

вать. Метабиотики лучше абсорбируются, метаболизируются, распределяются по организму, тканям и органам, а также быстрее и в большей степени элиминируются из организма». Среди наиболее известных, клинически используемых в России и мире метабиотиков, эксперт назвал в том числе и Бактистатин (смесь лизоцима, каталазы, полипептидов, пептидогликана, некоторых аминокислот, полисахаридов, изолированных из культуральной жидкости *B. subtilis*, сорбента цеолита и пребиотического компонента).

«Дисбаланс пищевой, дисбаланс со стороны систем нашего макроорганизма, дисбаланс флоры – это фактически замкнутый круг, – констатировала М.Д. Ардатская в своей

заключительной речи. – Только через флору, через ее метаболиты мы можем активно вмешиваться в лечение разных патологий и проводить их профилактику. Восстановление флоры после кишечных инфекций, аллергия, псевдоаллергия, коррекция микрофлоры при синдроме раздраженного кишечника – при всех этих проблемах стоит сделать выбор в пользу метабиотиков и, в частности, в пользу Бактистатина».

Материалы выступлений записала и подготовила к печати к.м.н. О.И. Костюкевич (ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», Москва)

Синдром холестаза в практике врача-интерниста

Д.м.н. О.В. Цыганкова^{1,2}, Т.А. Соколова², к.м.н. Л.Д. Латынцева², С.М. Воевода²

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский ГМУ» Минздрава России

²НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ФГБУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск

РЕЗЮМЕ

В настоящее время проблема заболеваний печени токсического генеза приобретает все большую актуальность в связи с высокими темпами развития химической и фармацевтической промышленности, широким внедрением биологически активных добавок (БАД). Последние не являются лекарственным средством, поэтому их назначение должно сопровождаться обязательной оценкой соотношения риск/польза для конкретного пациента. Одним из ведущих проявлений токсического поражения печени является синдром холестаза, характеризующийся повышением биохимических показателей крови: щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (γ -ГТП), а также прямого билирубина. Для практикующего врача важным этапом диагностического поиска являются уточнение генеза заболевания и исключение в рамках дифференциальной диагностики первичного билиарного цирроза печени, первичного склерозирующего холангита, гепатита вирусной этиологии, алкогольного поражения печени, а также паразитарной инвазии.

Приведен клинический случай, иллюстрирующий развитие токсического гепатита с развитием синдрома холестаза, ассоциированного с применением БАД, содержащей экстракт дикого ямса, у женщины среднего возраста. Описаны этапы диагностического поиска с последующей успешной гепатотропной терапией. Обращает на себя внимание развитие клинико-лабораторной ремиссии заболевания только после отмены этиологического фактора его развития – БАД, несмотря на предшествующую длительную (в течение 4 мес.) гепатопротекторную терапию эссенциальными фосфолипидами.

Ключевые слова: холестаз, токсический гепатит, биологически активная добавка, урсодезоксихолиевая кислота, адеметионин, клинический случай.

Для цитирования: Цыганкова О.В., Соколова Т.А., Латынцева Л.Д., Воевода С.М. Синдром холестаза в практике врача-интерниста // РМЖ. МЕДИЦИНСКОЕ ОБОЗРЕНИЕ. 2017. № 2. С. 110–112.

ABSTRACT

Cholestasis syndrome in the practice of an internist

Tsygankova O.V.^{1,2}, Sokolova T.A.², Latyntseva L.D.², Voevoda S.M.²

¹Novosibirsk State Medical University

²Federal Research Center of the Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk

At present, the problem of liver diseases of toxic origin is becoming increasingly important due to the high rates of development of the chemical and pharmaceutical industry, the widespread introduction of biologically active additives (BAA). The latter are not medical products, therefore their prescribing should be necessarily accompanied by an assessment of risk/advantage ratio for a specific patient. One of the leading manifestations of a toxic liver lesion is the cholestasis syndrome, characterized by an increase in the biochemical parameters of the blood: alkaline phosphatase (FA), gamma-glutamyltranspeptidase (γ -GTP), and direct bilirubin. For the practicing physician, an important stage in the diagnostic search is the specification of the genesis of the disease and exclusion in its differential diagnosis of primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, hepatitis of the viral etiology, alcoholic liver lesion, and parasitic invasion.

The article presents a clinical case illustrating the development of toxic hepatitis with the development of the cholestasis syndrome associated with the use of dietary supplements containing wild yam extract in a middle-aged woman. The stages of diagnostic search with subsequent successful hepatotropic therapy are described. Attention is drawn to the development of clinical and laboratory remission of the disease only after the abolition of the etiologic factor of its development - BAA, despite the previous long (within four months) hepatoprotective therapy with essential phospholipids.

Key words: cholestasis, toxic hepatitis, biologically active additive, ursodeoxycholic acid, ademetonine, clinical case.

For citation: Tsygankova O.V., Sokolova T.A., Latyntsev L.D.a, Voevoda S.M. Cholestasis syndrome in the practice of an internist //RMJ. MEDICAL REVIEW. 2017. № 2. P. 110–112.

Введение

Синдром холестаза – клинико-лабораторный феномен, характеризующийся нарушением оттока желчи и/или синтеза желчных пигментов. Его основными биохимическими маркерами являются повышение уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) выше полутора норм, гамма-глутамил-транспептидазы (γ-ГТП) выше трех норм, а также конъюгированная гипербилирубинемия. Клинические проявления включают в себя слабость, кожный зуд и, в ряде случаев, желтуху [2]. При бессимптомном течении холестаза может быть выявлен случайно по повышению концентраций ЩФ и γ-ГТП в ходе диспансерного обследования или при исследовании биохимических тестов по поводу другого заболевания.

Дифференциальная диагностика синдрома холестаза объемна, поскольку представляет собой достаточно большой круг различных заболеваний [1–3]. Первый важный этап диагностического поиска – это разграничение внутри- и внепеченочного холестаза. В основе многих холестатических заболеваний лежит внутривнутрипеченочный холестаз, однако в случае склерозирующего холангита могут поражаться мелкие и крупные внутри- и/или внепеченочные желчные протоки. Для уточнения диагноза, согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению холестаза, разработанным Российской гастроэнтерологической ассоциацией и Российским обществом по изучению печени, обоснованно использование следующего алгоритма ведения больного:

1. Детальное изучение анамнеза и результатов объективного исследования.
2. Проведение ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости как первого этапа обследования для дифференциации внутри- и внепеченочного холестаза.
3. Определение антител к митохондриям (АМА антитела) – ключевая позиция при обследовании больного с внутривнутрипеченочным холестазом для исключения первичного билиарного цирроза печени.
4. Проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов брюшной полости – следующий этап при необъяснимом холестазе. Альтернативой МРТ может

явиться эндоскопическое УЗИ, особенно при подозрении на обструкцию дистальных отделов билиарного тракта.

5. У ряда пациентов может быть выполнена эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография. Однако в случае отсутствия необходимости в лечебных манипуляциях желательнее избегать данного метода (II-2/A-1).

6. Выполнение биопсии печени рекомендовано АМА-негативным пациентам и лицам с необъяснимым холестазом.

7. При наличии возможности – проведение генетического тестирования для исследования ABCB4 (гена, кодирующего внутриканальцевую фосфолипидную помпу). Рекомендуются у АМА-негативных больных при соответствии данных биопсии картине первичного билиарного цирроза и первичного склерозирующего холангита [1–5].

Клинический случай

Больная К., 48 лет, обратилась в приемный покой клиники ФГБНУ «НИИ терапии и профилактической медицины» г. Новосибирска 10 ноября 2016 г. с жалобами на дискомфорт в области правого подреберья, не связанный с приемом пищи, распространенный кожный зуд, усиливающийся в вечернее время.

Из анамнеза известно, что в марте 2016 г. впервые появился кожный зуд, более интенсивный во второй половине дня, сопровождающийся общей слабостью, похуданием на 4 кг за 6 мес. Соматически пациентка практически здорова, какие-либо лекарственные препараты на постоянной основе не принимала. Профессиональных вредностей не имеет, не курит, алкоголь употребляет 5–6 раз в год («по праздникам») в объеме 1–2 алкогольные единицы. Беременность отрицает.

В апреле обратилась в поликлинику по месту жительства, проведено обследование, по результатам которого выявлено повышение уровня печеночных ферментов: аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 122 Ед/л, аспаратаминотрансфераза (АСТ) – 131 Ед/л, щелочная фосфатаза (ЩФ) – 1154 ЕД/л, γ-глутамил-транспептидаза (ГТП) – 364 Ед/л, прямой билирубин – 39 ммоль/л. Назначена терапия гепатопротекторами (на основе фосфолипидов соевых бобов, содержащих 76% холина) и ферментами (панкреатин). На этом фоне отметила ухудшение состояния в виде усиления дискомфорта в области печени.

В мае 2016 г. при повторном обследовании выявили незначительное уменьшение показателей синдрома цитолиза (АЛТ – 112 Ед/л, АСТ – 122 Ед/л) и холестаза (ЩФ – 1108 Ед/л, ГТП – 356 Ед/л, прямой билирубин – 36 ммоль/л). По данным УЗИ органов брюшной полости – печень не увеличена, ее эхо-структура не изменена, признаки хронического холецистита, диффузные изменения поджелудочной железы. С этого периода принимала комбинированную гепатопротекторную терапию: адеметионин 800 мг/сут 1 мес. и урсодезоксихолиевую кислоту 500 мг/сут в течение 4 мес. Клинически отмечала уменьшение зуда, но лабораторные показатели оставались без существенной динамики.

На момент госпитализации в клинику «НИИТПМ» с целью дообследования и лечения кожный зуд пациентку не беспокоил, сохранялся умеренный дискомфорт в области правого подреберья. Курс гепатотропной терапии был закончен в конце августа 2016 г.

Таблица 1. Динамика биохимических показателей крови пациентки К. (2016 г.)

Показатель, единицы измерения	15.04	17.05	31.10	15.11	22.11
АЛТ, Ед/л	122	112	38	23	22
АСТ, Ед/л	131	122	34	23	23
ЩФ, Ед/л	1154	1108	514	370	317
ГТП, Ед/л	364	365	189	124	110
Билирубин общий, ммоль/л	42	39	8,7	8,2	8,1
Билирубин прямой, ммоль/л	39	36	5,2	4,25	4,1

В ходе углубленного сбора анамнеза выяснилось, что «для поддержания естественной красоты» по рекомендации гинеколога с декабря 2015 г. принимает курсами по 4–6 месяцев в год БАД, в состав которой входят экстракт дикого ямса, витамины С, Е, гиалуриновая кислота. При повторном проведении 2-месячного курса в марте 2016 г. отметила появление вышеописанных жалоб, однако использование БАД продолжила вплоть до ноября 2016 г., в интермиттирующем режиме.

При поступлении состояние больной удовлетворительное. Правильного телосложения. Рост – 164 см, вес – 58 кг, индекс массы тела – 21,6 кг/м². Кожа и видимые слизистые нормальной окраски. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Щитовидная железа пальпаторно – без особенностей. Грудная клетка правильной формы. Костно-мышечная система – без особенностей. Аускультативно дыхание везикулярное, хрипов нет. Пульс – 78 ударов в мин. Артериальное давление – 125/80 мм рт. ст. Сердечные тоны ясные, ритмичные. Язык влажный, не обложен. Живот правильной формы, участвует в акте дыхания, при пальпации мягкий, незначительно болезненный в правом подреберье. Печень не увеличена, мягко-эластической консистенции, умеренно болезненна при пальпации. Мочепускание свободное, безболезненное. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Периферических отеков нет. Физиологические отправления в норме.

В общем анализе крови: эритроциты – $4,0 \times 10^{12}$; гемоглобин – 123 г/л; лейкоциты – $4,8 \times 10^9$, базофилы – 0, эозинофилы – 7, нейтрофилы – 46, лимфоциты – 40, моноциты – 4; СОЭ – 30 мм/ч. Результаты общего анализа мочи – без патологии. Исключены вирусные и аутоиммунный гепатиты (титр АМА антител <1:40, ANA антитела – отрицательно). Уровни печеночных маркеров пациентки исходно и на фоне различных схем гепатопротекторной терапии представлены в таблице 1.

Для исключения паразитарной инвазии было проведено дуоденальное зондирование. Заключение: выраженные признаки застоя желчи в протоках печени, небольшой застой желчи в желчном пузыре. При повторном УЗИ органов брюшной полости выявлены минимальные диффузные изменения паренхимы печени, перегиб желчного пузыря. Осуществлялась также фиброэластометрия печени: степень фиброза F0 по METAVIR 4,9 кПа, магнитно-резонансная томография: признаки минимального диффузного изменения паренхимы печени, перегиб желчного пузыря; дополнительных образований, свободной жидкости в брюшной полости и забрюшинном пространстве не выявлено. Биопсия печени пациентке не была показана, поскольку имелось достаточно клинико-инструментальных данных для верификации холестаза токсического характера.

С учетом данных обследования, отрицательных маркеров вирусных гепатитов, аутоиммунных заболеваний, паразитарного поражения печени, отсутствия злоупотребления алкоголем и наличия анамнестических указаний на длительный курсовой прием БАД, ассоциированный хронологически с появлением «печеноч-

ных» жалоб, установлен клинический диагноз: хронический токсический гепатит, ассоциированный с приемом БАД, минимальной степени биохимической активности, с синдромом холестаза, стадия фиброза F0 по METAVIR (4,9кПа).

Была возобновлена терапия гепатопротекторами (адеметионином и урсодезоксихолиевой кислотой) с положительным клиническим (исчезновение зуда, снижение слабости, стабилизация массы тела) и лабораторным эффектом (снижение уровня маркерных ферментов холестаза до полутора-двух норм, нормализация уровня аминотрансфераз). Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии на амбулаторный этап со следующими рекомендациями:

1. Исключить БАДы! Соблюдение диеты № 5, в т. ч. частое дробное питание, которое обеспечивает лучшее переваривание и усвоение пищи, обладает хорошим желчегонным действием, улучшает моторику кишечника.

2. Включение в рацион продуктов, богатых пищевыми волокнами, что повышает желчегонный эффект диеты.

3. Тюбажи с минеральной водой 1 раз в 2 нед. в течение 3 мес.

4. Гепатопротекторная терапия: урсодезоксихолиевая кислота по 2 капсулы 2 р./сут (обед и вечер) до 12 мес. и адеметионин 400 мг по 1 таблетке 2 р./сут 1 мес.

5. Лабораторный контроль через 1 и 3 мес.

6. При появлении боли, выраженного дискомфорта в области печени – мебеверин по 1 капсуле 3 р./сут.

При повторном лабораторном обследовании через 1 и 3 мес. показатели биохимического анализа крови находились в рамках референсных значений. Таким образом, изначально, при появлении первых симптомов, у пациентки не был полно собран лекарственный анамнез, что является одним из опорных пунктов расспроса при поражении печени неуточненного генеза и может привести к неоправданному назначению множества инструментальных обследований, вплоть до биопсии печени, и, главное, не позволяет воздействовать на причинный фактор печеночной дисфункции, в частности, на синдром холестаза.

Литература

1. Антоненко О.М. Токсические поражения печени: пути фармакологической коррекции // Медицинский совет. 2013. № 6. С. 45–51 [Antonenko O.M. Toksicheskie porazheniya pecheni: puti farmakologicheskoy korrektsii // Meditsinskiy sovet. 2013. № 6. S. 45–51 (in Russian)].
2. Ивашкин В.Т., Широкова Е.Н., Маевская М.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза. М., 2013 [Ivashkin V.T., Shirokova Ye.N., Mayevskaya M.V. i dr. Klinicheskie rekomendatsii Rossiyskoy gastroenterologicheskoy assotsiatsii i Rossiyskogo obshchestva po izucheniyu pecheni po diagnostike i lecheniyu holestaza. M., 2013 (in Russian)].
3. Трухан Д.И., Мазуров А.Л. Лекарственные поражения печени: актуальные вопросы диагностики и лечения // Медицинский совет. 2016. № 5. С. 70–73 [Truhan D.I., Masur A.L. Lekarstvennyye porazheniya pecheni: aktualnyye voprosy diagnostiki i lecheniya // Meditsinskiy sovet. 2016. № 5. S. 70–73 (in Russian)].
4. Исаков В.А. Атлас клинической гастроэнтерологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 382 с. [Isakov V.A. Atlas klinicheskoy gastroenterologii. M.: GEOTAR-Media, 2010. 382 s. (in Russian)].
5. Ивашкин В.Т. Внутренние болезни по Дэвидсону. Гастроэнтерология. Гепатология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 192 с. [Ivashkin V.T. Vnutrennie bolezni po Davidsonu. Gastroenterologiya. Gepatologiya. M.: GEOTAR-Media, 2009. 192 s. (in Russian)].