

Гришковец П.В., Курочкин Н.С.

ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ СИНДРОМА ХОЛЕСТАЗА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. Чантурия А.В.

Кафедра патологической физиологии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Работа охватывает ключевые аспекты патогенеза синдрома холестаза у детей раннего возраста, в том числе сопровождающего лекарственно-индуцированные заболевания печени. Явление задержки желчи в желчевыводящих путях из-за нарушения её образования, выведения и проведения на определённом участке желчного тока получило название холестаза. По данным Smith D. D. и соавт., 2020, механизм развития холестаза подразделяется на внутри- и внепечёночный. “Функция определяет структуру” – один из фундаментальных постулатов не только архитектуры, но и физиологии. Большинство холестатических заболеваний печени связано с глубокими повреждениями гепатоцитов в виде изменения липидного состава мембран, разрушения цитоскелета, нарушения целостности канальцев. Эти изменения могут служить причиной проницаемости межклеточных плотных контактов и приводить к обратному току желчи в синусоиды. Современные представления о патогенезе холестаза основываются на морфологических исследованиях гепатобилиарного поражения. Закономерное повышенное количество вторичных желчных кислот вызывает повреждение мембран митохондрий гепатоцитов, блокаду синтеза АТФ в клетке, повышение внутриклеточной концентрации кальция, стимуляцию кальцийзависимых гидролаз, повреждающих цитоскелет гепатоцита. Апоптоз клеток печени характеризуется повышением внутриклеточной концентрации Mg с последующей активацией Mg -зависимых трипсиноподобных ядерных протеаз, эндонуклеаз и деградацией ДНК гепатоцита. Кроме того, рассматривается еще один механизм апоптоза, связанный с не встречаемой в норме экспрессией антигенов HLA-класса на гепатоцитах, HLA II класса на эпителиальных клетках желчных протоков, что может способствовать развитию аутоиммунных реакций против гепатоцитов и желчных протоков (Williamson C, 2014). Повреждение гепатоцитов уменьшается за счет перемещения канальцевых белков-переносчиков желчных кислот в синусоидальную мембрану, в результате чего меняются полярность гепатоцита и направленность транспорта желчных кислот, предотвращается накопление желчных кислот в цитоплазме. В зависимости от локализации гепатобилиарного поражения выделяют синдромы интралобулярного, экстралобулярного и комбинированного холестаза. При механической обструкции магистральных протоков основное значение в развитии холестаза имеет повышение давления в желчных протоках, так как гипертензия уже более 15-25 см водного столба приводит к спонтанному подавлению секреции желчи. Распространенной причиной холестаза у детей старше 1 года являются нарушения функции желчевыводящих путей, возникающие на фоне нарушения режима питания, приема лекарственных препаратов. Важное значение имеют психоэмоциональные перегрузки, стрессовые ситуации. Нередко холестаз возникает при глистной инвазии, после перенесенного вирусного гепатита. Обращает внимание разнообразие причинных факторов холестаза у детей раннего возраста. Выделяют два механизма возникновения синдрома холестаза, обусловленного приемом лекарственных препаратов: невоспалительный и дуктопенический холестаз. Невоспалительный холестаз возникает на фоне длительного применения природных и синтетических эстрогенов, андрогенов и анаболических стероидов. Они уменьшают ток желчи, билиарную секрецию желчных кислот и анионов, а также снижают проницаемость мембраны гепатоцитов и активность Na/K АТФ-азы. При дуктопеническом холестазе отмечается прогрессирующая деструкция желчных протоков, приводящая к развитию “синдрома исчезающих желчных ходов”. В то же время, механизм, при котором селективно страдает эпителий желчных канальцев, окончательно не ясен. Предполагается участие аутоиммунных реакций (Suchy F. J., 2004). Такой тип холестатического поражения печени могут вызывать различные фармакологические препараты (тиазидные диуретики, анальгетики).