SERPINA1
Муковисцидоз	CFTR	CFTR
Недостаточность цитрина	Цитрин	SLC25A13
Недостаточность виллина	Виллин	VIL
Синдром неонатального ихтиоза — склерозирующего холангита (NISCH)	Клаудин-1	CLDN1
Синдром Аагенеса (синдром холестаза-лимфедемы)	Неизвестен	Локус LCS1 на хромосоме 15q
Неонатальный склерозирующий холангит	Даблкортин-доменсодержащий белок 2 (DCDC2)	DCDC2

с анамнезом «неонатального гепатита», у 80% которых был выявлен дефицит транспортной помпы ЖК [1].

До начала XXI в. насчитывалось не так много наследственных заболеваний, ассоциированных с холестазом (PFIC 1–3-го типов, BRIC, синдром Алажилия, наследственные дефекты синтеза ЖК, муковисцидоз, недостаточность α_1 -антитрипсина и некоторые другие), а после 2000 г. благодаря развитию методов полногеномного исследования было идентифицировано как минимум 17 таких синдромов, 8 из которых характеризуется низкой активностью ПТТ, 9 — ее нормальной или повышенной активностью. Кроме того, насчитывается более 16 других генетических заболеваний, при которых может наблюдаться затяжное течение холестаза у новорожденных. В табл. 1 пред-

ставлены основные наследственные заболевания, выявляемые в неонатальном, детском и подростковом возрасте, которые могут протекать с холестазом, и гены, дефекты которых лежат в основе развития представленных заболеваний [2].

Спектр заболеваний, сопровождающихся холестазом, у взрослых гораздо шире, но также включает наследственные метаболические заболевания (табл. 2) [3].

PFIC — аутосомно-рецессивное заболевание, которое характеризуется быстрым прогрессированием с ранним формированием цирроза печени и печеночно-клеточной недостаточности в младенческом или детском возрасте. При BRIC возможен как аутосомно-рецессивный, так и аутосомно-доминантный тип наследования. Как следует из названия, заболевание имеет добро-

Таблица 2.

Причины развития внутрипеченочного холестаза у взрослых

Гепатоцеллюлярный холестаз	Холангиоцеллюлярный холестаз
Сепсис, эндотоксинемия	Первичный билиарный цирроз
Вирусные гепатиты, цирроз печени любой этиологии	Первичный склерозирующий холангит
Алкогольный гепатит и неалкогольная жировая болезнь печени	IgG4-ассоциированный холангит
Лекарственный/токсический гепатит	Идиопатическая дуктопения взрослых
Злокачественные инфильтративные заболевания (болезни крови, метастазы в печени)	Муковисцидоз
Доброкачественные инфильтративные заболевания (амилоидоз, саркоидный гепатит и другие гранулематозы, болезни накопления)	Лекарственная холангиопатия
Паранеопластические синдромы (лимфогранулематоз, рак почки)	Пороки развития желчных протоков (билиарная гамартома, синдром Кароли)
Наследственные синдромы (BRIC, PFIC, внутрипеченочный холестаз беременных, эритропоэтическая протопорфирия)	Болезнь «трансплантат против хозяина»
Сосудистые заболевания (синдром Бадда–Киари, синдром обструкции синусоидов, застойная печень)	Вторичный склерозирующий холангит (на фоне холангиолитиаза, ишемическая холангиопатия при наследственной геморрагической телеангиэктазии, узелковом полиартериите и других васкулитах)
Порок развития желчных протоков (врожденный печеночный фиброз)	Инфекционный холангит при ВИЧ-инфекции и других формах иммуносупрессии

качественное течение без формирования фиброза и цирроза печени и характеризуется спонтанно возникающими 1 раз в 5–6 мес эпизодами холестаза, которые разрешаются самостоятельно. Заподозрить BRIC или PFIC и выделить их среди прочих холестатических заболеваний позволяют нормальные уровень холестерина и активность ГГТ, несмотря на гипербилирубинемия за счет фракции конъюгированного билирубина (так называемый холестаз с низкой активностью ГГТ). Причиной развития представленных заболеваний служат наследственные дефекты в секреции и/или абсорбции ЖК, аккумуляция их в системном кровотоке и уменьшение реабсорбции в тонкой кишке.

Генетические исследования позволили выявить локус 18q21 на длинном (q) плече хромосомы 18 в позиции 21.31 гена ATR8B1 (прежнее название белка – FIC1 от англ. familial intrahepatic cholestasis), в котором возможно появление мутаций, ассоциированных с развитием BRIC или PFIC 1-го типа, а также гренландского семейного холестаза. Ранее эти наследственные синдромы объединяли термином «FIC1-заболевания» [4].

Спорной остается роль мутаций гена ATR8B1 в развитии внутрипеченочного холестаза беременных 1-го типа (ICP1). R. Müllenbach и соавт. [5] выявили гетерозиготные мутации у 4 из 182 паци-

ентов с данным заболеванием, в то время как J.N. Painter и соавт. [6] при прицельном исследовании гена ATR8B1 у 176 пациенток со спорадическими или семейными случаями холестаза беременных не обнаружили очевидной корреляции дефектов гена FIC1 с развитием заболевания.

ATR8B1 представляет собой АТФазу Р-типа, субтипа 4. Предполагаемая роль этого протеина заключается в поддержании гомеостаза ЖК за счет полярного распределения аминокислотных липидов (в частности, фосфатидилсерина) на внутренней мембране гепатоцитов, что дает основания относить ATR8B1 к классу аминокислотных липид-транслоказ [7]. Кроме того, описанный фермент участвует в транспорте кардиолипина, фосфолипидов мембран митохондрий, и дефекты структуры и функции ATR8B1 в ряде случаев приводят к неполноценности легочного сурфактанта и тяжелому течению бактериальной пневмонии у людей и грызунов [8].

Дефицит ATR8B1 обуславливает потерю баланса аминокислотных липидов на цитоплазматической поверхности каналикулярной мембраны гепатоцита. Вследствие этого мембрана становится более восприимчивой к нарушению целостности (из-за потери двухслойной структуры) при воздействии гидрофобных ЖК, таких как хенодезоксихолиевая кислота. Гидрофильная ЖК УДХК не оказы-

вает такого разрушающего воздействия на структуру каналикулярной мембраны клеток печени, что объясняет эффективность УДХК (Урсосан) при лечении пациента. Представленные изменения на структурном уровне служат ключевым патогенетическим механизмом BRIC и PFIC 1-го типа [9].

В 2004 г. в Дании было проведено большое исследование с целью изучения генетических дефектов в семьях, у членов которых был BRIC или PFIC. Авторы выявили 36 различных мутаций в гене АТР8В1 у членов 39 (30%) из 130 обследованных семей, в которых были больные с PFIC 1-го типа (в одной семье выявлено 25 разнообразных мутаций), и 16 типов мутаций у членов 20 (40%) из 50 семей, в которых были больные с BRIC. Если при BRIC, как правило, происходят однонуклеотидные замены, что приводит к нарушению аминокислотной структуры и умеренно выраженному нарушению функции АТФазы, то при PFIC описано более 50 грубых мутаций, которые обуславливают выраженные дефекты функции АТР8В1. Вместе с тем причины невысокого роста и механизмы развития глухоты, диареи и других внепеченочных симптомов, характерных для больных с PFIC 1-го типа, изучены неполностью. Наиболее часто выявляют мутации типов I66T и G308V — соответственно у 45 и 17% пациентов европеоидной расы. У пациентов с BRIC чаще встречаются малые делеции (58%), сплайс-сайт-мутации (21%) и большие делеции (11%), а у пациентов с PFIC 1-го типа — миссенс-мутации (38%), сдвиг рамки считывания и сплайс-сайт-мутации (26 и 18% соответственно). Нужно отметить интересный и не до конца понятный факт: мутации, возникающие даже в одном домене, могут приводить к развитию как BRIC, так и PFIC 1-го типа, и установить соответствие между генотипом и фенотипом пациента не всегда удается [10].

Кроме того, при PFIC1-го типа могут встречаться мутации гена белка фарнезоидного X-рецептора (FXR) — транскрипционного фактора, также участвующего в регуляции гомеостаза ЖК в организме. L. Alvarez и соавт. [11] обнаружили, что у некоторых пациентов, рожденных в близкородственных браках, мутации гена АТР8В1 в компаунд-гетерозиготном состоянии приводят к подавлению экспрессии двух главных изоформ FXR (путем протеинкиназа-С-зависимого фосфорилирования FXR). В результате этого снижается активность таких транспортеров ЖК, как BSEP (ABCB11), MDR3 (ABCB4) и SHP1 (small heterodimer partner), и повышается активность апикального транспортера в энтероцитах подвздошной кишки и как следствие повышается реабсорбция ЖК. Иными словами, выраженность клинических проявлений PFIC1, т. е. кожного зуда и желтухи, темпы про-

грессирования фиброза печени различались даже у родных братьев и сестер в зависимости от изменений экспрессии FXR, что еще раз подчеркивает сложность и разнообразие механизмов регуляции обмена ЖК.

При PFIC 2-го типа мутации находятся в локусе 2q24 и приводят к синтезу дефектного белка BSEP (он же ABCB11), который кодирует синтез транспортного белка АТФ-связывающей кассеты (ABC, АТФ-binding cassette). Последний является уникальным для клеток печени белком и экспрессируется только на каналикулярной мембране гепатоцитов. Мутации гена MDR3 (ABCB4), кодирующего синтез Р-гликопротеина множественной лекарственной устойчивости, лежат в основе развития PFIC 3-го типа. Продукт гена ABCB4 играет протективную роль, защищая клетки желчных канальцев от повреждающего воздействия ЖК, сконцентрированных в желчи. Именно токсическое повреждение холангиоцитов на фоне недостаточности ABCB4 объясняет характерное только для PFIC3-го типа (по сравнению с PFIC 1-го и 2-го типов и BRIC) повышение активности ГГТ [12].

Среди других заболеваний, вызываемых врожденными дефектами транспорта ЖК, следует выделить также синдром Дабина—Джонсона и первичный синдром мальабсорбции ЖК (PВAM, primary bile acid malabsorption, или холеретическая энтеропатия, или диарея, индуцированная ЖК). В первом случае наблюдается мутация гена, кодирующего синтез транспортера MRP2 (multispecific organic anion transporter), расположенного на базолатеральной мембране гепатоцита, во втором — дефект гена ASBT (apical sodium-dependent bile transporter), который отвечает за синтез белка, расположенного на апикальной мембране энтероцитов подвздошной кишки и участвующего в реабсорбции ЖК в рамках их энтерогепатической циркуляции [13].

Морфологические изменения при наследственных холестатических заболеваниях неспецифичны, а в части случаев, как, например, при BRIC, имеют транзиторный характер. Изменения либо минимальны и представлены картиной канальцевого билирубиностаза, холангиопатии той или иной степени выраженности (отек, дистрофия и/или изменения ядер билиарного эпителия), либо имеют стереотипный для хронического холестаза характер: дуктопения, умеренный склероз и пролиферация желчных протоков, капилляризация синусоидов и фиброз печени вплоть до стадии цирроза. Так, при PFIC ранними морфологическими находками являются гигантоклеточная трансформация гепатоцитов, гепатоканаликулярный холестаз и повреждение пограничной пластинки, выявляемые примерно у 55% пациентов в возрасте до 2 лет. Характерное уменьшение

количества желчных протоков наблюдается у 70% больных. Число пролиферирующих желчных протоков на периферии портальных трактов увеличивается по мере прогрессирования лобулярного фиброза печени и максимально на стадии цирроза. Кроме того, у некоторых больных обнаруживают тельца Маллори и псевдоацинарную трансформацию, что более характерно для терминальной стадии заболеваний [14].

Возможности лечения наследственных холестатических заболеваний ограничены. С одной стороны, терапия может быть симптоматической и направлена на купирование кожного зуда и желтухи, восполнение дефицита жирорастворимых витаминов. При PFIC 1-го типа возможно применение статинов (описано применение симвастатина), ингибиторов гидроксиметилглутамил-кофермента А, которые уменьшают синтез ЖК из их предшественника — холестерина. Использование УДХК (например, Урсосана) в дозе 20–30 мг на 1 кг массы тела в ряде случаев (например, при PFIC 3-го типа, наследственных дефектах синтеза ЖК) позволяет уменьшить выраженность кожного зуда и, как полагают, замедлить темпы апоптоза гепатоцитов в ответ на токсическое воздействие ЖК. Применять УДХК следует с осторожностью, так как в ряде случаев она сама по себе может привести к нарастанию темпов прогрессирования заболевания или повышению концентрации ЖК в крови без изменения их экскреции [15]. Препараты УДХК являются препаратами выбора при лечении внутрипеченочного холестаза беременных и позволяют уменьшить выраженность кожного зуда у матери и снизить риск потери плода. С целью облегчения кожного зуда у пациентов с BRIC можно применить холестирамин и ионообменную смолу, которая способствует уменьшению реабсорбции ЖК из тонкой кишки. Установлено, что повышение сывороточной концентрации ЖК опережает появление желтухи и назначение холестирамина позволяет в ряде случаев предупредить тяжелое течение очередного эпизода холестаза и развитие желтухи [16].

При раннем, быстром прогрессировании и тяжелом течении холестаза единственным методом лечения остается оперативное вмешательство. Возможно использование операций частично наружного билиарного дренирования желчи (30–120 мл желчи в сутки) с целью исключения избытка ЖК из цикла энтерогепатической циркуляции и, следовательно, уменьшения выраженности холестаза, которое позволяет в той или иной степени улучшить нутритивный статус, рост и развитие младенца, уменьшить темпы прогрессирования фиброза печени у больных с PFIC. При адекватном и раннем выполнении дренирующих операций возможно практически полное прекращение прогрессирования поражения печени,

а в ряде случаев — и регресс фиброза печени [17].

В исследовании, в которое были включены пациенты с PFIC 3-го типа, в течение 3 лет наблюдения после дренирующей операции у 45% детей отмечено полное купирование кожного зуда, однако у 27% значимого уменьшения его выраженности не наблюдалось. Важно отметить, что дренирующие операции следует выполнять только до развития цирроза печени, иначе их эффективность сомнительна.

Альтернативной операцией может быть формирование илеоцекального кишечного шунта: проксимальную часть подвздошной кишки подшивают к слепой кишке таким образом, что около 15% дистальной части подвздошной кишки выключается из пути транзита химуса, в результате чего уменьшается реабсорбция ЖК. К сожалению, данная техника позволяет добиться лишь временного уменьшения интенсивности кожного зуда, и ее применяют лишь в случае невозможности выполнения дренирующей операции [18].

В большинстве случаев медикаментозная терапия и шунтирующие операции недостаточно эффективны и возникает необходимость радикального лечения — выполнения *ортотопической трансплантации печени* (ОТП). Она показана пациентам с декомпенсированным циррозом печени и тем, у кого оказались неэффективными шунтирующие операции. Течение заболевания и исходы ОТП у пациентов с PFIC 1-го типа не всегда удовлетворительные в отличие от таковых у пациентов с PFIC 2-го или 3-го типа, вследствие того что PFIC 1-го типа по сути является мультиорганным заболеванием и у большинства пациентов диарея или панкреатит персистируют, несмотря на выполнение ОТП. Трансплантация печени является методом выбора при PFIC 3-го типа, синдроме Аагенеса, семейной гиперхоланемии, синдроме Алажиля и ряде других заболеваний [19].

Прогноз у пациентов с BRIC благоприятный, и выживаемость не отличается от среднестатистических значений, в то время как у пациентов с PFIC, особенно 3-го типа, наблюдается быстрое прогрессирование фиброза печени с развитием печеночно-клеточной недостаточности в неонатальном и детском возрасте, что определяет высокую летальность без хирургического лечения, описанного выше.

Заключение

Особенность данного наблюдения — поздний, в возрасте 16 лет, дебют наследственного холестатического заболевания. Часто рецидивирующие приступы холестаза, мужской пол и возраст пациента, появление симптомов после инсоляции и пребывания в эндемичной зоне обусловили

необходимость исключить инфекционные, метаболические, аутоиммунные и первичные холестатические заболевания печени. Отсутствие клинико-лабораторных и морфологических данных в пользу наиболее часто встречающихся в подростковом возрасте заболеваний и рецидивирующий характер симптомов послужили основанием для проведения генетического исследования. Выявленной мутацией в гене АТР8В1, ответственной за развитие как доброкачественного рецидивирующего внутрипеченочного холестаза, так и прогрессирующего семейного внутрипеченочного холестаза, в гетерозиготном состоянии невозможно было полностью объяснить особенности клинического течения заболевания у пациента, в связи с чем был проведен полногеномный анализ того же гена и выявлена еще одна мутация. При дополнительном обследовании у родителей пациента выявлено по одной из двух имеющихся у подростка мутаций, а также обе идентичные мутации у его младшего брата.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы/References

1. *Knisely A.S., Strautnieks S.S., Meier Y., Stieger B., Byrne J.A.* et al. Hepatocellular carcinoma in ten children under five years of age with bile salt export pump deficiency. *Hepatology* 2006; 44(2):478-86.
2. *Hadzic N., Verkade H.J.* The changing spectrum of neonatal hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016. — article in press — doi: 10.1097/MPG.0000000000001203.
3. *Ивашкин В.Т., Широкова Е.Н., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Шифрин О.С., Маев И.В., Трухманов А.С.* Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2015; 25(20):41-57. [*Ivashkin V.T., Shirokova Ye.N., Mayevskaya M.V., Pavlov Ch.S., Shifrin O.S., Mayev I.V., Trukhmanov A.S.* Cholestasis diagnostics and treatment: Russian gastroenterological association and the Russian Scientific Liver Society clinical guidelines. *Ros zhurn gastroenterol hepatol coloproctol* 2015; 25(20):41-57].
4. *Lykavieris P., van Mil S., Cresteil D., Fabre M., Hadchouel M., Klomp L.* et al. Progressive familial intrahepatic cholestasis type 1 and extrahepatic features: no catch-up of stature growth, exacerbation of diarrhea, and appearance of liver steatosis after liver transplantation. *J Hepatol* 2003; 39: 447-52.
5. *Müllenbach R., Bennett A., Tellow N., Patel N., Hamilton G.* et al. ATP8B1 mutations in British cases with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Gut* 2005;54(6):829-34.
6. *Painter J.N., Savander M., Ropponen A., Nupponen N., Riikonen S.* et al. Sequence variation in the ATP8B1 gene and intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Eur J Hum Genet* 2005; 13(4):435-9.
7. *Pawlokovska L., Groen A., Eppens E.F., Kunne C., Ottenhoff R.* et al. A mouse genetic model for familial cholestasis caused by ATP8B1 mutations reveals perturbed bile salt homeostasis but no impairment in bile secretion. *Hum Mol Genet* 2004; 13(8):881-92.
8. *Ray N.B., Durairaj L., Chen B.B., McVerry B.J., Ryan A.J.* et al. Dynamic regulation of cardiolipin by the lipid pump Atp8b1 determines the severity of lung injury in experimental pneumonia. *Nat Met* 2010;16(10):1120-7.
9. *Cai S.Y., Gautman S., Nguyen T., Soroka C.J., Rahner C., Boyer J.L.* ATP8B1 deficiency disrupts the bile canalicular membrane bilayer structure in hepatocytes, but FXR expression and activity are maintained. *Gastroenterology* 2009; 136(3):1060-9.
10. *Klomp L.W.J., Vargas J.C., van Mil S.W.C., Pawlikowska L., Strautnieks S.S.* et al. Characterisation of mutations in ATP8B1 gene associated with hereditary cholestasis. *Hepatology* 2004; 40:27-38.
11. *Alvarez L., Jara P., Sánchez-Sabaté E., Hierro L., Larrauri J.* et al. Reduced hepatic expression of farnesoid X receptor in hereditary cholestasis associated to mutation in ATP8B1. *Hum Mol Genet* 2004; 13(20):2451-60.
12. *Shapiro R., Anikster Y., Yardeni T., Korem S., Hartman K.* et al. DHPLC screening for mutations in progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Hum Genet* 2010; 55:308-13.
13. *Oelkers P., Kirby L.C., Heubi J.E., Dawson P.A.* Primary bile acid malabsorption caused by mutations in the ileal sodium-dependent bile acid transporter gene (SLC10A2). *J Clin Invest* 1997; 99(8):1880-7.
14. *Alonso E.M., Snover D.C., Montag A., Freese D.K., Whittington P.F.* Histologic pathology of the liver in progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;18(2):128-33.

15. *Jansen P.L., Strautnieks S.S., Jacquemin E., Hadchouel M., Sokal E.M.* et al. Hepatocanalicular bile salt export pump deficiency in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. *Gastroenterology* 1999; 117(6):1370-9.
16. *Uegaki S., Tanaka A., Mori Y., Kodama H., Fukusato T., Takikawa H.* Successful treatment with colestimide for a bout of cholestasis in a Japanese patient with benign recurrent intrahepatic cholestasis caused by ATP8B1 mutation. *Inter Med* 2008; 47:599-608.
17. *Ismail H., Kaliciński P., Markiewicz M., Jankowska I., Pawłowska J., Kluge P., Eliadou E.* et al. Treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis: liver transplantation or partial external biliary diversion. *Pediatr Transpl* 1999; 3(3):219-24.
18. *Kalicinski P.J., Ismail H., Jankowska I., Kaminski A., Pawłowska J., Drewniak T.* Surgical treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis: comparison of partial external biliary diversion and ileal bypass. *Eur J Pediatr Surg* 2003;13(5): 307-11.
19. *Gunaydin M., Tander B., Demirel D., Caltepe G., Kalayci A.G., Eren E.* et al. Different techniques for biliary diversion in progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Surg* 2016; 51(3):386-9.
20. *Ivashkin V., Tikhonov I., Maevskaya M., Pavlov C., Ondos S.A., Sheptulina A., Nekrasova T.* A novel mutation of ATP8B1 gene in young patient with familial intrahepatic cholestasis. *Hepatol Int* 2016; 10 (Suppl 1): S1-S506.