

- лилов, М.Р. Иманалиев, А.М. Абдулдалилов [и др.] // Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. – М., 2017. – №2. – С. 517-518.
3. Антеградное жёлчеотведение: анализ осложнений и способы их профилактики [Текст] / Ю.В. Кулезнева, О.В. Мелехина, Л.И. Курмансеитова [и др.] // Анналы хир. гепатологии. – 2018. – №3. – С. 37.
 4. Антеградный доступ в лечении холангиолитиаза [Текст] / В.А. Марийко, И.Ф. Малафеев, А.Ш. Кахорова [и др.] // Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. – М., 2019. – №1. – С. 241.
 5. Билиарный сепсис при холедохолитиазе: диагностика и лечение [Текст] / Я.Г. Колкин, В.В. Хацко, З.С. Мамисашвили [и др.] // Медицинский вестник Юга России. – Ростов-на-Дону, 2019. – Т. 10, №3 (приложение). – С. 30-32.
 6. Быков, М.И. Возможности лечебных ретроградных миниинвазивных технологий при синдроме механической желтухи [Текст] / М.И. Быков, В.А. Порханов, С.Л. Гобаева, В.В. Щава // Анналы хир. гепатологии. – 2019. – №2. – С. 60.
 7. Важность фиброхоледохоскопии в лечении холедохолитиаза, осложнённого синдромом механической желтухи [Текст] / Н.М. Казаков, М.В. Тимербулатов, Е.И. Сендерович [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2018. – Т. 13, №6 (78). – С. 23-28.
 8. Выбор оперативных вмешательств при лечении пациентов с крупным множественным холедохолитиазом [Текст] / А.Г. Абрамова, А.Н. Хорев, А.В. Пинта [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – №5. – С. 126-133.
 9. Гемобилия при чрескожной чреспечёночной холангиостомии [Текст] / О.И. Охотников, М.В. Яковлева, С.Н. Григорьев [и др.] // Анналы хир. гепатологии. – 2020. – №1. – С. 56-57.
 10. Гибридные вмешательства – перспективное направление в лечении пациентов с острым холангитом [Текст] / А.В. Осипов, А.Е. Демко, Д.А. Суров, А.В. Святненко [и др.] // Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. – М., 2017. – №2. – С. 496-497.
 11. Дронов, А.И. Профилактика посткомпрессионного синдрома при эндобилиарном стентировании [Текст] / А.И. Дронов, И.Л. Насташенко, Ю.П. Бакунец, П.П. Бакунец // Вестник хирургии Казахстана. – 2018. – №1 спецвыпуск. – С. 70.
 12. Использование эндобилиарных стентов в лечении холедохолитиаза (обзор литературы) [Текст] / А.А. Карпачёв, А.В. Солошенко, Н.А. Линьков [и др.] // Научные ведомости. Серия: Медицина. Фармация. – 2019. – Т. 42, №2. – С. 244-253.
 13. Капустин, Б.Б. Нарушения дистального жёлчеоттока у пациентов с жёлчнокаменной болезнью [Текст] / Б.Б. Капустин, М.Д. Переин, И.В. Елхов [и др.] // Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. – М., 2019. – №1. – С. 281.
 14. Королёв, М.П. Комбинированные малоинвазивные вмешательства при осложнённом холедохолитиазе [Текст] / М.П. Королёв, Л.Е. Федотов, Р.Г. Авонесян, Б.Л. Федотов // Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. – М., 2017. – №1. – С. 715.
 15. Малоинвазивное лечение пациентов с крупным множественным холедохолитиазом [Текст] / А.Г. Абрамова, А.Н. Хорев, С.В. Козлов [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2017. – Т. 10, вып. 1. – С. 48-53.
 16. Михин, А.И. Этапное эндоскопическое лечение сложного холедохолитиаза у пациентов старческого возраста [Текст] / А.И. Михин // Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. – М., 2017. – №1. – С. 1401.
 17. Ринчинов, В.Б. Оценка эффективности эндоскопической парциальной папиллосфинктеротомии с баллонной дилатацией при крупном холедохолитиазе [Текст] / В.Б. Ринчинов, А.Н. Плеханов // Вестник Бурятского госуд. университета. Медицина и фармация. – 2017. – Вып. 1. – С. 62-66.
 18. Costi, R. Diagnosis and management of choledocholithiasis in the golden age of imaging, endoscopy and laparoscopy [Text] / R. Costi, A. Gnocchi, F. Di Mario, L. Sarli // World J. Gastroenterol. – 2014. – Vol. 20, №37. – P. 13382-13401.
 19. Gupta, N. Role of laparoscopic common bile duct exploration in the management of choledocholithiasis [Text] / N. Gupta // World. J. Gastrointest. Surg. – 2016. – Vol. 8, №5. – P. 376-381.
 20. Laparoendoscopic rendez-vous: a safe alternative to the treatment of choledocholithiasis [Text] / F. Kreve, J. Takada, J. Gatto [et al.] // Rev. Gastroenterol. Peru. – 2017. – Vol. 37, №2. – P. 165-168.
 21. Outcomes associated with timing of ERCP in acute cholangitis secondary to choledocholithiasis [Text] / M.P. Parikh, V. Wadhwa, P.N. Thota [et al.] // J. Clin. Gastroenterol. – 2018. – №3. – P. 46-53.

УДК 616.366.003.7-037

А.Д. Шаталов¹, В.В. Хацко¹, А.М. Дудин¹, З.С. Мамисашвили², Е.Н. Страшко¹

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»¹,
Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака², г. Донецк

Резюме. В статье приведены современные данные по этиологии и патогенезу желчнокаменной болезни, которые до конца не изучены. Основными факторами риска холелитиаза являются: пожилой возраст; женский пол; беременность; высококалорийная диета, богатая углеводами и бедная клетчаткой; избыточная масса тела, ожирение; прием эстрогенов в период постменопаузы; наследственная предрасположенность. В патогенезе желчнокаменной болезни играет ведущую роль

перенасыщение желчи холестерином при недостатке желчных кислот, застой желчи, инфекция в желчных путях. Требуется дальнейшее изучение этих вопросов.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, этиология, патогенез

Актуальность работы. Жёлчнокаменная болезнь (ЖКБ) или холелитиаз — это хроническое заболевание с генетической

предрасположенностью и образованием конкрементов в жёлчных путях. Это заболевание — многофакторное и многостадийное, с нарушением обмена холестерина и/или билирубина с образованием камней в жёлчном пузыре и/или жёлчных протоках. Основной код этой болезни по МКБ-10: K80 Жёлчнокаменная болезнь.

ЖКБ занимает третье место после сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета, являясь одним из самых распространённых заболеваний человека. Около 25% старше 60 лет и 30% старше 70 лет имеют жёлчные камни, хотя они у 70–80% людей являются бессимптомными. Количество больных ЖКБ за каждые 10 лет увеличивается в 2 раза. Камни в жёлчных протоках выявляют у каждого шестого пациента, имеющего камни в желчном пузыре (ЖП). В России количество ежегодно выполняемых холецистэктомий превышает 110000, в США — более 500000. Проблема ЖКБ и её осложнений становится всё более актуальной [4, 5, 2, 3, 15, 16].

ЖКБ более распространена в странах с западным стилем жизни (Северная Америка, Европа, Россия) — с частотой около 10–15%. В этих странах на частоту ЖКБ влияют генетические факторы и особенности питания с потреблением большого количества простых углеводов. В странах Азии, Японии и Африки распространённость ЖКБ — 3,5–5% [8, 7, 18, 17]. По данным исследования NANESH III, важный вклад в патогенез болезни вносят генетические факторы. Например, у мексиканцев и чилийских индейцев в течение жизни вероятность образования желчных камней достигает 46–80% [2, 6, 19].

До настоящего времени этиологию ЖКБ нельзя считать полностью изученной. Многочисленные, находящиеся в тесном взаимоотношении факторы, способствуют её возникновению. Камни желчного пузыря представляют кристаллические образования и возникают вследствие слияния нормальных или аномальных компонентов желчи. Различают 3 основных типа камней: холестериновые, пигментные и смешанные. В состав смешанных и холестериновых камней входит более 70% моногидрата холестерина (ХС), с примесями желчных кислот и пигментов, солей кальция, жирных кислот, фосфолипидов и протеинов. В чёрных пигментных камнях в основном холестерин, би-

лирубинат кальция и слизь. При этом структура камней изменяется в зависимости от характера питания [3, 2, 1, 20, 19]

Известно множество **факторов риска**, которые предрасполагают к образованию камней жёлчного пузыря [4, 5, 2, 11, 12, 13]:

1) **Возраст и пол.** У детей ЖКБ встречается очень редко. После 70 лет распространённость холелитиаза достигает 30% и более. В пожилом и старческом возрасте жёлчь становится более литогенной (в ней больше холестерина и снижен уровень желчных кислот). Женщины, особенно много рожавшие, болеют ЖКБ в 2–4 раза чаще мужчин, что связывают слиянием эстрогенов на литогенный потенциал. С возрастом различия в заболеваемости мужчин и женщин сглаживаются: в возрастной группе 30–39 лет соотношение риска развития ЖКБ у женщин и мужчин составляет 2,9:1, в возрасте 50–59 лет — 1,2:1 [8]. Кроме того, при беременности увеличенная матка сдавливает желчный пузырь, образуются сладж и затем — желчные камни. Кроме того, у них повышен уровень эстрогенов. У женщин, которые принимали пероральные контрацептивы, камни возникают в 2 раза чаще, чем у не принимавших этих препаратов. Если женщины получают эстрогенсодержащие препараты в период менопаузы, увеличивается риск образования желчных камней в 3,7 раза. Это происходит вследствие того, что эстрогены стимулируют рецепторы гепатоцитов к аполиппротеинам, которые в составе липопропротеидов низкой и очень низкой плотности. При этом холестерин переходит через синусоидальную мембрану и повышается его секреция в жёлчь [3, 8, 7].

2) **Роль наследственности.** Известно, что риск холелитиаза в 4–5 раз больше у людей, родственники которых страдают ЖКБ. В последние годы изучали возможную роль аполиппротеинов в патогенезе ЖКБ. Эксперименты на мышях показали, что существует ген «литогенности». У человека нарушение метаболизма холестерина связывают с аполиппротеином-Е (Апо-Е), который определяет изменения в метаболизме холестерина и генетически детерминирован. Апо-Е входит в состав липопропротеинов очень низкой, высокой и промежуточной плотности, имеет молекулярную массу 34000. При различных генотипах Апо-Е различия в метаболизме холестерина влияют на его

жёлчную секрецию и стабильность в жёлчи. Китайские учёные получили данные о связи полиморфизма гена Xba 1-V₁₀₀ с нарушениями липидного обмена и предложили использовать этот ген в качестве маркера для повышенного риска образования холестериновых камней [2, 8, 10].

При исследовании монозиготных близнецов генетические факторы вносят в развитие ЖКБ 25%, условия окружающей среды — 13%, индивидуальные особенности жизни — 62% [8].

Холелитиаз в большинстве случаев имеет полигенное происхождение, но известны случаи моногенного наследования. Относительный дефицит желчных кислот наблюдается при мутации гена CYP7A1 с дефицитом 7-гидроксилазы, которая катализирует первый этап превращения ХС в жёлчные кислоты. У гомозиготных лиц с геном CYP7A1 всегда развиваются гиперхолестеринемия и ЖКБ, у гетерозиготных есть лишь предрасположенность к ним [8].

При мутации гена MDR3 (ABCB4), который кодирует помпу фосфолипидов на каналькулярной мембране гепатоцитов, наблюдается замедленный их перенос в желчь, поэтому желчь перенасыщена холестерином и формируются камни в билиарной системе.

3) Факторы питания и ожирение. Низкое содержание волокон в пище, более длительное прохождение пищи через желудочно-кишечный тракт, способствуют повышенному всасыванию вторичных жёлчных кислот, в частности, дезоксихолевой, при этом жёлчь становится более литогенной. Жёлчные камни образуются также при длительном парентеральном питании, что способствует атонии жёлчного пузыря. У людей, питающихся растительной пищей, жёлчные камни наблюдаются редко. В общей популяции ожирение чаще встречается среди больных жёлчнокаменной болезнью, это — важный фактор риска у женщин моложе 50 лет. При ожирении повышается синтез и выделение холестерина. При выраженном ожирении в 50% случаев при абдоминальных операциях находят жёлчные камни. Однако и низкокалорийные диеты у тучных больных могут приводить к холелитиазу. При похудении увеличено содержание кальция и муцина. После шунтирующих операций на желудке применяют урсодезоксихолевую кислоту (УДХК). Её используют также для растворе-

ния небольших холестериновых камней, что эффективно в 75–80% случаев [9, 13, 19].

4) Сывороточные факторы. При исследованиях в США, Великобритании, Италии, Индии и Швеции получены доказательства связи гипертриглицеридемии с повышенным риском развития ЖКБ. Но у американских индейцев, при высокой частоте у них ЖКБ (до 75%), липидные показатели лучше, чем у белых американцев [9, 20]. Однако большинство авторов считают, что гипертриглицеридемия является фактором развития ЖКБ. У таких больных увеличен уровень общего холестерина за счет холестерина низкой и очень низкой плотности. Когда холестерин жёлчи не может удерживаться в растворенном состоянии, образуются жёлчные камни. Это бывает при увеличении количества секретируемого холестерина и нарушении равновесия между факторами, которые активируют и подавляют осаждение холестерина в жёлчи, создают условия для кристаллизации холестерина [2, 1, 8, 13].

5) К другим факторам риска развития ЖКБ относятся [1, 2, 8, 12, 17]: прием эстрогенов у лиц обоих полов; сахарный диабет (риск повышен в 3 раза); цирроз печени (риск > в 10 раз); применение лекарственных препаратов, которые влияют на уровень ХС в желчи, моторику жёлчных путей или способны вызвать кристаллизацию жёлчи (цефтриаксон, соматостатин, фибраты); быстрое похудение, бариатрические вмешательства (вероятность развития ЖКБ более 30%); эпидемия избыточной массы тела — у детей и подростков.

Патогенез развития жёлчных конкрементов. Холестериновые камни образуются при следующих факторах: нарушении эвакуаторной функции жёлчного пузыря, перенасыщении жёлчи ХС, осаждении моногидратов ХС в виде кристаллов. Жёлчь перенасыщается холестерином за счет сложных биохимических процессов, основные из них — повышение активности гидроксиметил-глутарил-коэнзимА-редуктазы, что приводит к увеличению синтеза ХС или снижению активности холестерин-7-альфа-гидроксилазы, при этом уменьшается синтез жёлчных кислот. При нарушении работы этих ферментов наблюдается избыток ХС и недостаток жёлчных кислот. Через фарнезоидные X-рецепторы осуществляется регуляция синтеза холестерина, жёлчных кислот

и секреции холестерина с жёлчью. Холестерин, жёлчные кислоты и фосфолипиды, попадая с жёлчью в жёлчные каналцы, образуют простые мицеллы (1–2 нм), смешанные мицеллы (4–8 нм), небольшие однослойные везикулы (40–100 нм) или большие многослойные везикулы (300–500 нм) [1, 2, 8, 7]. В норме холестерин находится в жёлчи в растворённом состоянии в виде водорастворимых мицелл из фосфолипидов и жёлчных кислот. Смешанные мицеллы удерживают ХС в растворённом состоянии (низкий индекс насыщения холестерином).

У здоровых людей нормальное соотношение ЖК и ХС (холатохолестериновый коэффициент (ХХК)) составляет около 25. При достаточном уровне фосфадитилхолина (ФХ) это приводит к образованию мицелл и удерживает холестерин в растворённом состоянии. При уменьшении ХХК и/или увеличении молярного соотношения ХС/ФХ до критических значений, жёлчь становится перенасыщенной ХС. В жёлчи начинается процесс нуклеации (в ней преобладают не мицеллы, а везикулы). Моноламеллярные везикулы сливаются, образуя мультламеллярные везикулы и жидкие кристаллы ХС. При этом возможно появление истинных кристаллов ХС и их выпадение в осадок [8, 6, 20].

В условиях литогенной жёлчи нестабильные фосфолипидные пузырьки легко агрегируются, образуются большие многослойные пузырьки, из которых осаждаются кристаллы моногидрата ХС. Они создают основу для образования билиарного сладжа, состоящего из билирубината кальция, карбоната и фосфата кальция, муцин-гликопротеинового геля. Если сохраняются условия, которые поддерживают процессы литогенеза, то в дальнейшем образуются жёлчные камни. Жёлчь нередко перенасыщена холестерином и при отсутствии холестериновых камней [1, 2, 8, 20].

Сладж (желчная «замазка») длительное время рассматривали в виде безопасного образования, особенно при нарушениях опорожнения жёлчного пузыря при беременности или перентеральном питании, в качестве начальной стадии развития ЖКБ. Однако выяснилось, что только у 30% лиц из сладжа возможно образование жёлчных конкрементов. У 60% женщин после родов находили сладж, у 20% он сохраняется и только у 20% образуются камни. У остальных больных «за-

мазка» исчезает самопроизвольно. Поэтому сладж — возможный, но не обязательный фактор развития ЖКБ. Необходимо воздействие и других факторов [4, 3, 5, 19].

Нуклеация является важным этапом образованием конкрементов в перенасыщенной холестерином жёлчи. Она представляет собой агрегационный и конденсационный процесс, когда в жёлчи образуются постепенно увеличивающиеся кристаллы моногидрата ХС. В литогенной жёлчи увеличена концентрация белка. Известны белки, которые ускоряют осаждение (пронуклеаторы): муцин желчного пузыря, фосфолипаза С, кислый α 1-гликопротеин и иммуноглобулин G. К слизистой жёлчного пузыря плотно прилегает муцин-гликопротеиновый гель, он захватывает монокристаллы ХС и слипшиеся везикулы, которые представляют суспензию жидких кристаллов и перенасыщены холестерином. Есть также и факторы, которые замедляют осаждение (ингибиторы): гликопротеиды с молекулярной массой 120 кДа и апополипротеиды A_1 и A_2 . Соли кальция играют цементирующую роль в этом процессе. Карбонат, билирубинат и фосфат могут быть начальными ядрами для кристаллизации ХС. Увеличивает время осаждения и урсодезоксихолевая кислота, что применяется для профилактики рецидивов ЖКБ [3, 5, 8, 7].

Нарушение функции жёлчного пузыря. Через стенку ЖП не проходят ХС, билирубин и жёлчные кислоты. Если функция желчного пузыря сохранена, происходит постоянное опорожнение его содержимого, в том числе билиарного сладжа, который способен спровоцировать формирование жёлчных конкрементов. Снижение сократительной функции ЖП является одним из основных факторов литогенеза. Застой жёлчи в ЖП при сохранённой концентрационной функции увеличивает риск развития ЖКБ. Сокращение ЖП происходит под холинергическим и гуморальным контролем. Под влиянием холецистокинина, выделенного из тонкой кишки, происходит сокращение и опорожнение ЖП, усиливается секреция жидкости и разведение жёлчи. Атропин вызывает снижение сократительной реакции ЖП на холецистокинин. Известны другие гормоны, влияющие на ЖП — мотилин (стимулятор) и соматостатин (ингибитор) [10, 12, 15].

УЗИ и сцинтиграфия показали, что происходит непрерывное обновление жёлчи за счет заполнения и опорожнения ЖП, а не только после еды. При заболеваниях ЖП процесс обновления жёлчи замедлен, при этом возникает стаз жёлчи и создаются условия для осаждения и кристаллизации ХС. Кристаллы холестерина превращаются в большие камни. По данным Всемирного конгресса гастроэнтерологов, нарушенное опорожнение ЖП бывает при воспалительном повреждении слизистой оболочки, механической «закупорке» пузыря, автономной денервации. Важным патогенетическим фактором у больных ЖКБ является замедление (увеличение) времени транзита по кишечнику, особенно по двенадцатиперстной кишке. Нарушение моторики желудочно-кишечного тракта коррелирует с сахарным диабетом, ожирением, парентеральным и низкокалорийным питанием, беременностью, гипокинезией ЖП с уменьшением после еды объема выделяемой жёлчи. Дуоденостаз могут вызывать врожденные аномалии двенадцатиперстной кишки, опухоли внутри кишки, дивертикулиты, пептические язвы, инородные тела и паразиты, экстрадуоденальные заболевания [3, 5, 6, 20].

Пигментные камни. К пигментным относятся камни, которые содержат менее 20% ХС. Бывают чёрные и коричневые камни. Чёрные пигментные чаще наблюдаются у пожилых людей, составляют 18–30% от общего числа жёлчных камней и могут переместиться в жёлчные протоки. Они в основном состоят из фосфата и билирубината кальция, без примеси холестерина. Механизм формирования чёрных камней не изучен до конца, но жёлчь перенасыщена неконъюгированным билирубином, при изменённых уровнях кальция в желчи, рН, избыточной продукции гликопротеина. Чёрные пигментные камни характерны для хронического гемолиза при наследственной серповидноклеточной или сфероцитарной анемии, всех формах цирроза печени, искусственных сердечных клапанах и сосудистых протезах [5, 1, 2, 8].

Коричневые пигментные конкременты содержат билирубинат, пальмитат, стеарат-кальция и ХС, составляют 20–30% от общего числа камней в ЖП, мелкие, рентгеногегативные. Образование коричневых камней связано с инфекцией (клостридии, кишеч-

ная палочка, бактероиды). β-глюкоронидаза бактерий вызывает деконъюгацию диглюкуронида билирубина, при этом осаждаются нерастворимый неконъюгированный билирубин. При склерозирующем холангите коричневые камни образуются выше стриктур, а при болезни Кароли — в расширенных участках жёлчных путей [3, 1, 2, 8, 14].

Эндокринные факторы в патогенезе ЖКБ. Важная роль в патогенезе ЖКБ принадлежит эндокринным факторам. По данным литературы, эндокринные и метаболические нарушения наблюдаются у 42–74% женщин и 45–76% мужчин с ЖКБ. У женщин чаще (33–44,1%) выявляют ожирение, чем у мужчин (16–25,7%), метаболический синдром (41–58,4% против 33–46,8%), заболевания щитовидной железы (10–29,0% против 6,7–18,3%), реже — сахарный диабет (3,3–6,7% и 9,5–14,7%), гипокальциемию — (18,4–23,9% и 2,1–5,0%) соответственно. Эндокринные нарушения выявляют у 67,9% больных в возрасте до 60 лет и у 84,8% — старше 60 лет [5, 1, 2, 8, 14, 20].

В абдоминальной жировой ткани синтезируются цитокины, которые нарушают моторику билиарного тракта и повышают литогенность жёлчи [13, 15]. Кроме того, адипокины стимулируют синтез паратиреоидного гормона и приводят к гиперкальциемии и повышению уровня кальция в жёлчи. Кальций входит в состав пигментных камней, его соли являются очагами нуклеации холестерина конкрементов. Соединения кальция также выполняют своеобразную «цементирующую» роль в процессе литогенеза [1, 2, 12]. При ожирении выявляют жировую инфильтрацию стенки жёлчного пузыря, что уменьшает его сократительную способность, вызывая продолжительное нахождение литогенной жёлчи в полости жёлчного пузыря [4, 3, 13].

Нарушение моторики билиарной и пищеварительной систем у больных сахарным диабетом обусловлено несколькими факторами: гипергликемией, уменьшением чувствительности и количества рецепторов холецистокинина в стенке ЖП, микроангиопатией и автономной нейропатией [3, 2]. Гипергликемия ослабляет перистальтику желудочно-кишечного тракта и замедляет транзит химуса по кишечнику. В этих эффектах участвуют нервные, гуморальные и клеточные механизмы. При этом происхо-

дит утрата эластичных особенностей в кишечной стенке [15].

Гормоны щитовидной железы влияют на синтез, секрецию и эвакуацию жёлчи. Гипертироксинемия вызывает холестаза и гипермоторно-гиперкинетическую дискинезию жёлчевыводящих путей. У пациентов с гипотиреозом отмечают повышенную концентрацию холестерина в жёлчи, замедленное продвижение жёлчи в протоковой системе, гипотонус ЖП, дуоденостаза и дисфункцию сфинктера Одди [2, 14]. У таких пациентов гипотиреоз может сменяться тиреотоксикозом спонтанно или от медикаментов. Колебания уровня тиреоидных гормонов создают предпосылки для формирования жёлчных камней [2, 14].

Гипокальциемию выявляют у 17,2–23,9% мужчин и у 2–5,0% женщин при ЖКБ, отмечено более тяжёлое течение холелитиаза у мужчин. Низкий уровень кальция в крови бывает при мальабсорбции, дефиците витамина D и нарушении функции почек, усиливающиеся при осложнённом течении билиарной патологии [7, 8, 13].

В 1999 г. был открыт грелин-пептидный гормон желудка, который состоит из 28 аминокислот. Позже выяснили, что он вырабатывается не только эндокринными клетками желудка, но в гипоталамусе и других органах. Более 80% грелина синтезируется и секретруется в кровь эндокринными клетками желудочно-кишечного тракта [6, 18]. По современным данным, грелин оказывает много действий в организме: противовоспалительное, иммуномодулирующее, усиливает гормональную секрецию гипофиза, улучшает процессы регенерации, регулирует энергетический и липидный обмен, подавляет секрецию инсулина (инсулиностатик), регулирует моторную и секреторную функцию органов желудочно-кишечного тракта [2, 6, 18].

Гипосекреция грелина является фактором риска ЖКБ [18]. Грелин обладает мощным жёлчегонным эффектом. Жёлчный пузырь способен вырабатывать грелин, что предохраняет от застоя жёлчи. Под влиянием этого гормона сфинктер Одди расслабляется, а мышцы стенки ЖП сокращаются [6, 18]. В этом проявляется защитная роль грелина в профилактике ЖКБ. Снижение секреции гормона приводит к развитию ЖКБ. Ожирение и гиперлипидемия наблюдается

у многих больных с ЖКБ, при этом нарушается секреция грелина и функция жёлчевыделения. В настоящее время изучается фармакодинамикасинтезированного грелина на добровольцах. Продолжается изучение роли грелина при ЖКБ, до и после операции.

Таким образом, по данным отечественной и зарубежной литературы, этиология и патогенез ЖКБ ещё до конца не изучены. Конкременты после длительного латентного периода могут привести к тяжелым осложнениям и даже летальному исходу. Целесообразно продолжить изучение факторов риска ЖКБ, особенно наследственной предрасположенности, чтобы наметить меры эффективной профилактики и лечения.

A.D. Shatalov, V.V. Khatsko, A.M. Dudin, Z.S. Mamisachvili, E.N. Strachko

MODERN CONCEPTS ABOUT THE ETIOLOGY AND PATHOGENESIS OF GALLSTONE DISEASE

Summary: *The article presents current data on the etiology and pathogenesis of cholelithiasis, which have not been fully studied. The main risk factors for cholelithiasis are: elderly; female; pregnancy; high-calorie diet, rich in carbohydrates and poor in fiber; overweight, obesity; taking oestrogens during postmenopause; hereditary predisposition. In the pathogenesis of cholelithiasis, the leading role is played by the oversaturation of bile with cholesterol with a lack of bile acids, stagnation of bile, infection in the bile ducts. Further study of these issues is required.*

Key words: *cholelithiasis, etiology, pathogenesis*

ЛИТЕРАТУРА

1. Абгаджав Э.З. Патогенетическая терапия и исходы сладжа жёлчного пузыря / Э.З. Абгаджав, Ю.В. Тельных // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. – 2016. – Т. 28, №4. – С. 67-71.
2. Вахрушев Я.М. Жёлчнокаменная болезнь: эпидемиология, факторы риска, особенности клинического течения, профилактика / Я.М. Вахрушев, Н.А. Хохлачева // Архив внутренней медицины. – 2016. – Т. 3, № 29. – С. 30 - 35.
3. Взгляд на жёлчнокаменную болезнь через призму метаболического синдрома (обзор литературы) / И.Н. Григорьева, Е.В. Логвиненко, А.Ю. Ямлиханова [и др.] // Бюллетень СО РАМН. – 2015. – Т. 31, №5. – С. 72 - 78.
4. Григорьева И.Н. Роль гиперлипидемии при жёлчнокаменной болезни / И. Н. Григорьева, С.К. Малютина, М.И. Воевода // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. – 2010. – №4. – С. 64 - 68.
5. Иванова Л.Н. Патохолеретические и патохолеретические механизмы развития холелитиаза / Л.Н. Иванова, Н.В. Алексеева, М.Л. Колотилова // Мед. альманах. – 2015. – Т. 36, №1. – С. 80 - 83.
6. Каюшев П.Е. Особенности течения периоперационного периода у больных калькулёзным холециститом с разной массой тела и степенью грелинемии / П. Е. Каюшев: автореф. дис. ... к. мед.н., 14.01.17 - хирургия. – Пермь, 2017. – 21 с.
7. Никитин И.Г. Жёлчнокаменная болезнь: эпидемиологические данные, ключевые аспекты патогенеза и коморбидности, актуальные терапевтические мишени / И.Г. Никитин, А.В. Волнухин // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2020 – №5. – С. 290-296.

8. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению жёлчнокаменной болезни / В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, Е.К. Баранская [и др.] // РЖГГК. – 2016. – №3 – С 64-80.
9. Современные представления об этиопатогенезе жёлчнокаменной болезни / И.П. Парфенов, М.А. Зорбасов, А.П. Ярош [и др.] // Научные ведомости. Серия медицина. Фармация. – 2011. – № 16, вып. 15. – С 27-32.
10. Тихонов Д.Г. Патогенез жёлчнокаменной болезни /Д.Г. Тихонов //Якутский мед. журнал. – 2015. – № 4. – С. 91-96.
11. Холестаз у беременных / И.О. Маринкин, Т.М. Соколова, Т.В. Киселева [и др.]// Эксперим. и клин. гастроэнтерология. – 2016. – Т. 133, № 11. – С. 81-85.
12. Хохлачёва Н.А. Возрастные и гендерные особенности развития жёлчнокаменной болезни / Н.А. Хохлачёва, Н.Н. Сергеева, Я.М. Вахрушев // Архив внутренней медицины. – 2016. – Т. 27, №1. – С. 34-39.
13. Ashburn D.D. Gastrointestinal system and obesity / D.D. Ashburn, M.J. Reed // Crit. Care Clin. – 2010. – Vol. 26, №4. – P. 625-627.
14. Bile duct stone procedures are more frequent in patients with hypothyroidism. A large, registry-based, cohort study in Finland / J. Laukkarinen, J. Sand, V. Autio, [et al.] // Scand. J. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 45, №1. – P. 70-74.
15. Chen L. Epidemiology, management and economic evaluation of screening of gallstone disease among type 2 diabetics: A systematic review / L. Chen, Y. T. Peng, F. L. Chen, T. H. Tung // World J. Cein. Cases. – 2015. – Vol. 3, № 7. – P. 599-606.
16. Ghrelin / T. D. Muller, R. wogueiras, M. L. Andermann[et al.] // Mol. Metab. – 2015. – Vol. 4, № 6. – P. 437-460.
17. Laura M. Ehidemiology of gallbladder diseases: cholelithiasis and cancer / M. Laura, R. Stinton, A. Eldon // Gut Liver. – 2013. – Vol. 6, № 2. – P. 172-187.
18. Low serum levels of ghrelin are associated with gallstone disease / N. Mendez – Sanchez, G. Ponciano – Rodrigues, L. Bermegio – Martines [et al.]// World J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 12, № 19. – P. 3096-3100.
19. McConnell T. J. Vegetarian diet as a risk factor for symptomatic gallstone diseases / T. J. McConnel, P. N. Applebe, T. J. Key // Eur. J. Clin. Nutr. – 2017. – Vol. 71, № 6. – P. 731-735.
20. Reshetnyak V. I. Concept of the pathogenesis and treatment of cholelithiasis / V. I. Reshetnyak // World J. Hepatol. – 2012 – Vol, 4, № 2. – P. 18-34.