

39. *Rakoto-Ratsimba H.N., Samison L.H., Razafimahandry H.J.C.* Multiplicité des formes cliniques de l'appendicite tuberculeuse: Tes. [16 Journées de la Socit française de chirurgie digestive, Toulouse, 6-6 dc., 2001] // Ann.chir. — 2001. — Vol. 126, № 9. — S.928.

40. *Russell David.* TB comes to a sticky beginning // G.Nature Med. — 2001. — Vol. 7, № 8. — S.894-895.
41. *Thys C., Bitotwa M., Cornette M.* La tuberculose digestive dans le bassin ligeois // Med.et chir.dig. — 1997. — Vol. 25, № 8. — S.365-368.

© КОВАЛЕВА Л.П., СИЗЫХ Т.П. — 2006

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕОРИИ ИЗМЕНЕНИЯ ЖЕЛЧИ ПРИ ХОЛЕЛИТИАЗЕ

Л.П. Ковалева, Т.П. Сизых

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор — д.м.н., проф. В.И. Малов, кафедра факультетской терапии, зав. — д.м.н., проф. Ф.И. Белялов)

Резюме. В данной статье представлены современные взгляды на участие компонентов желчи в камнеобразовании, классификации желчнокаменной болезни и методы изучения желчи.

Ключевые слова. Желчнокаменная болезнь, сладж-синдром.

Теорий возникновения желчнокаменной болезни (ЖКБ) очень много и по образному выражению С.П. Федорова «...ни одна из них не решает полностью вопрос о камнеобразовании. Они пока что показывают только, при каких многообразных условиях чаще всего, и какого химического состава могут образовываться желчные камни, тем не менее, можно сказать уже теперь, что основное значение инфекции, застоя желчи и холестеринемии в происхождении желчных камней надо считать вполне установленным. Нельзя только приписывать каждому из этих факторов значение исключительной единой причины в происхождении даже одного какого-либо вида камней» [5].

Начиная с 20-летнего возраста, частота образования желчных камней увеличивается с каждым десятилетием. Их находят у 5% женщин в возрасте 30 лет, у 15% — в 30 лет, в 25% — у 60 летних. У женщин чаще встречаются лишь холестериновые камни, пигментные камни находят у обоих полов одинаково часто [5].

Анализ анамнестических данных показал, что у большинства больных ЖКБ заболевание начиналось незаметно, имея «скрытое, замаскированное» течение, только боль в правом подреберье или усиление диспепсии заставляло обратиться к врачу [41].

Высокий показатель инфекционных заболеваний свидетельствует о сниженной резистентности организма, что способствует развитию патологии ЖВП. В 20% отмечается вирусный гепатит, 12,4 % — контакт с гепатотоксическими веществами (органические растворители, фосфорорганические вещества) [41].

Острый процесс в желчном пузыре (ЖП) возникает только в результате непроходимости или затруднении оттока желчи (Ж), на фоне чего создаются благоприятные условия для жизнедеятельности микробов. Продукция слизи бактериями ЖП также возможен один из пусковых механизмов в формировании билиарного сладжа (БС). Изменение сократительной способности ЖП — результат прямого воздействия холестерина (Х) на сарколемную мембрану гладкой мускулатуры ЖП. In vitro амплитуда сокращения миоцитов ЖП, извлеченных во время холецистэктомии у больных ЖКБ в 10 раз снижена на действие холецистокинина, а мышечная масса в 2 раза больше по сравнению со здоровыми [38,39]. Это создает условия для застоя. В свою очередь, застой желчи (Ж) и развивающиеся в желчных путях

воспалительные процессы приводят к развитию выраженных морфологических изменений печеночной паренхимы и понижению функции печеночных клеток. В результате в ЖП поступает Ж измененного химического состава — «литогенная Ж». Это служит пусковым механизмом процесса камнеобразования [17,22].

Формирование камней идет через стадию билиарного сладжа (БС), который бывает чаще — в 76,1% в виде взвеси гиперэхогенных частиц, в 8-20% — у больных БС формируются камни, в 30-60% — последний персистирует (то пропадает, то появляется). Выявлено 3 типа больных с БС: в Ж увеличен холестерин (Х) и фосфолипиды, уменьшены желчные кислоты (ЖК); в крови увеличен Х и ЛПНП; Ж в норме, но уменьшены фосфолипиды; в крови уменьшены Х и ЛПВП; в Ж и крови все в норме. У больных с БС в 59,4% случаев обнаружено нарушение метаболизма Х, а в 24,3% — недостаток транспортно-секреторного звена канальцевой мембраны гепатоцита и только в 16,2% — нарушений не отмечено [11,29]. По данным других авторов при замазкообразном БС в 100% снижен уровень ЖК и увеличен — Х в желчи, в крови увеличен общий Х (за счет ХС ЛПНП), а при взвеси гиперэхогенных частиц в желчи тоже только в 45,6% [7,24,27].

Причины БС не известны, но предполагают дисбаланс между факторами, ингибирующими и потенцирующими нуклеацию. К потенцирующим камнеобразование относят: гликопротеины слизи, иммуноглобулины М и G, аминопептидазу N, ионизированный кальций, фосфолипазу C, билирубин, гидрофильные белки. К ингибирующим факторам камнеобразования относят: апополипротеиды A1 и A2, ЖК, лецитин, аспирин [20,31,33,39].

Биохимические нарушения Ж в самом ЖП (повышение концентрации Х, кальция, снижение pH, фосфолипидов, ЖК, диспротеинемия, усиленная экскреция мукоидных субстанций эпителием ЖП) и в меньшей степени в желчных ходах способствуют дальнейшему камнеобразованию. Даже умеренное снижение содержания ЖК в Ж приводит к нарушению ее коллоидной устойчивости. Синтез ЖК, происходящий в гепатоцитах, теснейшим образом связан с метаболизмом Х и в основном зависит от синтетической функции печени. В интактном ЖП всасываются ЖК быстрее Х, а при воспалении разница в абсорбции этих веществ воз-

растает. ЖК оказывают стабилизирующее действие на Х лишь в присутствии фосфолипидов, в частности лецитина. Растворимость Х в растворе лецитина в 8 раз превышает таковую в растворе содержащего желчных путей [10,34,35].

Пресыщение желчи Х может быть следствием и нарушения всасывания ЖК в кишечнике и транспортировки их в печень, например, при холестазе или заболеваниях тонкой кишки. Желчь больных хроническим холециститом (ХХ) содержит какой-то фактор нуклеации, по мнению П. Болдрини это метаболит Х холестеранол*Н₂О. Из всех стероидов, присутствующих в Ж, только он один обладает способностью образовывать с Х труднорастворимый комплекс (Х-Х-2В) состава Х-холестанол-2Н₂О. Диеты, содержащие холестеранол, могут являться причиной асептических воспалительных процессов ЖП и желчных протоков [38,39].

У здоровых лиц средние размеры коллоидных частиц в пузырной желчи равняются 600-1150 А (ангстрем), печеночной — 1200-900 А, тогда как при ХБХ — в пузырной — 1000-2240, в печеночной — 1200-1950, при ХКХ — пузырная — 1000-2000А. Это свидетельствует о преобладании в Ж везикулярной фазы солюбилизации и транспортировки Х. Подтверждается теория В.А. Галкина, что дестабилизация Ж начинается при хроническом бескаменном холецистите (ХБХ). Отношение Х/лецитин — объективный показатель, отражающий седиментационную способность дисперсии Ж, которая как коллоидная система имеет свой критический порог стабильности. Один из важных факторов дестабилизации Ж — это снижение концентрации фосфолипидов (лецитина), причем в большей степени, чем уменьшение концентрации ЖК. Такой биохимический дисбаланс способствует нарушению равновесного мицеллярно-везикулярного состояния, характерного для здоровых людей. Болдрини (1979) утверждает, что холестеранол является химической, а холестеранол-холестериндигидрат — физической причиной холелитиаза. Отношение холестеранол/холестерин в Ж здоровых людей составляет менее 0,1%. В 1979 г. К.Нолан предложил определять время нуклеации кристаллов Х в нативной Ж. Установлено, что пузырная Ж больных ХКХ образует кристаллы моногидрата Х в более короткие сроки, чем Ж здоровых. В Ж существует «везикулярный носитель» Х, образованный фосфолипидами. В печеночной Ж. фосфолипидные везикулы ненасыщены Х, тогда как в пузырной Ж они перенасыщаются им [15,16,17,26,27].

У больных ХХ желчь представляет собой полидисперсный раствор из коллоидных частиц: смешанных мицелл, крупных и нестабильных фосфолипидных везикул. Соли ЖК, растворяясь в воде, образуют простые и смешанные мицеллярные агрегаты или мицеллы с фосфолипидами (лецитином) и Х [8,16]. Фосфолипидные везикулы относительно стабильны, но с действием нуклеирующих факторов они теряют свою устойчивость. К таким факторам относят — протеины Ж, уменьшение величины электростатических Ван-дер-Ваальсовых сил, ионизированного кальция, слизистых гликопротеинов муцина ЖП, билиарные липиды, имеющие единственные молекулы в «литогенном состоянии». Последние определяются только у больных ХКХ [18,40,41].

Источником желчного Х являются сывороточные ЛПНП, часть из них синтезируется в печени. Для пере-

насыщенных систем характерно существование метастабильных растворов и процесс осаждения, где микроосадки соединяются, образуя плавучую макроскопическую фазу. При анализе липидов в них установлено присутствие Х и липопротеидов в молярном соотношении 2:1, признанном критическим [26].

Нуклеация и преципитация кристаллов моногидрата Х в нативной и модельной Ж происходит только после слияния и агрегации везикул с образованием липосом размером 800-1000 нм [37].

Процесс формирования желчных камней это — результат совокупности метаболического заболевания печени (образование дестабилизированной Ж), нуклеации (термодинамическое состояние равновесия системы золя Ж), кристаллизации в муциновом матриксе, гипофункции ЖП. В печеночной Ж, несмотря на значительное перенасыщение везикул Х, они более стабильны к трансформации в кристаллы (Ж постоянно движется по протокам). В пузырной Ж процесс нуклеации и преципитации протекает гораздо быстрее (замедленный транспорт, стаз, стратификация Ж, секреция слизи, изменение ионного состава, реабсорбция воды) [14].

Большое значение в патогенезе БС отдают энтеро-гепатической циркуляции структур Ж. В гепатоците здоровых лиц образуется комплекс желчная соль-лецитин-холестерин в виде униламельарной везикулы, которая поступает в каналы, где из нее удаляется вода, и они трансформируются в большие, смешанные мицеллы, и размер поступают в ЖП. Здесь увеличивается число и размер желчная соль-холестерин-мицелл, а желчная соль-лецитин-холестерин-мицелл уменьшается. В подвздошную кишку (энтероциты) поступают только простые мицеллы (желчные соли), которые всасываются в виде мономеров в энтероцитах, затем в крови связываются с альбумином и липопротеинами высокой плотности и возвращаются в печень (гепатоцит) [26]. С возрастом количество ЖК отрицательно коррелируют с возрастом людей, а Х — положительно. Это обуславливает высокий процент ХКХ у людей старше 60 лет [1,7,23,36].

Нуклеация и преципитация кристаллов моногидрата Х в нативной и модельной Ж происходит только после слияния и агрегации везикул с образованием липосом размером 800-1000 нм [37].

По мнению М. С. Carey процесс гомогенной нуклеации в нативной Ж. невозможен, т.к. для этого необходим нефизиологический уровень насыщения Х. Но процесс формирования кристаллов Х может протекать по типу гетерогенной нуклеации, для реализации которой необходима растворимая частица, органические остатки экзогенного характера достаточного размера (10-100 нм.), более низкая концентрация Х, чем при гомогенной нуклеации [23].

Ионы кальция в композиции с «чувствительными анионами Ж» (карбонат, билирубинат, фосфат, пальмитат) образуют солевые формы веществ, которые являются инициаторами гетерогенной нуклеации кристаллов моногидрата Х и билирубината кальция. Формирование органической патологии желчевыводящих путей сопровождается прогрессирующим насыщением желчи металлами, в частности цинком, что приводит к дестабилизации желчи и потере агрегативной устойчивости и к камням [9,36].

Нуклеация кристаллов моногидрата Х и билирубината кальция в ЖП связана с образованием пристеночной слизи, влияющей на скорость физико-химических процессов дестабилизации коллоидных частиц. Золь нативной Ж в процессе нуклеации трансформируется в структурное состояние — гель. Образование последнего связано с гиперсекрецией гликопротеинового муцина слизистой ЖП [24]. Дестабилизированная, перенасыщенная Х желчь вызывает асептическое воспаление слизистой оболочки ЖП с гиперсекрецией гликопротеинового муцина [30,38].

У больных ХХ отмечено повышенное содержание арахидоната лецитина в дестабилизированной пузырьной Ж, которая при диффузии в слизистую оболочку ЖП активирует фермент фосфолипазу А-11, последняя расщепляет арахидонат и арахидоновую кислоту, которая активирует простагландинный цикл с образованием простагландинов, тромбоксана, лейкотриенов, которые вызывают гиперсекрецию гликопротеинового муцина оболочки ЖП [24,39]. Гиперсекреция муцина способствует формированию и увеличению пристеночного вязко-эластичного геля. Свойства гелевых пор гликопротеинового муцина способствуют агрегации фосфолипидных везикул, нуклеации и преципитации кристаллов моногидрата Х. Кристаллы моногидрата Х, слизистые тяжи гликопротеинового муцина и гранулы билирубината кальция составляют основу БС и пигментированную матрицу центра большинства Х желчных камней, следствием дестабилизации, перенасыщения Х желчи влечет развитие асептического воспаления слизистой оболочки ЖП, что в свою очередь, к гиперсекреции гликопротеинового муцина [18,32], создается порочный круг.

Секреция билиарного Х является основной причиной перенасыщения Ж и обусловлена многими факторами. Активность фермента гидроксиметилглутарил-коэнзим-А-редуктазы стимулирует печеночный и внепеченочный биосинтез Х (увеличена у больных с ожирением) [18].

Вследствие нарушения регуляции активности печеночного фермента ацетил-Со-А-холестерин-ацетилтрансферазы снижается эстерификация печеночного Х [26]. Потенциальными ингибиторами этого фермента являются часто используемые контрацептивы, гормональные препараты, клофибраты, кроме того, повышенный уровень эстрогенов у женщин в период беременности [41]. Понижение активности микросомального фермента 7/гидроксилазы способствует уменьшению печеночного катаболизма Х в ЖК путем снижения их энтерогепатического пула [39].

Из классификаций ЖКБ наиболее широко применяемыми являются [6] D.H. Small (1974) и X.X. Мансурова (1982) и ряд других.

В классификации ЖКБ D.H.Small выделяется 5 стадий:

- 1 — генетические, биохимические, метаболические дефекты приводят к перенасыщению холестерином Ж.
- 2 — химическая — при биохимическом исследовании Ж определяются признаки литогенности.
- 3 — физическая — есть кристаллы холестерина в ЖП.
- 4 — отмечен рост кристаллов и формирование холестериновых камней.
- 5 — клиническая, когда отслеживаются симптомы и

признаки ЖКБ.

По классификации X.X. Мансурова (1982) также выделяются стадии, но всего три и даются конкретные критерии их:

1 — нарушение физико-химических свойств Ж (требует доказательств в виде определения активности печеночной гидроксиметилглутарил-коэнзим А-редуктазы (ГМК-КоА-редуктаза) — фермента регулирующего синтез Х на этапе превращения ГМК-КоА в мевалонат, или уровня холестерина-7-альфа-гидроксиль-лазы — энзима, регулирующего скорость синтеза ЖК.

2 — наличие образования желчных камней, однако без клинических проявлений.

3 — хирургическая, с явлениями обтурации.

Ю.М. Дедерер (1983) в своей классификации выделяет: 1 — латентную стадию, 2 — диспепсическую, 3 — болевую хроническую, 4 — стадия желчной колики и хроническая рецидивирующая форма и к 5 — прочие (стенокардитическая, синдром Сейнта).

Классификация С.А. Дадвани (2000) от предыдущей отличается выделением хронического резидуального холецистита, поэтому им предложены 6 стадий: 1. Латентная форма (каменность); 2. Первично-хронический холецистит; 3. Печеночная (желчная) колика; 4. Хронический рецидивирующий калькулезный холецистит; 5. Хронический резидуальный холецистит; 6. Прочие формы.

Классификация ЦНИИ гастроэнтерологии (А.А. Ильченко), утвержденная на 3 съезде гастроэнтерологов России (1 февраля 2002 г.), предложила 4 стадии желчнокаменного процесса (ЖКБ): 1 — начальная или предкаменная: а) густая неоднородная Ж, б) формирование БС: микролиты, замазкообразная Ж; 2 — формирование Ж камней: а) по локализации (в ЖП, в общем желчном протоке, в печеночных протоках), б) по количеству конкрементов (один, множественные), в) по составу (холестериновые, пигментные, смешанные), г) по клинике (латентное, с клиникой, болевая, диспепсия, под маской других заболеваний); 3 — хронический рецидивирующий калькулезный холецистит; 4 — наличие осложнений.

Основным методом лабораторной диагностики ХХ, в т.ч. ХКХ, является дуоденальное зондирование. Долгое время большинство исследователей пользовалось классической методикой Мельтцера-Лайона. Для более четкого разграничения порций дуоденального содержимого стали применять метод хроматического зондирования с использованием метиленовой сини. Уругвайские хирурги (Voirela Lopez с соавтор., 1950) ввели две новые фазы (этапы): 1 — закрытого сфинктера Одди и 2 — повторного вытекания Ж порции А после раздражения холецистэктомическими средствами. Предложено также графически изображать отдельные порции Ж, выделяемые за каждые 5 минут [3].

Таким образом, в настоящее время используется многофракционное дуоденальное зондирование, позволяющее определять не только объем различных сегментов желчной системы (ЖП, общий желчный проток), но и функциональное состояние отдельных сфинктеров билиарного тракта [12].

При дуоденальном зондировании оцениваются общие свойства Ж (время выделения в минуту, количество в миллилитрах, цвет, удельный вес, рН, вязкость,

прозрачность), проводится микроскопическое исследование (наличие цилиндрического эпителия, лейкоцитов, кристаллов Х, билирубината кальция, микролиты, паразиты). При биохимическом исследовании Ж определяют ЖК, Х, фосфолипиды, билирубин, кальций [14, 15, 16, 17].

К физико-химическим методам диагностики ЖКБ относят: определение индекса насыщения Х нативной Ж, времени нуклеации и преципитации кристаллов моногидрата Х в нативной желчи *in vitro* [23, 31, 34, 35].

Определение литогенности Ж (И.Д. Мансуров, М. Шоджонов (1972, 1975), это модификация реакции экспериментального образования камней по Маки и Сузуки). К 10 мл нативной Ж прибавляют 0,5 мл 0,08% раствора бета-глюкоронидазы (100 ЕД) и инкубируют в термостате при температуре 36,6 градусов в течение 48 часов. При этом выпадает осадок различного цвета и плотности, что зависит от химического состава и степени литогенности Ж. К полному объему инкубационной смеси добавляют: 0,5 мл 2% раствора карбоната кальция, 0,5 % раствора альбумина, 0,5 мл 0,5% раствора хлорида кальция. В течение 10 мин. пробирку вращают и на сутки ставят в термостат. Проба положительная при выпадении плотного осадка в виде песка или камня, который не распадается [3].

Наиболее точным методом исследования индекса литогенности является одновременное определение ЖК, фосфолипидов, Х и сопоставление полученных

данных в треугольнике систем координат по Адмиранду и Смоллу или путем вычисления индекса по Метценгеру и соавт. (1972) или Тома и Хофманну (1973) [4].

Индекс по Метценгеру это частное от деления количества холестерина, находящегося в исследуемой Ж на максимальное количество его, которое может быть растворено при данном соотношении желчных кислот и фосфолипидов, в треугольных координатах. Если индекс литогенности больше 1, то Ж литогенна. Индекс литогенности по Тома и Хофманну (1973) вычисляется в прямоугольных координатах: по оси абсцисс отмечается количество холестерина, а по оси ординат — суммарное количество ЖК и фосфолипидов. Полученную цифру умножают на 100% [4].

Новым методом диагностики ЖКБ является фотон корреляционная спектроскопия, при помощи которой можно измерить средние размеры коллоидных частиц в пузырьной, печеночной Ж. Если выявлено преобладание в Ж везикулярной фазы солюбилизации и транспортировки Х, то это указывает на дестабилизацию Ж и начало развития ЖКБ. Определение отношения холестеранол/ холестерин в Ж (если более 0,1%, то Ж литогенна) [39, 41].

Таким образом, исследование Ж является простым и необходимым методом в диагностике начальных форм ЖКБ и может служить контролю при лечении данной патологии.

THE CONTEMPORARY THEORIES OF CHANGE OF BILE IN HOLELYTIASIS

L.P. Kovaleva, T.P. Syzikh
(Irkutsk State Medical University)

In the article are presented contemporary theories of change of bile in holelytiiasis. There has been conducted the research of bile in the patients with chronic cholecystitis at resort "Arshan".

ЛИТЕРАТУРА

1. Вихрова Т.В., Сильвестрова С.Ю. Особенности биохимического состава желчи и липидного спектра крови у больных с различными формами билиарного сладжа // Эксперимент. гастроэнтерол. — 2004. — № 1. — С.54.
2. Вахрушев Я. М., Хохлачева Н.А., Сучкова Е.В. Дуоденальный стаз и функциональное состояние желчевыводящих путей // Эксперимент. гастроэнтерол. — 2004. — № 1. — С.53.
3. Ганиткевич Я.В., Корбач Я.И. Исследование желчи (биохимические и биофизические методы). — Киев: Высшая школа, 1985. — 136 с.
4. Давани С.А., Ветшев П.С., Шулуто А.М., Прудков М.И. Желчнокаменная болезнь. — М.: Видар-М, 2000. — 138 с.
5. Дедерер Ю.М., Крылова Н.П., Устинова Г.Г. Желчнокаменная болезнь. — М.: Медицина, 1983. — 172с.
6. Ильченко А.А. К вопросу о классификации желчнокаменной болезни // Эксперимент. гастроэнтерол. — 2004. — № 1. — С.8-12.
7. Ильченко А.А., Делюкина О.В. Билиарный сладж как начальная стадия желчнокаменной болезни // Эксперимент. гастроэнтерол. — 2004. — № 1. — С.56.
8. Миттел К. Мицеллообразование, солюбилизация и микроэмulsion / Пер с англ. — М.: Мир, 1980. — 598 с.
9. Осипова Н.В. Клиническое значение изменений содержания микроэлементов в сыворотке крови и желчи детей с билиарной патологией: Автореф. дис.... канд. мед. наук. — Казань, 2000. — 21 с.
10. Рубин Г.В. Спектр фосфолипидов у больных с разными формами панкреатита // Патогенез, клиника и лечение заболеваний желудочно-кишечного тракта и печени. — Саратов, 1983. — С.88-89.
11. Сильвестров С.Ю., Ильченко А.А., Дроздов В.Н. и др. О причинах возникновения билиарного сладжа // Тер. архив. — 2003. — Т.75, № 2. — С.38-41.
12. Турьянов А.Х., Волевач Л.В., Павлова Г.А. и др. Биохимическое исследование желчи при заболеваниях желчевыводящей системы у лиц молодого возраста // Вестник последилового мед. образования. — 2003. — № 2. — С.62-65.
13. Филимонов А.М. Лечение хронического бескаменного холецистита // Эксперимент. гастроэнтерол. — 2004. — № 1. — С.66.
14. Чупин С.П. Новые подходы к ранней диагностике, патогенезу и лечению холестеринового холелитиаза: Автореф. дис.... д-ра мед. наук. — Томск, 1988. — 44 с.
15. Чупин С.П., Грицких Г.Л. Спектроскопические критерии литогенности желчи в ранней диагностике холелитиаза. — М.: Междунар. Академия информатизации, 1993. — 68 с.
16. Чупин С.П., Никифоров С.Б. Физико-химическая характеристика желчи в норме и при патологии гепатобилиарной системы (клинико-экспериментальное исследование). — М.: «Аутопан», 1994. — 102 с.
17. Чупин С.П., Никифоров С.Б., Тюрюмин Я.Л., Грицких Г.Л. Новые подходы к ранней диагностике, патогенезу и лечению холестеринового холелитиаза. — М., 1994. — 173 с.
18. Allen B., Bernhoft R., Blankaert N. et al. Sludge is calcium bilirubinate associated with bile stasis // Amer. J. Surg. — 1981. — Vol.141. — P.51-56.
19. Bernhoft R.A., Pellegrini C.A., Broderick W.C., Way L.W. Pigment sludge and stone formation in the acutely ligated dog gallbladder // Gastroenter. — 1983. — Vol. 85. — P.1166-1171.
20. Brijesh C., Deepak K., Agarwal A. et al. Bile lithogenicity and gallbladder emptying in patients with microlithiasis; effect of bile acid therapy // Gastroenter. — 1998. — № 115. — P.124-128.
21. Burnett W., Dwyer K.R., Kennard C.H.L. Black pigment or polybilirubinate gallstones: composition and formation // Ann. Surg. — 1981. — Vol. 193. — P.331-333.
22. Busch N., Aoyama N., Tokumo H. et al. Isolation of a potent inhibitory glycoprotein from normal human gallbladder bile that affects both cholesterol nucleation and crystal growth // Gastroenter. — 1989. — Vol. 96. — P.581.
23. Carey M.C. Increased biliary lithogenicity through

- cholesterol supersaturation // Swobodnik W., Ditschuneit H., Soloway R.D. Gallstone disease. Pathophysiology and therapeutic approaches. — Berlin: Springer-Verlag, 1990. — P.3-10.
24. Carey M.C. Formation of cholesterol gallstones: the new paradigms // Paumgartner G., Stiehl A., Gerok W. Trends in bile acid research: Falk symposium № 52. — London: Kluwer Acad. Publ., 1988. — P.259-281.
 25. Carey M.C., Cahalane M.J. Whither biliary sludge? // Gastroenter. — 1988. — Vol.5, № 95. — P.508-523.
 26. Carey M., Small D.M. The characteristics of mixed micellar solutions with particular reference to bile // Amer. J. Med. — 1970. — Vol. 49. — P.590-608.
 27. Cholesterol solubility in bile. Evidence that supersaturated bile is frequent in healthy men // R.T. Holzbach, M. March, K. Holan // J. clin. Invest. — 1973. — Vol.52. — P.1467-1479.
 28. Conter R.L., Roslyn J.J., Pitt H.A., DenBesten L. Carbohydrate diet-induced calcium bilirubinate sludge and pigment gallstones in the prairie dog // J. Surg. Res. — 1986. — Vol.40. — P.580-587.
 29. Gallinger S., Taylor R.D., Harvey P.R.C. et al. Effect of mucous glycoprotein on nucleation time of human bile // Gastroenterology. — 1985. — Vol. 89, № 3. — P.648-658.
 30. Hofmann A.F. Secretion and precipitation of calcium in bile // Paumgartner S., Stiehl A., Gerok W. Enterohepatic circulation of bile acids and sterol metabolism: Falk Symposium No. 42. — London: Kluwer Academic Publishers, 1989. — P.305-320.
 31. Kao C.H., Wang S.J., Chen G.H., Yeh S.H. Evaluation of gallbladder function by quantitative radionuclide cholescintigraphy in patients with gall-bladder sludge or stone // Nucl. Med. Commun. — 1994. — Vol. 9, № 15. — P.724-745.
 32. LaMont J.T., Smith B.F., Moore J.R.L. Role of gallbladder mucin in pathophysiology of gallstones // Hepatology. — 1984. — Vol. 4, № 5. — P.515-565.
 33. Lee S.P. Hypersecretion of mucus glycoprotein by the gallbladder epithelium in experimental cholelithiasis // Pathology. — 1981. — Vol. 134. — P.199-207.
 34. Lee S.P., Carey M.C., LaMont J.T. Aspirin prevention of cholesterol gall-stone formation in prairie dogs // Science. — 1981. — Vol. 211. — P.1429-1431.
 35. Lee S.P., Nicholls J.F. Nature and composition of biliary sludge // Gastroenter. — 1986. — Vol. 90, № 3. — P.677-686.
 36. Moore E.R. The role of calcium in the pathogenesis of gallstones: Ca^{++} electrode studies of model bile salt solutions and other biologic systems // Hepatology. — 1984. — Vol.4. — P.228S-243 S.
 37. Rapid vesicle formation and aggregation in abnormal human bile. A time-lapse video-enhanced contrast microscopy study // Z. Halpern, M. A. Dudley, A. Kide et al. // Gastroenter. — 1986. — Vol. 90. — P.875-885.
 38. Roda E., Bazzoli F., Mazzola G. et al. Effects of age and sex on bile acid metabolism and biliary lipid secretion in normal subjects and gallstone patients // Paumgartner G., Stiehl A., Gerok W. Bile acids and the liver with an update on gallstones disease: Falk Symposium No. 45. — London: Kluwer Academic Publishers, 1987. — P.225-228.
 39. Pomini A. Cholesterol: chemistry, biochemistry, metabolism, endogenous synthesis. Drug inhibiting its synthesis // Minerva farm. — 1962. — № 11. — P.141-144.
 40. Salvio G., Lugli R., Pellati M. Nucleation and aggregation of cholesterol crystal in the early phase of gallstone genesis // Swobodnik W., Ditschuneit H., Soloway R.D. Gallstone disease. Pathophysiology and therapeutic approaches. — Berlin: Springer-Verlag, 1990. — P.11-26.
 41. Whiting B., Goldberg G.A., Waldie P. The drug disch // Lancet. — 1973. — № 7811. — P.1073-1038.

© СМЕРНОВА И.П., КОНОВАЛОВА Т.Т. — 2006

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ АТЕРОСКЛЕРОЗА: ФАКТОРЫ РИСКА, РОЛЬ КУРЕНИЯ В АТЕРОГЕНЕЗЕ

И.П. Смирнова, Т.Т. Коновалова

(ГУ НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, директор — д.м.н., проф. В.Т. Манчук, лаборатория этногенетических и метаболических проблем нормы и патологии, зав. — д.б.н., проф. В.В. Фёфелова, Краевая клиническая больница, гл. врач — Б.П. Маштаков, Красноярск)

Резюме. Представлен обзор литературы о проблеме атеросклероза, факторах риска, курение — фактор риска, ответственный за эпидемию сердечно-сосудистых заболеваний, особенности атерогенеза у молодых.

Ключевые слова. Атеросклероз, липидный обмен, ишемическая болезнь сердца, факторы риска, курение, научный обзор.

Широкая распространенность атеросклероза в XXI веке остается одной из главных проблем здравоохранения индустриально развитых стран. В структуре заболеваемости и смертности этих стран болезни, связанные с атеросклерозом, занимают большую долю, чем все злокачественные заболевания, травмы и несчастные случаи вместе взятые [2,57]. Атеросклероз длительное время определяли как болезнь цивилизации. В настоящее время атеросклероз рассматривается как болезнь образа жизни, что подтверждается многочисленными исследованиями и положительными тенденциями в заболеваемости и смертности от ишемической болезни сердца (ИБС) в странах Запада и Северной Америки. Более печальным свидетельством зависимости атеросклероза от образа жизни служит чрезвычайно высокий уровень заболеваемости в России, где сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) на почве атеросклероза приобрели характер эпидемии [2,27,33,40,41,55]. Рост числа фатальных осложнений атеросклероза остается одной из самых актуальных и нерешенных задач медико-биологической науки. Основное внимание уделяется коронарному атеросклерозу, являющемуся причиной ИБС — смерти номер один для граждан современного мира [39,41]. Причиной эпидемии ИБС во второй половине XX века явилось изменение образа жизни. Для

населения стала характерна богатая жирами диета, массовое курение сигарет, малоподвижный образ жизни, нервно-психические перегрузки [40,41,42]. ИБС — это поражение миокарда, обусловленное нарушением баланса между коронарным кровотоком и потребностями миокарда, вызванным изменениями в коронарном русле [9,40].

По современным представлениям, ведущим патогенетическим фактором ИБС является стенозирующий атеросклероз венечных артерий — мультифакторный процесс по набору этиологических факторов и по ключевым звеньям патогенеза [6,25,55,67,72,78]. Поражение коронарных артерий при ИБС встречается в большинстве случаев, однако, атеросклероз коронарных артерий сам по себе еще не тождествен ИБС. В большинстве случаев причиной окклюзии артерий служит разрыв атеросклеротической бляшки с последующей геморагией и тромбозом. Ряд исследований свидетельствует о наличии легко ранимых «бляшек-кандидатов», характеризующихся высоким содержанием липидов и относительно тонкой фиброзной покрывкой, богатой пенными клетками. Такие поражения составляют меньшинство среди общего числа атеросклеротических изменений сосудов и обычно не сопровождаются значительным стенозом артерий (не более 30-50%) [27]. У