

Клинический случай / Clinical case

УДК 616.36-008.5-02

<https://doi.org/10.47093/2218-7332.2022.13.3.45-53>

Затяжная желтуха после перенесенной SARS-CoV-2-инфекции: клинический случай

Н.Г. Вачеишвили^{1,✉}, М.С. Жаркова², Т.П. Некрасова², И.Н. Тихонов²,
Н.И. Трофимовская¹, В.Т. Ивашкин²

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»
Ленинские горы, д. 1, г. Москва, 119991, Россия

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский Университет)
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

Аннотация

В результате инфицирования новым коронавирусом (COVID-19), помимо органов дыхания, может быть поражена и гепатобилиарная система. Синдром исчезновения желчных протоков (vanishing bile duct syndrome, VBDS) – редкая причина желтухи – развивается, как правило, вследствие лекарственного повреждения печени, возможно сочетанное действие нескольких этиологических факторов.

Описание случая. Пациентка 77 лет госпитализирована по поводу желтушного окрашивания кожи и склер, кожного зуда и потемнения мочи. Симптомы впервые появились через 1 месяц после перенесенной COVID-19, в лечении которой использовался цефтриаксон, и сопровождалась повышением биохимических маркеров холестаза. Исключена патология вне- и внутрипеченочных желчных протоков. По данным гистологии печени выявлен VBDS. Лечение препаратами урсодезоксихолевой кислоты в течение 11 мес. привело к полному разрешению желтухи, регрессу кожного зуда и уменьшению биохимических маркеров холестаза.

Обсуждение. Данное клиническое наблюдение представляет интерес в связи с развитием у пациентки VBDS после перенесенной коронавирусной пневмонии, леченной цефтриаксоном. VBDS редко входит в круг дифференциальной диагностики холестатического синдрома, что отчасти связано с недостаточной информированностью врачей об осложнениях, возникающих после COVID-19 и проведенной лекарственной терапии.

Ключевые слова: COVID-19; синдром исчезновения желчных протоков; холестатический синдром; желтуха; урсодезоксихолевая кислота

Рубрики MeSH:

COVID-19 – ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ

COVID-19 – ОСЛОЖНЕНИЯ

ЦЕФТРИАКСОН – ВРЕДНЫЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ

ЦЕФТРИАКСОН – ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

ЖЕЛТУХА – ДИАГНОСТИКА

ЖЕЛТУХА – ЭТИОЛОГИЯ

Для цитирования: Вачеишвили Н.Г., Жаркова М.С., Некрасова Т.П., Тихонов И.Н., Трофимовская Н.И., Ивашкин В.Т. Затяжная желтуха после перенесенной SARS-CoV-2-инфекции: клинический случай. Сеченовский вестник. 2022; 13(3): 45–53. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2022.13.3.45-53>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Вачеишвили Нино Георгиевна, клинический ординатор кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

Адрес: Ленинские горы, д. 1, г. Москва, 119991, Россия

Тел.: +7 (495) 932-88-14

E-mail: vache72@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки (собственные ресурсы).

Поступила: 18.07.2022
Принята: 29.08.2022
Дата печати: 28.10.2022

Prolonged jaundice after previous SARS-CoV-2 infection: a clinical case report

Nino G. Vacheishvili^{1,✉}, Maria S. Zharkova², Tatyana P. Nekrasova², Igor N. Tikhonov²,
Natalia I. Trofimovskaya¹, Vladimir T. Ivashkin²

¹Lomonosov Moscow State University

1, Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russia

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

Abstract

The hepatobiliary system can be affected by a new coronavirus infection (COVID-19), in addition to the respiratory organs. Vanishing bile duct syndrome (VBDS) is a rare cause of jaundice that usually develops as a result of drug-induced liver injury or possibly due to the combined effect of several etiological factors.

Clinical case. A 77-year-old patient was hospitalized due to jaundice, skin itching and dark urine. Symptoms first appeared 1 month after COVID-19 treated with ceftriaxone and were accompanied by an increase in biochemical markers of cholestasis. Both extra- and intrahepatic bile ducts injuries were excluded. Liver histology revealed VBDS. Treatment with ursodeoxycholic acid for 11 months led to complete resolution of jaundice, regression of pruritus and a decrease in biochemical markers of cholestasis.

Discussion. This clinical case is of interest in connection with the development of VBDS in a patient after coronavirus pneumonia treated with ceftriaxone. VBDS is rarely included in the differential diagnosis of cholestatic syndrome, which is partly due to the lack of awareness of physicians about the complications that develop after COVID-19 and drug therapy.

Keywords: COVID-19; vanishing bile duct syndrome; cholestatic syndrome; jaundice; ursodeoxycholic acid

MeSH terms:

COVID-19 – DRUG THERAPY

COVID-19 – COMPLICATIONS

CEFTRIAXONE – ADVERSE EFFECTS

CEFTRIAXONE – THERAPEUTIC USE

JAUNDICE – DIAGNOSIS

JAUNDICE – ETIOLOGY

For citation: Vacheishvili N.G., Zharkova M.S., Nekrasova T.P., Tikhonov I.N., Trofimovskaya N.I., Ivashkin V.T. Prolonged jaundice after previous SARS-CoV-2 infection: a clinical case report. *Sechenov Medical Journal*. 2022; 13(3): 45–53. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2022.13.3.45-53>

CONTACT INFORMATION:

Nino G. Vacheishvili, clinical resident, Department of Internal Disease, Lomonosov Moscow State University

Address: 1, Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russia

Tel.: +7 (495) 932-88-14

E-mail: vache72@mail.ru

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Financial support. The study was not sponsored (own resources).

Received: 18.07.2022

Accepted: 29.08.2022

Date of publication: 28.10.2022

Список сокращений

COVID-19 – Coronavirus disease 2019, коронавирусная инфекция 2019 года
 SARS-CoV-2 – Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2, коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома – 2
 VBDS – vanishing bile duct syndrome, синдром исчезно-

вения желчных протоков
 АЛТ – аланинаминотрансфераза
 АСТ – аспаратаминотрансфераза
 ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза
 УДХК – урсодезоксихолевая кислота
 ЩФ – щелочная фосфатаза

С увеличением масштабов заболеваемости новой коронавирусной инфекцией (Coronavirus disease 2019, COVID-19), вызываемой новым типом коронавируса SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2), помимо поражения легких, все чаще описывались случаи изменений со стороны гепатобилиарной системы. Патогенез этих изменений связывается с ишемией, иммуноопосредованным воздействием, лекарственным поражением и прямым цитотоксическим действием вируса, которое осуществляется с помощью ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа, участвующего в проникновении вируса в клетку [1, 2]. Этот фермент представлен в виде рецепторов на поверхности различных тканей: в сердце, почках, тонкой кишке, яичниках, щитовидной железе, жировой ткани. В печени экспрессия ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа представлена на холангиоцитах

и гепатоцитах, причем на холангиоцитах в несколько раз выше [3]. Описаны случаи постковидной холангиопатии, которая чаще всего ассоциирована с тяжелой формой поражения легких и представляет собой стриктуры желчных протоков, похожие на классический первичный склерозирующий холангит [4].

Синдром исчезновения желчных протоков (vanishing bile duct syndrome, VBDS) – орфанная форма холестатического заболевания печени [5], которая наиболее часто ассоциирована с лекарственным повреждением и клинически проявляется желтухой и/или кожным зудом, лабораторно – повышением маркеров холестаза: гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ), прямой фракции билирубина, желчных кислот; гистологически – уменьшением количества и деструкцией внутрипеченочных желчных протоков (рис. 1). Гистологические признаки VBDS обычно появляются через 1–6 месяцев

| Синдром исчезновения желчных протоков Vanishing bile duct syndrome | | At a Glance |
|---|--|-------------|
| Определение / Definition | <ul style="list-style-type: none"> редкая форма холестатического заболевания печени, сопровождающаяся потерей желчных протоков в портальных трактах / a rare form of cholestatic liver disease defined as the reduction of the number of bile ducts in portal area | |
| Частота / Frequency | <ul style="list-style-type: none"> 0,5% от всех заболеваний с повреждением мелких желчных протоков / 0.5% of all cases of small duct biliary disease [5] | |
| Факторы риска / Risk factors | <ul style="list-style-type: none"> наиболее часто – прием потенциально гепатотоксичных препаратов / most common – use of potentially hepatotoxic drugs¹ редко – инфекции (цитомегаловирус, вирус Эпштейна – Барр, вирусы гепатитов В и С), злокачественные новообразования (лимфома Ходжкина), синдром активации макрофагов / rarely – infections (cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, hepatitis B and C viruses), malignant neoplasms (Hodgkin lymphoma), macrophage activation syndrome | |
| Симптомы / Symptoms | <ul style="list-style-type: none"> желтуха / jaundice кожный зуд / skin itch | |
| Критерии диагноза / Diagnostic criteria | <ul style="list-style-type: none"> стойкое повышение в сыворотке крови щелочной фосфатазы и билирубина, сохраняющееся в течение 6 месяцев и более после лекарственного повреждения печени / persistent elevation in serum alkaline phosphatase and bilirubin for more than 6 months after onset of drug induced liver disease¹ отсутствие клинических или серологических признаков первичного билиарного холангита, первичного склерозирующего холангита и болезни «трансплантат против хозяина» / absence of clinical or serologic evidence of primary biliary cholangitis, sclerosing cholangitis and graft-vs-host disease¹ уменьшение количества внутридольковых желчных протоков в биоптате печени (< 50% портальных трактов имеют желчные протоки в образце, содержащем ≥ 10 портальных трактов), взятом не менее чем через 1 месяц после дебюта заболевания / liver biopsy findings of paucity of intralobular bile ducts (<50% of portal areas with bile duct in a biopsy with at least 10 portal areas) in a sample taken at least 1 month after the onset of injury¹ | |
| Лечение / Treatment | <ul style="list-style-type: none"> отказ от гепатотоксичных препаратов / avoid drugs with hepatotoxicity отказ от употребления алкоголя / abstain from alcohol урсодезоксихолевая кислота / ursodeoxycholic acid симптоматическая терапия / symptomatic treatment трансплантация печени / liver transplantation | |
| Прогноз / Prognosis | <ul style="list-style-type: none"> от полного клинического выздоровления до тяжелой печеночной недостаточности и необходимости трансплантации печени / from complete clinical recovery to severe liver failure and the need for liver transplantation | |

РИС. 1. Синдром исчезновения желчных протоков.

FIG. 1. Vanishing bile duct syndrome.

¹ LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. Vanishing Bile Duct Syndrome. [Updated 2019 Dec 11]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548715/> (дата обращения: 15.08.2022).

от начала приема лекарственного препарата или воздействия другого фактора риска [5–7].

Прогноз при возникновении в значительной степени зависит от регенераторной способности печеночной ткани. Заболевание может прогрессировать и приводить к почти полной потере желчных протоков, что сопровождается тяжелым холестазом, печеночной недостаточностью и необходимостью трансплантации печени в течение 1–3 лет после дебюта [6]. У части пациентов потеря желчных протоков может быть обратимой: в результате регенерации восстанавливается структура и функция печени [4, 7].

Лекарственными препаратами, с которыми чаще всего связано развитие VBDS, являются антибактериальные, противогрибковые, нестероидные противовоспалительные, противосудорожные препараты, трициклические антидепрессанты² [8, 9]. Некоторые из этих препаратов применяются для лечения COVID-19. До настоящего времени случаев развития VBDS после лечения COVID-19 не описано.

Приводим клиническое наблюдение пожилой пациентки с гистологически подтвержденным VBDS, манифестировавшим через один месяц после перенесенного COVID-19, в схеме лечения которого применялся цефтриаксон.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациентка 77 лет поступила в Университетскую клиническую больницу № 2 в декабре 2021 г. с жалобами на желтушность кожи и склер, кожный зуд, возникающий преимущественно в вечернее время, потемнение мочи и осветление кала.

Из анамнеза: в конце июня 2021 г. появилась фебрильная лихорадка, при обследовании методом полимеразной цепной реакции подтверждена инфекция SARS-CoV-2. В течение недели проводилось амбулаторное лечение по месту жительства: парацетамол, ибупрофен – без эффекта: появилась одышка, что послужило причиной для госпитализации. По данным компьютерной томографии органов грудной клетки выявлена двусторонняя полисегментарная пневмония второй степени тяжести. В стационаре получала терапию: дексаметазон, цефтриаксон, ривароксабан с положительным клиническим эффектом. За время госпитализации печеночные функциональные тесты оставались в пределах референсных значений.

Через неделю после выписки впервые обратила внимание на желтушность кожи и склер, появилась кожный зуд, потемнение мочи и обесцвечивание стула. Были исключены вирусные гепатиты А, В, С и Е: HAV RNA, HBV DNA, HCV RNA, anti-HEV IgM – отрицательные. Госпитализирована в отделение гастроэнтерологии. Показатели общего анализа крови находились в пределах референсных значений.

В биохимическом анализе крови отмечалось повышение маркеров холестаза: общего билирубина до 125 мкмоль/л, прямого до 84 мкмоль/л, ГГТП до 423 Ед/л (до 55), ЩФ до 560 Ед/л (30–120); повышение маркеров цитолиза: аланинаминотрансферазы (АЛТ) до 88 Ед/л, аспартатаминотрансферазы (АСТ) до 68 Ед/л.

По данным визуализирующих методов исследования (ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная холангиопанкреатография) была исключена механическая природа желтухи, изменений вне- и внутрипеченочного билиарного дерева не было выявлено.

Аутоиммунные и первичные холестатические заболевания печени исключены на основании: отрицательных тестов на антитела к митохондриям (antimitochondrial antibodies M2, AMA-M2), микросомам печени и почек 1-го типа (liver kidney microsomes type 1, LKM1), цитозолю клеток печени (liver cytosol type 1, LC1), растворимому печеночному антигену (soluble liver antigen, SLA), к гладкой мускулатуре (anti-smooth muscles antibodies, ASMA), а также отсутствия антинуклеарного фактора (antinuclear antigen, ANA), антинейтрофильных цитоплазматических антител (anti-neutrophil cytoplasmatic antibodies, ANCA).

Пациентке был установлен диагноз: токсическое поражение печени с синдромом холестаза (K83.9, МКБ-10). Начато лечение преднизолоном 40 мг/сут, а также урсодезоксихолевой кислотой (УДХК) в дозе 1000 мг/сут. В течение месяца лечения интенсивность симптомов нарастала: усилились желтуха и зуд, появилась выраженная слабость. Отмечалось дальнейшее повышение маркеров холестаза: общего билирубина до 427 мкмоль/л, прямого до 203 мкмоль/л, ГГТП до 2398 Ед/л (до 55), ЩФ до 672 Ед/л (30–120), общего холестерина до 10 ммоль/л, активность АСТ преобладала над АЛТ – 165 и 84 Ед/л соответственно.

Для уточнения характера поражения печени была выполнена ее пункционная биопсия: подтверждено наличие холестаза и неспецифического гепатита без четких выводов о конкретной нозологической форме. Симптомы холестаза (кожный зуд и желтуха) сохранялись, появилась бессонница, что значительно снижало качество жизни. Терапия преднизолоном ввиду неэффективности была отменена, продолжено лечение препаратами УДХК (рис. 2).

Для дифференциальной диагностики сохраняющейся желтухи в декабре 2021 г. госпитализирована в отделение гепатологии Университетской клинической больницы № 2.

До настоящего заболевания пациентка не отмечала эпизодов желтухи, за последний год не получала лекарственных препаратов или биоактивных добавок

² LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. Vanishing Bile Duct Syndrome. [Updated 2019 Dec 11]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548715/> (дата обращения: 15.08.2022).

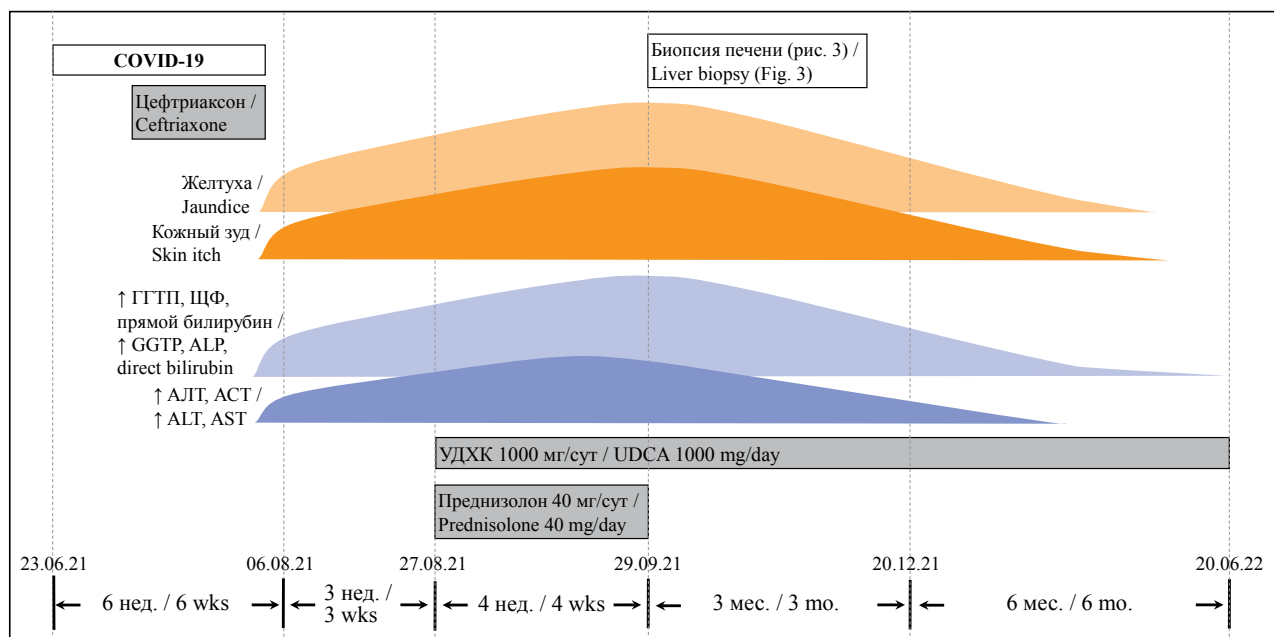


РИС. 2. Течение заболевания пациентки 77 лет.
FIG. 2. The course of disease in a 77-year-old woman.

Примечание: ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза; ЩФ – щелочная фосфатаза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратамино-трансфераза; УДХК – урсодезоксихолевая кислота
Note: GGTP – gamma-glutamyl transferase; ALP – alkaline phosphatase; ALT – alanine transaminase; AST – asparagine transaminase; UDCA – ursodeoxycholic acid.

(за исключением лечения по поводу COVID-19), не употребляла алкогольные напитки и психоактивные вещества. Тяжелых сопутствующих заболеваний не выявлено.

При объективном осмотре: рост 1,6 м, вес 58 кг, индекс массы тела $22,7 \text{ кг/м}^2$, желтушность видимых слизистых, склер и кожного покрова, следы расчесов. Печень и селезенка не пальпируются, перкуторные размеры не увеличены. Со стороны других органов и систем без особенностей.

Показатели клинического анализа крови находились в пределах референсных значений: гемоглобин 123 г/л, эритроциты $4,1 \times 10^{12}/\text{л}$, лейкоциты $7,1 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $363 \times 10^9/\text{л}$. Оставались повышенными маркеры холестаза: общий билирубин до 279 мкмоль/л, прямой до 135 мкмоль/л, ГГТП 650 Ед/л (до 73), ЩФ 900 Ед/л (70–360), желчные кислоты 123 мкмоль/л (до 8,5), общий холестерин 15,7 ммоль/л, активность АЛТ 78 Ед/л, АСТ 87 Ед/л. Уровень иммуноглобулинов классов А, М, G – в пределах референсных значений, в электрофорезе белков сыворотки крови отклонений не выявлено. Показатели белок-синтетической функции печени на момент госпитализации, а также за все время наблюдения находились в пределах референсных значений.

По данным ультразвукового исследования и компьютерной томографии не выявлено гепатоспленомегалии, абдоминальной лимфаденопатии, портальной гипертензии, билиарной гипертензии и изменений

внутри- и внепеченочных желчных протоков (в т.ч. характерных для первичного холестатического заболевания печени).

Для уточнения диагноза ранее полученный гистологический материал пункционной биопсии печени был направлен на пересмотр и получено заключение о морфологической картине острого гепатита низкой гистологической активности с признаками выраженного паренхиматозно-канальцевого билирубиностаза и VBDS, стадия фиброза 1 (рис. 3).

Сформулирован заключительный клинический диагноз: «Лекарственное поражение печени: тяжелый холестатический гепатит, индуцированный приемом цефтриаксона. Синдром исчезновения желчных протоков (K71.0, МКБ-10). Перенесенная SARS-CoV-2-инфекция в июне 2021 г.» Рекомендовано продолжить лечение препаратами УДХК.

В течение 6 месяцев после выписки наблюдалось полное разрешение желтухи, регресс кожного зуда, уменьшение уровня маркеров холестаза: ЩФ 373 Ед/л (до 258), ГГТП 92 Ед/л (до 49), билирубин 27,1 мкмоль/л (рис. 1).

Учитывая прием гепатотоксических препаратов как наиболее частый фактор риска развития VBDS, для оценки вероятности лекарственного поражения печени мы использовали шкалу RUCAM (оценка вероятности причинно-следственной связи при лекарственно-индуцированном поражении печени RousselUclaf, Roussel Uclaf Causality Assessment

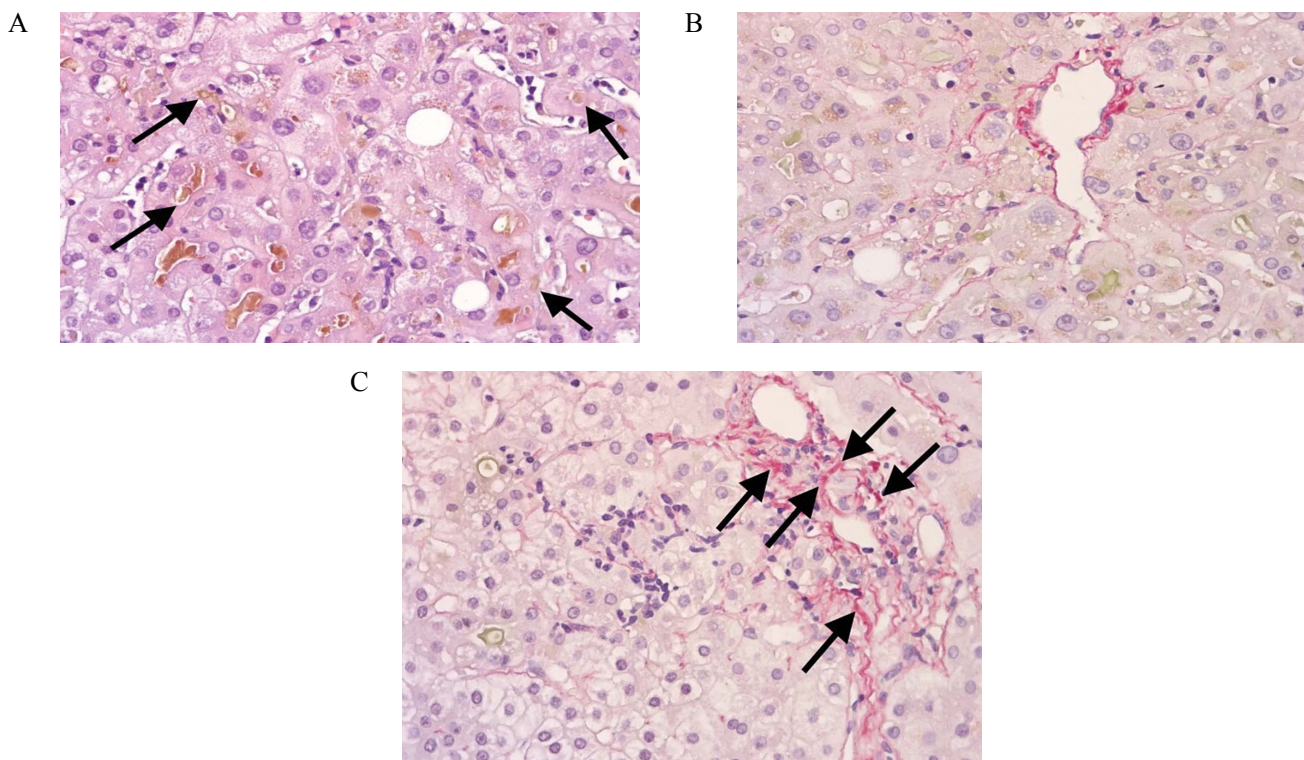


РИС. 3. Препараты ткани печени, полученные при пункционной биопсии через 4 мес. от дебюта синдрома холестаза. А. Признаки выраженного очагово-распространенного билирубиностаза: в цитоплазме части гепатоцитов гранулы зеленовато-бурого цвета. В многочисленных неравномерно расширенных канальцах Геринга желчные пробочки (черные стрелки), несколько отличающиеся друг от друга по цвету и структуре, что свидетельствует о повторных эпизодах стаза. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 400$.

В. Из 11 портальных трактов в 6 отсутствуют желчные протоки. Окраска пикросириусом. Увеличение $\times 400$.

С. Слабая диффузная мелкокапельная и очаговая крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов (до 33%). В просветах синусоидов увеличено количество лимфоцитов, макрофагов и нейтрофилов. В участках билирубиностаза очаговая капилляризация синусоидов (черные стрелки). Окраска пикросириусом. Увеличение $\times 400$.

FIG. 3. Liver tissue obtained by biopsy, after 4 months from the onset of cholestasis syndrome.

A. Signs of significant focal widespread bilirubinostasis: cytoplasm of several hepatocytes contains granules of a greenish-brown color. Numerous unevenly dilated tubules of Hering contain bile plugs (black arrows) with slightly different color and structure, which indicates repeated episodes of stasis. Stained with hematoxylin and eosin. Magnification $\times 400$.

B. There are no bile ducts in 6 out of 11 portal tracts. Stained with picrosirius. Magnification $\times 400$.

C. Weak diffuse small droplet and focal large droplet fatty degeneration of hepatocytes (up to 33%). In the lumen of the sinusoids, the number of lymphocytes, macrophages and neutrophils is increased. Areas of bilirubinostasis contain focal capillarization of the sinusoids (black arrows). Stained with picrosirius. Magnification $\times 400$.

Method)³ [10]. При оценке по этой шкале у нашей пациентки имелась высокая вероятность (9 баллов) лекарственного повреждения печени, ассоциированного с приемом цефтриаксона. Такой результат был получен на основании имеющихся данных о гепатотоксичности препарата [11], данных анамнеза: от начала приема цефтриаксона до дебюта желтухи прошло менее трех месяцев, с момента отмены препарата до начала симптомов прошло менее одного месяца; оценки факторов риска: возраст старше 55 лет; результатов лабораторно-инструментального обследования: в течение 6 месяцев отмечалось снижение лабораторных маркеров холестаза более чем на 50%, исключены другие причины холестатического поражения печени.

ОБСУЖДЕНИЕ

Поражение печени с холестатическим паттерном не является уникальным для той или иной нозологической формы и встречается как при лекарственно-индуцированном поражении печени, так и при инфекции SARS-CoV-2 [4]. Верификация диагноза у нашей пациентки в первую очередь осложнялась отсутствием специфических изменений, которые могли бы сузить диагностический поиск, а также равнозначной вероятностью указанных выше причин для развития холестаза, что, по нашему мнению, представляет особый интерес и уникальность представленного случая. Гистологическая картина после перенесенной COVID-19 и лекарственно-индуцированного поражения печени крайне неспецифична,

³ <https://clincasequest.hospital/rucam-scale/> (дата обращения: 15.08.2022).

и не всегда морфологическое исследование позволяет сделать однозначный вывод в пользу того или иного диагноза.

Накопленный мировой опыт ведения пациентов с поражением гепатобилиарной системы позволяет выделить такие гепатобилиарные осложнения инфекции SARS-CoV-2, как развитие острого гепатита, вторичного склерозирующего холангита, аутоиммунного гепатита [4]. Необходимо отметить, что данные осложнения сопутствуют обычно тяжелому течению COVID-19.

В пандемию применялось множество схем лечения, которые часто включали гепатотоксичные лекарственные средства, для которых описана ассоциация с развитием VBDS. Среди препаратов, применяемых нашей пациенткой, таким препаратом был цефалоспорин 3-го поколения – цефтриаксон [8, 11]. Механизм развития VBDS при применении цефтриаксона не ясен.

Примерно у двух третей пациентов с бессимптомным течением VBDS в течение 2–4 лет появляются клинические симптомы холестаза [8].

УДХК оказывает действие при холестатических заболеваниях печени посредством нескольких механизмов: повышает гидрофильный индекс циркулирующих желчных кислот, стимулирует гепатоцеллюлярную и протоковую секрецию, значимо улучшает защитные свойства клеток печени от воздействия гидрофобных желчных кислот и от повреждающего действия цитокинов, а также обладает противовоспалительным действием [12, 13].

Данных по влиянию препаратов УДХК на VBDS в литературе нет ввиду редкой распространенности самого синдрома и отсутствия клинических исследований в этом аспекте. Препарат назначен с целью уменьшения выраженности холестаза, а также ввиду его антиапоптотического действия на клетки печени. По результатам исследования, проведенного Российским обществом по изучению печени в 2021 г., применение УДХК у пациентов с COVID-19 способствовало уменьшению активности системного воспаления, тем самым предупреждая повреждение печени, а значит и выраженное патологическое повышение показателей цитолиза при развивающейся инфекции [14]. Исследований, посвященных

применению УДХК при COVID-19, немного – в частности, в литературе описаны результаты положительного влияния УДХК на эпителий респираторного тракта [15]. Немаловажным эффектом УДХК является возможность регуляции процесса апоптоза, который чрезмерно выражен при коронавирусной инфекции [12, 13, 16, 17].

У части пациентов заболевание прогрессирует с развитием вторичного билиарного цирроза, в 25% случаев формируется печеночная недостаточность и может потребоваться трансплантация печени. Медиана выживаемости после установки диагноза VBDS варьирует от 12 до 15 лет [1].

Несмотря на то что у нашей пациентки есть прогностически неблагоприятные факторы: женский пол, возраст старше 50 лет и тяжелая дуктопения по морфологическим данным, за все время наблюдения отсутствовали признаки печеночной недостаточности, наблюдалась выраженная положительная клиническая динамика и снижение маркеров холестаза, что может расцениваться как благоприятный прогноз [11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

VBDS является редким осложнением лекарственного повреждения печени, который необходимо включать в круг дифференциальной диагностики при наличии клинического и биохимического синдрома холестаза. Наиболее часто встречается как осложнение лекарственной терапии (антибиотики пенициллинового и тетрациклинового ряда, ко-тримоксазол, препараты иммунобиологической терапии и некоторые другие), как проявление ВИЧ-инфекции, реакции «трансплантат против хозяина» и некоторых системных заболеваний (саркоидоз, гистиоцитоз). Диагноз может быть установлен только на основании гистологических данных (дуктопения вплоть до полного отсутствия желчных протоков в поле зрения).

Эффективного лечения VBDS не разработано, в ряде случаев могут быть использованы препараты УДХК. Прогноз зависит от обратимости дуктопении в течение 6 месяцев.

Для оценки вероятности гепатотоксичности препарата врач любой специальности может использовать шкалу RUCAM.

AUTHORS CONTRIBUTIONS

Nino G. Vacheishvili developed the main concept of the article, wrote the text, and agreed to take responsibility for all aspects of the article. Maria S. Zharkova, Igor N. Tikhonov, Natalia I. Trofimovskaya took an active part in the treatment of the patient, preparation of materials and description of the clinical case. Vladimir T. Ivashkin participated in the development of the concept of the article and the preparation of the text. Tatiana P. Nekrasova provided pictures and description of the histological material. All authors approved the final version of the publication.

ВКЛАД АВТОРОВ

Н.Г. Вачеишвили внесла основной вклад в разработку концепции статьи, подготовила текст и согласна принять на себя ответственность за все аспекты клинического наблюдения. М.С. Жаркова, И.Н. Тихонов, Н.И. Трофимовская принимали активное участие в лечении пациентки, подготовке материалов и описании клинического наблюдения. В.Т. Ивашкин участвовал в разработке концепции статьи и подготовке текста. Т.П. Некрасова предоставила снимки и подготовила описание гистологического материала. Все авторы одобрили окончательную версию публикации.

Соблюдение этических норм

Заявление о согласии. Пациентка дала согласие на публикацию статьи «Затяжная желтуха после перенесенной SARS-CoV-2-инфекции: клинический случай» в журнале «Сеченовский вестник».

Ethical compliance statement of consent


Consent statement. The patient has consented to the submission of the article “Prolonged jaundice after previous SARS-CoV-2 infection: a clinical case report” to the Sechenov Medical Journal.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 1 *Fix O.K., Hameed B., Fontana R.J., et al.* Clinical best practice advice for hepatology and liver transplant providers during the COVID-19 Pandemic: AASLD Expert Panel Consensus Statement. *Hepatology* 2020; 72(1): 287–304. <https://doi.org/10.1002/hep.31281>. PMID: 32298473
- 2 *Li Y., Xiao S-Y.* Hepatic involvement in COVID-19 patients: Pathology, pathogenesis, and clinical implications. *J Med Virol.* 2020; 92(9): 1491–1494. <https://doi.org/10.1002/jmv.25973>. PMID: 32369204
- 3 *Zhao B., Ni C., Gao R., et al.* Recapitulation of SARS-CoV-2 infection and cholangiocyte damage with human liver ductal organoids. *Prot Cell.* 2020; 11(10): 771–775. <https://doi.org/10.1007/s13238-020-00718-6>. PMID: 32303993
- 4 *Faruqui S.M., Okoli F.C., Olsen S.K., et al.* Cholangiopathy after severe COVID-19: Clinical features and prognostic implications. *Am J Gastroenterol* 2021; 116(7): 1414–1425. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001264>. PMID: 33993134
- 5 *Sundaram V., Björnsson E.S.* Drug-induced cholestasis. *Hepatology Commun.* 2017; 1: 726–735. <http://doi.org/10.1002/hep4.1088>. PMID: 29404489
- 6 *Bakhit M., McCarty T.R., Park S., et al.* Vanishing bile duct syndrome in Hodgkin's lymphoma: A case report and literature review. *World J Gastroenterol* 2017; 14; 23(2): 366–372. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i2.366>. PMID: 28127210
- 7 *Anugwom C., Goetz G., Mohamed H.* Vanishing bile duct syndrome preceding the diagnosis of Hodgkin Lymphoma. *ACG Case Rep J* 2020; 7(2): p e00336. <https://doi.org/10.14309/crj.0000000000000336>. PMID: 32440528
- 8 *Bonkovsky H.L., Kleiner D.E., Gu J., et al.* Clinical presentations and outcomes of bile duct loss caused by drugs and herbal and dietary supplements. *Hepatology* 2017; 65: 1267. <https://doi.org/10.1002/hep.28967>. PMID: 27981596
- 9 *Conrad M.A., Cui J., Lin H.C.* Sertraline-associated cholestasis and ductopenia consistent with vanishing bile duct syndrome. *J Pediatr* 2016; 169: 313. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.10.065>. PMID: 26597434
- 10 *Brennan P.N., Cartlidge P., Manship T., et al.* Guideline review: EASL clinical practice guidelines: drug-induced liver injury (DILI). *Front Gastroenterol.* 2022; 13: 332–336. <https://doi.org/10.1136/flgastro-2021-101886>. PMID: 35722609
- 11 *Guarino M., Perna B., Pastorelli A., et al.* A case of ceftriaxone-induced liver injury and literature review. *Inf Med.* 2022; 30(2): 293–297. <https://doi.org/10.53854/liim-3002-16>. PMID: 35693049
- 12 *Robles-Díaz M., Nezić L., Vujic-Aleksic V., Björnsson E.S.* Role of ursodeoxycholic acid in treating and preventing idiosyncratic drug-induced liver injury. A systematic review. *Front Pharmacol.* 2021; 12: 744488. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.744488>. PMID: 34776963
- 13 *Simental-Mendía M., Sánchez-García A., Simental-Mendía L.E.* Effect of ursodeoxycholic acid on liver markers: A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials. *Br J Clin Pharmacol.* 2020 Aug; 86(8): 1476–1488. <https://doi.org/10.1111/bcp.14311>. PMID: 32285958
- 1 *Fix O.K., Hameed B., Fontana R.J., et al.* Clinical best practice advice for hepatology and liver transplant providers during the COVID-19 Pandemic: AASLD Expert Panel Consensus Statement. *Hepatology* 2020; 72(1): 287–304. <http://doi.org/10.1002/hep.31281>. PMID: 32298473
- 2 *Li Y., Xiao S-Y.* Hepatic involvement in COVID-19 patients: Pathology, pathogenesis, and clinical implications. *J Med Virol.* 2020; 92(9): 1491–1494. <https://doi.org/10.1002/jmv.25973>. PMID: 32369204
- 3 *Zhao B., Ni C., Gao R., et al.* Recapitulation of SARS-CoV-2 infection and cholangiocyte damage with human liver ductal organoids. *Prot Cell.* 2020; 11(10): 771–775. <https://doi.org/10.1007/s13238-020-00718-6>. PMID: 32303993
- 4 *Faruqui S.M., Okoli F.C., Olsen S.K., et al.* Cholangiopathy after severe COVID-19: Clinical features and prognostic implications. *Am J Gastroenterol* 2021; 116(7): 1414–1425. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001264>. PMID: 33993134
- 5 *Sundaram V., Björnsson E.S.* Drug-induced cholestasis. *Hepatology Commun.* 2017; 1: 726–735. <http://doi.org/10.1002/hep4.1088>. PMID: 29404489
- 6 *Bakhit M., McCarty T.R., Park S., et al.* Vanishing bile duct syndrome in Hodgkin's lymphoma: A case report and literature review. *World J Gastroenterol* 2017; 14; 23(2): 366–372. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i2.366>. PMID: 28127210
- 7 *Anugwom C., Goetz G., Mohamed H.* Vanishing bile duct syndrome preceding the diagnosis of Hodgkin Lymphoma. *ACG Case Rep J* 2020; 7(2): p e00336. <https://doi.org/10.14309/crj.0000000000000336>. PMID: 32440528
- 8 *Bonkovsky H.L., Kleiner D.E., Gu J., et al.* Clinical presentations and outcomes of bile duct loss caused by drugs and herbal and dietary supplements. *Hepatology* 2017; 65: 1267. <https://doi.org/10.1002/hep.28967>. PMID: 27981596
- 9 *Conrad M.A., Cui J., Lin H.C.* Sertraline-associated cholestasis and ductopenia consistent with vanishing bile duct syndrome. *J Pediatr* 2016; 169: 313. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.10.065>. PMID: 26597434
- 10 *Brennan P.N., Cartlidge P., Manship T., et al.* Guideline review: EASL clinical practice guidelines: drug-induced liver injury (DILI). *Front Gastroenterol.* 2022; 13: 332–336. <https://doi.org/10.1136/flgastro-2021-101886>. PMID: 35722609
- 11 *Guarino M., Perna B., Pastorelli A., et al.* A case of ceftriaxone-induced liver injury and literature review. *Inf Med.* 2022; 30(2): 293–297. <https://doi.org/10.53854/liim-3002-16>. PMID: 35693049
- 12 *Robles-Díaz M., Nezić L., Vujic-Aleksic V., Björnsson E.S.* Role of ursodeoxycholic acid in treating and preventing idiosyncratic drug-induced liver injury. A systematic review. *Front Pharmacol.* 2021; 12: 744488. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.744488>. PMID: 34776963
- 13 *Simental-Mendía M., Sánchez-García A., Simental-Mendía L.E.* Effect of ursodeoxycholic acid on liver markers: A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials. *Br J Clin Pharmacol.* 2020 Aug; 86(8): 1476–1488. <https://doi.org/10.1111/bcp.14311>. PMID: 32285958

- 14 Тихонов И.Н., Ивашкин В.Т., Жаркова М.С. и др. Результаты неинтервенционной наблюдательной программы «Влияние нового КОРонавируса на состояние пациентов с заболеваниями печени и желудочно-кишечного Тракта и влияние препаратов Урсодезоксихолевой кислоты и Ребамипида на течение инфекции COVID-19 (КОНТУР)». Медицинский совет. 2021; (21-1): 106–119. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-106-119>. EDN: IYMVUM
- 15 Thuy P.X., Duy Bao T.D., Moon E.Y. Ursodeoxycholic acid ameliorates cell migration retarded by the SARS-CoV-2 spike protein in BEAS-2B human bronchial epithelial cells. *Biomed Pharmacother.* 2022; 150: 113021. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113021>. PMID: 35658221
- 16 Izzo P., Gallo G., Codacci Pisanelli M., et al. Vanishing bile duct syndrome in an adult patient: Case report and review of the literature. *J. Clin. Med.* 2022, 11, 3253. <https://doi.org/10.3390/jcm11123253>. PMID: 35743323
- 17 André S., Picard M., Cezar R., et al. T cell apoptosis characterizes severe COVID-19 disease. *Cell Death Differ* 2022; 29: 1486–1499. <https://doi.org/10.1038/s41418-022-00936-x>. PMID: 35066575
- 14 Tikhonov I.N., Ivashkin V.T., Zharkova M.S., et al. Results of the non-interventional observational program: Influence of Novel COroNaviрус on the condition of patients with liver and gastrointestinal Tract diseases and the effect of Ursodeoxycholic acid drugs and Rebamipide on the course of COVID-19 infection (CONTUR). *Meditinskiy sovet = Medical Council.* 2021; (21-1): 106–119 (In Russian). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-21-1-106-119>. EDN: IYMVUM
- 15 Thuy P.X., Duy Bao T.D., Moon E.Y. Ursodeoxycholic acid ameliorates cell migration retarded by the SARS-CoV-2 spike protein in BEAS-2B human bronchial epithelial cells. *Biomed Pharmacother.* 2022; 150: 113021. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113021>. PMID: 35658221
- 16 Izzo P., Gallo G., Codacci Pisanelli M., et al. Vanishing bile duct syndrome in an adult patient: Case report and review of the literature. *J. Clin. Med.* 2022, 11, 3253. <https://doi.org/10.3390/jcm11123253>. PMID: 35743323
- 17 André S., Picard M., Cezar R., et al. T cell apoptosis characterizes severe COVID-19 disease. *Cell Death Differ* 2022; 29: 1486–1499. <https://doi.org/10.1038/s41418-022-00936-x>. PMID: 35066575

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Вачешвили Нино Георгиевна , клинический ординатор кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова». [ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2257-3665](https://orcid.org/0000-0002-2257-3665)


Жаркова Мария Сергеевна, канд. мед. наук, заведующая отделением гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии имени В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). [ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5939-1032](https://orcid.org/0000-0001-5939-1032)

Некрасова Татьяна Петровна, канд. мед. наук, доцент Института клинической морфологии и цифровой патологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). [ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6376-9392](https://orcid.org/0000-0001-6376-9392)

Тихонов Игорь Николаевич, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии; врач-гастроэнтеролог отделения гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии имени В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). [ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0532-9126](https://orcid.org/0000-0002-0532-9126)

Трофимовская Наталья Игоревна, врач-гастроэнтеролог; аспирант кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова». [ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7681-6423](https://orcid.org/0000-0002-7681-6423)

Ивашкин Владимир Трофимович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, директор Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии имени В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). [ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6815-6015](https://orcid.org/0000-0002-6815-6015)

Nino G. Vacheishvili , clinical resident, Department of Internal Diseases, Lomonosov Moscow State University. [ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2257-3665](https://orcid.org/0000-0002-2257-3665)

Maria S. Zharkova, Cand. of Sci. (Medicine), Head of Department of Hepatology, V. Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). [ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5939-1032](https://orcid.org/0000-0001-5939-1032)

Tatyana P. Nekrasova, Cand. of Sci. (Medicine), Associate Professor, Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). [ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6376-9392](https://orcid.org/0000-0001-6376-9392)

Igor N. Tikhonov, Assistant Professor, Department of Internal Diseases Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Gastroenterologist, Department of Hepatology, V. Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). [ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0532-9126](https://orcid.org/0000-0002-0532-9126)

Natalia I. Trofimovskaya, Gastroenterologist; Postgraduate Student, Department of Internal Diseases, Lomonosov Moscow State University. [ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7681-6423](https://orcid.org/0000-0002-7681-6423)

Vladimir T. Ivashkin, Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Academician of the RAS, Head of Department of Internal Diseases Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Director of V. Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). [ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6815-6015](https://orcid.org/0000-0002-6815-6015)

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author