

О. І. Федів
С. В. Вірста
Н.С. Спащук
Т.В. Заболотна

ОСОБЛИВОСТІ ЕТІОЛОГІЇ ТА ПАТОГЕНЕЗУ ВНУТРІШНЬОПЕЧІНКОВОГО ХОЛЕСТАЗУ ВАГІТНИХ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Ключові слова: внутрішньопечінковий холестаз, вагітність.

Резюме. Розглянуті питання етіології, патогенезу, фактори ризику, що призводять до розвитку внутрішньопечінкового холестазу вагітних. Основними причинами розвитку внутрішньопечінкового холестазу вагітних вважаються генетична схильність та вплив естрогенів під час вагітності. Звернена увага на роль у патогенезі внутрішньопечінкового холестазу вагітних дисфункції транспортних систем базолатеральної і каналікулярної мембран гепатоцита, що зумовлюють порушення секреції жовчі.

Внутрішньопечінковий холестаз є станом, що межує між акушерською, інфекційною та гепатологічною патологіями. Питання етіології, патогенезу, фактори ризику, що призводять до розвитку внутрішньопечінкового холестазу вагітних (ВХВ), принципи його терапії й профілактики дотепер є предметом серйозної дискусії у вітчизняній і закордонній літературі [7, 17]. ВХВ супроводжується серйозними ускладненнями як з боку матері, так і з боку плода. У тяжких випадках можуть розвинути ДВЗ-синдром, нирково-печінкова недостатність, перехід даного захворювання в холелітіаз, хронічний холецистогепатит і холангіогепатит, хронічний гепатит [2, 8, 9, 17, 19].

Минушкін О.Н. [9], Lammert F. [20] вважають, що основною причиною виникнення холестазу є холангіоендокринна недостатність із видільною слабкістю на тлі запальних захворювань жовчних шляхів або попередньої конституціональної неповноцінності ферментів, що забезпечують метаболізм білірубину [9, 20]. Не виключають також і парадоксальну, посилену реакцію організму вагітної на гіперпрогестеронемію, яка гальмує продукцію гонадотропних гормонів гіпофіза й спричиняє збільшення синтезу холестерину в печінці [8]. Вважають, що вагітність лише провокує наявні генетичні дефекти секреції жовчі [15]. Негативний вплив холестатичного гепатозу на перебіг вагітності проявляється в недоношуванні, передчасних пологах, порушенні скорочувальної діяльності матки, наявності геморагічного синдрому під час пологів [23]. Холестаз, який повторюється, на тлі вагітності, за несприятливих умов може трансформуватися в стеатогепатит і стати фоном для розвитку гестозу. Перинатальний прогноз є ще більш серйозним, оскільки частота гіпоксії плода зростає до 22%. Гіпоксія на тлі холемії призводить до гіпотрофії плода, підвищення перинатальної смертності в 4 рази порівняно з фізіологічним перебігом вагітності [26].

Грицько В.С. [4] зазначає, що виділяють три фактори ризику розвитку ВХВ: багатоплідну вагітність, обтяжений сімейний анамнез і наявність ВХ під час попередньої вагітності. Важливу роль відіграють спадкова схильність і гормональні фактори. Даний факт підтверджується тим, що захворювання часто носить сімейний характер і розвивається в близьких родичів, причому в деяких з них раніше відзначалися епізоди шкірної сверблячки при прийомі пероральних контрацептивів. Припускають, що у гетерозиготних матерів дисфункція біліарного транспорту викликана мутацією генів, які кодують транспортні протеїни.

У членів родини вагітних, хворих на холестаз, антигени тканинної сумісності HLA B8 і HLA w16 виявляють частіше, ніж у популяції. Заслуговує на увагу теорія, що надлишкова продукція естрогенів може зупиняти тік жовчі при нормальній вагітності. Це підтверджується розвитком ВХВ у період найвищої гормональної концентрації і його зникненням через кілька діб після народження дитини в зв'язку з поверненням до норми рівня плацентарних гормонів. На користь ролі гормональних факторів свідчать рецидиви шкірної сверблячки при повторних вагітностях, а також у зв'язку з менструаціями та прийомом естрогенів [11, 12, 14].

Функціональні зміни, що відбуваються в печінці під час вагітності, так само як і зміни в інших органах і системах організму, спрямовані насамперед на забезпечення нормального перебігу вагітності. У цей період суттєво зростає навантаження на печінку в зв'язку зі зміною вуглеводного, жирового й білкового обміну, підсилюється інактивація стероїдних гормонів, дещо знижується дезінтоксикаційна функція. Саме тому навіть при фізіологічній вагітності можна виявити деякі відхилення при проведенні клінічного й лабораторного досліджень функції печінки. [4].

На думку В.Н. Кузьміна [6] етіологія ВХВ остаточно невідома; припускають, що в основі

захворювання лежить генетична схильність до незвичайної холестатичної реакції на естрогени, які продукуються під час вагітності.

Захворювання передається за автосомно-рецесивним типом. Генетична диспозиція, супутня надчутливість до естрогенів або інгібування транспорту жовчних кислот (ЖК) внаслідок збільшення співвідношення естроген/прогестерон зустрічається з частотою від 1:2000 до 1:8000.

Спочатку ми вважаємо за необхідне привести деякі канонічні положення, що мають відношення до фізіології утворення і виділення жовчі. Відомо, що у людини на добу виділяється 250-1000 мл жовчі, яка містить складні компоненти (табл.) [21].

Таблиця

Склад жовчі людини

Компоненти	Печінкова жовч	Міхурова жовч
Вода, %	98	84
Солі жовчних кислот, г%	0,65—1,4	11,5
Холестерин, г%	0,08—0,20	0,3—1,6
Фосфоліпіди, г%	0,25	0,35
Білірубін, мг%	12—140	36—630

Як видно з таблиці, невід'ємним компонентом жовчі є жовчні кислоти (ЖК), які значною мірою визначають її фізико-хімічні властивості. В цілому фізіологічне значення ЖК для організму людини визначається рядом положень: утворення міцел для транспорту водонерозчинних речовин (холестерину, вітамінів А, Д, Е, К); утворення з холестерином рідких кристалів; стабілізація мембран гепатоцитів; активація панкреатичної ліпази; стимуляція моторики кишечника; підвищення секреції Na і води в товстій кишці.

Секреція холестерину в жовч у складі ЖК є основним транспортним потоком, перевершуючи значення інших механізмів виділення холестерину, як вільного, так і у вигляді ефірів [3, 25].

У гепатоцитах із холестерину утворюються вільні ЖК (холева і хенодезоксихолева), яким властива токсичність. У подальшому первинні ЖК надходять у кишечник, де на 80 - 90% реабсорбуються в тонкій кишці, знову потрапляючи по системі ворітної вени в печінку, формуючи механізм гепатоентеральної циркуляції (ГЕЦ). Близько 10-20% ЖК надходять у товсту кишку, де підлягають бактеріальній ферментації з частковим декон'югуванням і дегідроксилуванням. Вторинні ЖК, що утворилися, також потрапляють до печінки, де трансформуються в третинні ЖК. ЖК являють собою амфіпатичні речовини, що пов'язано з їх молекулярною структурою, яка включає гідрофобну частину (представлена стероїдним кільцем і бічним ланцюгом) і гідрофільну частину, яка визначається числом і позицією

гідроксильних груп і карбоксильною групою на бічному ланцюгу. За зростанням гідрофобних властивостей жовчні кислоти розташовуються в наступному порядку: холева (3 α , 7 α , 12 α)> урсодезоксихолева (УДХК) (3 α , 7 β)> хенодезоксихолева (3 α , 7 α)> дезоксихолева (3 α , 12 α)> літохолева (3 α). Цей порядок одночасно визначає і збільшення токсичності ЖК: власне гідрофобні (відповідно ліпофільні) властивості забезпечують їх проникнення в ліпідні шари, перш за все в мембрани, як плазматичні, так і мембрани мітохондрій, що викликає зміну їхнього функціонування [10].

Більшість авторів [5, 13, 11] схильні вважати, що в патогенезі інтралобулярного холестазу важливу роль відіграє порушення функцій базолатеральної і каналікулярної мембран. В основі цього явища можуть лежати порушення гепатобіліарного транспорту, такі як мутації генів білків-транспортерів і набуті дисфункції транспортних систем, що зумовлюють порушення каналікулярної або холангіоцеллюлярної секреції. Гепатоцеллюлярна акумуляція токсичних холефільних з'єднань викликає множинні порушення експресії гепатоцеллюлярних переносників. Крім того, нестача специфічних компонентів жовчі, викликана дисфункцією білків-переносників, розкриває токсичний потенціал інших компонентів жовчі.

Виходячи з топографо-функціонального значення, у цитоплазматичній мембрані гепатоцита умовно виділяють три окремі самостійні домена: синусоїдальний, латеральний і каналікулярний. Відмінності в ліпідному й білковому складі трьох доменів цитоплазматичної мембрани гепатоцита зумовлюють його функціональну полярність. Базолатеральна (синусоїдальна) мембрана багата на рецептори, ферменти й транспортні білки. Латеральна мембрана забезпечує переважно міжклітинні взаємодії. На каналікулярній мембрані розташовані транспортні системи для жовчних кислот, органічних аніонів і катіонів, а також ферменти: γ -ГТ, Mg^{2+} -АТФаза, ЛФ.

Зокрема Е. Н. Широковою [13] детально розглянуті молекулярні механізми розвитку внутрішньопечінкового холестазу. Основним Na^{+} -залежним транспортером кон'югованих з гліцином або таурином жовчних кислот служить Na^{+} -таурохолат котранспортуєчий поліпептид (Na^{+} /taurocholate cotransporter - NTCP). NTCP експресується винятково в гепатоцитах і локалізується тільки на базолатеральній мембрані. Субстратами для NTCP, поряд з таурохолатом, служать й інші жовчні кислоти, а також естрон-3-сульфат. Встановлено, що всі основні фізіологічні жовчні кислоти інгібують активність NTCP на 40-90%.

Na^{+} -незалежне перенесення багатьох холефільних органічних аніонів у гепатоцит здійснюється сімейством транспортних протеїнів органічних аніонів (Oatp-organic anion transporting proteins).

Субстратами для Oatps слугують моновалентні органічні аніони й група аніонних лікарських препаратів, сульфатовані жовчні кислоти, стероїдні гормони, кон'юговані із сульфатом і глюкуронідом, білірубін моноглюкуронід, кон'югати глутатіону.

OATP2 або LST1 (liver specific transporter) - транспортний білок базолатеральної мембрани гепатоцита - експресується тільки в тканині печінки й транспортує таурохолат, білірубін моноглюкуронід, кон'югати глутатіона, такі як лейкотрієн C₄, простагландин E₂, тромбоксан [13, 24, 25].

Помпа, що експортує жовчні кислоти BSEP (bile salt export pump) відноситься до P-P- глікопротеїнів. Це найважливіший транспортний білок, що здійснює біліарну екскрецію жовчних кислот у жовчні каналці, експресується тільки на каналікулярній мембрані гепатоцитів і бере участь у створенні осмотичного градієнта жовчних кислот, необхідного для руху води й току жовчі. Встановлено, що циклоспорин А, рифампіцин, глібенкламід виступають конкурентними інгібіторами BSEP при транспорті таурохолату, що робить їх потенційними факторами індукції лікарського холестази.

Порушення функції такого індивідуального транспортера жовчних кислот як BSEP, може слугувати причиною розвитку холестази. У той же час відносна збереженість експресії даного транспортера при холестазі, можливо, захищає печінку від ушкодження, викликаного затримкою жовчних кислот в організмі [13, 22].

До суперсімейства транспортерів АТФ-зв'язуючої касети входить група протеїнів мультипрепаратної резистентності MRP1-9. Ці протеїни, зокрема, здійснюють АТФ-залежний експорт аніонних субстратів через мембрани. У цій групі найбільш вивченими є протеїн MRP1, асоційований із мультипрепаратною резистентністю, розташований на латеральній мембрані, апікальний протеїн мультипрепаратної резистентності MRP2 (apical multidrug resistance protein), і протеїн MRP3, асоційований з мультипрепаратною резистентністю, розташований на базальній мембрані.

Якщо у фізіологічних умовах експресія MRP1 і MRP3 перебуває на дуже низькому рівні, то при холестазі ці транспортери починають активно експресуватись. Перенесення аніонних кон'югатів із гепатоцитів у синусоїдальний кровотік відбувається при позапечінковому холестазі або при дефіциті MRP2 і здійснюється базолатеральною експортною помпою. На це вказують базолатеральна локалізація MRP3 і переважна афінність до MRP3 аніонних кон'югатів, що утворюються в гепатоцитах.

Важлива роль у транспорті речовин через каналікулярну мембрану належить АТФ-залежним ферментам сімейства P-глікопротеїнів: MDR1,

MDR2 і MDR3 (multidrug resistance protein). MDR1 локалізується на каналікулярній мембрані і переносить органічні катіони, а також здійснює виведення цитотоксичних препаратів із ракових клітин, зумовлюючи їх резистентність до хіміотерапії (звідси й назва білка). MDR3 переносить фосфоліпіди і діє як фліппаза для фосфатидилхоліну. Продукція жовчі критично залежить від координованої регуляції й функціонування базолатеральних і каналікулярних транспортерів, таких як NTCP і BSEP. У той час як зменшення спрямованого синусоїдального транспорту, здійснюваного NTCP, захищає гепатоцит від подальшої внутрішньоклітинної акумуляції жовчних кислот, відносно збереження функції каналікулярного транспортера – BSEP – слугує для підтримки секреції жовчних кислот навіть при повній біліарній обструкції. Значне зниження активності MRP2 каналікулярної мембрани при холестазі змушує гепатоцит стимулювати базолатеральні експортні системи, такі як MRP3 і MRP1, демонструючи зворотну регуляцію базолатеральних і апікальних транспортерів [13, 18].

Склад і проникність плазматичних мембран гепатоцитів також впливають на активність ферментів і рецепторів гепатобіліарної транспортної системи. Знижена проникність мембрани зазвичай пов'язана з підвищеним вмістом холестерину, що спостерігається при лікарському холестазі (при впливі естрогенів, анаболічних стероїдів) [16].

Багато холестатичних захворювань печінки пов'язані з глибокими порушеннями цитоскелету гепатоцитів, у тому числі з руйнуванням мікротрубочок, збільшенням числа проміжних філаментів, руйнуванням мікрофіламентів у навколосекреторній зоні гепатоцитів. Руйнування цитоскелету гепатоцитів, що виникає під впливом вірусів, цитокінів, призводить до зникнення мікротрубочок на апікальній поверхні гепатоцитів, зниження скоротливості каналікулярної мембрани, а також може служити причиною підвищеної проникності міжклітинних щільних контактів і приводити до зворотного току жовчі в синусоїди.

Іншим механізмом розвитку інтралобулярного холестази є порушення внутрішньоклітинного транспорту везикул, що залежить від стану мікротрубочок. Пригнічення руху везикул веде до зниження кількості функціонуючих транспортерів на каналікулярній мембрані, сприяючи розвитку холестази [1, 13].

У розвитку холестази величезна роль належить детергентній дії жовчних кислот, нагромадження яких призводить до ушкодження клітинних мембран, накопиченню цитозольного кальцію, активації внутрішньоклітинних гідролаз і некрозу гепатоцитів. Жовчні кислоти інгібують регенерацію гепатоцитів, активізують фіброгенез, індукують експресію антигенів класу III головного ком-

плексу гітосумісності, призводячи до розвитку автоімунних ушкоджень. Крім того, вони сприяють накопиченню вільних радикалів, які, у свою чергу, запускають активацію каспаз, що в остаточному підсумку веде до апоптозу клітин біліарного епітелію [13].

Поряд з тим, в опрацьованій нами літературі не знайдено детального висвітлення молекулярних механізмів розвитку внутрішньопечінкового холестаза при вагітності.

Отже, основними причинами розвитку внутрішньопечінкового холестаза вагітних вважаються генетична схильність та вплив естрогенів під час вагітності. В патогенезі внутрішньопечінкового холестаза вагітних важливу роль відіграють дисфункції транспортних систем базолатеральної і каналікулярної мембран гепатоцита, які зумовлюють порушення секреції жовчі. Разом з тим, молекулярні механізми розвитку внутрішньопечінкового холестаза при вагітності в переглянутій нами літературі висвітлені недостатньо. Детальне вивчення цього питання може стати метою подальших досліджень.

Література. 1. *Бабак О.Я.* Синдром холестаза (причини, механізми розвитку, клінічні прояви та принципи лікування) / О.Я. Бабак // *Діагностика та лікування.* - 2003. - № 2. - С. 27-32. 2. *Безнощенко Г. Б., Сафонов А. Д., Яркое А. Н.* Желтухи у беременных. — М., 2004 — 56 с. 3. *Горшкова З.А.* Внутривеночный холестаз беременных / З.А. Горшкова // *Medicus Amicus.* - 2005. - № 5. - С. 32-38. 4. *Грицько В.С.* Внутривеночный холестаз беременных / В.С. Грицько // *Мед. аспекты здоровья женщины.* - 2008 - № 7-8. (17) - С. 32 - 37. 5. *Кузнецова Е.Л.* Новые данные о молекулярных механизмах гепатобилиарного транспорта / Е.Л. Кузнецова, Е.Н. Широкова, В.Т. Ивашкин // *Рос. ж. гастроэнтерол., гепатол., колопрокт.* - 2006. - № 6. - С. 9-15. 6. *Кузьмин В.Н.* Новый взгляд на проблему желтухи и холестаза у беременных в современном акушерстве / В.Н. Кузьмин // *Рос. вестн. акушера-гинеколога.* - 2010. - № 5. - С. 71-76. 7. *Кузьмин В.Н.* Холестаз беременных / В.Н. Кузьмин // *Вестн. рос. ассоц. акуш.-гин.* - 2001. - № 1. - С. 25-28. 8. *Макацария А.Д.* Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови в акушерской практике / Макацария А.Д. — М., 2002. — 64 с. 9. *Минушкин О.Н.* Билиарная дисфункция: определение, классификация, диагностика, лечение / О.Н. Минушкин // *Лечащий врач.* - 2004. - № 7. - С. 50-53. 10. *Успенский Ю.П.* Клиническое значение нарушений реологии желчи и холестаза у больных с гепатобилиарной патологией: общий подход к фармакотерапии / Ю.П. Успенский, С.Н. Мехтиев // *Сучасна гастроентерол.* - 2004. - № 6(20). - С. 71 - 78. 11. *Подымова С.Д.* Болезни печени. 4-е издание. Руководство для врачей / Подымова С.Д. - М.: Медицина, 2005. - 766с. 12. *Рычнев В.Е.* Холестаз и желтухи у беременных / Рычнев В.Е. - Воронеж: Изд-во Воронежского университета, 1981. - 96 с. 13. *Широкова Е.Н.* Холестаз: вопросы патогенеза, диагностики и лечения / Е.Н. Широкова // *Рос. ж. гастроэнтерол., гепатол., колопрокт.* - 2008. - №3. - С. 32-41. 14. *Шехтман М.М.* Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных / Шехтман М.М. - М., 1999. - С. 268-273. 15. *Яковенко Э.П.* Дисфункция сфинктера Одди, ассоциированная с желчнокаменной болезнью: диагностика, лечение, профилактика / Э.П. Яковенко, П.Я. Григорьев, Н.А. Агафонова // *Фарматека.* - 2004. - № 5. - С. 25-27. 16. *Crocenzi F.A.* Role of Ca²⁺-dependent protein kinase C isoforms in estradiol 17[3-D-

glucuronide-induced cholestasis in the rat / F.A. Crocenzi, E.j.S. Pozzi, M.L. Ruiz, A.E. Zucchetti, M.G. Roma, A.D. Mottino, M. Vore // *Hepatology.* - 2007. - № 46(4). - P. 231-340. 17. *Glantz A.* Intrahepatic cholestasis of pregnancy / A. Glantz, H.U.Marschall, L.A. Matsson // *J. Hepatology.* - 2004. - № 40. - P. 467-474. 18. *Hagenbuch B., Meier P.* Sinusoidal (basolateral) bile salt uptake systems of hepa-tocytes / B. Hagenbuch, P. Meier // *Semin. Liver Dis.* - 1996. - № 16. - P. 129-136. 19. *Kenyon A. P., Girling J. C* // *Progr. Obstetr. Gynaecol.* - 2005. - № 16. - P. 37- 41. 20. *Lammert F.* Intrahepatic cholestasis of pregnancy: molecular pathogenesis, diagnosis and management / F. Lammert, HU Marschall, A. Glantz, S. Matern // *J. Hepatol.*, - 2000. - № 33. - P. 1012-1021. 21. *Leuschner U.* Gallensteine und Gallensteinleiden / U. Leuschner, E. Seifert, G. Winkeltau, V. Schumpelick // *Gallenwegeserkrankungen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart.*— 1995.— Mayo Clin. Proc.— 1997.— 72.— P. 1137—1140. 22. *Puul T.* Intrahepatic cholestasis of pregnancy / T. Puul, U. Beuers // *Orphanet J. Rare Dis.* - 2007. - № 26(2) - P. 10.1186/1750-1172-2-26. 23. *Roncaglia N.* Obstetric cholestasis: outcome with active management / N. Roncaglia, A. Arreghini, A. Locatelli, P. Bellini, Andreotti C, Ghidini A. // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* - 2002. - № 100(2). - P.167-70. 24. *Ropponen A.* Intrahepatic cholestasis of pregnancy / A. Ropponen // *J. Hepatol.* - 2006. - Vol. 43 P. 723-728. 25. *Ropponen A.* Intrahepatic cholestasis of pregnancy – genetic background, epidemiology and hepatobiliary consequences. Academic Dissertation. Helsinki University Central Hospital / A. Ropponen. - May 19, 2006 – P. 10, 22-25, 42, 58 26. *Tan LK.* Obstetric cholestasis: current opinion and management / LK Tan // *Ann. Acad. Med. -Singapore,* 2003. - №32 – P. 294-298.

ОСОБЕННОСТИ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗА ВНУТРИПЕЧЕНОЧНОГО ХОЛЕСТАЗА БЕРЕМЕННЫХ

О.І. Федів, С.В. Вирста, Н.С. Спащук, Т.В. Заболотна

Резюме. Рассмотрены вопросы этиологии, патогенеза, факторы риска, приводящие к развитию внутривеночного холестаза беременных. Основными причинами развития внутривеночного холестаза беременных считаются генетическая предрасположенность и влияние эстрогенов во время беременности. Обращено внимание на роль в патогенезе внутривеночного холестаза беременных дисфункции транспортных систем базолатеральной и каналікулярной мембран гепатоцита, что обуславливает нарушения секреции желчи.

Ключевые слова: внутривеночный холестаз, беременность.

PECULIARITIES OF THE ETIOLOGY AND PATHOGENESIS OF INTRAHEPATIC CHOLESTASIS IN PREGNANCY

O. I. Fediv, S. V. Virsta, N. S. Spashchuk, T. V. Zabolotna

Abstract. The questions of etiology, pathogenesis, risk factors that lead to the development of intrahepatic cholestasis in pregnancy were considered. The main causes of intrahepatic cholestasis of the pregnant women are genetic predisposition and the effect of estrogen during pregnancy. Attention is paid to the role of transport systems dysfunction on bazolateral and canalicular hepatocyte membranes, causing disorders of bile secretion in the pathogenesis of intrahepatic cholestasis during pregnancy.

Key words: intrahepatic cholestasis, pregnancy.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2013. - Vol.12, №1 (43). - P.197-200.

Надійшла до редакції 07.02.2013

Рецензент – проф. Т.М.Христич

© О. І. Федів, С. В. Вирста, Н. С. Спащук, Т. В. Заболотна, 2013