

РОЛЬ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ МЛЕКОПИТАЮЩИЕ

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

Табл. 2.

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

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

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

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

ЧЕЛОВЕК

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

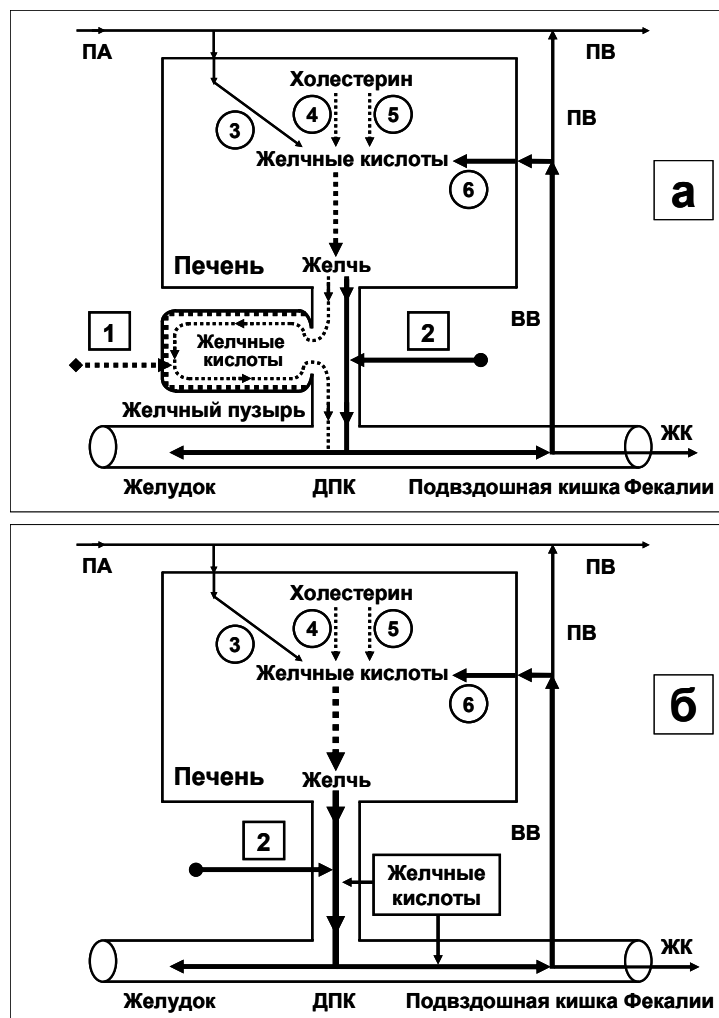


Рис. 10. Энтерогапатическая циркуляция желчных кислот у больных хроническим калькулезным холециститом (а) и у больных после холецистэктомии (б).

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.

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

Табл. 3.

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

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

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

увеличение циклов энтерогепатической циркуляции может обуславливать повышенную энтерогепатическую циркуляцию эстрогенов, прогестерона, андростендиолов и образование их активных метаболитов: 1. а) 16α -гидрокси-эстрона (активизирует пролиферацию, вызывает рак груди); б) 2-гидрокси-эстрона (стимулирует накопление жира в организме человека); в) 4-гидрокси-эстрона (пролиферация, рак) (20-22); 2. а) прегнанолона (воспаление, холестаза); б) прегнанедиола (воспаление, холестаза) (23); 3. этиохоланолон (воспаление, холестаза) (23). Возможно, что повышенная энтерогепатическая циркуляция желчных кислот и эстрогенов, избыточное образование дезоксихолевой желчной кислоты и “активных” метаболитов эстрогенов определяет повышенный риск к раку различной локализации (13). 9.4% больных с желчными камнями и холецистэктомированные пациенты имеют рак различной локализации (рак печени, рак поджелудочной железы, рак толстой и тонкой кишки, рак груди у женщин) (13, 14). У женщин, которым выполнили холецистэктомию в возрасте до 50 лет (т.е. до менопаузы), риск возникновения рака толстой кишки выше, чем у женщин, которым выполнили холецистэктомию в возрасте свыше 50 лет (11). Эстрогены потенцируют канцерогенный эффект гидрофобной дезоксихолевой желчной кислоты (24). Возможно, что повышенная энтерогепатическая циркуляция желчных кислот и прогестерона, избыточное образование дезоксихолевой кислоты и “активных” метаболитов прогестерона определяет повышенный риск возникновения хронического внутрипеченочного холестаза. Концентрация общих желчных кислот в сыворотке крови в 3 раза, а риск возникновения внутрипеченочного холестаза в 2.5 раза выше у холецистэктомированных беременных (19%), чем у нехолецистэктомированных беременных (25). Дети с врожденным отсутствием желчного пузыря имеют нарушения функции печени и отстают в развитии (6). По-видимому, эволюция человека, не имеющего желчного пузыря, была бы крайне затруднительна.

РОЛЬ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ И ПУЗЫРНОЙ ЖЕЛЧИ В ПИЩЕВАРЕНИИ

Сокращения желчного пузыря зависит от качества и количества принятой пищи. Эвакуаторный объем желчного пузыря зависит в большей степени после приема жирной пищи (1). Учитывая, что желчный пузырь сокращается через 5-20 минут после поступления пищи в желудок, а “пищевой химус” поступает из желудка в двенадцатиперстную кишку только через 1-3 часа, роль пузырной желчи в пищеварении может быть незначительной. Она, поступая в двенадцатиперстную кишку, стимулирует перистальтику тонкой кишки и очищает тонкую кишку для поступления “новой порции пищевого химуса”. Объем печеночной и пузырной желчи, концентрация желчных кислот, участвующих в первом цикле пузырно-зависимой и пузырно-независимой энтерогепатической циркуляции, определяют желчно-кислотно-стимулированную секрецию печеночной желчи, которая в большей степени участвует в пищеварении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, основная роль желчного пузыря у человека – защита печени, слизистой желудка, желчного пузыря и толстой кишки от действия гепатотоксичных гидрофобных желчных кислот и регуляция липидов сыворотки крови. Если бы генетика биосинтеза желчных кислот у человека пошла по другому пути (по аналогии с медведями [наличие холестерин- 7β -гидроксилазы вместо холестерин- 7α -гидроксилазы] или крысами [наличие холестерин- 6β -гидроксилазы вместо холестерин- 12α -гидроксилазы]), то, возможно, у человека никогда не было бы желчно-каменной болезни, некоторых заболеваний (цирроза печени, колоректальный рак и др.) и гиперхолестеринемии (2, 26, 27, 28).

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gorshkova S.M., Kurtsin I.T., eds. Mechanisms of the bile excreting. Leningrad: Science, 1967:1-288.
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. Honda A., Yoshida T., Tanaka N., Matsuzaki Y., He B., Shoda J., Osuga T. Increased bile acid concentration in liver tissue with cholesterol gallstone disease. *J Gastroenterol* 1995; 30(1): 61-66.
5. Geraghty J.M., Goldin R.D. Liver changes associated with cholecystitis. *J Clin Pathol* 1994; 47(5): 457-60.
6. Zubovski G.A., ed. Radio and ultrasonic diagnosis of biliary tract diseases. Moscow: Medicine, 1987: 1-240.
7. Bayerderffer E; Mannes GA; Richter WO; Ochsenkuhn T; Wiebecke B; Kepcke W; Paumgartner G. Increased serum deoxycholic acid levels in men with colorectal adenomas. *Gastroenterology* 1993; 104(1): 145-151.
8. Bayerderffer E; Mannes GA; Richter WO; Ochsenkuhn T; Seeholzer G; Kepcke W; Wiebecke B; Paumgartner G. Decreased high-density lipoprotein cholesterol and increased low-density cholesterol levels in patients with colorectal adenomas. *Ann Intern Med* 1993; 118(7): 481-487.
9. Bayerderffer E; Mannes GA; Ochsenkuhn T; Dirschedl P; Paumgartner G. Variation of serum bile acids in patients with colorectal adenomas during a one-year follow-up. *Digestion* 1994; 55(2): 121-129.
10. Bayerderffer E; Mannes GA; Ochsenkuhn T; Dirschedl P; Wiebecke B; Paumgartner G. Unconjugated secondary bile acids in the serum of patients with colorectal adenomas. *Gut* 1995; 36(2): 268-273.
11. Ekbohm A., Yuen J., Adami H.-O., McLaughlin J.K., Chow W.-H., Persson I., Fraumeni J.F. Cholecystectomy and colorectal cancer. *Gastroenterology* 1993; 105: 142-147.
12. Goldbohm R.A., van den Brandt P.A., van t Veer P., Dorant E., Sturmans F., Hermus R.J. Cholecystectomy and colorectal cancer: evidence from a cohort study on diet and cancer. *Int J Cancer* 1993; 53(5): 735-739.
13. Johansen C., Chow W.-H., Jorgensen T., Mellemkjaer L., Engholm G., Olsen J.H. Risk of colorectal cancer and other cancers in patients with gallstones. *Gut* 1996; 39: 439-443.
14. Chow W.H., Johansen C., Gridley G., Mellemkjaer L., Olsen J.H., Fraumeni J.F. Gallstones, cholecystectomy and risk of cancers of the liver, biliary tract and pancreas. *Br J Cancer* 1999; 79(3-4) 640-644.
15. Strom B.L., Soloway R.D., Rios-Dalenz J., Rodriguez-Martinez H.A., West S.L., Kinman J.L., Crowther R.S., Taylor D., Polansky M., Berlin J.A. Biochemical epidemiology of gallbladder cancer. *Hepatology* 1996, 23: 1402-1411.
16. Barthelet M., Affriat C., Bernard J.P., Berthezene P., Dagorn J.C., Sahel J. Is biliary lithiasis associated with pancreatographic changes? *Gut* 1995, 36(5): 761-765.
17. Portincasa P., Di Ciaula A., Palmieri V., Velardi A., VanBerge Henegouwen G.P., Palasciano G. Impaired gallbladder and gastric motility and pathological gastro-oesophageal reflux in gallstone patients. *Eur J Clin Invest* 1997; 27(8): 653-661.
18. Stein H.J., Kauer W.K.H., Feussner H., Siewert J.R. Bile acids as components of the duodenogastric refluente: detection, relationship to bilirubin, mechanism of injury, and clinical relevance. *Hepatogastroenterology* 1999; 46(25): 66-73.
19. Fukumoto Y., Murakami F., Andoh M., Mizumachi S., Okita K. Effects of the elevation of serum bile acids on gastric mucosal damage. *Hepatol Res* 1999; 14(3): 195-203.
20. Setchell K.D.R. Synthesis of sex hormones. In: Reyes H.B., Leuschner U., Arias I.M., eds. Pregnancy, Sex Hormones and the Liver. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1996: 3-15.
21. Simon F.R. The role of sex hormones and hepatic plasma membranes in the pathogenesis of cholestasis. In: Reyes H.B., Leuschner U., Arias I.M., eds. Pregnancy, Sex Hormones and the Liver. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1996: 51-59.
22. Tiribelli C., Bellentani S. Sex-hormone-induced cholestasis. In: Reyes H.B., Leuschner U., Arias I.M., eds. Pregnancy, Sex Hormones and the Liver. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1996: 60-66.

23. Meng L.J., Reyes H., Palma J., Hernandez I., Ribalta J., Sjovall J. Progesterone metabolism in normal human pregnancy and in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: Reyes HB, Leuschner U, Arias IM, eds. *Pregnancy, Sex Hormones and the Liver*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1996: 91-100.
24. Jung B., Vogt T., Mathieudaude F., Welsh J., McClland M., Trenkle T., Weitzel C., Kullmann F. Estrogen-responsive RING finger mRNA induction in gastrointestinal carcinoma cells following bile acid treatment. *Carcinogenesis* 1998; 19(11): 1901-1906.
25. Glasinovic J.C., Valdivieso V., Covarrubias C., Marinovic I., Miquel J.F., Nervi F. Pregnancy and gallstones. In: Reyes HB, Leuschner U, Arias IM, eds. *Pregnancy, Sex Hormones and the Liver*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1996: 267-281.
26. Cooper A.D. Role of the enterohepatic circulation of bile salts in lipoprotein metabolism. *Gastroenterol Clin North Amer* 1999; 28(1): 211-229.
27. Heuman D.M., Hylemon P.B., Vlahcevic Z.R. Regulation of bile acid synthesis. III. Correlation between biliary bile acid hydrophobicity index and the activities of enzymes regulating cholesterol and bile acid synthesis in the rat. *J Lipid Res* 1989; 30: 1161-1171.
28. Tung BY, Emond MJ, Haggitt RC, Bronner MP, Kimmey MB, Kowdley KV, Brentnall TA: Ursodiol use is associated with lower prevalence of colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Ann Intern Med* 2001; 134: 89-95.