

УДК 616.366-003.7-092:616.93

ПАТОХОЛЕРЕТИЧЕСКИЕ И ПАТОХОЛЕРЕКИНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ХОЛЕЛИТИАЗА

Л.Н. Иванов, Н.В. Алексеева, М.Л. Колотилова,

ФГБОУ ВПО «Чувашский государственный университет им. И.И. Ульянова», г. Чебоксары

Иванов Леонид Николаевич – e-mail: pathfiz46@mail.ru

Дан анализ литературных данных и материала собственных исследований по этиологии и патогенезу холелитиаза. На основании этого анализа сформирован авторский взгляд на этиопатогенез желчнокаменной болезни (холелитиаза) в виде концепции «патохолеретические и патохолерекинетические механизмы развития холелитиаза». Последние экспериментальные исследования по профилактике холелитиаза с применением ряда препаратов полностью подтверждают данную концепцию.

Ключевые слова: желчь, холелитиаз, экспериментальная терапия, экспериментальная профилактика.

The analysis of literary data and material of own researches is given on etiology and pathogeny of cholelithiasis. On the basis of this analysis an author look is formed on etiopatogenez of zheichnokamennoy illness (cholelithiasis) as conception of «patokholereticheskie and patokholerekineticheskie mechanisms of development of cholelithiasis». The last experimental researches on the prophylaxis of cholelithiasis with the use of row of preparations fully confirm this conception.

Key words: bile, cholelithiasis, experimental therapy, experimental prophylaxis.

Введение

Патология желчного пузыря и желчевыводящих путей занимает большой удельный вес среди заболеваний органов пищеварения. Так, одной из широко распространенных патологий желчного пузыря является желчнокаменная болезнь (ЖКБ). Первые упоминания о ней встречаются в трудах великого врача древности Галена.

В настоящее время в России, как и в большинстве развитых стран, 15–20% взрослого населения страдает острой и хронической патологией печени и желчного пузыря [1]. Описаны желчные камни и у детей первых месяцев жизни, однако в детском возрасте ЖКБ встречается исключительно редко. По данным медицинской статистики, холелитиаз встречается у женщин значительно чаще, чем у мужчин (от 3:1 до 8:1), причем с возрастом число больных существенно увеличивается и после 70 лет достигает 30% и более. Существенную роль играет и конституциональный фактор. Чаще ЖКБ встречается у лиц, склонных к полноте. Согласно данным И.Р. Поповой, ЖКБ при ожирении выявлена в среднем у 41,8% обследованных [2]. Среди пациентов с избыточной массой тела ЖКБ встречается у 27,3%. Развитию калькулезного холецистита способствуют некоторые врожденные аномалии, затрудняющие отток желчи, а из приобретенных заболеваний – хронический гепатит с переходом в цирроз печени. Ряд авторов на основании своих исследований выводят патологию билиарного тракта на первое место среди причин нетрудоспособности и смертности населения. Поэтому данная патология имеет большую медико-социальную значимость [3]. По данным зарубежных и отечественных хирургов основной причиной механической желтухи является холедохолитиаз, что составляет от 48,8 до 91% случаев [4, 5]. При механической желтухе в кишечнике отсутствует желчь, что нарушает белковый, жировой, углеводный обмен. При этом часто присоединяются такие патологии, как холангит и печеночная недостаточность [6]. Острый гнойный холангит без хирургического лечения в 100% случаев приводит к смерти. При этом послеоперационная летальность достигает 30–60% [4, 5].

По мнению ряда специалистов, главными факторами, вызывающими ЖКБ, являются застой и изменения физико-химической структуры желчи на фоне гиподинамии и несбалансированного питания, употребления алкоголя, эмоциональный стресс, наследственная предрасположенность, гормональный дисбаланс и воспалительные дистрофические процессы в гепатобилиарной системе [5, 7].

В литературе имеются предположения, что рост ряда заболеваний гепатобилиарного тракта обусловлен неблагоприятной экологической обстановкой, напряженностью лекарственным обеспечением, ростом заболеваемости населения инфекционными вирусными гепатитами, многообразием поражений органов пищеварительной системы (токсического, медикаментозного, аллергического характера), погрешностями в режиме питания, как увеличение интервала между ее приемами, употребление жирной пищи, прием спиртных напитков [3, 5, 8].

Функциональные расстройства желчного пузыря и желчевыводящих путей принято разделять на два типа: дисфункцию желчного пузыря и дисфункцию сфинктера Одди. Дисфункциональные расстройства билиарного

тракта подразделяются на первичные и вторичные. Первичные расстройства встречаются в среднем не более чем в 15% случаев. Предположительно это связано со снижением чувствительности рецепторного аппарата к нейрогуморальным факторам. Большая доля дисфункций приходится на вторичные, которые наблюдаются при гормональных нарушениях, системных заболеваниях и при наличии конкрементов и воспалительного процесса в желчном пузыре. Важную роль играют и психоэмоциональные перегрузки, стресс, неврозы. Мы считаем, что именно невроз «реализует» свое дисрегуляционное воздействие через вегетативную нервную систему (ВНС), ибо симпатический и парасимпатический отделы ВНС совместно с нейроэндокринной системой обеспечивают последовательность сокращения и расслабления всего билиарного тракта, включая желчный пузырь. Известно, что в норме умеренное возбуждение *n. vagus* инициирует координированную активность желчного пузыря и сфинктеров, а перевозбуждение, напротив, – спастическое сокращение, подавляя холерекинез. Как известно, симпатическая нервная система при возбуждении расслабляет желчный пузырь [9].

Л.В. Волевич с соавторами [10] изучали двигательную активность желчного пузыря при патологии билиарной системы. Авторы пришли к выводу о том, что у пациентов молодого возраста с хроническим некалькулезным холециститом отмечено несколько типов нарушений моторики, таких как снижение сократимости желчного пузыря, гипертонус сфинктера Одди и гипертонически-гиперкинетическая форма дисфункции желчного пузыря, однако доминирующими явились двигательные нарушения в виде снижения сократимости желчного пузыря.

Существует ряд теорий этиологии холелитиаза: инфекционная теория, теория нарушенного холестерина обмена (гиперхолестеринемическая), теория застойного желчного пузыря («пузырная» теория), наследственная, теория расстройства обмена веществ – диатез, аллергическая теория (сенсбилизация желчных путей бактериальными токсинами). В литературе описаны два основных механизма образования камней в желчном пузыре: печеночно-обменный, в патогенезе которого наибольшее значение имеет избыточное выделение холестерина в желчь и физико-химические сдвиги в ее составе, и пузырьно-воспалительный [3, 4]. По первому механизму избыточное количество холестерина формирует холестериновые везикулы, которые в результате агрегации образуют кристаллы, что является первым звеном в процессе камнеобразования. Кроме этого, предполагается, что литогенность желчи зависит от концентрации дезоксихолевой кислоты, которая может усиливать секрецию холестерина в желчь из гепатоцитов и его кристаллизацию.

Пузырно-воспалительный механизм отчасти обосновывается бактериальным повреждением. В частности J. Fox с соавт. обнаруживали один из видов рода *Helicobacter* в желчи, тканях желчного пузыря у больных хроническим холециститом [11]. У больных хроническим калькулезным холециститом H. Monstein с соавт. выявили *Helicobacter pylori* (HP) в желчных камнях, который также является одной из причин развития билиарнозависимого хронического панкреатита [12]. К.Т. Момыналиев с соавт. также

выявили HP в конкрементах желчного пузыря у около 19% больных калькулезным холециститом [13].

Следовательно, несмотря на огромное количество теоретических и практических работ по этиологии и патогенезу холелитиаза, нет однозначного взгляда, который бы бесспорно объяснял все сложные механизмы развития холелитиаза.

Изучение причин и механизмов камнеобразования в билиарном тракте, а также методы лечения и профилактики ЖКБ являются актуальными и по сей день. Основная цель терапии больных с расстройствами функций желчного пузыря и желчевыводящих протоков заключается в восстановлении нормального желчеобразования и желчевыделения.

На протяжении многих лет основным методом лечения калькулезного холецистита являлся хирургический, который нередко приводил к возникновению рецидивов и осложнений. В последнее время для лечения данного заболевания все шире стали применять консервативные методы. Однако такие методы слишком длительны, малоэффективны и с экономической точки зрения требуют больших затрат. В настоящее время в фармакотерапии и профилактике заболеваний печени и желчевыводящих путей используются лекарственные препараты из различных групп: дезинтоксикационные, противовоспалительные, желчегонные и др. Все чаще клиницисты назначают пациентам с ЖКБ лекарственные средства холеретического действия, которые способствуют продукции и оттоку желчи. Поэтому все возрастающее значение в терапии заболеваний гепатобилиарной системы приобретают лекарственные препараты растительного происхождения, которые благодаря их мембраностабилизирующим, антиоксидантным, спазмолитическим свойствам могут применяться как универсальные гепатопротекторы. Терапевтический эффект после назначения подобных средств достигается благодаря наличию в них биологически активных веществ [14].

Целью настоящего исследования явилась разработка авторской концепции этиологии, патогенеза холелитиаза.

Материал и методы

Проанализировано 13 отечественных и 3 иностранных источника по данной тематике.

Результаты исследования

С учетом роли нарушенной реактивности печеночно-билиарной системы организма нами предлагается следующая концепция этиологии и патогенеза холелитиаза.

Анализ литературных данных и собственных экспериментальных исследований [15, 16, 8] позволяет нам прийти к выводу о ведущей роли нарушения холереза (образование литогенной желчи) и нарушения холерекинеза (дисфункциональные расстройства билиарного тракта) в этиологии и патогенезе холелитиаза. Именно сочетание этих двух патогенных процессов по нашему мнению становится реальной причиной холелитиаза. При дискинезиях нарушается синтез желчных кислот, происходит перераспределение соотношения первичных (холевая, хенодезоксихолевая) и вторичных желчных кислот (литохолевая, дезоксихолевая, урсодезоксихолевая) с возрастанием количества гидрофобных желчных кислот. Гидрофобные желчные кислоты (литохолевая, дезоксихолевая) способны

повреждать липидный бислой клеточных мембран гепатоцитов и запускать механизмы оксидативного стресса, при котором повреждаются рецепторы, белковые переносчики и мембранные ферменты. Гидрофильные желчные кислоты, как урсодезоксихолевая, хенодезоксихолевая обладают цитопротективным действием, снижая количество гидрофобных желчных кислот, которые участвуют в энтерогепатической циркуляции, снижая таким образом масштабы токсического повреждения гепатоцитов гидрофобными желчными кислотами.

Патохолерекинетические механизмы предполагают также нарушение равновесия между пронуклеирующими (слизь, иммуноглобулины, кальций, билирубин) и антинуклеирующими (желчные кислоты, фосфолипиды, аполипротеиды A1 и A2) процессами.

Исходя из этой концепции этиологии и патогенеза холелитиаза, в которой мы считаем основным звеном нарушения холереза и холерекинеза, проводим экспериментальные исследования по профилактике холелитиаза с использованием лекарственных препаратов для улучшения холереза и для улучшения холерекинеза.

По полученным нами предварительным результатам исследований при экспериментальной профилактике холелитиаза использованные препараты оказывали гепатопротекторный и антихолелитиазный эффекты [15, 16] и увеличивали образование желчи, ее выделение и предупреждали кристаллизацию холестерина, что может препятствовать образованию желчных камней. Причем препараты не оказывали влияния на секрецию пищеварительных желез и процессы всасывания [5].

Выводы

Наша концепция о решающей роли нарушения механизмов холереза и холерекинеза в этиологии и патогенезе холелитиаза подтверждается экспериментальными исследованиями по профилактике экспериментального холелитиаза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Минушкин О.Н., Максимов В.А. Билиарно-печеночная дисфункция. М. 2008. 32 с.
Minushkin O.N., Maksimov V.A. Biliarno-pechenochnaya disfunkciya. M. 2008. 32 s.
2. Полова И.П. Распространенность заболеваний органов пищеварения у пациентов с избыточной массой тела и ожирением. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2012. № 5. С. 24–29.
Popova I.R. Rasprostranennost' zabolevanii organov pishhevarenija u pacientov s izbytochnoi massoi tela i ozhireniem. Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii i koloproktologii. 2012. № 5. S. 24–29.
3. Галкин В.А. современные представления о патогенезе холелитиаза как основа принципов профилактики билиарной патологии. Терапевтический архив. 2003. № 1. С. 6–9.
Galkin V.A. sovremennye predstavlenija o patogeneze holelitiaza kak osnova principov profilaktiki biliarnoi patologii. Terapevteskii arhiv. 2003. № 1. S. 6–9.
4. Гостищев В.К., Воротынец А.С., Кириллин А.В. и др. Выбор дифференцированной тактики лечения больных острым холециститом, осложненным гнойным холангитом. Русский медицинский журнал. 2005. Т. 13. № 25. С. 1642–1646.
Gostishev V.K., Vorotyntsev A.S., Kirillin A.V. i dr. Vybór differencirovannoi taktiki lechenija bol'nyh ostrym holecistitom, oslozhnyonnym gnoynym holangitom. Russkii medicinskii zhurnal. 2005. T. 13. № 25. S. 1642–1646.

- 5.** Мак-Интайр Р.Б., Стигманн Г.В., Айсман Б. Алгоритмы диагностики и лечения в хирургии / пер. с англ. под ред. В.Д. Фёдорова, В.А. Куйбышева. М.: ЭОТАР-Медиа, 2009. С. 230-240.
Mak-Intair R.B., Stigmann G.V., Aisman B. Algoritmy diagnostiki i lechenija v hirurgii / per. s angl. pod red. V.D. Fyodorova, V.A. Kuibysheva. M.: GYeOTAR-Media, 2009. S. 230-240.
- 6.** Кашаева М.Д. Особенности структуры печени при механической желтухе. Современные наукоёмкие технологии. 2010. № 10. С. 53-54.
Kashaeva M.D. Osobennosti struktury pecheni pri mehanicheskoi zheltuhe. Sovremennye naukoymkie tehnologii. 2010. № 10. S. 53-54.
- 7.** Imamura H., Konagaya T., Hashimoto T. et.al. Acute pancreatitis and cholangitis: A complication caused by a migrated gastrostomy tube. World J. of Gastroenterology. 2007. Vol. 13 (39). P. 5285-5287.
- 8.** Яковлева Л.М. Роль токсически поврежденной печени и экзогенной гиперхолестеринемии в этиологии экспериментального холелитиаза: автореф. ... канд. мед. наук. Казань, 1997. 22 с.
Jakovleva L.M. Rol' toksicheski povrezhdennoi pecheni i yekzogennoi giperholesterinemii v yetiologii yeksperimental'nogo holelitiaza: avto-ref. ... kand. med. nauk. Kazan', 1997. 22 s.
- 9.** Бутов М.А., Ардатова В.Б., Шелухина С.В. Дисфункции билиарного тракта: диагностика, медикаментозная коррекция. М.: Изд-во Управления здравоохранения Рязанской области, 2004. 39 с.
Butov M.A., Ardatova V.B., Sheluhina S.V. Disfunkcii biliarnogo trakta: diagnostika, medikamentoznaja korrekcija. M.: Izd-vo Upravlenija zdravoohraneniya Rjazanskoi oblasti, 2004. 39 s.
- 10.** Волевич Л.В., Хисматуллина Г.Я., Камалова А.А. Изучение двигательной функции желчного пузыря при патологии билиарной системы. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. М. 2014. Т. XXIV. № 5. С. 323.
Volevich L.V., Hismatullina G.Ja., Kamalova A.A. Izuchenie dvigatel'noi funkcii zhelchnogo puzyrja pri patologii biliarnoi sistemy. // Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii i koloproktologii. M. 2014. T. XXIV. № 5. S. 323.
- 11.** Fox J., Dewhirst F., Shen Z. et al. Hepatic species identified in bile and gallbladder tissue from Chileans with cronic cholecystitis. Gastroenterology. 1998. Vol. 114. P. 755-763.
- 12.** Monstein H., Jonsson Y., Zdolsek J., Svanvic J. Identification of Helicobacter pylori DNA in human cholesterol gallstones. Scand.J. Gastroenterol. 2002. Vol. 37 (1). P. 112-119.
- 13.** Момыналиев К.Т., Смирнова О.В., Челищева В.В. и др. Инфекция *H.pylori* в желчных камнях у детей. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. Приложение № 19. 2003. № 3. С. 17-20.
Momynaliev K.T., Smirnova O.V., Chelischeva V.V. i dr. Infekcija H.pylori v zhelchnyh kamnyah u detei. Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii i koloproktologii. Prilozhenie № 19. 2003. № 3. S. 17-20.
- 14.** Корсун В.Ф., Николаев С.М., Российская Г.И. и др. Полифитохол в клинической практике. Лекарственные травы. М. 2004. 16 с.
Korsun V.F., Nikolaev S.M., Rossiiskaja G.I. i dr. Polifitohol v klinicheskoi praktike. Lekarstvennye travy. M. 2004. 16 s.
- 15.** Алексеева Н.В., Колотилова М.Л., Иванов Л.Н. Силимар в экспериментальной терапии холелитиаза. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. Приложение № 37. 2011. Т. XXI. № 1. С. 296.
Alekseeva N.V., Kolotilova M.L., Ivanov L.N. Silimar v yeksperimental'noi terapii holelitiaza. Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii i koloproktologii. Prilozhenie № 37. 2011. T. XXI. № 1. S. 296.
- 16.** Алексеева Н.В., Колотилова М.Л., Иванов Л.Н. Силимар и дюспаталин в экспериментальной терапии холелитиаза. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. Приложение № 39. 2012. Т. XXII. № 2. С. 40.
Alekseeva N.V., Kolotilova M.L., Ivanov L.N. Silimar i dyuspatalin v yeksperimental'noi terapii holelitiaza. Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii i koloproktologii. Prilozhenie № 39. 2012. T. XXII. № 2. S. 40.