

ВЛИЯНИЕ ФУНКЦИЙ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ НА ПРОЦЕСС ФОРМИРОВАНИЯ ПУЗЫРНОЙ ЖЕЛЧИ И НА ЭНТЕРОГЕПАТИЧЕСКУЮ ЦИРКУЛЯЦИЮ

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 пузырьной 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).

КОНЦЕПТУАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ 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 пузырьной 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 пузырьной 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 пузырьной 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).

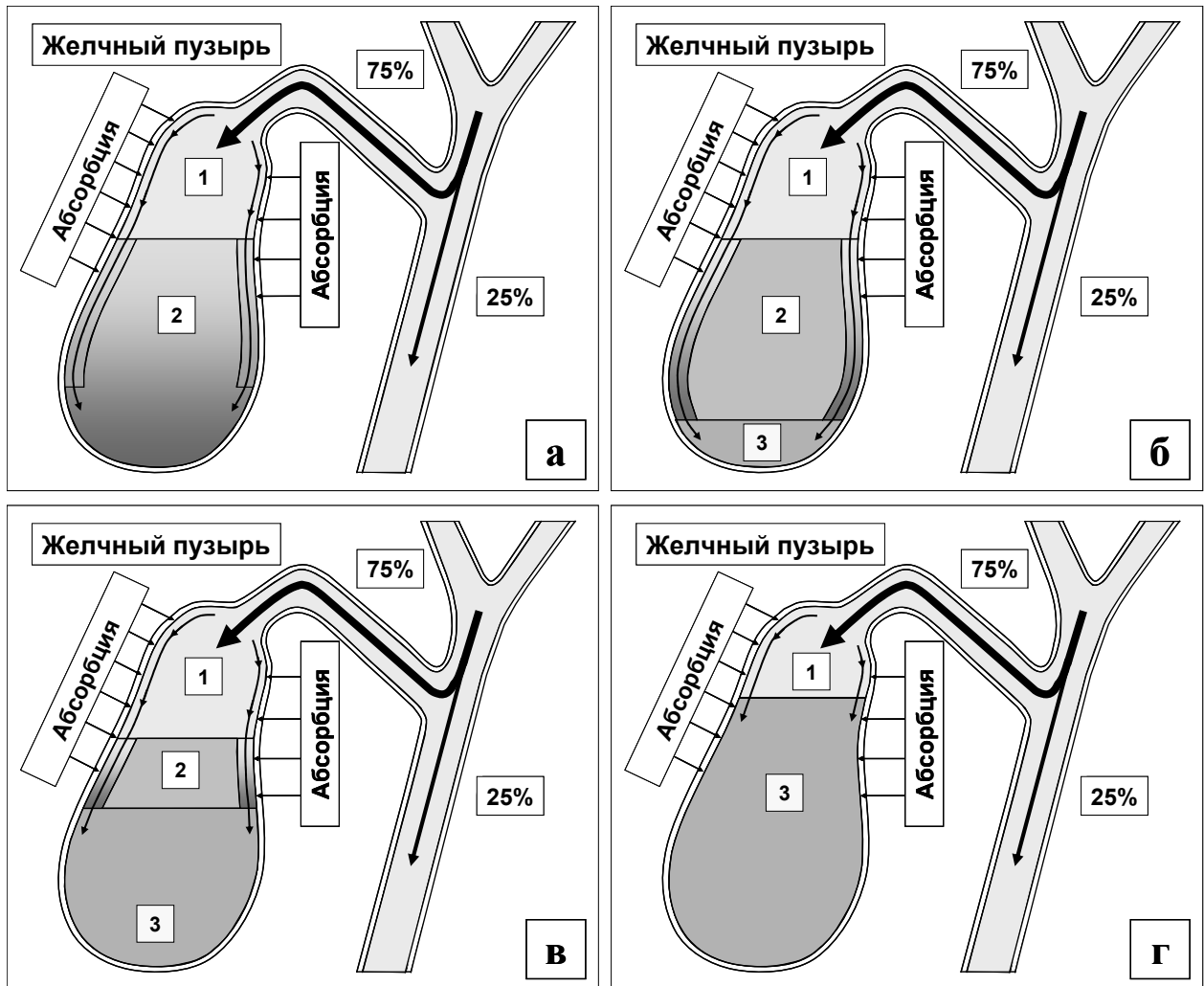


Рис. 1. Процесс формирования пузырной желчи у здоровых людей по данным динамической внутривенной холецистографии. (а) через 15-20 минут после внутривенного введения контраста; (б) через 30-40 минут после внутривенного введения контраста; (в) через 1.5-2.0 часа после внутривенного введения контраста;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

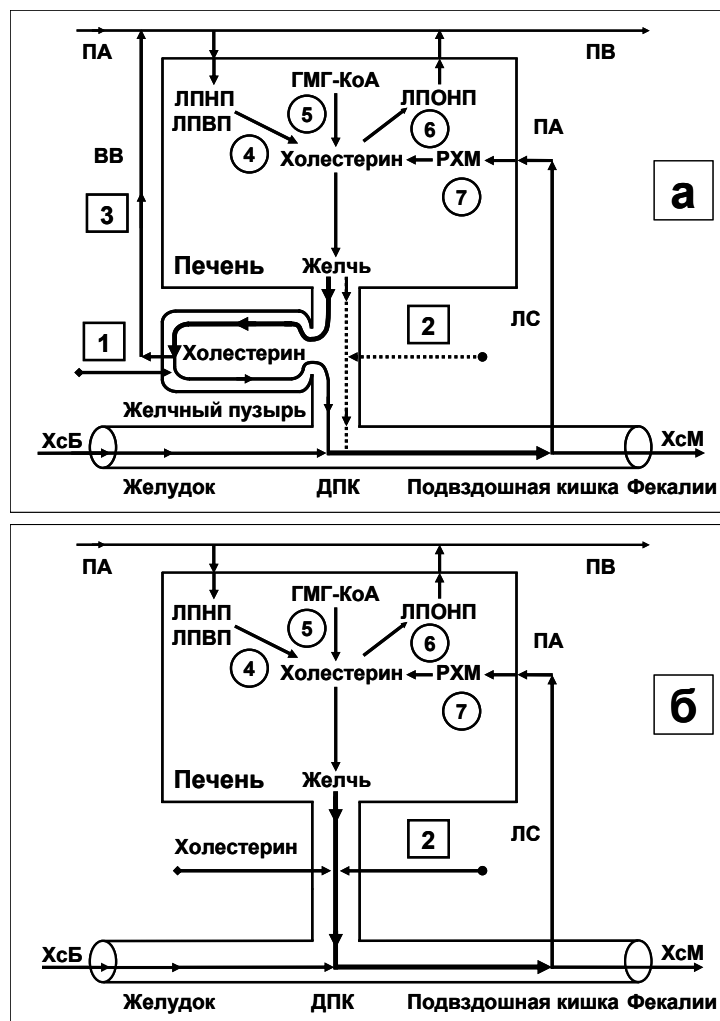


Рис. 2. Обмен холестерина у здоровых людей (а) и у больных после холецистэктомии (б).

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, 28). Абсорбция мицелл в подвздошной кишке в 100 раз эффективнее, чем везикул (29). 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 энтерогапатической циркуляции.

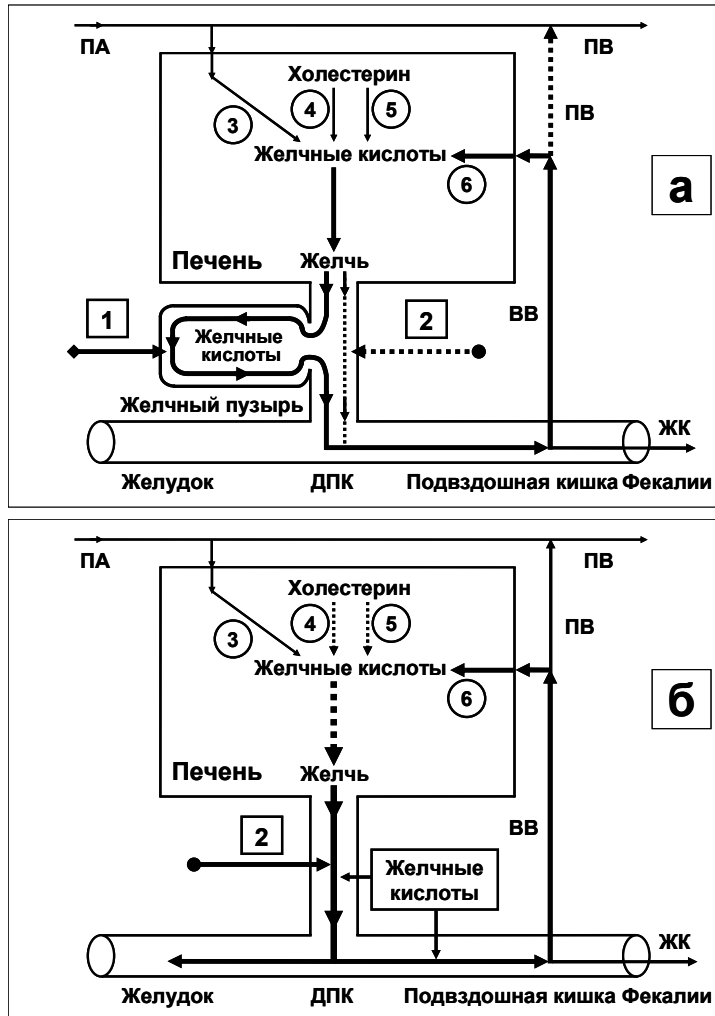


Рис. 3. Энтерогапатическая циркуляция желчных кислот у здоровых людей (а) и у больных после холецистэктомии (б).

- 1 – пузырно-зависимая энтерогапатическая циркуляция желчных кислот;
 2 – пузырно-независимая энтерогапатическая 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 энтерогапатическая циркуляция желчных кислот** (рис. 3.а). **Пузырно-зависимая энтерогапатическая циркуляция желчных кислот** зависит от эвакуаторного объема желчного пузыря и определяет концентрацию желчных кислот пузырной желчи, участвующую в энтерогапатической циркуляции. **Пузырно-независимая энтерогапатическая 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 энтерогапатической циркуляции** и только **20-25%** – в **пузырно-независимой**. Следовательно, концентрационная функция желчного пузыря заключается в аккумуляции желчных кислот печеночной желчи и исключении их из энтерогапатической циркуляции. После холецистэктомии доля желчных кислот, участвующих в **пузырно-независимой энтерогапатической циркуляции**, возрастает до **100%** (рис. 3.б). Детализация этих процессов позволяет связать абсорбционную, концентрационную и эвакуаторную функции желчного пузыря с энтерогапатической циркуляцией желчных кислот. Скорость абсорбции воды слизистой желчного пузыря определяет “пассивный” пассаж печеночной желчи из печени в желчный пузырь и **пузырно-независимую энтерогапатическую циркуляцию желчных кислот**.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

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

2. Carey M.C., Duane W.C. Enterohepatic circulation. In: Arias I.M., Boyer J.L., Fausto N., Jakoby W.B., Schachter D.A., Shafritz D.A., eds. *The Liver, Biology and Pathobiology*. 3rd ed. New York: Raven Press, 1994: 719-767.
3. Hofmann A.F. Bile secretion and the enterohepatic circulation of bile acids. In: Feldman M., Scharshmidt B.F., Sleisenger M.H., eds. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1998: 937-948.
4. Gorshkova S.M., Kurtsin I.T., eds. *Mechanisms of the bile excreting*. Leningrad: Science, 1967:1-288.
5. Heuman D.M., Moore E.W., Vlahcevic Z.R. Pathogenesis and dissolution of gallstones. In: Zakim D., Boyer N.D., eds. *Hepatology, A Textbook of Liver Disease*. 2nd ed., vol. 2. Philadelphia: W.B. Saunders Co., 1990: 1480-1516.
6. Jacyna M.R., Ross P.E., Hopwood H., Bouchier I.A.D. Studies on the mechanism of non-visualization of diseased human gallbladders during oral cholecystography. *Postgrad Med J* 1988; 64(758): 931-935.
7. Jacyna M.R., Ross P.E., Bakar M.A., Hopwood D., Bouchier I.A. Characteristics of cholesterol absorption by human gall bladder: relevance to cholesterosis. *J Clin Pathol* 1987; 40(5): 524-529.
8. Jacyna M.R. Interactions between gallbladder bile and mucosa: relevance to gallstone formation. *Gut* 1990; 31: 586-570.
9. Ross P.E., Butt A.N., Gallacher C. Cholesterol absorption by the gallbladder. *J Clin Pathol* 1990; 43(7): 572-575.
10. Ginanni Corradini S., Ripani C., Della Guardia P., Giovannelli L., Elisei W., Cantafora A., Pisanelli M.C., Tebala G.D., Nuzzo G., Corsi A., Attili A.F., 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(2): 314-322.
11. Ginanni Corradini S., Yamashita G., Nuutinen H., Chernosky A., Williams C., Hays L., Shiffman M.L., Walsh R.M., Svanvik J., Della Guardia P., Capocaccia L., Holzbach R.T. Human gallbladder mucosal function: effects on intraluminal fluid and lipid composition in health and disease. *Dig Dis Sci* 1998; 43(2): 335-343.
12. Corradini S.G., 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 A.F. Impaired human gallbladder lipid absorption in cholesterol gallstone disease and its effect on cholesterol solubility in bile. *Gastroenterology* 2000; 118(5): 912-920.
13. Neiderhiser D.H., Morningstar W.A., Roth H.P. Absorption of lecithin and lysolecithin by the gallbladder. *J Lab Clin Med* 1973; 82: 891-897.
14. Toth J.L., Harvey P.R.C., Upadyha G.A., Strasberg S.M. Albumin absorption and protein secretion by the gallbladder in man and the pig. *Hepatology* 1990; 12: 729-737.
15. Ostrow J.D. Absorption by the gallbladder of bile salts, sulfobromptalein 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* 13(1): 104-110.
17. Pemsingh R.S., MacPherson B.R., Scott G.W. Mucus hypersecretion in the gallbladder epithelium of Ground Squirrels fed a lithogenic diet for the induction of cholesterol gallstones. *Hepatology* 1987; 7(6): 1267-1271.
18. Sahlin S., Ahlberg J., Einarsson K., Henriksson R., Daniilsson A. Quantitative ultrastructural studies of gallbladder epithelium in gallstone free subjects and patients with gallstones. *Gut* 1990; 31(1): 100-105.
19. Kuver R., Ramesh N., Lau S., Savard C., Lee S.P., Osborne W.R. Constitutive mucin secretion linked to CFTR expression. *Biochem Biophys Res Commun* 1994; 203(3): 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(10): 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(1): 82-88.
22. Johnston S., Nakeeb A., Barnes S.A., Lillemoe K.D., Pitt H.A., Lipsett P.A. Immunoglobulins in gall-

- stone pathogenesis: a systemic or a local phenomenon? *Gastroenterology* 1995; 108(4): A1092.
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(5): 509-513.
 24. Turumin J.L., Shanturov V.A. 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" (Falk Symposium No. 93). Freiburg, Germany, 1996: Abstr. 105.
 25. Nilsell K. Bile acid pool size and gallbladder storage capacity in gallstone disease. *Scand J Gastroenterology* 1990; 25(4): 389-394.
 26. Zubovski G.A., ed. Radio and ultrasonic diagnosis of biliary tract diseases. Moscow: Medicine, 1987: 1-240.
 27. Koga A. Fine structure of the human gallbladder with cholesterolosis with special reference to the mechanism of lipid accumulation. *Brit J Exp Pathol* 1985; 66: 605-611.
 28. Secknus R., Darby G.H., Chernosky A., Juvonen T., Moore E.W., Holzbach A.R.T. Apolipoprotein A-I in bile inhibits cholesterol crystallization and modifies transcellular lipid transfer through cultured human gallbladder epithelial cells. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14(5): 446-456.
 29. Carey M.C., Hernell O. Digestion and absorption of fat. *Semin Gastrointestinal Dis* 1992; 3: 189-208.