УДК 616.366-003.7-037 Обзор

К ЭТИОПАТОГЕНЕЗУ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ И ХОЛЕСТЕРОЗА ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ

Н.В. Екимова *— ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней;* ***В.Б. Лифшиц*** *— ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, профессор, доктор медицинских наук;* ***В.Г. Субботина*** *— ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, кандидат медицинских наук;* ***Н.Ю. Папшицкая*** *— ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, кандидат медицинских наук;* ***Л.С. Сулковская —*** *ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, кандидат медицинских наук.*

ETIOPATHOGENESIS OF CHOLELITHIASIS AND GALLBLADDER CHOLESTEROSIS (REVIEW)

N.V. Yekimova *— Saratov State Medical University, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Assistant;* ***V.B. Lifshits*** *— Saratov State Medical University, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Professor, Doctor of Medical Science;* ***V.G. Subbotina*** *— Saratov State Medical University, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Assistant Professor, Candidate of Medical Science;* ***N.Yu. Papshitskaya*** *— Saratov State Medical University, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Assistant Professor, Candidate of Medical Science;* ***L.S. Sulkovskaya*** *— Saratov State Medical University, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Assistant, Candidate of Medical Science.*

Дата поступления — 20.04.09 г. Дата принятия в печать — 26.06.09 г.

Н.В. Екимова, В.Б. Лифшиц, В.Г. Субботина и соавт. **К этиопатогенезу желчнокаменной болезни и холестероза желчного пузыря. Саратовский научно-медицинский журнал, 2009, том 5, № 3, с. 337–341.**

В статье приводятся современные данные об этиологии и патогенезе желчнокаменной болезни, этапах развития билиарной патологии (моторно-тонические расстройства желчного пузыря и сфинктерного аппарата внепеченочных желчных путей — хронический бескаменный холецистит — желчнокаменная болезнь). Описываются факторы, влияющие на образование камней в желчном пузыре.

Рассматриваются вопросы патогенеза холестероза желчного пузыря. Высказывается предположение о том, что ведущую роль в развитии этого заболевания играют нарушения метаболизма холестерина в организме.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, холестероз, желчный пузырь, липиды желчи, липиды крови.

N.V. Yekimova, V.B. Lifshits, V.G. Subbotina et al. **Etiopathogenesis of Cholelithiasis and gallbladder cholesterosis. Saratov Journal of Medical Scientific Research, 2009, vol. 5, № 3, p. 337–341.**

The article deals with the contemporary data on etiology and pathogenesis of cholelithiasis, the stages of biliary pathology (motorotonic disturbances of gallbladder and sphincteric apparatus of anhepatic biliary tracts — chronic acalculous cholecystitis — cholelithiasis). The factors, affecting the gallbladder stones formation are described.

The problems of pathogenesis of gallbladder cholesterosis are reviewed. The authors come out with an assumption, that disturbances in cholesterol metabolism in the human body play the leading role in the development of this disease.

Key words: cholelithiasis, cholesterosis, gallbladder, bile lipids, blood lipids.

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) — заболевание гепатобилиарной системы, обусловленное нарушением обмена холестерина (ХС) и /или билирубина, характеризуется образованием камней в желчном пузыре и /или в желчных протоках с возможным развитием опасных осложнений [9].

Первые описания случаев развития ЖКБ относятся к XIV в. Желчные камни были обнаружены при исследовании египетской мумии, принадлежащей 21-й династии фараонов. Значительное увеличение заболеваемости ЖКБ отмечается после 40-х годов прошлого столетия во всех странах Европы и Северной Америки [41].

Выделяют три основных типа желчных камней: холестериновые, черные и коричневые пигментные [40].

На образование холестериновых камней влияют три основных фактора: перенасыщенность желчи ХС, осаждение моногидрата ХС в виде кристаллов и нарушение функции желчного пузыря.

Изменение состава печеночной желчи. Желчь на 85–95% состоит из воды. ХС, который нерастворим в воде и в норме находится в желчи в растворенном состоянии, секретируется канальцевой мембраной в виде однослойных фосфолипидных пузырьков [29]. В печеночной желчи, не насыщенной ХС и содержащей достаточное количество желчных кислот, пузырьки растворяются до липидных мицелл со смешанным составом. Последние имеют гидрофильную наружную поверхность, содержащую ХС. С включением фосфолипидов в стенки мицелл происходит их рост. Эти смешанные мицеллы способны удерживать ХС в термодинамически стабильном состоянии. Такое состояние характеризуется низким индексом насыщения ХС, который рассчитывается из молярного соотношения ХС, желчных кислот и фосфолипидов.

При высоком индексе насыщения ХС (при перенасыщении желчи ХС или снижении концентрации желчных кислот) ХС не может быть транспортирован в виде смешанных мицелл. Его избыток транспортируется в фосфолипидных пузырьках, которые нестабильны и могут агрегироваться. При этом формируются крупные многослойные пузырьки, из которых осаждаются кристаллы моногидрата ХС [48].

Процесс агрегации и слияния пузырьков и факторы, влияющие на него и на кристаллизацию ХС, остаются невыясненными [43]. Важность этих процессов подчеркивает тот факт, что необходимое условие

Ответственный автор — **Екимова Наталья Владимировна**
410005 г. Саратов, ул. Большая Горная д. 243/136, кв. 29,
тел. 8-917-329-63-58. *E-mail:* ekimova82@inbox.ru

возникновения желчных камней — перенасыщение желчи холестерином — не является единственным звеном патогенеза. Желчь часто бывает перенасыщена ХС и при отсутствии холестериновых камней.

Тем не менее в западных странах почти у всех больных ЖКБ находят перенасыщение желчи ХС вследствие возрастания отношения ХС/желчные кислоты. У большинства больных основным нарушением является снижение секреции желчных кислот печенью, которое вызвано уменьшением их общего пула [22].

Осаждение холестерина. Осаждение кристаллов моногидрата ХС из многослойных пузырьков является ключевым звеном образования желчных камней. При этом способность желчи активизировать или подавлять осаждение играет большую роль, чем ее перенасыщение ХС. Время, необходимое для осаждения (время осаждения), у больных с желчными камнями существенно меньше такового при отсутствии желчных камней, а при множественных конкрементах оно меньше, чем при одиночных [21]. В литогенной желчи повышена концентрация белка. К белкам, ускоряющим осаждение (пронуклеаторам) относятся муцин желчного пузыря [11], N — аминопептидаза [42], кислый a_1 — гликопротеин, иммуноглобулин и фосфолипаза С [43]. Аспирин уменьшает продукцию слизи желчным пузырем, поэтому он, как и другие нестероидные противовоспалительные препараты, тормозит образование желчных камней. К факторам, замедляющим осаждение (ингибиторам), относятся аполипопротеиды А1 и А2 и гликопротеин с молекулярной массой 120 кДа. Роль взаимодействия pH и концентрации кальциевых ионов в образовании камней in vivo еще предстоит установить [45].

Урсодезоксихолевая кислота, равно как и уменьшение насыщения желчи ХС, также увеличивает время осаждения, что может быть использовано для профилактики рецидивов ЖКБ.

В центре холестериновых камней находится билирубин, что позволяет думать о возможности осаждения кристаллов ХС в желчном пузыре на белково-пигментные комплексы.

Функция желчного пузыря. В промежутках между приемами пищи желчный пузырь наполняется желчью из печени, концентрирует ее и во время еды выбрасывает в двенадцатиперстную кишку. В норме желчный пузырь освобождается от желчной замазки и продуктов распада, способных провоцировать образование желчных камней, особенно у людей с перенасыщенной ХС желчью и коротким временем осаждения. Желчь из печени концентрируется за счет всасывания Na^+, Cl^-, HCO_3^- в виде почти изотонического раствора. Активный транспорт натрия и хлора слизистой оболочкой желчного пузыря сопряжен с осмотической диффузией воды из внеклеточного пространства. Концентрации желчных кислот, билирубина и ХС, для которых стенка желчного пузыря фактически непроницаема, могут возрасти в 10 раз и более, но не обязательно в одинаковой степени. Поэтому по мере сгущения желчи и всасывания большого количества ХС индекс насыщения желчи ХС может снизиться. Индекс насыщения карбонатом кальция также снижается в связи с закислением желчи [47].

Сокращение желчного пузыря находится под холинергическим и гуморальным контролем [34]. Холецистокинин (ХЦК), выделенный из тонкой кишки, вызывает сокращение и опорожнение желчного пузыря, усиливает секрецию жидкости и разведение желчи. Атропин снижает сократительную реакцию желчного пузыря на ХЦК. Селективный антагонист ХЦК локсиглюмид замедляет как опорожнение желчного пузыря после еды, так и его сокращение под действием аналога ХЦК церулетида. Из других гормонов, влияющих на желчный пузырь, можно назвать мотилин (стимулятор) и соматостатин (ингибитор).

Связь между нарушением опорожнения желчного пузыря и повышением частоты образования желчных камней (холелитиаза) у больных, находящихся на парентеральном питании, и у беременных свидетельствует о том, что застой в желчном пузыре является одним из факторов возникновения желчных камней. Данные о моторной функции желчного пузыря у больных с холестериновыми камнями оказались противоречивыми. Возможно, это объясняется различными методами исследования (ультразвуковое исследование — УЗИ, сцинтиграфия) и индивидуальными особенностями больных. В целом при ЖКБ объем желчного пузыря натощак и после еды увеличен. Анализ результатов одновременного УЗИ и сцинтиграфии заставил усомниться в традиционных взглядах на функцию желчного пузыря и выявил ее различия у здоровых людей и у больных ЖКБ. Концепция, согласно которой желчный пузырь опорожняется после еды и затем вновь заполняется между приемами пищи, оказалась упрощенной. Данные УЗИ и сцинтиграфии свидетельствуют о непрерывном обновлении желчи благодаря заполнению и опорожнению желчного пузыря. Этот процесс обновления желчи замедлен при заболеваниях желчного пузыря, что вызывает стаз желчи и создает условия для осаждения и кристаллизации ХС. Связаны эти изменения с ухудшением сократимости и тонуса желчного пузыря или с повышением сопротивления пузырного потока, неясно.

Полоски мышечной ткани из желчного пузыря, подвергшиеся действию желчи с повышенным содержанием ХС, слабее реагируют на ХЦК, что объясняют уменьшением количества рецепторов ХЦК в мышечной оболочке [24].

Кристаллизация ХС и образование желчной замазки предшествуют образованию желчных камней, поэтому ухудшение опорожнения желчного пузыря независимо от его механизмов будет способствовать камнеобразованию.

Желчной замазкой, или сладжем, называют густую взвесь кристаллов моногидрата ХС, гранул билирубината кальция и других его солей [35]. Она самостоятельно исчезает у 70% больных, у 20% развивается ЖКБ или острый холецистит.

Роль инфекции. Хотя считают, что инфекция не играет существенной роли в образовании холестериновых камней, с помощью полимеразной цепной реакции бактериальная ДНК обнаруживается в камнях, содержащих менее 90% ХС. Возможно, бактерии способны деконъюгировать желчные соли, в результате желчные кислоты абсорбируются и растворимость ХС уменьшается.

С инфекцией желчных путей связывают образование коричневых пигментных камней, в большинстве из которых при электронной микроскопии обнаруживают бактерии [36].

Возраст, наследственность, пол и уровень эстрогенов. Сообщалось о выявлении пигментных и холестериновых камней у детей.

Старение связано с учащением образования желчных камней, возможно из-за повышения содержания ХС желчи. К 75 годам у 20% мужчин и 35% женщин обнаруживаются желчные камни, которые клинически проявляются обычно после 50–60 лет.

Независимо от возраста, массы тела и характера питания у родственников больных ЖКБ желчные камни встречаются чаще, чем в общей популяции [12].

У женщин, особенно в возрасте до 50 лет, желчные камни встречаются в 2 раза чаще, чем у мужчин. Многорожавшие женщины заболевают чаще, чем нерожавшие. Неполное опорожнение желчного пузыря на поздних сроках беременности приводит к увеличению его остаточного объема, накоплению кристаллов ХС и, как следствие, к образованию желчных камней. Во время беременности часто обнаруживают желчную замазку, что обычно не проявляется клинически и спонтанно разрешается после родов у 2/3 женщин [15]. В послеродовом периоде желчные камни находили в 8 — 12% случаев (в 9 раз чаще, чем в соответствующей контрольной группе). У трети женщин, у которых желчные камни были обнаружены на фоне функционирующего желчного пузыря, отмечались характерные симптомы заболевания. Маленькие камни исчезали самостоятельно в 30% случаев.

Пероральные контрацептивы приводят к усилению литогенных свойств желчи. При длительном приеме пероральных контрацептивов заболевания желчного пузыря развиваются в 2 раза чаще, чем в контрольной группе. Прием эстрогенсодержащих препаратов в постменопаузе значительно (в 2,5 раза) увеличивает заболеваемость ЖКБ. Отмечены повышение насыщения желчи ХС и возникновение желчных камней у мужчин, получавших эстрогены по поводу рака предстательной железы. В стенке желчного пузыря человека найдены эстрогеновые и прогестероновые рецепторы.

Факторы питания и ожирение. Образование желчных камней связывают с низким содержанием волокон в пище и более длительным прохождением пищи по желудочно-кишечному тракту [13]. Это приводит к повышению концентрации в желчи вторичных желчных кислот, например дезоксихолевой, что делает желчь более литогенной. Очищенные углеводы повышают насыщение желчи ХС, тогда как небольшие дозы алкоголя оказывают обратное действие. У вегетарианцев независимо от массы тела желчные камни обнаруживают реже.

Увеличение поступления ХС с пищей повышает его содержание в желчи, однако отсутствуют эпидемиологические или диетологические данные, связывающие поступление ХС с образованием желчных камней. Эндогенный ХС, вероятно, является основным источником ХС желчи.

По-видимому, ожирение чаще встречается среди больных ЖКБ, чем в общей популяции, являясь важным фактором риска у женщин моложе 50 лет. Ожирение сопровождается повышением синтеза и экскреции ХС [46], но не связано с характерными изменениями остаточного объема пузыря после приема пищи. У 50% больных с выраженным ожирением при абдоминальных операциях находят желчные камни.

Низкокалорийные диеты (2100 кДж в сутки) у больных с ожирением могут приводить к образованию камней желчного пузыря с характерной симптоматикой, а также желчной замазки [32]. Замечено, что похудание сопряжено с увеличением содержания в желчном пузыре муцина и кальция. Для профилактики образования желчных камней при быстром уменьшении массы тела после шунтирующих операций на желудке используют урсодезоксихолевую кислоту.

Сывороточные факторы. Важнейшими факторами риска возникновения желчных камней, как холестериновых, так и пигментных, возможно даже более важными, чем масса тела, являются низкий уровень липопротеидов высокой плотности и высокий уровень триглицеридов. Спектр липидов крови у больных ЖКБ характеризуется увеличением уровня общего ХС за счет ХС липопротеидов низкой плотности и ХС липопротеидов очень низкой плотности [5].

Таким образом, желчные камни образуются тогда, когда ХС желчи не может удерживаться в растворенном состоянии. Такое состояние наблюдается при увеличении количества секретируемого ХС или уменьшении общего пула желчных кислот. Нарушение равновесия между факторами, активизирующими и подавляющими осаждение ХС в желчи, создает условия для кристаллизации ХС и образования камней. Ухудшение моторной и других функций желчного пузыря превращает его в резервуар для формирования и роста камней.

Пигментные камни. Пигментными называют камни, которые содержат меньше 30% ХС. Существуют черные и коричневые пигментные камни [37].

Черные пигментные камни состоят в основном из полимера черного пигмента, фосфата и карбоната кальция без примесей ХС. Механизм их образования до конца не ясен, хотя известна роль перенасыщенности желчи неконъюгированным билирубином, изменений pH и уровня кальция в желчи, а также избыточной продукции органической матрицы (гликопротеина) [37]. Черные пигментные камни составляют 20 — 30% от общего количества камней желчного пузыря и чаще встречаются у пожилых больных. Они могут мигрировать в желчные протоки. Образование черных пигментных камней характерно для хронического гемолиза, например для наследственной сфероцитарной или серповидноклеточной анемии, искусственных клапанов и сосудистых протезов, всех форм цирроза печени, особенно алкогольного [16]. Медикаментозное растворение черных пигментных камней находится в стадии экспериментальной разработки [37].

Коричневые пигментные камни содержат билирубинат кальция, полимеразный в меньшей степени, чем в черных пигментных камнях, а также пальмитат и стеарат кальция и ХС. Коричневые пигментные камни образуются в желчных протоках на фоне стаза желчи и инфекции, в желчном пузыре встречаются редко и обычно рентгенонегативны. Их образование связано с разложением диглюкуронида билирубина *b* — глюкуронидазой бактерий [37], в результате чего осаждается нерастворимый неконъюгированный билирубинат. Коричневые пигментные камни образуются выше стриктур (при склерозирующем холангите) или в расширенных участках желчных путей (при болезни Кароли). Образование коричневых пигментных камней при отсутствии заболеваний желчных путей связывают с юкстакапиллярными дивертикулами двенадцатиперстной кишки. Бактериальные включения обнаруживаются более чем в 90% случаев [25].

Холестероз желчного пузыря (ХЖП) определяют как патологическое состояние, связанное с абсорбцией липидов из желчи и накоплением их в стенке желчного пузыря (ЖП) на фоне изменения концентрации апо-липопротеидов и сопровождающееся нарушением его функции [8].

Интерес к этому заболеванию повышается в связи с тем, что оно наиболее часто встречается у лиц зрелого возраста, может быть причиной повторных госпитализаций и выполнения оперативных вмешательств, протекая под маской других заболеваний желчевыводящих путей. Кроме того, ХЖП создает

условия для развития холецистита (ХТ), повторных приступов острого панкреатита и желчнокаменной болезни (ЖКБ), являясь, по мнению многих авторов, ее начальной стадией [2, 17].

Проблема ХЖП родилась в 1857 г. благодаря Wirchov, впервые обнаружившему в слизистой оболочке ЖП зернистые жировые массы, видимые невооруженным глазом [50]. Крестным отцом этой проблемы следует признать Bottcher (1857), представившего по просьбе Wirchov детальное макро- и микроскопическое описание ХЖП [18].

Следующими важными вехами в истории ХЖП можно считать 1923 год — дату окончательно установленной W. Boyd природы липоидных отложений в слизистой оболочке в виде эфиров холестерина [19], и 1959 год, когда Pavel J. впервые обнаружил скопление ксантомных клеток в слизистом, подслизистом и мышечных слоях ЖП [44]. Эти события во многом предопределили будущее научное направление в изучении этиопатогенеза ХЖП.

Главным, на наш взгляд, этапом в развитии вопроса были первое высказывание о возможной взаимосвязи развития холестероза с нарушениями липидного обмена, а именно с гиперхолестеринемией, и первые предположения, сделанные S.H. Mentzer [39] и E.S. Judd [27] о ХЖП как местном проявлении общего нарушения липидного обмена. Иными словами, с учетом современной концепции ХЖП, Mentzer и Judd можно по праву считать авторами термина орган — мишень при патологии липидного метаболизма.

В дальнейшем эта позиция лишь подкреплялась многочисленными доказательствами, из которых следует выделить работу W.A. Mackey [38], безапелляционно считавшего гиперхолестеринемию решающим фактором развития ХЖП, а также M. Feldmann [23], впервые публично доложившего липидную концепцию патогенеза ХЖП на II Всемирном гастроэнтерологическом конгрессе, согласно которой ЖП отведена пассивная роль, а доминирующим фактором являются нарушения липидного обмена.

Системность патологических процессов, выходящих за пределы органа — мишени, также подтвердил H. Grose, обнаружив при 22-х аутопсиях, помимо ХЖП, скопление ксантомных клеток в дистальных отделах стенки холедоха и вирсунгова протока [26].

ХЖП характеризуется накоплением в слизистой оболочке желчного пузыря (ЖП) липидов, преимущественно эфиров холестерина (ХС) [31]. Основным резервуаром липидов являются пенистые клетки. Это крупные клетки, размером до 50 мкм, со светлой пенистой цитоплазмой и пикнотическим ядром, образующиеся в результате трансформации депонирующих макрофагов, в ячейках которых накапливается множество капелек эфиров ХС. Пенистые клетки располагаются преимущественно в слизистой оболочке ЖП, а при прогрессировании процесса проникают в подслизистый и мышечный слои, что характерно для сетчато-полипозной и полипозной форм ХЖП. Скопление пенистых клеток в строго ограниченных местах приводит к формированию полипов. В стенке ЖП отмечаются гиперэластоз, участки фиброза [2].

Механизмы накопления липидов макрофагами изучены недостаточно. Предполагают, что источником липидов является перенасыщенная ХС желчь [28], однако не исключается и роль липидов крови в этом процессе [49].

На протяжении всего времени изучения данного заболевания рассматривались в основном две концепции патогенеза ХЖП, которые различали источник чрезмерного поступления липидов в стенку ЖП: кровеносный сосуд или желчь самого пузыря. Иными словами, дискуссия посвящалась установлению, является ли ХЖП проявлением общего нарушения метаболизма ХС в организме, либо его развитие обусловлено лишь локальными изменениями самого ЖП [1].

Одни авторы рассматривают ХЖП как результат гиперхолестеринемии. Однако эта точка зрения не нашла веских подтверждений при дальнейших исследованиях, это позволило B. Helpap и A. Huegel [3] считать гиперхолестеринемию необязательным фактором в развитии ХЖП, а R. Berk [14] и J. Braghetto и соавт. [20] — отрицать какое-либо ее значение в этиологии ХЖП. Известно, что нормальный уровень ХС сыворотки крови не исключает нарушений в системе его внутриклеточного транспорта, а именно, в концентрации липопротеидов, количестве и соотношении апо-липопротеинов сыворотки крови [6].

Большинство современных исследователей так же, как и R. Wirhow (1857) и Aschoff (1906), считают, что при холестерозе липиды поступают в стенку ЖП из желчи. Установлено, что в норме стенка ЖП абсорбирует определенное количество свободного ХС и его циклических предшественников, но не их эстерифицированных форм. Треть абсорбированного ХС поступает в серозную оболочку пузыря, две трети возвращается в желчь, и депонирования липидов в стенке ЖП не происходит [33]. Нарушение транспорта липидов может быть обусловлено изменениями в системе лимфатических сосудов, релаксирующим действием гормонов, в частности прогестерона, на сосудистую стенку [30]. Имеет значение нарушение моторно-эвакуаторной функции ЖП вследствие раздражения нервных сплетений его стенки, их врожденной или приобретенной гиперплазии. Некоторые авторы к решающим факторам развития ХЖП относят дисхолию. Существует предел перенасыщения желчи ХС, за которым развивается либо холестероз, если сохранена способность желчи солюбилизировать ХС, либо при снижении этой способности — холелитиаз.

Таким образом, в патогенезе холестероза играют роль: изменение концентрации и соотношения аполипопротеидов сыворотки крови, гиперхолестеринемия, увеличение концентрации ХС в желчи и увеличение абсорбции ХС слизистой оболочкой ЖП и нарушение его моторно-эвакуаторной функции [7]. По данным литературы, у больных с ХЖП выявлены повышенный уровень общего ХС, триглицеридов, ЛПНП и сниженная концентрация антиатерогенных ЛПВП [1, 10]. Можно выделить два механизма в этом процессе. С одной стороны, имеет место нарушение оттока ХС с мембран периферических клеток (стенки ЖП) вследствие снижения холестеринакцепторных свойств ЛПВП, что может быть причиной депонирования ХС в стенке пузыря. С другой стороны, увеличение концентрации ХС ЛПНП в крови приводит к выведению через желчь большего количества ХС. При нарушении сократительной функции ЖП (снижении) и сохранении абсорбционной — возможен транспорт ХС из желчи в стенку ЖП с последующим фагоцитозным захватом, рецепторопосредуемым либо неспецифическим связыванием скевенджер-рецепторами (т.е. захватом макрофагами не нативных, а модифицированных липидов) и образованием пенистых клеток [4].

Библиографический список

1. Иванченкова, Р.А. Патогенез холестероза желчного пузыря / Р. А. Иванченкова, А. В. Свиридов, С. В. Грачев // Клиническая мед. — 2002. — №2. — С.14 — 19.
2. Измайлова, Т.Ф. Холестероз желчного пузыря / Т. Ф. Измайлова, Р. А. Иванченкова // Российский журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1994. — №4. — С. 20 — 25.
3. Изучение липопротеидов высокой плотности с помощью липидспецифических флуоресцентных зондов / Ю. Г. Молотковский, Л. Д. Бертельсон, Е. М. Маневич и др. // Биоорган. химия. — 1981. — №9. — С. 1395 — 1403.
4. Липопротеиды высокой плотности при холестерозе желчного пузыря / Р. А. Иванченкова, А. В. Свиридов, И. Н. Озерова и др. // Клин. мед. — 2000. — №4. — С. 27 — 31.
5. Липопротеиды низкой плотности у больных желчнокаменной болезнью и холестерозом желчного пузыря / Р. А. Иванченкова, Н. В. Перова, Н. Д. Кислый и др. // Тер. архив. — 2005. — №2. — С. 10 — 14.
6. Медведева, И.Н. Изучение активности холестеролэстераз моноцитов крови человека при ишемической болезни сердца / И. Н. Медведева, А. В. Долгов, Ю. П. Никитин // Тер. Архив. — 1985. — Т. 57. — №12. — С. 50 — 52.
7. Медикаментозная коррекция атерогенных дислипидемий у пожилых с ИБС и холестерозом желчного пузыря / О. Н. Овсянникова, Л. А. Звенигородская, А. А. Ильченко и др. // Клиническая геронтология. — 2006. — №1. — С. 12 — 15.
8. Минушкин, О.Н. Холестероз желчного пузыря (обзор) / О. Н. Минушкин, Е. П. Прописнова // Кремлевская медицина. — 2000. — №1. — С. 55 — 57.
9. Полунина, Т.Е. Желчнокаменная болезнь / Т. Е. Полунина // Лечащий врач. — 2005. — №2. — С. 34 — 38.
10. Трофимов, В.М. Клинико-морфологические особенности холестероза желчного пузыря и возможности его диагностики у больных ЖКБ / В. М. Трофимов, С. А. Калашников, А. Г. Рылло // Рос. журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1994. — №4. — С. 40 — 47.
11. Afdal, N.H. Cholesterol crystal nucleation: a decade-long search for the missing link in pathogenesis / N. H. Afdal, B. F. Smith // J. Hepatol. — 1990. — Vol. — P. 699.
12. An increased familial frequency of gallstones / T. Gilat, C. Feidman, Z. Halpern et al. // Gastroenterology. — 1993. — Vol. 84. — P. 242.
13. An explanation for gallstones in normal-weight women: slow intestinal transit / K. W. Heaton, P. M. Emmett, C. L. Symes et al. // Lancet. — 1993. — Vol. 341. — P. 8.
14. Berk R. The hyperplastic cholecystoses: cholesterolosis and adenomyomatosis / R. Berk, J. van der Vegt, P. Collagham // Radiology. — 1983. — Vol. 146. — P. 593 — 601.
15. Biliary sludge and gallstones in pregnancy: incidence, risk factors, and natural history / A. Maringhini, M. Ciambra, P. Baccelliere et al. // Ann. Intern. Med. — 1993. — Vol. 119. — P. 116.
16. Bouchier, IAD. Postmortem study of the frequency of gallstones in patients with cirrhosis of the liver / IAD. Bouchier // Gut. — 1969. — Vol. 10. — P. 705.
17. Bolk, F. Leber und Gallenwege / F. Bolk, G. Machinir // Specielle pathologische Anatomie. — 1978. — Bd. 10.
18. Bottcher, A. Zur pathologischen Anatomie der Gallenblase / A. Bottcher // Virchows Arch. Pathol. Anat. — 1857. — Bd. 11, H.3. S. 278281.
19. Boyd, W. Studies In gallbladder pathology / W. Boyd // Brit. J.Surg. — 1923 — Vol. 10. — P. 337 — 356.
20. Braghetto, J. Triglyceride and cholesterol content in bile, blood and gallbladder wall / J. Braghetto, G. Smok, F. Calvo // Am. J. Surg. — 1988. — Vol. 156 — P. 22 — 28.
21. Cholesterol nucleation time in gallbladder bile of patients with solitary or multiple cholesterol gallstones / D. Jungst, T. Lang, C. von Ritter et al. // Hepatology. — 1992. — Vol. 15. — P. 804.
22. Diminished bile acid pool size in patients with gallstones / Z. R. Vlahcevic, C.C. Jr. Bell, I. Buhac et al. // Gastroenterology. — 1970. — Vol. 59. — P. 165.
23. Feldman, M. Further studies on cholesterosis of the gallbladder // M. Feldman // Am. J. Gastroent. — 1956. — Vol. 26. — P. 558.
24. Gallbladder contraction in patients with pigment and cholesterol women / J. Behar, K. Y. Lee, W. R. Thompson et al. // Gastroenterology. — 1989. — Vol. 97. — P. 1479.
25. Gallstones in western Japan: factors affecting the prevalence of intrahepatic gallstones / M. Nagase, Y. Hikasa, R. D. Soloway et al. // Gastroenterology. — 1980. — Vol. 78. — P. 684.
26. Grosse, H. Das Problem der stippchenqallenblase / H. Grosse // Stuttgart, 1961.
27. Judd, E. Cholesterosis of the gallbladder. A clinical study / E. Judd, S. Mentzer // Calif. west. Med. — 1927. — Vol. 27. — P. 337.
28. Jacyna, M.R. Interactions between gall bladder bile and mucosa; relevance to gall stone formation / M. R. Jacyna // Gut. — 1990. — Vol. 31. — №5. — P. 568 — 570.
29. Johnston, D.E. Pathogenesis and treatment of gallstones / D. E. Johnstone, M. M. Kaplan // N. Engl. J. Med. — 1993. — Vol. 328. — P. 412.
30. Helpap, B. Cholesterosis and adenomyomatosis of the gallbladder (cholecystosis) / B. Helpap, A. Huegel // Patologe. — 1988. — Vol. 9. — №2. — P. 70 — 78.
31. Koga, A. Electron microscopic observation on the cholesterol distributed in the epithelial cells of the gallbladder / A. Koga, S. Todo, M. Nishimura // Histochemistry. — 1975. — Vol. 44. — P. 303 — 309.
32. Liddle, R.A. Gallstone formation during weight-redaction dieting / R. A. Liddle, R. B. Goldstein, J. Saxton // Arch. Intern. Med. — 1989. — Vol. 149. — P. 1750.
33. Luciano, L. Morhological aspects of cholesterol strage in the human dallbladder / L. Luciano // Prog. Clin. Bid. Res. — 1989. — Vol. 295. — P. 269 — 275.
34. Lundgren, O. Enteric nervous system ii. Physiology and pathophysiology of the gallbladder / O. Lundgren, J. Svanvik, L. Jivegard // Dig. Dis. Sci. — 1989. — Vol. 34. — P. 284.
35. Lee, S.P. Biliary sludge: curiosity or culprit? / S. P. Lee, A. Hayashi, Y. S. Kim // Hepatology. — 1994. — Vol. 20. — P. 523.
36. Leung, J.W.S. Bacteriological and electron microscopy examination of brown pigment stones / J.W.S. Leung, J. Y. Sung, J. W. Costerton // J. Clin. Microbiol. — 1989. — Vol. 27. — P. 915.
37. Leuschner, U. Pathogenesis of pigment stones and medical treatment / U. Leuschner, S. Guldutuna, A. Hellstern // J. Gastroenterol. Hepatol. — 1994. — Vol. 9. — P. 87.
38. Mackey, W.A. Cholesterosis of the gallbladder. A review, supplemented by personal observations on 87 cases / W. A. Mackey // Brit. J. Surg. — 1937. — Vol. 24. — P. 570.
39. Mentzer, S.H. A clinical and pathologic study of cholecystitis and cholelithiasis / S. H. Mentzer // Surg. Gynec. Obstet. — 1926. — Vol. 42. — P. 782.
40. Neoptolemos, J.P. Chemical treatment of stones in the biliary tree / J. P. Neoptolemos, A. F. Hofmann, A. R. Moossa // Br. J. Surg. — 1986. — Vol. 73. — P. 515.
41. Norrby, S. Decreasing Incidents of Gallstone Desease in Defined Swidish Population // S. Norrby, G. Fagerberg, L. R. Sjodah // Scand. J. Gastroen. — 1986. — Vol. 21. — P. 158 — 162.
42.Offner, G.D. Identification of a 130-kilodalton human biliary concanavalin A binding protein as aminopeptidase N / G. D. Offner, D. Gong, N. H. Afdhal // Gastroenterology. — 1994. — Vol. 106. — P. 755.
43. O'Leary, D.P. Biliary cholesterol transport and the nucleation defect in cholesterol gallstone formation / D. P. O'Leary // J. Hepatol. — 1995. — Vol. 22. — P. 239.
44. Pavel, J. La vesicult biliare et ses voises dexcretion. Anatomie, physiologie, semiologie, pathologie, therapeutique / J. Pavel // Bucuresti, 1959.
45. Plevris, J.N. Defective acid base regulation by the gall bladder epithelium and its significance for gall stone / J. N. Plevris, IAD Bouchier // Gut. — 1995. — Vol. 37. — P. 127.
46. Shaffer, E. Biliary lipid secretion in cholesterol gallstone disease / E. Shaffer, D. M. Small // J. Clin. Invest. — 1977. — Vol. 59. — P. 828.
47. Shiffman, M.L. Human gallbladder mucosal function / M. L. Shiffman, H. J. Sugerman, E. W. Moore // Gastroenterology. — 1990. — Vol. 99. — P. 1452.
48. Schriever, C.E. Association between cholesterol phospholipids vesicles and crystals in human gallbladder bile / C. E. Schriever, D. Jungst // J. Hepatol. — 1989. — Vol. 9. — P. 541.
49. Watanabe, F. Increased acyl — CoA — cholesrerol — ester — acyltransferase activity in gallbladder mucosa in patients with cholesterolosis / F. Watanabe, H. Hanai, E. Kaneko // Am. J Gastroenterol. — 1998. — Vol. 93. — P. 1518 — 2337.
50. Wirchow, R. Uber das Epithel der Gallenblase und uber den einen Intermediaren Stoffwechsel des Fettes / R. Wirchow // Arch. pathol. Anat. — 1857. — Bd 11.