

# СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ИЗУЧЕНИЮ ПАТОГЕНЕЗА ХОЛЕСТАТИЧЕСКИХ ПОВРЕЖДЕНИЙ

Л.С. Кизюкевич, О.А. Дричиц

Гродненский государственный медицинский университет, Беларусь

С каждым новым десятилетием в мире отмечается неуклонный рост и большая распространенность заболеваний печени и желчных путей [1, 2]. Не составляет исключения в этом плане и Республика Беларусь. Во многих случаях данный вид патологии сопровождается развитием такого серьезного осложнения, как механическая желтуха [3, 4], составляющая в среднем 50% от всех видов желтух [5]. Между тем, большая распространенность заболеваний печени и желчевыводящих путей, возникающие в условиях механической желтухи осложнения во внутренних органах и системах организма делают эту проблему социально значимой в различных профессиональных группах, придают ей особую актуальность и указывают на необходимость более глубокого изучения патогенеза, клиники и лечения этих заболеваний [6].

В настоящее время общеизвестно, что благодаря высокой степени взаимодействия с липидами и сходству конформации с холестерином, встраиваясь в липидный комплекс мембран и действуя как стабилизаторы их структур, желчные кислоты, как одни из наиболее важных составных частей желчи, оказывают выраженное влияние на течение мембранных процессов, активацию ферментных систем и на функцию органов и систем [7, 8, 9,10].

При полной билиарной блокаде стаз желчи и, как следствие, нарушение ее энтерогепатического кругооборота, вызывает патологические изменения обмена основных компонентов желчи [11], приводит к нарушению метаболизма витаминов и аминокислот [3, 12, 13], процессов перекисного окисления липидов [14]. Все это становится ведущим фактором в патогенезе заболевания, вызывающего развитие тяжелых, иногда необратимых, нарушений во многих органах и системах организма. Нарушения гемостаза при механической желтухе могут носить различный характер и во многом зависят от длительности и выраженности холемии [15, 16, 17, 18, 19].

При увеличении содержания составных компонентов желчи в организме, связанном с нарушением желчевыделительной функции печени, в межклеточную жидкость идет прогрессирующее проникновение желчных кислот и билирубина [20]. При этом характер функциональных нарушений и морфологических изменений в паренхиматозных элементах внутренних органов до настоящего времени изучен недостаточно. Вместе с тем, еще В.П. Михайлов, Г.С. Катинас [21] отмечали, что изучение механизмов тканевого гомеостаза во всех его аспектах должно рассматриваться как

проблема основная, и именно с ней связано разрешение давно назревшей задачи – управление жизнедеятельностью тканей в нормальных и патологических условиях.

Проблема изучения закономерностей структурной организации и регуляции систем жизнеобеспечения в условиях здоровья и при развитии патологического процесса имеет ключевое значение в современной биологии и медицине. В этом случае на первый план должен выступать поиск, выявление и изучение динамики состояния ключевых звеньев гомеостаза целостного организма в по- рочном развитии от здоровья к пред болезни и, соответственно, болезни [22].

С позиции современных знаний о роли желчи для организма в целом, мы предлагаем свою схему патогенеза полиорганых нарушений, развивающихся в условиях механической желтухи (рисунок 1), ключевые звенья которых сводятся к следующему:

Во–первых, нарушение внешнесекреторной функции печени приводит к прекращению поступления желчи в кишечник, развитию печеночной недостаточности, нарушению полостного и пристеночного пищеварения и угнетению нейтрализации эндотоксина грам–отрицательных бактерий, за счет подавления роста и функциональной активности нормальной кишечной микрофлоры (в связи с дефицитом в полости кишечника физиологических концентраций желчных кислот);

Во–вторых, резко возросшие в условиях желчной гипертензии концентрации основных компонентов желчи в сыворотке крови оказывают прямое цитотоксическое воздействие на клеточные элементы внутренних органов, вызывая в них структурно–метаболические нарушения и изменения в их генах;

В–третьих, уменьшение содержания компонентов желчи в полости кишечника и увеличение их концентрации в тканях внутренней среды вызывает развитие эндогенной интоксикации, что оказывает потенцированное токсическое воздействие на внутренние органы;

В–четвертых, эндоксемия приводит к развитию полиорганной недостаточности, как следствие – печеночно–почечной недостаточности и смерти.

Данная схема позволяют объяснить, почему в одних случаях гепаторенальный синдром, как наиболее тяжелое осложнение при нарушении внешнесекреторной функции печени, возникает в более ранние сроки заболевания, а в других – в более поздние. Ответ на этот вопрос заключается в том, что в динамике механической желтухи возможно полное, или частичное, восстановление энтерогепатической циркуляции желчи и ее тока в кишечник, что осуществляется за счет развития дополнительных коллатеральных протоков или в результате спонтанной реканализации желчного протока. При этом, если восстановление энтерогепатической циркуляции желчи происходит еще до начала формирования полиорганной недостаточности, то печеночно–почечная недостаточность развивается позже, продолжительность жизни в таких случаях более высокая, а % летальных исходов не так велик. В тех же случаях, когда реканализация желчных путей и восстановление энтерогепатической циркуляции желчи происходит после формирования полиорганной недостаточности, или не происходит вообще, что отмечают некоторые исследователи [23], наблюдается более быстрое развитие печеночно–почечной недостаточности, а продолжительность жизни при этом значительно сокращается.

Учитывая тот факт, что большая часть знаний о нарушениях внешнесекреторной функции печени и их последствиях для целостного организма получена при моделировании холестаза у животных, особый интерес, на наш взгляд, необходимо уделить изучению молекулярных изменений, происходящих при заболеваниях печени и желчевыводящих путей в генах человека, ответственных за синтез гепатобиллиарных транспортных белков или ядерных регуляторов их экспрессии.

В настоящее время известно, что процесс образования желчи регулируется состоянием специальных транспортных систем в цитоплазматической мембране гепатоцита [24, 25]. Исходя из топографо–функционального значения, в мембране этих клеток условно выделяют три отдельных самостоятельных домена – синусоидальный, латеральный и каналикулярный [26]. Различия в липидном и белковом составе этих доменов обуславливает функциональную полярность гепатоцита. Латеральная мембрана главным образом обеспечивает межклеточные контакты, на синусоидальной мембране расположено множество рецепторов, ферментов и транспортных белков, а на каналикулярной мембране расположены транспортные системы для желчных кислот, органических анионов и катионов, а также ферменты [27]. Транспортные белки мембраны гепатоцита являются компонентами большого суперсемейства ABC (ATP–binding cassette) – переносчиков, транспортирующих метаболиты, пептиды, жирные кислоты, холестерин не только в печени, кишечнике, поджелудочной железе, но и в легких, почках, яичках и плаценте [24, 28]. ABC – переносчики, функционирующие на различных участках мембраны гепатоцита, можно разделить на несколько групп:

1) насосы, перекачивающие жирные кислоты, 2) переносчики, осуществляющие независимый транспорт анионов, к этой же группе относятся и переносчики, ассоциированные с мультилекарственной резистентностью, транспортирующие анионные конъюгаты различных липофильных субстанций и объемных катионоактивных соединений, и 3) АТФ-зависимые ферменты семейства Р-гликопротеинов [24]. К первой группе относятся  $\text{Na}^+$  – зависимый транспортер – NTCP ( $\text{Na}^+$  – taurocholate cotransporter) и экспортирующая помпа жирных кислот – BSEP (bile salt export pump). NTCP экспрессируется только в гепатоцитах и локализуется на базолатеральной мембране [29]. BSEP, являясь одним из важнейших транспортных белков, осуществляющих экскрецию желчных кислот в желчные каналы, функционирует только на каналикулярной мембране и участвует в образовании осмотического градиента, необходимого для движения воды и кислот. Было показано, что мутантные формы данного гена являются ключевыми участниками в патогенезе различных форм внутрипеченочного холестаза, вместе с тем, сохранение функциональной активности гена при холестазе защищает печень от повреждения, вызванного задержкой жирных кислот в организме [28]. Во второй группе соединений  $\text{Na}^+$  – независимый транспорт многих органических анионов осуществляет семейство транспортных протеинов органических анионов – OATP (organic anion transporting protein). Члены данного семейства характеризуются высокой степенью гомологии, и локализованы на синусоидальной мембране гепатоцита [30]. Снижение экспрессии генов NTCP и OATP-2 наблюдались в биоптатах печени, полученных от пациентов с холестазом, индуцированным воспалением. Также отмечено, что в физиологических условиях экспрессия ряда генов семейства MRPs (multidrug resistant proteins) находится на низком уровне, тогда как при холестазе эти транспортеры начинают активно функционировать [32]. Белки семейства MRP – это белки, обладающие мультилекарственной резистентностью и располагающиеся как на латеральной, так и на базальной мембранах гепатоцита. Последняя группа белков-переносчиков – АТФ-зависимые ферменты семейства Р-гликопротеинов: MDR1, MDR2, MDR3 (multidrug resistance protein). MDR1 локализован на каналикулярной мембране и переносит органические катионы, а также осуществляет выведение цитотоксических препаратов из раковых клеток, обуславливая их резистентность к химиотерапии. В экспериментах на мышах также показано наличие повреждений билиарного эпителия и воспаления дуктулов при отсутствии в желчи фосфолипидов желчных кислот, в секрети которых в желчь участвуют данные белки-переносчики [31].

Изучая функционирование белков-переносчиков, необходимо помнить, что транскрипция в ядре регулируется множеством факторов, в том числе и суперсемейством ядерных рецепторов. Далее, после трансляции РНК, правильное функционирование гепатобилиарных переносчиков обеспечивают внутриклеточные транспортные пути и цитоскелет, а также сигнальные пути, изменяющие активность, локализацию и стабильность данных белков [27]. Таким образом, клетка, участвующая в транспорте желчи, как и любая другая клетка по принципу «обратной связи», способна изменять экспрессию своих основных молекулярных компонентов в ответ на повреждение.

Изучение изменений, происходящих в генах человека, ответственных за синтез гепатобилиарных транспортных белков или ядерных регуляторов их экспрессии, а также ассоциация этих повреждений с различными формами холестаза, определяют более полное понимание патофизиологических механизмов развития заболеваний печени у человека. Постоянный мониторинг и своевременная коррекция всех патогенетических составляющих позволит в условиях желчной гипертензии предотвратить развитие полиорганной недостаточности и снизить показатели смертности.

### Литература:

1. Панфилов, Б.К. Сердечные факторы риска в хирургии холецистита / Б.К. Панфилов, Д.Л. Долгов, В.И. Малярчук. – М.: Изд-во РУДН, 1998. – 269 с.
2. Рагунович, И.М. Малоинвазивные вмешательства при остром холангите у лиц из группы повышенного риска / И.М. Рагунович, Д.М. Адамович, З.А. Дундаров // Актуальные вопросы гепатологии: материалы V Международного симпозиума гепатологов Беларуси, 25–26 сентября 2002 г. / под. ред. член.-корр. Бел. АМН, проф. В.М. Цыркунова. – Гродно, 2002. – С. 72–73.
3. Батвинков, Н.И. Связь обмена аминокислот плазмы крови и функционального состояния печени при воспалительных заболеваниях желчного пузыря / Н.И. Батвинков, Л.И. Нефедов, К.А. Фомин // Клиническая хирургия. – 1991. – № 11. – С. 13–15.
4. Диагностика и лечение обтурационной желтухи неопухолевого генеза / В.Т. Зайцев [и др.] // Клиническая хирургия. – 1991. – № 9. – С. 27–29.
5. Проскурия, В.В. Неврологические расстройства при механической желтухе / В.В. Проскурия // Сов. мед. – 1988. – №4. – С. 115–118.

6. Преображенский, В.Н. Новые подходы к диагностике и лечению холелитиаза в профессиональных группах молодого возраста / В.Н. Преображенский, В.В. Василенко, В.Ю. Таяновский // Клиническая медицина. – 1997. – Т.75, №4. – С. 22–23.
7. Ганиткевич, Я.В. Изучение физиологического действия поверхностно активных веществ / Я.В. Ганиткевич // Физиологічний журнал. – 1976. – Т. 22, № 4. – С. 552–560.
8. Ганиткевич, Я.В. Роль желчи и желчных кислот в физиологии и патологии организма / Я.В. Ганиткевич. – Киев, 1980. – 178 с.
9. Ганиткевич, Я.В. Клеточные и молекулярные механизмы физиологического действия желчных кислот / Я.В. Ганиткевич // Успехи физиологических наук. – 1984. – Т. 15, № 4. – С. 46–67.
10. Молостова, Л.В. Физиологические функции желчных кислот в организме / Л.В. Молостова // Биологические науки. – 1987. – № 5. – С. 5–29.
11. Вьербанов, Г. Современные аспекты патогенеза, клинической картины и лечения холестаза / Г. Вьербанов В. Михова, Д. Ганчева // Терапевтический архив. – 1994. – Т. 66, № 2. – С. 76–79.
12. Аминокислоты и их производные в патогенезе и лечении поражений печени / Л.И. Нефедов [и др.] // Новости гепатологии и медицины. – 1997. – № 1 (2). – С. 2–9.
13. Караедова, Л.М. Токоферолсберегающее действие эссенциале и никотинамида при экспериментальном холестазе у крыс / Л.М. Караедова, В.Е. Карпович, М.И. Бушма // Актуальные вопросы гепатологии: материалы Третьего Белорусского симпозиума гепатологов, 7–8 окт. 1998 г. / под ред. проф. В.М. Цыркунова. – Гродно, 1998. – С. 158.
14. Феофилов, Г.Л. Оценка способов завершения хирургических вмешательств на желчных путях / Г.Л. Феофилов, В.А. Бородач // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 1990. – Т. 144, № 1. – С. 104–107.
15. Брусницына, М.А. Тромбогеморрагические осложнения и нарушения гемостаза у больных механической желтухой / М.А. Брусницына // Врачебное дело. – 1985. – № 3. – С. 93–96.
16. Кизюкевич, Л.С. Реактивные изменения в почках при экспериментальном холестазе: монография / Л.С. Кизюкевич. – Гродно, 2005. – 239 с.
17. Кизюкевич, Л.С. Состояние тканевого гомеостаза почечной паренхимы через 24 часа от начала моделирования внепеченочного холестаза / Л.С. Кизюкевич, О.Е. Кузнецов, И.Э. Гуляй // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2010. – №4. – С. 94–97.
18. Кизюкевич, Л.С. Состояние тканевого гомеостаза почечной паренхимы через 72 часа от начала моделирования внепеченочного обтурационного холестаза / Л.С. Кизюкевич, О.Е. Кузнецов, И.Э. Гуляй // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2011. – №1. – С. 42–45.
19. Кизюкевич, Л.С. Состояние тканевого гомеостаза почечной паренхимы через 30 суток от начала моделирования внепеченочного обтурационного холестаза / Л.С. Кизюкевич, О.Е. Кузнецов, И.Э. Гуляй // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2011. – №2. – С. 15–18.
20. Ганиткевич, Я.В. Динамика содержания желчных кислот в тканях крыс при экспериментальной механической желтухе / Я.В. Ганиткевич, Я.И. Карбач, Т.Д. Ковтун // Укр. біохім. журн. – 1974. – Т.46, №. 5. – С. 658–660.
21. Михайлов, В.П. Тканевой гомеостаз и его механизмы / В.П. Михайлов, Г.С. Катинас // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1984. – Т. LXXXVII, № 9. – С. 5–13.
22. Удут, В.В. Структурная организация гомеостаза при патологическом процессе ЖКТ / В.В. Удут, С.А. Наумов, Е.В. Бородулина // Актуальные вопросы гастроэнтерологии: материалы 2–й научно–практ. конференции. – Томск, 1994. – С. 112–114.
23. Kountouras, J. Effect of prolonged bile duct obstruction in the rat on hepatic transport of bilirubin / J. Kountouras, P. J. Scheuer, B.H. Billing // Clin. Sci. – 1985. – Vol. 68, № 3. – P. 341–347.
24. Arrese, M. Molecular pathogenesis of 229trahepatic cholestasis of pregnancy / M. Arrese [et al] // Expert Rev.Mol.Med. – 2008. – Vol.10, e9. – March 2008. – doi: 10.1017/S1462399408000628
25. Elferink, R.O Cholestasis / R.O Elferink // Gut. – 2003. – №52. – Suppl II. – P. Ii42–ii48
26. Лейшнер, У. Практическое руководство по заболеваниям желчных путей / У Лейшнер. – М.: Гэотармед, 2001. – С.10–25
27. Esteller, A Physiology of bile secretion / A. Esteller // World Journal of Gastroenterology. – 2008. – №14(37). – P. 5641–5649
28. Lam, P. The bile salt export pump: clinical and experimental aspects of genetic and acquired cholestatic liver disease / P. Lam [et al.] // Semin.Liver Dis. – 2010. – №30(2). – P. 125–133
29. Кузнецова, Е.Л. Новые данные о молекулярных механизмах гепатобилиарного транспорта / Е.Л. Кузнецова [и др.] // РЖГГК. – 2006. – №6. – С. 9–15
30. Suzuki, N. Transport of drugs across the hepatic sinusoidal membrane: Sinusoidal drug influx and efflux in the liver / N. Suzuki, Y. Sugijama // Semin.Liver Dis. – 2000. –Vol. 20. – P.251–263
31. Trauner, M. Molecular regulation of hepatobiliary transport systems: clinical implications for understanding and treating cholestasis / M. Trauner [et al] // J.Clin.Gastroenerol. – 2005. – Vol.39. – №4. – Ssuppl.2. – p. 11–124
32. Trauner, M. Bile salt transporters: molecular characterization, function, and regulation. // M Trauner, J.L Boyer // Physiol.Rev. – 2003. – Vol.83. – P.633–671