

На правах рукописи

ТЮРЮМИН
Яков Леонидович

ЗАКОНОМЕРНОСТИ
МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ
В ЖЕЛЧНОМ ПУЗЫРЕ И ПЕЧЕНИ
В ПАТОГЕНЕЗЕ ХОЛЕСТЕРИНОВОГО ХОЛЕЛИТИАЗА

14.00.16 – Патологическая физиология
14.00.05 – Внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Иркутск – 2000

Работа выполнена в институте хирургии Научного центра реконструктивной и восстановительной хирургии Восточно-Сибирского Научного центра СО РАМН и Иркутской государственной областной клинической больнице.

Научные консультанты:

Доктор медицинских наук, профессор **Р.Г. Сайфутдинов**

Доктор медицинских наук **В.А. Шантуров**

Официальные оппоненты:

Заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинских наук, профессор **А.С. Коган**

Заслуженный врач РФ,
доктор медицинских наук, профессор **Т.П. Сизых**

Доктор медицинских наук, профессор **Б.С. Хышиктуев**

Ведущее учреждение:

Казанский государственный медицинский университет

Защита состоится “___” июня 2000 года в “___” часов на заседании диссертационного совета Д.001.41.01 при государственном учреждении “Восточно-Сибирский научный центр Сибирского отделения РАМН” (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке государственного учреждения “Восточно-Сибирский научный центр Сибирского отделения РАМН” по адресу: 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16.

Автореферат разослан “___” _____ 2000 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
канд. мед. наук

Л.Ф. Шолохов

Актуальность проблемы

В последнее десятилетие отмечается тенденция к росту заболеваемости желчно-каменной болезни (ЖКБ) (Chapman V.A. et al., 1996; Attili A.F. et al., 1997; Martinez P.C. et al., 1997). В настоящее время в США насчитывается 25 млн. больных холелитиазом, что составляет 10% от всего населения (Khare M., 1994). В 1988 году было выявлено 900.000 новых случаев ЖКБ, в 1990 году – 1.000.000 (Bilhartz L.E., Horton J.D., 1998). В Швеции количество больных ЖКБ достигло 2.4 млн. или 28% от всего населения (Nilsell K., 1985), в Германии – 5.2 млн. или 8.7% (Paumgartner G., 1998). По данным статистического отчета Областного комитета по здравоохранению при Администрации Иркутской области в 1992 году зарегистрировано 26.000 больных ЖКБ, в Иркутске – около 10.000. Холестериновый холелитиаз составляет 70-80% от общего количества ЖКБ (Paumgartner G., 1990, 1996; Bilhartz L.E., Horton J.D., 1998).

В настоящее время используются как оперативные, так и органосохраняющие методы лечения (Fenster L.F. et al., 1995; Price P. et al., 1995; Sama C. et al., 1996; Strasberg S.M. et al., 1996; Schwesinger W.H. et al., 1996; Hellstern A., 1996; Luman W. et al., 1996; Mulvihill S.J., 1998). Ежегодно в США оперируется 700.000 пациентов (Strasberg S.M. et al., 1996), в России – 160.000 (Петровский Б.В., 1988), а в Иркутской области – от 7.000 до 8.000 больных. Желчно-каменную болезнь, как заболевание, требующее оперативного лечения, можно считать одной из главных проблем в гастроэнтерологии.

Органосохраняющие методы применяются только для лечения холестериновой желчно-каменной болезни: ударно-волновая литотрипсия, контактный химический литолиз и растворение холестериновых желчных камней с помощью желчных кислот (Sauerbruch T., 1996; Hellstern A., 1996; Fromm H., 1996). При использовании урсофалька и хенофалька эффективность растворения варьирует от 20% до 70%, время растворения – от 6 до 24 месяцев, а рецидив холелитиаза составляет 10% в год или 50% в течение 5 лет (Paumgartner G., 1998). Ударно-волновая литотрипсия проводится при наличии 1-3 холестериновых желчных камней размером 5-20 мм (Sauerbruch T., 1996). Рецидив – 7% в первый год и 31% в течение 5 лет у больных, имевших одиночный холестериновый камень (Wengler K., 1996). Эффективность контактного химического литолиза – 95%. Рецидив – 60% в течение 5 лет, 45% – для больных с одиночным и 85% – для больных с множественными холестериновыми желчными камнями (Hellstern A. et al., 1998).

Несмотря на имеющиеся успехи в изучении холестеринового холелитиаза, патогенез его недостаточно ясен. Как следствие – отсутствие патогенетических методов лечения и профилактики. Поэтому, вследствие высокого риска рецидива холестериновых желчных камней лапароскопическая холецистэктомия считается “золотым” стандартом в лечении ЖКБ.

Цель исследования

Изучить закономерности развития морфо-функциональных нарушений в желчном пузыре и печени при холестериновом холелитиазе и на этом основании разработать комплексный малоинвазивный метод его лечения.

Задачи:

1. Изучить литогенность пузырной желчи у больных холестериновой желчно-каменной болезнью (ХЖКБ);
2. Определить особенности морфо-функциональных изменений в гепатобилиарной системе у больных хроническим калькулезным холециститом (ХКХ);
3. Разработать математическую модель формирования пузырной желчи в норме и у больных ХЖКБ;
4. Изучить взаимосвязи между липидами крови и морфометрическими характеристиками желчного пузыря у больных ХКХ;
5. Исследовать возможности использования контактного химического литолиза в лечении холестеринового холелитиаза;
6. Уточнить роль желчного пузыря у человека.

Научная новизна

Впервые показано, что УФ-спектр пузырной желчи представляет собой совокупную характеристику носителей холестерина и билирубина в пузырной желчи. Продемонстрировано значительное увеличение концентрации мультислойных фосфолипидных везикул и ламелл и подтверждено их решающее значение в процессе преципитации кристаллов моногидрата холестерина в пузырной желчи больных ХЖКБ.

В работе получены новые факты, свидетельствующие, что у всех больных хроническим калькулезным холециститом (ХКХ) на слизистой желчного пузыря располагается гидрофобный билиарный сладж, снижающий абсорбционную и концентрационную функцию желчного пузыря.

Разработана оригинальная концептуальная и математическая модель процесса формирования пузырной желчи в норме и у больных ХЖКБ. При этом показано, что механизм формирования литогенной пузырной желчи обусловлен снижением абсорбционной и концентрационной функции желчного пузыря. Уменьшение концентрации желчных кислот в пузырной желчи связано со снижением абсорбции воды слизистой желчного пузыря. Повышение концентрации холестерина в фосфолипидных везикулах – с уменьшением абсорбции фосфолипидных везикул.

Полученные новые данные стали основой концепции патогенеза холесте-

ринового холелитиаза. Ее ключевыми звеньями являются: 1) хронический внутрипузырный холестаза (снижение абсорбционной, концентрационной и эвакуаторной функций желчного пузыря), способствующий формированию литогенной пузырной желчи и 2) хронический “мягкий” внутрипеченочный холестаза (уменьшение экскреторной функции печени), обуславливающий формирование литогенной печеночной желчи. Эти факторы способствуют формированию холестериновых желчных камней в желчном пузыре.

Впервые выявлена зависимость между уровнем липидов сыворотки крови и эвакуаторной функцией желчного пузыря. Повышение концентрации ОХс и Хс-ЛПНП в сыворотке крови у больных ХХХ взаимосвязано с уменьшением эвакуаторного объема пузырной желчи, что свидетельствует о важности пузырно-зависимого выведения билиарного холестерина и желчных кислот.

Полученные новые данные позволили уточнить, что абсорбционная, концентрационная и эвакуаторная функции желчного пузыря играют важную роль в регуляции пузырно-зависимой и пузырно-независимой энтерогепатической циркуляции желчных кислот. Установлено, что желчный пузырь у человека, аккумулируя желчные кислоты и исключая их из энтерогепатической циркуляции, способствует уменьшению образования вторичных гидрофобных гепатотоксичных желчных кислот (ДХК и ЛХК) и, тем самым, защищает печень, слизистую желудка, желчного пузыря и толстой кишки от их воздействия.

Практическая значимость работы

Усовершенствована методика определения эвакуаторной функции желчного пузыря.

Использование Трис-НСI-холатного буфера в качестве растворителя и стандарта позволило повысить качество УФ-спектров модельной и нативной пузырной желчи. Сочетанное использование УФ-спектроскопии и гель-хроматографии позволило идентифицировать носители холестерина и билирубина в пузырной желчи и ее преципитате.

Использование математической модели формирования пузырной желчи позволило рассчитать скорость абсорбции везикулярного холестерина и воды слизистой желчного пузыря, скорость поступления холестерина, фосфолипидов и желчных кислот печеночной желчи в желчный пузырь и определять причину формирования литогенной пузырной желчи.

Определена роль поверхностного гидрофобного билиарного сладжа в патогенезе желчно-каменной болезни и указана необходимость его дезагрегации при нехирургических методах лечения холецистолитиаза.

Показана возможность и обосновано применение комплексного малоинвазивного метода лечения ХЖКБ с использованием МТБЭ и санацией желчного пузыря.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Гидрофобный поверхностный билиарный сладж, уменьшая “функциональную” площадь желчного пузыря, вызывает снижение абсорбционной и концентрационной функции желчного пузыря.
2. Уровень липидов в сыворотке крови у больных ХХХ взаимосвязан с абсорбционной, концентрационной и эвакуаторной функциями желчного пузыря.
3. Малоинвазивное органосохраняющее лечение ХЖКБ должно быть направлено на растворение желчных камней, восстановление абсорбционной и концентрационной функций желчного пузыря.
4. Желчный пузырь у человека регулирует количество циклов энтерогепатической циркуляции желчных кислот и образование вторичных гидрофобных гепатотоксичных желчных кислот (ДХК и ЛХК).

Апробация основных положений работы

Основные положения работы доложены и обсуждены на:

1. 10th Congress of Gastroenterology (Los Angeles, USA, 1994);
2. XIII International Bile Acid Meeting “Bile Acids in Gastroenterology: Basic and Clinical Advances” (San Diego, USA, 1994);
3. 2-ом Симпозиуме Ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики (Москва, Россия, 1994);
4. The 1995 Winter Conference of United States Section of International College of Surgeons “Supercharge Your Practice” (Puerto Rico, USA, 1995);
5. XIX Congress of the International College of Surgeons (Tenerife, Spain, 1995);
6. 2nd International Conference on Gallstones: Causes and Management (Tel Aviv, Israel, 1995);
7. Falk Symposium No. 84: “Bile acids – Cholestasis – Gallstones” (Berlin, Germany, 1995);
8. 4-ом Российско-Японском Международном Медицинском Симпозиуме (Иркутск, Россия, 1996);
9. XIV International Bile Acids Meeting “Bile Acids in Hepatobiliary Diseases – Basic Research and Clinical Application” (Freiburg, Germany, 1996);
10. XXX World Congress of the International College of Surgeons (Kyoto, Japan, 1996);
11. XIX Congress of the Latin American Federation of the International College of Surgeons (La Paz, Bolivia, 1997);
12. XV International Bile Acid Meeting “Bile Acids and Cholestasis” (Titisee, Germany, 1998);
13. 3rd World Congress of the International Hepato-Pancreato-Biliary Associa-

- tion (Madrid, Spain, 1998);
14. 11th World Congress of Gastroenterology (Vienna, Austria, 1998);
 15. 8th International Congress of Cardiovascular Pharmacotherapy (Amsterdam, The Netherlands, 1999);
 16. 40th Annual Meeting of Canadian Association of Gastroenterology, 15th Annual Meeting of Canadian Association for the Study of the Liver (Vancouver, Canada, 1999).

Внедрение в практику

Комплексное изучение гепатобилиарной системы и малоинвазивное лечение желчно-каменной болезни проводятся в полном объеме в клинике института хирургии НЦ РВХ ВСНЦ СО РАМН, в хирургических отделениях Иркутской государственной областной ордена “Знак Почета” клинической больницы №1 г. Иркутска.

Результаты диссертационного исследования используются в учебном процессе кафедры госпитальной терапии, кафедры внутренних болезней с курсами профпатологии и военно-полевой терапии, кафедры госпитальной хирургии ИГМУ, при подготовке врачей во время специализации по гастроэнтерологии, хирургии и ультразвукографии.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 55 работ (из них 27 – в зарубежной печати), 1 монография, получено 5 патентов и авторских свидетельств на изобретения.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, 7 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы. Текст изложен на 258 страницах машинописи, иллюстрирован 25 таблицами, 66 рисунками. Список литературы содержит 573 наименования, из них 42 отечественных и 531 иностранных источника.

Материалы и методы исследования

Общая характеристика обследованных больных

В течение 1991-1998 гг. обследовано 135 больных калькулезным холециститом, в возрасте от 19 до 77 лет. Всем обследуемым больным проводилось общеклиническое, лабораторное и биохимическое обследование. Диагноз был подтвержден рентгенологическим, ультразвуковым и радиоизотопным методами исследованиями.

Согласно цели и задачам исследования, мы стремились выделить группу

больных с неосложненной формой калькулезного холецистита. В связи с этим из анализа были исключены 30 больных, имевших повышенные значения общего и конъюгированного билирубина, ГГТ, АЛТ, АСТ. Таким образом, статистическому и корреляционному анализу были подвергнуты данные 102 больных ХКХ в возрасте от 25 до 77 лет (средний возраст 46.5 ± 1.5 лет). Мужчин было 7 человек ($6.9 \pm 2.5\%$), женщин – 95 ($93.1 \pm 2.5\%$). Преобладали больные ХКХ в возрасте от 25 до 60 лет ($85.3 \pm 3.5\%$) (рис. 1).

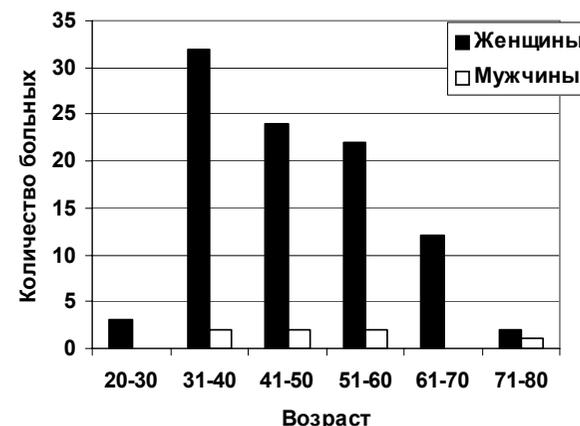


Рис. 1. Распределение больных ХКХ по возрасту и полу.

В большинстве наблюдений ($74.5 \pm 4.3\%$) длительность заболевания не превышала 3 года. В анамнезе преобладающая часть больных ХКХ ($95.1 \pm 2.1\%$) отмечала 2-3 болевых приступов в год. Группу клинического сравнения (ГКС) составили 60 практически здоровых женщин, не имевших заболеваний в гепатобилиарной системе, которые были разделены на 3 группы в зависимости от “объекта сравнения”. Для сравнительной характеристики ультразвукографии желчного пузыря использовали результаты обследования 17 человек (ГКС-1, средний возраст – 44.0 ± 4.1), динамической гамма-сцинтиграфии печени и желчного пузыря – 15 (ГКС-2, средний возраст – 42.3 ± 1.7), липидов в сыворотке крови – 28 (ГКС-3, средний возраст – 37.1 ± 2.0).

Липиды сыворотки крови

Концентрацию ОХс, Хс-ЛПВП, Хс-ЛПНП, Хс-ЛПОНП, ФЛ и ТГ в сыворотке крови изучали у всех пациентов ХКХ до операции, у части из них – на 7-10 день после холецистэктомии. Тем, кому проводился контактный химический литолиз – до, и после окончания КХЛ. Концентрацию ОХс, Хс-ЛПВП, ФЛ и ТГ в сыворотке крови определяли энзиматическими методами с использованием

наборов фирмы Boehringer Mannheim GmbH (зав. лаборатории – к.м.н. А.Л. Табрин).

Липиды пузырной желчи

Пузырную желчь получали во время операции после удаления желчного пузыря. Инфицированные образцы пузырной желчи исключались из исследований. Концентрацию общего холестерина и фосфолипидов в пузырной желчи определяли аналогично сыворотке крови, а содержание общих желчных кислот в пузырной желчи – энзиматическим методом с использованием 3-альфа-гидроксистероиддегидрогеназы (Aufenanger J. et al., 1989). Индекс насыщения холестерина в пузырной желчи рассчитывали по критическим таблицам Carey M.C. (1978). Содержание общего белка в пузырной желчи изучали по методу Lowry O.H. et al. (1951). Уровень общего билирубина в пузырной желчи определяли диазо-методом (Aufenanger J. et al., 1989). Концентрацию общего кальция в пузырной желчи определяли с использованием о-крезолфталеинового комплекса без депротенинизации (Rege R.V. et al., 1986). Концентрацию холестерина, общего билирубина, кальция и белка в пузырной желчи больных ХЖКБ, которым проводили контактный химический литолиз холестериновых желчных камней, определяли после установки катетера и в день удаления микрохолецистостомы.

Ультрафиолетовая спектроскопия

Для получения УФ-спектров пузырной желчи и ее фракций, полученных с помощью гель-фильтрующей хроматографии, в ультрафиолетовой и видимой области (200-625 нм) использовали УФ-спектрометр Specord UV-VIS. Спектр регистрировали в оптимальном режиме поглощения не ниже 0.3 и не выше 1.0 оптической плотности. В качестве растворителя использовали Трис-НСl буфер (рН – 8.0, 50 ммоль/л Трис-НСl, 150 ммоль/л NaCl, 10 ммоль/л холата натрия).

Жидкостная хроматография низкого давления

Для разделения носителей холестерина и билирубина в пузырной желчи использовали жидкостную хроматографию низкого давления (гель-фильтрующая хроматография). Комплект для ЖХНД фирмы LKB состоял из перистальтического насоса LKB 2132 Micro Perplex, ультрафиолетового детектора LKB 2238 Uvicord C II, коллектора с программным управлением LKB 2211 SuperRac. С помощью гель-фильтрующей хроматографии исследовали преципитат пузырной желчи от больных с холестериновыми и пигментными желчными камнями. Определение времени преципитации гранул билирубината кальция и кристаллов моногидрата холестерина осуществляли по методике Holan K.R. et al. (1979).

Ультрасонография

Ультрасонографическое исследование печени, желчного пузыря и поджелудочной железы больным ХХХ и ОКХ проводили на ультразвуковом сканирующем комплексе 1846 фирмы Bruel and Kjaer (Дания), работающем в режиме

“реального времени” с частотой 3.5 и 5.0 МГц в лаборатории “Диагностическое изображение в хирургии” НЦРВХ ВСНЦ СО РАМН (зав. лаборатории – д.м.н. В.А. Шантуров). Исследование желчного пузыря включало определение длины ($ДЛ_{ЖП}$), диаметра ($Д_{ЖП}$), толщины стенки ($ТС_{ЖП}$) и объема желчного пузыря ($V_{ЖП}$). У 39 больных ХХХ дополнительно определяли объем желчных камней ($V_{ЖК}$) и рассчитывали объем пузырной желчи ($V_{ПЗЖ} = V_{ЖП} - V_{ЖК}$), процент объема желчных камней от объема желчного пузыря ($\%V_{ЖК} = V_{ЖК} \cdot 100\%/V_{ЖП}$) и процент объема пузырной желчи от объема желчного пузыря ($\%V_{ПЗЖ} = V_{ПЗЖ} \cdot 100\%/V_{ЖП}$). Эвакуаторную функцию желчного пузыря оценивали по данным динамической ультрасонографии. До проведения исследования измеряли $V_{ЖП}$, $V_{ЖК}$ и вычисляли $V_{ПЗЖ}$, $\%V_{ЖК}$ и $\%V_{ПЗЖ}$. Через 60 минут после пробного желчегонного завтрака (2 яичных желтка) определяли остаточный объем желчного пузыря ($V_{ЖП/60}$), вычисляли эвакуаторный объем пузырной желчи ($V_{ЭПЗЖ/60} = V_{ЖП} - V_{ЖП/60}$), остаточный объем пузырной желчи ($V_{ПЗЖ/60} = V_{ЖП/60} - V_{ЖК}$), процент сокращения объема желчного пузыря ($\%V_{ЖП/60} = V_{ЭПЗЖ/60} \cdot 100\%/V_{ЖП}$) и процент сокращения объема пузырной желчи ($\%V_{ПЗЖ/60} = V_{ЭПЗЖ/60} \cdot 100\%/V_{ПЗЖ}$). Площадь поверхности слизистой желчного пузыря ($S_{ЖП}$) рассчитывали по формуле: $S_{ЖП} = 1.935 \cdot Д_{ЖП} \cdot (Д_{ЖП} + ДЛ_{ЖП})$.

Динамическая гаммасцинтиграфия печени и желчного пузыря

Динамическую гепатобилисцинтиграфию проводили на гамма-камере Multispect-2 фирмы Siemens (Германия) с использованием радиофармпрепарата (РФП) ^{99m}Tc -МЕЗИДА в радиоизотопной лаборатории ОКБ (зав. лаборатории – к.м.н. Н.П. Кузнецов). Регистрировали: T_{\max} – время (мин) достижения максимума накопления РФП в печени, $T_{1/2}$ – время (мин) снижения уровня кривой гепатограммы на 50% относительно максимума, $T_{ЖП}$ – время (мин) начала поступления (РФП) в желчный пузырь, $T_{ДПК}$ – время (мин) начала поступления РФП в двенадцатиперстную кишку.

Компьютерная томография

Компьютерную томографию желчного пузыря проводили больным, которым планировали проведение контактного химического литолиза с целью определения состава желчных камней. Исследования выполняли на компьютерном томографе “Somatom DRH” (Siemens, Германия) (д.м.н. В.А. Шантуров). При обнаружении плотных включений кальция (более 70 Ед.Х.) в просвете желчного пузыря камни расценивались как пигментные и бесперспективные для растворения. Если денситометрические показатели желчных камней были менее 70 Ед.Х., то считали, что камни – холестериновые.

Лечение

Оперативное лечение хронического калькулезного холецистита было проведено 95 больным: 83 (87.4±3.4%) произведена традиционная “открытая” холецистэктомия, 12 пациентам (12.6±3.4%) выполнена лапароскопическая холецистэктомия. В 7 наблюдениях осуществлен контактный химический литолиз хо-

лестериновых желчных камней.

Макроскопическое исследование желчного пузыря

Для макроскопического исследования поверхности слизистой желчного пузыря разрез проводили по его свободной поверхности так, чтобы ложе желчного пузыря являлось центром макропрепарата. После вскрытия желчного пузыря подсчитывали количество камней и определяли их объем в мерной пробирке. Оставшееся жидкое содержимое (пузырную желчь и осадок) сливали в мерную пробирку и определяли их объем. После видеосъемки макропрепарата и обработки цифрового изображения с помощью графического редактора "Corel Photo Point", вычисляли площади желчного пузыря ($S_{ЖП}$) и поверхностного билиарного сладжа ($S_{ПБС/ЖП}$), рассчитывали функциональную площадь поверхности желчного пузыря ($S_{Ф/ЖП} = S_{ЖП} - S_{ПБС/ЖП}$), процент площади поверхностного билиарного сладжа ($\%S_{ПБС/ЖП} = S_{ПБС/ЖП} \cdot 100\%/S_{ЖП}$), процент "функциональной" площади поверхности желчного пузыря ($\%S_{Ф/ЖП} = S_{Ф/ЖП} \cdot 100\%/S_{ЖП}$). Вычисленную площадь поверхности желчного пузыря ($S_{В/ЖП}$) рассчитывали по формуле: $S_{В/ЖП} = 1.935 \cdot D_{ЖП} \cdot (D_{ЖП} + ДЛ_{ЖП})$, вычисленную "функциональную" площадь желчного пузыря как $S_{В-Ф/ЖП} = S_{В/ЖП} \cdot \%S_{Ф/ЖП}/100\%$.

Гистологическое исследование желчного пузыря

Микроскопическое исследование стенки желчного пузыря проводилось после стандартной фиксации и подготовки микропрепарата. В работе использована окраска гематоксилином и эозином. Микроскопию выполняли в проходящем свете при увеличении $\times 80$ и $\times 100$.

Контактный химический литолиз

Контактный химический литолиз проведен 4 больным ХКХ и 3 пациентам ОКХ. Под ультразвуковым и рентген-телевизионным контролем в асептических условиях с помощью специального набора устанавливали чрескожную чреспеченочную микрохолецистостому. Процесс растворения холестериновых желчных камней начинали на следующий день после наложения микрохолецистостомы. Всем больным проводилась чрескатетерная контрастная холецистохолангиография. При этом определяли критический объем желчного пузыря, выше которого контраст поступал в общий желчный проток, что позволяло рассчитать количество вводимого литолитика и предупредить его попадание в желчевыводящие протоки и двенадцатиперстную кишку. Во время проведения фистулохолецистохолангиографии (после наложения микрохолецистостомы, в середине процедуры растворения камней и перед удалением катетера из полости желчного пузыря) в просвете желчного пузыря определяли наличие дефектов наполнения, их размеры, форму и динамику их изменений в процессе контактного химического литолиза.

Был разработан комплекс лечебных мероприятий, включающий: аспирацию "литогенной" пузырьной желчи, введение литолитика, растворение холесте-

риновых желчных камней, билиарного сладжа и санацию стенки желчного пузыря противовоспалительными препаратами. Эффективность КХЛ оценивали по количеству преципитированного холестерина на предметных стеклах после испарения МТБЭ. Контактный химический литолиз считался завершенным, если: а) при ультразвуковом исследовании желчного пузыря в его просвете не определялось рефлексивных включений; б) при контрольной фистулохолецистохолангиографии не выявлялись дефекты наполнения; в) полностью прекратилась экстракция холестерина, подтвержденная микроскопически отсутствием кристаллов холестерина.

Концептуальная модель формирования пузырьной желчи

Учитывая отсутствие детализации процесса поступления печеночной желчи в желчный пузырь, нами введены два новых термина: "активный" и "пассивный" пассаж печеночной желчи. "Активный" пассаж зависит от объема опорожнения желчного пузыря после еды или в межпищеварительном периоде, "пассивный" пассаж связан со скоростью абсорбции воды в желчном пузыре. Во время "активного" пассажа в желчный пузырь поступает только 1 объем (из 6-9) печеночной желчи, во время "пассивного" пассажа – 5-8 объемов. Детализация процесса поступления печеночной желчи в желчный пузырь позволяет сделать предположение, что 83-89% желчных кислот поступают с "пассивным" пассажем и, соответственно, он играет важную роль в механизме формирования пузырьной желчи (рис. 2).

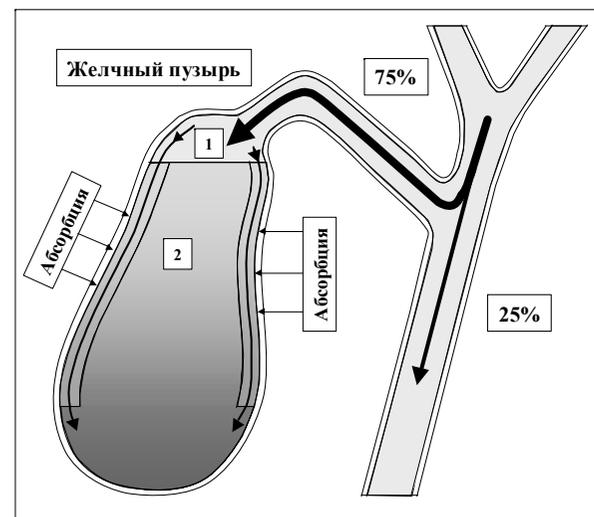


Рис. 2. Пассаж печеночной желчи в желчный пузырь и двенадцатиперстную кишку у практически здоровых людей. 1. Неконцентрированная печеночная желчь. 2. Концентрированная пузырьная желчь.

Часть желчных кислот печеночной желчи поступает в желчный пузырь и аккумулируется в нем, другая часть – в двенадцатиперстную кишку и участвует в энтерогепатической циркуляции. Для понимания этих процессов нами введены два новых термина: пузырьно-зависимая и пузырьно-независимая энтерогепатическая циркуляция желчных кислот (рис. 3).

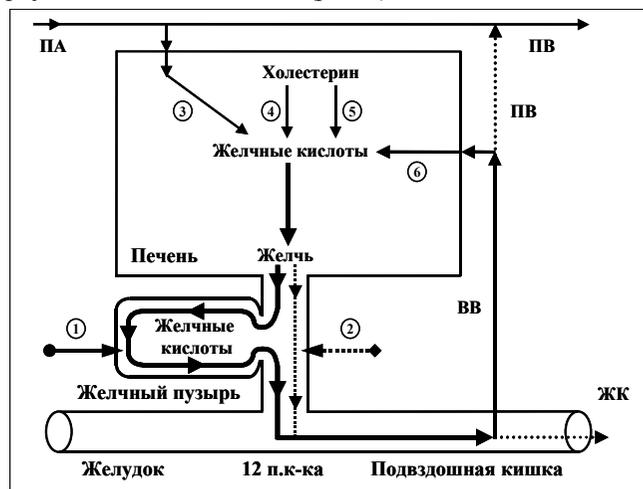


Рис. 3. Энтерогепатическая циркуляция желчных кислот у практически здоровых людей. 1 – Пузырно-зависимая энтерогепатическая циркуляция желчных кислот. 2 – Пузырно-независимая энтерогепатическая циркуляция желчных кислот. 3 – Поступление желчных кислот в гепатоциты по печеночной артерии. 4 – Биосинтез холевои желчной кислоты: холестерин-7 α -гидроксилаза. 5 – Биосинтез хенодесоксихолевой желчной кислоты: холестерин-27-гидроксилаза. 6 – Поступление желчных кислот в гепатоциты по воротной вене. ПА – печеночная артерия. ПВ – печеночная вена. ВВ – воротная вена. ЖК – желчные кислоты.

Пузырно-зависимая энтерогепатическая циркуляция желчных кислот зависит от эвакуаторного объема желчного пузыря и определяет концентрацию желчных кислот пузырной желчи, участвующую в энтерогепатической циркуляции. Пузырно-независимая энтерогепатическая циркуляция включает часть желчных кислот печеночной желчи, не поступивших в желчный пузырь. У здоровых людей 75-80% желчных кислот участвует в пузырьно-зависимой энтерогепатической циркуляции и только 20-25% – в пузырьно-независимой. После холецистэктомии доля желчных кислот, участвующих в пузырьно-независимой энтерогепатической циркуляции, возрастает до 100%. Детализация этих процессов позволяет связать абсорбционную и эвакуаторную функции желчного пузыря с

энтерогепатической циркуляцией желчных кислот. Не смотря на важность этих понятий, они отсутствуют в доступной нам литературе.

Аналогично, нами введены два новых термина для понимания процессов выведения билиарного холестерина в просвет двенадцатиперстной кишки: пузырьно-зависимый и пузырьно-независимый выход билиарного холестерина (рис. 4).

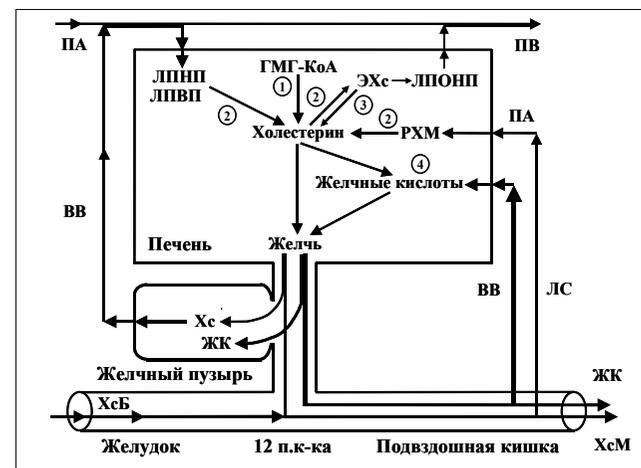


Рис. 4. Обмен холестерина и желчных кислот у практически здоровых людей. 1. Биосинтез холестерина. 2. Синтез эфиров холестерина. 3. Гидролиз эфиров холестерина. 4. Биосинтез желчных кислот. ВВ – воротная вена. ПА – печеночная артерия. ПВ – печеночная вена. ЛС – лимфатические сосуды. ЛПВП – липопротеиды высокой плотности. ЛПНП – липопротеиды низкой плотности. ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности. РХМ – ремнантные хиломикроны. ЖК – желчные кислоты. Хс – холестерин. ЭХс – этерифицированный холестерин. ХсБ – холестерин безводный. ХсМ – Моногидрат холестерина.

Пузырно-зависимый выход билиарного холестерина зависит от эвакуаторного объема желчного пузыря и концентрации билиарного холестерина в пузырной желчи. Соответственно, пузырьно-независимый выход билиарного холестерина зависит от объема и концентрации билиарного холестерина в печеночной желчи, поступающего напрямую в двенадцатиперстную кишку. После холецистэктомии наблюдается только пузырьно-независимый выход билиарного холестерина в двенадцатиперстную кишку. Абсорбированный везикулярный холестерин слизистой желчного пузыря, взаимодействуя с липопротеидами крови, может поступать по воротной вене в печень или в периферический кровоток.

Путь билиарного холестерина [кровь (липопротеиды) → печень (печеноч-

ная желчь) → желчный пузырь (абсорбция везикулярного холестерина) → воротная вена (липопротеиды) → печень или кровь] мы обозначили как пузырьно-печеночная циркуляция холестерина. Детализация этих процессов позволяет связать выделительную функцию печени, абсорбционную и эвакуаторную функции желчного пузыря с уровнем холестерина в сыворотке крови.

На основании вышеизложенного нами разработаны формулы расчета предполагаемых скоростей абсорбции холестерина и воды в слизистой желчного пузыря, поступления холестерина и желчных кислот печеночной желчи в желчный пузырь, что позволило создать математическую модель.

Статистический анализ полученных данных

Статистический анализ полученных результатов проводили на персональном компьютере с использованием пакета программ Microsoft Excel и Statistica for Windows (версия 6, 1997 г). Все полученные данные анализировались на характер распределения по тестам Shapiro-Wilk's, Колмогорова-Смирнова и Lilliefors. Если один из указанных тестов демонстрировал достоверные отличия ($p < 0.05$) от идеально-нормального распределения, то это распределение оценивали как ненормальное.

Средние значения абсолютных величин представлены в виде средней арифметической (M) со средней квадратичной ошибкой средней (m). Значимость различий для нормально распределяемых показателей устанавливали с помощью t -критерия Стьюдента. В случае ненормального распределения результатов достоверность различий определяли по критерию Манна-Уитни. При статистическом анализе двух сопряженных совокупностей значимость различий устанавливали с применением критерия Вилкоксона. Частость явлений выражена в процентах с их ошибкой.

Изучение статистических связей между показателями выборки проводили с помощью корреляционного анализа. Направление корреляционной связи оценивали по знаку коэффициента корреляции (r_{xy}): (+) – прямая, положительная, и (–) – обратная, отрицательная. Силу корреляционной связи определяли по значению коэффициента корреляции (r_{xy}): ниже 0.3 зависимость считали слабой, от 0.3 до 0.7 – средней и от 0.7 до 1.0 – сильной. Величину влияния одного коррелируемого признака на величину другого оценивали по коэффициенту регрессии – $b_{y/x}$.

Показатели считали значимыми при $p < 0.05$.

Результаты собственных наблюдений и их обсуждение

Изучение литогенности пузырьной желчи у больных ХЖКБ

Для изучения носителей холестерина и билирубина в пузырьной желчи мы использовали УФ-спектроскопию. Установлено, что УФ-спектры носителей холестерина и билирубина в модельных системах желчи отличаются между со-

бой и их можно использовать для стандартизации носителей холестерина в нативной желчи. УФ-спектроскопия носителей холестерина и билирубина в пузырьной желчи больных ХЖКБ показала, что фосфолипидные ламеллы и смешанные мицеллы содержат конъюгированный билирубин. Учитывая разведения образцов различных фракций, основной вклад в УФ-спектр пузырьной желчи вносят фосфолипидные везикулы и ламеллы, а также смешанные мицеллы. Соотношения концентраций между этими носителями определяют совокупную характеристику УФ-спектра пузырьной желчи. Повышение поглощения в области $\lambda_{\max} = 230$ нм и снижение в области $\lambda_{\max} = 278$ нм свидетельствует об увеличении уровня фосфолипидных везикул и ламелл и уменьшении содержания смешанных мицелл в пузырьной желчи больных ХЖКБ (рис. 5).

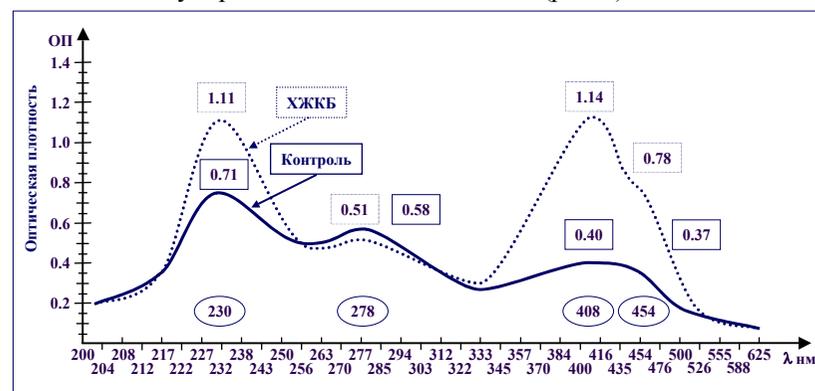


Рис. 5. УФ-спектр пузырьной желчи от больного с холестериновыми желчными камнями. Максимум поглощения при $\lambda_{\max} = 230$ нм, $\lambda_{\max} = 408$ нм и $\lambda_{\max} = 454$ нм. Минимум поглощения при $\lambda_{\max} = 278$ нм.

Результаты УФ-спектров пузырьной желчи больных ХЖКБ, полученные в процессе исследования преципитации, подтверждают наши предположения, что максимум поглощения в области $\lambda_{\max} = 230$ нм действительно соответствует фосфолипидным везикулам, которые при инкубировании агрегируют в мультиламеллярные фосфолипидные везикулы и преципитируют. По окончании исследования УФ-спектры пузырьной желчи больных ХЖКБ приближались к УФ-спектрам практически здоровых людей (рис. 6). Это связано с тем, что избыточные концентрации холестерина и билирубина преципитировали и пузырьная желчь из нестабильного состояния переходила в устойчивое.

С целью подтверждения тезиса, что в процессе трансформации нестабильной пузырьной желчи от больных ХЖКБ в устойчивое состояние происходит преципитация кристаллов моногидрата холестерина из мультиламеллярных фосфолипидных везикул, мы исследовали преципитат. Установлено, что мультиламеллярные фосфолипидные везикулы являются основным компонентом

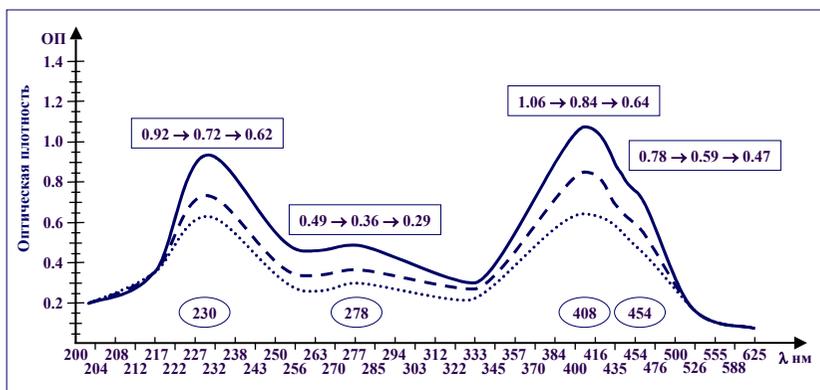


Рис. 6. УФ-спектроскопия процесса преципитации гранул билирубината кальция и кристаллов моногидрата холестерина в инкубируемой изотропной фазе пузырной желчи от больных с холестериновыми желчными камнями.

преципитата пузырной желчи больных ХЖКБ. В пузырной желчи больных с пигментными желчными камнями отмечалось очень низкое содержание фосфолипидных везикул и высокое – смешанных мицелл. Установлено, что преципитат пузырной желчи больных с пигментными желчными камнями не содержит фосфолипидные везикулы и преобладают частицы, природа которых не установлена.

На основании литературных данных (Duax W.L. et al., 1988) нами были созданы пространственно-ориентированные модели различных классов холестерина. Анализ молекулярных структур кристаллов безводного и моногидрата холестерина с использованием этих пространственно-ориентированных моделей позволил утверждать, что кристаллы моногидрата холестерина состоят только из молекул холестерина класса В и С [ХсМ(В+С)], а кристаллы безводного холестерина – из молекул класса А и D [ХсБ(А+D)]. Исходя из этого, процесс формирования кристаллов моногидрата холестерина в пузырной желчи должен включать следующую последовательность: увеличение количества конформеров ХсБ(В+С) → гидратация и образование конформеров ХсМ(В+С) → агрегация конформеров ХсМ(В+С) и формирование кристаллов моногидрата холестерина. Следовательно, конформеры ХсБ(В+С) являются "активной" термодинамически нестабильной формой молекул холестерина, предшественником кристаллов моногидрата холестерина. Ведущим фактором, способствующими увеличению концентрации термодинамически нестабильных конформеров молекул холестерина ХсБ(В+С) в печеночной и пузырной желчи, является увеличение количества фосфолипидных везикул и ламелл.

Полученные нами данные продемонстрировали возможность использова-

ния УФ-спектроскопии для идентификации носителей холестерина и билирубина как в модельной, так и в нативной пузырной желчи. Оказалось, что УФ-спектр пузырной желчи представляет собой совокупную интегральную характеристику носителей билирубина и холестерина. С помощью УФ-спектроскопии и гель-хроматографии установлено, что у больных ХЖКБ концентрация фосфолипидных везикул и ламелл повышена в пузырной желчи. В процессе преципитации кристаллов моногидрата холестерина мы наблюдали интенсивное снижение в области поглощения ($\lambda_{max}=230$ нм) фосфолипидных везикул и ламелл, что свидетельствовало о нуклеации из них кристаллов моногидрата холестерина. В преципитате пузырной желчи больных ХЖКБ регистрировали значительное увеличение концентрации мультиламеллярных фосфолипидных везикул, что подтверждало их участие в процессе преципитации кристаллов моногидрата холестерина. Повышение концентрации конформеров ХсБ(В+С) в фосфолипидных везикулах и ламеллах в пузырной желчи и скорости преципитации кристаллов моногидрата холестерина [ХсМ(В+С)] определяют литогенность пузырной желчи у больных ХЖКБ.

Морфо-функциональная характеристика гепатобилиарной системы у больных ХКХ

У больных ХКХ объем желчного пузыря не отличался от данных ГКС-1, но объем пузырной желчи был меньше на 21% ($p<0.05$). Снижение объема пузырной желчи у больных ХКХ было связано с наличием желчных камней, объем которых составил 5.4 ± 0.7 см³ или $24\pm 3\%$ от объема желчного пузыря (табл. 1).

Таблица 1.

Характеристика размеров желчного пузыря у больных ХКХ по данным ультрасонографии (M±m)

№	Группы	n	V _{ЖП} (см ³)	V _{ЖК} (см ³)	V _{ПЖ} (мл)	%V _{ЖК} (%)	%V _{ПЖ} (%)
1	ГКС-1	17	24.1±2.1	0	24.1±2.1	0	100
2	ХКХ	39	24.5±2.0	5.4±0.7	19.1±1.9	24±3	76±3
	p – 1 и 2			<0.001	<0.05	<0.001	<0.04

V_{ЖП} – объем желчного пузыря, V_{ЖК} – объем желчных камней, V_{ПЖ} – объем пузырной желчи, %V_{ЖК} – процент объема желчных камней от объема желчного пузыря, %V_{ПЖ} – процент объема пузырной желчи от объема желчного пузыря.

У больных ХКХ процент сокращения объема желчного пузыря составил $51\pm 4\%$, а пузырной желчи – $64\pm 5\%$. При этом эвакуаторный объем пузырной желчи зависел от объема желчного пузыря ($r=+0.80$, $p<0.001$) и объема пузырь-

ной желчи ($r = +0.88$, $p < 0.001$).

При увеличении объема желчных камней повышался остаточный объем желчного пузыря ($r = +0.50$, $p < 0.005$). Процент сокращения объема желчного пузыря уменьшался при увеличении процента объема желчных камней ($r = -0.67$, $p < 0.001$) и снижении процента объема пузырной желчи ($r = +0.67$, $p < 0.001$) (рис. 7). Полученные данные свидетельствуют, что снижение эвакуаторной функции желчного пузыря у больных ХКХ в большей степени связано с увеличением объема желчных камней и уменьшением объема пузырной желчи.

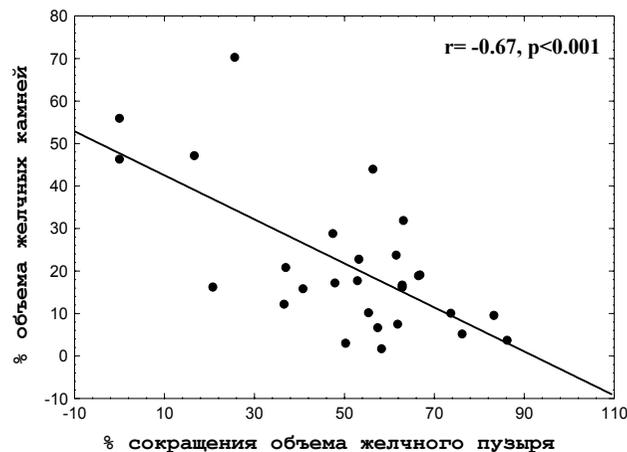


Рис. 7. Отрицательная взаимосвязь между процентом сокращения объема желчного пузыря и процентом желчных камней у больных ХКХ.

Нами показано, что все пациенты ХКХ имели поверхностный билиарный сладж (ПБС). Он занимал $45 \pm 2\%$ ($21.9 \pm 1.4 \text{ см}^2$) от общей площади желчного пузыря, располагался на верхней его стенке, прилегающей к печени, представляя собой черную вязкую "литогенную" пузырную желчь. *In vitro*, в пробирке с водой, растворение ПБС происходило медленно и только при интенсивном встряхивании, что свидетельствовало о его гидрофобных свойствах. Принимая во внимание вышеизложенное, мы расценили площадь слизистой желчного пузыря покрытой ПБС как "нефункциональную". У больных ХКХ по сравнению с ГКС-1 вычисленная площадь поверхности желчного пузыря была меньше только на 4%, а вычисленная "функциональная" площадь – на 48%. Таким образом, гидрофобный поверхностный билиарный сладж, располагаясь на слизистой желчного пузыря и занимая от 25% до 66% его поверхности, соответственно, уменьшает "функциональную" площадь желчного пузыря.

При гистологическом исследовании стенки желчного пузыря после холе-

цистэктомии у больных ХКХ выявлено: 1) очаговая лимфоцитарная инфильтрация стромы слизистой оболочки желчного пузыря ($45.5 \pm 8.7\%$); 2) диффузная лимфоцитарная инфильтрация стромы слизистой оболочки желчного пузыря ($54.5 \pm 8.7\%$); 3) склероз стромы слизистой оболочки желчного пузыря ($36.4 \pm 8.4\%$); 4) атрофия слизистой оболочки, истончение ($69.7 \pm 8.0\%$); 5) атрофия мышечного слоя ($36.4 \pm 8.4\%$); 6) тотальный склероз стенки желчного пузыря ($30.3 \pm 8.0\%$).

Сравнительный анализ результатов морфо-функционального исследования желчного пузыря при ХКХ показал, что состояние моторно-эвакуаторной функции органа зависит от характера и степени выраженности патоморфологических нарушений. Так установлено, что у $82.1 \pm 7.2\%$ больных ХКХ с эвакуаторным объемом желчного пузыря более 30% чаще встречалась очаговая лимфоцитарная инфильтрация стромы слизистой оболочки. У больных ХКХ ($17.9 \pm 7.2\%$), имевших эвакуаторный объем желчного пузыря менее 30%, преобладал диффузный характер лимфоцитарной инфильтрации стромы слизистой оболочки, склероз стромы слизистой оболочки, атрофия мышечного слоя и тотальный склероз стенки желчного пузыря.

У больных ХКХ период полувыведения РФП ($T_{1/2}$) из печени была выше на 53%, а время начала поступления РФП в желчный пузырь ($T_{ЖП}$) – на 104% по сравнению с ГКС-2. Полученные данные свидетельствуют о нормальной поглотительной функции паренхимы печени, сниженной выделительной функции гепатоцитов и накопительной функции желчного пузыря у больных ХКХ. Угнетение выделительной функции гепатоцитов и замедление внутрипеченочного тока печеночной желчи характерны для хронического "мягкого" холестаза. Учитывая, что мы изучали накопительную функцию желчного пузыря до его сокращения, то снижение этой (концентрационной) функции свидетельствует об уменьшении в 2 раза "пассивного" пассажа печеночной желчи в желчный пузырь. Замедление скорости поступления печеночной желчи в желчный пузырь обусловлено снижением скорости абсорбции воды и характерно для хронического внутрипузырного холестаза.

Хронический "мягкий холестаз", снижая скорость секреции и объем печеночной желчи, способствует повышению концентрации холестерина, общих желчных кислот, протеинов и уменьшению времени нуклеации кристаллов моногидрата холестерина, т.е. формированию литогенной печеночной желчи. Это подтверждается тем, что некоторые препараты (эстрогены, соматостатин) и состояния (беременность, парентеральное питание и низкокалорийная диета), стимулирующие формирование "мягкого" холестаза, способствуют образованию холестериновых желчных камней.

Математическая модель формирования пузырной желчи

Нами была разработана математическая модель формирования пузырной

желчи в норме и у больных ХЖКБ, которая позволила установить расчетные скоростные и функциональные показатели. Концентрация холестерина в печеночной желчи зависела от уровня в ней желчных кислот ($r = +0.79$, $p < 0.005$) и от скорости поступления печеночной желчи в желчный пузырь ($r = -0.75$, $p < 0.01$). Скорость поступления печеночной желчи в желчный пузырь была 281 ± 58 мкл/мин и составляла 80% от базальной секреции печеночной желчи (350 мкл/мин) (табл. 2).

Таблица 2.

Характеристика абсорбционной функции желчного пузыря в контроле, у больных ХЖКБ и больных ХЖКБ, принимавших экзогенные ХДХК (ХДХК) и УДХК (УДХК) (M ± m)

	Группы	n	$U_{ПЧЖ}$	$U_0X_{СПЧЖ}$	$U_0ЖК_{ПЧЖ}$	$U_0B_{АБС}$	$U_0X_{САБС}$	$X_{САБС}$
1	Контроль	11	281±58	0.83±0.11	5.48±0.12	249±58	357±83	39±6
2	ХЖКБ	19	118±13	0.60±0.06	3.12±0.19	86±13	165±28	26±3
	p – 1 и 2		<0.005		<0.001	<0.005	<0.05	<0.05
3	ХДХК	5	113±42	0.27±0.03	3.57±0.41	84±43	47±17	17±6
	p – 1 и 3		<0.03	<0.002	<0.002	<0.03	<0.006	<0.003
	p – 2 и 3			<0.004			<0.03	<0.002
4	УДХК	5	59±10	0.15±0.03	3.20±0.45	27±10	15±12	9±7
	p – 1 и 4		<0.002	<0.002	<0.002	<0.003	<0.005	<0.002
	p – 2 и 4		<0.004	<0.001		<0.004	<0.002	<0.001

$U_{ПЧЖ}$ – скорость секреции печеночной желчи в желчный пузырь (мкл/мин), $U_0X_{СПЧЖ}$ – скорость поступления холестерина печеночной желчи в желчный пузырь (мкмоль/мин), $U_0ЖК_{ПЧЖ}$ – скорость поступления желчных кислот печеночной желчи в желчный пузырь (мкмоль/мин), $U_0B_{АБС}$ – скорость абсорбции воды слизистой желчного пузыря (мкл/мин), $U_0X_{САБС}$ – скорость абсорбции холестерина слизистой желчного пузыря (нмоль/мин), $X_{САБС}$ – процент абсорбции холестерина в желчном пузыре (%).

Скорость поступления печеночной желчи зависела от скорости абсорбции воды в желчном пузыре ($r = +0.99$, $p < 0.001$). Скорость поступления холестерина печеночной желчи в желчный пузырь была 0.83 ± 0.11 мкмоль/мин, фосфолипидов – 1.88 ± 0.14 мкмоль/мин, желчных кислот – 5.48 ± 0.12 мкмоль/мин.

Скорость абсорбции воды в желчном пузыре составила 249 ± 58 мкл/мин, что соответствовало данным *in vivo* (261 ± 130 мкл/мин). Общее ее количество за 12 часов – 179 ± 41 мл. Скорость абсорбции воды в желчном пузыре определяла скорость поступления печеночной желчи в желчный пузырь и соотношение процессов абсорбции и секреции в стенке желчного пузыря. Скорость абсорбции

воды в желчном пузыре зависела от концентрации желчных кислот ($r = -0.89$, $p < 0.001$) и холестерина в печеночной желчи ($r = -0.75$, $p < 0.01$), т.е. при увеличении концентрации холестерина и/или желчных кислот в печеночной желчи снижается скорость абсорбции воды в слизистой желчного пузыря. Скорость абсорбции везикулярного холестерина слизистой желчного пузыря составляла 365 ± 83 нмоль/мин. Общее количество абсорбированного холестерина за 12 часов – 257 ± 60 мкмоль. Это составило $39 \pm 6\%$ от общего количества, поступившего с печеночной желчью. Абсорбция везикулярного холестерина в стенке желчного пузыря уменьшает концентрацию холестерина в фосфолипидных везикулах пузырьной желчи до 30% (4.66 ± 0.21 мкмоль/мл).

Концентрация общих желчных кислот в пузырьной желчи зависела от скорости поступления желчных кислот печеночной желчи в желчный пузырь ($r = +0.87$, $p < 0.001$). Высокая концентрация общих желчных кислот в пузырьной желчи (174.10 ± 12.73 мкмоль/мл) способствовала формированию смешанных и простых мицелл и увеличению в них холестерина (до 70%). Содержание общих желчных кислот и холестерина в пузырьной желчи определяли низкий уровень индекса насыщения холестерина (ИНХ) в пузырьной желчи (0.87 ± 0.09) и высокое соотношение ОЖК/Хс (12:1). Время нуклеации кристаллов моногидрата холестерина в пузырьной желчи составляет больше 21 дня.

Скорость поступления печеночной желчи в желчный пузырь определяет скорость поступления печеночной желчи в двенадцатиперстную кишку и долю желчных кислот (до 20-25%), участвующих в пузырьно-независимой энтерогапатической циркуляции (рис. 2, 8).

Увеличение концентрации холестерина и/или желчных кислот в печеночной желчи уменьшает скорость абсорбции воды в слизистой желчного пузыря и скорость поступления печеночной желчи в желчный пузырь. Высокая концентрация желчных кислот в пузырьной желчи обусловлена повышенной скоростью поступления желчных кислот печеночной желчи в желчный пузырь.

У больных ХЖКБ уровень липидов печеночной желчи имел тенденцию к увеличению по отношению к контролю. Повышение концентрации холестерина в печеночной желчи больных ХЖКБ может быть обусловлено не только увеличением содержания желчных кислот ($r = +0.62$, $p < 0.005$), но и снижением скорости поступления печеночной желчи в желчный пузырь ($r = -0.56$, $p < 0.02$).

В пузырьной желчи снижалась концентрация общих желчных кислот и фосфолипидов, а уровень холестерина не отличался от контроля. Скорость абсорбции воды слизистой желчного пузыря была снижена на 65%, а скорость поступления печеночной желчи в желчный пузырь на 58% по сравнению с контрольной группой (табл. 2). Скорость поступления печеночной желчи в желчный пузырь зависела от скорости абсорбции воды слизистой желчного пузыря ($r = +0.99$, $p < 0.001$). У больных ХЖКБ нами отмечено замедление в 2 раза ско-

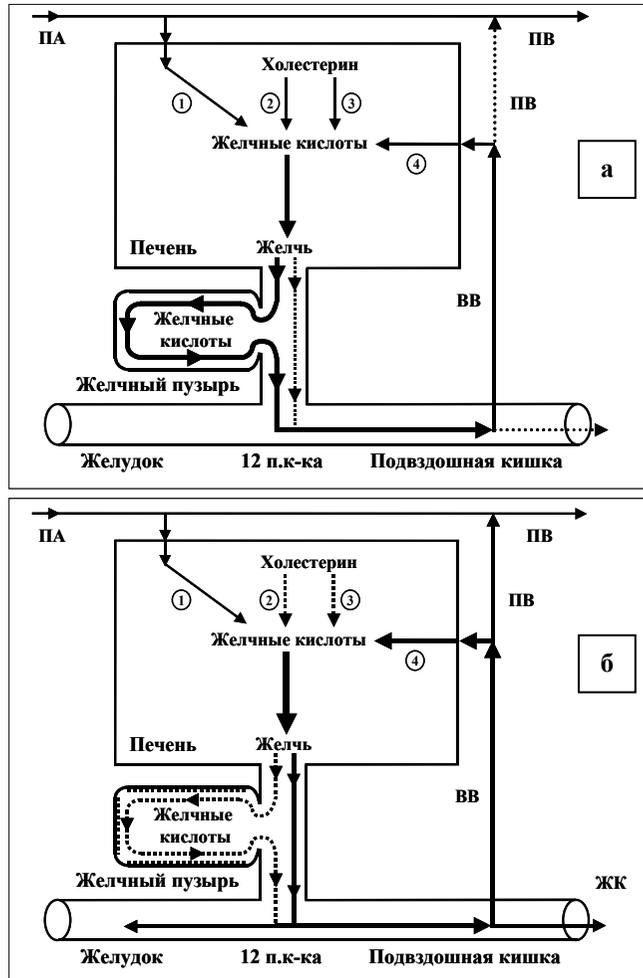


Рис. 8. Энтерогапатическая циркуляция желчных кислот у практически здоровых людей (а) и у больных ХЖКБ (б). 1 – Поступление желчных кислот в гепатоциты по печеночной артерии. 2 – Биосинтез холевой желчной кислоты. 3 – Биосинтез хенодезоксихолевой желчной кислоты. 4 – Поступление желчных кислот в гепатоциты по воротной вене. ПА – печеночная артерия. ПВ – печеночная вена. ВВ – воротная вена. ЖК – желчные кислоты.

рости поступления печеночной желчи в желчный пузырь. Это свидетельствует о том, что наши расчетные данные о скорости поступления печеночной желчи в желчный пузырь у больных ХЖКБ соответствует реальным. Скорость поступ-

ления печеночной желчи в желчный пузырь составила всего 34% от базальной секреции печеночной желчи (350 мкл/мин). Эти результаты показывают, что 66% секретируемой печеночной желчи поступает в двенадцатиперстную кишку и участвует в пузырьно-независимой энтерогапатической циркуляции. Скорость абсорбции воды в стенке желчного пузыря на 1 см² общей площади желчного пузыря снижалась на 70%, а скорость абсорбции воды на 1 см² функциональной площади желчного пузыря уменьшалась на 47%. Это свидетельствует, что снижение скорости абсорбции воды связано не только с воспалением в слизистой желчного пузыря, но и с наличием поверхностного гидрофобного билиарного сладжа. Скорость абсорбции воды слизистой желчного пузыря зависела от концентрации желчных кислот ($r = -0.64, p < 0.004$) и холестерина ($r = -0.54, p < 0.02$) в печеночной желчи. Полученные данные свидетельствуют, что у больных ХЖКБ при повышении концентрации холестерина свыше 6 мкмоль/мл и/или желчных кислот больше 32 мкмоль/мл в печеночной желчи скорость абсорбции воды в слизистой желчного пузыря снижается ниже 85 мкл/мин и скорость поступления печеночной желчи в желчный пузырь меньше 115 мкл/мин. Представленные результаты согласуются с данными Lee S.P. et al. (1987): увеличение концентрации холестерина более 6 мкмоль/мл и желчных кислот более 30 мкмоль/мл уменьшает время нуклеации кристаллов моногидрата холестерина в печеночной желчи менее 9 дней ($r = -0.48$ и $r = -0.53$, соответственно).

Скорость поступления желчных кислот печеночной желчи в желчный пузырь была снижена на 43%, фосфолипидов – на 44%, холестерина – на 28%. Снижение скорости абсорбции везикулярного холестерина в желчном пузыре на 56% сопровождалось повышением концентрации холестерина в фосфолипидных везикулах пузырьной желчи (до 40% или 5.83 ± 0.19 мкмоль/мл). Ранее *in vitro*, на желчных пузырях, полученных после холецистэктомии у больных ХЖКБ, показано снижение на 53% абсорбции меченого холестерина (Cognadini G.S. et al., 1998). Скорость абсорбции везикулярного холестерина в стенке желчного пузыря на 1 см² общей площади желчного пузыря была уменьшена на 60% (до 3.11 ± 0.55 нмоль/см²/мин), а скорость абсорбции везикулярного холестерина на 1 см² функциональной площади желчного пузыря была снижена только на 28% (до 5.61 ± 0.94 нмоль/см²/мин). Эти результаты демонстрируют, что снижение скорости абсорбции везикулярного холестерина в большей степени обусловлено наличием поверхностного гидрофобного билиарного сладжа и в меньшей степени – воспалением в слизистой желчного пузыря.

Уменьшение концентрации общих желчных кислот в пузырьной желчи (103.50 ± 11.72 мкмоль/мл) связано со снижением скорости поступления желчных кислот печеночной желчи в желчный пузырь ($r = +0.93, p < 0.001$). Сниженная концентрация общих желчных кислот и повышенная концентрация везикулярного холестерина способствовали повышению ИНХ в пузырьной желчи больше 1.0 (1.33 ± 0.07), снижению соотношения ОЖК/Хс (с 12:1 до 7:1) и укорочению времени нуклеации кристаллов моногидрата холестерина до 1-3 дня

(2.22 ± 0.22). Полученные данные согласуются с результатами Lee S.P. et al. (1987): увеличение концентрации везикулярного холестерина более 5.5 мкмоль/мл и снижение концентрации желчных кислот менее 120 мкмоль/мл уменьшают время нуклеации кристаллов моногидрата холестерина в пузырной желчи менее 2.5 дней ($r = -0.72$ и $r = +0.76$, соответственно). ИНХ в пузырной желчи зависел от ИНХ в печеночной желчи ($r = +0.74$, $p < 0.001$) и от скорости поступления холестерина печеночной желчи в желчный пузырь ($r = +0.55$, $p < 0.02$).

Снижение на 58% скорости поступления печеночной желчи в желчный пузырь способствует уменьшению поступлению желчных кислот в желчный пузырь (с 75-80% до 35%), увеличению скорости поступления печеночной желчи в двенадцатиперстную кишку и доли желчных кислот (с 20-25% до 65%), участвующих в пузырно-независимой энтерогапатической циркуляции (рис. 8, 9).

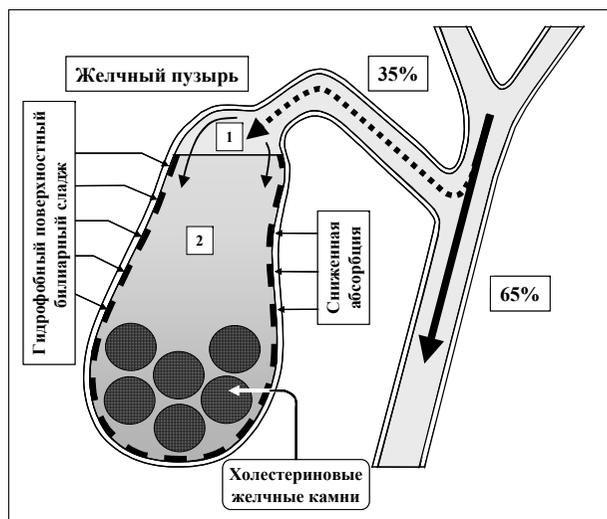


Рис. 9. Пассаж печеночной желчи в желчный пузырь и двенадцатиперстную кишку у больных ХЖКБ: 1 – печеночная желчь; 2 – пузырная желчь.

Экзогенные ХДХК и УДХК снижают концентрацию холестерина и повышают содержание общих желчных кислот в печеночной желчи, уменьшают уровень холестерина и не влияют на концентрацию общих желчных кислот в пузырной желчи. Полученные данные свидетельствуют, что экзогенные желчные кислоты снижают скорость абсорбции воды слизистой желчного пузыря (УДХК > ХДХК) и подтверждают наши вышеизложенные результаты (табл. 2).

Снижение концентрации холестерина и ИНХ в пузырной желчи у больных ХЖКБ, принимавших ХДХК и УДХК, обусловлено уменьшением концентрации холестерина и ИНХ в печеночной желчи. Следовательно, экзогенные желчные кислоты (УДХК и ХДХК) не восстанавливают абсорбционную функцию желчного пузыря. Возможно, что именно это является причиной высокого рецидива холестериновых желчных камней после отмены приема этих экзогенных желчных кислот.

Характеристика липидов в сыворотке крови у больных ХКХ

У практически здоровых людей (ГКС-3) концентрация ОХс и Хс-ЛПНП в сыворотке крови повышалась в зависимости от возраста ($r = +0.47$, $p < 0.02$ и $r = +0.51$, $p < 0.005$, соответственно). Полученные данные свидетельствуют, что у практически здоровых людей концентрация ОХс в сыворотке крови зависит от ЛПНП ($r = +0.88$, $p < 0.001$), а ФЛ – от ЛПВП ($r = +0.67$, $p < 0.001$).

Концентрации ОХс, Хс-ЛПНП, Хс-ЛПОНП, ТГ и ФЛ в сыворотке крови у больных ХКХ-1 были достоверно выше, а Хс-ЛПВП – ниже, чем в ГКС-3 (табл. 3).

Таблица 3.

Концентрации липидов (ммоль/л) в сыворотке крови у больных ХКХ (ХКХ-1), больных ХКХ (ХКХ-2) до и после холецистэктомии (М±м)

№	Группы	n	ОХс	Хс-ЛПВП	Хс-ЛПНП	Хс-ЛПОНП	Ка	ТГ	ФЛ
1	ГКС-3	28	4.86±0.13	1.58±0.05	2.84±0.12	0.45±0.03	2.14±0.11	0.97±0.06	2.56±0.07
2	ХКХ-1	92	5.62±0.13	1.34±0.04	3.72±0.12	0.56±0.02	3.43±0.14	1.21±0.05	2.83±0.05
	p – 1 и 2		<0.002	<0.001	<0.001	<0.04	<0.001	<0.02	<0.002
3	ХКХ-2а	17	5.98±0.22	1.29±0.08	4.18±0.21	0.51±0.05	3.96±0.40	1.13±0.10	2.82±0.10
4	ХКХ-2б	17	4.75±0.21	1.06±0.04	3.14±0.18	0.54±0.05	3.48±0.16	1.19±0.10	2.48±0.10
	Δ изм.	17	1.23±0.24	0.23±0.06	1.04±0.27	0.03±0.05	0.47±0.48	0.06±0.12	0.32±0.14
	p – 1 и 3		<0.001	<0.05	<0.001		<0.002		<0.04
	p – 1 и 4			<0.001			<0.001		
	p – 3 и 4		<0.001	<0.005	<0.005				<0.03

ХКХ-1 – общая группа больных ХКХ; ХКХ-2а – группа больных ХКХ до холецистэктомии; ХКХ-2б – группа больных ХКХ после холецистэктомии.

С возрастом повышался уровень ОХс ($r = +0.39$, $p < 0.001$) и Хс-ЛПНП ($r = +0.35$, $p < 0.001$). Увеличение ОХс у больных ХКХ было связано в большей степени с ростом Хс-ЛПНП ($r = +0.94$, $p < 0.001$) и в меньшей – с Хс-ЛПОНП ($r = +0.21$, $p < 0.05$). Уменьшение концентрации Хс-ЛПВП сопровождалось повышением Хс-ЛПОНП ($r = -0.36$, $p < 0.001$). При снижении уровня Хс-ЛПВП повышение содержания ФЛ было обусловлено увеличением Хс-ЛПНП ($r = +0.55$,

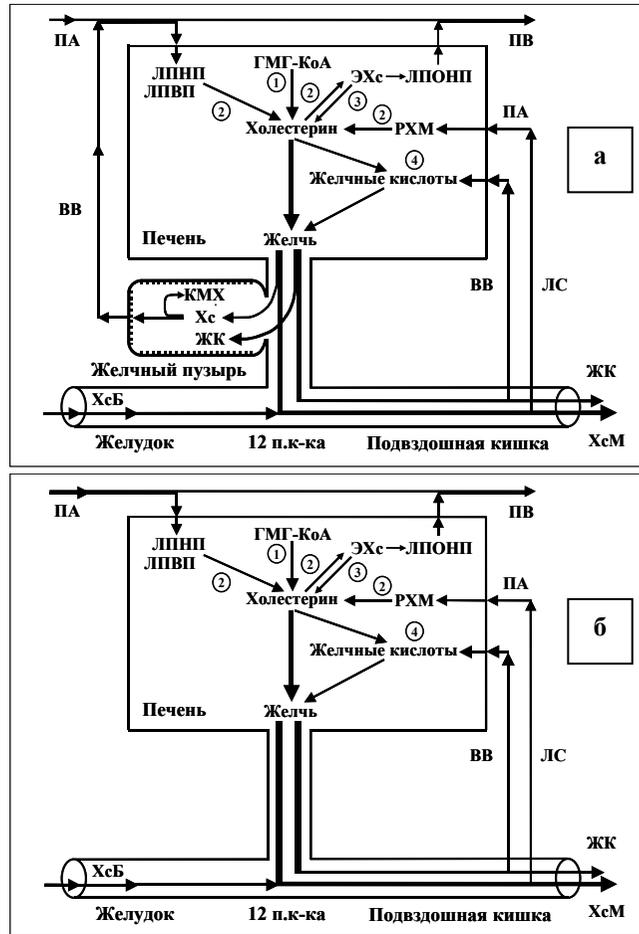


Рис. 10. Обмен холестерина и желчных кислот у больных ХХХ до (а) и после холецистэктомии (б). 1. Биосинтез холестерина. 2. Синтез эфиров холестерина. 3. Гидролиз эфиров холестерина. 4. Биосинтез желчных кислот. ВВ – воротная вена. ПА – печеночная артерия. ПВ – печеночная вена. ЛС – лимфатические сосуды. ЛПВП – липопротеиды высокой плотности. ЛПНП – липопротеиды низкой плотности. ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности. РХМ – ремнантные хиломикроны. Хс – холестерин. ЭХс – этерифицированный холестерин. ХсБ – холестерин безводный. ХсМ – Моногидрат холестерина. КМХ – кристаллы моногидрата холестерина. ЖК – желчные кислоты.

реляционная связь между ФЛ и Хс-ЛПВП уменьшалась ($r = +0.24, p < 0.03$). У больных ХХХ соотношение ОХс/ФЛ повышено, а Хс-ЛПВП/ТГ – снижено. Таким образом установлено, что у больных ХХХ при снижении Хс-ЛПВП увеличение концентрации ОХс и ФЛ связано с повышением содержания Хс-ЛПНП и Хс-ЛПОНП.

Обнаружена отрицательная зависимость между эвакуаторным объемом пузырной желчи и концентрацией ОХс ($r = -0.52, p < 0.002$), и Хс-ЛПНП в сыворотке крови ($r = -0.53, p < 0.002$). Это свидетельствует, чем больше эвакуаторный объем пузырной желчи, тем ниже уровень ОХс и Хс-ЛПНП в сыворотке крови, т.е. о важности пузырно-зависимого выведения холестерина. Выявлена положительная связь между остаточным объемом пузырной желчи и содержанием Хс-ЛПОНП в сыворотке крови ($r = +0.54, p < 0.002$). Снижение эвакуаторной функции желчного пузыря способствует повышению концентрации ОХс ($r = -0.52, p < 0.002$), Хс-ЛПНП ($r = -0.53, p < 0.002$) и Хс-ЛПОНП ($r = +0.54, p < 0.002$) в сыворотке крови больных ХХХ.

Сопоставление уровня липидов в сыворотке крови больных ХХХ до и после холецистэктомии выявило определенные закономерности (рис. 10). После холецистэктомии регистрировали достоверное снижение ОХс в сыворотке крови на 21% (с 5.98 ± 0.22 до 4.75 ± 0.21 ммоль/л) и Хс-ЛПНП – на 25% (с 4.18 ± 0.21 до 3.14 ± 0.18 ммоль/л) (табл. 3). Снижение ОХс происходило в большей степени за счет уменьшения Хс-ЛПНП ($\Delta\text{Хс-ЛПНП} = 1.04 \pm 0.27$ ммоль/л) и в меньшей степени – Хс-ЛПВП ($\Delta\text{Хс-ЛПВП} = 0.23 \pm 0.06$ ммоль/л). Нами определено, что уровень снижения концентрации ОХс ($\Delta\text{ОХс}$) после холецистэктомии зависел от исходного содержания ОХс в сыворотке крови ($r = +0.61, p < 0.02$), $\Delta\text{Хс-ЛПНП}$ с Хс-ЛПНП ($r = +0.72, p < 0.005$), $\Delta\text{Хс-ЛПВП}$ с Хс-ЛПВП ($r = +0.84, p < 0.001$), $\Delta\text{ФЛ}$ с ФЛ ($r = +0.64, p < 0.02$). Это свидетельствует, что чем выше была концентрация липидов в сыворотке крови, тем больше ее снижение после холецистэктомии. Содержание ОХс и Хс-ЛПНП после холецистэктомии достоверно отличались от данных до холецистэктомии и не отличались от данных ГКС-3. Только концентрация Хс-ЛПВП после холецистэктомии была достоверно ниже, чем у практически здоровых людей (ГКС-3). Также, $\Delta\text{ОХс}$ положительно коррелировал с $V_{\text{ЖП}}$ и $S_{\text{ЖП}}$ ($r = +0.77, p < 0.001$ и $r = +0.71, p < 0.005$, соответственно), $\Delta\text{Хс-ЛПНП}$ с $V_{\text{ЖП}}$ и $S_{\text{ЖП}}$ ($r = +0.74, p < 0.003$, и $r = +0.64, p < 0.02$, соответственно), а $\Delta\text{Хс-ЛПВП}$ отрицательно – с $\text{ТС}_{\text{ЖП}}$ ($r = -0.79, p < 0.001$) (рис. 11). Таким образом, выявленные корреляционные связи свидетельствуют, что снижение концентрации ОХс, Хс-ЛПНП и Хс-ЛПВП в сыворотке крови после холецистэктомии связано с объемом и площадью желчного пузыря. Положительная взаимосвязь между уровнем снижения холестерина в сыворотке крови после холецистэктомии и объемом желчного пузыря может быть обусловлена количеством удаленных желчных кислот, а с площадью желчного пузыря – отсутствием абсорб-

$p < 0.001$) и Хс-ЛПОНП ($r = +0.40, p < 0.001$). Соответственно, положительная кор-

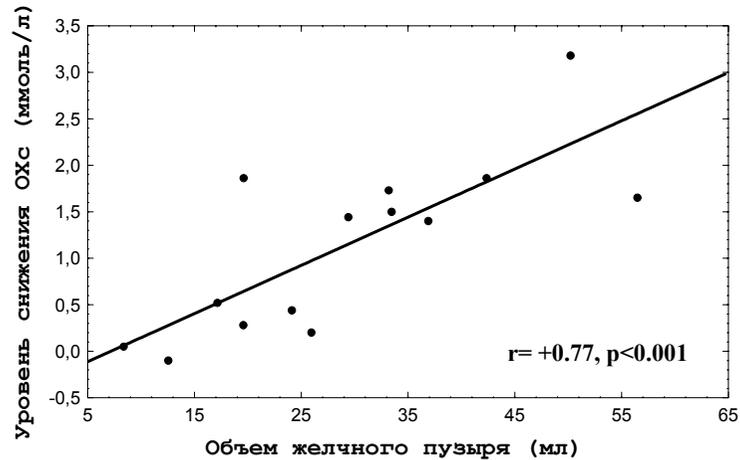


Рис. 11. Положительная зависимость между уровнем снижения общего холестерина (ОХс) в сыворотке крови после холецистэктомии и объемом желчного пузыря у больных ХКХ до холецистэктомии.

ции билиарного холестерина слизистой желчного пузыря, т.е. концентрация ОХс в сыворотке крови взаимосвязана с абсорбционной и концентрационной функциями желчного пузыря (рис. 11). Наши расчеты показывают, что уменьшение концентрации ОХс в сыворотке крови после холецистэктомии связано с отсутствием абсорбции билиарного холестерина слизистой желчного пузыря (33%) и увеличением биосинтеза желчных кислот (67%). У больных ХКХ уровень липидов в сыворотке крови взаимосвязан с абсорбционной, концентрационной и эвакуаторной функциями желчного пузыря.

Контактный химический литолиз в лечении ХКХ

Нами был разработан комплекс лечебных мероприятий, включающий: аспирацию “литогенной” пузырной желчи, литолиз холестериновых желчных камней и билиарного сладжа, и санацию противовоспалительными препаратами стенки желчного пузыря (патент № 2129026 “Способ лечения больных калькулезным холециститом”, дата приоритета изобретения – 11.04.97 г.). Контактный химический литолиз проведен 7 пациентам ХЖКБ (рис. 12).

Исходные образцы их пузырной желчи содержали осадок, состоящий из кристаллов моногидрата холестерина, гранул билирубината кальция и слизистых тяжелей муцина (билиарный сладж), составляющий от 1/5 до 1/6 объема пузырной желчи. Во время процедуры было продемонстрировано восстановление формирования “нормальной” пузырной желчи. У всех больных на 3-4 день ли-

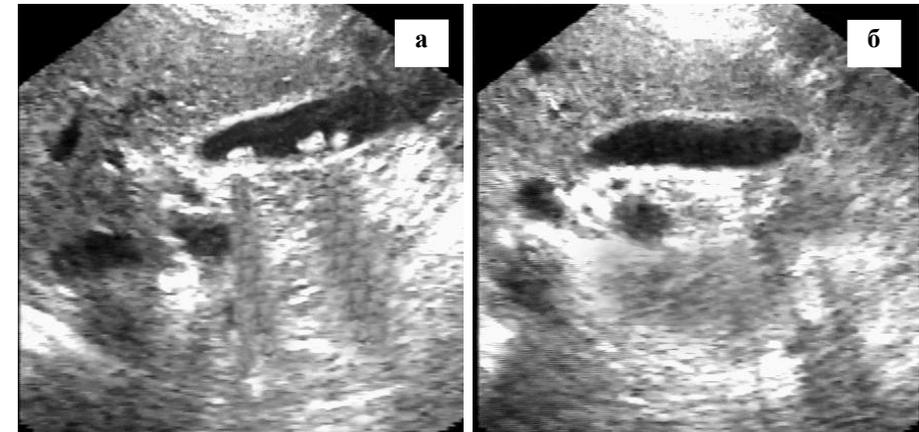


Рис. 12. Сонограммы желчного пузыря больной хроническим калькулезным холециститом: **а)** до и **б)** после контактного химического литолиза холестериновых желчных камней.

толиза и санации стенки желчного пузыря наблюдали уменьшение ее толщины (рис. 12, 13) и визуальное восстановление физико-химических свойств пузырной желчи, снижение концентрации холестерина на 65%, билирубина на 68%, кальция на 60%, общего протеина на 61% (табл. 4). Санация слизистой желчного пузыря противовоспалительными препаратами способствовала снижению в

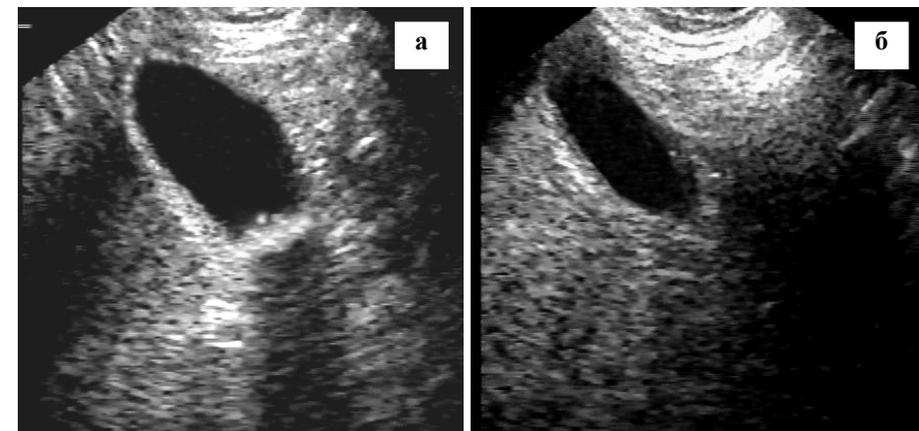


Рис. 13. Сонограммы желчного пузыря больной острым калькулезным холециститом: **а)** до и **б)** после контактного химического литолиза холестериновых желчных камней.

ней воспаления (рис. 13).

Биохимические анализы пузырной желчи, полученной в конце лечения, показали отсутствие в ней кристаллов моногидрата холестерина и гранул билирубината кальция, т.е. основных компонентов билиарного сладжа. Это свидетельствует о нормализации процесса формирования пузырной желчи в желчном пузыре.

Таблица 4.

Концентрации компонентов пузырной желчи у больных ХХХ до и после контактного химического литолиза (М±м)

Группы	Холестерин (мкмоль/мл)	Билирубин (нмоль/мл)	Кальций (мкмоль/мл)	Общий белок (мг/мл)
До КХЛ	8.5±2.2	377±73	31.6±6.4	3.6±0.5
После КХЛ	3.0±0.1	120±46	12.8±1.9	1.4±1.1
Δ изменен.	5.5±0.2	257±43	18.8±2.2	2.2±1.2
p – 1 и 2	<0.04	<0.02	<0.03	<0.05

Следовательно, сочетанное использование КХЛ, аспирации пузырной желчи и санации желчного пузыря позволяет повысить эффективность лечения и профилактики холестеринового холелитиаза.

Заключение

Таким образом, результаты проведенного исследования позволили установить что в патогенезе холестеринового холелитиаза существенное значение имеют нарушения морфо-функционального состояния желчного пузыря и печени, реализующиеся в изменениях свойств пузырной и печеночной желчи, двигательной активности желчного пузыря, липидного спектра сыворотки крови.

Анализ результатов собственных исследований и литературных данных позволили разработать математическую модель формирования пузырной желчи у больных желчно-каменной болезнью, предложить новую концепцию патогенеза холестеринового холелитиаза и уточнить роль желчного пузыря у человека.

Выяснено, что в основе снижения абсорбционной, концентрационной и эвакуаторной функций желчного пузыря лежит наличие гидрофобного поверхностного билиарного сладжа, который способствует формированию “литогенной” пузырной желчи и хронического внутрипузырного холестаза (рис. 14).

Уменьшение моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря является предрасполагающим фактором для формирования желчных камней. Снижение пассажа печеночной желчи в желчный пузырь и, соответственно, увеличение



Рис. 14. Механизм формирования литогенной пузырной желчи.

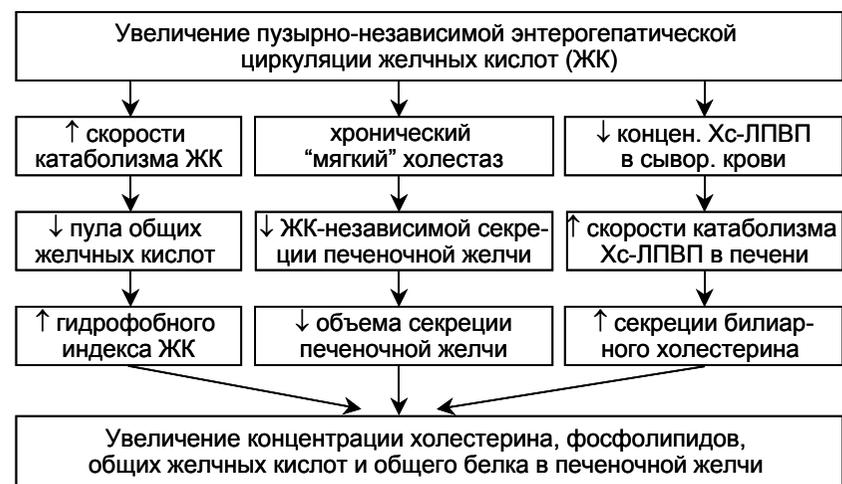


Рис. 15. Механизм формирования литогенной печеночной желчи.

пассажа печеночной желчи в двенадцатиперстную кишку является причиной повышения частоты циклов пузырьно-независимой энтерогепатической циркуляции желчных кислот и возникновения хронического “мягкого” холестаза (рис. 15).

Наличие “литогенной” пузырной желчи (гидрофобный поверхностный би-

лиарный сладж) и “литогенной” печеночной желчи (хронический “мягкий” холестаз) способствует формированию холестериновых желчных камней. Время формирования холестериновых желчных камней будет определяться интенсивностью процессов преципитации кристаллов моногидрата холестерина в литогенной пузырьной желчи и их агломерации, вытеснения воды и повышения вязкости в сформированном гидрофобном поверхностном билиарном сладже.

Разработанная математическая модель позволила:

1) выявить две важные причины, способствующие формированию “литогенной” пузырьной желчи у больных ХЖКБ: а) пониженная скорость абсорбции воды в слизистой желчного пузыря (86 ± 13 мкл/мин) способствует низкой концентрации желчных кислот в пузырьной желчи (103.50 ± 11.72 мкмоль/мл); б) уменьшенная скорость абсорбции везикулярного холестерина в слизистой желчного пузыря (165 ± 28 нмоль/мин) способствует повышенной концентрации холестерина в фосфолипидных везикулах пузырьной желчи (5.83 ± 0.19 мкмоль/мл);

2) связать абсорбционную функцию желчного пузыря с энтерогепатической циркуляцией желчных кислот (сниженная скорость поступления печеночной желчи в желчный пузырь (118 ± 13 мкл/мин или до 35%) способствует увеличению пассажа печеночной желчи в двенадцатиперстную кишку (до 65%) и пузырьно-независимой энтерогепатической циркуляции желчных кислот);

3) предложить новые подходы в лечении ХЖКБ, направленные на восстановление абсорбционной функции желчного пузыря и стимуляцию желчно-кислото-независимого типа секреции печеночной желчи.

Исходя из этого, органосохраняющее лечение неосложненной ХЖКБ должно включать: 1) растворение холестериновых желчных камней и кристаллов моногидрата холестерина, 2) удаление поверхностного “билиарного” сладжа; 3) санацию слизистой желчного пузыря и снижение секреции гликопротеинового муцина ее слизистой; 4) терапию хронического “мягкого” внутрипеченочного холестаза.

Абсорбционная функция желчного пузыря может быть восстановлена посредством интервенционного удаления гидрофобного поверхностного билиарного сладжа (восстановление абсорбции везикулярного холестерина) и санации слизистой желчного пузыря с целью блокирования воспаления в стенке (восстановление абсорбции воды). Эти лечебные мероприятия должны повысить концентрацию общих желчных кислот, снизить концентрацию холестерина в фосфолипидных везикулах и пролонгировать время нуклеации кристаллов моногидрата холестерина в пузырьной желчи, а также увеличить пассаж печеночной желчи в желчный пузырь и уменьшить пузырьно-независимую энтерогепатическую циркуляцию желчных кислот, образование вторичных гепатотоксических гидрофобных желчных кислот и их концентрацию в гепатоцитах. Восстановление желчно-кислото-независимого типа секреции печеночной жел-

чи приведет к снижению концентрации холестерина, желчных кислот и пролонгированию времени нуклеации кристаллов моногидрата холестерина в печеночной желчи.

Проведенные исследования позволили установить, что желчный пузырь у человека, аккумулируя желчные кислоты и снижая количество циклов энтерогепатической циркуляции, уменьшает образование вторичных гидрофобных гепатотоксических желчных кислот (ДХК и ЛХК) и защищает печень, слизистую желудка, желчного пузыря и толстой кишки от их воздействия; регулирует уровень липидов сыворотки крови, путем пузырьно-зависимого выведения билиарного холестерина и желчных кислот.

Выводы

1. Повышение литогенности пузырьной желчи у больных холестериновой желчно-каменной болезнью (ХЖКБ) обусловлено увеличением концентрации мультиламеллярных фосфолипидных везикул и ламелл, что подтверждает их ведущую (критическую) роль в процессе преципитации кристаллов моногидрата холестерина.
2. Течение хронического калькулезного холецистита (ХКХ) сопровождается комплексом нарушений в гепатобилиарной системе:
 - 2.1. У всех больных ХКХ на слизистой желчного пузыря имеется поверхностный гидрофобный билиарный сладж, уменьшающий до $55 \pm 2\%$ “функциональную” площадь желчного пузыря и снижающий абсорбционную и концентрационную функции желчного пузыря;
 - 2.2. У $76 \pm 2\%$ больных ХКХ обнаружено двукратное уменьшение скорости поступления печеночной желчи в желчный пузырь (хронический внутрипузырный холестаз);
 - 2.3. У $84 \pm 2\%$ больных ХКХ выявлен хронический “мягкий” внутрипеченочный холестаз (замедление внутрипеченочного тока печеночной желчи);
 - 2.4. У $18 \pm 7\%$ больных ХКХ снижение эвакуаторного объема желчного пузыря менее 30% сопровождалось атрофией и диффузной лимфоцитарной инфильтрацией слизистой, атрофией мышечного слоя и тотальным склерозом стенки желчного пузыря;
3. Математическая модель формирования пузырьной желчи позволила установить, что причиной формирования литогенной пузырьной желчи является уменьшение абсорбционной и концентрационной функции желчного пузыря у больных ХЖКБ:
 - 3.1. Снижение абсорбции фосфолипидных везикул слизистой желчного пузыря является причиной повышения концентрации везикулярного холестерина, уменьшение абсорбции воды – причиной

- снижения концентрации желчных кислот в пузырной желчи;
- 3.2. Повышение концентрации везикулярного холестерина и снижение концентрации желчных кислот является критическим фактором для преципитации кристаллов моногидрата холестерина и формирования литогенной пузырной желчи;
 4. Уровень липидов сыворотки крови у больных ХКХ взаимосвязан с абсорбционной, концентрационной и эвакуаторной функциями желчного пузыря:
 - 4.1. При ХКХ повышается концентрация ОХс, Хс-ЛПНП, Хс-ЛПОНП, ТГ и ФЛ, снижается уровень Хс-ЛПВП в сыворотке крови;
 - 4.2. Снижение эвакуаторного объема пузырной желчи способствует повышению содержания ОХс и Хс-ЛПНП в сыворотке крови;
 - 4.3. Увеличение остаточного объема пузырной желчи сопровождается повышением концентрации Хс-ЛПОНП;
 - 4.4. Снижение содержания ОХс, Хс-ЛПНП и ФЛ после холецистэктомии зависит от исходного объема и площади желчного пузыря.
 5. Контактный химический литолиз в сочетании с аспирацией пузырной желчи и санацией стенки желчного пузыря – перспективный метод лечения ХЖКБ, направленный на снижение литогенных свойств пузырной желчи и уменьшение воспалительных явлений в стенке желчного пузыря.
 6. Роль желчного пузыря у человека заключается в регуляции количества циклов энтерогепатической циркуляции желчных кислот:
 - 6.1. Абсорбционная и концентрационная функции желчного пузыря определяют концентрацию желчных кислот, участвующих в пузырно-независимой энтерогепатической циркуляции;
 - 6.2. Эвакуаторная функция желчного пузыря обуславливает концентрацию желчных кислот, участвующих в пузырно-зависимой энтерогепатической циркуляции.

Практические рекомендации

1. Оценка перспективности использования органосохраняющих методов лечения ХКХ должна быть основана на изучении накопительно-выделительной функции печени и желчного пузыря, моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря с определением абсолютного и относительного показателей эвакуаторного объема пузырной желчи.
2. В целях повышения эффективности органосохраняющих методов лечения хронического калькулезного холецистита следует применять чреспузырное удаление билиарного сладжа и санацию слизистой желчного пузыря противовоспалительными препаратами.

3. Лечение ХЖКБ должно быть направлено на растворение холестериновых желчных камней, восстановление абсорбционной, концентрационной функций желчного пузыря и выделительной функции печени.
4. Органосохраняющие методы лечения ХКХ показаны при эвакуаторном объеме желчного пузыря более 30%.
5. Всем больным ХКХ, независимо от способа лечения (холецистэктомия или органосохраняющие методы), необходимо проводить лечение хронического внутривнутрипеченочного холестаза.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Инфракрасная спектроскопия в оценке физико-химических свойств желчи // Актуальные вопросы реконструктивной и восстановительной хирургии: Тез. итог. работ. – Иркутск, 1989. – Ч.1. – С. 105-106. (Соавт. Грицких Г.Л., Никифоров С.Б., Чупин С.П.)
2. Баланс нуклеирующих и антинуклеирующих факторов в пузырной желчи // Актуальные вопросы реконструктивной и восстановительной хирургии: Тез. итог. работ. – Иркутск, 1989. – Ч.1. – С. 106-107. (Соавт. Грицких Г.Л., Никифоров С.Б., Чупин С.П.)
3. Качественно-структурные изменения желчи в процессе нуклеации кристаллов моногидрата холестерина // Актуальные вопросы реконструктивной и восстановительной хирургии: Тез. итог. работ. – Иркутск, 1989. – Ч.1. – С. 107-108. (Соавт. Никифоров С.Б., Грицких Г.Л., Чупин С.П.)
4. Количественное определение моногидрата холестерина с помощью ИК-спектроскопии // Актуальные вопросы реконструктивной и восстановительной хирургии: Тез. итог. работ. – Иркутск, 1990. – Ч.1. – С. 154-155. (Соавт. Грицких Г.Л., Никифоров С.Б., Чупин С.П.)
5. Изучение скорости преципитации билирубината кальция с помощью УФ-спектроскопии // Актуальные вопросы реконструктивной и восстановительной хирургии: Тез. итог. работ. – Иркутск, 1990. – Ч.1. – С. 155-156. (Соавт. Грицких Г.Л., Никифоров С.Б., Чупин С.П.)
6. Антинуклеирующие факторы преципитации карбоната кальция в пузырной желчи // Актуальные вопросы реконструктивной и восстановительной хирургии: Тез. итог. работ. – Иркутск, 1990. – Ч.1. – С. 129-130. (Соавт. Никифоров С.Б., Грицких Г.Л., Тарабрин А.Л.)
7. Исследование печеночной и пузырной желчи с помощью УФ-спектроскопии // Актуальные вопросы реконструктивной и восстановительной хирургии: Тез. итог. работ. – Иркутск, 1990. – Ч.1. – С. 130-131. (Соавт. Грицких Г.Л., Никифоров С.Б., Чупин С.П.)
8. Жидкостная хроматография высокого давления и гелепроницающая хроматография желчных пигментов // Актуальные вопросы реконструктивной и восстановительной хирургии: Тез. итог. работ. – Иркутск, 1990. – Ч.1. – С.

- 131-132. (Соавт. Никифоров С.Б., Тарабрин А.Л., Грицких Г.Л.)
9. Физико-химическая оценка желчи с помощью инфракрасной спектроскопии // Лаб. дело. – 1991. – № 3. – С. 45-49. (Соавт. Чупин С.П., Дмитриев А.Е., Сарапулова Г.И., Фролов А.А., Семенов А.А., Никифоров С.Б.)
 10. Соотношение холестерина/фосфолипиды в носителях холестерина в пузырной желчи // Актуальные вопросы реконструктивной и восстановительной хирургии: Тез. итог. работ. – Иркутск, 1991. – С. 147-148. (Соавт. Тарабрин А.Л.)
 11. Новая концепция преципитации гранул билирубината кальция и кристаллов моногидрата холестерина // Актуальные вопросы реконструктивной и восстановительной хирургии: Тез. итог. работ. – Иркутск, 1991. – С. 238-239. (Соавт. Грицких Г.Л., Тарабрин А.Л.)
 12. Уровень липидов в сыворотке и пузырной желчи у больных желчно-каменной болезнью // Актуальные вопросы реконструктивной и восстановительной хирургии: Тез. итог. работ. – Иркутск, 1992. – С. 152-153. (Соавт. Тарабрин А.Л., Брагина Н.Н.)
 13. УФ-характеристика носителей холестерина и билирубина в пузырной желчи у пациентов с холестериновыми желчными камнями (англ. яз.) // Бюлл. ВСНЦ СО РАМН (Иркутск). – 1993. – № 1. – С. 22-23. (Соавт. Грицких Г.Л., Тарабрин А.Л.)
 14. УФ-спектроскопия в исследовании процесса преципитации гранул билирубината кальция и кристаллов моногидрата холестерина в пузырной желчи у пациентов с холестериновыми желчными камнями (англ. яз.) // Бюлл. ВСНЦ СО РАМН (Иркутск). – 1993. – № 1. – С. 23-24. (Соавт. Грицких Г.Л., Тарабрин А.Л.)
 15. Новый взгляд на метаболизм холестерина при атеросклерозе. Возможная роль клеточной и внеклеточной эстерификации (англ. яз.) // Бюлл. ВСНЦ СО РАМН (Иркутск). – 1993. – № 1. – С. 25-26. (Соавт. Никифоров С.Б., Рунович А.А., Тарабрин А.Л.)
 16. УФ-спектроскопия в изучении процесса преципитации гранул билирубината кальция и кристаллов моногидрата холестерина в пузырной желчи с холестериновыми желчными камнями // Актуальные вопросы реконструктивной и восстановительной хирургии: Тез. итог. работ. – Иркутск, 1993. – С. 103-104. (Соавт. Грицких Г.Л., Тарабрин А.Л.)
 17. Комплексная оценка данных УФ-спектроскопии носителей холестерина и билирубина в пузырной желчи у пациентов с холестериновыми желчными камнями // Актуальные вопросы реконструктивной и восстановительной хирургии: Тез. итог. работ. – Иркутск, 1993. – С. 195-197. (Соавт. Грицких Г.Л., Тарабрин А.Л.)
 18. III. A new concept on the pathogenesis of the cholesterol gallstone disease // Falk Symposium No. 80. XIII International Bile Acid Meeting "Bile Acids in Gastroenterology: Basic and Clinical Advances": Abstr. Book. – San Diego, USA, 1994. – Abstr. 123. (Соавт. with Shanturov V.A., Chikotejev S.P., Grigorjev E.G.)
 19. I. Molecular peculiarities of anhydrous cholesterol transformation into cholesterol monohydrate // X World Congresses of Gastroenterology: Abstracts II; Poster Presentations. – Los Angeles, USA, 1994. – Abstr. 2581P. (Соавт. with Shanturov V.A., Chikotejev S.P., Grigorjev E.G.)
 20. II. A new concept of cholesterol exchange physiology // X World Congresses of Gastroenterology: Abstracts II; Poster Presentations. – Los Angeles, USA, 1994. – Abstr. 2582P. (with Shanturov V.A., Chikotejev S.P., Grigorjev E.G.)
 21. III. A new concept on the pathogenesis of the cholesterol gallstone disease // X World Congresses of Gastroenterology: Abstracts II; Poster Presentations. – Los Angeles, USA, 1994. – Abstr. 2583P. (with Shanturov V.A., Chikotejev S.P., Grigorjev E.G.)
 22. I. Transformation of anhydrous cholesterol (ChA) into cholesterol monohydrate (ChM) // Falk Symposium No. 84: "Bile acids - Cholestasis – Gallstones. Advances in Basic and Clinical Bile Acid Research": Abstracts. – Berlin, Germany, 1995. – Abstr. 4P. (with Shanturov V.A., Chikotejev S.P., Grigorjev E.G.)
 23. II. Working hypothesis: cholesterol exchange physiology in normal // Falk Symposium No. 84: "Bile acids - Cholestasis – Gallstones. Advances in Basic and Clinical Bile Acid Research": Abstracts. – Berlin, Germany, 1995. – Abstr. 5P. (with Shanturov V.A., Chikotejev S.P., Grigorjev E.G.)
 24. III. Working hypothesis: cholesterol exchange pathophysiology in cholesterol gallstone disease // Falk Symposium No. 84: "Bile acids - Cholestasis – Gallstones. Advances in Basic and Clinical Bile Acid Research": Abstracts. – Berlin, Germany, 1995. – Abstr. 6P. (with Shanturov V.A., Chikotejev S.P., Grigorjev E.G.)
 25. IV. Working hypothesis: cholesterol exchange pathophysiology in hypercholesterolemia // Falk Symposium No. 84: "Bile acids - Cholestasis – Gallstones. Advances in Basic and Clinical Bile Acid Research": Abstracts. – Berlin, Germany, 1995. – Abstr. 7P. (with Shanturov V.A., Chikotejev S.P., Grigorjev E.G.)
 26. The change of the serum lipids after cholecystectomy (CE) in patients with gallstone disease (GSD) // Falk Symposium No. 84: "Bile acids - Cholestasis – Gallstones. Advances in Basic and Clinical Bile Acid Research": Abstracts. – Berlin, Germany, 1995. – Abstr. 42P. (with Shanturov V.A., Chikotejev S.P., Tarabrin A.L., Maltsev A.B.)
 27. Chemical litholysis of cholesterol gallstones in the management of destructive cholecystitis // Falk Symposium No. 84: "Bile acids - Cholestasis – Gallstones. Advances in Basic and Clinical Bile Acid Research": Abstracts. – Berlin, Germany, 1995. – Abstr. 57P. (with Shanturov V.A., Maltsev A.B., Turumina E.A.)
 28. The change of the serum lipids after cholecystectomy (CE) in patients with gall-

- stone disease (GSD) // 2nd International Conference on Gallstones: Causes and Management: Programme and Abstracts. – Tel Aviv, Israel, 1995. – Abstr. 15P. (with Shanturov V.A., Chikotejev S.P., Tarabrin A.L., Maltsev A.B.)
29. Interventional ultrasonography in the treatment of destructive cholecystitis // XIX Congress of the International College of Surgeons. Abstracts. – Tenerife, Spain, 1995. – Abstr. 12. (with Shanturov V.A., Maltsev A.B., Turumina E.A.)
30. Chemical litholysis of cholesterol gallstones in the treatment of destructive cholecystitis // The 1995 Winter Conference of United States Section of International College of Surgeons "Supercharge Your Practice": Scientific Programme and Abstracts. – Puerto Rico, USA, 1995. – Abstr. 14. (with Shanturov V.A., Maltsev A.B., Turumina E.A.)
31. Интервенционная ультразвукография в лечении деструктивного холецистита // 2-ой Симпозиум Ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики. – Москва, Россия, 1995. – Абстр. 95. (Соавт. Шантуров В.А., Чижова Е.А., Мальцев А.Б., Тюрюмина Е.Э.)
32. Новая концепция физиологии обмена холестерина в норме // Актуальные вопросы современной клинической медицины: Материалы, посв. 75-летию ИГМУ и факультетских клиник ИГМУ. – Иркутск, 1995. – С. 138-140. (Соавт. Шантуров В.А.)
33. Новая концепция патофизиологии обмена холестерина при холестериновой желчно-каменной болезни и гиперхолестеринемии // Актуальные вопросы современной клинической медицины: Материалы, посв. 75-летию ИГМУ и факультетских клиник ИГМУ. – Иркутск, 1995. – С. 140-142. (Соавт. Шантуров В.А.)
34. Химический литолиз холестериновых желчных камней в лечении острого холецистита // Актуальные вопросы современной клинической медицины: Материалы, посв. 75-летию ИГМУ и факультетских клиник ИГМУ. – Иркутск, 1995. – С. 191-193. (Соавт. Мальцев А.Б., Шантуров В.А., Чижова Е.А.)
35. Физиология обмена холестерина в норме // Актуальные вопросы реконструктивной и восстановительной хирургии: Тез. итог. работ. – Иркутск, 1995. – С. 81-83. (Соавт. Шантуров В.А.)
36. Новый взгляд на патофизиологию обмена холестерина при холестериновом холелитиазе и гиперхолестеринемии // Актуальные вопросы реконструктивной и восстановительной хирургии: Тез. итог. работ. – Иркутск, 1995. – С. 182-184. (Соавт. Шантуров В.А.)
37. Первый опыт литолиза холестериновых желчных камней с использованием метил-tert-бутилового эфира в лечении острого холецистита // Актуальные вопросы реконструктивной и восстановительной хирургии: Тез. итог. работ. – Иркутск, 1995. – С. 185-186. (Соавт. Шантуров В.А., Мальцев А.Б., Чижова Е.А., Тюрюмина Е.А.)
38. Nonsurgical treatment of destructive cholecystitis // XXX World Congress of the International college of Surgeons. – Kyoto, Japan, 1996. – Abstr. 83. (with Maltsev A.B., Shanturov V.A., Turumina E.A., Chizhova E.A.)
39. The decrease of the serum lipids after cholecystectomy in-patients with hypercholesterolemia IIa and gallstone disease // XIV International Bile Acid Meeting "Bile Acids in Hepatobiliary Diseases - Basic Research and Clinical Application". – Freiburg, Germany, 1996. – Abstr. 100P. (with Shanturov V.A., Chikotejev S.P., Tarabrin A.L.)
40. The change of the serum lipids after contact chemical litholysis of cholesterol gallstones by MTBE // XIV International Bile Acid Meeting "Bile Acids in Hepatobiliary Diseases - Basic Research and Clinical Application". – Freiburg, Germany, 1996. – Abstr. 101P. (with Shanturov V.A., Tarabrin A.L., Maltsev A.B., Turumina E.A.)
41. Pathogenesis and treatment of cholesterol gallstone disease // XIV International Bile Acid Meeting "Bile Acids in Hepatobiliary Diseases - Basic Research and Clinical Application". – Freiburg, Germany, 1996. – Abstr. 104P. (with Shanturov V.A.)
42. The disturbance of the gallbladder bile formation in-patients with cholesterol gallstone disease // XIV International Bile Acid Meeting "Bile Acids in Hepatobiliary Diseases - Basic Research and Clinical Application". – Freiburg, Germany, 1996. – Abstr. 105P. (with Shanturov V.A.)
43. Low level of Ch-HDL as risk factor for cholesterol gallstone disease // XIV International Bile Acid Meeting "Bile Acids in Hepatobiliary Diseases - Basic Research and Clinical Application". – Freiburg, Germany, 1996. – Abstr. 106P. (with Shanturov V.A., Chikotejev S.P., Tarabrin A.L.)
44. The modern approaches in the treatment of destructive cholecystitis // The 4th Russian-Japan International Medical Symposium. – Irkutsk, 1996. – Abstr. 114P. (with Maltsev A.B., Shanturov V.A., Chizhova E.A., Turumina E.A.)
45. Is a low level of Ch-HDL as risk factor for cholesterol gallstone disease ? // XIX Congress of the Latin American Federation of the International College of Surgeons: Final Program. – La Paz, Bolivia, 1997. – Abstr. 47 (with Shanturov V.A., Chikotejev S.P., Tarabrin A.L.)
46. Role of the gallbladder in mammals // XIX Congress of the Latin American Federation of the International College of Surgeons: Final Program. – La Paz, Bolivia, 1997. – Abstr. 53 (with Shanturov V.A.)
47. О роли желчного пузыря у животных и человека // Актуальные вопросы современной клинической медицины. – Иркутск, 1997. – С. 211-212. (Соавт. Шантуров В.А.)
48. Поверхностный билиарный сладж – причина нарушения формирования пузырной желчи у больных хроническим калькулезным холециститом // Актуальные вопросы современной клинической медицины. – Иркутск,

1997. – С. 212-214. (Соавт. Шантуров В.А., Ким Э.Ф., Чикотеев С.П.)
49. Роль желчного пузыря в возникновении гиперхолестеринемии // Актуальные вопросы современной клинической медицины. – Иркутск, 1997. – С. 215-217. (Соавт. Шантуров В.А., Тарабрин А.Л.)
 50. Функциональное состояние гепатобилиарной системы и уровень липидов сыворотки крови у больных хроническим калькулезным холециститом // Актуальные вопросы современной клинической медицины. – Иркутск, 1997. – С. 224-226. (Соавт. Шантуров В.А., Ким Э.Ф., Кузнецов Н.П.)
 51. Relationships between serum lipids and the function of the liver and gallbladder in patients with ischaemic heart disease // 8th International Congress on Cardiovascular Pharmacotherapy: Abstr. Book. – Amsterdam, The Netherlands, 1999. – Abstr. 79 P. (with Cherkashina A.L., Reut Ju.A., Shanturov V.A., Turumina H.E., Tarabrin A.L.)
 52. Liver structure and functions restore after xenotransplantation of embryonic hepatocytes in acute toxic injury // XXVIth Pan American Congress of Digestive Diseases. Gastr-99 of the Canadian Association of Gastroenterology: Abstr. Book. – Vancouver, Canada, 1999. – Abstr. 350 P. (with Lepekhova S.A., Goldberg O.A., Aparcin K.A.)
 53. Relationships between serum lipids before and after cholecystectomy in patients with gallstone disease // XV International Bile Acid Meeting "Bile Acids and Cholestasis": Abstr. Book. – Titisee, Germany, 1998. – Abstr. 73 P. (with Shanturov V.A., Chikotejev S.P., Tarabrin A.L.)
 54. Relationships between serum lipids before and after cholecystectomy in patients with gallstone disease // 11th World Congress of Gastroenterology: Abstr. Book. – Vienna, Austria, 1998. – Abstr. 1254 P. (with Shanturov V.A., Chikotejev S.P., Tarabrin A.L.)
 55. Surface biliary sludge as the cause of chronic calculous cholecystitis // Hepato-Gastroenterology. – 1998. – Vol. 45, May, Suppl. II. – 3rd World Congress of the International Hepato-Pancreato-Biliary Association: Abstracts. – Madrid, Spain, 1998. – P. CLVII-CLVIII (with Shanturov V.A.)
2. Способ диагностики холестериновой желчно-каменной болезни: Патент No. 1714505 РФ / Соавт. С.П. Чупин, Г.И. Сарапулова, Г.Л. Грицких, Ю.Л. Фролов, А.А. Семенов, С.Б. Никифоров.
 3. Способ определения преципитации гранул билирубината кальция: Патент No. 2028616 РФ / Соавт. Г.Л. Грицких, С.Б. Никифоров, Г.И. Сарапулова, С.П. Чупин.
 4. Средство для профилактики образования камней в желчном пузыре: Патент No. 2020947 РФ / Соавт. А.А. Семенов, И.Г. Кузнецов, А.И. Сырчина, С.Б. Никифоров, Е.В. Лохэ.
 5. Способ лечения больных калькулезным холециститом: Патент No. 2129026 РФ / Соавт. В.А. Шантуров, А.Б. Мальцев.

Монографии

1. Новые подходы к ранней диагностике, патогенезу и лечению холестеринового холелитиаза. – М.: МАИ, 1994. – 173 С. (Соавт. Чупин С.П., Никифоров С.Б., Грицких Г.Л.)

Патенты

1. Способ прогнозирования холестериновой желчно-каменной болезни: Патент No. 1691750 РФ / Соавт. С.П. Чупин, С.Б. Никифоров, В.Л. Саленко., О.Б. Кун, А.И. Вялков.

Список аббревиатур, использованных в работе

Общие

ХЖКБ	– холестериновая желчно-каменная болезнь;
ЖКБ	– желчно-каменная болезнь;
ХЖК	– холестериновые желчные камни;
ХКХ	– хронический калькулезный холецистит;
ОКХ	– острый калькулезный холецистит;
ГКС	– группа клинического сравнения;
Ед.Х.	– единицы Хаунсфилда;

Липиды крови

ОХс	– общий холестерин;
Хс-ЛПВП	– холестерин ЛПВП;
Хс-ЛПНП	– холестерин ЛПНП;
Хс-ЛПОНП	– холестерин ЛПОНП;
ТГ	– триглицериды;
ФЛ	– фосфолипиды;

Желчные кислоты

ХК	– холевая кислота;
ХДХК	– хенодезоксихолевая кислота;
ДХК	– дезоксихолевая кислота;
ЛХК	– литохолевая кислота;
УДХК	– урсодезоксихолевая кислота;

Липиды желчи

ХсБ	– безводный холестерин;
ХсМ	– моногидрат холестерина;
ИНХ	– индекс насыщения холестерина;
Хс/ФЛ	– молярное соотношение холестерина к фосфолипидам;
ОЖК/Хс	– молярное соотношение желчных кислот к холестерину;

Морфометрические характеристики желчного пузыря

V_{жп}	– объем желчного пузыря;
V_{жк}	– объем желчных камней;
V_{пзж}	– объем пузырной желчи;
S_{жп}	– площадь поверхности желчного пузыря;
ПБС	– поверхностный билиарный сладж;

Гаммасцинтиграфия

T_{1/2}	– время периода полувыведения ⁹⁹ TcМЕЗИДА от T _{max} в печени;
T_{жп}	– время начала поступления ⁹⁹ TcМЕЗИДА в желчный пузырь;

Контактный химический литолиз

КХЛ	– контактный химический литолиз;
МТБЭ	– метил-трет-бутиловый эфир;

Методы исследования

УФ	– ультрафиолетовая спектроскопия;
λ	– длина волны;