

А.Ю. ГОРБУНОВ

616.366-003.7

Ижевская государственная медицинская академия

Холелитиаз: роль моторно-тонических нарушений и воспаления желчного пузыря в камнеобразовании

Горбунов Александр Юрьевич

кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом сестринского дела 426008, г. Ижевск, ул. Шумайлова, д. 20, кв. 29, тел. (3412) 45-20-56, e-mail: gor-a@udmnet.ru

В статье представлен анализ данных отечественной и иностранной литературы за последние 10 лет, где отмечена значительная роль гипокинезии желчного пузыря в развитии желчнокаменной болезни. Кроме этого, рассматриваются теоретические аспекты влияния нарушения холестерина обмена и воспалительного процесса в желчном пузыре на камнеобразование.

Ключевые слова: желчный пузырь, желчнокаменная болезнь, гипокинезия, воспаление.

A.Y. GORBUNOV

Izhevsk State Medical Academy

Cholelithiasis: the role of motor and tonic disturbances and gallbladder inflammation in lithogenesis

The article presents an analysis of the data of domestic and foreign literature over the past 10 years, where noted significant role hypokinesia of the gallbladder in the development of gallstone disease. In addition, the theoretical aspects of the influence of cholesterol disorders and inflammation in the gallbladder for stones are considered.

Keywords: gallbladder, cholelithiasis, hypokinesia, inflammation.

Проблема желчнокаменной болезни (ЖКБ) приобрела в наше время не только медицинское, но и социально-экономическое значение. Распространенность патологии среди взрослой популяции населения Земли очень велика как в Европе, так и в Северной Америке и Китае. Важно подчеркнуть наличие выраженной тенденции к увеличению числа пациентов за последние два-три десятилетия как среди взрослых, так и среди детей.

По мнению А.А. Ильченко (2006), перенасыщение желчи холестерином обязательное, но не единственное условие формирования желчных камней, а нарушение коллоидных свойств желчи с повышенной выработкой слизи и осаждение кристаллов холестерина (ХС) — дополнительный, но не решающий фактор развития ЖКБ (1). При этом следует отметить, что нарушение функции желчного пузыря является фактором, способствующим камнеобразованию (2, 3, 4, 5). Прежде всего к ним относятся функциональные моторно-тонические наруше-

ния — дискинезии и дистонии желчного пузыря и сфинктерного аппарата желчевыводящих путей (6).

Дискинезии билиарной системы — это несогласованное, чрезмерное или недостаточное сокращение желчного пузыря и сфинктеров Одди, Люткенса, Мирицци. В основе дискинезий внепеченочных желчных путей лежит нарушение взаимодействия иннервационной и паракринной систем, координирующих последовательность сокращения и расслабления желчного пузыря и системы сфинктеров. Двигательная функция желчного пузыря, желчевыводящих путей в значительной степени зависит от влияния симпатического и парасимпатического компонентов вегетативной нервной системы. Дистония вегетативной нервной системы, усиление или ослабление вагусных и симпатических импульсов могут нарушать согласованность сокращения мускулатуры желчного пузыря и расслабление тонуса сфинктеров, вызывать задержку желчеотделения. Одновременно изменяется концентрационная и резорбционная



функции желчного пузыря за счет усиления всасывания воды и некоторых органических веществ из желчи.

Многие исследователи указывают на то, что гипокинезия желчного пузыря является фактором риска для развития холелитиаза (7, 8, 9). Это совпадает с мнением о едином процессе развития поражения желчного пузыря, последовательно проходящем взаимосвязанные фазы: дискинезий, хронического холецистита, желчнокаменной болезни.

Вследствие снижения сократительной функции желчного пузыря происходит снижение энтерогепатической циркуляции и усиление агрегации и агломерации компонентов желчи. Гиперсекрецию холестерина считают внутрипеченочным пусковым механизмом гиперпродукции арахидонил-лецитина. Увеличение содержания арахидоновой кислоты активирует каскадную реакцию синтеза простаноида, стимулирующего секрецию муцина в желчный пузырь. Муцин — гликопротеиновый гель — обеспечивает нуклеацию холестерина при участии гидрофобных полипептидных цепей, которые снижают критическую величину нуклеации, ослабляя связь холестерина с водой. При этом цементирующую роль играют ионы кальция. Перенасыщение желчи холестерином также приводит к снижению сократительной функции желчного пузыря, причем на ранних стадиях холелитиаза. Считается, что данное обстоятельство обусловлено усилением абсорбции холестерина в стенку желчного пузыря и увеличением содержания холестерина в ней, а изменение сократительной функции является реакцией воздействия холестерина на сарколемную мембрану гладкой мускулатуры желчного пузыря (10, 11).

Н.С. Тухтаева (2006) считает, что по мере накопления в пузырьной желчи перекисей липидов, гликопротеидов и холестерина, склеиваемых между собой муциновым «цементом», низкое содержание в ней желчных кислот приводит к формированию так называемого билиарного сладжа (БС). При этом нарушение физико-химических свойств и биохимические сдвиги в желчи модифицируются в период длительного пребывания ее в желчном пузыре, особенно в случае его гипокинетической дисфункции. Автором отмечено особое участие в этом процессе гликозаминогликанов, которые изменяют свой состав, способствующий дестабилизации мембран и ускорению процесса слияния везикул в стенках желчного пузыря. В то же время печеночные образцы желчи бывают менее насыщены. Вероятно, это обстоятельство может косвенно свидетельствовать об особой роли нарушений моторной функции желчного пузыря в формировании билиарного сладжа.

Значительное снижение сократительной функции желчного пузыря при ЖКБ отмечали Кузьмичев В.Л. и Педь В.И. (2003) (12). При этом рядом авторов отмечается значительное преобладание гипомоторной дискинезии, что в сочетании со снижением холатохолестеринового коэффициента может приводить к развитию ЖКБ (13, 14).

Интересные данные получены при обследовании пациентов на юго-востоке Франции, у которых определялся объем желчного пузыря в зависимости от пола, возраста, индекса массы и площади тела (15): у 13,9% обследуемых был выявлен холелитиаз, где у субъектов старше 50 лет в значительной степени преобладала гипокинезия желчного пузыря.

В Центральном научно-исследовательском институте гастроэнтерологии получен патент на «способ ранней диагностики желчнокаменной болезни». Методика исследования заключается в следующем: с помощью ультрасонографического исследования при выявлении в пузырьной желчи гиперэхогенных частиц и снижении при этом сократительной функции желчного пузыря на 25% и более правомочен диагноз ранней (предкаменной) стадии желчнокаменной болезни (16).

Некоторые исследователи причиной образования холестериновых желчных камней считают воспалительный процесс в желчном пузыре. При этом сами моторно-тонические расстройства могут вызывать развитие воспалительных явлений в билиарном тракте, приводя к формированию «сладжа» (17, 18). По мнению В.А. Галкина (2007), очевидна необходимость учета как «воспалительной», так и «обменной» концепции генеза заболеваний желчного пузыря, предшествующих развитию желчных камней (19). Современные биохимические и морфологические методики позволяют определять в желчи нарушения физико-химических процессов и изменения морфологии желчного пузыря уже в начальном периоде его бактериального катарального воспаления (20, 21).

Нередко у больных с билиарным сладжем и сниженной сократительной функцией желчного пузыря наблюдается изменение показателей перекисного окисления липидов, их качественного состава в плазме крови, эритроцитах и желчи (22, 23, 24, 25, 26), а также увеличение метаболитов оксида азота в плазме крови и желчи (27). Причиной гипомоторной дискинезии желчного пузыря и асептического воспаления в нем может быть повышение уровня циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) в гладкомышечных, эпителиальных клетках и сосудах его стенки (28).

Точка зрения о возможной роли различных видов микроорганизмов, в том числе хеликобактеров, в воспалительном процессе в желчном пузыре и развитии ЖКБ поддерживается рядом исследователей (29, 30). По данным I. Kornilovska et al. (2001), в желчи 50% больных холелитиазом определяют *Helicobacter pylori*, а у 30% — *Helicobacter pullorum* (31). Бактериальная ДНК, взятая из ядра конкремента, обнаружена в пигментных (87%, грамотрицательные палочки и анаэробы), холестериновых (57%, в основном грамположительные кокки) и смешанных (67%, из них грамотрицательные палочки — 50%, грамположительные кокки — 40%, анаэробы — 10%) камнях (32). Р.А. Иванченковой (2006) было обнаружено, что высеваемость микробной флоры при интраоперационном исследовании пузырьной желчи при ЖКБ составила 44,5%, где чаще выделялась грамотрицательная флора: эшерихии (25,9%), бактерии группы *Klebsiella-Enterobacter-Serratia* (21%), грамотрицательные бактерии (15,6%).

На сегодняшний день наиболее достоверной теорией камнеобразования в желчном пузыре считается везикулярная, согласно которой значительная часть холестерина растворяется и транспортируется в содержащихся в желчи фосфолипидных пузырьках (везикулах), а не в мицеллах. Везикулы желчи — крупные (в 10–20 раз крупнее мицелл) фосфолипидно-холестериновые частицы, образованные моноамеллярным липидным слоем, — являются основной транспортной системой холестерина. В везикулах молекулы холестерина и холестерина сгруппированы наподобие палисада, причем каждый конгломерат кристаллов окружен гликопротеиновой везикулярной пленкой. В определенных условиях везикулы способны сливаться между собой, образуя крупные липосомы и их агрегаты. Именно ускоренная агрегация везикул в пузырьной желчи служит пусковым механизмом процесса нуклеации желчи с образованием кристаллов холестерина моногидрата, который непосредственно предшествует образованию холестериновых желчных камней (33, 34).

Факторами, способствующими нуклеации холестерина, являются стаз желчи и воспалительный процесс. Как уже было отмечено выше, развитие хронического бескаменного холецистита сопровождается избыточной секрецией муциновых гликопротеинов и накоплением в пузырьной желчи продуктов перекисного окисления липидов, что служит основным звеном между хроническим бескаменным холециститом и хроническим калькулезным холециститом. Именно эти изменения

в биохимическом составе пузырной желчи в первую очередь обуславливают приобретение ею литогенных свойств.

Муциновые белки — гликопротеины — усиливают процесс нуклеации холестерина и индуцируют рост желчных камней из кристаллов моногидратного холестерина, связывая их между собой и с кристаллами билирубината кальция, усиливая агрегацию и агломерацию везикул желчи, повышая ее вязкость с образованием «сладжа» в результате преципитации кристаллов. Выяснилось, что «сладж» содержит не только кристаллы холестерина, но и значительное количество кристаллов билирубината кальция, а также муциновых белков — гликопротеинов. Именно муциновые белки служат основой для последующей преципитации кристаллов холестерина и билирубината кальция и инициации процесса камнеобразования в желчном пузыре. Каждый конгломерат (блок) кристаллов холестерина окружен гликопротеиновой — везикулярной пленкой, а гидрофильные гликопротеины слизи «цементируют» микролиты за счет формирования слоя вязкого геля на поверхности слизистой оболочки желчного пузыря (35).

Таким образом, в конечном механизме холестеринового литогенеза следует придавать решающее значение желчно-пузырному фактору: хроническому воспалительному процессу в желчном пузыре, в котором вследствие усиленного слизееобразования и застоя желчи (гипокинезии), содержащей избыточное количество холестерина при одновременном снижении уровня желчных кислот и фосфолипидов, начинается процесс преципитации (осаждения) холестерина с образованием (нуклеацией) твердых кристаллов. Эти кристаллы становятся основой холестериновых желчных камней, образующихся путем слияния отдельных кристаллов в конгломераты, «цементирования» их муциновыми гликопротеинами и дальнейшим ростом за счет образования новых кристаллов.

В целом, анализируя данные литературы, можно заключить, что моторно-эвакуаторные нарушения желчевыводящей системы и воспаление желчного пузыря играют существенную роль в камнеобразовании, что требует проведения у данной категории пациентов соответствующей патогенетической терапии.

ЛИТЕРАТУРА

- Ильченко А.А. Заболевания желчного пузыря и желчных путей: Руководство для врачей / А.А. Ильченко. — М.: Анахарсис, 2006. — 448 с.
- Вахрушев Я.М. Желчнокаменная болезнь. — Ижевск: Экспертиза, 2004. — 76 с.
- Галкин В.А. Дискинезии желчного пузыря. Принципы диагностики и лечения // Терапевтический архив, 2005. — № 8. — Т. 77. — С. 55-57.
- Пулатов Д.И., Гиясов М.М. Моторно-эвакуаторная функция желчного пузыря у больных с билиарным сладжем // Материалы 15-й Российской Гастронедели. — Росс. журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол., 2009. — № 5. — С. 113.
- Buchner A.M. Factors influencing the prevalence of gallstones in liver disease: the beneficial and harmful influences of alcohol // Am. J. Gastroenterol. — 2002. — Vol. 97. — № 4. — P. 905-909.
- Циммерман Я.С. Хронический холецистит и хронический панкреатит / Пермь: Звезда, 2002. — 251 с.
- Максименко В.Б. Нарушения концентрационной и моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря при холецистолитиазе // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол., 2006. — № 4. — С. 24-28.
- Тухтаева Н.С. Биохимия билиарного сладжа // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Душанбе, 2006. — 28 с.
- Gallbladder motility and cholesterol crystallisation in bile from patients with pigment and cholesterol gallstones / P. Portincasa, A. di Ciaula, G. Vendemiale et al. // European Journal of Clinical Investigation 30 (4) 2000, 317-324.
- Impaired human gallbladder lipid absorption in cholesterol gallstone disease and its effect on cholesterol solubility in bile / Corradini S.G., Elisei W., Giovanelli L., Ripani G. et al. // Gastroenterology. 118 (5) 2000, 912-920.
- Иванченкова Р.А. Хронические заболевания желчевыводящих путей. — М.: Атмосфера, 2006. — 416 с.
- Кузьмичев В.Л., Педь В.И. Перспективы консервативной литотриптической терапии желчнокаменной болезни при снижении сократительной способности желчного пузыря // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2003. — № 5. — С. 150.
- Куделькина Н.А., Елисеев А.В. Желчнокаменная болезнь и дисфункциональные расстройства билиарного тракта среди железнодорожников Западной Сибири // Материалы 12-й Российской Гастронедели. — Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 2006. — № 5. — С. 96.
- Вахрушев Я.М., Пенкина И.А. Оценка функционального состояния гепатобилиарной системы у больных с дискинезиями желчевыводящих путей // Терапевтический архив, 2007. — Т. 79. — № 2. — С. 41-44.
- Gallbladder Volume in Adults and Its Relationship to Age, Sex, Body Mass Index, Body Surface Area and Gallstones / F.X. Caroli-Bosc, P. Pugliese, E.P. Peten, J.F. Demarquay, J.C. Montet, P. Hastier, P. Staccini, J.P. Delmont / Digestion 1999; № 4. — Vol. 60: 344-348 (DOI : 10.1159/000007681).
- Лазебник Л.Б., Беляева В.С., Мухина А.П., Сперанский М.Д. / Основные достижения ЦНИИ Гастроэнтерологии за 2004-2005 гг. // Терапевтическая гастроэнтерология, 2006. — № 5. — С. 5-13.
- Вахрушев Я.М., Муфаздалова И.В. Исследование функционального состояния гепатобилиарной системы в динамике лечения больных язвенной болезнью // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2005. — № 2. — С. 44-48.
- Kuntz E., Kuntz H.D. Hepatology and practice: history, morphology, biochemistry, diagnostics, clinic, therapy. — Berlin. — Heidelberg. — New York: Springer — Verlag, 2000. — 825 p.
- Галкин В.А. / Профилактика холелитиаза в практике терапевта поликлиники // Терапевтический архив, 2007. — № 1. — Т. 79 — С. 6-12.
- Щербинина М.Б., Закревская Е.В. Желчнокаменная болезнь, холестероз желчного пузыря, ксантогранулематозный холецистит: клинко-морфологические параллели // Тер. Архив, 2008. — № 2. — С. 66-71.
- Schirmer B.D., Winters K.L., Edlich R.F. Cholelithiasis and cholecystitis. J. Long. Term. Eff. Med. Implants. 2005; 15 (3): 329-338.
- Звягинцева Т.Д., Бычкова О.Ю., Дергачева А.В. // Критерии развития холелитиаза. — Материалы 5-го Славяно-Балтийского форума «Санкт-Петербург — Гастро-2003». — С. 63.
- Влияние лечения на систему глутатиона в крови при заболеваниях желчевыводящих путей (ЖВП) / Козлова Н.М., Кулинский В.И., Леонова З.А., Тюрюмин Я.Л. // Материалы 5-го Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург — Гастро-2003». Гастроэнтерология Санкт-Петербурга, 2003. — № 2-3. — С. 76.
- Тюрюмин Я.Л., Козлова Н.М., Утяшева Е.Б. Уровень липидов в сыворотке крови у больных с заболеваниями желчевыводящих путей // Актуальные вопросы билиарной патологии. Тезисы выездного пленума НОГР. — Ижевск, 2006. — С. 244-245.
- Ассоциация жирнокислотного состава сыворотки крови с липидным составом желчи у больных холелитиазом / Цуканов В.В., Куперштейн Е.Ю., Тонких Ю.Л., Бронникова Е.П. // Тер. архив, 2008. — № 2. — С. 71-75.
- Инсулинорезистентность у больных метаболическим синдромом и желчнокаменной болезнью / Мансуров Х.Х., Мирджов Г.К., Мансурова Ф.Х., Дустов А.Д., Мирзоева П.Ф., Мутихова Х.Ш. // Клин. мед., 2005. — № 7. — С. 48-51.



27. Делюкина О.В., Нилова Т.В. Содержание метаболитов оксида азота при билиарном сладже // Актуальные вопросы билиарной патологии. Тезисы выездного пленума НОГР. — Ижевск, 2006. — С. 214-215.

28. Экспрессия циклооксигеназы-2 в стенке желчного пузыря у больных хроническим калькулезным холециститом / Голубев С.С., Козлова Н.М., Тюрюмин Я.Л., Раевская Л.Ю. // Актуальные вопросы билиарной патологии. Тезисы выездного пленума НОГР. — Ижевск, 2006. — С. 212-213.

29. Скрыпник И.Н., Скопиченко С.В. Кишечный дисбиоз и холестериновый калькулез: патогенетические взаимосвязи и подходы к лечению // Актуальные вопросы билиарной патологии. Тезисы выездного пленума НОГР. — Ижевск, 2006. — С. 242-243.

30. First isolation of a *Helicobacter* strain from the human liver / Qyeiroz D.M.M., Oliveira A.G., Rocha G.A. et al. // Gut. 2001. Vol. 49. (Suppl. 11). abstr. № 12/01. — P. A67. 20.

31. *Helicobacter pylori* and *Helicobacter pullorum* in patients with cholelithiasis / Kornilovska I., Nilsson H.O., Abu Al-Soud W. et al. // Gut. 2001. Vol. 49. (Suppl. 11). abstr. № 12/07. P. A 205.

32. Gram-positive cocci are associated with formation of completely hure cholesterol stones / Kawai M., Mao S.J., Uchiyama K. et al. // Amer. J. Gastroenterol. 2002. — V. 97. — № 1. — P. 83-88.

33. Bear C.E., Strasberg S.M. Techniques for studying biliary secretion: electrolytes in bile // Hepatology. — 1994. — Vol. 4. — № 5. — P. 25 — 30S.

34. Мараховский Ю.Х. Желчнокаменная болезнь: современное состояние проблемы // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии, 2003. — № 1. — С. 81-92.

35. Lee S.P., Nicholls J.F. Nature and composition of biliary sludge // Gastroenterology, 1996. — Vol. 90. — P. 677-686.

НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ. ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ

СТАТИНЫ УМЕНЬШАЮТ РИСК ЖЕЛЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Как показало проведенное в Дании исследование, прием препаратов, снижающих уровень холестерина, в течение по крайней мере 1-2 лет, снижает риск образования желчных камней и развития желчекаменной болезни.

Среди участников, которым рецепт на статины выписывали хотя бы 5 раз, риск желчекаменной болезни снизился на 11-24%, и чем больше рецептов получал человек, тем ниже становился риск. В то же время у людей, только начавших прием статинов, риск желчекаменной болезни, наоборот, повышался. «Все правильно, статины назначают, чтобы снизить уровень холестерина в крови, а холестерин — один из компонентов желчных камней, — объясняет автор исследования, д-р Rune Erichsen из больницы при Орхусском университете. — С другой стороны, высокий уровень холестерина связан с ожирением, неправильным питанием и другими факторами, которые сами по себе повышают риск желчекаменной болезни». На Западе заболеваемость желчекаменной болезнью составляет в зависимости от страны от 6 до 50%. В свою очередь в этих странах весьма распространен прием статинов. В США их назначают чаще, чем любые другие лекарственные средства: статины получает каждый пятый взрослый американец. Помимо желчекаменной болезни статины уменьшают риск нарушения функции печени, почечной недостаточности, мышечной слабости и катаракты в отдельных группах населения. Д-р Erichsen с коллегами проанализировали данные 1,7 жителей Северной Дании. За период с 1996 по 2008 год желчекаменная болезнь развилась у 33 тыс. из них. Примерно 5% заболевших желчекаменной болезнью принимали статины. Среди тех, у кого желчекаменной болезни не было, таковых оказалось чуть меньше. Однако после корректировки на заболевания, связанные с желчекаменной болезнью (болезни печени, сердца, сосудов), люди, получившие 5 рецептов на статины и больше, имели более низкий риск желчекаменной болезни, чем люди, не принимавшие статины вообще. Для тех же, кому было выписано 20 и больше рецептов, риск снижался на 24%. Тем не менее, отмечает д-р Erichsen в журнале «Американский журнал эпидемиологии» (American Journal of Epidemiology), дизайн исследования не позволяет сделать вывод, что риск снижается именно под действием статинов.

РЕФЛЮКС-ЭЗОФАГИТ МОЖЕТ МЕШАТЬ СПАТЬ ДАЖЕ ПРИ ОТСУТСТВИИ ИЗЖОГИ

По данным недавнего исследования, рефлюкс-эзофагит может нарушать сон людей, страдающих этим заболеванием, даже если изжога их не беспокоит. Исследователи наблюдали 39 больных рефлюкс-эзофагитом и 9 здоровых взрослых людей. Мониторинг в течение ночи показал, что 90% больных рефлюкс-эзофагитом просыпались за ночь, по крайней мере, один раз. Причем лишь в 16% случаев пробуждение было вызвано изжогой. В контрольной группе просыпались по ночам всего 78% испытуемых. Для уменьшения изжоги больным рекомендуют отказаться от кислой и острой пищи, уменьшить порции во время еды, есть медленно, ложиться спать через несколько часов после последнего приема пищи, спать с приподнятым изголовьем, носить свободную одежду. Из медикаментов используются антацидные средства и H2-блокаторы.

Источник: www.medlinks.ru