

## Роль желчного пузыря у человека

### Млекопитающие

У млекопитающих (крысы), не имеющих желчного пузыря, синтезируются только гидрофильные гепатозащитные желчные кислоты, вторичные гидрофобные гепатотоксичные желчные кислоты формируются в небольших количествах или плохо абсорбируются в подвздошной и толстой кишках (табл. 2). Учитывая, что длительный застой в желчном пузыре способствует формированию желчных камней, он может отсутствовать у млекопитающих, находящиеся без пищи и воды в течение длительного периода времени (верблюды, олени) (1).

Табл. 2.

Наличие желчного пузыря и тип желчных кислот (1-3).

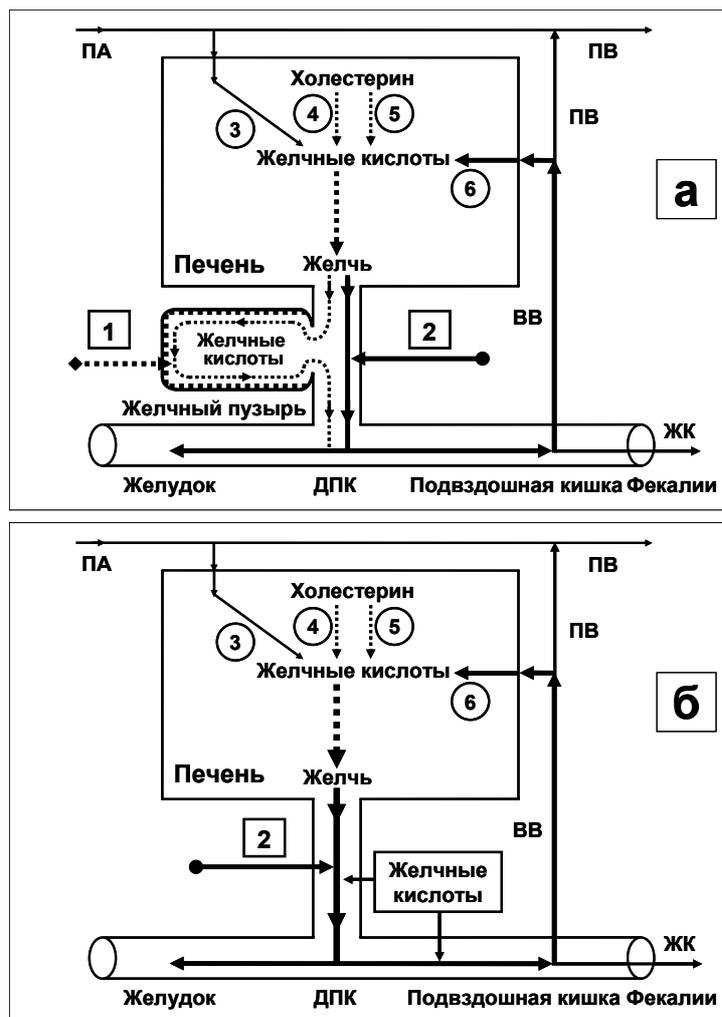
| Млекопитающие | Наличие желчного пузыря | Тип желчных кислот или желчных спиртов     |
|---------------|-------------------------|--|
| Крысы         | нет                     | гидрофильные желчные кислоты               |
| Верблюды      | нет                     | ?  |
| Олени         | нет                     | ?  |
| Слоны         | нет                     | гидрофильные желчные спирты                |
| Носороги      | нет                     | гидрофильные желчные спирты                |
| Киты          | нет                     | гидрофильные желчные спирты                |
| Медведи       | да                      | гидрофильные желчные кислоты               |
| Кролики       | да                      | гидрофобные желчные кислоты                |
| Обезьяны      | да                      | гидрофильные и гидрофобные желчные кислоты |
| Человек       | да                      | гидрофильные и гидрофобные желчные кислоты |

Желчный пузырь должен быть пропорционален размеру печени, поэтому он отсутствует у крупных млекопитающих, в силу анатомических особенностей (слоны, носороги, киты) (1). У них в большом количестве синтезируются желчные спирты, которые плохо солюбилизируют холестерин (2). У млекопитающих, имеющих желчный пузырь, синтезируются как гидрофильные, так и гидрофобные желчные кислоты (табл. 2). Вторичные гидрофобные гепатотоксичные желчные кислоты могут формироваться в больших количествах, но они плохо абсорбируются в подвздошной и толстой кишках (человек, обезьяны, кролики) (1-3). Учитывая, что длительный застой в желчном пузыре способствует формированию желчных камней, у млекопитающих, впадающих в спячку на длительный период, синтезируются только гидрофильные желчные кислоты, вторичные, образующиеся при энтерогепатической циркуляции, также являются гидрофильными (медведи) (1-3).

Следовательно, основная роль желчного пузыря у млекопитающих, у которых синтезируются или образуются гидрофобные гепатотоксичные желчные кислоты, – это защита печени от их воздействия, путем аккумуляции желчных кислот в желчном пузыре и снижения количества циклов их энтерогепатической циркуляции. Млекопитающие, у которых синтезируются или образуются гидрофобные гепатотоксичные желчные кислоты, должны иметь желчный пузырь. У млекопитающих, у которых синтезируются гидрофильные гепатозащитные желчные кислоты и образуются в небольших количествах гидрофобные гепатотоксичные желчные кислоты, желчный пузырь может отсутствовать. У млекопитающих, у которых синтезируются в большом количестве желчные спирты, желчный пузырь должен отсутствовать.

### Человек

Избыточный пассаж печеночной желчи в двенадцатиперстную кишку увеличивает частоту пузырно-независимой энтерогепатической циркуляции желчных кислот. У больных ХКХ или после холецистэктомии повышена пузырно-независимая энтерогепатическая циркуляция желчных кислот (рис. 10).



**Рис. 10.** Энтерогепатическая циркуляция желчных кислот у больных хроническим калькулезным холециститом (а) и у больных после холецистэктомии (б).

- 1** – пузырно-зависимая энтерогепатическая циркуляция желчных кислот;
  - 2** – пузырно-независимая энтерогепатическая циркуляция желчных кислот;
  - 3** – поступление желчных кислот в печень по печеночной артерии;
  - 4** – синтез холевой кислоты: холестерин-7 $\alpha$ -гидроксилаза;
  - 5** – синтез хенодезоксихолевой кислоты: холестерин-27-гидроксилаза;
  - 6** – поступление желчных кислот в печень по воротной вене.
- ПА** – печеночная артерия;  
**ПВ** – печеночная вена;  
**ВВ** – воротная вена;  
**ЖК** – желчные кислоты.

Как следствие у них увеличено образование гидрофобной гепатотоксичной дезоксихолевой желчной кислоты (табл. 3) и накопление ее в гепатоцитах (4), формирование морфологических изменений в печени (неспецифический реактивный гепатит) (5) и возникновение холестаза (6), а также повышается риск рака поджелудочной железы и печени, толстой и тонкой кишки (7-15). Увеличение ДХК, участвующей в энтерогепатической циркуляции, и других токсических веществ в печеночной желчи может поддерживать появление хронического панкреатита, дуоденогастрального рефлюкса (16-19).

**Табл. 3.**

**Процент гидрофобной дезоксихолевой кислоты в желчи у кроликов, человекообразных обезьян и человека**

| Млекопитающие                             | % дезоксихолевой кислоты |
|---|--------------------------|
| Кролики                                   | до 90%                   |
| Човекообразные обезьяны                   | до 50%                   |
| Человек (здоровый)                        | 10-20%                   |
| Человек (больной желчнокаменной болезнью) | 30-40%                   |
| Человек (после холецистэктомии)           | 40-60%                   |

Следовательно, основная роль желчного пузыря у человека – защитная. Он, аккумулируя первичные желчные кислоты (ХК и ХДХК) и уменьшая их концентрацию в пузырно-независимой энтерогепатической циркуляции, снижает образование вторичных гидрофобных гепатотоксичных желчных кислот (ДХК и ЛХК) и, тем самым, защищает печень, слизистую желудка, желчного пузыря и толстой кишки от их воздействия.

К тому же, у человека увеличение циклов энтерогепатической циркуляции может обу-

славливать повышенную энтерогепатическую циркуляцию эстрогенов, прогестерона, андростендиолов и образование их активных метаболитов:

1. а) 16 $\alpha$ -гидрокси-эстрон (активизирует пролиферацию, вызывает рак груди);  
б) 2-гидрокси-эстрон (стимулирует накопление жира в организме человека);  
в) 4-гидрокси-эстрон (пролиферация, рак) (20-22);
2. а) прегнанолон (воспаление, холестаза);  
б) прегнанедиол (воспаление, холестаза) (23);
3. этиохоланолон (воспаление, холестаза) (23).

Возможно, что повышенная энтерогепатическая циркуляция желчных кислот и эстрогенов, избыточное образование дезоксихолевой желчной кислоты и “активных” метаболитов эстрогенов определяет повышенный риск к раку различной локализации (13).

9.4% больных с желчными камнями и холецистэктомированные пациенты имеют рак различной локализации (рак печени, рак поджелудочной железы, рак толстой и тонкой кишки, рак груди у женщин) (13, 14).

У женщин, которым выполнили холецистэктомию в возрасте до 50 лет (т.е. до менопаузы), риск возникновения рака толстой кишки выше, чем у женщин, которым выполнили холецистэктомию в возрасте свыше 50 лет (11). Эстрогены потенцируют канцерогенный эффект гидрофобной дезоксихолевой желчной кислоты (24).

Возможно, что повышенная энтерогепатическая циркуляция желчных кислот и прогестерона, избыточное образование дезоксихолевой кислоты и “активных” метаболитов прогестерона определяет повышенный риск возникновения хронического внутрипеченочного холестаза. Концентрация общих желчных кислот в сыворотке крови в 3 раза, а риск возникновения внутрипеченочного холестаза в 2.5 раза выше у холецистэктомированных беременных (19%), чем у нехолецистэктомированных беременных (25).

Дети с врожденным отсутствием желчного пузыря имеют нарушения функции печени и отстают в развитии (6). По-видимому, эволюция человека, не имеющего желчного пузыря, была бы крайне затруднительна.

### Роль желчного пузыря и пузырной желчи в пищеварении

Сокращения желчного пузыря зависит от качества и количества принятой пищи. Эвакуаторный объем желчного пузыря зависит в большей степени после приема жирной пищи (1). Учитывая, что желчный пузырь сокращается через 5-20 минут после поступления пищи в желудок, а “пищевой химус” поступает из желудка в двенадцатиперстную кишку только через 1-3 часа, роль пузырной желчи в пищеварении может быть незначительной. Она, поступая в двенадцатиперстную кишку, стимулирует перистальтику тонкой кишки и очищает тонкую кишку для поступления “новой порции пищевого химуса”.

Объем печеночной и пузырной желчи, концентрация желчных кислот, участвующих в первом цикле пузырно-зависимой и пузырно-независимой энтерогепатической циркуляции, определяют желчно-кислото-стимулированную секрецию печеночной желчи, которая в большей степени участвует в пищеварении.

### Заключение

Таким образом, основная роль желчного пузыря у человека – защита печени, слизистой желудка, желчного пузыря и толстой кишки от действия гепатотоксичных гидрофобных желчных кислот и регуляция липидов сыворотки крови.

Если бы генетика биосинтеза желчных кислот у человека пошла по другому пути (по аналогии с медведями [наличие холестерин-7 $\beta$ -гидроксилазы вместо холестерин-7 $\alpha$ -гидроксилазы] или крысами [наличие холестерин-6 $\beta$ -гидроксилазы вместо холестерин-12 $\alpha$ -гидроксилазы]), то, возможно, у человека никогда не было бы желчно-каменной болезни, некоторых заболеваний (цирроза печени, колоректальный рак и др.) и гиперхолестеринемии (2, 26, 27, 28).

Представленные данные позволяет лучше понять различные причины нарушения процессов формирования пузырной желчи при различных заболеваниях гепатобилиарной зоны, определить различные направления в лечении и профилактики, прогнозировать возникновение различных нарушений в гепатобилиопакреатодуоденогастральной зоне после холецистэктомии.

## Список литературы

1. **Gorshkova SM**, Kurtsin IT. **Mechanisms of the bile excreting**. Leningrad: Science, 1967: 34-137.
2. **Carey MC**, Duane WC. **Enterohepatic circulation**. In: Arias IM, Boyer JL, Fausto N, Jakoby WB, Schachter DA, Shafritz DA, editors. *The Liver, Biology and Pathobiology*. 3rd ed. New York: Raven Press, 1994: 719-767.
3. **Hofmann AF**. **Bile secretion and the enterohepatic circulation of bile acids**. In: Feldman M, Scharshmidt BF, Sleisenger MH, editors. *Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. 6th ed. Philadelphia: Saunders, 1998: 937-948.
4. **Honda A**, Yoshida T, Tanaka N, Matsuzaki Y, He B, Shoda J, Osuga T. **Increased bile acid concentration in liver tissue with cholesterol gallstone disease**. *J Gastroenterol* 1995; **30**: 61-66.
5. **Geraghty JM**, Goldin RD. **Liver changes associated with cholecystitis**. *J Clin Pathol* 1994; **47**: 457-60.
6. **Zubovski GA**. **Radio and ultrasonic diagnosis of biliary tract diseases**. Moscow: Medicine, 1987: 36-174.
7. **Bayerderffer E**, Mannes GA, Richter WO, Ochsenkuhn T, Wiebecke B, Kepcke W, Paumgartner G. **Increased serum deoxycholic acid levels in men with colorectal adenomas**. *Gastroenterology* 1993; **104**: 145-151.
8. **Bayerderffer E**, Mannes GA, Richter WO, Ochsenkuhn T, Seeholzer G, Kepcke W, Wiebecke B, Paumgartner G. **Decreased high-density lipoprotein cholesterol and increased low-density cholesterol levels in patients with colorectal adenomas**. *Ann Intern Med* 1993; **118**: 481-487.
9. **Bayerderffer E**, Mannes GA, Ochsenkuhn T, Dirschedl P, Paumgartner G. **Variation of serum bile acids in patients with colorectal adenomas during a one-year follow-up**. *Digestion* 1994; **55**: 121-129.
10. **Bayerderffer E**, Mannes GA, Ochsenkuhn T, Dirschedl P, Wiebecke B, Paumgartner G. **Unconjugated secondary bile acids in the serum of patients with colorectal adenomas**. *Gut* 1995; **36**: 268-273.
11. **Ekbom A**, Yuen J, Adami HO, McLaughlin JK, Chow WH, Persson I, Fraumeni JF. **Cholecystectomy and colorectal cancer**. *Gastroenterology* 1993; **105**: 142-147.
12. **Goldbohm RA**, van den Brandt PA, van Veer P, Dorant E, Sturmans F, Hermus RJ. **Cholecystectomy and colorectal cancer: evidence from a cohort study on diet and cancer**. *Int J Cancer* 1993; **53**: 735-739.
13. **Johansen C**, Chow WH, Jorgensen T, Mellemkjaer L, Engholm G, Olsen JH. **Risk of colorectal cancer and other cancers in patients with gallstones**. *Gut* 1996; **39**: 439-443.
14. **Chow WH**, Johansen C, Gridley G, Mellemkjaer L, Olsen JH, Fraumeni JF. **Gallstones, cholecystectomy and risk of cancers of the liver, biliary tract and pancreas**. *Br J Cancer* 1999; **79**: 640-644.
15. **Strom BL**, Soloway RD, Rios-Dalenz J, Rodriguez-Martinez HA, West SL, Kinman JL, Crowther RS, Taylor D, Polansky M, Berlin JA. **Biochemical epidemiology of gallbladder cancer**. *Hepatology* 1996; **23**: 1402-1411.
16. **Barthet M**, Affriat C, Bernard JP, Berthezene P, Dagorn JC, Sahel J. **Is biliary lithiasis associated with pancreatographic changes?** *Gut* 1995; **36**: 761-765.
17. **Portincasa P**, Di Ciaula A, Palmieri V, Velardi A, VanBerge Henegouwen G.P, Palasciano G. **Impaired gallbladder and gastric motility and pathological gastro-oesophageal reflux in gallstone patients**. *Eur J Clin Invest* 1997; **27**: 653-661.
18. **Stein HJ**, Kauer WKH, Feussner H, Siewert JR. **Bile acids as components of the duodenogastric refluxate: detection, relationship to bilirubin, mechanism of injury, and clinical relevance**. *Hepatogastroenterology* 1999; **46**: 66-73.
19. **Fukumoto Y**, Murakami F, Andoh M, Mizumachi S, Okita K. **Effects of the elevation of serum bile acids on gastric mucosal damage**. *Hepato Res* 1999; **14**: 195-203.
20. **Setchell KDR**. **Synthesis of sex hormones**. In: Reyes HB, Leuschner U, Arias IM, editors. *Pregnancy, Sex Hormones and the Liver*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1996: 3-15.
21. **Simon FR**. **The role of sex hormones and hepatic plasma membranes in the pathogenesis of cholestasis**. In: Reyes HB, Leuschner U, Arias IM, editors. *Pregnancy, Sex Hormones and the Liver*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1996: 51-59.
22. **Tiribelli C**, Bellentani S. **Sex-hormone-induced cholestasis**. In: Reyes HB, Leuschner U, Arias I.M, editors. *Pregnancy, Sex Hormones and the Liver*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1996: 60-66.
23. **Meng LJ**, Reyes H, Palma J, Hernandez I, Ribalta J, Sjovall J. **Progesterone metabolism in normal human pregnancy and in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy**. In: Reyes HB, Leuschner U, Arias IM, editors. *Pregnancy, Sex Hormones and the Liver*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1996: 91-100.
24. **Jung B**, Vogt T, Mathieudaude F, Welsh J, McClland M, Trenkle T, Weitzel C, Kullmann F. **Estrogen-responsive RING finger mRNA induction in gastrointestinal carcinoma cells following bile acid treatment**. *Carcinogenesis* 1998; **19**: 1901-1906.
25. **Glasinovic JC**, Valdivieso V, Covarrubias C, Marinovic I, Miquel JF, Nervi F. **Pregnancy and gallstones**. In: Reyes HB, Leuschner U, Arias IM, editors. *Pregnancy, Sex Hormones and the Liver*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1996: 267-281.
26. **Cooper AD**. **Role of the enterohepatic circulation of bile salts in lipoprotein metabolism**. *Gastroenterol Clin North Amer* 1999; **28**: 211-229.
27. **Heuman DM**, Hylemon PB, Vlahcevic ZR. **Regulation of bile acid synthesis. III. Correlation between biliary bile acid hydrophobicity index and the activities of enzymes regulating cholesterol and bile acid synthesis in the rat**. *J Lipid Res* 1989; **30**: 1161-1171.
28. **Tung BY**, Emond MJ, Haggitt RC, Bronner MP, Kimmey MB, Kowdley KV, Brentnall TA. **Ursodiol use is associated with lower prevalence of colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis**. *Ann Intern Med* 2001; **134**: 89-95.