

ПРОГРЕССИРУЮЩИЙ СЕМЕЙНЫЙ ВНУТРИПЕЧЁНОЧНЫЙ ХОЛЕСТАЗ: ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)



А. Р. Обухович¹, Н. Н. Иоскевич²

¹Гродненская университетская клиника, Гродно, Беларусь

²Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Желтуха – проявление множества как доброкачественных, так и злокачественных заболеваний. Развитие генетических технологий позволило выделить группу ранее не исследованных редких холестатических желтух, вызванных мутацией генов. На современном этапе развития медицины не существует описанных алгоритмов их своевременной диагностики и лечения. В данной статье приводится описание клинического наблюдения рецидивирующего внутрипечёночного холестаза типа I, изложен анализ литературы по этой теме.

Ключевые слова: желтуха, доброкачественный рецидивирующий внутрипечёночный холестаз, прогрессирующий семейный внутрипечёночный холестаз.

Для цитирования: Обухович, А. Р. Прогрессирующий семейный внутрипечёночный холестаз: диагностика, лечение (клиническое наблюдение) / А. Р. Обухович, Н. Н. Иоскевич // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2021. Т. 19, № 4. С. 462-467. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2021-19-4-462-467>.

Существует более 100 заболеваний, течение которых приводит к развитию желтухи, классические проявления которой – иктеричность склер, желтушность кожных покровов и мучительный зуд кожи. К ним в первую очередь относятся заболевания печени (холангит, кистозная трансформация, опухоли, гепатиты и др.), желчевыводящих путей (желчнокаменная болезнь, рубцовые стриктуры и др.) и т. д. В связи с развитием генетических технологий появилась возможность выделения отдельной группы холестатических желтух, возникающих в результате мутаций генов, включающих доброкачественный рецидивирующий холестаз (ДРВХ) и прогрессирующий семейный внутрипечёночный холестаз (ПСВХ). Это группа редких наследственных заболеваний, поражающая в основном новорожденных и детей в возрасте до 10 лет.

ДРВХ представляет собой заболевание с аутосомно-рецессивным наследованием, характеризуется возникновением беспричинных приступов холестаза, которые длятся от нескольких недель до нескольких лет и не приводят к нарушению структуры и функции печени [1]. В основе развития ДРВХ лежат мутации генов, ответственных за молекулярные изменения канальцевой мембраны гепатоцита. В зависимости от вида мутации выделены 3 подтипа данного заболевания: 1) BRIC1 (Benign Recurrent Intrahepatic Cholestasis type 1 – доброкачественный рецидивирующий холестаз, тип 1), PFIC1 (Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis type 1 – прогрессирующий семейный внутрипечёночный холестаз, тип 1) – причиной является мутация гена ATP8B1, кодирующего белок FIC1 (18-я хромосома); 2) BRIC2, PFIC2, причина – мутация гена ABCB11, кодирующего белок BSEP (помпа экспорта солей желчных кислот) на 2-й хромосоме; 3) BRIC3, PFIC3 – в результате мутации гена ABCB4, кодирующего белок MDR (множественной лекарственной устойчивости)

на 7-й хромосоме [1]. Причина холестаза при ДРВХ окончательно не установлена.

Первые симптомы ДРВХ появляются чаще всего в первом десятилетии жизни пациентов, которым длительные время диагнозом заболевания не устанавливается, несмотря на проводимые множественные обследования. Согласно обобщенным литературным данным [2, 3], к критериям, позволяющим поставить диагноз ДРВХ, относятся следующие:

- наличие в анамнезе пациентов как минимум двух эпизодов желтухи с кожным зудом, длящихся от нескольких недель до полутора лет (в среднем около 3 месяцев); в периодах между приступами указанные симптомы отсутствуют, лабораторные показатели находятся в пределах нормальных значений;

- лабораторные показатели выявляют холестаз: повышенное содержание общего билирубина (обе фракции) и щелочной фосфатазы (ЩФ) при нормальном значении гамма-глутамил-трансферазы (ГГТП) и уровне аспартат- и аланинаминотрансфераз (соответственно, АСТ, АЛТ), превышающем нормальные показатели не более чем в 2 раза;

- отсутствие изменений в состоянии внутри- и внепечёночных желчных протоков (по данным холангиопанкреатографии);

- наличие признаков интраканаликулярного холестаза с сохраненной нормальной структурой печени при микроскопии биоптатов печени во время очередного рецидива;

- исключение других заболеваний, протекающих с холестазом (первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, холедохолитиаз и т. д.).

В настоящее время факторы, способные предотвращать обострение ДРВХ, неизвестны, так же как и его специфическое лечение. В терапии заболевания используются в основном препараты урсодезоксихолевой кислоты (урсосан). Урсосан обладает выраженным холеретическим

эффектом, т. е. влияет на патогенез заболевания. Дополнительно препарат усиливает секрецию компонентов желчи через каналикулярную мембрану гепатоцитов, стимулируя экспрессию генов белков-транспортеров и активируя эти белки. При отсутствии эффекта от применения урсосана назначается рифампицин. Механизм его действия при ДРВХ заключается в уменьшении концентрации желчных кислот за счет стимуляции 6-гидроксирования вторичных желчных кислот [1]. При резистентном к терапии кожном зуде известны случаи положительного эффекта от экстракорпорального альбуминового диализа, плазмафереза и некоторых хирургических методик (наружного чрескожного чрезпечёчного дренирования билиарного тракта, назобилиарного дренирования) [3].

ПСВХ развивается в результате нарушения структуры канальцевой мембраны гепатоцита, причина которого – генетический дефект. Данное заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному механизму. Выделяют четыре его типа (табл.) [7].

Наиболее изученный тип – ПСВХ 1, иначе называемый болезнью Байлера. В его основе лежит недостаток АТФазы П-типа, локализующийся на канальцевой мембране гепатоцита, ответственный за экскрецию преимущественно первичных желчных кислот. В результате мутации первичные желчные кислоты депонируются в клетках печени и обуславливают их повреждение. Кроме того, первичные желчные кислоты не поступают с желчью в кишечник, что приводит к нарушению процесса всасывания. Первые признаки холестаза, как правило, отмечаются у новорожденных, реже – в течение последующих 1-10 месяцев. Лабораторно этот тип ПСВХ характеризуется низкой активностью ГГТП и низким уровнем холестерина крови, но повышением активности щелочной фосфатазы, уровней билирубина (за счет прямой фракции)

и желчных кислот. Фермент ГГТП относится к мембраносвязанным, локализующимся в эпителиальных клетках внутрипечёчных желчных протоков. Его экспрессию стимулируют желчные кислоты, которые при ПСВХ отсутствуют во внутрипечёчной желчной системе [7].

Характерные клинические проявления ПСВХ – желтуха и зуд. На начальных стадиях заболевания холестаза разрешается самостоятельно в течение нескольких недель или месяцев. Вместе с тем желтуха постепенно нарастает, кал становится светлым, моча – темной. Рецидивы заболевания могут провоцироваться острыми респираторными инфекциями. У лиц с болезнью Байлера нередко находят явления рахита, нарушение роста и геморрагический диатез.

При гистологическом исследовании биоптатов печени на раннем этапе заболевания сохраняется нормальная архитектоника, но в дальнейшем отмечается перегруппировка гепатоцитов, образуются тубулярные структуры, псевдоканальцы, гиперплазия желчных протоков или их редукция. Холестаза выражен как в желчных канальцах, так и в гепатоцитах. Прогрессирование болезни приводит к билиарному циррозу [7].

ПСВХ может прогрессировать быстро, с развитием цирроза печени уже в раннем детском возрасте, или относительно медленно, сопровождаясь минимальным фиброзированием печени к подростковому возрасту. Однако в целом прогноз заболевания неблагоприятный. До третьей декады жизни без соответствующего лечения доживают немногие пациенты [2]. На фоне цирроза нередко развивается рак печени.

Основу лечения болезни Байлера составляет медикаментозное лечение, аналогичное лечению билиарного цирроза. Однако его результаты неутешительные. Пациентам, как правило, назначают симптоматическое лечение, нацеленное на профилактику и коррекцию осложнений холестаза. К ним относятся препараты урсодео-

Таблица. – Типы и основные характеристики прогрессирующего семейного внутрипечёчного холестаза

Table. – Types and main characteristics of progressive familial intrahepatic cholestasis

Тип	Генный дефект	Молекулярные изменения канальцевой мембраны гепатоцита	Начальный патогенетический дефект	Своеобразие маркеров холестаза
I – болезнь Байлера	18q21	Мутация П-типа АТФазы	Нарушение экскреции обеих первичных желчных кислот	Низкая активность ГГТП и низкий уровень холестерина, повышение активности ЩФ
II – синдром Байлера	2q24	Отсутствие П-гликопептида (<i>транспортный белок канальцев мембраны гепатоцита, обеспечивающий экскрецию преимущественно хенодезоксихолевой кислоты</i>)	Нарушение экскреции преимущественно хенодезоксихолевой кислоты	Низкая активность ГГТП и низкий уровень холестерина, повышение активности ЩФ
III – дефицит MDR-3 гена	7q21.1	Отсутствие MDR-3-П-гликопротеина (<i>транспортная система канальцевой мембраны гепатоцита, ответственная за экскрецию фосфолипидов, прежде всего фосфатидилхолина</i>)	Нарушение экскреции фосфолипидов	Высокая активность ГГТП и высокий уровень холестерина, повышение активности ЩФ
IV	9q21.11	Мутации белков плотных контактов TJP2	Нарушение сепарации желчи от плазмы	Низкая активность ГГТП

зоксиксоловой кислоты (20-30 мг/кг/сутки), жирорастворимые витамины (компенсация эндогенного дефицита). В комплексе с витамином D применяют глюконат кальция. С целью уменьшения кожного зуда назначают: холестирамин (4-16 г/сут), фенобарбитал (5 мг/кг/сут), рифампицин (8-10 мг/кг/сут). В терапии заболевания используют также диуретики (верошпирон, фуросемид) и желчегонные средства [7]. Вовремя начатое симптоматическое лечение позволяет улучшить продолжительность и качество жизни пациентов.

Для лечения ПСВХ предложено использовать и некоторые варианты хирургических вмешательств. Их цель – уменьшение количества циркулирующих солей желчных кислот, а тем самым снижение зуда и замедление прогрессирования заболевания. В литературе описаны случаи наложения холецистостомы, шунтирования подвздошной кишки, частичного наружного отведения желчных путей, чрескожного дренирования печёчных протоков [7, 8, 9]. Однако единственным радикальным методом лечения ПСВХ признана ортотопическая трансплантация печени.

Дифференциальная диагностика между ДРВХ и ПСВХ крайне затруднена, о чем свидетельствует наблюдение, приведенное ниже.

4 января 2021 г. в отделение хирургии для пациентов с инфекцией Covid-19 УЗ «Гродненская университетская клиника» был госпитализирован по экстренным показаниям пациент П., 1994 года рождения, с жалобами на желтушность склер и кожных покровов, мучительный кожный зуд. Описанные выше симптомы появились у него впервые около 20 дней назад, через 2-3 дня после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ), сопровождавшейся повышением температуры тела до 38°C. С течением времени желтушность склер и зуд кожи усилились. Накануне госпитализации у пациента был взят назофарингеальный мазок на Covid-19: РНК Sars-Cov-2 выявлены. Ранее в сентябре 2020 г. пациент самостоятельно сдавал биохимический анализ крови, в котором уровень общего билирубина был в норме.

Из анамнеза пациента установлено, что в пятилетнем возрасте на протяжении трех месяцев у него наблюдалась желтуха. Ему был выставлен клинический диагноз гепатита А и проведено соответствующее лечение.

Очередной эпизод желтухи повторился в 2011 г. Пациент проходил обследование и лечение в районной центральной больнице по месту жительства. В тот период времени в его общем анализе крови (ОАК), общем анализе мочи (ОАМ), коагулограмме отклонений от нормы не выявлено. В биохимическом анализе крови (БАК) общий билирубин – 360 мкмоль/л, прямой билирубин – 249 мкмоль/л, АЛТ – 76 Ед/л, АСТ – 59 Ед/л, мочевины – 6,3 мкмоль/л, амилаза – 65 Ед/л, сывороточное железо – 47,2 мкмоль/л. При УЗИ органов брюшной полости: печень – правая доля 127 мм, левая – 62 мм, однородная, среднезернистая, повышена эхо-

генность, сосудистый рисунок сохранен. Внутривенные протоки уплотнены, не расширены. Желчный пузырь 64×12 мм, полностью сокращен, просвет не определяется. Холедох 2 мм с уплотнением, воротная вена – 7-8 мм. Поджелудочная железа – контуры четкие, ровные, головка – 26 мм, тело – 12 мм, хвост – 21 мм, однородная, нормальной эхогенности. ЧЛС не расширена. Селезёнка 104×38 мм, контуры четкие, ровные, эхогенность нормальная. Селезёночная вена у ворот 5-6 мм.

С клиническим диагнозом «поздняя атрезия желчевыводящих путей, механическая желтуха» пациент был переведен в Гродненскую областную детскую клиническую больницу. В момент госпитализации в клинику увеличились показатели общего билирубина (до 389 мкмоль/л), щелочной фосфатазы (до 974 Ед/л). В то же время значения ГГТП, печёчных ферментов, креатинина и мочевины находились в пределах нормы. Волчаночный антикоагулянт был равен NLR – 0.97, LacScreen 41.3, R – 1.18, Laccont 35.6, R – 1.215. Отрицательными оказались анализы крови на иерсиниоз, цитомегаловирус и вирусные гепатиты. При повторном УЗИ, выполненном через 2 недели после первого, размеры желчного пузыря составили 59×12 мм. Он имел овальную форму, утолщенные стенки и просвет, заполненный неоднородной гиперэхогенной структурой (сгустки желчи). Имелась акустическая тень. Диаметр общего желчного протока и холедоха были в норме, внутривенные желчные протоки не расширены. По данным ФГДС, большой дуоденальный сосок не имел признаков воспаления и патологических образований. Однако поступления желчи через него в двенадцатиперстную кишку не наблюдалось. Пациент получал препараты урсодезоксиксоловой кислоты, ферменты поджелудочной железы, эссен форте, диалакт, инфузии 10% альбумина.

С диагнозом «Хронический гепатит неясной этиологии. Гипербилирубинемия» пациент был направлен в РНПЦ «Трансплантологии органов и тканей». Результаты проведенного в центре типирования на болезнь Жильбера, болезнь Вильсона-Коновалова, гемохроматоза были отрицательными. Гистологическое исследование пункционных биоптатов печени, полученных под УЗИ-контролем, свидетельствовало о незначительном расширении портальных трактов и наличии желчных тромбов. Пациенту проводилось консервативное лечение, которое включало 2 сеанса плазмафереза, трансфузии 10% альбумина и свежезамороженной плазмы, препараты урсодезоксиксоловой кислоты, витамины С и В1, гептрал, инфузионную терапию. С незначительным снижением уровня общего билирубина и его фракций пациент был выписан на амбулаторное лечение с рекомендациями приема урсосана (1000 мг/сутки) и медрола (4 мг по 5 табл. утром с постепенным уменьшением дозировки на 1 табл. в неделю). На фоне проводимой терапии уровень билирубина сохранялся высоким на протяжении первых 3 месяцев. В последующем

он стал снижаться и достиг нормальных значений спустя 9 месяцев.

В ноябре 2017 г. пациент госпитализирован в состоянии средней тяжести в УЗ «Гродненская областная клиническая больница» в связи с мучительным зудом и нарастающими показателями билирубина. При поступлении в клинику ОАК, ОАМ, коагулограмма, значения креатинина, мочевины, печёночных ферментов и ГГТП отклонений от нормы не имели. Уровень общего билирубина составил 128,8 мкмоль/л, прямого – 52,1 мкмоль/л, щелочной фосфатазы – 362 ед/л. В течение 37 дней госпитализации на фоне проводимого лечения значения общего билирубина повысились до 518,2 мкмоль/л, прямого – до 199,4 мкмоль/л, щелочной фосфатазы – до 392 ед/л. Результаты статической сцинтиграфии печени с Tc99 коллоидом свидетельствовали об умеренном увеличении размеров печени за счет левой доли, о наличии картины незначительных диффузных изменений ее паренхимы. При эзофагогастродуоденоскопии диагностированы единичные поверхностные эрозии в луковице двенадцатиперстной кишки. Н. pylori+. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (УЗИ ОБП): контуры печени ровные, структура однородная, эхогенность нормальная, Косой вертикальный размер (КВР) правой доли 130 мм, толщина левой доли 55 мм. Сосудистый рисунок не изменен. Внутривенные желчные протоки не расширены. Желчный пузырь 35×13 мм (сокращен). Воротная вена 10 мм, холедох 5 мм. Поджелудочная железа с ровными контурами, однородной структуры, нормальной эхогенности и размеров (27×14×25 мм). Селезёнка 105×30 мм, однородная, контуры ровные. При компьютерной томографии органов брюшной полости (КТ ОБП) с болюсным усилением установлено, что печень нормальных размеров, с ровными четкими контурами, обычной плотности, в S8 в артериальной фазе определяется гиперденсивное округлое образование сечением 13,5 мм плотностью около 158HU. Внутри- и внепечёночные желчные протоки не расширены. Желчный пузырь спавшийся, изогнут. Поджелудочная железа, селезёнка, надпочечники, почки, сечение аорты на разных уровнях, диаметр воротной и нижней полой вен без особенностей. Определялись парааортальные лимфоузлы сечением до 8 мм. Свободная жидкость в брюшной полости не визуализировалась. Проводимое консервативное лечение основывалось на внутривенных инфузиях 5% раствора глюкозы с аскорбиновой кислотой, натрия хлорида, адеметионина, оральном приеме препарата урсодезоксихолевой кислоты, метилпреднизолона, омега-3, а также 3 сеансах плазмафереза. Учитывая отсутствие положительной динамики от проводимой терапии, пациент был направлен на консультацию в Республиканский гастроэнтерологический центр, где ему выполнен еще один сеанс плазмафереза, к лечению добавлен рифампицин и промедолактивированный уголь.

По данным выполненной в центре МРТ-холедохопанкреатографии, желчные протоки не

расширены, фокус слабо повышенного МР-сигнала на T2 в 6/8 правой доли печени без четких контуров – зона стеатоза? Иное? К 23 дню стационарного лечения в гастроэнтерологическом центре наблюдалась положительная динамика в состоянии пациента: кожный зуд исчез на 6-7 день на фоне приема рифампицина; значительно уменьшилась интенсивность желтушного окрашивания кожных покровов; улучшились показатели биохимического анализа крови. На основании анамнеза заболевания (наличие 2 эпизодов желтухи в 5- и 17-летнем возрасте, впоследствии полностью разрешившихся), удовлетворительного состояния пациента в промежутках между эпизодами желтухи с полной нормализацией печёночных показателей, проведенных ранее обследований по исключению наследственных заболеваний (болезни Вильсона-Коновалова, Жильбера, гемохроматоза), жалоб (появление зуда, а затем желтухи), лабораторных данных (повышение уровня билирубина за счет обеих фракций и щелочной фосфатазы при нормальных значениях трансаминаз, колебания уровня гамма-глутамилтранспептидазы от небольшого повышения до нормальных величин, низкий уровень холестерина), отсутствия признаков печеночной энцефалопатии и выраженного нарушения общего состояния пациента, исключения органических изменений паренхимы печени и желчевыводящих путей, по данным РКТ органов брюшной полости (ОБП), УЗИ, МР-ХПГ, неэффективности приема УДХК и преднизолона пациенту выставлен диагноз «Доброкачественный рецидивирующий внутривенный холестаза, третий рецидив (в анамнезе рецидивы в 1999, 2011 гг.)». С целью подтверждения диагноза пациенту повторно выполнена чрескожная биопсия печени под УЗИ-контролем. Гистологические препараты окрашены гематоксилином и эозином. Микроскопическое заключение – фрагменты ткани печени с очаговой внутридольковой круглоклеточной инфильтрацией и интраканаликулярным холестазом. Визуализируется один портальный тракт. Фиброз отсутствует. Пациент выписан из стационара с улучшением. Рекомендовано продолжать на амбулаторном этапе прием рифампицина внутрь 300 мг в сутки. В контрольном биохимическом анализе крови через 1 месяц общий билирубин равнялся 40,1 мкмоль/л (прямая фракция 9,8 мкмоль/л) и через 3 месяца – 18,9 мкмоль/л.

В феврале 2018 г. пациент включен в регистр редких наследственных заболеваний. В этом же 2018 г. у его родного младшего брата (2001 года рождения) появились признаки желтухи с нарастанием кожного зуда и повышением показателей билирубина. На основании молекулярно-генетического анализа выставлен диагноз: прогрессирующий семейный внутривенный холестаза, 1 тип. В связи с этим пациент П. повторно обследован в отделении медико-генетического консультирования с целью уточнения диагноза. Подтверждено носительство мутации с.2614C>A в 22 экзоне гена ATR8B1 в гомозиготном состоянии. Пациенту выставлен диагноз:

прогрессирующий семейный внутрипечёночный холестаз, I тип.

При поступлении в УЗ «Гродненская университетская клиника» 4 января 2021 г. пациент находился в удовлетворительном состоянии и предъявлял жалобы на зуд кожных покровов. Температура тела и сатурация были в норме. Склеры и кожные покровы желтушные. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах, печень под реберной дугой, перитонеальные симптомы отрицательные. Стул ежедневный, оформленный, светло-желтого цвета. Мочеиспускание свободное, безболезненное, диурез достаточный, моча темного цвета. Пациенту выполнены ФГДС: патологии не выявлено; фатеров сосок не увеличен в размере, во время осмотра оттока желчи нет; в просвете кишки желчи нет. УЗИ ОБП: желчный пузырь имеет вытянутую форму, просвет практически не определяется. МРТ ОБП: данных за нарушение оттока желчи не получено. Лабораторные показатели при поступлении: ОАК, коагулограмма без отклонений от нормы. В ОАМ билирубина 50 мкмоль/л. Мочевина, печёночные ферменты и ГГТП в пределах нормы. общий билирубин – 954,9 мкмоль/л, прямой – 376,2 мкмоль/л, щелочная фосфатаза – 342 ед/л, креатинин – 369 мкмоль/л. Пациенту назначено лечение: гепто-РН, викасол, омепразол, преднизолон, урсокапс, лоратадин, лактулоза, инфузионная терапия, инфузии растворов 10% альбумина. Выполнены три сеанса плазмафереза. Показатели билирубина и креатинина снижались лишь на короткий промежуток времени. К лечению добавлен фенобарбитал в дозировке 100 мг/сутки, ванкомицин внутрь 1 г в сутки, проведены дополнительно три ежедневных сеанса плазмафереза. На фоне этого лечения на 15-й день госпитализации получены следующие лабораторные показатели: ОАК, ОАМ, коагулограмма без отклонений от нормы. Мочевина, печёночные ферменты в пределах нормы. Билирубин общий – 475,8 мкмоль/л, прямой – 203,1 мкмоль/л, щелочная фосфатаза – 215 ед/л, креатинин – 344 мкмоль/л, ГГТП – 100 ед/л.

Учитывая безуспешность проводимого лечения, пациент переведен для дальнейшего лечения в Республиканский центр трансплантации с диагнозом: «прогрессирующий семейный внутри-

печёночный холестаз, тип 1. Гепаторенальный синдром. Острое повреждение почек. Covid-19 инфекция. Бессимптомное течение. Реконвалесцент». В республиканском центре пациент получал препараты урсодезоксихолевой кислоты, рифампицин, гепатопротекторы, выполнен один сеанс плазмафереза. Через 17 дней пребывания в центре у него желтушность кожных покровов и склер значительно уменьшилась, билирубин общий составил 180 мкмоль/л. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии на амбулаторное лечение.

Заключение

Доброкачественный рецидивирующий внутрипечёночный холестаз, так же как и прогрессирующий семейный внутрипечёночный холестаз, – редкие заболевания. Их диагностика связана с большими трудностями. Фактором, дополнительно усложняющим постановку диагноза, выступает возможное развитие нескольких заболеваний в результате одной и той же мутации генов. У пациента П. клинически проявлялась картина доброкачественного рецидивирующего внутрипечёночного холестаза. Диагноз прогрессирующего семейного внутрипечёночного холестаза ему выставлен с учетом отягощенного семейного анамнеза. Тем не менее, во время 4-го рецидива желтухи показатели общего билирубина оказались значительно выше, чем при предыдущих обострениях. Высокие значения креатинина появились впервые. Необычным в анализируемом клиническом наблюдении является медленное прогрессирование заболевания. Несмотря на возраст 26 лет, у пациента не развилось такое осложнение, как цирроз печени, а уровень билирубина несколько месяцев до госпитализации был в норме, что также свидетельствует в пользу ДРВХ, но не ПСВХ.

В литературе описаны несколько десятков пациентов с ПСВХ, и столько же с ДРВХ. Небольшой опыт лечения таких пациентов затрудняет своевременную диагностику заболевания и проведение соответствующего лечения, окончательный алгоритм которого требует тщательной разработки. Врачам необходимо делиться своими наблюдениями, в связи с чем авторы и решили описать данный случай из практики.

Литература

- Брезгин, А. Г. Доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз / А. Г. Брезгин, Е. В. Винницкая // Эффективная фармакотерапия. – 2013. – № 4 (41). – С. 12-14.
- Особенности ранней диагностики прогрессирующего внутрипеченочного холестаза / Г. В. Вольнец [и др.] // Российский педиатрический журнал. – 2016. – № 19 (6). – С. 332-338.
- Доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз (случай из клинической практики) / О. М. Жарская [и др.] // Рецепт. – 2018. – № 4. – С. 590-598.
- Прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз [Электронный ресурс] // Википедия. – Режим доступа: https://ru.xcv.wiki/wiki/Progressive_familial_intrahepatic_cholestasis. – Дата доступа: 08.07.2021.
- Силивончик, Н. Н. Урсодезоксихолевая кислота в лечении холестатических заболеваний печени / Н. Н. Силивончик // Медицинские новости. – 2019. – № 12. – С. 29-33.
- Хандогина, А. С. Особенности течения семейного внутрипеченочного прогрессирующего холестаза I и II типа (PFIC I и PFIC II) / А. С. Хандогина // Педиатрическая фармакология. – 2015. – Т. 12, № 2. – С. 222.
- Шалаева, В. И. Прогрессирующий внутрипеченочный холестаз (болезнь Байлера) / В. И. Шалаева // Новости медицины и фармации. – 2011. – № 5 (390). – С. 59-60.
- Biliary drainage as treatment for allograft steatosis following liver transplantation for PFIC-1disease: A single-center experience / L. S. Alrabadi [et al.] // Pediatric Transplantation. – 2018. – Vol. 22, № 4. – P. e1318. – doi: 10.1111/ptr.13184.
- Outcomes following partial external biliary diversion in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis / C. Leimone [et al.] // Journal of Pediatric Surgery. – 2017. – Vol. 52, № 2. – P. 268-272. – doi: 10.1016/j.jpedsurg.2016.11.021.
- Cryptogenic cholestasis in young and adults: ATP8B1, ABCB11, ABCB4, and TJP2 gene variants analysis by high-throughput se-

quencing / G. Vitale [et al.] // J Gastroenterol. – 2018. – Vol. 53. – P. 945-958. – doi: 10.1007/s00535-017-1423-1.

References

1. Brezgin AG, Vinnickaja EV. Dobrokachestvennyj recidivirujushhij vnutripechenochnyj holestaz. Jefferktivnaja farmakoterapija. 2013;4(41):12-14. (Russian).
2. Volynec GV, Namazova-Baranova LS, Potapov AS, Gevorkjan AI, Smirnov IE, Nikitin AV, Skvorcova TA. Osobennosti rannej diagnostiki progressirujushhego vnutripechenochnogo holestaza [Features of early diagnosis of progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC)]. Rossijskij pediatričeskij žurnal [Russian pediatric journal]. 2016;19(6):332-338. (Russian).
3. Zharskaja OM, Panes ON, Vladimirova IA, Gorgun JuV, Stoljarova TA, Karaseva GA, Saevich-Oficiere NI. Dobrokachestvennyj recidivirujushhij vnutripechenochnyj holestaz (sluchaj iz kliničeskoj praktiki) [The case report: benign recurrent intrahepatic cholestasis]. Recipe. 2018;5:590-598. (Russian).
4. Progressirujushhij semejnyj vnutripechenochnyj holestaz [Progressive familial intrahepatic cholestasis]. Vikipedija [Internet]. Available from: https://ru.xcv.wiki/wiki/Progressive_familial_intrahepatic_cholestasis (Russian).
5. Silivonchik NN. Ursodezoksiholevaja kislota v lečenii holestatičeskix zabolevanij pečeni. Medicinskie novosti. 2019;12:29-33. (Russian).
6. Handogina AS. Osobennosti tečenija semejnego vnutripechenochnogo progressirujushhego holestaza I i II tipa (PFIC I i PFIC II). Pediatričeskaja farmakologija. 2015;12(2):222. (Russian).
7. Shalaeva VI. Progressirujushhij vnutripechenochnyj holestaz (bolezn Bajlera). Novosti mediciny i farmacii. 2011;5(390):59-60. (Russian).
8. Alrabadi LS, Morotti RA, Valentino PL, Rodriguez-Davalos ML, Ekong UD, Emre SH. Biliary drainage as treatment for allograft steatosis following liver transplantation for PFIC-1 disease: A single-center experience. Pediatric Transplantation. 2018;22(4):e1318. doi: 10.1111/ptr.13184.
9. Lemoine C, Bhardwaj T, Bass LM, Superina RA. Outcomes following partial external biliary diversion in patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. Journal of Pediatric Surgery. 2017;52(2):268-272. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2016.11.021.
10. Vitale G, Gitto S, Raimond F, Mattiaccio A, Mantovani V, Vukotic R, Errico AD, Seri M, Russell RB, Andreone P. Cryptogenic cholestasis in young and adults: ATP8B1, ABCB11, ABCB4, and TJP2 gene variants analysis by high-throughput sequencing. J Gastroenterol. 2018;53:945-958. doi: 10.1007/s00535-017-1423-1.

PROGRESSIVE FAMILY INTRAHEPATIC CHOLESTASIS: DIAGNOSTICS, TREATMENT (CLINICAL OBSERVATION)

A. R. Obuhovich¹, N. N. Iaskevich²

¹Grodno University Clinic, Grodno, Belarus

²Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Jaundice is a manifestation of many diseases both benign and malignant. Genetic progress allowed to distinguish the group of unknown earlier rare cholestatic jaundices, which are resulted from gene mutations. There are no described algorithms of their diagnosis or treatment. In this article case report of the patient with benign recurrent intrahepatic cholestasis type I is presented. There is also literature analysis of this theme.

Keywords: jaundice, benign recurrent intrahepatic cholestasis type I, progressive familial intrahepatic cholestasis type I.

For citation: Obuhovich AR, Iaskevich NN. Progressive family intrahepatic cholestasis: diagnostics, treatment (clinical observation). *Journal of the Grodno State Medical University*. 2021;19(4):462-467. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2021-19-4-462-467>.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Соответствие принципам этики. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.
Conformity with the principles of ethics. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Об авторах / About the authors

Обухович Аннета Ромуальдовна / Obuhovich Anneta, e-mail: anneta.panasiuk@gmail.com, ORCID: 0000-0001-5842-0209

*Иоскевич Николай Николаевич / Iaskevich Nikolai, e-mail: inngrno@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2954-0452

* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

Поступила / Received: 21.04.2021

Принята к публикации / Accepted for publication: 02.07.2021