


doi: 10.21518/2079-701X-2019-14-73-79

Обзорная статья / Review article

Синдром холестаза у коморбидного пациента: трудности диагностики

Е.В. Винницкая , ORCID: 0000-0002-0344-8375, e-mail: e.vinnitskaya@mknc.ru**Т.Ю. Хайменова**, ORCID: 0000-0002-4599-4040, e-mail: fortatiana@list.ru**К.Г. Салиев**, ORCID: 0000-0002-4581-7052, e-mail: k.saliev@inbox.ru**Е.С. Сбикина**, ORCID: 0000-0003-2195-9643, e-mail: esbikina@gmail.com**К.Г. Абсандзе**, ORCID: 0000-0002-8094-660X**Ю.Г. Сандлер**, ORCID: 0000-0003-4291-812X, e-mail: sandlerjulia2012@gmail.com

Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86

Резюме

Цель обзорной статьи – продемонстрировать обобщенные представления по вопросам классификации и диагностики синдрома холестаза различной этиологии, рассмотреть возможности применения лабораторных и инструментальных методов исследования в реальной клинической практике у коморбидного пациента.

Основные положения. По механизму развития холестаз условно подразделяют на внутripеченочный и внепеченочный, а также смешанного типа. Внепеченочный холестаз развивается при механической обструкции магистральных внепеченочных или главных внутripеченочных протоков. Внутripеченочный холестаз – в результате целого ряда заболеваний, таких как острый вирусный гепатит, первичный билиарный холангит, лекарственное повреждение печени, амилоидоз печени. В реальной клинической практике у коморбидного пациента возможно сочетание нескольких этиологических факторов, приводящих к развитию холестаза. Приводится клиническое наблюдение, когда у пациента с желчнокаменной болезнью, меланомой и язвенным колитом после исключения целого ряда возможных причин, вызывающих холестаз, диагностирован аутоиммунный перекрестный синдром – аутоиммунный гепатит и первичный склерозирующий холангит (ПСХ), что позволило приступить к иммуносупрессивной терапии кортикостероидами (метипред 48 мг/сут) и препаратом урсодезоксихолиевой кислоты (УДХК) Эксхол в дозе 1500 мг/сут. Вне зависимости от причины внутripеченочного холестаза препаратом терапии холестатических поражений первой линии остается УДХК.


Заключение. Только последовательный методический подход с учетом всех возможных причин холестаза может привести к правильному диагнозу и своевременному проведению адекватной терапии в каждом конкретном случае.

Ключевые слова: внепеченочный и внутripеченочный холестаз, биопсия печени, урсодезоксихолиевая кислота (УДХК), Эксхол

Для цитирования: Винницкая Е.В., Хайменова Т.Ю., Салиев К.Г., Сбикина Е.С., Абсандзе К.Г., Сандлер Ю.Г. Синдром холестаза у коморбидного пациента: трудности диагностики. *Медицинский совет.* 2019;(14):73-79. doi: 10.21518/2079-701X-2019-14-73-79.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Cholestasis syndrome in a comorbid patient: diagnostic difficulties

Elena V. Vinnitskaya , ORCID: 0000-0002-0344-8375, e-mail: e.vinnitskaya@mknc.ru**Tatyana Yu. Khaymenova**, ORCID: 0000-0002-4599-4040, e-mail: fortatiana@list.ru**Kirill G. Saliev**, ORCID: 0000-0002-4581-7052, e-mail: k.saliev@inbox.ru**Evgeniya S. Skibkina**, ORCID: 0000-0003-2195-9643, e-mail: esbikina@gmail.com**Ketovan G. Absandze**, ORCID: 0000-0002-8094-660X**Yuliya G. Sandler**, ORCID: 0000-0003-4291-812X, e-mail: sandlerjulia2012@gmail.com

Moscow Clinical Scientific and Practical Center named after A.S. Loginov Department of Health of Moscow; 86, Shosse Entuziastov, Moscow, 111123, Russia

Abstract

The purpose of the review article is to demonstrate generalized ideas on the classification and diagnosis of cholestasis syndrome of various etiologies, to consider the possibility of using laboratory and instrumental research methods in real clinical practice in a comorbid patient.

The main provisions. According to the mechanism of development, cholestasis is conditionally divided into intrahepatic and extrahepatic, as well as a mixed type. Extrahepatic cholestasis develops with mechanical obstruction of the main extrahepatic or main intrahepatic ducts. Intrahepatic cholestasis - as a result of a number of diseases, such as acute viral hepatitis, primary biliary cholangitis, drug damage to the liver, amyloidosis of the liver. In real clinical practice, a combination of several etiological factors leading to the development of cholestasis is possible in a comorbid patient. A clinical observation is given when, in a patient with gallstone

disease, melanoma and ulcerative colitis, after excluding a number of possible causes of cholestasis, autoimmune cross syndrome, autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis (PSC), was diagnosed, which allowed the initiation of immunosuppressive therapy with 48 mg corticosteroid (per day) and the preparation of ursodeoxycholic acid (UDCA) exhol at a dose of 1500 mg per day. Regardless of the cause of intrahepatic cholestasis, UDCA remains the drug for the treatment of first-line cholestatic lesions.

Conclusion. Only a consistent methodological approach, taking into account all the possible causes of cholestasis, can lead to a correct diagnosis and timely adequate treatment in each case.

Keywords: extrahepatic and intrahepatic cholestasis, liver biopsy, ursodeoxycholic acid (UDCA), Exhol

For citation: E.V. Vinnitskaya, T.Yu. Khaymenova, K.G. Saliev, E.S. Sbikina, K.G. Absandze, Yu.G. Sandler. Cholestasis syndrome in a comorbid patient: diagnostic difficulties. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(14):73-79. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-14-73-79.

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

ВВЕДЕНИЕ

Холестаз – (chole – желчь + stasis – стояние) – нарушение формирования желчи и/или желчного оттока через желчные протоки в двенадцатиперстную кишку.

Клинико-лабораторная характеристика и особенности терапии

Клинические проявления холестаза, вне зависимости от его причины, включают слабость, кожный зуд, сухость и гиперпигментацию кожных покровов с наличием следов расчесов, появление ксантелазм и ксантом. Холестаз часто приводит к конъюгированной гипербилирубинемии и желтухе, появлению светлоокрашенного стула. Наличие болевого абдоминального синдрома зависит от основной причины заболевания.

Стеаторея и кожные проявления во многом обусловлены снижением поступления желчных кислот в просвет кишечника, обеспечивающих всасывание жиров и жирорастворимых витаминов А, D, Е, К. Недостаточность витамина D приводит к печеночной остеодистрофии и может проявляться спонтанными переломами, болевым синдромом в позвоночнике. Выделяют так называемый лабораторный синдром холестаза, оценка которого является удобным инструментом в определении состояния пациента.

Лабораторный синдром холестаза включает повышение:

- щелочной фосфатазы (ЩФ);
- γ-глутамилтранспептидазы (ГГТП);
- других экскреторных ферментов (лейцинаминопептидазы, 5-нуклеотидазы и др.);
- гиперхолестеринемии;
- повышение содержания фосфолипидов, β-липопротеидов, желчных кислот;
- гипербилирубинемии (преимущественно за счет повышения концентрации прямого (синонимы – свободно-го или конъюгированного) билирубина).

Повышенный уровень ЩФ не является строго специфичным для холестаза, она может повышаться в пределах до 3 норм при многих заболеваниях печени, кроме того, умеренное повышение возможно рассматривать как физиологическое изменение у пожилых пациентов, беременных женщин (изофермент плаценты) и подростков (из-за быстрого роста костей). Изолированное повышение ЩФ без гипербилирубинемии или гипертрансаминаземии может наблюдаться в случаях раннего холестаза или у

пациентов при инфильтрации опухолью, или при гранулематозном поражении, например при саркоидозе¹ [1, 2].

По механизму развития условно холестаза подразделяют на внутриспеченочный, внепеченочный и смешанного типа, по срокам развития – на острый и хронический, клинически – на желтушный и безжелтушный варианты.

Внепеченочный холестаз развивается при механической обструкции магистральных внепеченочных или главных внутриспеченочных протоков (*табл. 1*).

● **Таблица 1.** Наиболее частые причины внепеченочной формы холестаза

● **Table 1.** The most common causes of extrahepatic cholestasis

Характер обтурации	Причина обтурации
Поражение стенки и/или просвета желчных протоков	Холангиокарцинома Холедохолитиаз Первичный или вторичный склерозирующий холангит IgG4-склерозирующий холангит Доброкачественные билиарные стриктуры Кисты холедоха Паразитарное поражение
Сдавление желчных протоков извне другими органами и тканями	Рак поджелудочной железы Панкреатические псевдокисты Псевдотуморозный хронический панкреатит Рак желчного пузыря Увеличение лимфатических узлов в области гепатодуоденальной связки
Обструкция большого дуоденального соска	Дуоденальный дивертикул Ампулярная карцинома Стриктура Полип
Облитерация желчных протоков	Билиарная атрезия Болезнь Кароли

Опухолевые образования достаточно часто приводят к билиарной обструкции: это рак поджелудочной железы, желчного пузыря, холангиокарцинома, злокачественная опухоль тонкой кишки или метастазы в печень. Нарушение проходимости желчевыводящих путей неопухоловой природы выявляется у 45–55% пациентов – это послеоперационные стриктуры, острый и хронический панкреатит, аутоиммунный холангит, ПСХ, холедохолитиаз, врожденные аномалии. Из них наиболее частой причиной

¹ Лейшнер У. Аутоиммунные заболевания печени и перекрестный синдром. Пер. с нем. А. Шептулин. М.: Анахарсис, 2005; с. 176.

внепеченочного холестаза является желчнокаменная болезнь (ЖКБ) (73,6%), реже – стеноз большого дуоденального соска (БДС), панкреатит, стриктуры желчных путей, паразитарные инвазии [3–7].

Внутрипеченочный холестаз развивается в результате целого ряда заболеваний, таких как острый вирусный гепатит, первичный билиарный цирроз, холангит, лекарственное повреждение печени, амилоидоз печени (табл. 2) [3, 8, 9].

- **Таблица 2.** Этиология внутрипеченочного холестаза [3, 8, 9]
- **Table 2.** Etiology of intrahepatic cholestasis [3, 8, 9]

Характер повреждения	Нозологические формы
Внутрипеченочный холестаз	
а) преимущественно каналикулярный	Первичный билиарный холангит Первичный склерозирующий холангит малых протоков
б) преимущественно гепатоцеллюлярный	Аутоиммунный гепатит Острый вирусный гепатит Лекарственно-индуцированный гепатит Алкогольный гепатит
В результате инфильтрации внутрипеченочных протоков	Саркоидоз Лимфома Туберкулез Амилоидоз
Системные нарушения	Сепсис Парентеральное питание Миелодиспластический синдром
Внутрипеченочные объемные поражения	Абсцессы Паразитарные кисты Первичные или вторичные злокачественные образования
Наследственные синдромы холестаза	Прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз Доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз
Холестаз беременных	Холестатические повреждения печени у беременных

Клинически картину, вызванную внутрипеченочным холестазом, часто трудно отличить от желтухи, вызванной внепеченочной билиарной обструкцией. Однако в 90% случаев при тщательном клиническом обследовании с использованием лабораторных тестов задача может быть успешно решена.

Первым этапом при обследовании пациента с проявлениями т.н. лабораторного синдрома холестаза является исключение вирусных гепатитов А, Е, В, С, D.

В качестве скрининга для исключения внепеченочной формы холестаза проводится ультразвуковое исследование (УЗИ), которое позволяет выявить расширение диаметра внутрипеченочных протоков, общего печеночного и общего желчного протоков, неоднородность ткани печени, увеличение размеров и структуры ткани поджелудочной железы. К преимуществам метода относится доступность, неинвазивность, безвредность, что и позволяет использовать его в качестве скрининга. Считается, что нормальный диаметр общего желчного протока по данным УЗИ 5 мм, плюс по 1 мм на каждые 10 лет в возрасте после 50 лет. Расширенный общий желчный проток определяется у больных, перенесших холецистэктомия.

Характерный ультразвуковой критерий «двустволки» и конкременты не всегда удается визуализировать, но дилатация общего желчного протока в соответствующем клиническом контексте позволяет косвенно диагностировать билиарную гипертензию. Недостатком метода считается низкая чувствительность, трудности диагностики при ожирении, метеоризме, затрудняющим визуализацию.

В качестве уточняющего метода в оценке билиарного тракта рекомендуется проведение магнитно-резонансной холангиографии (МРТ-ХГ), а также МРТ с контрастированием (для выявления очагового поражения печени). МРТ-ХГ обладает высокой чувствительностью до 95% и специфичностью до 92% в выявлении обструкции желчных путей. Эндоскопическая ретроградная холепанкреатография (ЭРХПГ) проводится только в условиях, где имеется хирургическое отделение, и только по строгим показаниям в связи с высоким риском осложнений в виде острого панкреатита [9–12].

Важным диагностическим этапом обследования является оценка состояния большого дуоденального соска (БДС), для чего проводится дуоденоскопия. При сохраняющемся подозрении на внепеченочный холестаз показано проведение эндосонографии, позволяющей провести осмотр не только БДС, но и интрапанкреатической части поджелудочной железы, ткани головки поджелудочной железы.

Определение признаков билиарной гипертензии позволяет направить пациента на консультацию к хирургу или онкологу для определения дальнейшей тактики лечения.

При исключении внепеченочного холестаза вторым этапом обследования служит углубленная диагностика и определение причины внутрипеченочного холестаза.

В случае преобладания признаков гепатоканаликулярного холестаза проводится дифференциальный диагноз между первичным билиарным холангитом (ПБХ), первичным склерозирующим холангитом малых протоков (ПСХмпр), токсическим гепатитом. Важным диагностическим шагом является исследование антимитохондриальных антител (АМА). Диагноз достоверен при наличии АМА-M2 (антитела к E2 субъединице пируват дегидрогеназного комплекса) в диагностическом титре $\geq 1:40$ и холестатического профиля печеночных ферментов (при отсутствии других причин). У 90% больных ПБХ выявляются АМА в диагностическом титре $\geq 1:40$, их специфичность составляет более 95%. У 30% больных ПБХ обнаруживают неспецифические антиядерные антитела (ANA). Антитела anti-sp100 и anti-gp210 обладают специфичностью более 95% для ПБХ, эти антитела могут использоваться в качестве маркеров ПБЦ в случае отсутствия АМА, однако чувствительность этих антител ниже их специфичности.

Острый холестаз описывается при применении препаратов разных фармакологических групп, в том числе эстрогенов, анаболических стероидов, тамоксифена, нейролептиков (хлорпромазин), статинов, антибиотиков (эритромицин, оксипенициллины, фторхинолоны, амоксициллин/клавуланат), антиагрегантов (тиклопидин), антигистаминных (терфенадин) и противогрибковых средств (тербинафин), НПВП (нимесулид, ибупрофен), гипотензивных (ирбесартан) и антиаритмических препаратов (пропафенон) и др. [13, 14]. Изолированный гепатоцеллюлярный холестаз чаще

наблюдается при применении половых гормонов и анаболических стероидов. Лекарственно-индуцированная холангиопатия может протекать остро и саморазрешаться после отмены препарата или принимать затяжное течение, приводя к дуктопении, а иногда к билиарному циррозу [15]. Билиарная гипертензия служит одним из противопоказаний для проведения пункционной биопсии печени.

Биопсия печени. Гистологическое исследование печени имеет решающее значение в диагностике аутоиммунных перекрестных синдромов ПБХ и ПСХ с аутоиммунным гепатитом, когда установленный диагноз позволяет начать адекватную кортикостероидную терапию и улучшить прогноз заболевания, а также в диагностике ПСХ малых протоков (ПСХмпр). В случае AMA-M2 позитивного ПБХ проведение морфологического исследования печени не является обязательным [8, 9].

Препаратом первой линии терапии холестатических поражений является урсодезоксихолиевая кислота (УДХК). Остальные препараты, предлагаемые для лечения ПБХ, не имеют прочной доказательной базы. УДХК – желчная кислота, синтезируется в результате бактериального окисления хенодесоксихолевой кислоты. Благодаря высокой гидрофильности и слабому мицеллообразованию УДХК практически не токсична. Около 50–70% препарата выводится с желчью в виде литохолевой кислоты. УДХК воздействует на основные звенья патогенеза холестатических заболеваний по ряду направлений [8, 9].

Холангиоцитопротективный эффект обеспечивает защиту от токсического воздействия гидрофобных желчных кислот в результате конкурентного захвата УДХК рецепторами в подвздошной кишке, стимуляцией экзоцитоза в гепатоцитах, активацией Са-зависимой а-протеинкиназы, а также усилением билиарной секреции гидрофобных желчных кислот и других токсических веществ.

Антиапоптотический эффект обеспечивается снижением концентрации ионизированного кальция в клетках, что предотвращает секрецию цитохрома С из митохондрий и блокирует активацию каспаз и апоптоз холангиоцитов [16].

Иммунomodулирующий эффект УДХК за счет снижения экспрессии молекул HLA 1-го класса на гепатоцитах и HLA 2-го класса на холангиоцитах и подавление продукции цитокинов противовоспалительной направленности [17].

УДХК имеет химическое и структурное сходство со стероидными гормонами и может взаимодействовать с ядерными рецепторами глюкокортикоидов, влияя на их активность, имитируя в какой-то мере действие глюкокортикоидных гормонов [18].

Проблема диагностики и лечения заболеваний печени, протекающих с холестазом, по-прежнему вызывают большие трудности, иллюстрацией этого положения служит следующее клиническое наблюдение.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Больной Е. 54 лет обратился с жалобами на кожный зуд, желтуху, слабость.

Из анамнеза: умеренное употребление алкоголя не отрицает, абстиненция с 2017 г. В 2003 г. перенес холецист-

эктомиию по поводу калькулезного холецистита. В 2014 г. впервые диагностирована меланома кожи левого плеча, проведено хирургическое лечение с последующей химиотерапией (ПХТ). На фоне ПХТ отмечал повышение трансаминаз (до 2,5 норм), принимал гепатотропные препараты (адеметионин в/в), с положительным эффектом. В 2016 г. установлен диагноз язвенный колит, левостороннее поражение, принимал препараты 5-АСК (в настоящее время не принимает). Неоднократно госпитализирован в гастроэнтерологический стационар по м/ж.

В январе 2019 г. появились жалобы на кожный зуд, пожелтение кожных покровов и склер. Самостоятельно принимал отвар кукурузных рылец в течение 1 месяца, после чего при амбулаторном обследовании отмечено повышение аланиновой трансаминазы (АЛТ) – 339,6 Ед/л (верхняя граница нормы (ВГН) 35), АСТ 249,2 Ед/л (ВГН 40,0), билирубин до 234 мкмоль/л (прямая фракция – 170 мкмоль/л); уровень холестерина – 8,3 мкмоль/л, гамма-глутамилтрансферазы до 1210 Ед/л (ВГН 50); щелочная фосфатаза 1121,6 (ВГН – 120,0) Ед/л. По данным фиброэластометрии печени эластичность печени соответствовала циррозу печени – F4 по METAVIR (14,5 КПа).

По данным УЗИ органов брюшной полости (ОБП) в марте 2019 г. выявлены признаки диффузных изменений паренхимы печени (фиброзные изменения), портальной гипертензии: расширение воротной вены, спленомегалия. По данным эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) выявлено варикозное расширение вен пищевода 1-й степени по Soehendra.

При поступлении состояние удовлетворительное. Кожные покровы и видимые слизистые желтушны. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Отеков нет. Сознание ясное, ориентация в пространстве, времени, собственной личности сохранена, на вопросы отвечает правильно. Грудная клетка: при пальпации безболезненная. При аускультации – дыхание везикулярное, хрипов нет. Число дыханий – 16 в мин. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. Число сердечных сокращений 78 в мин. Слизистая полости рта розовая, чистая. Зев чистый. Язык влажный, обложен белым налетом. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень и селезенка не выступают из-под края реберной дуги. Стул регулярно, оформленный. Область почек не изменена, почки не пальпируются. Симптом «поколачивания» отрицателен с обеих сторон.

Дальнейшее обследование было направлено на решение следующих диагностических задач:

- I. Какова этиология заболевания печени?
- II. Каковы темпы прогрессирования заболевания, т.е. активность заболевания?
- III. На какой стадии прогрессирования находится болезнь, имеет ли место гепатит или уже сформировался цирроз печени?

Данные предшествующего обследования позволили диагностировать цирроз печени на основании ультразвуковых и эндоскопических признаков портальной гипертензии, а также результатов фиброэластометрии печени (F4 по METAVIR).

Высокая активность воспалительного процесса в печени была определена по степени цитолиза (превы-

шение нормы в 9–10 раз). На первом этапе обследования были исключены гепатиты вирусной этиологии (HBs-антиген, анти-HCV – не обнаружены).

Таким образом, был сделан вывод о том, что у пациента имеет место цирроз печени высокой активности с холестазом, этиологию которого требовалось определить. С учетом клинической картины и характера течения заболевания дифференциальный диагностический ряд представлялся весьма широким.

1. Прежде всего нельзя было исключить внепеченочную форму холестаза, т. к. в анамнезе у пациента имелась желчнокаменная болезнь, и можно допустить бессимптомный характер течения холедохолитиаза.
2. Наличие злокачественного заболевания в анамнезе (меланома) не позволяло исключить сдавление протоков увеличенными лимфатическими узлами, не исключалось и метастатическое поражение печени.
3. Холестаз смешанного генеза мог быть вызван также ПСХ, поскольку у пациента задолго до этого был диагностирован язвенный колит, который, как известно, часто протекает в ассоциации с ПСХ.
4. Рассматривался также вопрос о токсическом гепатите – смешанном гепатоцеллюлярном и каналикулярном варианте течения холестаза (химиотерапия в анамнезе, прием желчегонных трав).
5. Высокий уровень трансаминазной активности не позволял исключить также аутоиммунный гепатит или перекрестный синдром.
6. Выявленные положительные АМА-M2 в сочетании с холестазом позволяли думать о первичном билиарном холангите (ПБХ).

Проведено МРТ с контрастированием – очаговых изменений не выявлено, внутрибрюшные л/узлы не увеличены. При МР-ХПГ – печень увеличена в размерах (ККР – 186 мм), с четкими неровными (мелкобугристыми) контурами, без очаговых изменений. Селезенка резко увеличена. Диаметр воротной вены 17 мм. Внутрипеченочные желчные протоки не расширены, деформированы, контуры подчеркнуты, просветы с участками сужений и расширений, стенки утолщены. Конфлюенс по типу бифуркации. Долевые желчные протоки четко прослеживаются: правый и левый диаметром до 2,5–3 мм. Общий печеночный проток диаметром 4 мм, с четкими неровными контурами, стенки несколько утолщены. Общий желчный проток не расширен, диаметром до 4 мм, с четкими неровными контурами, стенки несколько утолщены, просвет свободный. Желчный пузырь удален. Главный панкреатический проток прослеживается фрагментарно, на видимых участках, не расширен – 1 мм в диаметре. Заключение: МР-картина структурных изменений внутри- и внепеченочных желчных протоков может соответствовать ПСХ. Гепатоспленомегалия.

Таким образом, на этом этапе был диагностирован цирроз печени в исходе ПСХ, ассоциированного с ЯК. Высокий уровень АЛТ и АСТ требовал исключения аутоиммунного гепатита.

Было выявлено исследование атинуклеарного фактора – Нер2, который оказался положительным в высоком

титре -1/1280, тип свечения – цитоплазматический + ядерный крапчатый (cut+sp AC21+AC5), что позволило сделать вывод об аутоиммунном характере поражения печени. АМА-M2 также в высоком титре и синдром холестаза заставили проводить дифференциальный диагноз с циррозом печени в исходе аутоиммунного перекрестного синдрома: АИГ, ПСХ и, возможно, ПБХ, в связи с этим была проведена биопсия печени.

Морфологическое заключение по результатам биопсии печени: архитектура печени нарушена. Соединительнотканые септы различной ширины разделяют большие группы гепатоцитов с формированием ложных долек. В состав септ входят пучки коллагеновых волокон, кровеносные сосуды различного калибра, гиперплазированные желчные протоки, клетки воспалительного инфильтрата, представленные в основном лимфоцитами с примесью плазмоцитов. Между клетками протоков часто встречаются лимфоциты. Клетки воспалительного инфильтрата распространяются между гепатоцитами. Внутريدольковые некрозы гепатоцитов и лимфоидные инфильтраты различного размера без четких границ. Эмпериоплез отдельных гепатоцитов. Выраженная гиперплазия клеток ретикулоэндотелиальной системы. Индекс стеатоза – 0. METAVIR A3 F4. Заключение: Активный цирроз печени, вероятно, аутоиммунной этиологии.


Морфологических признаков ПБХ не получено, что подтверждает данные о том, что в ряде случаев АМА-M2 могут повышаться при ПСХ.

Таким образом, на основе обобщения полученных данных был установлен следующий диагноз: *цирроз печени в исходе синдрома аутоиммунного перекреста: первичный склерозирующий холангит + аутоиммунный гепатит, класс В (7 баллов) по Child-Pugh, MELD 13 высокой биохимической активности. Портальная гипертензия: варикозное расширение вен пищевода 1 см. (по Soehendra). Расширение селезеночной вены. Спленомегалия. Гиперспленизм.*

Сопутствующие заболевания. Язвенный колит, хроническое рецидивирующее течение, проктит, минимальная активность. Желчнокаменная болезнь: холецистэктомия в 2003 году. Меланома кожи левого плеча: хирургическое лечение + 6 курсов ПХТ в 2014 г., ремиссия.

Пациенту назначена комбинированная терапия – метипред в дозе 60 мг в сутки с постепенным снижением до поддерживающей (от назначения азатиоприна в связи с выраженным холестазом решено воздержаться) и препарат УДХК (Эксхол) в дозе 1500 мг в сутки. Дальнейшее наблюдение отражает положительную динамику, снижение уровня АЛТ до 70 ед/мл, выраженности холестаза (ЩФ до 500 ед/л). Ведется дальнейшее наблюдение.

Выводы

Таким образом, методический последовательный подход к дифференциальной диагностике холестаза позволил в краткие сроки установить правильный диагноз и начать своевременную адекватную терапию. 

Поступила / Received: 09.09.2019
Отрецензирована / Review: 23.09.2019
Принята в печать / Accepted: 24.09.2019

Список литературы

1. Подымова С.Д. *Болезни печени: Руководство для врачей*. Изд. 5-е, перераб. и доп. М.: Медицинское информационное агентство, 2018. 984 с. Режим доступа: <https://medknigaservis.ru/wp-content/uploads/2019/01/NF0008638.pdf>.
2. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Тихонов И.Н., Широкова Е.Н., Буеверов А.О., Драпкина О.М., Шулпекова Ю.О., Цуканов В.В., Маммаев С.Н., Маев И.В., Пальгова Л.К. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;(2):24-42. doi: 10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42.
3. Modha K. Clinical Approach to Patients With Obstructive Jaundice. *Techniques in Vascular and Interventional Radiology*. 2015;18(4):197-200. doi: 10.1053/j.tvir.2015.07.002.
4. Шамсиев Ж.Э., Эгамбердиев А.А. Современное состояние вопросов диагностики и лечения механической желтухи (обзор литературы). *Научные исследования*. 2018;(4):69-72. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennoe-sostoyanie-voprosov-diagnostiki-i-lecheniya-mehanicheckoy-zheltuhi-obzor-literatury>.
5. Курбанязов З.Б., Махмудов Т.Б., Сулаймонов С.У., Давлатов С.С. Хирургическое лечение больных с синдромом Мирizzi. *Врач-аспирант*. 2012;(2.1):135-138. Режим доступа: <http://www.sbook.ru/vrasp/index.htm>.
6. Buyukasik K., Toros A.B., Bektas H., Ari A., Deniz M.M. Diagnostic and therapeutic value of ERCP in acute cholangitis. *ISRN Gastroenterol*. 2013;2013:191729. doi: 10.1155/2013/191729.
7. Lan Cheong Wah D., Christophi C., Muralidharan V. Acute cholangitis: current concepts. *ANZ J Surg*. 2017;87(7-8):554-559. doi: 10.1111/ans.13981.
8. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol*. 2009;51(2):237-267. doi: 10.1016/j.jhep.2009.04.009.
9. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol*. 2017;67(1):145-172. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.022.
10. Miura F., Takada T., Kawarada Y., Nimura Y., Wada K., Hirota M., Nagino M., Tsuyuguchi T., Mayumi T., Yoshida M., Strasberg S.M., Pitt H.A., Belghiti J., de Santibanes E., Gadacz T.R., Gouma D.J., Fan S.T., Chen M.F., Padbury R.T., Bornman P.C., Kim S.W., Liau K.H., Belli G., Dervenis C. Flowcharts for the diagnosis and treatment of acute cholangitis and treatment of acute cholecystitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2007;14(1):27-34. doi: 10.1007/s00534-006-1152-y.
11. Romagnuolo J., Bardou M., Rahme E., Joseph L., Reinhold C., Barkun A.N. Magnetic resonance cholangiopancreatography: a meta-analysis of test performance in suspected biliary disease. *Ann Intern Med*. 2003;139(7):547-57. doi: 10.7326/0003-4819-139-7-200310070-00006.
12. Giad s T., Cabada L., Sarr a Octavio de Toledo M.T., Mart nez-Berganza Asensio R., Cozcolluela Cabrejas I., Alberdi Ib n ez A., Alvarez L pez, Garc a-Asensio S. Helical CT cholangiography in the evaluation of the biliary tract: application to the diagnosis of choledocholithiasis. *Abdom Imaging*. 2002;27(1):61-70. doi: 10.1007/s00261-001-0043-6.
13. Chalasani N.P., Hayashi P.H., Bonkovsky H.L., Navarro V.J., Lee W.M., Fontana. ACG Clinical Guide: the diagnosis and management of idiopathic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(7):950-966; quiz 967. doi: 10.1038/ajg.2014.131.
14. Wen Z., Wang K., Li H., Shi V. A comprehensive study of the association between drug hepatotoxicity and daily dose, liver metabolism, and lipophilicity using 975 oral medications. *Oncotarget*. 2015;6(19):17031-17038. doi: org/10.18632/oncotarget.4400.
15. Bj rnsson E.S., Bergmann O.M., Bj rnsson H.K., Kvaran R.B., Olafsson S. Incidence, presentation and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. *Gastroenterol*. 2013;144(7):1419-1425.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2013.02.006.
16. Sol  S., Amaral J.D., Castro R.E., Ramalho R.M., Borratho P.M., Kren B.T., Tanaka H., Steer C.J., Rodrigues C. M. P. Nuclear translocation of UDCA by the glucocorticoid receptor is required to reduce TGF-beta1-induced apoptosis in rat hepatocytes. *Hepatology*. 2005;42:925-934. doi: 10.1002/hep.20870.
17. Rodrigues C.M., Ma X., Linehan-Stieers C., Fan G., Kren B.T., Steer C.J. Ursodeoxycholic acid prevents cytochrome c release in apoptosis by inhibiting mitochondrial membrane depolarization and channel formation. *Cell Death Differ*. 1999;6(9):842-854. doi: 10.1038/sj.cdd.4400560.
18. Jacquemin E., Hermans D., Myara A., Habes D., Debray D., Hadchouel M., Sokal E.M., Bernard O. Ursodeoxycholic acid therapy in pediatric patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. *Hepatology*. 1997;25:519-523. doi: org/10.1002/hep.510250303.

References

1. Podymova S.D. *Liver diseases: Manual*. Ed. 5th, revised and supplemented. Moscow: Medical Informational Agency, 2018. 984 p. (In Russ.) Available at: <https://medknigaservis.ru/wp-content/uploads/2019/01/NF0008638.pdf>.
2. Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Pavlov C.S., Tikhonov I.N., Shirokova Y.N., Buyeverov A.O., Drapkina O.M., Shulpekova Y.O., Tsukanov V.V., Mammayev S.N., Mayev I.V., Palgova L.K. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;(2):24-42. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42.
3. Modha K. Clinical Approach to Patients With Obstructive Jaundice. *Techniques in Vascular and Interventional Radiology*. 2015;18(4):197-200. doi: 10.1053/j.tvir.2015.07.002.
4. Shamsiev J.Z., Egamberdiev A.A. Current status of diagnosis and treatment of obstructive jaundice (review of literature). *Nauchnye issledovaniya = Scientific Research*. 2018;(4):69-72. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennoe-sostoyanie-voprosov-diagnostiki-i-lecheniya-mehanicheckoy-zheltuhi-obzor-literatury>.
5. Kurbananiyazov Z.B., Makhmudov T.B., Sulaymonov S.U., Davlatov S.S. Surgical treatment of patients with Mirizzi syndrome. *Vrach-aspirant = Postgraduate Doctor*. 2012;(2.1):135-138. (In Russ.) Available at: <http://www.sbook.ru/vrasp/index.htm>.
6. Buyukasik K., Toros A.B., Bektas H., Ari A., Deniz M.M. Diagnostic and therapeutic value of ERCP in acute cholangitis. *ISRN Gastroenterol*. 2013;2013:191729. doi: 10.1155/2013/191729.
7. Lan Cheong Wah D., Christophi C., Muralidharan V. Acute cholangitis: current concepts. *ANZ J Surg*. 2017;87(7-8):554-559. doi: 10.1111/ans.13981.
8. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol*. 2009;51(2):237-267. doi: 10.1016/j.jhep.2009.04.009.
9. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol*. 2017;67(1):145-172. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.022.
10. Miura F., Takada T., Kawarada Y., Nimura Y., Wada K., Hirota M., Nagino M., Tsuyuguchi T., Mayumi T., Yoshida M., Strasberg S.M., Pitt H.A., Belghiti J., de Santibanes E., Gadacz T.R., Gouma D.J., Fan S.T., Chen M.F., Padbury R.T., Bornman P.C., Kim S.W., Liau K.H., Belli G., Dervenis C. Flowcharts for the diagnosis and treatment of acute cholangitis and cholecystitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2007;14(1):27-34. doi: 10.1007/s00534-006-1152-y.
11. Romagnuolo J., Bardou M., Rahme E., Joseph L., Reinhold C., Barkun A.N. Magnetic resonance cholangiopancreatography: a meta-analysis of test performance in suspected biliary disease. *Ann Intern Med*. 2003;139(7):547-57. doi: 10.7326/0003-4819-139-7-200310070-00006.
12. Giad s T., Cabada L., Sarr a Octavio de Toledo M.T., Mart nez-Berganza Asensio R., Cozcolluela Cabrejas I., Alberdi Ib n ez A., Alvarez L pez, Garc a-Asensio S. Helical CT cholangiography in the evaluation of the biliary tract: application to the diagnosis of choledocholithiasis. *Abdom Imaging*. 2002;27(1):61-70. doi: 10.1007/s00261-001-0043-6.
13. Chalasani N.P., Hayashi P.H., Bonkovsky H.L., Navarro V.J., Lee W.M., Fontana. ACG Clinical Guide: the diagnosis and management of idiopathic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(7):950-966; quiz 967. doi: 10.1038/ajg.2014.131.
14. Wen Z., Wang K., Li H., Shi V. A comprehensive study of the association between drug hepatotoxicity and daily dose, liver metabolism, and lipophilicity using 975 oral medications. *Oncotarget*. 2015;6(19):17031-17038. doi: org/10.18632/oncotarget.4400.
15. Bj rnsson E.S., Bergmann O.M., Bj rnsson H.K., Kvaran R.B., Olafsson S. Incidence, presentation and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. *Gastroenterol*. 2013;144(7):1419-1425.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2013.02.006.
16. Sol  S., Amaral J.D., Castro R.E., Ramalho R.M., Borratho P.M., Kren B.T., Tanaka H.,

- Steer C.J., Rodrigues C. M. P. Nuclear translocation of UDCA by the glucocorticoid receptor is required to reduce TGF-beta1-induced apoptosis in rat hepatocytes. *Hepatology*. 2005;42:925–934. doi: 10.1002/hep.20870.
17. Rodrigues C.M., Ma X., Linehan-Stieers C., Fan G., Kren B.T., Steer C.J. Ursodeoxycholic acid prevents cytochrome c release in apoptosis by inhibiting mitochondrial membrane depolarization and channel formation. *Cell Death Differ*. 1999;6(9):842–854. doi: 10.1038/sj.cdd.4400560.
18. Jacquemin E., Hermans D., Myara A., Habes D., Debray D., Hadchouel M., Sokal E.M., Bernard O. Ursodeoxycholic acid therapy in pediatric patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. *Hepatology*. 1997;25:519–523. doi: org/10.1002/hep.510250303.

Информация об авторах:

Винницкая Елена Владимировна, д.м.н., руководитель научно-исследовательского отдела гепатологии, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; e-mail: e.vinnitskaya@mknc.ru

Хайменова Татьяна Юрьевна, к.м.н., заведующая отделением заболеваний печени, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; e-mail: fortatiana@list.ru

Салиев Кирилл Германович, лаборант-исследователь научно-исследовательского отдела гепатологии, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; e-mail: k.saliev@inbox.ru

Сбикина Евгения Сергеевна, младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела гепатологии, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; e-mail: esbikina@gmail.com

Абсандзе Кетован Гелаевна, аспирант научно-исследовательского отдела гепатологии, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86

Сандлер Юлия Григорьевна, к.м.н., старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела гепатологии, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы; 111123, Россия, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86; e-mail: sandlerjulia2012@gmail.com

Information about the authors:

Elena V. Vinnitskaya, Dr. of Sci. (Med.), Head of Hepatology Research Department, Loginov Moscow Clinical Scientific Center of Moscow Health Department; 86, Shosse Entuziastov, Moscow, 111123, Russia; e-mail: e.vinnitskaya@mknc.ru

Tatyana Yu. Khaumenova, Cand. of Sci. (Med.), Head of Hepatology Research Department, Loginov Moscow Clinical Scientific Center of Moscow Health Department; 86, Shosse Entuziastov, Moscow, 111123, Russia; e-mail: fortatiana@list.ru

Kirill G. Saliev, Dr. of Sci. (Med.), Research Assistant of Hepatology Research Department, Loginov Moscow Clinical Scientific Center of Moscow Health Department; 86, Shosse Entuziastov, Moscow, 111123, Russia; e-mail: k.saliev@inbox.ru

Evgeniya S. Sbukina, Junior Researcher, Hepatology Research Department, Loginov Moscow Clinical Scientific Center of Moscow Health Department; 86, Shosse Entuziastov, Moscow, 111123, Russia; e-mail: esbukina@gmail.com

Ketovan G. Absandze, a postgraduate student, Hepatology Research Department, Loginov Moscow Clinical Scientific Center of Moscow Health Department; 86, Shosse Entuziastov, Moscow, 111123, Russia; e-mail:

Yuliya G. Sandler, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, Hepatology Research Department, Loginov Moscow Clinical Scientific Center of Moscow Health Department; 86, Shosse Entuziastov, Moscow, 111123, Russia; e-mail: sandlerjulia2012@gmail.com