УДК 616.361 (571.513)

Тонких Ю.Л., Бронникова Е.П.

ХОЛЕЛИТИАЗ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

ФГБУ НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, Красноярск, Россия

Резюме. *Число пациентов с желчными камнями увеличивается во всем мире в связи с увеличением среднего возраста жизни, высокой распространенностью метаболического синдрома и ожирения. Выявляется выраженная этническая и географическая дифференциация показателей распространенности желчнокаменной болезни, причины которой остаются не достаточно ясными. В последние годы концепция патогенеза холелитиаза вернулась к идее взаимодействия метаболических и инфекционных факторов. В качестве новых маркеров для оценки генетического риска развития холелитиаза идентифицированы и исследуются варианты АТФ-транспортеров в печени. Ведущим методом лечения холелитиаза, несмотря на определенный интерес к растворению камней препаратами желчных кислот, является лапароскопическая холецистэктомия.*

Ключевые слова: *холелитиаз, липиды, желчные кислоты, факторы риска, лечение.*

Tonkikh J.L., Bronnikova E.P.

CHOLELITHIASIS: THE PRESENT STATE OF PROBLEM

Summary. *The number of patients with gallstones is increasing worldwide due to the increase in the average age of life, a high prevalence of metabolic syndrome and obesity. Revealed strong ethnic and geographical differentiation in the prevalence of cholelithiasis, the causes of which remain not clear enough. In recent years the concept of cholelithiasis pathogenesis returned to the idea of interaction by infectious and metabolic factors. As new genetic marker for evaluating of cholelithiasis risk identified and investigated variants of ATP transporters in the liver. The leading method of treatment of cholelithiasis, despite some interest to dissolve stones by bile acids drugs is laparoscopic cholecystectomy.*

Keywords: *cholelithiasis, lipids, bile acids, risk factors, treatment.*

Распространенность желчнокаменной болезни

Желчнокаменную болезнь (ЖКБ) справедливо называют «болезнью цивилизации», социальную значимость которой определяет не только высокая распространенность, достигающая 10 – 20% у населения развитых стран [35], но и проблематичность ее эффективного лечения в связи с мультифакториальностью и большой вероятностью тяжелых осложнений [37]. С экономической точки зрения желчнокаменная болезнь также представляет серьезную проблему для здравоохранения. По данным Всемирного союза хирургов, по числу оперативных вмешательств холецистэктомия стоит на втором месте в мире после аппендэктомии. Ежегодно в мире выполняется более 1,5 млн. холецистэктомий [36].

Одним из важных аспектов проблемы является географическая и этническая вариабельность в распространенности холелитиаза [43]. Желчные камни обнаруживаются у 4,1% жителей Японии [28] и 53% женщин старше 75 лет в Швеции [33]. В России исследования, выполненные в различных популяциях Сибири, показали, что распространенность ЖКБ составляет 1,5% у эвенов и эвенков [3], 3,2% – у хакасов [2], 6,5% – среди тувинцев [12]. Существенно более высоким определяется аналогичный показатель среди европеоидов, проживающих в этих регионах, – 8,9% [13]. Возможность этнических отличий подтверждается исследованиями из Южной Америки. У племени Маорис в Чили частота ЖКБ достигает 21%, у лиц испанского происхождения – 27%, а у представителей племени Мапучи – 35% [23].

Несомненно, что проблема изучения распространенности и факторов риска ЖКБ является весьма актуальной. [4].

Патогенез желчнокаменной болезни

Основными компонентами желчи являются холестерин, фосфолипиды и желчные кислоты. Молекулы холестерина в окружении желчных кислот и фосфолипидов транспортируются в виде растворимых смешанных мицелл [42].

В 1968 г. была опубликована работа W.H. Admirand и D.M. Small, которую можно назвать этапной в клиническом изучении взаимодействия липидов желчи. Основываясь на принципах физической химии in vitro, авторы предложили математическую модель для подсчета вероятности перенасыщения желчи холестерином при определенной концентрации в ней желчных кислот и фосфолипидов [15]. Была использована треугольная система координат для наглядного выражения математических показателей. Это позволило предложить физико-химическую концепцию патогенеза холестеринового холелитиаза: перенасыщенная желчь ответственна за формирование холестериновых желчных камней; желчные конкременты не формируются в ненасыщенной желчи. После этой работы в Европе и Северной Америке доминирующее значение приобрела метаболическая концепция развития желчнокаменной болезни [16].

С середины 90-х годов стало очевидным, что объяснить инициацию литогенеза только метаболическими процессами невозможно. Было показано, что первым этапом камнеобразования является белковая преципитация, в большинстве случаев детерминированная инфекционным воспалением в желчном пузыре [41]. Подобная модель была подтверждена обнаружением в билиарных протоках различных микроорганизмов [17]. К концу 90-х годов было официально признано, что теория патогенеза холелитиаза сводится к объединению метаболической и инфекционных теорий [1; 10; 26].

Безусловно, значительной является роль функции желчного пузыря в процессе камнеобразования [31, 32, 34, 39]. Одним из доказательств этого является ассоциация между распространенностью холелитиаза и состоянием моторики желчного пузыря в этнически разнородных популяциях. Так, например, в Эвенкии среди европеоидов гипермоторная функция желчного пузыря регистрировалась у 29,7% пациентов, а гипомоторная функция – у 58,9% лиц, тогда как среди эвенков эти показатели были равны 75,4% ($p<0,001$) и 14,1% ($p<0,001$), соответственно [3]. Аналогичное соотношение наблюдалось и при исследовании в других регионах Сибири – в Тыве [13], Хакасии [6]. В свою очередь, распространенность ЖКБ была выше в тех популяциях, где чаще встречалась сниженная моторная функция желчного пузыря [13].

Доказательства генетической основы холестериновой желчнокаменной болезни опираются на наличие географических и этнических отличий в распространенности патологии, а также на результаты исследований случаев ЖКБ среди близнецов. В Швеции при исследовании 43 141 пар близнецов генетические факторы составляли 25% (95%-ый доверительный интервал, 9-40%) в сравнении со вкладом фенотипических влияний, при этом уровень конкордантности был значительно выше у однояйцовых близнецов в сравнению с дизиготами [22]. Аналогичные данные получены в работе из штата Висконсин: в 358 семьях среди родных братьев, страдающих тучностью, наследование симптоматических жёлчных камней было выявлено у 29 ± 14% лиц [21].

В последние годы подробно изучаются генетические основы процесса секреции холестерина в желчь. Важной следует считать работу Ф. Ламмерта, вышедшую в 2008 г., в которой был представлен список потенциальных генов, ответственных за формирование ЖКБ у людей (LITH- гены) [25]. Гепатоциты экспрессируют определенные транспортные белки для доставки желчных липидов к каналикулярной мембране, известные как т.н. АТФ- (или ATP-) связывающие кассеты, или ABC-транспортеры [18; 29].

Проведенное недавно в Германии исследование генома на большой когорте пациентов с ЖКБ [14] и в родственных парах [24] идентифицировало общий вариант полиморфизма гена гепато-каналикулярного транспортера холестерина ABCG5/ABG8 (p. D19H) как генетический фактор риска для жёлчных камней. Кстати, этот вариант был также фактором риска холелитиаза у выходцев из Латинской Америки в Чили [14]. Наличие p. D19H варианта увеличивало общий риск ЖКБ до 8-11%, при этом среди гетерозиготных носителей отношение шансов составляло 2-3, а среди гомозигот возрастало до 7 [14; 24].

Нужно отметить, что успехи в изучении литогенных генов получены в результате исследований, в большинстве своем выполненных на мышах или на малых группах людей, без

учета популяционных особенностей, что определяет необходимость повторения работ в более крупных когортах населения и в разных этнических группах.

Факторы риска ЖКБ

На развитие ЖКБ кроме генетических факторов влияет увеличение потребления пищи с высоким содержанием углеводов, жиров и низким содержанием белков [38; 40]. Эта гипотеза подтверждается ростом ранее низких показателей распространенности холестериновых камней у американских индейцев, в странах Европы послевоенного периода и в городах Восточной Азии, что связано с внедрением в питание населения этих регионов "западно-ориенти-рованных" диет [30]. По данные нескольких больших эпидемиологических исследований в США, Европе, Китае и Японии, хроническое переедание с высоким содержанием в диете рафинированных углеводов и триглицеридов, так же как и пониженное потребление белка, являются факторами риска ЖКБ [30].

Общепринятыми факторами риска холелитиаза являются женский пол [11], ожирение, сахарный диабет, гиперлипидемии [8; 9]. Особое внимание следует обратить на «эпидемию» ожирения, которая наблюдается не только на Западе, но и в России [5; 7].

Лечение ЖКБ

Со времени первой холецистэктомии, выполненной в 1882 г. Лангенбухом в Германии, ЖКБ считалась хирургической болезнью. В 1954 г. в Японии T. Kanasawa был осуществлен синтез урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). В 1972 г. в США R. Vlahcevic и его коллеги выявили, что пул желчных кислот был уменьшен у пациентов с желчными конкрементами. Это в свою очередь стимулировало работу исследователей в клинике Mayo во главе с L. Schoenfield и J. Thistle, которые давали натуральные желчные кислоты пациентам с ЖКБ и нашли, что хенодезоксихолевая кислота вызывала постепенное растворение холестериновых желчных конкрементов [19]. В 1977 г. S. Nakagawa сообщил о растворении желчных камней с помощью УДХК [20]. УДХК (Урсофальк, Урсосан) теперь используется повсеместно в глобальных масштабах для нехирургического лечения холестериновых камней желчного пузыря.

Ведущее значение в лечении ЖКБ сейчас занимает лапароскопическая холецистэктомия, которая впервые была выполнена Ph. Mouret в 1985 г. во Франции. Эта методика возникла при объединении видеоэндоскопии с более старой методикой лапароскопии. Лапароскопическая холецистэктомия была быстро принята во всем мире и теперь является лечебным стандартом. По результатам многих исследований, включая гайдлайн Национального Института здоровья в США, заключено, что эта методика – чувствительна, безопасна и рентабельна [27]. Большинство пациентов с симптомами ЖКБ теперь подвергаются лапароскопической холецистэктомии, несмотря на доступность пероральной терапии желчными кислотами и экстракорпоральной ударноволновой литотрипсии.

Литература:

1. Ассоциация инфекционных факторов с заболеваниями желчевыводящих путей / Ю.Л. Тонких [и др.] // Сибирский медицинский журнал (г. Иркутск). - 2012. - Т.110, №3. - С.60-62.
2. Клинико-эпидемиологические особенности холелитиаза в организованной популяции г. Абакана / Ю.Л. Тонких, Е.Ю. Куперштейн, В.В. Цуканов // Сибирский вестник гепатологии и гастроэнтерологии. - 2003. - №16. - С.235-236.
3. Липидный состав желчи, двигательная функция желчного пузыря и распространенность заболеваний желчевыводящих путей у коренных и пришлых жителей Эвенкии / Э.В. Лукичева [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. – 2011. - №4. - С.23-26.
4. Метаболические факторы защиты коренного населения севера при ИБС и холелитиазе / В.В. Цуканов [и др.] // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. - 2006. - №2. - С.100-104.
5. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослого городского населения России (распространенность и факторы риска) / В.В. Цуканов [и др.] // Врач. - 2010. - №9. - С.2-6.

6. Распространенность и факторы риска заболеваний желчевыводящих путей у коренных и пришлых жителей Хакасии / Ю.Л. Тонких [и др.] // Сибирский медицинский журнал (г. Иркутск). - 2013. -Т.118, №3. - С.89-91.
7. Распространенность и факторы риска развития неалкогольной жировой болезни печени у взрослого городского населения Сибири (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования DIREG_L_01903) / В.В. Цуканов [и др.] // Российские медицинские вести. - 2010. - Т.15, №2. - С. 79-83.
8. Спектр жирных кислот и липидов сыворотки крови у больных холелитиазом / В.В. Цуканов [и др.] // Клиническая медицина. - 2009. - №2. - С.42-44.
9. Спектр жирных кислот и липидов сыворотки крови у лиц с холелитиазом среди коренного и пришлого населения Хакасии / Ю.Л. Тонких [и др.] // Забайкальский медицинский вестник. - 2013. - №2. - С.104-109.
10. Тонких Ю.Л. Helicobacter Pylori и заболевания желчевыводящих путей: существует ли взаимосвязь? / Ю.Л. Тонких, В.В. Цуканов // Врач. - 2013. - №10. - С.66-68.
11. Тонких Ю.Л. Спектр желчных кислот, липидов желчи и сыворотки крови при заболеваниях желчевыводящих путей у населения Эвенкии : автореф. дис… канд. мед. наук : 14.00.05 / Ю.Л. Тонких. - Красноярск, 1997 – 23 с.
12. Цуканов В.В. Распространенность неинфекционных заболеваний и метаболизм липидов у населения Азиатского Севера / В.В. Цуканов, Ю.Л. Тонких, Е.П. Бронникова // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. - 2003. - №2-3. - С. 186.
13. Цуканов В.В. Распространенность холелитиаза у населения Сибири / В.В. Цуканов, Ю.Л. Тонких, Е.Ю. Куперштейн // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2004. - №1. - С.68-69.
14. A genome-wide association scan identifies the hepatic cholesterol transporter ABCG8 as a susceptibility factor for human gallstone disease / S. Buch [et al.] // Nat. Genet. – 2007. N39. - P.995–999.
15. Admirand W.H. The physicochemical basis of cholesterol gallstone formation in man / W.H. Admirand, D.M. Small // J. Clin. Invest. – 1968. – Vol.47, № 5. – P.1043-1052.
16. Carey M.C. Pathogenesis of gallstones // Am. J. Surg. – 1993. – V. 65, № 4. – P. 410-419.
17. Detection of Helicobacter hepaticus in human bile samples of patients with biliary disease / T. Hamada [et al.] // Helicobacter. – 2009. – V.14, №6. – P.545-551.
18. Dikkers A. Biliary cholesterol secretion: more than a simple ABC. / A. Dikkers, U.J.F. Tietge // World J. Gastroenterol. – 2010. – V.16, N47. – P.5936-5945.
19. Dissolution of cholesterol gallstones by chenodeoxycholic acid / R.G. Danzinger [et al.] // New Engl. J. Med. – 1972. – N286. –P.1-8.
20. Dissolution of cholesterol gallstones by ursodeoxycholic acid / S. Nakagawa [et al.] // Lancet. – 1977. - N2. –P.367-369.
21. Gallstones: genetics versus environment / A. Nakeeb [et al.] // Ann. Surg. – 2002. - T235. - P.842–849.
22. Genetic and environmental influences on symptomatic gallstone disease: a Swedish study of 43,141 twin pairs / D. Katsika [et al.] - Hepatology. – 2005. –N41. – P.1138–1143.
23. Genetic epidemiology of cholesterol cholelithiasis among Chilea Hispanics, Amerindians and Maoris / J.F. Miquel [et al.] // Gastroenterology. – 1998. – V.115. – N4. – P.937-946.
24. Increased gallstone risk in humans conferred by common variant of hepatic ATP-binding cassette trans-porter for cholesterol / F. Grünhage [et al.] // Hepatology. – 2007. - N46. – P.793–801.
25. Lammert F. Gallstone disease: from genes to evidence-based therapy / F. Lammert, J.F. Miquel // J. Hepatol. – 2008. – V. 48, Suppl.1. – P.S124-135.
26. Lammert F. Pathogenesis of gallstone formation: updated inventory of human lithogenic genes / F. Lammert, T. Sauerbruch // In: Future Perspectives in Gastroenterology (Falk Symposium 161) / M.C. Carey, P. Dité, A. Gabryelewicz, V. Keim, J. Mössner, editors. - Springer-Verlang, Dordrecht. - The Netherlands, 2008. – P.99–107.

27. National Institutes of Health Consensus / National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement on Gallstones and Laparoscopic Cholecystectomy // Am. J. Surg. – 1993. - N165. – P.390-398.
28. Okamoto M. Ultrasonographic evidence of association of polyps and stones with gallbladder cancer / M. Okamoto, H. Okamoto, F. Kitahara // Am. J. Gastroenterol. – 1999. – V. 94. – N2. – P.446-450.
29. Oude Elferink R.P. Hepatocanalicular transport defects: patho-physiologic mechanisms of rare diseases / R.P. Oude Elferink, C.C. Paulusma, A.K. Groen // Gastroenterology. – 2006. - N130. – P.908–925.
30. Paigen B. Gallstones / B. Paigen, M.C. Carey // In: The genetic basis of common diseases / R.A. King, J.F. Rotter, A.G. Motulsky, editor. - London: Oxford University Press; 2002. - P.298–335.
31. Pasternak A. Loss of gallbladder interstitial Cajal-like cells in patients with cholelithiasis / A. Pasternak, K. Gil, A. Matyja // Neurogastroenterol. Motil. – 2013. – V.25, N1. – P.17-24.
32. Pauletski J. Review article: defects in gall-bladder motor function—role in gallstone formation and recurrence / J. Pauletski, G. Paumgartner // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2000. – P.32-34.
33. Prevalence of gallstone disease in a Swedish population sample. Relations to occupation, childbirth, health status, life style, medications, and blood lipids / K. Borch [et al.] // Scand. J. Gastroenterol. – 1998. – V.33, N11. – P.1219-1225.
34. Relation of gallbladder motility to viscosity and composition of gallbladder bile in patients with cholesterol gallstones / D. Gründel [et al.] // Digestion. – 2009. – V. 79. – N. 4. – P. 229-234.
35. Ruhl C.E. Gallstone disease is associated with increased mortality in the United States / C.E. Ruhl, J.E. Everhart / Gastroenterology. – 2011. – V.140, N2. – P. 508-516.
36. S3-guidelines for diagnosis and treatment of gallstones. German Society for Digestive and Metabol-ic Diseases and German Society for Surgery of the Alimentary Tract / F. Lammert [et al.] // Z. Gastroenterol. – 2007. - N45. –P.971–1001.
37. Stinton L.M. Epidemiology of gallbladder disease: cholelithiasis and cancer / L.M. Stinton, E.A. Shaffer // Gut. Liver. – 2012. –V.6, N2. – P.172-187.
38. Tsai C.J. Central adiposity, regional fat dis-tribution, and the risk of cholecystectomy in women / C.J. Tsai [et al.] // Gut. – 2006. N55. – P.708–714.
39. Venneman N.G. Pathogenesis of gallstones / N.G. Venneman, K.J. van Erpecum // Gastroenterol. Clin. North. Am. – 2010. – V.39, N2. – P.171-183.
40. Völzke H. Independent risk factors for gallstone formation in a region with high cholelithiasis prevalence / H. Völzke [et al.] // Digestion. – 2005. N71. –P.97–105.
41. Wang D.Q. Complete mapping of crystallization pathways during cholesterol precipitation from model bile: influence of physical-chemical variables of pathophysiologic relevance and identification of a stable liquid crystalline state in cold, dilute, and hydrophilic bile salt-containing systems / D.Q. Wang, M.C. Carey // J. Lipid. Res. – 1996. – N37. –P.606-630.
42. Wang D.Q.-H. Biliary lipids and cholesterol gallstone disease / D.Q.-H. Wang, D. E. Cohen, M.C. Carey // J. Lipid. Res. – 2009. –V.50 (Suppl). – P.S406–411.
43. Xu Q. Prevalences of and risk factors for biliary stones and gallbladder polyps in a large Chinese population / Q. Xu [et al.] // HPB (Oxford). – 2012. –V.14, N6.- P.373-381.