

20. Хирургическое лечение повреждений поджелудочной железы / Б.М. Рахимов, И.В. Галкин, В.Р. Баранов, А.И. Кривов // Вестник Санкт-Петербургского университета. Сер. 11. Медицина. – 2010. – Приложение: Пироговская хирургическая неделя: материалы всероссийского форума. – С. 703.
21. Хирургическое лечение травм и ранений 12-перстной кишки / Б.В. Сигуа, А.П. Михайлов, А.М. Данилов [и др.] // Материалы XI съезда хирургов Российской Федерации. – Волгоград, 2011. – С. 625.
22. Чирков, Р.Н. Клинико-морфологическое обоснование хирургического лечения пострадавших с разрывами двенадцатиперстной кишки при закрытой травме живота / Р.Н. Чирков, М.М. Абакумов, И.А. Дубровин // Хирургия. – 2009. – № 8. – С. 11-14.
23. Bhasin, D.K. Endoscopic retrograde pancreatography in pancreatic trauma: need to break the mental barrier / D.K. Bhasin, S.S. Rana, P. Rawal // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2009. – Vol. 24, № 5. – P. 720-8.
24. Isolated duodenal rupture due to go-karting accidents--braking news / M. Thomas, N.N. Basu, M.S. Gulati [et al.] // Ann. Royal Coll. Surg. Engl. – 2009. – Vol. 91, № 4. – P. 340-3.
25. Management strategies in isolated pancreatic trauma / R. Lochan, G. Sen, A.M. Barrett [et al.] // J. Hepato Biliary Pancreatic Surg. – 2009. – Vol. 16, № 2. – P. 189-96.
26. Pancreatic injuries in the United Arab Emirates / I. Ahmad, F.J. Branicki, K. Ramadhan [et al.] // Scand. J. Surg. – 2008. – Vol. 97, № 3. – P. 243-7.

УДК 616.36-008.811.6-092:575.224

© Д.Х. Калимуллина, Э.Т. Идиятуллина, А.Б. Бакиров, Г.Т. Гусманова, 2014

Д.Х. Калимуллина, Э.Т. Идиятуллина, А.Б. Бакиров, Г.Т. Гусманова
**СИНДРОМ ВНУТРИПЕЧЕНОЧНОГО ХОЛЕСТАЗА:
 КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ**
 ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Уфа

Проблема холестаза актуальна. В последние годы большое внимание уделяется изучению роли генетических факторов в патогенезе внутрипеченочного холестаза.

В основе внутрипеченочного холестаза (ВПХ), как считают Шерлок Ш., Дули Дж., 1999, Borgaonkar M.R. et al., 2000, Rasia G. et al., 2003, Russo M.W. et al., 2004, лежат нарушения синтеза, секреции или оттока желчи. Эти нарушения возникают, когда нет обтурации желчевыводящих путей, но есть повреждение на любом участке – от мембраны гепатоцита до Фатерова соска, и вызываются различными факторами (токсическими, лекарственными, инфекционными, генетическими, аутоиммунными, метаболическими и др.), нарушающими в свою очередь работу мембранных транспортеров. Кузнецовой Е.Л., Широковой Е.Н. (2007) было доказано, что важную роль в патогенезе холестаза играет нарушение функций базолатеральной и каналикулярной мембран гепатоцита. Основой этого явления являются нарушения гепатобилиарного транспорта, которые возникают из-за мутаций генов белков-транспортеров и приобретенных дисфункций транспортных систем, обуславливающих нарушение каналикулярной или холангиоцеллюлярной секреции.

Показано, что в патогенезе синдрома холестаза важную роль играют генетические факторы. Продемонстрировано значение генов белков-транспортеров: ABCB4 (мутация ведет к нехватке фосфолипидов, доступных для связывания с желчными кислотами), ABCB11 (ответствен за синтез белка, содержащегося в печени, его основная роль заключается в том, чтобы осуществлять транспорт желчных кислот из клеток печени) и ATP8B1 (отвечает за белок, который помогает поддерживать баланс желчных кислот) при синдроме внутрипеченочного холестаза.

Ключевые слова: внутрипеченочный холестаз, желчные кислоты, транспортные белки, мутации в генах.

D.Kh. Kalimullina, E.T. Idiyatullina, A.B. Bakirov, G.T. Gusmanova
**INTRAHEPATIC CHOLESTASIS SYNDROME: CLINICAL AND DIAGNOSTIC
 ASPECTS**

The article presents the current data on the problem of intrahepatic cholestasis. Cholestasis is an urgent problem. Recently much attention has been paid to the role of genetic factors in the pathogenesis of intrahepatic cholestasis.

Sherlock S., Dooley J. 1999, Borgaonkar MR et al. 2000, Rasia G. et al. 2003, Russo M.W. et al. 2004 consider that the basis for intrahepatic cholestasis is in infringements of synthesis or secretion of bile flow. These disorders occur when there is no obstruction of the biliary tract, but there is damage to any part from the membrane of hepatocytes to major duodenal papilla and they are caused by various factors (toxic, drug, infectious, genetic, autoimmune, metabolic, etc.) violating, in their turn, the work of membrane transporters. Then, by such authors as Kuznetsova E.L., Shirokova E.N. (2007) it was proved that an important role in the pathogenesis of cholestasis is played by the disruption of the basolateral and canalicular membranes of hepatocytes. The basis for this phenomenon is the hepatobiliary transport disorders that arise from mutations in genes transporter protein and acquired dysfunctions of transport systems, causing violation in canalicular or cholangiocellular secretion.

It is shown that genetic factors play an important role in the pathogenesis of cholestasis syndrome. The work demonstrates the value of protein gene transporters : ABCB4 (its mutation leads to a lack of phospholipids available for binding with bile acids), ABCB11 (being responsible for the synthesis of protein in the liver, its main role is to implement the transport of bile acids from the liver cells) and ATP8B1 (being responsible for a protein that helps to maintain the balance of bile acids) in the syndrome of intrahepatic cholestasis.

Key words: intrahepatic cholestasis, biliary acids, transport proteins, gene mutations.

Проблему холестаза исследуют многие ученые. Особое внимание в последние годы уделяется изучению роли генетических факторов в патогенезе внутрипеченочного холестаза. Исследования показали, что в основе

внутрипеченочного холестаза (ВПХ) лежат нарушения синтеза, секреции или оттока желчи, развивающиеся в ситуациях, когда обтурация желчевыводящих путей отсутствует, но имеется повреждение на любом участке – от

мембраны гепатоцита до Фатерова соска, вызванное различными факторами (токсическими, лекарственными, инфекционными, генетическими, аутоиммунными, метаболическими и др.), нарушающими работу мембранных транспортеров [9].

В последующем Кузнецовой Е.Л., Широковой Е.Н. (2007) было доказано, что в патогенезе холестаза важную роль играет нарушение функций базолатеральной и каналикулярной мембран гепатоцита. В основе этого явления могут лежать нарушения гепатобилиарного транспорта, обусловленные мутацией генов белков-транспортеров и приобретенные дисфункции транспортных систем, обуславливающие нарушение каналикулярной или холангиоцеллюлярной секреций [6, 13].

Таким образом, на сегодняшний день многие исследователи признают ведущее значение генетических мутаций в патогенезе холестаза.

Определение. По мнению Кана В.К., холестаз – это уменьшение поступления в двенадцатиперстную кишку желчи вследствие нарушения ее образования, экскреции и/или выведения. При холестазе наблюдаются уменьшение канальцевого тока желчи, печеночной экскреции воды и/или органических анионов (билирубина, желчных кислот), накопление желчи в гепатоцитах и желчевыводящих путях, задержка компонентов желчи в крови (желчных кислот, липидов, билирубина). В свою очередь длительно сохраняющийся холестаз (в течение нескольких месяцев или лет) приводит к развитию билиарного цирроза [5].

Классификация. Согласно современной классификации холестаз разделяется на вне- и внутрипеченочный, острый и хронический, желтушный и безжелтушный [5].

Внепеченочный холестаз развивается при механической обструкции магистральных внепеченочных или главных внутрипеченочных протоков. Наиболее частой причиной внепеченочного холестаза являются камни общего желчного протока [5].

Внутрипеченочный холестаз развивается при отсутствии обструкции магистральных желчных протоков (что подтверждается при холангиографии). Любой патологический процесс в пределах печени (с поражением гепатоцитов и/или желчных канальцев) может сопровождаться холестазом (гепатоцеллюлярным или канальцевым). В одних случаях этиологические факторы холестатического поражения печени известны (лекарства, вирусы, алкоголь), в других (первичный билиар-

ный цирроз – ПБЦ, первичный склерозирующий холангит – ПСХ) не известны.

При некоторых заболеваниях (склерозирующий холангит, гистиоцитоз Х) поражаются как вне-, так и внутрипеченочные протоки [5].

Несмотря на большое количество исследований, этиология холестаза остается во многих случаях неизученной. Подымова С. Д. (1998) высказала мнение о том, что внепеченочный холестаз связан с нарушением оттока желчи, вызванным механическим фактором (холедохолитиаз, стриктура в дистальной части общего желчного протока). К синдрому внутрипеченочного холестаза приводит нарушение функции образования желчи под действием лекарств, инфекционных агентов вследствие аутоиммунных, метаболических или генетических факторов [8].

Внутрипеченочный холестаз, по мнению ряда авторов Joshi D, James A, Quaglia A et al. (2010), может быть одним из синдромов хронических заболеваний печени (гепатиты, циррозы различной этиологии, метаболические расстройства, опухолевые процессы печени, первичный билиарный цирроз) или самостоятельным процессом (лекарственный холестаз, доброкачественный рецидивирующий семейный холестаз, холестаз беременных) [2,3,4,12,15,16].

Патогенез. Механизмы развития холестаза многофакторны. Внутрипеченочный холестаз характеризуется уменьшением тока желчи и ее поступления в двенадцатиперстную кишку при отсутствии механического повреждения и обструкции внепеченочного билиарного тракта. Он может быть связан с нарушением механизмов образования и транспорта желчи на уровне гепатоцитов в результате гепатоцеллюлярной патологии, а также являться следствием повреждения внутрипеченочных протоков или их сочетанием. Соответственно, выделяют интралобулярный холестаз, обусловленный поражением гепатоцитов (гепатоцеллюлярный) и канальцев (каналикулярный), а также экстралобулярный, связанный с поражением внутрипеченочных желчных протоков [1,7,15,18].

Гепатоцеллюлярный и каналикулярный холестазы могут быть обусловлены вирусными, алкогольными, лекарственными, токсическими поражениями печени, застойной сердечной недостаточностью, метаболическими нарушениями (доброкачественный возвратный внутрипеченочный холестаз, холестаз беременных, муковисцидоз, α_1 -антитрипсиновая недостаточность). Экстралобулярный хо-

лестаз имеет место при первичном билиарном циррозе печени, первичном и вторичном склерозирующих холангитах, билиарной атрезии, болезни Кароли. Экстралобулярный холестаз развивается в результате повреждения эпителия желчных протоков и нарушения их проходимости, в ряде случаев с нарушением метаболизма желчных кислот, а также с изменением их состава и в первую очередь с увеличением концентрации токсичных литохолевой и дезоксихолевой кислот.

В патогенезе интралобулярного холестаза важную роль играет нарушение функций базолатеральной и каналикулярной мембран. В основе этого явления лежат нарушения гепатобилиарного транспорта, обусловленные в том числе мутацией генов белков-транспортёров и приобретенные дисфункции транспортных систем, обуславливающие нарушение каналикулярной или холангиоцеллюлярной секреций [6]. Гепатоцеллюлярная аккумуляция токсических холефильных соединений вызывает множественные нарушения экспрессии гепатоцеллюлярных переносчиков. Кроме того, недостаток специфических компонентов желчи, вызываемый дисфункцией белков-переносчиков, раскрывает токсический потенциал других компонентов желчи [1,7,15,16,17,18].

Исходя из топографо-функционального значения в цитоплазматической мембране гепатоцита условно выделяют три отдельных самостоятельных домена: синусоидальный, латеральный и каналикулярный. Различия в липидном и белковом составех трех доменов цитоплазматической мембраны гепатоцита обуславливают его функциональную полярность. Базолатеральная (синусоидальная) мембрана обогащена рецепторами, ферментами и транспортными белками. Латеральная мембрана преимущественно обеспечивает межклеточные взаимодействия. На каналикулярной мембране расположены транспортные системы для желчных кислот, органических анионов и катионов, а также ферменты: g-ГТ, Mg²⁺-АТФаза, ЩФ [1,7,15].

Основным Na⁺-зависимым транспортером конъюгированных с глицином или таурином желчных кислот служит Na⁺-таурохолат, котранспортирующий полипептид (Na⁺/taurocholate cotransporter – NTCP). NTCP экспрессируется исключительно в гепатоцитах и локализуется только на базолатеральной мембране. Субстратами для NTCP, наряду с таурохолатом, служат и другие желчные кислоты, а также эстрон-3-сульфат. Установлено, что все основные физиологические желчные

кислоты ингибируют активность NTCP на 40-90%.

Na⁺-независимый перенос многих холефильных органических анионов в гепатоцит осуществляется семейством транспортных протеинов органических анионов (OATP-organic anion transporting proteins). Субстратами для OATPs служат моновалентные органические анионы и группа анионных лекарственных препаратов, сульфатированные желчные кислоты, стероидные гормоны, конъюгированные с сульфатом и глюкурономидом, билирубин моноглюкурономид, конъюгаты глутатиона.

OATP2, или LST1 (liver specific transporter), – транспортный белок базолатеральной мембраны гепатоцита – экспрессируется только в ткани печени и транспортирует таурохолат, билирубин моноглюкурономид, конъюгаты глутатиона, такие как лейкотриен C₄, простагландин E₂, тромбоксан [1,6,7,13,16].

Экспортирующая помпа желчных кислот BSEP (bile salt export pump) относится к P-гликопротеинам. Это важнейший транспортный белок, осуществляющий билиарную экскрецию желчных кислот в желчные каналы, экспрессируется только на каналикулярной мембране гепатоцитов и участвует в создании осмотического градиента желчных кислот, необходимого для движения воды и тока желчи. Установлено, что циклоспорин А, рифампицин, глибенкламид выступают конкурентными ингибиторами BSEP при транспорте таурохолата, что делает их потенциальными факторами индукции лекарственного холестаза [12,14].

Нарушение функции такого индивидуального переносчика желчных кислот, как BSEP, может служить причиной развития холестаза. В то же время относительная сохранность экспрессии данного транспортера при холестазе, возможно, защищает печень от повреждения, вызванного задержкой желчных кислот в организме.

В суперсемейство транспортеров АТФ-связывающей кассеты входит группа протеинов мультилекарственной резистентности MRP1-9. Эти протеины, в частности, осуществляют АТФ-зависимый экспорт анионных субстратов через мембраны. В этой группе наиболее изучены протеин MRP1, ассоциированный с мультилекарственной резистентностью и располагающийся на латеральной мембране, апикальный протеин мультилекарственной резистентности MRP2 (apical multidrug resistance protein) и протеин MRP3, ассоциированный с мультилекарственной резистентностью, расположенный на базальной мембране [12,14].

Если в физиологических условиях экспрессия MRP1 и MRP3 находится на очень низком уровне, то при холестазах эти транспортеры начинают активно экспрессироваться. Перенос анионных конъюгатов из гепатоцитов в синусоидальный кровоток происходит при внепеченочном холестазах или при дефиците MRP2 и осуществляется базолатеральной экспортной помпой. На это указывают базолатеральная локализация MRP3 и преимущественная аффинность к MRP3 анионных конъюгатов, образующихся в гепатоцитах.

Важная роль в транспорте веществ через каналикулярную мембрану принадлежит АТФ-зависимым ферментам семейства Р-гликопротеинов: MDR1, MDR2 и MDR3 (multidrug resistance protein). MDR1 локализуется на каналикулярной мембране и переносит органические катионы, а также осуществляет выведение цитотоксических препаратов из раковых клеток, обуславливая их резистентность к химиотерапии (отсюда и название белка). MDR3 переносит фосфолипиды и действует как флиппаза для фосфатидилхолина.

Продукция желчи критически зависит от координированной регуляции и функционирования базолатеральных и каналикулярных транспортеров, таких как NTCP и BSEP. В то время как уменьшение направленного синусоидального транспорта, осуществляемого NTCP, защищает гепатоцит от дальнейшей внутриклеточной аккумуляции желчных кислот, относительная сохранность функции каналикулярного переносчика BSEP служит для поддержания секреции желчных кислот даже при полной билиарной обструкции. Значительное снижение активности MRP2 каналикулярной мембраны при холестазах заставляет гепатоцит стимулировать базолатеральные экспортные системы, такие как MRP3 и MRP1, демонстрируя обратную регуляцию базолатеральных и апикальных транспортеров [12,14].

Состав и текучесть плазматических мембран гепатоцитов также оказывают влияние на активность ферментов и рецепторов гепатобилиарной транспортной системы. Сниженная текучесть мембраны обычно связана с повышенным содержанием холестерина, что наблюдается при лекарственном холестазах (при воздействии эстрогенов, анаболических стероидов).

Многие холестатические заболевания печени связаны с глубокими нарушениями цитоскелета гепатоцитов, в том числе с разрушением микротрубочек, увеличением числа промежуточных филаментов, разрушением микрофиламентов в периканаликулярной зоне

гепатоцитов. Разрушение цитоскелета гепатоцитов, возникающее под воздействием вирусов, цитокинов, приводит к исчезновению микроворсинок на апикальной поверхности гепатоцитов, снижению сократимости каналикулярной мембраны, а также может служить причиной повышенной проницаемости межклеточных плотных контактов и приводить к обратному току желчи в синусоиды.

Другим механизмом развития интралобулярного холестаза является нарушение внутриклеточного транспорта везикул, зависящее от состояния микротрубочек. Подавление движения везикул ведет к снижению количества функционирующих транспортеров на каналикулярной мембране, способствуя развитию холестаза [1,6,7,15].

В развитии холестаза огромная роль принадлежит детергентному действию желчных кислот, накопление которых приводит к повреждению клеточных мембран, накоплению цитозольного кальция, активации внутриклеточных гидролаз и некрозу гепатоцитов. Желчные кислоты ингибируют регенерацию гепатоцитов, активизируют фиброгенез, индуцируют экспрессию антигенов III класса главного комплекса гистосовместимости, предрасполагая к развитию аутоиммунных повреждений. Кроме того, они способствуют накоплению свободных радикалов, которые в свою очередь запускают активацию каспаз, что в конечном итоге ведет к апоптозу клеток билиарного эпителия [1,2,6,7,17].

Гены-кандидаты холестаза. Мутации в генах ATP8B1, ABCB11 и ABCB4 могут вызывать холестатические заболевания печени [13,20].

Ген ATP8B1 отвечает за белок, который помогает поддерживать баланс желчных кислот. Некоторые исследователи считают, что ATP8B1 белок участвует в продвижении определенных жиров через клеточные мембраны. Мутации в ATP8B1 приводят к накоплению желчных кислот в клетках печени, повреждают эти клетки и вызывают заболевания печени [13,20].

Ген ABCB11 ответственен за синтез белка, содержащегося в печени, и его основная роль заключается в том, чтобы осуществлять транспорт желчных кислот из клеток печени. Мутации в ABCB11 приводят к отложению солей желчных кислот в клетках печени, повреждают эти клетки и вызывают заболевания печени. Цитогенетическое расположение гена – 2q24 [13,20].

Ген ABCB4 ответственен за синтез белка, осуществляющего транспорт фосфолипи-

дов через клеточные мембраны. Большое количество желчных кислот может быть токсичным, если они не связаны с фосфолипидами. Мутация ведет к нехватке фосфолипидов, доступных для связывания с желчными кислотами. Накопление свободных желчных кислот повреждает клетки печени и приводит к ее заболеваниям. Цитогенетическое расположение гена – 7q21.1 [13,20].

Заболевания, вызванные мутациями гена ABCB4:

1. Прогрессивный внутрипеченочный семейный холестаза.

Более 45 мутаций в гене ABCB4 являются причинами тяжелой формы заболевания печени – прогрессивного семейного внутрипеченочного холестаза тип 3 (PFIC3), который обычно приводит к печеночной недостаточности. Мутации приводят к производству нефункциональных белков или не производят их вообще. ABCB4 – генные мутации, которые вызывают PFIC3, нарушают движение фосфолипидов через клеточные мембраны, что приводит к недостатку фосфолипидов, доступных для связывания с желчными кислотами. Накопление свободных желчных кислот повреждает клетки печени, что обуславливает признаки и симптомы заболевания печени [13,20].

2. Внутрипеченочный холестаза беременности.

У женщин с мутациями гена ABCB4 существует риск развития заболевания, называемого внутрипеченочным холестазом беременных. По мнению Joshi D, James A, Quaglia A et al. (2010), у этих женщин наблюдаются нарушения секреции желчи и сильный зуд в течение третьего триместра беременности, которые исчезают после рождения ребенка. Отсутствие фосфолипидов, доступных для связывания с желчными кислотами, приводит к накоплению токсичных желчных кислот, которые могут негативно повлиять на функции печени, в том числе на регулирование потока желчи [17].

Заболевания, вызванные мутациями гена ABCB11:

1. Доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаза.

Мутации гена ABCB11 могут привести к доброкачественному рецидивирующему внутрипеченочному холестазу тип 2 (BRIC2). У пациентов с BRIC2 наблюдаются эпизодические нарушения секреции желчи, что приводит к сильному зуду, вызывает пожелтение кожи и белков глаз.

Мутации гена ABCB11, которые вызывают BRIC2, приводят к 40-50% снижению транспорта солей желчных кислот. В итоге

избыток солей желчных кислот в печени обуславливает признаки и симптомы BRIC2.

2. Прогрессивный семейный внутрипеченочный холестаза.

Мутации гена ABCB11, которые вызывают PFIC2, приводят к 70% снижению транспорта солей желчных кислот [13,20].

3. Внутрипеченочный холестаза беременности.

Мутация этого гена повышает риск развития внутрипеченочного холестаза беременных, скорее всего, в результате уменьшения количества или нарушения функции BSEP-белка.

Исследования показывают, что гормоны эстроген и прогестерон (и продукты, образующиеся в процессе их распада), уровни которых повышаются во время беременности, и дальнейшее снижение функции BSEP приводят к нарушению желчеотделения, признакам и симптомам внутрипеченочного холестаза беременных [17].

Заболевания, вызванные мутациями гена ATP8B1:

1. Доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаза.

Мутации гена ATP8B1 могут привести к доброкачественному рецидивирующему внутрипеченочному холестазу тип 2 (BRIC2). Большинство мутаций этого гена вызывают доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаза тип 1 (BRIC1). Эти мутации, скорее всего, связаны с изменениями структуры или функции ATP8B1-белка.

2. Прогрессивный семейный внутрипеченочный холестаза.

Большинство мутаций гена ATP8B1, которые вызывают PFIC1, серьезно изменяют структуру или функцию ATP8B1-белка. Эти мутации вызывают накопление желчных кислот в клетках печени, повреждают эти клетки и вызывают заболевания печени. Хотя ATP8B1-белок содержится во всем организме, неясно, каким образом отсутствие этого белка вызывает низкорослость, глухоту, понос и другие признаки и симптомы PFIC1 [13,20].

Клинические проявления холестаза.

Основные клинические проявления холестаза (как острого, так и хронического): зуд кожи, желтуха и нарушение всасывания жиров [5].

Маркеры хронического холестаза – ксантомы (плоские или возвышающиеся образования, мягкие, желтого цвета, обычно вокруг глаз, а также в ладонных складках, под молочными железами, на шее, груди или спине) отражают задержку липидов в организме. Туберозные ксантомы (в виде бугорков) обнаруживаются на

разгибательных поверхностях в области крупных суставов, ягодицах, в местах, подвергающихся давлению, и рубцовых изменениях кожи.

Недостаточное содержание желчных кислот в просвете кишечника сопровождается нарушением всасывания жиров, развитием стеатореи, похудения, дефицита жирорастворимых витаминов (А, D, E, K). Выраженность стеатореи, как правило, соответствует степени желтухи.

Длительный холестаз осложняется образованием камней в желчной системе. При наличии камней или после операций на желчных протоках, особенно у больных с печеночно-кишечными анастомозами, часто присоединяется бактериальный холангит (классическую триаду составляют боли в правом подреберье, лихорадка с ознобами, желтуха).

Синтетическая и детоксикационная функции печени при холестазе долгое время остаются сохраненными, при длительной холестатической желтухе (3-5 лет) развивается печеночно-клеточная недостаточность [5,9,10,11].

Диагностика. Лабораторная диагностика. Главный биохимический признак холестаза – это повышенный уровень желчных кислот в сыворотке крови. Определение уровня желчных кислот целесообразно как для ранней диагностики холестаза, так и для наблюдения за его течением [1,4,7].

Щелочная фосфатаза (ЩФ) – первостепенный энзиматический маркер холестаза. Нормальный уровень ЩФ не исключает холестаз. Для подтверждения диагноза необходимо исследовать уровень ЛАП и g-ГТ. Чувствительность g-ГТ при холестазе в 9 раз выше таковой ЛАП и в 6 раз выше ЩФ. Однако специфичность ЛАП выше специфичности g-ГТ и ЩФ. В ряде случаев при холестазе повышен уровень ЩФ и ЛАП при нормальном уровне g-ГТ. Эти энзимы располагаются на каналикулярной мембране гепатоцита. В норме, а тем более при холестазе, они высвобождаются благодаря детергентному действию желчных кислот и таким образом попадают в желчь и кровь [1,4,7].

Повышается уровень холестерина с преимущественным увеличением свободного холестерина, увеличивается уровень фосфолипидов, липопротеина X [1,4,7].

Желтуха не всегда сопутствует холестазу. В случае обструкции внепеченочных желчных путей развивается механическая желтуха. Желтуха может быть следствием рефлюкса билирубина из канальцев в кровь или транспорта билирубина через синусоидальную мембрану, а также в ряде случаев возникает в результате метаболической дисфункции гепатоцитов [1,4,7].

При холестазе в сыворотке крови увеличивается содержание меди. При длительно существующем холестазе медь откладывается в органах, определяется кольцо Кайзера – Флейшера в роговице (как при болезни Вильсона-Коновалова). Накапливающаяся медь не обладает токсичными свойствами [1,4,7].

При проведении дифференциально-диагностического поиска, в частности при отсутствии расширения желчных протоков, необходимо исследование уровня иммуноглобулинов, α -фетопротейна, антимитохондриальных антител [1,4,7].

Инструментальная диагностика. Ультразвуковое исследование (УЗИ) в 90-95% случаев позволяет идентифицировать обструктивный холестаз и механическую желтуху. Обычно можно различить проксимальные и дистальные поражения желчных протоков [1,4,7].

Компьютерная томография обладает 74-96% чувствительностью и 90-94% специфичностью в диагностике холестаза. В сложных случаях выполняется магнитно-резонансная холангиография (МРХ). Если ее данные не позволяют идентифицировать причину холестаза, необходимо провести эндоскопическую ретроградную холангиографию (ЭРХПГ), а если это технически невозможно – позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ).

Если результаты предшествующего диагностического поиска неоднозначны, выполняют биопсию печени. Однако даже гистологическое исследование не всегда позволяет надежно отличить внутри- и внепеченочный холестаз [1,4,7,12,16,17].

Лечение. При наличии механического препятствия оттоку желчи выполняются хирургическое или эндоскопическое пособия. При восстановлении пассажа желчи рекомендуется назначать пациентам урсодезоксихолевую кислоту (УДХК) в дозе 10–15 мг/кг/сут [2,3,16,18].

Мероприятия общего порядка включают уменьшение потребления нейтрального жира с пищей (<40 г/сут) с дополнительным назначением триглицеридов со средней длиной цепи (>40 г/сут), восполнение дефицита жирорастворимых витаминов А, D, E и K, кальция (1 г/сут), а также электролитов и цинка. Для уменьшения расчесов следует рекомендовать больным коротко стричь ногти и увеличить физическую активность [2,3].

Лекарственная терапия холестаза.

Во многих работах показана высокая эффективность урсодезоксихолевой кислоты (препарат Урсосан) [16,18] в терапии холестаза.

УДХК воздействует на основные звенья патогенеза холестатических заболеваний печени по следующим направлениям:

- защита поврежденных холангиоцитов от токсического воздействия гидрофобных желчных кислот;
- стимуляция билиарной секреции;
- стимуляция метаболизма желчных кислот;
- угнетение апоптоза гепатоцитов [16].

Для лечения холестаза также используют S-аденозил-L-метионин (1600 мг/сут). В качестве противозудных средств применяют холестирамин, коlestипол, рифампицин, опиоидные антагонисты налоксон или налтрексон. По данным ряда авторов, дронабинол был эффективен при лечении некупируемого зуда. Сертралин, селективный ингибитор обратного захвата серотонина, может также использоваться для лечения холестатического зуда. Фенобарбитал эффективен в связи с индукцией ферментов или прямым воздействием на периферическую

нервную систему или ЦНС. В некоторых случаях, особенно при холестазах беременных, эффективен короткий курс преднизолона. [2,3,12, 15,16,18].

Выводы. Обобщены современные научные данные по проблеме внутрипеченочного холестаза, его клинико-генетическим аспектам.

Показано, что в патогенезе синдрома холестаза важную роль играют генетические факторы. Продемонстрировано значение генов белков-транспортеров: ABCB4 (мутация ведет к нехватке фосфолипидов, доступных для связывания с желчными кислотами), ABCB11 (ответственен за синтез белка, содержащегося в печени, его основная роль заключается в том, чтобы осуществлять транспорт желчных кислот из клеток печени) и ATP8B1 (отвечает за белок, который помогает поддерживать баланс желчных кислот и их взаимосвязь с синдромом внутрипеченочного холестаза).

Сведения об авторах статьи:

Калимуллина Дилара Хатимовна – д.м.н., профессор кафедры терапии и клинической фармакологии ИПО ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России, Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: dilaramd@gmail.com.

Идиятуллина Элина Тимербулатовна – клинический ординатор кафедры терапии и клинической фармакологии ИПО ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России, Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: idiyatullina.elina@gmail.com.

Бакиров Ахат Бариевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и клинической фармакологии ИПО ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России, Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)255-56-84. E-mail: bakirov@anrb.ru.

Гусманова Гульназ Таузиховна – к.м.н., врач-гастроэнтеролог ФКУЗ Медико-санитарная часть МВД России по Республике Башкортостан. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Карла Маркса, 59. E-mail: ggtmail@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гастроэнтерология. Гепатология: учебно-методическое пособие / под ред. Н. А. Буна, Н. Р. Колледжа, Б. Р. Уолкера, Дж. А. А. Хантера; пер. с англ. В. Т. Ивашкина. – М.: Рид Элсивер, 2009. – 192 с.
2. Герок, В. Заболевания печени и желчевыводительной системы: пер. с нем. Вольфганг Герок, Хуберт Е. Блюм/ под ред. В. Т. Ивашкина, А. А. Шептулина. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 199 с.
3. Ивашкин, В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей / под ред. В.Т. Ивашкина. – М.: Медицина, 2005. – 536 с.
4. Калинин, А.В. Гастроэнтерология. Справочник практического врача / А. В. Калинин, И. В. Маев, С. И. Рапопорт/ под ред. С. И. Рапопорта. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 320 с.
5. Кан, В. К. Диагностика и лечение больных с синдромом холестаза / В. К. Кан // Русский медицинский журнал. – 1998. – №7. – С. 460-472.
6. Кузнецова, Е. Л. Гепатобилиарные транспортеры (OATP2 и BSEP) в ткани печени пациентов с холестатическими заболеваниями печени на фоне проводимой терапии / Е. Л. Кузнецова, Е. Н. Широкова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2007. – Т. 17, № 2. – С. 28-34.
7. Надинская, М. Ю. Заболевания печени, протекающие с синдромом внутрипеченочного холестаза / М. Ю. Надинская // Consilium medicum : журнал доказательной медицины для практикующих врачей. – 2002. – Т. 4, №6. – С. 286-292.
8. Подымова, С.Д. Болезни печени: руководство для врачей / С. Д. Подымова. – 3-е изд. – М.: Медицина, 1998. – 703 с.
9. Шерлок, Ш. Заболевания печени и желчных путей: пер. с англ. / Ш. Шерлок/ под ред. З.Г.Апросиной, Н.А.Мухина. – М.: Гэотар медицина, 1999. – 864 с.
10. Широкова, Е. Н. Первичный билиарный цирроз: естественное течение, диагностика и лечение / Е. Н. Широкова // Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол. – 2002. – № 3. – С. 2-7.
11. Яковенко, Э.П. Внутрипеченочный холестаз – от патогенеза к лечению / Э. П. Яковенко // Практикующий врач. – 1998. – Т.2, № 13. – С. 20-24.
12. Fisher, V.J. Predictive value of anti-mitochondrial antibodies for development of cholestasis and primary biliary cirrhosis / V.J. Fisher, W.A. Sewell, S. Holding // Gastroenterol. – 2013. – Vol. 144. – P. 966.
13. Genetic defects in bile acid conjugation cause fat-soluble vitamin deficiency / Setchell, K. [et al.] // Gastroenterol. – 2013. – Vol. 144. – P. 945-955.
14. Kullak-Ublick, G. A. Hepatobiliary transport / G. A. Kullak-Ublick, U. Beuers, G. Paumgartner // J. Hepatol. – 2000. – Vol. 32. – P. 3-18.
15. Kuntz, E. Hepatology, Principles and practice: history, morphology, biochemistry, diagnostics, clinic, therapy. / E. Kuntz, H-D. Kuntz. – Berlin Heidelberg New York Springer – Verlag, 2000. – 825 p.
16. Lazaridis, K.N. Ursodeoxycholic acid mechanisms of action and clinical use in hepatobiliary disorders / K.N. Lazaridis, G.J. Gores, K.D. Lindor // J. Hepatol. – 2001. – Vol. 35. – P. 134-146.
17. Liver disease in pregnancy / Joshi D. [et al.] // Lancet. – 2010. – Vol. 375, № 13. – P. 594-605.
18. Mitochondria-targeting antioxidant attenuates cholestasis-induced liver injury in mice / Shi, Y [et al.] // Gastroenterol. – 2014. – Vol. 146. – P. 928.
19. Paumgartner, G. Medical treatment of cholestatic liver diseases: pathobiology to pharmacological targets / G. Paumgartner // Gastroenterol. – 2006. – Vol. 12. – P. 4445-4451.
20. Progressive familial intrahepatic cholestasis [Электронный ресурс] – 2009-2014. – URL: <http://ghr.nlm.nih.gov/condition/progressive-familial-intrahepatic-cholestasis> (дата обращения: 10.03.2014).