

T.I. Kadurina //Pediatric aspects of dysplasia of connective tissue. Achievements and prospects: Russian collection of scientific works with the international participation / [editor S.F. Gnusayev, T.I. Kadurina, E.A. Nikolaeva]. – M.-Tver-St. Petersburg, 2013. – P. 359-365.

33. Стафеев А.А. Динамика минеральной насыщенности челюстных костей у лиц с недифференцированной дисплазией соединительной ткани при ортопедической реабилитации несъемными металлокерамическими протезами / А.А. Стафеев, Э.Ш. Григорович, А.П. Коршунов // Институт стоматологии. – 2007. – № 1. – С. 42-44.

Stafeev A.A. Dynamics of mineral saturation of maxillary bones among persons with undifferentiated dysplasia of connective tissue at orthopedic rehabilitation by fixed ceramic-metal artificial limbs / A.A. Stafeev, E.Sh. Grigorovitch, A.P. Korshunov // Institute of stomatology. – 2007. – № 1. – P. 42-44.

34. Стоматологический статус больных с заболеваниями опорно-двигательного аппарата / А.В. Цимбалистов, Т.А. Лопушанская, А.Е. Черваток [и др.] // Институт стоматологии. – 2005. – № 4. – С. 68-69.

Dental status of patients with diseases of the musculoskeletal system / A.V. Tsimbalistov, T.A. Lopushanskaya, A.E. Chervatok [et al.] // Institute of stomatology. – 2005. – № 4. – P. 68-69.

35. Торшин И.Ю. Дисплазия соединительной ткани, магний и нуклеотидные полиморфизмы / И.Ю. Торшин, О.А. Громова // Кардиология. – 2008. – №10. – С. 14-21.

Torshin I.Yu. Dysplasia of connective tissue, magnesium and nucleotide polymorphisms / I.Yu. Torshin, O. A. Gromova // Cardiology. – 2008. – №10. – P. 14-21.

36. Уманская Ю.Н. Комплексная диагностика и реабилитация пациентов с дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава, ассоциированной с дисплазией соединительной ткани : дис... канд. мед. наук: код спец. 14.01.14 / Ю.Н. Уманская; ГБОУ ВПО «Став. гос. мед. ун-т». – Ставрополь, 2014. – 160 с.

Umanskaya Yu.N. Complex diagnostics and rehabilitation of patients with the dysfunction of temporal -mandibular joint associated with dysplasia of connective tissue: dissertation of candidate of medical sciences: specialty 14.01.14 / Y. N. Umanskaya; Stavropol state medical university. – Stavropol, 2014. – 160 p.

37. Ушницкий И.Д. Стоматологические заболевания и их профилактика у жителей Севера / И.Д. Ушницкий, В.П. Зеновский, Т.В. Вилова. – М.: Наука, 2008. – 172 с.

Ushnitsky I.D. Dental diseases and their prevention in inhabitants of North / I.D. Ushnitsky, V.P. Zenovsky, T.V. Vilova. – M.: Science, 2008. – 172 p.

38. Хоменко Л.А. Стоматологический иммунный статус детей с хроническими соматическими заболеваниями / Л.А. Хоменко, О.В. Дуда. – Москва : Стоматология детского возраста, 2013. – Т. 12. – №4. – С. 57-60.

Khomenko L.A. Dental immune status of children with chronic somatic diseases / L.A. Khomenko, O.V. Duda. – M.: Stomatology of children's age, 2013. – V.12. – № 4. – P. 57-60.

39. Хрущов Н.Г. Гистогенез соединительной ткани / Н.Г. Хрущов. – М.: Наука, 1976. – 118 с.

Khrushchov N.G. Histogenesis of connective tissue / N.G. Khrushchov. – M.: Science, 1976. – 118.

40. Чернух А.М. Воспаление (Очерки патологии и экспериментальной терапии) / А. М. Чернух. – М.: Медицина, 1979. – 448 с.

Chernukh A. M. Inflammation (pathology and experimental therapy review) / A. M. Chernukh. – M.: Medicine, 1979. – 448 p.

41. Шабалов Н.П. Наследственные болезни соединительной ткани / Н.П. Шабалов, В.Г. Арсентьев // Педиатрия: национальное руководство – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – Т. 1. – С. 298-320.

Shabalov N.P. Hereditary diseases of connective tissue / N.P. Shabalov, V.G. Arsenyev // Pediatrics: the national management – M.: GEOTAR-media, 2009. – V. 1. – P. 298-320.

42. Яковлев В.М. Системные дисплазии соединительной ткани: актуальность проблемы в клинике внутренних болезней / В.М. Яковлев, Г.И. Нечаева // Сибирский медицинский журнал. Системные дисплазии соединительной ткани. – Томск, 2011. – Т. 26. – №3. – Выпуск 2. – С. 9-12.

Yakovlev V.M. System dysplasia of connective tissue: relevance of problem in clinic of internal diseases / V.M. Yakovlev, G.I. Nechayeva // Siberian medical magazine. System dysplasia of connective tissue. – Tomsk, 2011. – V. 26. – № 3. – Release 2. – P. 9-12.

43. Ades L. CSANZ Cardiovascular Genetics Working Group. Guidelines for the diagnosis and

management of Marfan syndrome / L. Ades // Heart Lung. Circ. – 2007. – Vol. 16. – P. 28-30.

44. Contribution of molecular analyses in diagnosing Marfan syndrome and type I fibrillinopathies: an international study of 1009 probands / L. Faivre, G. Colod-Beroud, A. Child [et al.] // J. Med. Genet. – 2008. – Vol. 45. – P. 384-390.

45. Fridrich K.L. Dental implications in Ehlers-Danlos syndrom / K.L. Fridrich // Oral. Surg. – 1990. – Vol. 69. – № 4. – P. 431-435.

46. Keane M.G. Medical management of Marfan syndrome / M. G. Keane, R.E. Pyeritz // Circulation. – 2008. – Vol. 117. – P. 2802-2813.

47. Keer R. Hypermobility syndrome / R. Keer, R. Grahame // Recognition and management for physiotherapists : Harley Street, 2003. – P. 234.

48. Monostotic fibrous dysplasia with nonspecific cystic degeneration: a case report and review of literature / A. Nadaf, M. Radhika, K. Paremla [et al.] // J. Oral / Maxillofac. Pathol. – 2013. – Vol. 17. – P. 274-280.

49. Morozov Iu.A. The characteristics of hemostasis system disorders in a female patient with syndrome of differentiated dysplasia of connective tissue / Iu.A. Morozov, I.I. Dementeva, E.A. Kukaeva // Klin. Lab. Diagn. – 2012. – Vol. 11. – P. 25-26.

50. Nechaeva G.I. Connective tissue dysplasia: the main gastrointestinal manifestations / G.I. Nechaeva, E.A. Lialukova, M.Iu. Rozhkova // Eksp. Klin. Gastroenterol. – 2010. – Vol.6. – P.66-69.

51. Segulier S. Collagen fibers and inflammatory cells in healthy and diseased human gingival tissues: a comparative and quantitative study by immunohistochemistry and automated image analysis / S. Segulier, G. Godeau, N. Brousse // J. Periodontol. – 2000. – №71. – Vol.7. – P. 1079-1085.

52. The Erlenmeyer flask bone deformity in the skeletal dysplasias / M.A. Faden, D. Krakow, F. Ezgu [et al.] // Am. J. Med. Genet. A. – 2009. – Vol. 149. – P. 1334-1345.

53. The relationship between partial disc displacement and mandibular dysplasia in female adolescents / J.J. Shi, F. Zhang, Y.Q. Zhou [et al.] // Med. Sci. Monit. – 2010. – Vol. 16. – P. 283-288.

54. The syndrome of undifferentiated dysplasia of the connective tissue / N.V. Pizova, A.N. Dmitriev, D.S. Druzhinin [et al.] // Zh. Nevrol. Psikiatr. Im. S.S. Korsakova. – 2012. – Vol.112 – № 6. – P. 4-7.

Д.Г. Тихонов

ПАТОГЕНЕЗ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Посвящается памяти моего учителя, д.м.н., профессора, заслуженного деятеля науки РФ, почетного профессора Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Всеволода Александровича Галкина

УДК 613.22-053.6

Проведен поиск научных статей в открытых базах данных Pubmed, Europa Pubmed Central, eLIBRARY с помощью поисковых терминов «gallstones and pathogenesis», а также на русском языке «желчнокаменная болезнь», «холелитиаз». Для анализа отобраны статьи с высоким уровнем цитирования, посвященные патогенезу желчнокаменной болезни.

ТИХОНОВ Дмитрий Гаврильевич – д.м.н., проф., гл. н.с. НИИ здоровья СВФУ им. М.К. Аммосова, Tikhonov.Dmitrii@yandex.ru.

До настоящего времени не до конца выяснены механизмы образования стабильных ядер кристаллизации холестерина камней. В последнее время появляется множество фактов, подтверждающих существенное значение эффекта Галкина – Чечулина в образовании зародышей кристаллизации холестерина камней и роли в этом бактерий и воспалительных процессов.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, патогенез, литогенез, холестеринные камни, билиарный сладж, эффект Галкина – Чечулина.

The author reports his search for scientific papers in the open databases Pubmed, Europa Pubmed Central, eLIBRARY using the search terms «gallstones and pathogenesis», as well as Russian equivalents for “cholelithiasis”. For the analysis articles on the cholelithiasis pathogenesis with a high citation level were selected.

So far, the mechanisms of formation of stable nuclei of crystallization of cholesterol stones are not fully elucidated. Recently, there are many facts proving essential Galkin - Chechulin effect in the formation of cholesterol stones crystal nuclei and the role of the bacteria and inflammation.

Keywords: cholelithiasis, pathogenesis, lithogenesis, cholesterol stones, biliary sludge, the Galkin - Chechulin effect.

Введение. Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) за последние годы становится одним из самых распространенных заболеваний органов пищеварения во всем мире. Выдающийся отечественный гастроэнтеролог, автор открытия феномена кристаллизации билирубина в ненасыщенном растворе желчи, д.м.н., профессор, засл. деятель науки РФ В.А. Галкин так пишет о ЖКБ: «Как туча саранчи, надвигается на человечество холелитиаз – этот поистине бич, нависший над людьми. По самым скромным подсчетам, каждый десятый житель Земли испытывает мучения от желчных камней» [4]. Самая высокая распространенность ЖКБ наблюдается среди американских индейцев – от 59,5 до 68,2% среди женщин и до 45% среди мужчин [40, 35, 45]. Самая низкая заболеваемость отмечена среди масаи из Восточной Африки, вплоть до недавнего времени у них не была обнаружена ЖКБ [44]. В мире распространенность ЖКБ среди взрослого населения равна в среднем 10%. За последние годы заболеваемость ею быстро растет, в том числе и в нашей стране.

Следует отметить, что до настоящего времени патогенез ЖКБ выяснен не до конца. Каждый год в мире публикуется несколько сотен статей, посвященных разным аспектам ЖКБ. Знание тонкостей патогенеза заболевания является ключом для разработки эффективных мер профилактики и лечения.

Современный этап изучения патогенеза желчнокаменной болезни начинается со второй половины прошлого столетия. К началу XX в. за 300 лет изучения ЖКБ сформировались две концепции патогенеза образования желчных камней [5]. Они были представлены немецкими учеными: воспалительная – В. Naunyn [34], обменная – L. Aschoff [11]. Микробную природу образования ЖКБ подозревал знаменитый российский терапевт С.П. Боткин, задолго до появления знаменитой работы В. Naunyn С.П. Боткин предполагал, что «...жизнь ... [микроорганизмов] дает в результате такие химические соединения, которые превращают вещества, находящиеся обыкновенно в желчи в растворенном состоянии, – в нерастворимые, и в

силу этого выпадающие... [в осадок]» [1]. В первой половине XX в. были достигнуты большие результаты в изучении химических соединений, входящих в состав желчных камней: холестерина, желчных кислот [25, 33]. До 50-х гг. прошлого столетия были выявлены основные липопротеиды, определены их концентрация в плазме крови и роль в обмене веществ и транспортировке липидов [36]. Эти достижения стали фундаментом для дальнейшего развития научного изучения патогенеза ЖКБ и поиска новых эффективных методов профилактики и лечения заболевания.

Открытие закономерностей кристаллизации билирубина и холестерина в желчи является важной вехой в изучении патогенеза камнеобразования в желчном пузыре. В.А. Галкин и А.С. Чечулин в 1957 г. экспериментально установили не известное ранее явление кристаллизации билирубина в ненасыщенном растворе желчи в условиях бактериального катарального воспаления желчного пузыря, что было связано с уменьшением pH коллоидного раствора желчи [6]. В 1968 г. была опубликована статья W.H. Admirand и D.M. Small из Бостонского университета о закономерностях кристаллизации холестерина желчи и впервые построен модельный график кристаллизации холестерина в зависимости от концентрации холестерина, лецитина и желчных кислот в треугольной системе координат [10]. Современный этап изучения патогенеза желчнокаменной болезни начался с углубления исследований вокруг этих двух научных проблем.

Состав камней желчного пузыря. При изучении состава желчных камней и его кристаллической структуры в результате использования рентгеноструктурного анализа в 60-х гг. прошлого столетия были получены новые данные. Так, было установлено, что *in vivo* холестерин кристаллизуется в кристаллы моногидрата холестерина, билирубин – в кристаллы билирубината кальция, а карбонат кальция – фатерита, арагонита и кальцита [29]. Позднее было отмечено, что камни желчного пузыря различаются своим многообразием. В составе камней были обнаружены такие минералы, как апатиты, струвит, витлокит и др.

Большинство исследователей выделяют две большие группы камней: холестериновые и пигментные. В свою очередь пигментные камни подразделяются на черные и коричневые [51]. Подразделение желчных камней на типы весьма условное, потому что в клинической практике абсолютно «чистые» камни практически не встречаются. Камни состоят из основного компонента и примесей. К холестериновым относят камни, в сухом остатке которых холестерин составляет более 50% [20, 37]. Хolestериновые камни являются наиболее распространенными, в западных странах они составляют 75–80% случаев желчнокаменной болезни. Следует отметить, что частота камней с содержанием холестерина в сухом остатке 90% (т.н. «чистые» холестериновые камни) не так уж высока, всего лишь до 10% в структуре желчных камней.

Ученые во главе с Т. Qiao из Лаборатории по изучению желчнокаменной болезни (Гуаньжоу, КНР) на основе анализа 807 случаев холелитотомии выделили 8 типов желчных камней: холестериновые, пигментные, карбоната кальция, фосфатные, стеарата кальция, белковые, цистиновые и смешанные [50]. В свою очередь смешанные камни были подразделены более чем на 10 подвидов. Чуть ранее немецкие исследователи на основе анализа 1025 желчных камней выделили 6 типов камней: холестериновые, билирубиновые, кальциевые, магниевые, пальмитат-стеаратные, полисахаридные. Кальциевые камни состояли из апатитов, арагонитов, кальцита и неопределенных кальциевых минералов, а магниевые – из струвита [39]. Минеральный состав желчных камней отличается широкой вариабельностью не только среди жителей различных стран, этнических, возрастных и половых групп, но и у одного и того же больного. Тип откладываемых на желчный камень слоев кристалла в течение жизни может меняться.

Исследование микроструктуры желчных камней электронным сканирующим микроскопом позволяет понимать некоторые стороны литогенеза [50]. Так, было установлено, что кристаллы моногидрата холестерина в виде ромбовидных кирпичиков упакованы

выпадают в виде пачек линейного или радиального характера [28], а кристаллы солей кальция билирубината, часто в виде причудливых и шаровидных образований, – хаотично. Первичные элементы кристаллов моногидрата холестерина и билирубината кальция в виде отдельно лежащих ромбовидных и шаровидных кристаллов ученые находят при микроскопическом исследовании желчи у больных с билиарным сладжем [31].

Билиарный сладж. Термин «билиарный сладж» был введен в 70-е гг. прошлого столетия в связи с широким внедрением в практику ультразвуковых исследований [27]. Следует отметить, что еще в 1957 г. В.А. Галкин и А.С. Чечулин установили факт превращения желчи в гелевое состояние [6], и лишь в конце 60-х гг. американские ученые выяснили условия кристаллизации холестерина и выпадения его в кристаллический осадок [10].

Билиарный сладж – это состояние желчи, характеризующееся повышенной эхогенностью с наличием или без микрокристаллических взвешенных или выпавших в виде осадков частиц, диагностируемое трансабдоминальной ультрасонографией и клиническими методами исследования. В 2002 г. Российская гастроэнтерологическая ассоциация приняла классификацию желчнокаменной болезни, в которой билиарный сладж был признан как начальная или предкаменная ее стадия [7]. Ряд исследователей за рубежом пришли к этому выводу чуть раньше. [19, 43]. В России изучением предкаменной стадии ЖКБ впервые начал заниматься профессор Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова В.А. Галкин [2 – 4].

Механизм образования пигментных камней изучен достаточно подробно. Черные и коричневые пигментные камни в основной массе состоят из дикальция билирубината ($\text{Ca}(\text{HUCB})_2$), который, полимеризуясь и окисляясь, превращается в черные камни, а те камни, которые остаются неполимеризованными, превращаются в коричневые. Установлено, что образование коричневых камней вызывает бактериальная инфекция, а черные камни образуются посредством кристаллизации билирубината кальция при относительно стерильной желчи [53].

Образование холестериновых камней. Некоторые этапы кристаллизации холестериновых камней желчного пузыря не совсем ясны. Холестерин в желчи ввиду своей нерастворимости в воде образует смешанные мицеллы

с холатами и фосфолипидами, которые, сливаясь, образуют везикулы при пресыщении желчи холестерином и изменении соотношения холатов и фосфолипидов. В дальнейшем мономеллярные везикулы сливаются в мультимеллярные с образованием жидких кристаллов, а затем, через промежуточные формы, – в ромбовидные кристаллы моногидрата холестерина [54]. Эти кристаллы, сливаясь, должны образовать зародыши (мельчайшие кристаллические частицы), которые, разрастаясь, должны достигать макроскопических размеров. Именно образование зародышей холестериновых камней вплоть до настоящего времени изучено недостаточно. Эта начальная стадия образования камней желчного пузыря обозначается рядом авторов стадией нуклеации, или зарождения, за ней следует стадия роста, или кристаллизации. Стадия зарождения начинается с появления первых кристаллов и заканчивается формированием зародыша. По мнению ряда авторов, формирование «чистых» холестериновых зародышей кристаллизации невозможно. Спонтанная нуклеация кристаллов требует очень перенасыщенных растворов. Считается, что холестерин может спонтанно кристаллизоваться в растворе, перенасыщенном холестерином на 300%. Для человека такая концентрация холестерина в желчи невозможна. Поэтому образование ядер холестериновых кристаллических камней происходит в результате гетерогенной кристаллизации [41] с участием солей кальция, фосфата, билирубина и т.д.

Ядро, или зародыш кристаллизации желчных камней, выявляется в виде маленьких камней размером менее 3 мм. В современной клинической практике обнаружение камней с диаметром менее чем 3 мм трактуется как диагностический критерий микролитиаза желчного пузыря [42]. Следует отметить, что до настоящего времени не существует четкого определения терминов: микрокристаллы, билиарный сладж и микролитиаз. Но, по ряду публикаций, можно определить микрокристаллы как микроскопически определяемые кристаллы моногидрата холестерина, билирубината кальция и микросферолиты кальция [9], они не вызывают никаких признаков клинических проявлений. Судя по скорости роста камней желчного пузыря в среднем на 1,5 мм в год, размер ядра (зародыша) кристаллизации может быть равным 1–2 мм в диаметре [21]. Это положение подтверждается

тем, что при исследовании структуры холестериновых камней желчного пузыря малого размера, обозначаемых как микролитиаз, ученые из Италии в преобладающем большинстве случаев не обнаружили наличие ядра. Так, из 10 изученных микрокамян только в двух из них определялось ядро [16]. Следует отметить, что микрокамень холестерина нестабилен, он спонтанно растворяется и хорошо поддается лечебным воздействиям.

Известно, что большинство холестериновых камней имеют ядро темного цвета. Изучение химического состава ядер холестериновых камней показало, что они являются неоднородными и содержат холестерин, билирубин и различные соединения кальция [13]. На основании факта, что в ядре холестериновых камней почти всегда обнаруживается кальций, американский ученый E.W. Moog с соавторами выдвинули гипотезу об образовании холестериновых камней из кальциевого зародыша. По мнению авторов гипотезы, возможно, сначала образуется кальциевое ядро, которое затем начинает разрастаться холестериновыми кристаллами [38]. Следует отметить, что, по современным представлениям, пресыщение желчи холестерином является основным условием формирования холестериновых камней [52]. Это формирование может ускоряться или замедляться т.н. белками-промоторами и ингибиторами нуклеации (зарождения ядра камня). Тем не менее ряд исследователей не подтвердили стимулирующую роль многих белков кандидатов в промоторы [52]. Спорной является и ингибирующая роль апо-липопротеинов A-I и A-II, так как оба липопротеина были найдены в желчи не только у больных с желчнокаменной болезнью, но и у здоровых лиц [30]. Муцин остается одним из немногих белков кандидатов с потенциальной ролью в формировании камней в желчном пузыре человека [52].

По современным представлениям, в патогенезе образования холестериновых камней можно выделить несколько звеньев:

- перенасыщение желчи холестерином;
- кристаллизация холестерина и образование ядра;
- факторы желчного пузыря, в т.ч. его гипомоторная дисфункция.

Гены – кандидаты предрасположенности к ЖКБ идентифицированы по всем этим звеньям патогенеза [18, 46, 52]. Генетическая предрасположенность к желчнокаменной болезни бы-

вадет олигогенной и полигенной. Олигогенную желчнокаменную болезнь вызывают мутации генов: CYP7A1, ABC1, ADCB4, CCK-1R, ATB7B, ATR8B1, ABCB11 и ABCB4 [17]. Полигенная обуславливается мутацией множества генов, ответственных за синтез, экскрецию и транспорт холестерина, желчных кислот и фосфолипидов, а также мутацией генов муцина, различных рецепторов [17]. В экспериментах на мышах определены свыше 80 т.н. LITH-генов. У человека появляются все новые гены – кандидаты ЖКБ.

Факторы желчного пузыря в развитии желчнокаменной болезни. Нарушение моторики желчного пузыря, возможно, является «спусковым крючком» в патогенезе холестериновых желчных камней, обеспечивая время, необходимое для осаждения микрокристаллов холестерина из перенасыщенной желчи. Польскими учеными обнаружено, что у больных желчнокаменной болезнью в желчном пузыре достоверно снижается количество интерстициальных телочитов (Кахал-подобных клеток) [32]. Интерстициальные клетки Кахал представляют собой нейронные клетки, играющие ключевую роль в регулировании моторики гладкомышечной ткани желудочно-кишечного тракта, являясь пейсмейкерами электрических импульсов для генерации медленных волн.

Кроме гипомоторной дисфункции желчного пузыря в этиопатогенезе развития камней в последнее время был выявлен ряд новых местных факторов самого желчного пузыря. Так, недавно американские и китайские ученые впервые выявили роль двух однонуклеотидных полиморфизмов гена сосудистого эндотелиального фактора роста A (VEGFA) в предрасположенности к развитию желчнокаменной болезни. Ген VEGFA кодирует белок, который регулирует проницаемость сосудов и ангиогенез [26]. Известно, что желчь концентрируется несколько раз в желчном пузыре (таблица).

Состав печеночной и пузырной желчи [48, 49]

Показатель	Печеночная желчь	Пузырная желчь
pH	7,0 – 8,2	6,0 – 7,0
Удельный вес	1,010	1,040
Вода, %	97,2	88,0
Сухой остаток, %	2,7	12,0
Желчные кислоты, г/дл	1,1	6
Билирубин, г/дл	0,04	0,3
Холестерол, г/дл	0,1	0,3 – 0,9
Жирные кислоты, г/дл	0,12	0,3 – 1,2
Лецитин, г/дл	0,04	0,3
Ca ⁺⁺ , мг-экв/л	5	23

В свете новых данных нижеприведенные нормативные данные пузырной желчи могут значительно корректироваться в зависимости от генетических особенностей сосудистой системы и ее проницаемости. Даже у здорового человека пузырная желчь становится потенциально литогенной из-за накопления активаторов литогенеза: холестерина, билирубина, Са и закисления pH. Следует отметить, что оптимальная активность бактериальной β -глюкуронидазы наблюдается при pH 5,2. Билирубин поступает в желчный пузырь обычно в конъюгированной форме, при закислении желчи эндогенная β -глюкуронидаза может гидролизовать конъюгированный билирубин в неконъюгированный. Последний соединяется с Са, образуя нерастворимый билирубинат кальция, и выпадает в осадок. При повышении щелочности желчи (~ pH 7,8) и при пресыщении желчи кальцием в осадок выпадает карбонат кальция [15]. Английские ученые во главе с R.P. Thompson выявили, что камни желчного пузыря были более тесно связаны с уровнем неконъюгированного билирубина, чем степень насыщения желчи холестерином. На основании этих данных авторы пришли к выводу, что билирубин и его метаболиты, вероятно, играют важную роль в формировании холестериновых желчных камней [22]. Явление кристаллизации билирубина в ненасыщенном растворе желчи при изменении pH и в присутствии воспалительных изменений, обнаруженное в 1957 г. В.А. Галкиным и А.С. Чечулиным, получает все больше подтверждений важной роли этого явления в патогенезе холестериновых камней.

Роль бактерий и воспаления. После открытия эффекта Галкина–Чечулина прошло свыше 50 лет, но в последнее время появляется все больше фактов, подтверждающих роль бактерий и воспаления в развитии ЖКБ, в том числе и в образовании холестериновых камней. Согласно обзорам по этой проблеме А. Swidsinski, S.P. Lee [47] и Т.В. Рукосуевой [8], бактерии обнаруживаются в желчи, слизистой желчного пузыря и в камнях, в том числе и в их центре. Часто очень трудно установить время, когда бактериальная инфекция присоединилась к ЖКБ: до образования камней или после. Возможно, в

развитии ЖКБ тесно взаимодействуют бактериальные и небактериальные механизмы патогенеза заболевания, сменяющие друг друга в течение многих лет и десятилетий, формируя индивидуальную неповторимую микроструктуру желчных камней. Следует отметить, что у больных с холестериновыми камнями в 24% случаев в желчи выявляется наличие бактерий, а при использовании количественной ПЦР с праймером, универсальным для бактерий, положительный результат регистрируется почти во всех холестериновых камнях, даже при отрицательном результате посева. М. Kawaguchi с соавторами в 1996 г. впервые обнаружили в слизистой желчного пузыря у больной с желчнокаменной болезнью *Helicobacter Pylori* [12]. С тех пор является все больше фактов участия семейства бактерий *Helicobacter* spp. в патогенезе ЖКБ, в том числе и в образовании холестериновых камней.

Механизм бактериального литогенеза связан с активацией бактериальных ферментных систем: бета-глюкуронидазы, фосфолипазы, гидролазы и уреазы. Было установлено, что бактериальная фосфолипаза играет важную роль в литогенезе коричневых желчных камней. Она из фосфатидилхолина освобождаёт пальмитиновую и жирную кислоты, которые могут образовать с ионизированным Са нерастворимое соединение пальмитат кальция, впоследствии выпадающее в осадок [47]. Что касается уреазы *Helicobacter* spp., то она гидролизует мочевину на аммиак и бикарбонат. Аммиак повышает pH в желчи, это способствует образованию нерастворимых солей кальция с последующим их осаждением [14]. Появившиеся в последнее время исследования, проведенные безупречно подобранными методами и на обширном материале, подтверждают, что бактерии могут быть одним из основных факторов, играющих важную роль в патогенезе желчнокаменной болезни [24, 23].

Заключение. Таким образом, в патогенезе желчнокаменной болезни эффект Галкина–Чечулина играет существенную роль в образовании стабильных ядер (зародышей) кристаллизации. Такие билирубинсодержащие микролиты спонтанно не растворяются и могут существовать бессимптомно десятки лет, а при возникновении условий, описанных W.H. Admirand и D.M. Small [10], становятся зародышем кристаллизации холестериновых камней макроскопических размеров.

Литература

1. Боткин С.П. О желчной колике / С.П. Боткин // Курс клиники внутренних болезней профессора С.П. Боткина. – С.-Пб, 1899. – С. 644.
- Botkin S.P. About biliary colic / S.P. Botkin. – Course of professor Botkin internal medicine clinic. – SPb, 1899. – P. 644.
2. Галкин В.А. Заболевания желчного пузыря и желчевыводящих путей / В.А. Галкин. – Р-н-Д.: Феникс, 2014.
- Galkin V.A. Diseases of the gallbladder and biliary tract / V.A. Galkin. – Rostov on Don: Phoenix, 2014.
3. Галкин В.А. Современные представления о патогенезе холелитиаза как основа принципов профилактики билиарной патологии / В.А. Галкин // Тер. Архив. –2003. – Т.75, №1. – С. 6-9.
- Galkin V.A. Modern understanding of the cholelithiasis pathogenesis as the basis of the principles of prevention of biliary pathology / V.A. Galkin // Terapevticheskij arhiv. –2003. – V.75, №1. – P. 6-9.
4. Галкин В.А. Холелитиаз. Новые аспекты / В.А. Галкин. – М.: АО Медицинская газета. – 1996.
- Galkin V.A. Cholelithiasis. New aspects / V.A. Galkin. – М.: АО Medical newspaper. – 1996.
5. Дедерер Ю.М. Желчнокаменная болезнь/ Ю.М. Дедерер, Н.П. Крылова, Г.Г. Устинов. – М.: Медицина. –1983.
- Dederer Yu.M. Gallstones / Yu.M. Dederer, N.P. Krylova, Ustinov G.G. – М.: Medicina. –1983.
6. Диплом на открытие № 394 «Явление кристаллизации билирубина в ненасыщенном растворе желчи млекопитающих (эффект Галкина-Чечулина)» // Галкин В.А. Холелитиаз. Новые аспекты. – М.: АО Медицинская газета, 1996.
- Diploma for the opening number 394 «The phenomenon of crystallization of bilirubin in the bile unsaturated solution of the mammalian (Galkin- Chochulin effect)» // Galkin V.A. Cholelithiasis. New aspects. – М.: АО Medical Newspaper, 1996.
7. Ильченко А.А. Классификация желчнокаменной болезни / А.А. Ильченко // Терапевтический архив. – 2004. – Т. 76, № 2. – С. 75-78.
- Ilchenko A.A. Classification of gallstones / A.A. Ilchenko // Terapevticheskij arhiv. – 2004. – V. 76, № 2. – P. 75-78.
8. Рукосуева Т.В. Микробиологический аспект желчнокаменной болезни и ее осложнений воспалительного характера / Т.В. Рукосуева // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – № 4 (80), Часть 2. – С. 325 – 330.
- Rukosueva T.V. Microbiological aspect of gallstone disease and its inflammatory complications / T.V. Rukosueva // Bulletin VSNC SO RAMN. – 2011. – № 4 (80), Part 2. – P. 325 – 330.
9. Abeyasuriya V. Biliary microlithiasis, sludge, crystals, microcrystallization, and usefulness of assessment of nucleation time / V. Abeyasuriya, K.I. Deen, N.M. Navarathne // Hepatobiliary Pancreat Dis Int. – 2010. – № 9(3). – P. 248 – 253.
- Admirand W.H. The Physicochemical Basis of Cholesterol Gallstone Formation in Man / W.H. Admirand, D.M. Small // The Journal of Clinical Investigation. –1968. – № 47. – P. 1043-1052.
11. Aschoff L. Die Cholelithiasis / L. Aschoff, F. Bacmeister. – Jena: Gustav Fischer, 1909. – P. 117.
12. Bacteria closely resembling *Helicobacter pylori* detected immuno-histologically and genetically in resected gallbladder mucosa / M. Kawaguchi, T. Saito, H. Ohno [et al.] // J Gastroenterol. – 1996. – V. 31(2). – P. 294-298.
13. Been J.M. Microstructure of Gallstones / J.M. Been, P.M. Bills, D. Lewis // Gastroenterology. – 1979. – N 76. – P. 548-555
14. Belzer C. Urease induced calcium precipitation by *Helicobacter* species may initiate gallstone formation / C. Belzer, J.G. Kusters, E.J. Kuipers, A.H. van Vliet // Gut 2006. – N. 55(11). – P. 1678-1679.
15. Calcium content of different compositions of gallstones and pathogenesis of calcium carbonate gallstones / J.K. Yu, H. Pan, S.M. Huang [et al.] // Asian J. Surg. –2013. – V. 36(1). – P. 26-35.
16. Cholesterol microlithiasis: bacteriology, gallbladder bile and stone composition / L. Sarli, M. Gafa, E. Longinotti [et al.] // – HPB Surgery. – 1989. – N.1. – P. 283-295.
17. Chuang S.-C. Genetics of Gallstone Disease / S.-C. Chuang, E. His, K.-T. Lee // Advances in Clinical Chemistry: Elsevier Inc. – 2013. – Ch. 60. – P. 143-185.
18. Chuang S.C. Mucin genes in gallstone disease / S.C. Chuang, E. Hsi, K.T. Lee // Clin. Chim. Acta. – 2012. – N. 413(19-20). – P.1466-1471.
19. Composition and immunofluorescence studies of biliary «sludge» in patients with cholesterol or mixed gallstones / P. L. de la Porte, H. Lafont, N. Domingo [et al.] // J Hepatol. – 2000. – N. 33(3). – P. 352 – 360
20. Dooley J.S. Gallstones and Benign Biliary Diseases / J.S. Dooley // Sherlock's Diseases of the Liver and Biliary System / ed. by J.S. Dooley et al. – 2011, 12th ed. – P. 771.
21. Druffel E.M. Time History of Human Gallstones: Application of the Post-Bomb Radiocarbon Signal / E.M. Druffel, H.I. Mok // Radiocarbon 1983. – V. 25, № 2. – P. 629-636.
22. Dutt M.K. Unconjugated bilirubin in human bile: the nucleating factor in cholesterol cholelithiasis? / M.K. Dutt, G.M. Murphy, R.P. Thompson // J. Clin. Pathol. – 2003. – V. 56(8). – P. 596-598.
23. Gut microbiota dysbiosis and bacterial community assembly associated with cholesterol gallstones in large-scale study / T. Wu, Z. Zhang, B. Liu [et al.] // BMC Genomics. –2013; –14; –669.
24. *Helicobacter pylori* infection is positively associated with gallstones: a large-scale cross-sectional study in Japan / Y. Takahashi, N. Yamamichi, T. Shimamoto [et al.] // J. Gastroenterol. –2014. –V. 49(5). – P. 882-889.
25. Hofmann A.F. Bile Acid Chemistry, Biology, and Therapeutics During the Last 80 Years: Historical Aspects / A.F. Hofmann, L.R. Hagey // The Journal of Lipid Research. – 2014. – V. 55. – P. 1553-1595.
26. Inflammatory gene variants and the risk of biliary tract cancers and stones: a population-based study in China / F.A. Castro, J. Koshiol, A.W. Hsing [et al.] // BMC Cancer. – 2012. – N. 12. – 468.
27. Ko C.W. Biliary Sludge / C.W. Ko, J.H. Sekijima, S.P. Lee // Ann Intern Med. –1999; –V. 30, N. 4-1. – P. 301-311
28. Kumar S. The crystallization behavior of gallstones grown from cholesterol / S. Kumar, S.J. Burns // Journal of Materials Science: Materials in Medicine. –1993. – V. 4, Issue 5. – P. 460-465
29. Larsson K. Crystalline components of biliary calculi / K. Larsson // Scand Jour Clin And Lab Invest. // – 1963. – P. 457-462
30. Leuschner U. Gallbladder Stones / U. Leuschner. // Clinical Hepatology / ed. Danczygier H.: Springer-Verlag. – Berlin, Heidelberg. – 2010. – V. 1. P. –1461-1479.
31. Levy M.J. The hunt for microlithiasis in idiopathic acute recurrent pancreatitis: should we abandon the search or intensify our efforts? / M.J. Levy // Gastrointest Endosc. – 2002. – V. 55(2). – P. 286-293.
32. Loss of gallbladder interstitial Cajal-like cells in patients with cholelithiasis / A. Pasternak, K. Gil, A. Matyja [et al.] // Neurogastroenterol Motil. –2013. – V. 25(1). – P. e17-24.
33. Mukhopadhyay S. Chemistry and biology of bile acids / S. Mukhopadhyay, U. Maitra // Current Science. – 2004. – V. 87 (12). – P.1666-1683
34. Naunyn B. Treatise on Cholelithiasis / Naunyn B. – London: New Sydenham Soc. – 1896.
35. Nervi F. The Amerindian Epidemics of Cholesterol Gallstones: The North and South Connection / F. Nervi, J.F. Miquel, G. Marshall // Hepatology. – 2003. – V. 37, No. 4. – P. 947 – 948.
36. Olson R.E. Discovery of the Lipoproteins, Their Role in Fat Transport and Their Significance as Risk Factors / R.E. Olson // J. Nutr. – 1998. – V.128, N.2. – P. 439S-443S.
37. Pigment vs cholesterol cholelithiasis: Comparison of stone and bile composition / B.W. Trotman, J. D. Ostrow, R.D. Soloway [et al.] // The American Journal of Digestive Diseases. – 1974. – V. 19, 7. – P. 585-590.
38. Pitchumoni C.S. Analysis and localization of element in human cholesterol gallstones: calcium and other elements are present in the central (nidus) region / C.S. Pitchumoni, K.V. Viswanathan, E.W. Moore // Gastroenterology. – 1987. – V. 92, 5, Part 2. – P. 1764.
39. Predictors of gallstone composition in 1025 symptomatic gallstones from Northern Germany / C. Schafmayer, J. Hartleb, J. Tepel [et al.] // BMC Gastroenterology. – 2006. – N. 6 (36).
40. Prevalence of Gallbladder Disease in American Indian Populations: Findings From the Strong Heart Study / J.E. Everhart, F. Yeh, E.T. Lee [et al.] // Hepatology. – 2002. – No. 6. – P. 1507 – 1512.
41. Role of nucleation of bile liquid crystal in gallstone formation / H.-M Yang, J. Wu, J.-Y. Li [et al.] // World J Gastroenterol. –2003. – V. 9(8). – P.1791-1794.
42. Sharma B.C. Bile Lithogenicity and Gallbladder Emptying in Patients With Microlithiasis: Effect of Bile Acid Therapy / B.C. Sharma, D.K. Agarwal, R.K. Dhiman // Gastroenterology. –1998. – V.115. – P. 124-128.
43. Small D.M. Prestone Gallstone Disease — Is Therapy Safe? / D.M. Small // N. Engl. J. Med. –1971. –V. 284. – P. 214-216.
44. Some unique biologic characteristics of the Masai of East Africa / K. Biss, K.J. Ho, B. Mikkelsen [et al.] // N. Eng. J. Med. – 1971. – N. 284(13). – P. 694-699.
45. Stinton L.M. Epidemiology of Gallbladder Disease: Cholelithiasis and Cancer / L.M. Stinton, E.A. Shaffer // Gut and Liver. – 2012. – V. 6, 2. – P. 172-187.
46. Stokes C.S. Transporters in cholelithiasis / C.S. Stokes, F. Lammet // Biol. Chem. –2012. – V. 393(1-2). – P. 3-10.
47. Swidsinski A. The role of bacteria in gallstone pathogenesis / A. Swidsinski, S.P. Lee // Front Biosci. –2001. – N. 6. – P. E93-103.
48. Textbook of Medical Biochemistry / M.N. Chatterjee, R. Shinde. 8th ed., New Delhi, Panama City, London: Jaypee Brothers Medical Publishers 2012; 439;

49. Textbook of medical physiology / A. C. Guyton, J. E. Hall, 11th ed.: Elsevier Inc. 2006; 803.

50. The Systematic Classification of Gallbladder Stones / T. Qiao, R. Ma, X. Xiao-bing Luo [et al.] // PLOS ONE. – 2013; – V. 8, 10; – P. e74887

51. Trotman B.W. Pigment gallstone disease:

Summary of the National Institutes of Health-international workshop / B. W. Trotman, R.D. Soloway // Hepatology. – 1982. – V. 2(6). – P. 879-884.

52. Venneman N.G. Pathogenesis of Gallstones / N.G. Venneman, K.J. Erpecum // Gallbladder Disease/ ed. Cynthia W. Ko: Elsevier. – 2010. – P. 171-183.

53. Vitek L. New pathophysiological concepts underlying pathogenesis of pigment gallstones / L. Vitek, M.C. Carey // Clin Res Hepatol Gastroenterol. – 2011.

54. Wang H.H. Molecular pathophysiology and physical chemistry of cholesterol gallstones / H.H. Wang, P. Portincasa, D. Q.-H. Wang // Frontiers in Bioscience. – 2008. – N. 13. – P. 401-423.

И.К. Слепцов, Д.К. Гармаева

ИЗУЧЕНИЕ ГИСТОГЕНЕЗА ОРГАНОВ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ ПЛОДА ПРИ УРОГЕНИТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЯХ МАТЕРИ

УДК 611.65.013.8 618.3-06 618.1-022

Обзор литературы основан на анализе источников, освещающих гисто- и органогенез репродуктивной системы плодов при хронической урогенитальной инфекции матери. Выделены актуальные вопросы для дальнейшего изучения данной проблемы.

Ключевые слова: женская репродуктивная система, плод человека, урогенитальные инфекции.

The literature review is based on the analysis of sources, covering histogenesis and organogenesis of the reproductive system of the fetus at the mother's chronic urogenital infection. Topical issues were highlighted for further study of this problem.

Keywords: female reproductive system, fetus of human, urogenital infections.

В настоящее время одной из актуальных проблем в медицине является наличие у женщин хронических урогенитальных инфекций (ХУГИ) и связанных с ними патологических процессов во время беременности. Плод развивается в сложных условиях взаимоотношений с организмом матери, поэтому наличие у беременной женщины очагов инфекции является фактором риска для развития патологических состояний плода и новорожденного [5].

Внутриутробное инфицирование плода является значимой причиной репродуктивных потерь. Так, частота ранней неонатальной заболеваемости и смертности при хронических урогенитальных инфекциях матери колеблется от 5,3 до 27,4%, а мертворождаемость достигает 16,8%. В структуре перинатальной смертности на долю инфекции приходится 10,1%. Еще более значительную роль инфекционно-воспалительные заболевания играют в структуре перинатальной заболеваемости, где на их долю приходится 20-38% [16].

Вместе с тем истинная частота перинатальной патологии, обусловленной инфекционным фактором, остается неуточненной, что связано

с отсутствием скрининговых исследований, несовпадением частоты инфицированности и непосредственной заболеваемости, частым латентным течением патологического процесса, объективной сложностью антенатальной лабораторной диагностики. В результате значительная часть инфекций остается нераспознанной и при статистическом анализе учитывается как следствие осложнений родового акта, внутриутробной асфиксии, синдрома респираторных расстройств и других патологических состояний [16,17].

Урогенитальные инфекции обладают рядом характерных особенностей. К ним относятся: иммуноморфологические изменения, тканевые дисплазии, задержка созревания тканей и мезенхимозы. Эти изменения не являются специфическими, так как могут быть обусловлены другими экзо- и эндогенными агентами, однако эти признаки наряду с такими типичными, как местные воспалительные процессы и васкулиты, характеризуют наличие ХУГИ [7]. Характер поврежденных эмбриона и плода, степень выраженности воспалительных изменений, а также особенности клинической симптоматики при урогенитальных инфекциях зависят от целого ряда факторов: свойств возбудителя, массивности инфицирования, зрелости плода, состояния его защитных систем, особенностей иммунитета матери и др. [6,13,15,17].

При урогенитальных инфекциях возможны одновременное поражение нескольких мочеполовых органов раз-

ными возбудителями, бессимптомное течение, развитие серьезных последствий в виде бесплодия или тяжелых пороков развития плода, ведь даже небольшие очаги инфекции приводят к внутриутробному заражению плода. Органы репродуктивной системы плодов женского пола при этом наиболее подвержены нарушению процессов морфогенеза [3].

Ведущими критериями оценки нормального и патологического морфогенеза органов и систем плода являются органо- и гистометрия [1].

В настоящее время получены гистометрические критерии для патоморфологической оценки отдельных этапов морфогенеза головного мозга, лёгких, сердца и других внутренних органов во внутриутробном периоде развития плода человека [18, 21].

Чёткие количественные критерии динамики роста органов женской репродуктивной системы и нарушений их развития в периоде внутриутробного развития не разработаны, в этом направлении были выполнены лишь единичные исследования [10–12].

Гистогенез влагалища является сложным процессом взаимодействия эмбриональных тканевых зачатков разного происхождения, недостаточно исследованным даже в условиях физиологической беременности [18]. Влагалище является органом-мишенью для поражения широким спектром возбудителей хронических урогенитальных инфекций, в том числе и обладающих специфической органотропностью [8].

СЛЕПЦОВ Игорь Кэскилович – аспирант Ульяновского гос. ун-та, врач патоморфолог Клиники Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, tushenka23@mail.ru; **ГАРМАЕВА Дарима Кышкетовна** – д.м.н., проф. МИ СВФУ, darima66@mail.ru.