

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

И.П. ПАРФЕНОВ
М.А. ЗОРБАСОВ
А.Л. ЯРОШ
А.А. КАРПАЧЕВ
А.В. СОЛОШЕНКО

*Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет*

e-mail: parfenovbokb@mail.ru

Представлен обзор отечественной и зарубежной литературы по вопросам этиопатогенеза желчнокаменной болезни. Рассмотрены современные взгляды на этиологию и патогенез холелитиаза, освещены вопросы желчеобразования и желчевыделения. Представлены факторы риска желчнокаменной болезни, изложены механизмы формирования желчных камней.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, холестерин, липиды крови, мицеллы, литогенность желчи.

Введение. Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) – многофакторное и многостадийное заболевание, характеризующееся нарушением обмена холестерина и/или билирубина с образованием камней в желчном пузыре и/или желчных протоках. Это одно из самых распространенных заболеваний человека и занимает третье место после сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета. По данным многочисленных публикаций на протяжении XX века происходило быстрое увеличение желчнокаменной болезни, преимущественно в промышленно развитых странах, в том числе и в России. Примерно четверть населения старше 60 лет и треть населения старше 70 лет имеет желчные камни, при этом у 70-80% людей камни желчного пузыря не вызывают какой-либо симптоматики, то есть являются бессимптомными/ Результаты исследований отечественных авторов свидетельствуют о том, что число больных ЖКБ за каждые последующие десять лет увеличивается в два раза. У каждого шестого пациента, имеющего камни в желчном пузыре, выявляются камни в желчных протоках. Половина больных холедохолитиазом страдает стриктурами большого дуоденального сосочка, которые приводят к тяжелым осложнениям. В США холецистэктомия является самой частой операцией, а число выполняемых ежегодно холецистэктомий превышает 500 тыс. В России число ежегодно выполняемых холецистэктомий превышает 110 тыс., что по своему количеству среди всех операций на брюшной полости уступает лишь грыжесечениям. В этих условиях хирурги вплотную столкнулись с проблемой осложненной желчнокаменной болезни [1, 2, 6, 8, 13, 16].

Этиологию желчнокаменной болезни нельзя считать до конца изученной. Возникновению ЖКБ способствуют многочисленные, находящиеся друг с другом в тесном взаимоотношении факторы. Камни желчного пузыря – кристаллические образования, возникающие в результате слияния нормальных или аномальных компонентов желчи. Принято различать три основных типа камней: холестериновые, коричневые и черные пигментные. Состав смешанных и холестериновых камней более чем в 70% состоит из моногидрата холестерина и примесей солей кальция, желчных кислот и пигментов, протеинов, жирных кислот и фосфолипидов. Пигментные камни содержат в основном билирубинат кальция, холестерина и слизи. При этом структура камней изменяется в зависимости от изменения характера питания. Сегодня хорошо известны факторы риска, предрасполагающие к образованию камней желчного пузыря [1, 3, 4, 5, 7, 9, 11, 12, 14, 15].

Возраст и пол. Описаны желчные камни у детей первого года жизни, однако в детском возрасте ЖКБ встречается исключительно редко. С возрастом распространенность холелитиаза нарастает и становится максимальной после 70, когда частота выявления желчных конкрементов на аутопсиях у лиц, умерших от разных причин достигает 30-ти и даже более процентов. Это объясняется повышенным уровнем секреции холестерина в желчь и сниженным уровнем образования желчных

кислот, то есть увеличением литогенности желчи в пожилом и старческом возрасте. Лица женского пола болеют ЖКБ в 3-4 раза чаще, чем мужчины. Холелитиаз часто встречается у много рожавших женщин, так как во время беременности страдает эвакуаторная функция желчного пузыря, что способствует образованию билиарного сладжа, а в последующем и желчных камней. Пероральные контрацептивы приводят к усилению литогенных свойств желчи. У женщин, принимавших противозачаточные средства, желчные камни возникают в 2 раза чаще и формируются раньше, чем у не принимавших таких препаратов. Прием эстрогенсодержащих препаратов в период менопаузы увеличивает риск образования желчных камней в 2,5 раза. Это объясняется тем, что эстрогены стимулируют рецепторы гепатоцитов к аполипопротеинам, входящим в состав липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и тем самым способствуют переходу холестерина через синусоидальную мембрану и повышенной его секреции в желчь. В стенке желчного пузыря найдены эстрагеновые и прогестероновые рецепторы. Во время беременности в связи с повышением уровня эстрогенов увеличивается литогенность желчи [2, 5, 7].

Факторы питания и ожирение. Образование желчных камней связывают с низким содержанием волокон в пище и более длительным прохождением пищи по желудочно-кишечному тракту, что способствует повышенному всасыванию вторичных желчных кислот, например дезоксихолевой, что делает желчь более литогенной. Длительное парентеральное питание способствует расширению и атонии желчного пузыря, что приводит к образованию желчных камней. У вегетарианцев независимо от массы тела желчные камни обнаруживаются реже. Ожирение чаще встречается среди больных ЖКБ, чем в общей популяции, являясь важным фактором риска у женщин моложе 50 лет. Ожирение сопровождается повышением синтеза и экскреции ХС. У 50% больных с выраженным ожирением при абдоминальных операциях находят желчные камни. Низкокалорийные диеты у больных с ожирением могут приводить к образованию желчных камней. Замечено, что похудание сопряжено с увеличением содержанием муцина и кальция. Для профилактики образования желчных камней при быстром уменьшении массы тела после шунтирующих операций на желудке используют урсодезоксихолевую кислоту (УДХК). Эту кислоту успешно используют для растворения холестериновых и смешанных камней. УДХК при правильном использовании большими эффективно растворяет холестериновые камни в 75-80% случаев [3, 6, 8, 10, 12].

Роль наследственности. В настоящее время известен целый ряд генов, изменение структуры которых связано с развитием заболеваний. Риск образования желчных камней в 2-4 раза выше у лиц, родственники которых страдают ЖКБ. В последние годы получило развитие изучение возможной роли аполипопротеинов в патогенезе ЖКБ. В эксперименте на мышах доказано существование гена «литогенности». У человека ген, ответственный за синтез литогенной желчи, пока не обнаружен, однако нарушение метаболизма холестерина связывают с полиморфизмом аполипопротеина-Е (Апо-Е), который генетически детерминирован и определяет характер изменений в метаболизме холестерина. Аполипопротеин-Е имеет молекулярную массу 34000, входит в состав липопротеинов очень низкой, промежуточной и высокой плотности. Липидные показатели сыворотки крови во многом обусловлены уровнем полиморфизма гена Апо-Е. Доказано, что различия в метаболизме холестерина при различных фенотипах Апо-Е потенциально влияют на желчную секрецию холестерина и его стабильность в желчи. Несмотря на приведенные факты, роль аполипопротеинов в патогенезе ЖКБ остается до конца не изученной и спорной. Китайскими учеными проведено изучение полиморфизма гена XbaI-B100 у больных ЖКБ в сравнении со здоровыми людьми. В результате получены данные, свидетельствующие об имеющейся связи между полиморфизмом изучаемого гена и нарушениями липидного обмена. Эти данные послужили основанием использования этого гена в качестве маркера для повышенного риска развития холестеринового холелитиаза [1, 2, 4, 9, 11].

Сывороточные факторы. При исследовании липидов сыворотки крови у больных ЖКБ одни авторы никаких особенностей не находят, другие обнаруживают прямую связь между гиперлипидемией и ЖКБ, третьи – обратную связь между

уровнем общего холестерина и частотой ЖКБ. Доказательства связи гипертриглицеридемии с повышенным риском развития ЖКБ были получены при исследовании в Италии, Индии, Швеции, США и Великобритании. Напротив, липидные показатели крови у американских индейцев, несмотря на более высокую частоту ЖКБ (до 75%), являются более благоприятными, чем у американцев белой расы [2, 11, 13, 14]. Даже при отсутствии единого мнения большинство авторов признают гипертриглицеридемию фактором риска ЖКБ. Липидный профиль у больных ЖКБ характеризуется увеличением уровня общего холестерина за счет холестерина липопротеидов низкой плотности и холестерина липопротеидов очень низкой плотности. Таким образом, желчные камни образуются тогда, когда холестерин желчи не может удерживаться в растворенном состоянии. Это наблюдается при увеличении количества секретируемого холестерина. Нарушение равновесия между факторами, активирующими и подавляющими осаждение холестерина в желчи, создает условия для кристаллизации холестерина и образования камней [2, 3, 5].

Патогенез образования желчных камней. Образование холестериновых камней связывают с комплексом следующих факторов: перенасыщение желчи холестерином (ХС), осаждение моногидрата ХС в виде кристаллов, нарушение эвакуаторной функции желчного пузыря. Перенасыщение желчи холестерином происходит в результате нарушения сложных биохимических процессов, главными из которых являются усиление активности гидрокси-метил-глутарил-коэнзим А-редуктазы, приводящей к увеличению синтеза ХС или снижение активности холестерин-7-альфа-гидроксилазы, приводящей к уменьшению синтеза желчных кислот. Нарушение работы этих ферментов приводит к избытку ХС и недостатку желчных кислот. ХС не растворим в воде, в норме находится в желчи в растворенном состоянии в виде смешанных водорастворимых мицелл, которые состоят из желчных кислот и фосфолипидов. Смешанные мицеллы способны удерживать ХС в стабильном состоянии. Такое состояние характеризуется низким индексом насыщения холестерином, которое рассчитывается из соотношения ХС, желчных кислот и фосфолипидов. При высоком индексе насыщения ХС, который может быть при перенасыщении желчи ХС, либо при снижении концентрации желчных кислот, весь ХС не может транспортироваться в виде смешанных мицелл. Его избыток переносится в фосфолипидных пузырьках, которые являются нестабильными, легко агрегируются и такая желчь называется литогенной. При этом образуются крупные многослойные пузырьки, из которых осаждаются кристаллы моногидрата холестерина, создавая основу для формирования билиарного сладжа, в состав которого могут входить билирубинат кальция, карбонат и фосфат кальция, муцин-гликопротеиновый гель. При сохранении условий, поддерживающих процессы литогенеза, со временем формируются желчные камни. Необходимо отметить, что перенасыщение желчи не является единственным звеном патогенеза. Желчь часто бывает перенасыщена ХС и при отсутствии холестериновых камней [2, 5, 6, 9, 11].

Сладж – желчная «замазка», состоящая из смеси муцина, кристаллов холестерина и билирубината кальция, которая рассматривалась в качестве безопасного образования, связанного с нарушением опорожнения желчного пузыря, особенно при парентеральном питании или во время беременности. Долгое время сладж рассматривался в качестве начальной стадии развития ЖКБ. Однако при детальном изучении выяснилось, что это не так. Лишь у 30% обследованных лиц в последующем из сладжа возможно образование желчных камней. У 60% женщин после родов выявляется сладж, при этом у 20% из них сладж сохраняется и лишь у 20% этих женщин образуются камни, что связано с растворимостью холестерина в желчи, которая зависит от молярных концентраций холестерина. У остальных больных сладж исчезает самопроизвольно, без последующего образования камней в желчном пузыре или протоках. Очевидно, сладж можно рассматривать лишь в качестве возможного, но не обязательного фактора риска развития ЖКБ. Для возникновения сладжа и последующего его существования и/или образования камней желчного пузыря необходимо воздействие и других, возможно постоянно действующих патологических факторов, отсутствие которых или их недостаток – одна из причин разрушения сладжа [9, 10, 12].

Важным этапом образования камней в перенасыщенной холестерином желчи является нуклеация – конденсационный и агрегационный процесс, при котором в желчи образуются все увеличивающиеся кристаллы моногидрата холестерина. В литогенной желчи повышена концентрация белка. К белкам, ускоряющим осаждение (пронуклеаторам) относят муцин желчного пузыря, кислый α_1 – гликопротеин, иммуноглобулин и фосфолипаза С. Муцин-гликопротеиновый гель, плотно прилегающий к слизистой желчного пузыря, захватывает микрокристаллы холестерина и слипшиеся везикулы, перенасыщенные холестерином, представляющие собой суспензию жидких кристаллов. К факторам, замедляющим осаждение (ингибиторам) относят апополипротеиды A1 и A2 и гликопротеиды с молекулярной массой 120 кДа. Своеобразную цементирующую роль в этом процессе играют соли кальция. Карбонат кальция, билирубинат кальция и фосфат кальция могут также служить начальными ядрами для кристаллизации холестерина. Урсодезоксихолевая кислота также увеличивает время осаждения, что может быть использовано для профилактики рецидивов ЖКБ [2, 11, 5].

Нарушение функции желчного пузыря. Стенка желчного пузыря непроницаема для билирубина, холестерина, желчных кислот. При сохраненной функции желчного пузыря происходит постоянное опорожнение его содержимого, в том числе билиарного сладжа, способного спровоцировать образование желчных камней. В то же время застой желчи в желчном пузыре при сохраненной концентрационной функции значительно увеличивает риск развития конкрементов. В связи с этим снижение сократительной функции желчного пузыря является одним из ведущих факторов билиарного литогенеза. Сокращение желчного пузыря находится под холинергическим и гуморальным контролем. Холецистокинин, выделенный из тонкой кишки, вызывает сокращение и опорожнение желчного пузыря, усиливает секрецию жидкости и разведение желчи. Атропин снижает сократительную реакцию желчного пузыря на холецистокинин. Из других гормонов, влияющих на желчный пузырь, можно назвать мотилин (стимулятор) и соматостатин (ингибитор). Концепция, согласно которой желчный пузырь опорожняется после еды и затем вновь заполняется между приемами пищи, оказалась упрощенной. Данные УЗИ и скинтиграфии свидетельствуют о непрерывном обновлении желчи благодаря заполнению и опорожнению желчного пузыря. Этот процесс обновления желчи замедлен при заболеваниях желчного пузыря, что вызывает стаз желчи и создает условия для осаждения и кристаллизации холестерина. При нарушенном опорожнении желчного пузыря кристаллы холестерина агрегируют в макроскопические камни. Нарушение опорожнения желчного пузыря, по данным Всемирного конгресса гастроэнтерологов, происходит, возможно, вследствие воспалительного повреждения слизистой оболочки, механической «закупорки» (обструкции) желчного пузыря и автономной денервации. Рассматривая подробнее вышеуказанные факторы, следует отметить у больных ЖКБ важный патогенетический фактор как замедление (увеличение) времени транзита по кишечнику, особенно по двенадцатиперстной кишке. Нарушение моторики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) происходит еще до образования камней в желчном пузыре, при этом нарушение моторики ЖКТ коррелирует с ожирением, сахарным диабетом, беременностью, низкокалорийным и парентеральным питанием, гипокинезией желчного пузыря с уменьшением объема выделяемой желчи после еды. Следует отметить, что причиной дуоденостаза могут быть врожденные аномалии развития двенадцатиперстной кишки, экстрадуоденальные заболевания, опухоли внутри кишки, дивертикулиты, пептические язвы, инородные тела и паразиты [2, 6, 9, 10, 11].

Пигментные камни. Пигментными называют камни, содержащие менее 30% холестерина. Различают черные и коричневые камни. Черные пигментные составляют 20-30% от общего числа желчных камней, чаще встречаются в пожилом возрасте, и могут мигрировать в желчные протоки. Состоят они преимущественно из билирубината кальция, фосфата кальция без примесей холестерина. Механизм образования черных камней до конца не изучен, при этом известна роль перенасыщения желчи неконъюгированным билирубином, изменений pH, уровня кальция в желчи, а также избыточной продукции гликопротеина. Образование черных



пигментных камней характерно для хронического гемолиза, например для наследственной сфероцитарной или серповидноклеточной анемии, искусственных сердечных клапанов и сосудистых протезов, всех форм цирроза печени, особенно алкогольного. Коричневые пигментные камни составляют 10-20% от общего числа камней, образующихся в желчном пузыре. Эти камни содержат билирубинат кальция, полимеризованный в меньшей степени, чем в черных пигментных камнях, а также пальмитат и стеарат кальция и холестерин. Их образование связано с инфекцией (кишечная палочка, клостридии, бактероиды). Под влиянием β -глюкуронидазы бактерий происходит деконъюгация диглюкуронида билирубина, в результате осаждается нерастворимый неконъюгированный билирубин. Коричневые пигментные камни образуются выше стриктур (при склерозирующем холангите) или в расширенных участках желчных путей (при болезни Кароли) [7, 8, 9, 10, 11, 12].

Подводя итог обзора отечественной и зарубежной литературы, следует заметить, что этиопатогенез ЖКБ еще до конца не изучен. Необходимо дальнейшее изучение вопроса о причинах камнеобразования и связанного с этим широко распространенного камненосительства. Последнему придается значение только тогда, когда оно клинически проявляется. Однако еще в 1911 году W. Mayo заметил «безвредный желчный камень – это миф». После длительного латентного периода камни, особенно у лиц пожилого возраста, могут привести к тяжелым осложнениям, которые разрешимы только оперативным путем, проводимого в условиях большого операционного риска. Необходимо продолжить изучение факторов риска, особенно наследственной предрасположенности, и их влияние на течение и исходы желчнокаменной болезни. Очень важным является изучение вопроса о том, почему в одних случаях наличие камней на протяжении многих лет не ведет к возникновению желчнокаменной болезни, а в других случаях способствует ее манифестации. Поэтому дальнейшее детальное изучение просто необходимо, так как лечение осложнений ЖКБ является одной из сложных и окончательно не решенных проблем хирургии. Результатом дальнейших научных исследований должно стать прогнозирование возможных осложнений желчнокаменной болезни и разработка четких алгоритмов борьбы с ними.

Работа выполнена в рамках федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009-2013 годы (государственный контракт №16.740.11.0430).

Список литературы

1. Булдакова, Т.И. Прогнозирование развития желчнокаменной болезни / Т.И. Булдакова, Н.В. Екимова, Е.В. Игнатъева, В.Б. Лифшиц, С.И.Суятинов // Вестник новых медицинских технологий. – 2009. - Т.XVI, №3. - С.105- 107.
2. Болезни печени и желчевыводящих путей. Руководство для врачей / В.Т.Ивашкин [и др.]; под ред. В.Т. Ивашкина. - М.: Изд. Дом «М-Вести» 2002.
3. Вахрушев, Я.М. Роль гормонов в развитии желчнокаменной болезни / Я.М.Вахрушев, Н.А. Хохлачева // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2008. - №2. - С. 57-61.
4. Григорьева, И.Н. Полиморфизм гена аполипопротеина Е, желчнокаменная болезнь и панкреатит / И.Н.Григорьева, Т.М. Никитенко, Т.И. Романова и др. // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2006. – №4. – С. 80.-87.
5. Екимова, Н.В. К этиопатогенезу желчнокаменной болезни и холестероза желчного пузыря / Н.В. Екимова, В.Б. Лифшиц, В.Г. Субботина и соавт.. Саратовский научно-медицинский журнал, 2009, том 5, № 3, с 337- 341.
6. Желчнокаменная болезнь / С.А. Дадвани [и др.]. – М.: Издат. Дом «Видар-М». 2000.
7. Ильченко, А.А. Желчнокаменная болезнь / А.А.Ильченко. - ООО «Анахарсис», 2004.
8. Лазебник, Л.Б. Желчнокаменная болезнь. Пути решения проблемы / Л.Б. Лазебник, А.А. Ильченко // Терапевтический архив – 2005. – Т.77, №2. – С.5-9.
9. Майстренко А.И., Стукалов В.В. Холедохолитиаз. СПб., 2000.
10. Назаренко, П. М. Хирургические и эндоскопические методы лечения заболеваний большого сосочка двенадцатиперстной кишки и их клинико-анатомическое обоснование / П. М. Назаренко, Ю. В. Канищев, Д. П. Назаренко. – Курск : [б. и.], 2005. – 143 с.
11. Руководство по хирургии печени и желчевыводящих путей / А.Е. Борисов [и др.]; под ред. А.Е. Борисова. – СПб., 2003.



12. Руководство по хирургии желчных путей / Э. И. Гальперин и [и др.]; под ред. Э. И. Гальперина, П. С. Ветшева. – М. : Видар, 2006. – 561 с.
13. Campbell-Lloyd, A.J. Long-term outcomes after laparoscopic bile duct exploration: a 5-year follow up of 150 consecutive patients / A.J. Campbell-Lloyd, D. J. Martin, Martin I.J. // ANZ J. Surg. - 2008. - Vol. 78 (6). - P. 492-494.
14. Colton, J.B. Quality indicators, including complications, of ERCP in community setting: a prospective study / J.B. Colton, C.C. Curran // Gastrointest. Endosc. - 2009. - Vol. 70. (3). - P. 457-467.
15. Joshi, RM. Choledocholithiasis: endotherapy versus surgery / RM Joshi, TS Shetty, DR Adhikari, R Singh, SV Prabhu, SR Hanamshetti // Int Surg. – 2010. – Apr-Jun; 95(2):95-9.
16. Yasuda, I. Management of the bile duct stone: current situation in Japan / I. Yasuda // Dig Endosc. – 2010 Jul;22 Suppl 1:S76-8.

MODERN VIEW ON ETIOPATHOGENESIS OF CHOLELITHIASIS

**I.P. PARFENOV M.A. ZORBASOV A.L. YAROSH
A.A. KARPACHEV A.V. SOLOSHENKO**

*Belgorod National
Research University*

e-mail: parfenovbokb@mail.ru

The overview is devoted the data of of Russian and foreign literature about the problem of etiopathogenesis of cholelithiasis. Modern view on etiology and pathogenesis of cholelithiasis, processes of bile production and bile allocation are described. Risk factors of biliary-calculus disease and mechanisms of lithiasis are performed.

Key words: cholelithiasis, cholesterin, blood lipids, micelles, lithogenous bile.