



# Доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз

А.Г. Брезгин, Е.В. Винницкая

Адрес для переписки: Елена Владимировна Винницкая, evinn@mail.ru

*В статье приведены результаты семилетнего наблюдения за течением доброкачественного рецидивирующего внутрипеченочного холестаза у молодого пациента. Изложены результаты обследований, в том числе морфологического исследования печени, и методика лечения.*

**Ключевые слова:** доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз, прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз, эпигастрий, цирроз печени, Урсосан

## Введение

Доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз (ДРВХ) – заболевание с аутосомно-рецессивным механизмом наследования, характеризующееся развитием беспричинных приступов холестаза продолжительностью от нескольких недель до нескольких лет и не приводящее к нарушению структуры и функции печени. Впервые заболевание было описано W. Summerskill в 1959 г. [1].

В зависимости от вида мутации выделяют 3 подтипа синдрома внутрипеченочного холестаза:

- 1) BRIC1, PFIC1 – вызван мутацией гена ATP8B1, кодирующего белок FIC1 на 18-й хромосоме;
- 2) BRIC2, PFIC2 – вызван мутацией гена ABCB11, кодирующего белок BSEP (помпа экспорта солей желчных кислот) на 2-й хромосоме;
- 3) BRIC3, PFIC3 – вызван мутацией гена ABCB4, кодирующего белок MDR (множественной лекарственной устойчивости) на 7-й хромосоме.

Описанные генетические мутации могут стать причиной как ДРВХ [2, 3], так и прогрессирующего семейного внутрипеченочного холестаза. Это более тяжелое поражение печени, также характеризующееся эпизодами беспричинного холестаза, но в отличие от ДРВХ постепенно приводящее к развитию цирроза печени [4, 5].

Причины эпизодов холестаза при ДРВХ до сих пор остаются неясными [6]. При биопсии печени пациентов в период приступов выявляются признаки интраканаликулярного холестаза при сохранении нормальной структуры печени. При ДРВХ обычно не наблюдается прогрессирования поражения печени до цирроза. Заболевание может развиваться в любом возрасте, но чаще это происходит в первом десятилетии жизни пациентов. Основные лабораторные признаки заболевания – повышение уровней общего билирубина (за счет обеих фракций), щелочной фосфатазы (ЩФ) при нормальном уровне гамма-глутамилтрансфе-

разы (ГГТ). Как правило, уровни трансаминаз не превышают 2 норм. В настоящее время не существует эффективных медикаментозных средств, гарантированно останавливающих приступ холестаза.

Обычно назначаются препараты урсодезоксихолевой кислоты (Урсосан). Применение Урсосана патогенетически обосновано, поскольку препарат оказывает выраженный холеретический эффект. Этот эффект достигается благодаря нескольким механизмам:

- 1) пул токсических гидрофобных желчных кислот вытесняется за счет конкурентного захвата рецепторами в подвздошной кишке;
- 2) индукция бикарбонатного холереза усиливает выведение гидрофобных желчных кислот в кишечник.

Кроме того, Урсосан усиливает секрецию компонентов желчи через каналикулярную мембрану гепатоцитов путем стимуляции экспрессии генов белков-транспортёров и прямой активации этих белков.

Если эффект от применения Урсосана отсутствует, назначают рифампицин. Одним из механизмов его положительного действия при рассматриваемом заболевании является уменьшение концентрации желчных кислот за счет стимуляции б-гидроксиглирования вторичных желчных кислот [7]. В ряде случаев используется холестирамин, оказывающий комплексобразующее действие. Препарат препятствует

всасыванию желчных кислот и холестерина в кишечнике, связывая их с образованием комплексов, выводимых с каловыми массами.

При неэффективности медикаментозной терапии применяется или наружное чрескожное чреспеченочное дренирование билиарного тракта, или назобилиарное дренирование. Последний метод предпочтителен в силу меньшей инвазивности.

### Клиническое наблюдение

Пациент К., 19 лет (1994 г.р.), поступил в отделение хронических заболеваний печени № 2 Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии с жалобами на периодическое ощущение тяжести в эпигастральной области, не связанное с приемом пищи, небольшой зуд кожи кистей и стоп в вечернее время.

Из анамнеза известно, что пациент родился здоровым ребенком, рос и развивался нормально, из перенесенных заболеваний – редкие острые респираторные вирусные инфекции.

В 2005 г. в возрасте 12 лет у него внезапно без видимых причин появилась слабость, повысилась температура тела до 38 °С. Больной лечился амбулаторно амоксициллином (со слов матери, медицинских документов не сохранилось). После приема амоксициллина отмечалось появление сыпи, кожного зуда, желтушности кожи, по результатам биохимического анализа крови – повышение уровня аланинаминотрансферазы до 7 норм. При обследовании исключены острые вирусные гепатиты А, В и С. На фоне симптоматической терапии состояние нормализовалось. При диспансерном наблюдении самочувствие и анализы крови были в норме.

В феврале 2011 г. после нарушения режима питания внезапно появились тяжесть в эпигастральной области, снижение аппетита, тошнота, недомогание. По рекомендации терапевта поликлиники пациент в течение 4 дней принимал амоксициллин, Макмирор. На фоне терапии диспепсические явления исчезли, но через 2 недели состояние ухудшилось, появились желтуха, потемнение мочи, гипохолечность кала,

в биохимическом анализе крови отмечалось повышение уровня общего билирубина до 400 мкмоль/л, ЩФ до 3 норм, трансаминаз до 2 норм при нормальном уровне ГГТ. В связи с неясным генезом желтухи пациент был направлен в Российскую детскую клиническую больницу г. Москвы, где находился с 11 апреля по 16 мая. По результатам пункционной биопсии печени было сделано заключение: «Индекс склероза по Desmet 1 балл (слабый), выраженные признаки холестагического поражения печени. Необходимо исключить медикаментозный холестаз, пороки развития желчных путей, семейные гипербилирубинемии». Проведена эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография, патологии билиарного тракта не выявлено. На фоне приема Урсосана наблюдался положительный эффект. По результатам обследования установлен диагноз: «Гипербилирубинемия неясного генеза». После выписки уровень билирубина и трансаминаз постепенно полностью нормализовался (со слов матери пациента), пациент прекратил прием Урсосана, жалоб не предъявлял.

В декабре 2011 г. вновь без видимых причин возникли дискомфорт в эпигастральной области, тошнота, снижение аппетита, появились и начали нарастать признаки желтухи. Пациент был госпитализирован для обследования в отделение педиатрической гастроэнтерологии и гепатологии Научно-исследовательского института питания РАМН, где находился с 10 января по 3 февраля 2012 г. Был установлен диагноз: «Токсический (лекарственный?) гепатит, синдром холестаза. Дисфункция билиарного тракта на фоне деформации желчного пузыря». В ходе обследования у больного отмечались выраженное повышение уровня общего билирубина до максимальных цифр – 762 мкмоль/л (прямой билирубин 315 мкмоль/л), ЩФ до 1202 Е/л, минимальный цитоліз (повышение уровней АСТ и АЛТ), нормальный уровень ГГТ. Из-за выраженного повышения общего билирубина, не снижающегося на фоне проводимой терапии, больного перевели в отделение лечения

острых эндотоксикозов Научно-исследовательского института скорой помощи им. Н.В. Склифосовского. При обследовании был установлен диагноз: «Токсический лекарственный гепатит, внутриспеченочный холестаз. Доброкачественный внутриспеченочный холестаз». После проведенного лечения (Урсосан, инфузионно-детоксикационная терапия, 2 сеанса альбуминового диализа (MARS-терапия, molecular adsorbent recirculating system – молекулярная адсорбирующая рециркулирующая система)) состояние пациента значительно улучшилось. При выписке общий билирубин составлял 64 мкмоль/л, ЩФ – 143 Е/л. После выписки состояние нормализовалось, в повторных контрольных биохимических анализах крови уровни билирубина и ЩФ были в норме.

В июле 2012 г. при биохимическом исследовании крови отмечено повышение уровня общего билирубина до 50 мкмоль/л. Целенаправленной терапии по данному поводу пациент не получал. Очередное ухудшение состояния отмечалось в середине января 2013 г.: вновь появились дискомфорт в эпигастральной области, тошнота, снижение аппетита, желтушность склер и кожи. Больного госпитализировали в Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии для обследования и лечения.

При обследовании отмечалось удовлетворительное состояние. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки иктеричны. Дыхание везикулярное. Тоны сердца звучные, ритмичные, частота сердечных сокращений – 66 уд/мин, артериальное давление – 130/80 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень на 1 см выступает за край реберной дуги, край острый, мягкий, безболезненный. Селезенка не пальпируется. Стул и диурез в норме.

По результатам лабораторного и инструментального исследования, общий анализ крови и мочи в норме. За период госпитализации уровень общего билирубина – 247,1 мкмоль/л – 672 мкмоль/л – 561,6 мкмоль/л – 512,2 мкмоль/л, прямого билирубина –



124,7 мкмоль/л – 336 мкмоль/л – 311,4 мкмоль/л – 240,6 мкмоль/л, ЩФ – 336 Ед/л – 454,9 Ед/л – 347,4 Ед/л – 347,4 Ед/л – 383,4 Ед/л. ГГТ в норме. Уровень трансаминаз 1,5–2 нормы, показатели белково-синтетической функции печени в норме. Маркеры вирусных гепатитов В и С, аутоантитела (антинуклеарные (АНА), антимитохондриальные (АМА) М2, ANCA (antineutrophil cytoplasmic antibody – антитела к цитоплазме нейтрофилов)) не обнаружены. Прямая проба Кумбса отрицательная. Ультразвуковое исследование брюшной полости показало диффузные изменения печени, умеренную гепатоспленомегалию, признаки сморщенного желчного пузыря. Внутрипеченочные желчные протоки и общий желчный проток не расширены. По результатам эзофагогастродуоденоскопии – признаки хронического гастрита вне обострения. Больному выполнена пункционная биопсия печени, при морфологическом исследовании выявлены выраженный простой каналикулярный холестаз в периферической зоне, желчные тромбы, желчные некрозы отдельных гепатоцитов с формированием мелких

смешанных инфильтратов в периферической зоне. Активность процесса по шкале METAVIR – А0 (отсутствие гистологической активности), F0 (отсутствие фиброза).

В ходе обследования были исключены поражения печени вирусного, токсического, аутоиммунного генеза, болезни накопления. С учетом рецидивирующего характера холестаза при нормальном уровне ГГТ, отсутствии признаков воспаления и фиброза печени по данным биопсии, отсутствии признаков поражения билиарного тракта больному установлен диагноз: «Доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз». Было проведено лечение: диета – 5-й стол, Реамберин внутривенно, рифампицин 450 мг/сут в течение 4 дней (отменен в связи с ускорением нарастания гипербилирубинемии на фоне его приема), Урсосан 1000 мг/сут, фенобарбитал, холестирамин.

На 3-й неделе приема Урсосана отмечено начало снижения уровня общего билирубина. При выписке общий билирубин составлял 472 мкмоль/л (максимальное значение за период госпитализации 672 мкмоль/л). Пациент выписан

на амбулаторное лечение с рекомендациями продолжать прием Урсосана 1000 мг/сут до полной нормализации уровня билирубина. Впоследствии отмечено постепенное снижение уровня билирубина. Через 2 месяца после начала приема Урсосана уровень билирубина нормализовался.

### Заключение

Огромный интерес вызывает сценарий дальнейшего развития заболевания: сохранится ли интактное состояние печени, или заболевание примет более тяжелый характер и будет развиваться по пути прогрессирующего семейного внутрипеченочного холестаза, постепенно приводящего к развитию цирроза печени и необходимости трансплантации печени?

Частично ответить на этот вопрос позволило бы генетическое исследование. Однако на сегодняшний день в нашей стране это исследование на практике трудновыполнимо. Таким образом, представленное клиническое наблюдение демонстрирует редкий случай ДРВХ и дополняет единичные публикации, посвященные этой проблеме. ☉

### Литература

1. Summerskill W.H., Walshe J.M. Benign recurrent intrahepatic 'obstructive' jaundice // Lancet. 1959. Vol. 2. № 7105. P. 686–690.
2. Brenard R., Geubel A.P., Benhamou J.P. Benign recurrent intrahepatic cholestasis. A report of 26 cases // J. Clin. Gastroenterol. 1989. Vol. 11. № 5. P. 546–551.
3. Bijleveld C.M., Vonk R.J., Kuipers F. et al. Benign recurrent intrahepatic cholestasis: a long-term follow-up study of two patients // Hepatology. 1989. Vol. 9. № 4. P. 532–537.
4. Sinke R.J., Carlton V.E., Juijn J.A. et al. Benign recurrent
5. Floreani A., Molaro M., Mottes M. et al. Autosomal dominant benign recurrent intrahepatic cholestasis (BRIC) unlinked to 18q21 and 2q24 // Am. J. Med. Genet. 2000. Vol. 95. № 5. P. 450–453.
6. Luketic V.A., Shiffman M.L. Benign recurrent intrahepatic cholestasis // Clin. Liver Dis. 1999. Vol. 3. № 3. P. 509–528.
7. Lachaux A., Loras-Duclaux I., Bouvier R. et al. Benign recurrent cholestasis with normal gamma-glutamyl-transpeptidase activity // J. Pediatr. 1992. Vol. 121. № 1. P. 78–80.

### Benign recurrent intrahepatic cholestasis: a case report

A.G. Brezgin, Ye.V. Vinnitskaya

Central Research Institute of Gastroenterology, Moscow

Contact person: Yelena Vladimirovna Vinnitskaya, evinn@mail.ru

The results of 7-year follow-up of the young patient with benign recurrent intrahepatic cholestasis (BRIC) are presented. Detailed examination data, including liver biopsy, and medical treatments are discussed.

**Key words:** benign recurrent intrahepatic cholestasis, progressive familial intrahepatic cholestasis, epigastrium, liver cirrhosis, Ursosan