

Дебют доброкачественного рецидивирующего внутрипеченочного холестаза на фоне острого гепатита А

К.Ю. Кокина[✉], Ю.О. Малиновская, О.В. Сумцова, А.О. Григорьевская, Я.Г. Мойсюк

ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского,
129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

[✉]Автор, ответственный за переписку: Ксения Юрьевна Кокина, канд. мед. наук, старший научный сотрудник
отдела трансплантологии МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, kseniaur@yandex.ru

Аннотация

Введение. Доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз – это редкое наследственное заболевание, характеризующееся повторяющимися эпизодами выраженной гипербилирубинемии и кожного зуда, которые разрешаются самопроизвольно. Однако приступы холестаза могут сохраняться в течение нескольких месяцев и в ряде случаев сопровождаться частыми рецидивами, что может стать поводом к трансплантации печени.

Цель. Представить клинический случай дебюта доброкачественного рецидивирующего внутрипеченочного холестаза на фоне острого гепатита А.

Результаты. Пациент, 30 лет, поступил в отделение трансплантации печени МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского в связи с затяжным эпизодом внутрипеченочного холестаза с выраженной коагулопатией после перенесенного острого гепатита А. Повышение общего билирубина достигало 835 мкмоль/л и международного нормализованного отношения – 3,6. Проявления витамин-К-ассоциированной коагулопатии удалось купировать уже после первого парентерального введения менадиона натрия бисульфита. В то время как при лечении гипербилирубинемии не было отмечено эффекта от применения глюкокортикостероидов, урсодезоксихолевой кислоты и плазмафереза. В связи с затяжным течением холестаза, резистентного к консервативной терапии, пациент рассматривался как кандидат для включения в лист ожидания трансплантации печени. Однако в ходе динамического наблюдения было достигнуто самопроизвольное разрешение эпизода холестаза через 5 месяцев от момента манифестации. На основании специфической клинической картины, данных лабораторных анализов крови и генетического тестирования был диагностирован доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз 2-го типа.

Вывод. Представленное наблюдение демонстрирует затяжное течение эпизода холестаза с тяжелой коагулопатией при остром гепатите А у пациента с доброкачественным рецидивирующим внутрипеченочным холестазом с последующим самопроизвольным разрешением клинической картины через 5 месяцев от момента манифестации. Таким образом, при внутрипеченочном холестазе целесообразно проведение дифференциальной диагностики доброкачественного рецидивирующего внутрипеченочного холестаза перед трансплантацией печени.

Ключевые слова: доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз, трансплантация печени, внутрипеченочный холестаз

Конфликт интересов Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов
Финансирование Исследование проводилось без спонсорской поддержки

Для цитирования: Кокина К.Ю., Малиновская Ю.О., Сумцова О.В., Григорьевская А.О., Мойсюк Я.Г. Дебют доброкачественного рецидивирующего внутрипеченочного холестаза на фоне острого гепатита А. *Трансплантология*. 2024;16(4):473–482. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2024-16-4-473-482>

The debut of benign recurrent intrahepatic cholestasis in acute hepatitis A

K.Yu. Kokina[✉], Yu.O. Malinovskaya, O.V. Sumtsova, A.O. Grigorevskaya, Ya.G. Moysyuk

Moscow Regional Research and Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirskiy,
61/2 Shchepkin St., Moscow 129110 Russia

[✉]Corresponding author: Kseniya Yu. Kokina, Senior Researcher, Transplantology Department, Moscow Regional Research and Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirskiy, kseniaur@yandex.ru

Abstract

Background. Benign recurrent intrahepatic cholestasis is a rare inherited disorder characterized by recurrent episodes of severe hyperbilirubinemia and pruritus that resolve spontaneously. However, attacks of cholestasis may persist for several months and in some cases be associated with frequent recurrences, which may be grounds for liver transplantation.

Objective. To present a clinical case of debut benign recurrent intrahepatic cholestasis following acute hepatitis A.

Results. A 30-year-old patient was admitted at the Liver Transplantation Center of Moscow Regional Research and Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirskiy for a prolonged episode of intrahepatic cholestasis with severe coagulopathy after acute hepatitis A. Total bilirubin was elevated up to 835 $\mu\text{mol/L}$ and INR was 3.6. The manifestations of vitamin K-associated coagulopathy were controlled after the first dose of parenteral menadione sodium bisulfite. Glucocorticosteroids, ursodeoxycholic acid and plasmapheresis turned ineffective in the treatment of hyperbilirubinemia. Due to long-persisting cholestasis resistant to conservative therapy, the patient was considered for inclusion to the liver transplant waiting list. However, spontaneous resolution of the cholestatic episode was achieved at 5 months after the onset of manifestations. Benign recurrent intrahepatic cholestasis type 2 was diagnosed on the basis of the specific clinical signs, laboratory blood tests and genetic testing.

Conclusion. The present Case Report shows a long-lasting episode of cholestasis with severe coagulopathy in acute hepatitis A in a patient with benign recurrent intrahepatic cholestasis with subsequent spontaneous resolution of the clinical symptoms at 5 months after their manifestation onset. Therefore, the differential diagnosis of benign recurrent intrahepatic cholestasis should be considered prior to liver transplantation in patients with intrahepatic cholestasis.

Keywords: benign recurrent intrahepatic cholestasis, liver transplantation, intrahepatic cholestasis

CONFLICT OF INTERESTS Authors declare no conflict of interest

FINANCING The study was performed without external funding

For citation: Kokina KYu, Malinovskaya YuO, Sumtsova OV, Grigorevskaya AO, Moysyuk YaG. The debut of benign recurrent intrahepatic cholestasis in acute hepatitis A. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2024;16(4):473–482. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2024-16-4-473-482>

АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
БП – биопсия печени
ВГН – верхняя граница нормы
ВХБ – внутрипеченочный холестаз беременных
ГГТП – γ -глутамилтранспептидаза
ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома
ДРВХ – доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз
ЛПП – лекарственные поражения печени

МНО – международное нормализованное отношение
МРХПГ – магнитно-резонансная холангиопанкреатография
ПСВХ – прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз
СЗП – свежемороженая плазма
УДХК – урсодезоксихолиевая кислота
УЗИ – ультразвуковое исследование
ХЦК – холангиоцеллюлярная карцинома
LPAC-синдром – холелитиаз, ассоциированный с низким уровнем фосфолипидов

Введение

Доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз (ДРВХ) – это редкое аутомно-рецессивное заболевание, характеризующееся повторяющимися эпизодами выраженной гипербилирубинемии и кожного зуда с низкой или нормальной активностью γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП) сыворотки крови. Редкая встречаемость данного заболевания относит его к группе орфанных. Первые приступы ошибочно

могут быть расценены как острый гепатит или прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз (ПСВХ). В большинстве случаев ДРВХ не приводит к фиброзу или печеночноклеточной недостаточности, все клинические и лабораторные признаки холестаза самостоятельно разрешаются. Однако приступы могут сохраняться от двух недель до нескольких месяцев и в ряде случаев носят изнуряющий характер, что может стать поводом к трансплантации печени. Редкие случаи выявления и наблюдения пациентов с

ДРВХ затрудняет своевременную диагностику и выбор адекватной тактики лечения.

Цель. Представить клинический случай дебюта доброкачественного рецидивирующего внутрипеченочного холестаза у мужчины 30 лет на фоне острого гепатита А.

Клиническое наблюдение

Пациент Ч., 30 лет. Из анамнеза известно, что пациент родился здоровым ребенком, рос и развивался нормально, у родной сестры пациента в третьем триместре был диагностирован внутрипеченочный холестаз беременных (ВХБ), который был полностью купирован после родоразрешения.

В начале апреля 2023 года, в возрасте 30 лет, впервые отметил появление желтушности кожных покровов и склер с одновременным повышением температуры тела до 39 °С. Пациент не употреблял алкогольные напитки, лекарственные препараты или биологически активные добавки, что исключало токсический генез поражения печени. Госпитализирован в терапевтическое отделение по месту жительства. В анализе крови повышение общего билирубина до 161 мкмоль/л, аланинаминотрансферазы (АЛТ) до 1003 Е/л и аспартатаминотрансферазы (АСТ) до 308 Е/л. При обследовании на маркеры вирусных гепатитов выявлены антиHAV IgM; HCV RNA и HBsAg – отрицательные. По ультразвуковому исследованию (УЗИ) органов брюшной полости – гепатомегалия, утолщение стенки желчного пузыря. Пациент переведен в инфекционное отделение. На фоне проводимой инфузионной терапии отмечен постепенный рост общего билирубина до 600 мкмоль/л (за счет обеих фракций, прямой билирубин 320 мкмоль/л), развитие коагулопатии – международное нормализованное отношение (МНО) 3,6. С конца апреля 2023 года назначен преднизолон 80 мг в сутки перорально, урсодезоксихолиевая кислота (УДХК) 750 мг в сутки, трансфузии свежзамороженной плазмы (СЗП). На фоне терапии показатели общего билирубина и коагулограммы без динамики. По магнитно-резонансной томографии 07.05.2023 признаков патологии органов брюшной полости и забрюшинного пространства не выявлено. РНК HAV от 11.05.2023 года не обнаружена.

В связи с затяжной гипербилирубинемией пациент был переведен в МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского 18.05.2023. При осмотре на момент поступления кроме желтушности кожных покровов и склер других отклонений не выявлено.

В лабораторных анализах крови от 19.05.2023: гемоглобин 123 г/л, лейкоцитоз 15×10^9 /л без палочкоядерного сдвига (расценено, как распределительный лейкоцитоз на фоне приема глюкокортикостероидов), тромбоциты 448×10^9 /л, коагулопатия – МНО 3,47, протромбиновое время 40,4 сек,

общий билирубин 720 мкмоль/л (прямой билирубин 414 мкмоль/л), ГГТП 29 Е/л, щелочная фосфатаза 174 Е/л (норма до 120 Е/л), холестерин 5,2 ммоль/л, альбумин 36 г/л, креатинин 82 мкмоль/л, мочевины 6,4 ммоль/л. Уровень иммуноглобулинов А, М и G в норме, при электрофорезе белков сыворотки крови отклонений показателей $\alpha_1, 2$ и γ фракций не выявлено.

Для исключения болезни Вильсона–Коновалова исследован уровень церулоплазмينا, суточная экскреция меди мочи, кольцо Кайзера–Флейшера – отклонений не выявлено. Проводили обследование на аутоиммунные заболевания печени: антитела к гладкой мускулатуре и микросомальной фракции печени и почек, антинейтрофильные цитоплазматические антитела, антитела к митохондриям не обнаружены.

При повторном УЗИ органов брюшной полости: признаков портальной и билиарной гипертензии не выявлено. Свободная жидкость в брюшной полости не определяется.

Назначена терапия: УДХК в дозе 1000 мг, менадион натрия бисульфита (водорастворимый аналог витамина К) 2 мл (10 мг/мл) в сутки, инициировано снижение дозы преднизолона с последующей полной отменой.

На 2-е сутки от начала введения менадиона натрия бисульфита отмечена нормализация показателей коагулограммы: МНО 1,0, протромбин по Квику 106%, протромбиновое время 10,9 сек. Показатель общего билирубина продолжал нарастать до 835 мкмоль/л (прямой билирубин 428 мкмоль/л), при нормальных значениях ГГТП – 31 Е/л и щелочной фосфатазы – 162 Е/л.

В связи с нарастающей гипербилирубинемией принято решение о проведении экстракорпоральных методов детоксикации. Пациенту выполнено два сеанса плазмафереза (07.06.2023 и 09.06.2023) с удалением 2300 мл плазмы и замещением растворами 20% альбумина, СЗП и кристаллоидов. Отмечено кратковременное снижение уровня общего билирубина до 626 мкмоль/л с восстановлением прежних значений (789 мкмоль/л) через 3 дня после последнего проведенного сеанса.

Поскольку причина холестаза так и оставалась невыясненной, продолжено обследование. При эзофагогастродуоденоскопии патологии не выявлено, большой дуоденальный сосочек не изменен.

Выполнена магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ). Вариант строения желчных протоков: отсутствие правого долевого протока (трифуркация), впадение добавочного желчного протока в пузырный проток. Данных за билиарную гипертензию, холецистохоледохолитиса и объемные образования не получено. Согласно литературным данным, описанный вариант анатомии билиарного дерева встречается в популяции в 0,58% случаев и не имеет клинического значения [1].

С целью уточнения диагноза выполнена пункционная биопсия печени 13.06.2023, по результатам морфологического исследования определяются белковая дистрофия гепатоцитов, расширение портальных трактов за счет фиброза и слабовыраженной воспалительной инфильтрации, не разрушающей пограничную пластинку. В части портальных трактов плохо просматриваются желчные протоки (дуктопения), в дольках отмечается выраженный интраканаликулярный и интрацеллюлярный холестаз. По шкале Knodell индекс гистологической активности и индекс фиброза: I – 0; II – 4; III – 1; IV – 1.

В связи с изолированным повышением общего билирубина за счет обеих фракций на фоне нормальных значений ГГТП, при отсутствии печеночной энцефалопатии и других лабораторных признаков нарушения функции печени (нормальные значения коагулограммы и альбумина), наличии эпизода ВХБ у родной сестры, был предположен диагноз – ДРВХ. Возможным достоверным методом исследования для подтверждения диагноза является молекулярно-генетическое исследование.

Стабильное состояние и отсутствие признаков печеночно-клеточной недостаточности с изолированной гипербилирубинемией позволили выписать пациента из стационара 14.06.2023 года с последующим активным амбулаторным мониторингом врача отделения трансплантации МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. При выписке рекомендован прием лекарственных препаратов УДХК в дозе 750 мг в сутки, менадиона натрия бисульфита 1 мл внутримышечно 1 раз в неделю, а также лабораторный контроль печеночных проб 1 раз в неделю.

По результатам лабораторного исследования крови через неделю после выписки отмечено снижение уровня общего билирубина до 493 мкмоль/л, остальные показатели без существенной динамики. В дальнейшем наблюдалось прогрессирующее снижение уровня общего билирубина: через 6 недель после выписки 188 мкмоль/л, через 9 недель – 86 мкмоль/л, через 3 месяца – 44 мкмоль/л, через 5 месяцев – 50 мкмоль/л.

В феврале 2024 года в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» был выполнен скрининг на наследственные заболевания, ассоциированные с синдромом холестаза, методом массового параллельного секвенирования. В результате выявлен описанный ранее как патогенный (HGMD_ID CS042529) вариант нуклеотидной последовательности в донорном сайте сплайсинга, интроне 18 гена ABCB11 (chr2:169820715C>T) в гетерозиготном состоянии, приводящий к нуклеотидной замене (NM_003742.4: c.2178+1G>A). Выявленный вариант нуклеотидной последовательности зарегистрирован в контрольной выборке Genome Aggregation Database (gnomAD v2.1.1) с аллельной частотой 0,00054%. Алгоритмы предсказания патогенности splice_ai, mmsplice,

squirrels, spir оценивают данный вариант как вероятно патогенный. Согласно критериям ACMG, данный вариант является патогенным (PVS1, PM3, PM2, RP5).

Результаты генетического исследования подтверждают диагноз ДРВХ 2-го типа.

На момент написания статьи по данным последнего исследования крови от 16.02.2024: общий билирубин 47,7 мкмоль/л, АЛТ 17,1 Е/л, АСТ 16,3 Е/л, ГГТП 11 Е/л, щелочная фосфатаза 65 Е/л, МНО 0,98, протромбин 89%. У пациента отсутствуют какие-либо субъективные проявления заболевания. Он ведет активный образ жизни. Терапию не получает в течение 3 месяцев (рисунок).

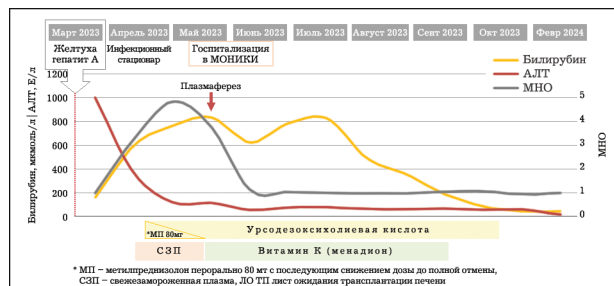


Рисунок. Динамика лабораторных показателей на фоне терапии

Figure. Dynamics of laboratory parameters during therapy

Обсуждение

Группа генетически гетерогенных аутосомно-рецессивных холестатических заболеваний, обусловленных дефектами гепатобилиарных транспортеров, представлена ДРВХ тип 1 и 2, ПСВХ (12 типов), ВХБ и другими редкими заболеваниями. Наследственная предрасположенность также играет важную роль в развитии лекарственно-индуцированного внутрипеченочного холестаза [2].

ДРВХ определяется как легкая форма ПСВХ. Распространенность заболевания неизвестна. Однако считается, что оно встречается реже, чем ПСВХ, частота которого составляет 1/50 000–1/100 000 [3].

Впервые ДРВХ был описан в 1959 году У. Саммерскилом и Дж. Уолшем у 2 пациентов из Великобритании [4]. Характерными особенностями заболевания являются повторяющиеся эпизоды холестаза, протекающие с выраженной гипербилирубинемией и кожным зудом, которые самостоятельно разрешаются без развития прогрессирующего заболевания печени. У четверти пациентов с ДРВХ может отсутствовать кожный

зуд. Другими частыми симптомами являются общая слабость, тошнота, рвота, стеаторея, снижение аппетита и потеря веса. Редко наблюдаются лихорадка, артралгии, головные боли, крапивница и дерматография на фоне эритематозной сыпи. При затяжном течении может наблюдаться коагулопатия и геморрагические осложнения в связи с мальабсорбцией витамина К. В лабораторных анализах сыворотки крови отмечается значительное повышение уровня общего билирубина и желчных кислот, при этом важной отличительной особенностью ДРВХ и других форм семейного внутрипеченочного холестаза является уровень ГГТП, который остается нормальным или минимально повышен [5, 6].

Приступы могут сохраняться от нескольких месяцев до 2 лет, в среднем 32 недели, и самостоятельно разрешаются без развития фиброза или печеночно-клеточной недостаточности. Лабораторные показатели печеночных проб в бессимптомный период в пределах нормальных значений. Если для ПСВХ типичным является манифестация в младенчестве или раннем детстве с прогрессированием до терминального заболевания печени во второй декаде жизни, то средний возраст первого эпизода при ДРВХ составляет 14 лет. Однако диапазон дебюта заболевания может варьировать от 3 месяцев до 48 лет [7].

В связи с рецидивирующим характером течения ДРВХ большой интерес представляют возможные триггеры эпизодов холестаза. По данным литературы, в 40% наблюдений провоцирующий фактор определить не удастся. Основными триггерами эпизодов холестаза являлись: в 54,3% случаев – инфекционные заболевания (преимущественно вирусные), в 30% – беременность или применение комбинированных оральных контрацептивов, в 10% – лекарственные препараты и в 5,7% – другие причины. Выявлена связь эпизодов ДРВХ с применением следующих препаратов: тетрациклин, ацетаминофен, амоксициллин-клавулановая кислота, цефуроксим, эритромицин и сульфаниламиды. К другим редким триггерам относятся вакцинация и гипертиреозидизм [8].

Генетические исследования выявили связь заболевания с патогенными вариантами генов АТР8В1 и АВСВ11, каждый из которых кодирует гепатоканаликулярные транспортеры желчных кислот [8]. Мутации гена АТР8В1 ассоциированы с развитием ДРВХ 1-го типа. Дефицит АТР8В1 в гепатоцитах индуцирует потерю аминокислот на цитоплазматической поверхности мембраны канальцев, что способствует деста-

билизации каналикулярной мембраны при воздействии гидрофобных желчных кислот и нарушению функции мембранных транспортеров. В результате происходит накопление желчных кислот в гепатоцитах и компенсаторное повышение концентрации холестерина в желчи. Изменение биохимического состава желчи ухудшает ее реологические свойства, что способствует развитию гепатоцеллюлярного холестаза. Одновременно с этим накопление желчных кислот в гепатоцитах приводит к их повреждению [9, 10].

Доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз (ДРВХ) 2-го типа обусловлен мутацией гена АВСВ11, кодирующего АТФ-зависимый белок насоса, обеспечивающего экспорт солей желчных кислот (BSEP – bile salt export pump) [11]. Это специфический для печени АТФ-связывающий белок, переносящий конъюгированные желчные соли из гепатоцита в желчные канальцы против градиента концентраций. Нарушение функции BSEP снижает секрецию солей желчных кислот, что приводит к снижению оттока желчи и накоплению желчных кислот внутри гепатоцита с последующим гепатоцеллюлярным повреждением [12].

Если ген АВСВ11 экспрессируется только в печени и часто ассоциируется с развитием холелитиаза и неопроцесса гепатобилиарной зоны (гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) и холангиокарцинома – ХЦК), ген АТР8В1 определяется и в других органах, что объясняет экстрапеченочные проявления заболевания, такие как панкреатит, диарея и нейросенсорная тугоухость [8].

Мутации в генах АТР8В1 и АВСВ11 могут фенотипически проявляться более тяжелыми формами холестатических заболеваний – ПСВХ 1-го и 2-го типа, соответственно, ВХБ и лекарственными поражениями печени (ЛПП). Наиболее изученные подтипы семейного внутрипеченочного холестаза представлены в таблице [13, 14].

При проведении пункционной биопсии печени во время эпизода холестаза для ДРВХ наиболее характерны центролобулярный холестаз, наличие депозитов желчи в канальцах, гепатоцитах и клетках Купфера. Реже наблюдаются дегенерация гепатоцитов, некроз в периферической зоне, лобулярная и портальная инфильтрация с включением мононуклеаров и эозинофилов, а также пролиферация холангиол. В бессимптомный период гистологическое исследование биоптата печени соответствует норме [15].

В 2004 году В. Лукетич и М. Шиффман предложили диагностические критерии ДРВХ [5]:

Таблица. Характерные особенности наиболее изученных подтипов семейного внутрипеченочного холестаза
Table. Characteristic features of best-studied familial intrahepatic cholestasis subtypes

Ген	Возможные клинические фенотипы/симптомы	Диагностические особенности
ATP8B1	ДРВХ1, ПСВХ1 Возможны экстрапеченочные проявления (диарея, панкреатит, нейросенсорная тугоухость)	Повышение желчных кислот в сыворотке крови Нормальный уровень ГГТП БП: интраканаликулярный сладж желчи
ABCB11	ДРВХ2, ПСВХ2, ЛПП, ВХБ или холестаз на фоне приема комбинированных оральных контрацептивов Холелитиаз Риск ГЦК и ХЦК	Повышение желчных кислот в сыворотке крови Нормальный уровень ГГТП Часто повышение АЛТ не менее 5 ВГН БП: гигантоклеточный гепатит, нитевидные хлопья желчи
ABCB4	ПСВХ3, ВХБ, ЛПП, изолированное повышение ГГТП, LPAC-синдром	Повышение желчных кислот в сыворотке крови Повышение уровня ГГТП БП: пролиферация дуктул

Примечания: ВГН – верхняя граница нормы, БП – биопсия печени, LPAC-синдром – холелитиаз, ассоциированный с низким уровнем фосфолипидов

— наличие в анамнезе нескольких эпизодов холестаза, разделенных бессимптомным периодом продолжительностью не менее 6 месяцев;

— отсутствие билиарной гипертензии по данным МРХПГ;

— отсутствие факторов, провоцирующих развитие холестаза (например, алкоголь, лекарственные препараты, беременность, аутоиммунные холестатические заболевания печени, вирусные гепатиты и т.д.);

— лабораторные признаки внутрипеченочного холестаза (повышение билирубина за счет конъюгированной фракции);

— нормальный уровень или минимальное повышение ГГТП;

— центролобулярный холестаз по данным биопсии печени.

В описанном нами клиническом случае у пациента наблюдались следующие характерные особенности ДРВХ: дебют заболевания в зрелом возрасте на фоне острого гепатита А, отсутствие признаков билиарной гипертензии по данным визуализирующих методов исследования, изолированное повышение общего билирубина за счет обеих фракций на фоне нормальных значений ГГТП, витамин-К-ассоциированная коагулопатия, относительно доброкачественное течение холестаза (отсутствие печеночной энцефалопатии, гипопроteinемии, разрешение коагулопатии на фоне терапии), преобладание интраканаликулярного холестаза при сохраненной морфологии ткани печени. Также было отмечено наличие эпизода ВХБ у родной сестры этого пациента.

Поскольку эпизоды ДРВХ разрешаются самопроизвольно, лечение направлено на устранение симптомов и профилактику осложнений. В настоящее время нет специфического лечения, кото-

рое могло бы полностью предотвратить развитие атак.

При затяжном течении приступа холестаза у пациентов с ДРВХ может встречаться стеаторея со значительной потерей веса и витамин К-ассоциированной коагулопатией. Основными методами коррекции данных состояний являются диета с низким содержанием жиров (менее 20 г/сутки), добавление к пище короткоцепочечных жирных кислот и высокие дозы жирорастворимых витаминов. При значительной коагулопатии (МНО>2,5) возможно парентеральное применение препаратов витамина К [16].

Наиболее частым симптомом приступов холестаза является кожный зуд. Назначение статинов, кортикостероидов, УДХК, холестирамина, антагонистов опиоидных рецепторов обычно малоэффективно [17].

Уменьшение кожного зуда и сокращение длительности эпизодов холестаза были описаны у пациентов с ДРВХ при применении рифампицина. Начальная доза составляет 150 мг в сутки, при отсутствии эффекта и хорошей переносимости доза может быть увеличена до максимальной – 600 мг в день. Однако у 12% пациентов после 2–3 месяцев терапии был зарегистрирован лекарственный гепатит с синдромом печеночно-клеточной недостаточности [18–20].

В случае неэффективности терапевтических методов возможно применение экстракорпоральных методов детоксикации – плазмафереза или альбумин опосредованного метода гемодиализации (MARS) [6, 21].

Также для сокращения эпизодов холестаза возможно применение временного эндоскопического назобилиарного дренирования с целью исключения избытка желчных кислот из цикла энтерогепатической циркуляции. Сообщается

о разрешении приступов холестаза в течение нескольких дней после назобилиарного дренирования у пациентов с ДРВХ [22, 23].

Проведение трансплантации печени при ДРВХ не рекомендуется в связи с отсутствием прогрессирующих форм заболевания печени и печеночно-клеточной недостаточности. Однако в литературе описан случай персистирующего кожного зуда у пациента с ДРВХ, который требовал постоянного проведения плазмафереза на протяжении 4 лет. Существенное снижение качества жизни потребовало проведения ортотопической трансплантации печени [24].

Заключение

В описанном нами клиническом наблюдении затяжной эпизод холестаза у мужчины 30 лет после острого гепатита А послужил показанием для госпитализации в центр трансплантации печени. На основании специфической клинической картины, данных лабораторных анализов крови и результатов морфологического исследования, а также по данным генетического тестирования был диагностирован доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз 2-го типа. Эпизод холестаза с выраженной желтухой протекал без явлений кожного

зуда. Лечение было направлено на устранение гипербилирубинемии. Нами не было отмечено значимого эффекта от применения глюкокортикостероидов и урсодезоксихолевой кислоты. Проведение 2 сеансов плазмафереза сопровождалось кратковременным снижением уровня билирубина. Оценить влияние данной процедуры для дальнейшего разрешения эпизода холестаза затруднительно. Лабораторные проявления витамин-К-ассоциированной коагулопатии удалось купировать уже после первого введения менадиона натрия бисульфита парентерально. В ходе динамического наблюдения достигнуто разрешение эпизода холестаза через 5 месяцев от момента манифестации.

Вывод

Осведомленность клиницистов об особенностях течения доброкачественного рецидивирующего внутрипеченочного холестаза и скрининг пациентов в листе ожидания на предмет этого патологического состояния крайне важны для своевременной диагностики заболевания. Это позволит идентифицировать тех пациентов, кто может избежать трансплантации печени и извлечь наибольшую пользу от альтернативных методов лечения.

Список литературы/References

1. Cawich SO, Sinanan A, Deshpande RR, Gardner MT, Pearce NW, Naraynsingh V. Anatomic variations of the intra-hepatic biliary tree in the Caribbean: a systematic review. *World J Gastrointest Endosc.* 2021;13(6):170–183. PMID: 34163564 <https://doi.org/10.4253/wjge.v13.i6.170>
2. Sticova E, Jirsa M, Pawłowska J. New insights in genetic cholestasis: from molecular mechanisms to clinical implications. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2018;26;2018:2313675. PMID: 30148122 <https://doi.org/10.1155/2018/2313675>
3. Davit-Spraul A, Gonzales E, Baussan C, Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Orphanet J Rare Dis.* 2009. PMID: 19133130 <https://doi.org/10.1186/1750-1172-4-1>
4. Summerskill WH, Walshe JM. Benign recurrent intrahepatic "obstructive" jaundice. *Lancet.* 1959;2(7105):686–690. PMID: 13835689 [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(59\)92128-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(59)92128-2)
5. Luketic VA, Shiffman ML. Benign recurrent intrahepatic cholestasis. *Clin Liver Dis.* 1999;3(3):509–528. PMID: 11291237 [https://doi.org/10.1016/s1089-3261\(05\)70083-0](https://doi.org/10.1016/s1089-3261(05)70083-0)
6. Folvik G, Hilde O, Helge GO. Benign recurrent intrahepatic cholestasis: review and long-term follow-up of five cases. *Scand J Gastroenterol.* 2012;47(4):482–488. PMID: 22229830 <https://doi.org/10.3109/00365521.2011.650191>
7. Halawi A, Ibrahim N, Bitar R. Triggers of benign recurrent intrahepatic cholestasis and its pathophysiology: a review of literature. *Acta Gastroenterol Belg.* 2021;84(3):477–486. PMID: 34599573 <https://doi.org/10.51821/84.3.013>
8. Strubbe B, Geerts A, Van Vlierberghe H, Colle I. Progressive familial intrahepatic cholestasis and benign recurrent intrahepatic cholestasis: a review. *Acta Gastroenterol Belg.* 2012;75(4):405–410. PMID: 23402083
9. Cai SY, Gautam S, Nguyen T, Soroka CJ, Rahner C, Boyer JL. ATP8B1 deficiency disrupts the bile canalicular membrane bilayer structure in hepatocytes, but FXR expression and activity are maintained. *Gastroenterology.* 2009;136(3):1060–1069. PMID: 19027009 <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.10.025>
10. Paulusma CC, de Waart DR, Kunne C, Mok KS, Elferink RP. Activity of the bile salt export pump (ABCB11) is critically dependent on canalicular membrane cholesterol content. *J Biol Chem.* 2009;284(15):9947–9954. PMID: 19228692 <https://doi.org/10.1074/jbc.M808667200>
11. Arthur Lorio E, Valadez D, Alkhouiri N, Loo N. Cholestasis in benign recurrent intrahepatic cholestasis 2. *ACG Case Rep J.* 2020;7(6):e00412. PMID: 3264773 <https://doi.org/10.14309/crj.0000000000000412>
12. Davit-Spraul A, Gonzales E, Baussan C, Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Orphanet J Rare Dis.* 2009;4:1. PMID: 19133130 <https://doi.org/10.1186/1750-1172-4-1>
13. van der Woerd WL, van Mil SW, Stapelbroek JM, Klomp LW, van de Graaf SF, Houwen RH. Familial cholestasis: progressive familial intrahepatic cholestasis, benign recurrent intrahepatic cholestasis and intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010;24(5):541–553. PMID: 20955958 <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2010.07.010>
14. Dietrich CG, Geier A. Effect of drug transporter pharmacogenetics on cholestasis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2014;10(11):1533–1551. PMID: 25260651 <https://doi.org/10.1517/17425255.2014.963553>
15. Ermis F, Oncu K, Ozel M, Yazgan Y, Gurbuz AK, Demirturk L, et al. Benign recurrent intrahepatic cholestasis: late initial diagnosis in adulthood. *Ann Hepatol.* 2010;9(2):207–210. PMID: 20526019
16. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol.* 2009;51(2):237–267. PMID: 19501929 <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.04.009>
17. 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 Med (Lausanne).* 2022;9:891659. PMID: 35572954 <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.891659>
18. Prince MI, Burt AD, Jones DE. Hepatitis and liver dysfunction with rifampicin therapy for pruritus in primary biliary cirrhosis. *Gut.* 2002;50(3):436–439. PMID: 11839728 <https://doi.org/10.1136/gut.50.3.436>
19. Helgadottir H, Folvik G, Vesterhus M. Improvement of cholestatic episodes in patients with benign recurrent intrahepatic cholestasis (BRIC) treated with rifampicin. A long-term follow-up. *Scand J Gastroenterol.* 2023;58(5):512–520. PMID: 36369734 <https://doi.org/10.1080/00365521.2022.2143725>
20. Kumagi T, Heathcote EJ. Successfully treated intractable pruritus with rifampin in a case of benign recurrent intrahepatic cholestasis. *Clin J Gastroenterol.* 2008;1(4):160–163. PMID: 26193696 <https://doi.org/10.1007/s12328-008-0027-y>
21. Schoeneich K, Frimmel S, Koball S. Successful treatment of a patient with benign recurrent intrahepatic cholestasis type 1 with albumin dialysis. *Artif Organs.* 2020;44(3):341–342. PMID: 31642075 <https://doi.org/10.1111/aor.13572>
22. Stapelbroek JM, van Erpecum KJ, Klomp LW, Venneman NG, Schwartz TP, van Berge Henegouwen GP, et al. Nasobiliary drainage induces long-lasting remission in benign recurrent intrahepatic cholestasis. *Hepatology.* 2006;43(1):51–53. PMID: 16374853 <https://doi.org/10.1002/hep.20998>
23. Choudhury A, Kulkarni AV, Sahoo B, Bihari C. Endoscopic nasobiliary drainage: an effective treatment option for benign recurrent intrahepatic cholestasis (BRIC). *BMJ Case Rep.* 2017;2017:bcr2016218874. PMID: 28476903 <https://doi.org/10.1136/bcr-2016-218874>
24. Mezey E, Burns C, Burdick JF, Braine HG. A case of severe benign intrahepatic cholestasis treated with liver transplantation. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(2):475–477. PMID: 11866291 <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2002.05458.x>

Информация об авторах

**Ксения Юрьевна
Кокина**

канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела трансплантологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, <https://orcid.org/0000-0003-4864-1483>,
kseniaur@yandex.ru
50% – написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи

**Юлия Олеговна
Малиновская**

канд. мед. наук, научный сотрудник отдела трансплантологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, <https://orcid.org/0000-0003-4580-278X>,
yumalinovskaya@gmail.com
20% – написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи

**Ольга Васильевна
Сумцова**

научный сотрудник отдела трансплантологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, <https://orcid.org/0000-0003-3440-6685>, ovmoniki@gmail.com
10% – обзор публикаций по теме статьи

**Анна Олеговна
Григорьевская**

младший научный сотрудник отдела трансплантологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, <https://orcid.org/0000-0002-6225-5856>, anna_gy@bk.ru
10% – оформление таблицы, иллюстраций

**Ян Геннадиевич
Мойсюк**

проф., д-р мед. наук, руководитель отдела трансплантологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, <https://orcid.org/0000-0002-0002-9183>,
moysyuktrans@list.ru
10% – редактирование текста рукописи

Information about the authors

Ksenia Yu. Kokina	Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Transplantology Department, Moscow Regional Research and Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirovskiy, https://orcid.org/0000-0003-4864-1483 , kseniaur@yandex.ru 50%, writing of the manuscript text, review of publications on the topic of the article
Yulia O. Malinovskaya	Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Transplantology Department, Moscow Regional Research and Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirovskiy, https://orcid.org/0000-0003-4580-278X , yumalinovskaya@gmail.com 20%, writing the text of the manuscript, review of publications on the topic of the article
Olga V. Sumtsova	Research Associate, Transplantology Department, Moscow Regional Research and Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirovskiy, https://orcid.org/0000-0003-3440-6685 , ovmoniki@gmail.com 10%, review of publications on the topic of the article
Anna O. Grigorevskaya	Junior Researcher, Transplantology Department, Moscow Regional Research and Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirovskiy, https://orcid.org/0000-0002-6225-5856 , anna_gy@bk.ru 10%, design of table and illustrations
Yan G. Moysyuk	Prof., Dr. Sci. (Med.), Head of the Transplantology Department, Moscow Regional Research and Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirovskiy, https://orcid.org/0000-0002-0002-9183 , moysyuktrans@list.ru 10%, editing of the manuscript text

Статья поступила в редакцию 17.06.2024;
одобрена после рецензирования 11.07.2024;
принята к публикации 18.09.2024

The article was received on June 17, 2024;
approved after reviewing on July 11, 2024;
accepted for publication on September 18, 2024