

ПАТОГЕНЕЗ ЖОВЧНОКАМ'ЯНОЇ ХВОРОБИ

Науково-дослідний центр фітотерапії, Херсон

Жовчнокам'яна хвороба (ЖКХ) досить поширена (виявляється у 10–15 % населення), часто перебігає безсимптомно (на секції — близько 30 %) [1–3]. Останнім часом частота ЖКХ зростає навіть у дітей [2], що пов'язано із глобальною екологічною кризою [4].

Виникнення жовчних каменів (ЖК) пояснюють кристалізацією холестерину внаслідок підвищення його рівня та зниження концентрації жовчних кислот і фосфоліпідів жовчі хворих [5–8]. Наводимо 4 групи аргументів проти фізико-хімічної теорії.

1. Перенасиченість жовчі холестерином трапляється часто і вважається нормальною видовою ознакою людини [9]. Жовч має великий резерв емульгуючої здатності, і тому концентрація холестерину в ній коливається в широких межах. Істотних розбіжностей у ліпідному складі жовчі здорових людей та хворих на ЖКХ немає [9–12].

2. Ліпідний комплекс жовчі є достатньо стабільним колоїдом. При експериментальному перенасиченні жовчі холестерином не вдалося отримати твердої фази [10; 13].

3. Утворення ЖК з холестерину жовчі неможливе з точки зору фундаментальних законів кристалохімії [14–16].

4. Крім холестеринових каменів, існують ще вапняні (пігментні) та змішані, виникнення яких фізико-хімічна теорія зовсім не пояснює [8].

При дослідженні складу ЖК виявлено високий і постійний вміст кальцію, міді, марганцю, нікелю та заліза [17–19]. Відомо

також, що в жовчі хворих на ЖКХ значно підвищений вміст саме цих елементів [17–19]. У наших дослідках при взаємодії жовчі з іонами вказаних металів отримані осади [20], які за властивостями нагадують жовчну «замазку», що знаходиться в жовчному міхурі поряд із каменями [21–28].

Мета цієї статті — довести роль певних елементів у виникненні ЖК і сформулювати положення хімічної теорії ЖКХ.

Матеріали та методи дослідження

Застосовувалась усереднена проба медичної жовчі, однорідний склад якої дозволяв кількісно зіставити дію іонів різних металів. Готувалися 1 М розчини хлоридів кальцію, марганцю, нікелю, 0,025 М розчин хлориду міді, 0,1 н розчин соляної кислоти та насичений розчин сульфату амонію. В пробірку відмірювалося 10 мл жовчі, яка титрувалася з мікробюретки розчинами солей. Оптична густина системи реєструвалася на фотоелектроколориметрі КФК-3 у кюветі 3 мм при довжині хвилі 540 нм. Одночасно вимірювався показник заломлення світла системи на рефрактометрі РЛУ. Для дослідження кінетики процесу в серію пробірок з притертими корками відмірювали по 10 мл жовчі та додавали необхідну кількість іонів (звичайно від 0,1 до 1 мл розчину). Пробірки одразу закладали в апарат для збовтування та вимірювали оптичну густина системи до отримання трьох стабільних результатів. У паралельних дослідках враховували розбавлення реагентів.

Результати дослідження та їх обговорення

Додавання по краплях 1 М розчину хлориду кальцію, нікелю, марганцю, міді до жовчі приводило до появи світло-зелених пухких осадів, кількість яких збільшувалася в процесі титрування. Осади не розчинялись у воді, жовчі, кислотах, лугах і більшості органічних розчинників. Через 2 доби пухкі осади перетворювалися на клейку, темно-коричневу масу. Такі ж смолоподібні осади утворювалися в жовчі при додаванні до неї одразу понад 0,5 мл розчинів солей вказаних металів. Диференційні криві фототурбідиметричного титрування, наведені у попередній статті [29], мали різкі злами, що відповідали точкам еквівалентності (таблиця) і свідчили про утворення в жовчі кількох типів металоліпідних сполук. Методом сталагмометрії та за допомогою реакції Петенкофера нами було встановлено, що до складу металоліпідних комплексів не входили жовчні кислоти, вони залишались у надосадовій рідині. Всі інші складові жовчного колоїду (холестерин, білірубін, фосфоліпіди, жирні кислоти) випадали в осад. Злами на кривих диференціального рефрактометричного титрування жовчі іонами металів відповідали початку утворення смолоподібних осадів: для міді — 5 ммоль/л, для кальцію — 72 ммоль/л, для нікелю — 115 ммоль/л, для марганцю — 140 ммоль/л. Утворення пухкого осаду спостерігалось протягом 1 хв, а потім за 0,5–3 год починався



Характеристика коагуляції та утворення осадів жовчі з іонами

Назва іона, формула речовини	Утворення осаду		Характеристика осаду			
	Поріг, ммоль/л	Точка еквівалентності, ммоль/л	Агрегатний стан	Розчинність		
				Вода	Жовч	Органічні розчинники
Хімічна взаємодія						
Нікель, NiCl ₂	50	115	Твердий	Н	Н	Н
Кальцій, CaCl ₂	30	30	Твердий	Н	Н	М
Марганець, MnCl ₂	4	9	Твердий	Н	Н	Н
Мідь, CuCl ₂	1	5	Твердий	Н	Н	Н
Фізична коагуляція						
Протон, HCl	20	—	Рідкий	Н	Р	Р
Амоній, (NH ₄) ₂ SO ₄	500	—	Рідкий	Р	Р	Р
Натрій, NaCl	Осадів немає					
Магній, MgCl ₂	Осадів немає					

Примітка. Р — розчинні; М — малорозчинні; Н — нерозчинні.

повільний процес збільшення часток (поліконденсації), який закінчувався за 15–20 год. Оскільки ліпідний комплекс жовчі при взаємодії з іонами металів поводить себе як єдине ціле (міцели жовчі), то взагалі можна встановити склад металоліпідних сполук жовчі. Однак для розуміння патогенезу ЖКХ важливим є сам факт утворення нерозчинних сполук жовчі з іонами важких металів і кальцію.

Для порівняння проводилася коагуляція жовчі 0,1 н розчином соляної кислоти, яка починалася при концентрації соляної кислоти 20 ммоль/л. При цьому випадав темний смолоподібний осад, розчинний у лугах, оцтовій кислоті, бутанолі, пропанолі та надлишку жовчі (див. таблицю). При додаванні надлишку соляної кислоти кількість осаду не збільшувалася. Сульфат амонію спричиняв коагуляцію (висолювання) жовчного колоїду при 60%-му насиченні. При цьому на поверхні розчину з'являлася темно-коричнева масляниста рідина, яка легко розчинялася у воді з утворенням звичайної жовчі. При додаванні надлишку сульфату амонію кількість концентрату (коацервату) ліпідного комплексу

жовчі не збільшувалася. Сульфат натрію та хлорид магнію не спричиняли коагуляції жовчі навіть при додаванні у вигляді сухої солі (див. таблицю).

Таким чином, ліпідний комплекс жовчі у концентрованому вигляді є рідиною і не руйнується при стисненні дифузійного шару міцел сульфатом амонію. Він також стійкий до дії багатозарядних іонів (магнію). Нейтралізація заряду жовчних міцел (соляною кислотою) знижує їх колоїдну стійкість і приводить до осідання ліпідного комплексу. Однак і в цьому випадку коагуляція є рідкою фазою, а колоїдний стан відновлюється після залуження. Іони важких металів і кальцію хімічно взаємодіють з ліпідним комплексом жовчі й утворюють тверді важкорозчинні сполуки, які мимовільно полімеризуються.

Механізм накопичення важких металів

Слід наголосити, що вміст кальцію та важких металів у ЖК становить від 1 до 30 % за масою [17; 18], тимчасом як у крові та тканинах людини вміст цих елементів становить лише соті та тисячні частки відсотка [17; 30; 31]. Повинен існувати фізіологічний механізм, що

забезпечує таку високу концентрацію важких металів і кальцію у складі ЖК. З літератури відомо, що більшість важких металів і кальцію (85–99 %), що потрапила в організм людини, виділяється з жовчю [19; 30; 32]. Важливим є і те, що всмоктування міді, нікелю, марганцю та свинцю в кишках відбувається за рахунок пасивної дифузії, не залежить від вмісту цих елементів у організмі та не має фізіологічної регуляції [19; 33–35]. При підвищеному вмісті цих елементів в крові всмоктування їх не сповільнюється, а лише прискорюється їх виведення з жовчю [31–33]. Однак виведення з жовчю є малоефективним процесом, бо в тонкому кишечнику важкі метали знову всмоктуються, потрапляють у печінку та знову виділяються з жовчю, тобто утворюється ентерогепатична циркуляція [19; 32; 36; 37]. Рослинні волокна здатні зв'язувати та виводити з калом важкі метали і кальцій [36; 38]. У разі запору важкі метали краще всмоктуються в кишечнику, припиняється їх виведення з організму, відбувається накопичення в жовчі. Запор спостерігається у 80 % хворих на ЖКХ, причому у периферичній крові



вміст важких металів здебільшого нормальний [17]. Це пов'язано із ентерогепатичною циркуляцією вказаних металів. Концентрація важких металів підвищена лише в жовчі та у лімфі, що відтікає від кишок до печінки. За розрахунками, для утворення твердої фази в жовчі достатньо порушення її евакуації або тривалості запору протягом доби при звичайному надходженні міді з водою та їжею (близько 1 мг на добу) [19; 33–35]. Концентрація міді в жовчі при цьому має бути не менше 2 ммоль/л, що є достатнім для каменеутворення (див. таблицю). Факт підвищеного вмісту міді, марганцю, нікелю, свинцю та кальцію в жовчі хворих на ЖКХ підтверджується всіма, хто проводив подібні дослідження [17; 18; 34; 35].

Таким чином, ЖКХ є переважно ендogenous гіпермікроелементозом із накопиченням мікроелементів у ентерогепатичній циркуляції.

Механізм утворення ЖК

Внаслідок описаних вище фізіологічних розладів у жовчі накопичуються важкі метали та кальцій у кількості, достатній для виникнення твердої фази. Оскільки металоліпідні сполуки нерозчинні у воді та жовчі, то легко створюється метастабільний стан (перенасичення), необхідний для кристалізації. За законами кристалохімії при повільному перенасиченні виникають поодинокі великі кристали, при більш швидкому перенасиченні — багато малих кристалів, а при дуже швидкому — аморфний осад [15; 16]. В останньому випадку в жовчі утворюється так званий біліарний сладж (від англ. бруд, каламуть), мікрокристали, або жовчна «замазка» [21–28; 39]. Характерно, що ці утворення (мікрохолелітаз), як і камені, є 3 видів — холестеринові, пігментні та змішані [8; 25–28]. За даними УЗД, мікрохолелітаз виявляється у 35–60 % хворих,

при мікроскопії жовчі — у 90 %, а при поляризаційній та кольоровій катодлюмінесцентній скануючій мікроскопії — майже у всіх [24; 40; 41]. Утворенням такої замазки в жовчних протоках печінки можуть пояснюватися деякі форми холестазу. В глибині жовчної «замазки» з часом може розвинути кристалізація, що підтверджується під час операцій [1; 9; 39]. Утворені одним з трьох наведених способів ядра ЖК здатні швидко рости як за рахунок металоліпідних шарів, так і холестерину. Згідно з правилом Панета, на кристалі найбільш міцно адсорбуються ті молекули, які утворюють із молекулами кристала найменш розчинну сполуку. При цьому ріст кристала значно прискорюється [15; 16; 42]. Хімічна теорія ЖКХ може пояснити характерну парадоксально низьку розчинність ЖК [42].

Фактори ризику ЖКХ

Виходячи з викладеного, можна згрупувати фактори ризику ЖКХ відповідно до їх клінічного значення.

А. Порушення евакуації жовчі.

1. Дискінезія жовчних шляхів.

2. Нераціональна дієта. Безжирова дієта призводить до затримки виділення жовчі [43]. Голодування, парентеральне годування призводить до повного припинення виведення металів з жовчю [21; 44].

3. Нераціональна фармако-терапія. Використання препаратів жовчі призводить до сповільнення синтезу жовчних кислот та виділення жовчі за механізмом зворотного зв'язку [21–24; 48].

Б. Запор — більш повне та повторне всмоктування важких металів і кальцію.

В. Недостатнє споживання грубої рослинної клітковини в сирому вигляді сприяє зниженню ентеросорбції важких металів та кальцію рослинними волокнами.

Г. Запальні процеси жовчної системи — зниження колоїдної стійкості жовчі у кислому середовищі [6; 11; 45].

Цілком зрозуміло, що виникненню ЖК також сприяє підвищений вміст мікроелементів у воді та харчових продуктах, який за останні десятиріччя зріс приблизно у 20 разів [4].

Відмітимо, що хімічна теорія може пояснювати цілу низку патогенетичних моментів ЖКХ: зародження та шляхи формування кристалічної фази в жовчі, необоротність каменеутворення, швидкий ріст каменів, межування шарів та їх закріплення, різноманітність жовчних каменів, а також фізіологічні розлади, що призводять до їх утворення.

ЛІТЕРАТУРА

1. Желчнокаменная болезнь / С. А. Дадвани, П. С. Ретшев, А. М. Шулутко, М. И. Прудков. — М.: Видар-М, 2000. — 139 с.

2. Лейшнер У. Практическое руководство по заболеваниям желчных путей. — М.: ГЭОТАР-Медицина, 2001. — 259 с.

3. Значение различных методов оценки распространенности желчнокаменной болезни в популяции: патолого-анатомическая и прижизненная ультразвуковая диагностика / О. В. Решетников, А. Н. Рябинов, С. Г. Шахматов и др. // Терапевт. архив. — 2004. — № 1. — С. 45-48.

4. Макаренко А. Б. Глобальная экология и медицина // Таврич. мед.-биол. вестник. — 2001. — № 1–2. — С. 248-250.

5. Вахрушев Я. М., Хохлачева Н. А. О патогенезе желчного камнеобразования и его профилактике при заболеваниях желчевыводящих путей // Терапевт. архив. — 1999. — № 2. — С. 44-48.

6. Изменение литогенности желчи и метаболизма соединительной ткани при хроническом холецистите / М. А. Осадчук, А. В. Коньков, Т. Е. Липатова, Л. А. Конькова // Клин. медицина. — 2002. — № 12. — С. 42-45.

7. Осадчук М. А., Гераськина П. В. Хронический холецистит — некоторые аспекты литогенеза // Терапевт. архив. — 1998. — № 2. — С. 27-30.



8. Мараховский Ю. Х. Желчнокаменная болезнь: современное состояние проблемы // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колонопроктологии. — 2003. — № 1. — С. 81-92.
9. Саратиков А. С. Скакун Н. П. Желчеобразование и желчегонные средства. — Томск, 1991. — 260 с.
10. Рубенс Ю. П., Юрика Э. В., Селезнев Ю. В. Индексы литогенности желчи: методы определения, клиническая доступность, информативность // Клиническая медицина. — 1992. — № 7-8. — С. 39-41.
11. Boscaini M., Magnani G. Morphological appearance of flow-level echoes in the gallbladder // Surg. Endosc. — 1987. — Vol. 1, N 1. — P. 41-49.
12. Fracchia M., Pellegrini S., Seccreto P. Biliary lipid composition in cholesterol microlithiasis // Gut. — 2001. — Vol. 48, N 2. — P. 702-706.
13. Janowitz P., Mason P., Kratzer W. // Can. J. Gastroent. — 2001. — Vol. 15, N 6. — P. 363-366.
14. Парсонидж Н., Стейвли Л. Беспорядок в кристаллах: Пер. с англ. / Ред. Жижица Г. Н. — М.: Мир, 1982. — Ч. 1. — 431 с.
15. Крестов Г. А., Кобенек В. А. От кристалла к раствору. — Л.: Химия, 1977. — 112 с.
16. Рабинович В. А., Хавин З. Я. Краткий химический справочник. — Л.: Химия, 1991. — 432 с.
17. Галеев М. А. Желчнокаменная болезнь. — Уфа, 1975. — С. 23.
18. Козырев М. А. Обмен микроэлементов при желчнокаменной болезни // II Всесоюз. биохим. съезд. — Ташкент, 1963. — Секция 13. — С. 57.
19. Москалев Ю. И. Минеральный обмен. — М.: Медицина, 1985. — 288 с.
20. Маркина Т. Д., Макаренко А. Б. Роль некоторых микроэлементов в патогенезе желчнокаменной болезни // Физиология и патология органов пищеварения / Тр. Крым. мед-та. — Т. 76. — Симферополь, 1978. — С. 50-52.
21. Дедерер Ю. Ф., Устинов Г. Г. Новый этап в изучении патогенеза холелитиаза // Клиническая медицина. — 1989. — № 7. — С. 24-29.
22. Митьков В. В. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. — М.: Видар, 1996. — С. 105-108.
23. Ильченко А. А. Классификация желчнокаменной болезни // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2001. — № 1. — С. 138-143.
24. Ильченко А. А., Вихрова Т. В. Проблема билиарного сладжа // Клиническая медицина. — 2003. — № 8. — С. 17-22.
25. Bouchier T. A. The formation of gallstones // Kio. J. Med. — 1992. — Vol. 41, N 1. — P. 1-5.
26. Ko C. W., Sckijima J. M., Lee S. P. Biliary sludge // Ann. Intern. Med. — 1999. — Vol. 130, N 4. — P. 301-311.
27. Porte P. L., Lafomt H. Composition and immunofluorescence studies of biliary sludge in patients with cholesterol or mixed gallstones // J. Hepatol. — 2000. — Vol. 33, N 3. — P. 352-360.
28. Qi-Wei Xu, Shaffer F. The potential site of impaired gallbladder contractility in animal model of cholesterol gallstone disease // Gastroent. — 1996. — Vol. 110, N 1. — P. 251-257.
29. Макаренко А. Б. Химическая теория желчнокаменной болезни / Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения // Тр. Крымского мед-та. — 2000. — Т. 136. — С. 125-131.
30. Минделл Э. Справочник по витаминологии и минеральным веществам: Пер. с англ. — М.: Медицина и питание, 1997. — 317 с.
31. Химия биогенных элементов / В. Г. Хухрянский, А. Я. Цыганенко, Н. В. Павленко. — К.: Вища шк., 1990. — 206 с.
32. Яковенко Э. П. Нарушение механизмов желчеобразования и методы их коррекции // Суч. гастроэнтерология. — 2003. — № 4. — С. 8-15.
33. Физиология всасывания / Под ред. В. Н. Черниговского. — Л.: Наука, 1977. — 668 с.
34. Смоляр В. И. Гипо- и гипермикроэлементозы. — К.: Здоров'я, 1989. — 152 с.
35. Микроэлементозы человека: Этиология, классификация, органо-патология / А. П. Авцын, А. А. Жаворонков, М. А. Риш, Л. С. Строчкова. — М.: Медицина, 1991. — 496 с.
36. Архипова О. Г. Комплексоны в клинике профессиональных болезней. — М.: Медицина, 1975. — 210 с.
37. Романенко В. Д. Физиология кальциевого обмена. — К.: Наук. думка, 1975. — 171 с.
38. Дудкин М. С., Щелкунов Л. Ф., Киторага Н. Ф. Пищевые волокна в гастроэнтерологии // Актуальні питання реабілітації гастроентерологічних хворих: Матер. симпозиуму. — Чернівці, 1996. — С. 133.
39. Janowitz P., Kratzen W., Zempler T. Gallbladder sludge: spontaneous course and incidence of complications in patients without stones // Hepatology. — 1994. — Vol. 20, N 2. — P. 291-294.
40. Логинов А. С. Новейшие достижения в гастроэнтерологии и перспективы ее развития // Терапевт. архив. — 1999. — № 2. — С. 5-7.
41. Клиника, диагностика и лечение микрохолелитиаза / С. С. Губенко, П. Г. Кондратенко, Т. В. Смирнова, А. А. Супрун // Суч. гастроэнтерология. — 2003. — № 2. — С. 47-49.
42. Гоноровский Н. П., Назаренко Ю. П., Некряч Е. Ф. Краткий справочник по химии. — К.: Наук. думка, 1987. — 821 с.
43. Хронічні захворювання жовчонивидної системи: проблеми лікування / І. І. Гриценко, Ю. М. Степанов, С. В. Косинська, В. І. Залевський // Суч. гастроентерологія. — 2003. — № 1. — С. 49-55.
44. Пархоменко Л. К., Ещенко А. В. Молекулярные механизмы холестаза // Там же. — 2004. — № 2. — С. 95-99.
45. Lee S. P., Maher K., Nicholls J. F. Origin and fate of biliary sludge // Gastroent. — 1988. — Vol. 94, N 1. — P. 170-176.

