ПАТОФИЗИОЛОГИЯ АТРЕЗИИ ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Абдижамилова Азима Абдиуалиевна
Ташкентский государственный медицинский университет, факультет «1-педиатрия», группа 314
abdijamylovaazima@gmail.com

Annotatsiya. *Ushbu tezisda yangi tug‘ilgan chaqaloqlarda intra- va ekstrahepatik o‘t yo‘llarining progressiv fibroz-yallig‘lanishli obliteratsiyasi bilan kechadigan biliar atreziyaning etiopatogenetik mexanizmlari ko‘rib chiqilgan. Virusli infeksiya, immun buzilishlar, genetik omillar va toksinlarning roli, xolangiotsitlar shikastlanishi, biliar fibroz va sirroz rivojlanishi hamda patogenezning klinik belgilar va erta tashxis bilan bog‘liqligi yoritilgan.*

Kalit so‘zlar: biliar atreziya, xolangiotsit, fibroz, xolestaz, yangi tug‘ilgan chaqaloq, Kasai portoenterostomiyasi.

Аннотация. *В тезисе рассмотрены этиопатогенетические механизмы атрезии желчевыводящих путей (АЖВП) у новорождённых — прогрессирующей фиброзно-воспалительной облитерации внутри- и внепечёночных желчных протоков. Описаны роль вирусной инфекции, иммунных нарушений, генетических факторов и токсинов, последовательность повреждения холангиоцитов, формирование билиарного фиброза и цирроза, а также связь патогенетических механизмов с клинической картиной и значением ранней диагностики.*

Ключевые слова: *атрезия желчевыводящих путей, холангиоцит, фиброз, холестаз, новорождённые, портоэнтеростомия по Касаи.*

Abstract. *This paper examines the etiopathogenetic mechanisms of biliary atresia in newborns, a progressive fibro-inflammatory obliteration of the intra- and extrahepatic bile ducts. It describes the roles of viral infection, immune dysregulation, genetic factors and toxins, cholangiocyte injury, the development of biliary fibrosis and cirrhosis, and the relationship between pathogenesis, clinical manifestations and early diagnosis.*

Keywords: *biliary atresia, cholangiocyte, fibrosis, cholestasis, newborns, Kasai portoenterostomy.*

Введение. Атрезия желчевыводящих путей (АЖВП) — тяжёлое заболевание неонатального периода, при котором в результате воспалительно-фибротической облитерации желчных протоков нарушается отток желчи в

двенадцатиперстную кишку. Частота заболевания составляет примерно 1 случай на 5 000–18 000 живорождённых, выше в странах Восточной Азии [1, 3]. АЖВП остаётся наиболее частой причиной холестаза новорождённых, требующего хирургического лечения, и ведущим показанием к трансплантации печени у детей [4].

Цель работы: рассмотреть современные представления о патофизиологии АЖВП и связать механизмы развития заболевания с его клиническими проявлениями.

Основная часть. Выделяют изолированную форму АЖВП (около 85 % случаев), форму в составе синдрома билиарной атрезии с мальформацией селезёнки (BASM: полиспления, situs inversus, предуоденальная воротная вена, отсутствие нижней полой вены) и форму, сочетающуюся с другими врождёнными аномалиями. По уровню облитерации различают три типа: I — общий желчный проток, II — общий печёночный проток, III — ворота печени (наиболее частый, около 90 % случаев) [1, 3].

Этиология АЖВП мультифакториальна; обсуждаются несколько взаимодополняющих гипотез. 1) Вирусная: перинатальная инфекция (реовирус 3-го типа, ротавирус группы C, цитомегаловирус) запускает повреждение эпителия протоков и аутоиммунный ответ. 2) Иммунная: у больных выявляют преобладание Th1/Th17-ответа с гиперпродукцией интерферона-γ, TNF-α и других цитокинов, активацию CD8+ Т-лимфоцитов и NK-клеток, недостаточность регуляторных Т-клеток [2, 3]. 3) Генетическая: описана связь с вариантами генов ADD3, GPC1, ARF6, а при BASM — с нарушением латерализации (CFC1) [2, 4]. 4) Токсическая: изофлавоноид биллиатрезон из растения Dysphania glomulifera вызывает у животных поражение внепечёночных желчных протоков, сходное с АЖВП, за счёт истощения глутатиона и окислительного стресса в холангиоцитах [5]. 5) Нарушение эмбрионального развития протоков (мальформация дуктальной пластинки).

Патогенез включает несколько последовательных стадий. Первичное повреждение эпителия (вирус, токсин, генетическая предрасположенность) приводит к экспрессии антигенов и привлечению в портальные тракты Т-лимфоцитов, макрофагов и NK-клеток. Цитотоксическое действие этих клеток вызывает гибель холангиоцитов, отслоение эпителия, отёк и воспаление стенки протока. Репарация протекает по пути фиброза: активированные звёздчатые клетки печени и портальные фибробласты под действием TGF-β усиленно синтезируют коллаген, просвет протока облитерируется, формируется дуктулярная реакция [2, 3].

Вследствие обструкции желчь задерживается в печени. Накопление токсичных желчных кислот повреждает гепатоциты, поддерживает воспаление и усиливает фиброгенез. Без восстановления оттока в течение нескольких месяцев развиваются билиарный цирроз и портальная гипертензия; поэтому прогноз операции портоэнтеростомии по Касаи существенно лучше при её выполнении в первые 60 дней жизни [1, 4].

Клинические проявления напрямую отражают патофизиологические нарушения. Прекращение поступления желчи в кишечник объясняет ахолию кала; задержка конъюгированного билирубина — желтуху с преобладанием прямой фракции, тёмную мочу и повышение активности γ-глутамилтранспептидазы. Дефицит желчных кислот ведёт к мальабсорбции жиров и жирорастворимых витаминов (A, D, E, K), развитию коагулопатии и рахита; формирование цирроза проявляется гепатоспленомегалией и признаками портальной гипертензии [1, 6]. Стойкая желтуха более 14 дней у доношенного ребёнка и ахоличный стул требуют немедленного исключения АЖВП: определения фракций билирубина, ультразвукового исследования (признак «треугольного тяжа», изменения желчного пузыря), гепатобилиарной сцинтиграфии, биопсии печени и интраоперационной холангиографии. Простым и эффективным инструментом раннего выявления служит скрининг по цветной карте стула (Stool Colour Card) [4, 6].

Выводы. АЖВП является результатом сочетания вирусных, иммунных, генетических и токсических воздействий на холангиоцит, ведущих к воспалительной облитерации протоков, холестазу и быстро прогрессирующему билиарному фиброзу. Понимание этих механизмов объясняет клиническую картину заболевания и обосновывает необходимость ранней диагностики и хирургического вмешательства до формирования необратимого цирроза печени.

Список использованной литературы:

1. Hartley J.L., Davenport M., Kelly D.A. Biliary atresia // Lancet. – 2009. – Vol. 374, № 9702. – P. 1704–1713.

2. Asai A., Miethke A., Bezerra J.A. Pathogenesis of biliary atresia: defining biology to understand clinical phenotypes // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. – 2015. – Vol. 12, № 6. – P. 342–352.

3. Lakshminarayanan B., Davenport M. Biliary atresia: a comprehensive review // J. Autoimmun. – 2016. – Vol. 73. – P. 1–9.

4. Bezerra J.A., Wells R.G., Mack C.L. et al. Biliary atresia: clinical and research challenges for the twenty-first century // Hepatology. – 2018. – Vol. 68, № 3. – P. 1163–1173.

5. Lorent K., Gong W., Koo K.A. et al. Identification of a plant isoflavonoid that causes biliary atresia // Sci. Transl. Med. – 2015. – Vol. 7, № 286. – P. 286ra67.

6. Детская хирургия: национальное руководство / под ред. Ю.Ф. Исакова, А.Ф. Дронова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1168 с.