

Физиология желчи

Функции желчного пузыря

Преобладающая точка зрения – желчный пузырь не является жизненно необходимым органом (1). Желчный пузырь обладает абсорбционной, концентрационной, секреторной и эвакуаторной функциями (2, 3). Первые две взаимосвязаны. Абсорбционная функция желчного пузыря включает абсорбцию воды, Na^+ , холестерина, фосфолипидов, гидрофильных протеинов и т.д. (4-14). Учитывая, что абсорбция желчных кислот слизистой желчного пузыря составляет всего 2-6% от общей концентрации в пузырной желчи, концентрационная функция желчного пузыря заключается в аккумуляции желчных кислот печеночной желчи в желчном пузыре (10-12, 15, 16). Секреторная функция желчного пузыря включает секрецию гликопротеинового муцина слизистой желчного пузыря, ионы H^+ , Cl^- и, возможно, иммуноглобулины и Ca^{2+} (5, 17-23).

Механизм процесса формирования пузырной 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. Следовательно, скорость поступления печеночной желчи в желчный пузырь включает “активный” и “пассивный” пассаж. Во время “активного” пассажа поступает только 1 объем (из 6-9) печеночной желчи, во время “пассивного” пассажа – 5-8 объемов. По данным нашей математической модели скорость поступления печеночной желчи в желчный пузырь составляет 281 ± 58 мкл/мин, что соответствует 80% от базальной секреции печеночной желчи (350 мкл/мин) (24). Это косвенно подтверждается тем, что в желчном пузыре аккумулируется $78 \pm 10\%$ желчных кислот от их общего пула (25). Концентрация общих желчных кислот в пузырной желчи зависит от скорости поступления желчных кислот печеночной желчи в желчный пузырь ($r=+0.87$, $p<0.001$) (24). Детализация процесса поступления печеночной желчи в желчный пузырь позволяет сделать предположение, что 83-89% желчных кислот, содержащиеся в пузырной желчи, поступают с “пассивным” пассажем и только 11-17% желчных кислот – с “активным” пассажем печеночной желчи. Соответственно, “пассивный” пассаж печеночной желчи в желчный пузырь играет важную роль в механизме формирования пузырной желчи (рис. 1.а).

В норме процесс заполнения желчного пузыря при внутривенном введении рентгенконтрастного вещества характеризуется определенными закономерностями (26). В течение первых 15-20 мин желчь состоит из двух слоев: верхнего контрастного и нижнего неконтрастного (рис. 1.а). Четкая граница между ними располагается горизонтально. На 30-40-й минуте пристеночно расположенная контрастированная желчь верхнего слоя сгущается, плотность ее возрастает благодаря наличию тяжелых атомов йода и начинает превышать плотность неконтрастированной концентрированной желчи. При этом “тяжелые” слои контрастированной желчи начинают стекать по стенкам, как бы обтекая неконтрастированную концентрированную желчь и скапливаться на дне (рис. 1.б). Тень желчного пузыря становится трехслойной: вверху располагается контрастированная, но неконцентрированная желчь, далее идет слой концентрированной, но неконтрастированной желчи, наконец, дистальный отдел пузыря заполнен контрастированной и концентрированной желчью. Граница между ними четкая и сохраняется при перемене положения тела обследуемого. Постепенно количество концентрированной контрастированной желчи на дне пузыря увеличивается, и верхняя граница нижнего слоя повышается (рис. 1.в). Однородность тени желчного пузыря наступает спустя 2.5-3.0 ч с момента введения препарата (рис. 1.г) (26).

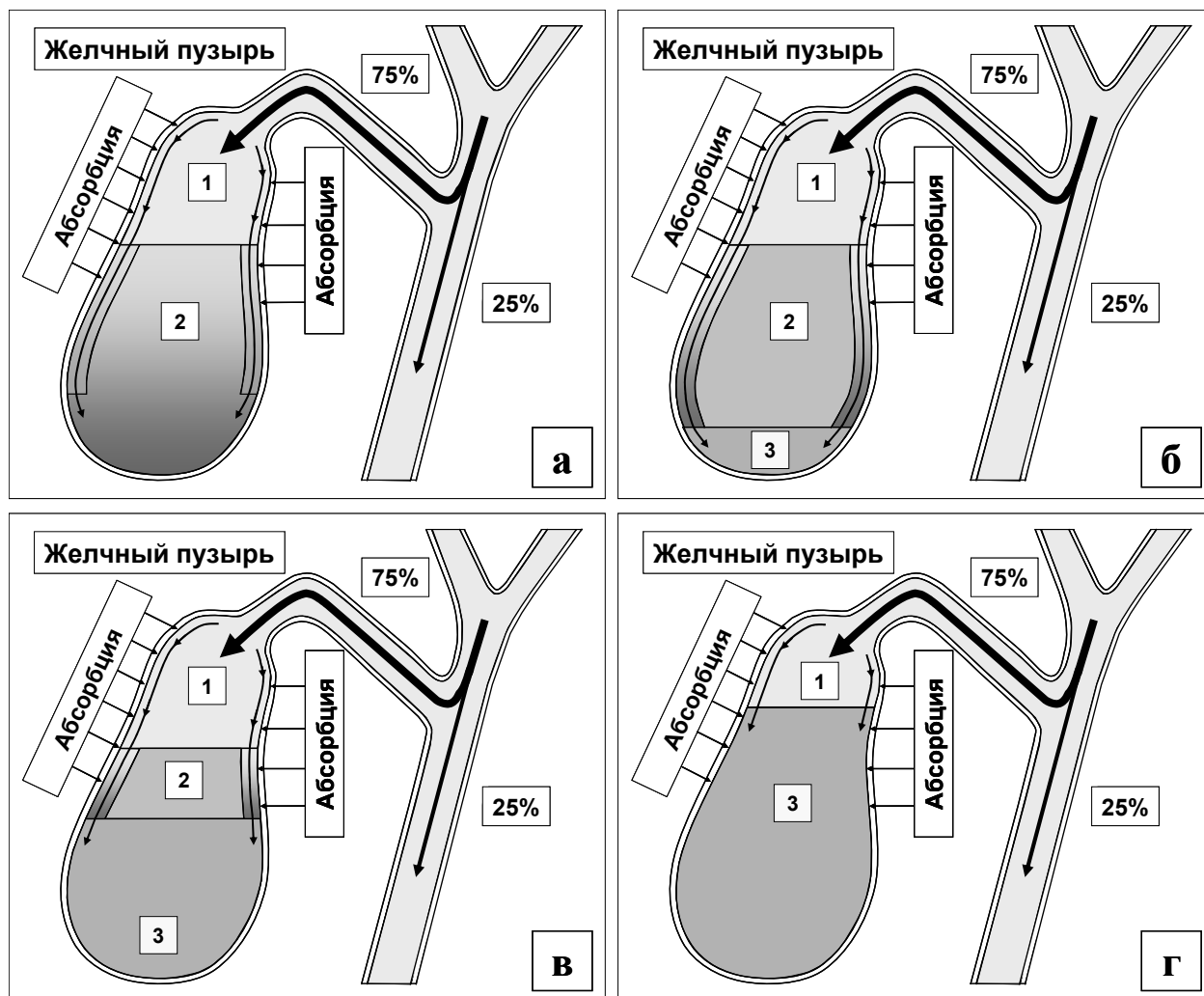


Рис. 1. Процесс формирования пузырной желчи у здоровых людей по данным динамической внутривенной холецистографии. **(а)** через 15-20 минут после внутривенного введения контраста; **(б)** через 30-40 минут после внутривенного введения контраста; **(в)** через 1.5-2.0 часа после внутривенного введения контраста; **(г)** через 2.5-3.0 часа после внутривенного введения контраста.

1 – контрастированная неконцентрированная печеночная желчь; **2** – неконтрастированная концентрированная пузырная желчь; **3** – контрастированная концентрированная пузырная желчь.

Следовательно, на голодный желудок, абсорбция воды слизистой шейки желчного пузыря играет ведущую роль в формировании пузырной желчи. Скорость абсорбции воды слизистой желчного пузыря составляет 249 ± 58 мкл/мин (или 5.55 ± 1.24 мкл/см²/мин), что соответствует данным полученным *in vivo* (261 ± 130 мкл/мин) (4, 24). Общее количество воды абсорбированной слизистой желчного пузыря за 12 часов составляет 179 ± 41 мл (24).

Выведение билиарного холестерина в просвет двенадцатиперстной кишки

Для понимания процессов выведения билиарного холестерина в просвет двенадцатиперстной кишки нами введены два новых термина: **пузырно-зависимый** и **пузырно-независимый** выход билиарного холестерина.

Пузырно-зависимый выход билиарного холестерина зависит от эвакуаторного объема желчного пузыря и концентрации билиарного холестерина в пузырной желчи.

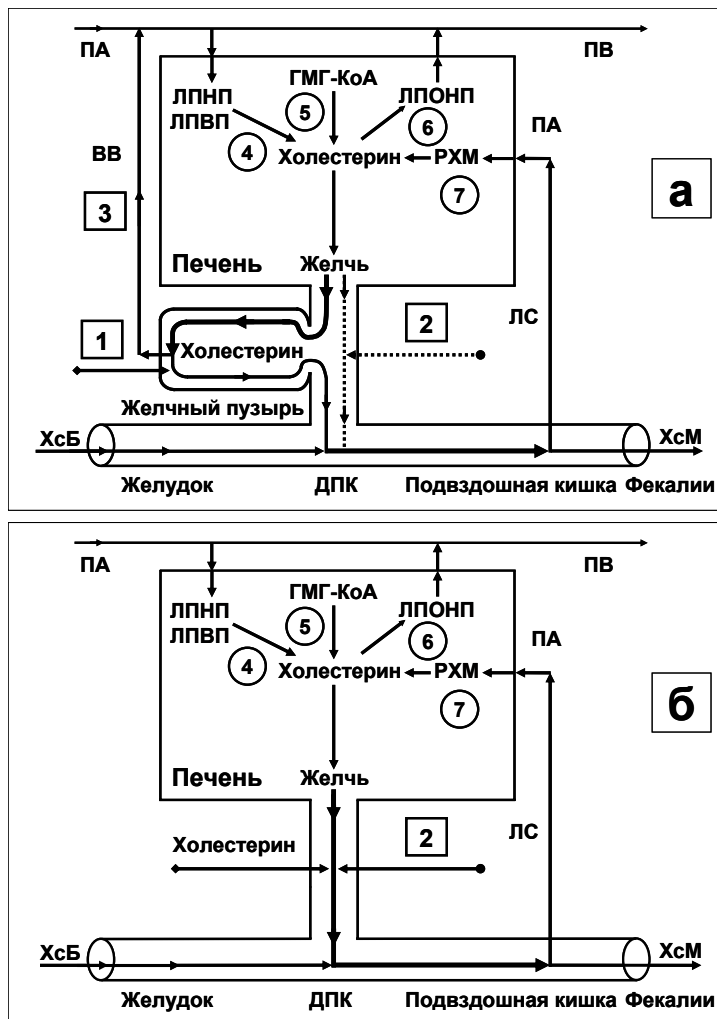


Рис. 2. Обмен холестерина у здоровых людей (а) и у больных после холецистэктомии (б).

1 – пузырьно-зависимый выход билиарного холестерина; 2 – пузырьно-независимый выход билиарного холестерина; 3 – пузырьно-печеночная циркуляция абсорбированного билиарного холестерина; 4 – гидролиз эфиров холестерина, поступившие в гепатоциты с ЛПВП и ЛПНП; 5 – биосинтез холестерина; 6 – синтез эфиров холестерина для ЛПОНП; 7 – гидролиз эфиров холестерина, поступившие в гепатоциты с РХМ.

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; **ЛПНП** – липопротеиды низкой плотности; **ЛПОНП** – липопротеиды очень низкой плотности; **РХМ** – ремнантные хиломикроны; **ЭХс** – эфиры холестерина; **Хс** – холестерин; **ХсБ** – холестерин безводный; **ХсМ** – моногидрат холестерина; **ПА** – печеночная артерия; **ПВ** – печеночная вена; **ВВ** – воротная вена; **ЛС** – лимфатические сосуды.

Соответственно, **пузырно-независимый выход билиарного холестерина** зависит от объема и концентрации билиарного холестерина в печеночной желчи, поступающего напрямую в двенадцатиперстную кишку (рис. 2.а).

После холецистэктомии наблюдается только **пузырно-независимый выход билиарного холестерина** в двенадцатиперстную кишку (рис. 2.б).

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ АБСОРБЦИЕЙ БИЛИАРНОГО ХОЛЕСТЕРИНА В ЖЕЛЧНОМ ПУЗЫРЕ И ПОДВЗДОШНОЙ КИШКЕ

В желчном пузыре везикулярный холестерин эффективно абсорбируется, мицеллярный – нет (7-12, 24, 27-29). Абсорбция мицелл в подвздошной кишке в 100 раз эффективнее, чем везикул (30). Следовательно, чем больше абсорбция везикулярного холестерина в желчном пузыре, тем выше концентрация мицеллярного холестерина в пузырьной желчи (индекс насыщения холестерином менее 1.0) и абсорбция холестерина в подвздошной кишке.

И наоборот, **снижение абсорбции везикулярного холестерина в желчном пузыре** повышает его концентрацию в пузырьной желчи (индекс насыщения более 1.0) и уменьшает абсорбцию холестерина в подвздошной кишке. Соотношение желчные кислоты/холестерин в пузырьной желчи может определять способность кишечных смешанных мицелл к солюбилизации диетарного холестерина. Повышение этого соотношения более 10-12:1 (ИНХ < 1.0) – увеличивает солюбилизацию, уменьшение менее 7-10:1 (ИНХ > 1.0) – снижает.

ВЛИЯНИЕ ФУНКЦИЙ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ НА ЭНТЕРОГЕПАТИЧЕСКУЮ ЦИРКУЛЯЦИЮ

Часть желчных кислот печеночной желчи поступает в желчный пузырь и аккумулируется в нем, другая часть – в двенадцатиперстную кишку и участвует в энтерогепатической циркуляции.

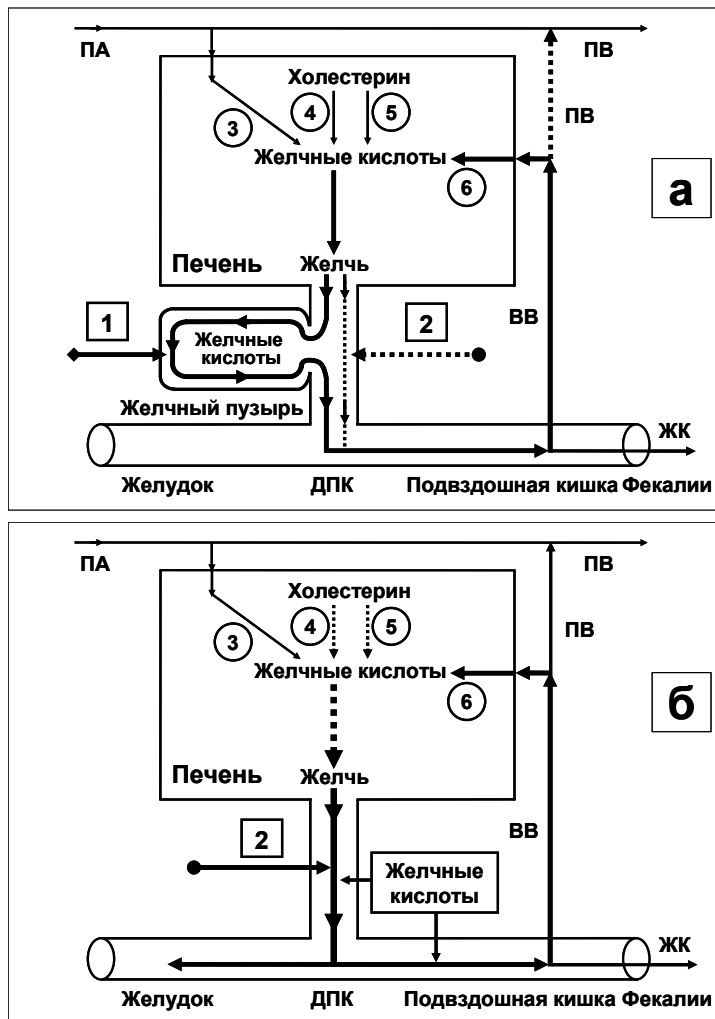


Рис. 3. Энтерогепатическая циркуляция желчных кислот у здоровых людей (а) и у больных после холецистэктомии (б).

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

Для понимания этих процессов нами введены два новых термина: **пузырно-зависимая** и **пузырно-независимая энтерогепатическая циркуляция желчных кислот** (рис. 3.а).

Пузырно-зависимая энтерогепатическая циркуляция желчных кислот зависит от эвакуаторного объема желчного пузыря и определяет концентрацию желчных кислот пузырной желчи, участвующую в энтерогепатической циркуляции (1-3).

Пузырно-независимая энтерогепатическая циркуляция включает часть желчных кислот печеночной желчи, не поступивших в желчный пузырь и попадающие напрямую в просвет двенадцатиперстной кишки.

У здоровых людей **75-80% желчных кислот** участвует в **пузырно-зависимой энтерогепатической циркуляции** и только **20-25%** – в **пузырно-независимой**.

Следовательно, концентрационная функция желчного пузыря заключается в **аккумуляции желчных кислот печеночной желчи** и исключении их из энтерогепатической циркуляции. После холецистэктомии доля желчных кислот, участвующих в **пузырно-независимой энтерогепатической циркуляции**, возрастает до **100%** (рис. 3.б).

Детализация этих процессов позволяет связать абсорбционную, концентрационную и эвакуаторную функции желчного пузыря с энтерогепатической циркуляцией желчных кислот (1-3, 6-15, 30).

Скорость абсорбции воды слизистой желчного пузыря определяет **“пассивный” пассаж печеночной желчи из печени в желчный пузырь** и **пузырно-независимую энтерогепатическую циркуляцию желчных кислот**.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Hofmann AF.** Biliary secretion and excretion. The hepatobiliary component of the enterohepatic circulation of bile acids. In: Johnson LR, editor. Physiology of the Gastrointestinal Tract. 3rd ed. New York: Raven Press, 1994: 1555-1576.

2. **Carey MC**, Duane WC. **Enterohepatic circulation**. In: Arias IM, Boyer JL, Fausto N, Jakoby WB, Schachter DA, Shafritz DA, editors. *The Liver, Biology and Pathobiology*. 3rd ed. New York: Raven Press, 1994: 719-767.
3. **Hofmann AF**. **Bile secretion and the enterohepatic circulation of bile acids**. In: Feldman M, Scharshmidt BF, Sleisenger MH, editors. *Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. 6th ed. Philadelphia: Saunders, 1998: 937-948.
4. **Gorshkova SM**, Kurtsin IT. **Mechanisms of the bile excreting**. Leningrad: Science, 1967: 34-137.
5. **Heuman DM**, Moore EW, Vlahcevic ZR. **Pathogenesis and dissolution of gallstones**. In: Zakim D, Boyer ND, editors. *Hepatology, a Textbook of Liver Disease*. 2nd ed. Philadelphia: Saunders, 1990: 1480-1516.
6. **Jacyna MR**, Ross PE, Hopwood D, Bouchier IAD. **Studies on the mechanism of non-visualization of diseased human gallbladders during oral cholecystography**. *Postgrad Med J* 1988; **64**: 931-935.
7. **Jacyna MR**, Ross PE, Bakar MA, Hopwood D, Bouchier IAD. **Characteristics of cholesterol absorption by human gallbladder: relevance to cholesterosis**. *J Clin Pathol* 1987; **40**: 524-529.
8. **Jacyna MR**. **Interactions between gallbladder bile and mucosa: relevance to gallstone formation**. *Gut* 1990; **31**: 586-570.
9. **Ross PE**, Butt AN, Gallacher C. **Cholesterol absorption by the gallbladder**. *J Clin Pathol* 1990; **43**: 572-575.
10. **Ginanni Corradini S**, Ripani C, Della Guardia P, Giovannelli L, Elisei W, Cantafora A, Pisanelli MC, Tebala GD, Nuzzo G, Corsi A, Attili AF, Capocaccia L, Ziparo V. **The human gallbladder increases cholesterol solubility in bile by differential lipid absorption: a study using a new in vitro model of isolated intra-arterially perfused gallbladder**. *Hepatology* 1998; **28**: 314-322.
11. **Ginanni Corradini S**, Yamashita G, Nuutinen H, Chernosky A, Williams C, Hays L, Shiffman ML, Walsh RM, Svanvik J, Della Guardia P, Capocaccia L, Holzbach RT. **Human gallbladder mucosal function: effects on intraluminal fluid and lipid composition in health and disease**. *Dig Dis Sci* 1998; **43**: 335-343.
12. **Ginanni Corradini S**, Elisei W, Giovannelli L, Ripani C, Della Guardia P, Corsi A, Cantafora A, Capocaccia L, Ziparo V, Stipa V, Chirletti P, Caronna R, Lomanto D, Attili AF. **Impaired human gallbladder lipid absorption in cholesterol gallstone disease and its effect on cholesterol solubility in bile**. *Gastroenterology* 2000; **118**: 912-920.
13. **Neiderhiser DH**, Morningstar WA, Roth HP. **Absorption of lecithin and lysolecithin by the gallbladder**. *J Lab Clin Med* 1973; **82**: 891-897.
14. **Toth JL**, Harvey PRC, Upadyha GA, Strasberg SM. **Albumin absorption and protein secretion by the gallbladder in man and the pig**. *Hepatology* 1990; **12**: 729-737.
15. **Ostrow JD**. **Absorption by the gallbladder of bile salts, sulfobromophthalein and iodipamide**. *J Lab Clin Med* 1969; **74**: 482-492.
16. **Sahlin S**, Thyberg P, Ahlberg J, Angelin B, Einarsson K. **Distribution of cholesterol between vesicles and micelles in human gallbladder of treatment with chenodeoxycholic acid and ursodeoxycholic acid**. *Hepatology* 1991; **13**: 104-110.
17. **Pemsingh RS**, MacPherson BR, Scott GW. **Mucus hypersecretion in the gallbladder epithelium of Ground Squirrels fed a lithogenic diet for the induction of cholesterol gallstones**. *Hepatology* 1987; **7**: 1267-1271.
18. **Sahlin S**, Ahlberg J, Einarsson K, Henriksson R, Daniellsson A. **Quantitative ultrastructural studies of gallbladder epithelium in gallstone free subjects and patients with gallstones**. *Gut* 1990; **31**: 100-105.
19. **Kuver R**, Ramesh N, Lau S, Savard C, Lee SP, Osborne WR. **Constitutive mucin secretion linked to CFTR expression**. *Biochem Biophys Res Commun* 1994; **203**: 1457-1462.
20. **Nilsson B**, Friman S, Thune A, Jivegord L, Svanvik J. **Inflammation reduces mucosal secretion of hydrogen ions and impairs concentrating function and luminal acidification in feline gallbladder**. *Scand J Gastroenterol* 1995; **30**: 1021-1026.
21. **Moser AJ**, Abedin MZ, Morgenstern KE, Abedin ZR, Roslyn JJ. **Endogenous prostaglandins modulate chloride secretion by prairie dog gallbladder**. *J Lab Clin Med* 2000; **135**: 82-88.
22. **Johnston S**, Nakeeb A, Barnes SA, Lillemoe KD, Pitt HA, Lipsett PA. **Immunoglobulins in gallstone pathogenesis: a systemic or a local phenomenon (abstract)?** *Gastroenterology* 1995; **108**: 1092.
23. **Moser AJ**, Giurgiu DI, Morgenstern KE, Abedin ZR, Roslyn JJ, Abedin MZ. **Octreotide stimulates Ca⁺⁺ secretion by the gallbladder: a risk factor for gallstones**. *Surgery* 1999; **125**: 509-513.
24. **Turumin JL**, Shanturov VA. **The disturbance of the gallbladder bile formation in-patients with cholesterol gallstone disease**. XIV International Bile Acid Meeting (Falk Symposium 93), 1996: 105.
25. **Nilsell K**. **Bile acid pool size and gallbladder storage capacity in gallstone disease**. *Scand J Gastroenterology* 1990; **25**: 389-394.
26. **Zubovski GA**. **Radio and ultrasonic diagnosis of biliary tract diseases**. Moscow: Medicine, 1987: 36-174.
27. **Koga A**. **Fine structure of the human gallbladder with cholesterosis with special reference to the mechanism of lipid accumulation**. *Brit J Exp Pathol* 1985; **66**: 605-611.
28. **Secknus R**, Darby GH, Chernosky A, Juvonen T, Moore EW, Holzbach RT. **Apolipoprotein A-I in bile inhibits cholesterol crystallization and modifies transcellular lipid transfer through cultured human gallbladder epithelial cells**. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; **14**: 446-456.
29. **Hopwood D**, Ross PE. **Biochemical and morphological correlations in human gallbladder with reference to membrane permeability**. *Microsc Res Tech* 1997; **38**: 631-642.
30. **Carey MC**, Hernell O. **Digestion and absorption of fat**. *Semin Gastrointestinal Dis* 1992; **3**: 189-208.