

Н.М.Харисова, А.Х.Абушахманова

*Карагандинский государственный медицинский университет (E-mail: kargmu@mail.ru)*

## **Оценка поверхностно-активных и реологических свойств желчи у человека**

В современной медицине и биологии поверхностно-активные, реологические свойства и биохимический состав желчи приобретают значение важнейших показателей функционального состояния гепатобилиарной системы у человека. Проведенное комплексное исследование физико-химических свойств и биохимического состава желчи у человека позволило выявить важность роли всех ингредиентов желчи в процессах мицеллообразования, эмульгирования, желчевыделения, кинетики структурообразования, солубилизации холестерина, текучести желчи. Оно позволило оценить перспективность применения данного комплекса исследований у человека в норме и при нарушении функций гепатобилиарной системы.

*Ключевые слова:* желчнокаменная болезнь, хронический холецистит, гепатобилиарная система человека, поверхностное натяжение желчи, активность пузырной желчи, холестерин, желчные кислоты, биоптаты печени, некротические изменения, инфильтрация, синусоиды, белковые массы, коллаген.

### *Актуальность исследования*

Проблема желчнокаменной болезни (ЖКБ) в последние годы приобрела особую актуальность. Ее встречаемость в странах Европы составляет около 10 %, хотя и колеблется в достаточно широком диапазоне — от 4–5 % в Ирландии и Греции до 39 % в Швеции [1]. По сведениям различных авторов, в России ЖКБ выявляется у 5,3–40 % населения [2–4].

Центральное место среди болезней билиарной системы принадлежит хроническому холециститу. У 60–80 % больных с холециститом выявляются камни желчного пузыря. ЖКБ — одно из весьма распространенных заболеваний. Так, только в США насчитывается 15 млн. таких больных. В Европе в возрасте старше 50 лет страдают ЖКБ около 1/3 женщин и около 1/4 мужчин. Дискинезия желчного пузыря и сфинктерного аппарата сопровождают заболевания основных заболеваний верхнего отдела желудочно-кишечного тракта. Учитывая характерную особенность, желчнокаменная болезнь до поры до времени может протекать бессимптомно, никак не давая о себе знать. Именно поэтому проблема своевременной диагностики и оптимизации лечения преимущественно начальных проявлений остается актуальной для врачей практического здравоохранения [5–7].

В последние 10 лет в Казахстане отмечается прогрессивный рост заболеваемости детей, связанный с питанием. Об этом говорится в пресс-релизе Национального центра проблем формирования здорового образа жизни, распространенном по итогам круглого стола на тему «Питание — ключевая проблема современности», посвященного Всемирному дню питания. По информации пресс-службы центра, «за последние 10 лет отмечается прогрессивный рост заболеваемости детского населения, в том числе связанный с фактором питания (анемия, болезни обмена веществ, заболевания желудочно-кишечного тракта [8]).

Вследствие этого в Казахстане происходит усиление профилактических мероприятий, скрининговых исследований, совершенствование диагностики, лечения и реабилитации основных социально значимых заболеваний. Широкомасштабные скрининговые обследования, охватывающие большие группы населения, в Казахстане внедряются с 2002 г. В 2002 г. скрининговым обследованием было охвачено все взрослое сельское население, дети старше 12 лет.

**Цель исследования.** Исследовать взаимосвязь функционального состояния гепатобилиарной системы у человека с физико-химическими свойствами желчи в норме и при нарушении функций гепатобилиарной системы.

### *Методы исследования*

Исследование биохимического состава желчи проводили спектрофотометрическим методом. Исследование поверхностно-активных свойств желчи проведено методом межфазной тензометрии. Исследование реологических свойств желчи проводилось методом ротационной вискозиметрии.

*Объект исследования*

Было проведено комплексное исследование функционального состояния гепатобилиарной системы (ГБС) у 40 клинически здоровых лиц и у 84 лиц с начальным нарушением функций гепатобилиарной системы, у 228 человек, оперированных по поводу острого и хронического холецистита, причем у 43 это было осложнено механической желтухой, а у 28 — механической желтухой и гнойным холангитом (в возрасте от 20 до 60 лет).

*Результаты исследования*

Сравнительный анализ биохимических показателей пузырной и печеночной желчи у практически здоровых лиц (в летний период), показал значительные различия количественного содержания органических ингредиентов в желчи. Биохимический состав желчи вызвал изменение поверхностного натяжения (ПН) желчи. Обнаружено, что в пузырной желчи у женщин холестерин ( $356,67 \pm 34,21$  мг/100 мл) в большей степени влиял на поверхностное натяжение желчи, чем желчные кислоты ( $1126,34 \pm 34,89$  мг/100 мл). Большая поверхностная активность пузырной желчи была обусловлена наличием высокого объемного содержания желчных кислот ( $2121,03 \pm 84,30$  мг/100 мл) по сравнению с содержанием ОЖК в печеночной желчи ( $322,4 \pm 44,50$  мг/100 мл).

Было обнаружено, что объемное содержание ОЖК оказывает существенное влияние на коллоидоустойчивость желчи. Коллоидостабилизирующий эффект желчных кислот определялся их способностью образовывать мицеллы и поддерживать их определенное соотношение в желчи. Для поддержания нормального функционирования гепатобилиарной системы у человека необходимо, чтобы шел процесс динамического равновесия процессов образования и распада мицелл. При этом значительная часть холестерина растворяется и транспортируется в содержащихся в желчи мицеллах. Выявленное большее количество желчных кислот в пузырной желчи ( $2121,03 \pm 84,30$  мг/100 мл) способствовало уменьшению количества холестерина ( $220,00 \pm 22,30$  мг/100 мл) за счет его растворения. При увеличении содержания желчных кислот в желчи пропорционально возросло и количество «растворенного» холестерина, но до определенного предела. Значительная степень солюбилизации холестерина в желчи достигалась лишь при определенной концентрации желчных кислот. Максимальная солюбилизация холестерина была достигнута при концентрации желчных кислот  $2478,45 \pm 34,67$  мг/100 мл, что явилось индикатором предела насыщения желчи холестерином. При снижении тока желчи, зависящего от скорости секреции желчных кислот (при проведении исследований с практически здоровыми лицами натощак), наблюдалось увеличение транспорта холестерина за счет мицеллярного транспорта, противоположная тенденция наблюдалась при увеличении концентрации желчных кислот в желчи.

Таким образом, нарушение коллоидного равновесия желчи возможно как при увеличении содержания холестерина по сравнению с количеством желчных кислот, так и при снижении концентрации желчных кислот. Процесс секреции желчи полностью не расшифрован. Очевидно, что скорость секреции желчных кислот является критическим фактором, определяющим интенсивность секреции холестерина, белка, и влияет на процессы солюбилизации холестерина, мицеллообразования и коллоидоустойчивости желчи.

Увеличение содержания белка в составе пузырной желчи в настоящее время считается существенным фактором в ядрообразовании и последующей эволюции микрокристаллических структур в желчные камни. Нарушение физиологического механизма синтеза белка паренхиматозными клетками печени является следствием деструктивных изменений в гепатоцитах при нарушениях функций гепатобилиарной системы.

Нарушение экскреторной функции печени и процессов конъюгации у лиц с начальным нарушением функций ГБС привело к уменьшению в пузырной желчи свободных желчных кислот ( $1343,5 \pm 42,4$  мг/100 мл) и холестерина ( $159,00 \pm 19,10$  мг %), что было выражено снижением холатого холестерина коэффициента ( $8,45 \pm 0,22$ ). При этом произошло увеличение вязкости желчи ( $\eta_{эф}$ ,  $2,32 \pm 0,20$  мПа) и возрастание предела текучести желчи ( $0,27 \pm 0,02$  мПа). Причем объемная скорость секреции пузырной желчи в этой группе была снижена ( $485,6 \pm 16,2$  мл/час) по сравнению со скоростью секреции желчи ( $735,3 \pm 18,1$  мл/час) у практически здоровых лиц.

Наши исследования позволили выявить изменение биохимического состава желчи в результате резорбции тех или иных ингредиентов. Понижение уровня холестерина в 1,3 раза ( $159,00 \pm 19,10$  мг/100 мл) в пузырной желчи у лиц с начальными признаками нарушений функций ГБС свя-

зано, по-видимому, не только с изменением биосинтетических процессов в печени, а с ускорением его катаболизма, что можно расценивать как приспособительную реакцию организма.

Нами было выявлено, что в пузырной желчи у лиц с начальными признаками нарушений функций ГБС предел текучести возрос на 42,1 % ( $0,27 \pm 0,02$  мПа), эффективная вязкость — на 34,1 % ( $2,32 \pm 0,20$  мПа) и структурная вязкость — на 4,2 % ( $1,70 \pm 0,20$  мПа). Выявлены более выраженные изменения поверхностно-активных свойств желчи у лиц с начальными признаками нарушений функций ГБС по сравнению с аналогичными показателями желчи у практически здоровых лиц. У лиц с начальными признаками нарушений функций ГБС статическое поверхностное натяжение было увеличено на 16,3 % ( $55,30 \pm 2,16$  мН/м), минимальное поверхностное натяжение возросло на 24,38 % ( $39,37 \pm 3,03$  мН/м), но при этом индекс стабильности ( $0,32 \pm 0,03$ ) был снижен в 1,15 раза (на 1,4 %).

Биохимический анализ пузырной желчи у лиц с начальными признаками нарушений функций ГБС выявил наличие в ней малого содержания белка ( $1,90 \pm 0,50$  мг%) и несколько большего количества холестерина ( $159 \pm 19,10$  мг%) и ОЖК ( $1343,50 \pm 42,40$  мг%). Уровень белка в желчи у лиц с начальными признаками нарушений функций ГБС был увеличен в 1,2 раза (на 18,9 %) по сравнению с содержанием белка у практически здоровых лиц ( $1,60 \pm 0,49$  мг%). При этом произошло уменьшение холестерина — на 27,6 % и ОЖК — на 35,2 %, а соотношение воды было увеличено на 8,8 %. Увеличение содержания воды в пузырной желчи ( $88,95 \pm 0,80$  %;  $p < 0,05$ ) было связано с угнетением всасывательной и концентрационной функций желчного пузыря у лиц с начальными признаками нарушений функций ГБС.

У практически здоровых лиц была выявлена большая поверхностная активность желчи, обусловленная наличием большего количества холестерина и ОЖК. На снижение поверхностной активности пузырной желчи у лиц с начальными признаками нарушений функций ГБС наиболее выраженное влияние оказал прирост концентрации белка и уменьшение содержания холестерина и общих желчных кислот в желчи. Вследствие того, что поверхностное натяжение желчи значительно ниже, чем воды, происходит адсорбция различных веществ в желчи, которая имеет большое значение для обмена веществ в живых организмах. Поэтому гидрофобные вещества, такие как желчные кислоты, накапливаются у стенок сосудов, клеточных мембран, что облегчает их проникновение сквозь эти мембраны. Возможно, дефицит желчных кислот в желчи у лиц с начальными признаками нарушений функций ГБС был обусловлен снижением их синтеза в гепатоцитах, их повышенной абсорбцией из желчи через стенку желчного пузыря в результате воспалительных процессов, либо при замедлении энтерогепатической циркуляции, вызванной рядом факторов, таких как редкие приемы пищи или снижение сократительной способности желчного пузыря.

Скорость выпадения осадка из желчи лиц второй группы оказалась в 3–4 раза выше, чем у лиц, не имеющих нарушений функций ГБС.

У лиц с начальными признаками нарушений функций ГБС коллоидная стабильность желчи нарушалась быстрее, благоприятствуя процессу нуклеации, что сопровождалось высвобождением определенных химических ингредиентов желчи. Нуклеация и кристаллизация холестерина не являются обособленными явлениями, они связаны с предшествующим осаждением других билиарных ингредиентов, таких как белок.

Повышение концентрации холестерина в желчи являлось сигналом того, что в гепатобилиарной системе начинали происходить различные изменения физико-химических свойств. В условиях повышенного содержания холестерина в желчи происходило увеличение вязкости желчи. В ряде случаев усиление секреции холестерина приводило к образованию литогенной желчи. Печень при этом вырабатывала меньше желчи, желчный пузырь не мог полноценно эвакуировать из своей полости густую желчь. В итоге это приводило к кристаллизации желчи и образованию камней в желчном пузыре. Установлено, что при перенасыщении холестерином и уменьшении содержания в желчи желчных кислот была образована литогенная желчь. При этом происходит нарушение ее свойств и образование холестериновых «хлопьев» и кристаллов. Снижение синтеза и секреции желчных кислот может служить критерием нарушения регуляции биосинтетической функции печени. Однако не исключено, что в основе снижения синтеза желчных кислот могут лежать изменения в метаболизме холестерина. Недостаточное поступление желчи в кишечник может привести к нарушению процессов пищеварения.

Изменение процессов конъюгации приводит к увеличению в желчи свободных желчных кислот. У больных холециститом изменяется экскреторная функция печени, что проявляется снижением коэффициента экстракции холатов в желчь, часто приводящая к увеличению их уровня в крови.

Клинико-биохимические исследования установили увеличение содержания холестерина в желчи, в пузырной и печеночной желчи в 2–3 раза. При снижении суммарных желчных кислот это приводит к значительному уменьшению холато-холестеринового коэффициента, нарушению коллоидной устойчивости желчи и способствует формированию холестеринового калькулеза — желчекаменной болезни. Предполагают, что временное повышение уровня холестерина в желчи со снижением в ней содержания желчных кислот связано с уменьшением синтеза желчных кислот из холестерина. Это может быть обусловлено нарушением всасывания желчных кислот в толстой кишке, что уменьшает их энтерогепатическую циркуляцию.

Из компонентов желчи органического происхождения самым характерным для обострения каменного и бескаменного холецистита считается повышение белка. В стадии ремиссии уровень белка в желчи снижался в 1,3 раза. Секреция белков в составе пузырной слизи в настоящее время считается существенным фактором в ядрообразовании и последующей эволюции микрокристаллических структур в желчные камни.

При сравнительной оценке физико-химических параметров желчи у человека при некоторых нарушениях функции гепатобилиарной системы в виде острого калькулезного холецистита (3 группа) и хронического калькулезного холецистита (4 группа), механической желтухи (5 группа) и гнойного холангита (6 группа) были получены следующие результаты.

В 3 группе у больных с острым деструктивным холециститом в пузырной желчи предел текучести возрос на 42,1 %, эффективная вязкость — на 34,1 % и структурная вязкость — на 4,2 %. Более выражены нарушения ПАС у больных с воспалительным процессом желчного пузыря по сравнению со здоровыми людьми. В данной группе статическое ПН увеличилось на 16,3 %, минимальное значение ПН возросло на 24,38 %, напротив, ИС уменьшен в 1,15 раза (на 1,4 %). Проведенный нами биохимический анализ пузырной желчи 1 группы показал наличие в ней в малой концентрации белка ( $1,90 \pm 0,50$  г/л) и в несколько больших количествах холестерина ( $159 \pm 19,10$  мг%) и ОЖК ( $1343,50 \pm 42,40$  мг%). Отмечено, что содержание общего белка в пузырной желчи превышает норму на 18,9 %, произошло уменьшение холестерина на 27,6 % и ОЖК на 35,2 %, а соотношение воды увеличено на 8,8 %. Вполне вероятно, что этим обусловлена относительно высокая поверхностная активность желчи. Напротив, при наличии активного воспалительного процесса в желчном пузыре, в печени и внепеченочных желчных путях реологические показатели пузырной желчи по сравнению со 2 и 3 группами снижены.

В желчи больных 3 группы содержание воды в пузырной порции желчи увеличивается ( $88,95 \pm 0,80$  %;  $p < 0,05$ ), что может рассматриваться как угнетение всасывательной и концентрационной функции желчного пузыря. При этом у больных 3 группы отмечается снижение содержания воды в протоковой порции желчи ( $84,10 \pm 1,60$  %;  $p < 0,05$ ), т.е. происходит своеобразная инверсия показателей водного содержания различных фракций желчи по отношению к таковым у здоровых (норма). Это указывает на активацию резорбтивной функции желчных протоков в процессе концентрации желчи при снижении всасывательной функции желчного пузыря.

При исследовании биоптатов печени больных 3 группы наблюдалось умеренно выраженное нарушение балочного расположения гепатоцитов, их полиморфизм, гидropическая и жировая дистрофия, а также некроз отдельных печеночных клеток, вокруг которых обнаруживались инфильтрация из макрофагов и лейкоцитов. Признаки нарушения оттока желчи сравнительно невелики, проявляются накоплениями желчного пигмента в гепатоцитах центрoлобулярных отделов. Показано, что удельная плотность ЭРЭ (звездчатых ретикулоэндотелиоцитов) достоверно возрастает, Vv (объемная доля) синусоидов снижается по сравнению с группой контроля, что можно объяснить перестройкой балочного строения, дистрофическими изменениями гепатоцитов, отложением коллагена в стенках синусоидов.

На снижение показателей ПН наиболее выраженное влияние из всех изученных компонентов желчи оказывает прирост концентрации ОЖК и белка. Результаты исследования физико-химических свойств пузырной желчи показали, что имеется достоверное изменение почти всех параметров во всех клинических группах. Однако присоединение гнойной инфекции во вне- и внутрипеченочных желчных путях снижает содержание холестерина, ОЖК и общего белка, что, в свою очередь, привело к снижению ПН пузырной желчи в 5 и 6 группах, по сравнению с 2 и 3 группами.

У больных 4 группы с хроническим калькулезным холециститом в протоковой желчи обнаружены значительные изменения реологических параметров протоковой желчи. Предел текучести увеличен на 11,1 %, эффективная вязкость — на 40,6 %, структурная вязкость — на 8,6 %, тогда как статическое ПН умеренно возросло на 28,3 %, минимальное ПН возросло на 17,9 %, а ИС увеличен на 5,6 % (в 1,05 раза) по сравнению со здоровыми людьми. При исследовании биохимического состава протоковой желчи 4 группы установлено относительно умеренное повышение содержания общего белка на 166,8 %, содержание воды увеличено на 8,54 % и более выраженное увеличение концентрации ОЖК и холестерина, соответственно, — на 43,7 и 25,6 % по сравнению с нормой.

В 4 группе в ткани печени больных неосложненным калькулезным холециститом отмечалась очаговая гидрогическая и, как правило, средне- и крупнокапельная жировая дистрофия и гиперплазия звездчатых ретикулоэндотелиоцитов (ЭРЭ). Характерными для этой группы больных были изменения желчных протоков в виде атрофии, слистивания и пролиферации их эпителия. Часто встречался портальный, перисинуидальный склероз, мелкие очажки внутридолькового фиброза. Стенки ветвей печеночной артерии утолщены, склерозированы, в просвете артерий обнаружались тромбы. Объемная доля синусоидов достоверно снижалась по сравнению с группой контроля, однако Vv сосудов портального тракта менялась недостоверно.

Наибольшие изменения физико-химических свойств желчи обнаружены у больных с острым и хроническим калькулезным холециститом, осложненным механической желтухой (5 группа). В пузырной желчи кажущаяся вязкость возросла более чем в 5,7 раза, предел текучести — в 5 раз и структурная вязкость — на 360,7 %. При этом достоверно повышено статическое ПН на 16,63 %; минимальное ПН повышено на 23,36 %; ИС уменьшен в 1,05 раза (на 5,4 %); содержание воды увеличено на 13,4 %, а общий белок увеличен на 52,5 %, холестерин — на 12,8 %, ОЖК — на 26,9 %.

В протоковой желчи больных 4 группы кажущаяся вязкость возросла более чем в 2,2 раза; предел текучести — в 2 раза и структурная вязкость на 36,8 %. При этом достоверно повышен ИС в 1,4 раза; содержание воды увеличено на 5,1 %, а общий белок — на 397,7 %, холестерин — на 19,8 %, ОЖК — на 32,1 %.

В 5 группе больных морфологические изменения в печени в сравнении с 3 и 4 группами характеризовались более выраженными дистрофическими и некротическими изменениями в паренхиме, и значительной воспалительной инфильтрацией внутридольковой и портальной стромы. Синусоиды расширены, по их стенкам отложения белковых масс, коллагена. В просвет синусоидов выступают резко увеличенные и нагруженные желчью ЭРЭ. Холестаз распространяется на все зоны дольки. В центре дольки формируются псевдодуктулы, в их просвете — желчные тромбы. Возрастает Vv ЭРЭ в дольках и Vv полиморфноядерных лейкоцитов в портальных трактах, но количество лейкоцитов, встречаемых в печеночных дольках, уменьшается. Синусоиды расширены, также отмечаются по их стенкам отложения белковых масс, коллагена, в просвет синусоидов выступают резко увеличенные и нагруженные желчью ЭРЭ. Vv синусоидов по сравнению с 1 и 2 группами увеличилась, но не достигает уровня Vv синусоидов контроля. Стенки артерий с фибриноидными изменениями. Объемная доля ветви печеночной артерии не меняется.

В 5 группе у больных острым и хроническим калькулезным холециститом, осложненным механической желтухой, гнойным холангитом, в пузырной желчи статическое ПН возросло на 20,2 %, минимальное — на 12,54 %, а ИС практически не изменился по сравнению с нормой. Величина предела текучести и кажущаяся вязкость по сравнению с нормой существенно не отличаются, а структурная вязкость снижена на 12,8 %, белок возрос на 11,1 %, холестерин — на 14,9 %, ОЖК — на 16,5 %.

Наиболее выраженные структурные изменения печени характерны для больных 6 группы. Балочное строение долек заметно нарушено. Отмечаются полиморфизм гепатоцитов, их очаговый или фокальный некроз и дистрофия. Холестаз носит как центрлобулярный, так перипортальный характер. В центре долек отмечается тубулярная перестройка печеночных пластинок, желчные тромбы в канальцах и мелких желчных протоках.

Морфометрические показатели печени в этой группе больных характеризуются возрастающим Vv ЭРЭ, лейкоцитов, как в долке, так и в портальных трактах. Синусоиды расширены, частично капилляризованы, в просвете синусоидов агрегаты клеток, фибрина. Артерии портального тракта у больных острым калькулезным холециститом и холангитом с признаками фибриноидных изменений, а у больных хроническим холециститом и рецидивирующим холангитом преобладают склеротические изменения. По сравнению с данными 3 группы отмечается увеличение Vv печеночных арте-

рий. Однако порталный кровоток снижается, так как резко уменьшается Vv порталной вены (в сравнении со всеми группами).

Для определения резорбтивной и концентрационной функции желчных путей определены коэффициенты концентрации ОЖК, белка и холестерина, которые определялись как отношение концентраций указанных параметров в пузырной желчи и протоковой желчи, а также определялись отношения холестерина к белку, общих желчных кислот к белку и холестерину отдельно для пузырной и протоковой желчи.

У здоровых людей резорбция ОЖК происходит преимущественно в желчном пузыре, на что указывает более высокий коэффициент концентрации ОЖК, чем холестерина и белка ( $p < 0,05$ ). Кроме того, индексы концентрирования ОЖК/Хс и ОЖК/белок в пузырной порции желчи значительно выше, чем в протоковой ( $p < 0,05$ ), что при почти одинаковом коэффициенте концентрирования холестерина и белка указывает на убывание ОЖК именно в желчном пузыре. У больных 3 и 5 групп концентрационные коэффициенты как холестерина, так и белка характеризуются тенденцией к уменьшению по сравнению с этими же показателями в контроле; в 4 и 6 группах такой тенденцией характеризуется лишь коэффициент концентрирования белка, при этом возрастает коэффициент концентрации ОЖК и холестерина в 4 и 6 группах ( $p < 0,01$ ), что также подтверждает факт нарушения процесса всасывания ОЖК в желчном пузыре. По-видимому, усиление процесса всасывания воды в протоках в указанных группах приводит к относительному возрастанию холестерина в протоковой фракции желчи, которая поступает в желчный пузырь уже более холестеринонасыщенной, чем у здоровых. Однако изменение соотношения всасывания воды в желчном пузыре и желчных протоках не приводит, по видимому, к пропорциональному возрастанию концентрации холестерина по отношению к ОЖК и белку. Средние показатели Хс/белок в пузырной порции желчи в 4 и 6 группах оказались выше таковых у здоровых. Эти же показатели в пузырной желчи в 3 и 5 группах и в протоковой порции желчи всех четырех групп оказались ниже таковых у здоровых. Сложность взаимоотношений трех липидных компонентов не проясняется с позиций количественных соотношений, но следует отметить, что белок, как и желчные кислоты, по-видимому, обладает выраженной способностью солюбилизовать холестерин. Можно предположить, что изменение белка у больных 4 групп имеет определенное компенсаторное, коллоидно-стабилизирующее значение. Об угнетении концентрационной функции желчного пузыря и активации реабсорбционных процессов в желчных протоках у больных четырех групп свидетельствуют данные морфометрического исследования.

По нашему мнению, морфологические изменения в печени, обусловленные выраженными дистрофическими, некротическими изменениями в паренхиме печени, значительной воспалительной инфильтрацией дольковой, протоковой стромы, сопровождаются грубыми внутриорганными микроциркуляторными нарушениями печени, что способствовало снижению секреторной и концентрационной способности печени и соответственно отразилось на результатах исследования.

Интерес для практического здравоохранения представляют собой не только исходные показатели поверхностного натяжения протоковой желчи и их нарушения, но и последующая динамика поверхностных свойств желчи, влияние ее на течение болезни, а также изыскание возможных медикаментозных путей коррекции.

Изучено изменение поверхностного натяжения протоковой желчи у больных механической желтухой и гнойным холангитом в послеоперационном периоде при лечении традиционными методами и при применении корригирующей терапии холеореологических и микроциркуляторных нарушений печени.

Исследования ПАС у больных механической желтухой (5 клиническая группа) и гнойным холангитом (6 клиническая группа) были возможны после радикального хирургического вмешательства с наружным дренированием желчных путей. Больные 5 и 6 групп получали в послеоперационном периоде общеукрепляющую, дезинтоксикационную терапию, экстракорпоральные методы детоксикации, коррекцию нарушений водно-электролитного обмена и коагулологических свойств крови, а больным гнойным холангитом продолжали сочетанную антибактериальную терапию.

С целью изучения динамики поверхностных свойств протоковой желчи после декомпрессии билиарного дерева забор желчи производили на 1, 3, 5, 7 сутки, предварительно перекрыв дренажную трубку на 1 час для скопления достаточного объема (10 мл) желчи, необходимой для исследования.

Статическое ПН за период исследования имело тенденцию к медленному снижению с  $55,40 \pm 1,27$  мН/м до  $46,40 \pm 1,90$  мН/м к 7-му дню после операции, превышая норму на 20,9 %.

Максимальное ПН также медленно снижалось с  $54,45 \pm 1,08$  мН/м до  $49,10 \pm 1,20$  мН/м к 7-м суткам после операции (при норме  $49,30 \pm 0,02$  мН/м), минимальное ПН также имело тенденцию к снижению с  $38,99 \pm 1,81$  мН/м до  $31,60 \pm 1,60$  мН/м (при норме —  $30,63 \pm 1,85$  мН/м).

Наиболее информативный интегральный показатель максимального и минимального ПН — индекс стабильности (ИС). Этот показатель у больных, леченных традиционным методом в послеоперационном периоде, в первые сутки снизился до  $0,30 \pm 0,09$ , т.е. на 3 % ниже нормы, затем постепенно начал повышаться к 3-м суткам, имея значение  $0,56 \pm 0,11$ , в последующие сутки имел тенденцию к снижению, доходя на 7-е сутки до  $0,32 \pm 0,06$ , оставаясь на 29,3 % выше нормы (при норме  $0,37 \pm 0,05$ ).

Свидетельством нормального функционирования гепатобилиарной системы у человека являются следующие факторы: возрастание уровня поверхностной активности желчи; уменьшение поверхностного натяжения желчи; возрастание содержания общих желчных кислот; уменьшение содержания холестерина; повышение степени коллоидоустойчивости, растворимости холестерина; уменьшение вязкости желчи; хорошей текучести желчи.

Выявлено, что увеличение содержания общих желчных кислот в желчи повышает растворимость холестерина, что приводит к снижению риска образования литогенной желчи.

**Модельные представления реологии желчи на основе комплексного исследования физико-химических свойств желчи.** Желчные кислоты, холестерин и белок выделяются в виде специфического макромолекулярного комплекса — желчной мицеллы. Молярно-процентное соотношение ингредиентов желчи, достаточно постоянное в норме, обеспечивает растворимость комплекса. Кроме того, малая растворимость холестерина значительно увеличивается в присутствии солей желчных кислот. Желчь содержит конъюгаты желчных кислот, которые обладают большей полярностью, чем соли свободных желчных кислот. Они легче экскретируются и имеют меньшую величину критической концентрации мицеллообразования. Конъюгаты желчных кислот образуют мицеллы, в которых растворяются холестерин и фосфолипиды (эти смешанные мицеллы являются основной структурой желчи и стабилизируют ее). Они являются поверхностно-активными веществами, уменьшающими поверхностное натяжение на границе раздела сред жидкость–жир. После образования желчи общие желчные кислоты и другие готовые ингредиенты желчи должны выйти из клеток печени в желчные протоки. Движение желчи обусловлено неодинаковым давлением в разных отделах гепатобилиарной системы и двенадцатиперстной кишке. Уровень давления в желчных путях зависит от степени заполнения их желчью, сокращения гладких мышц желчных протоков и желчного пузыря, а также от тонуса мышц сфинктеров. Сокращение мышц регулируется нервными и гуморальными механизмами. Желчевыделение осуществляется также благодаря условным и безусловным рефлексам, с участием многочисленных рефлексогенных зон.

Роль везикул и мицелл в билиарной физиологии в солубилизации холестерина и его преципитации, их взаимосвязь в настоящее время находятся в стадии изучения, можно лишь утверждать, что изменение соотношения холестерина и желчных кислот, везикул и мицелл, сопровождающееся увеличением концентрации желчных солей, может способствовать преципитации холестерина. Важно подчеркнуть, что нуклеация холестеринированного моногидрата в пузырьной желчи человека начинается с везикулярной фазы, а мицелярная фаза должна присутствовать в растворе, чтобы дать начало процесса нуклеации. Знание факторов нуклеации и антинуклеации, влияющих на способность холестерина собираться в мицеллы либо в везикулы или определяющих стабильность везикул, может помочь в установлении предрасположенности пузырьной желчи к нуклеации.

Нами было выявлено, что на коллоидную стабильность желчи влияют многие физико-химические факторы, в том числе содержание воды желчи. При повышении уровня свободной воды возрастает такой показатель, как критическая концентрация мицеллообразования, что снижает солубилизирующее свойство желчи и приводит к дестабилизации коллоидной системы.

В основу феноменологических способов описания вязкости в желчи может быть положено очевидное утверждение о том, что любое физико-химическое свойство желчи является функцией его состояния. Это означает, что такие фундаментальные физико-химические показатели его, как вязкость, плотность, поверхностное натяжение, растворимость, теплопроводность, текучесть и другие не только зависят от биохимического состава желчи, температуры, давления и других параметров, но и связаны между собой. Совокупность всех этих параметров реализуется в таком понятии, как реология желчи — т.е. желчь с нормальной реологией — выполняет описанные выше процессы, а с ненормальной реологией, разумеется, не выполняет. Реологические свойства желчи являются ее биофизической характеристикой, отражающей движение желчи в гепатобилиарной системе и ее желчевыде-

ление. Нарушение определенного соотношения основных ингредиентов желчи, необходимого для достаточной растворимости холестерина, может стать причиной физиологических нарушений в желчном пузыре и желчных путях; холестерин, выпадая в осадок, способствует образованию желчных камней, которые могут закупоривать желчные протоки.

Таким образом, основная причина различных функциональных нарушений гепатобилиарной системы состоит в изменении реологии желчи, а важность самого понятия «желчь» становится очевидной. Необходимо четко знать факторы, влияющие на реологические свойства желчи.

В процессе проведенных исследований нами предложена адекватная реологическая модель желчи, описывающая физико-химический механизм установившегося ламинарного течения желчи, при котором желчь рассматривается как сложный водный раствор различных ингредиентов, обладающий свойствами коллоидного раствора. Желчь в реологической модели следует рассматривать как двухфазную систему, в которой дисперсионная среда фактически и определяет ее вязкость. Разумеется, только та ее часть, которая не заключена внутри мицелл, не присоединена каким-либо образом к ингредиентам желчи и является по этому признаку «свободной». Согласно предложенной гипотезе, текучесть желчи в основном будет определяться вязкостью и количеством дисперсионной среды.

Итак, факторами, определяющими вязкость желчи, являются такие факторы, как взаимодействие между собой ингредиентов желчи, поверхностно-активные свойства желчи, образование и разрушение мицелл, объемное содержание мицелл. Все эти факторы непосредственно влияют, прежде всего, на толщину прослоек свободной воды в желчи, а они уже — на ее вязкость. Растворителем ингредиентов дисперсной фазы в желчи является вода, поэтому оболочку окружающей ингредиенты желчи называют гидратной.

Ингредиенты желчи в свободном или мицеллярном состоянии при движении в направлении, перпендикулярном движению потока, вращаются. Причем они движутся со средней скоростью несущего их градиентного потока дисперсионной среды. Градиент скорости потока желчи обусловлен разностью давления в различных частях гепатобилиарной системы, а также состоянием сфинктеров и внепеченочных желчных путей. В концентрированной желчи происходят столкновения ингредиентов желчи, находящихся в свободном или мицеллярном состоянии, и их взаимодействие, что влияет на скорость их вращения. Вращающиеся ингредиенты желчи увлекают в движение прилегающую к их поверхности дисперсионную среду. Присоединенный объем, в свою очередь, зависит от объемного содержания в желчи белка, холестерина, желчных кислот. По мере возрастания объемного содержания основных ингредиентов желчи слои, присоединенные к ее ингредиентам, перекрываются все больше, их взаимодействие становится все значительнее. Представление о присоединенном объеме тогда следует относить не к отдельным ингредиентам, а к их совокупностям — мицеллам, внутри которых заключена часть дисперсионной среды. Зависимость реологических свойств желчи от физико-химических свойств составляющих ее ингредиентов и факторов внешних воздействий также отражена как следствие образования и разрушения мицелл, определяющих увеличение или уменьшение объема свободной дисперсионной среды.

Все особенности реологических свойств желчи, так или иначе, обусловлены наличием в ней поверхностно-активных веществ, к которым можно отнести белок, холестерин, желчные кислоты. Такие ингредиенты желчи, как желчные кислоты способны связывать дисперсионную среду и сорбировать ее своей поверхностью, что приводит к утончению ответственных за вязкость желчи свободных прослоек дисперсионной среды. В результате такого связывания дисперсионной среды ингредиентами желчи дисперсной фазы содержание дисперсионной среды в желчи уменьшается, а объем дисперсной фазы на ту же величину увеличивается. Объем дисперсионной среды, связанной с ингредиентами желчи (вместе с ним и объем дисперсной фазы), определяется особенностями межфазового физико-химического взаимодействия, на которые в очень значительной мере и совсем неоднозначно влияют поверхностно-активные вещества желчи, температура и длительность контакта фаз. Прочность и структура мицелл зависят от физико-химических свойств, образующих их ингредиентов желчи, особенностей взаимодействий мицелл в дисперсионной среде и внешних силовых полей. Структура мицелл, в свою очередь, определяет объем заключенной в ней дисперсионной среды. Нами предложена концептуальная модель реологии желчи (рис.).

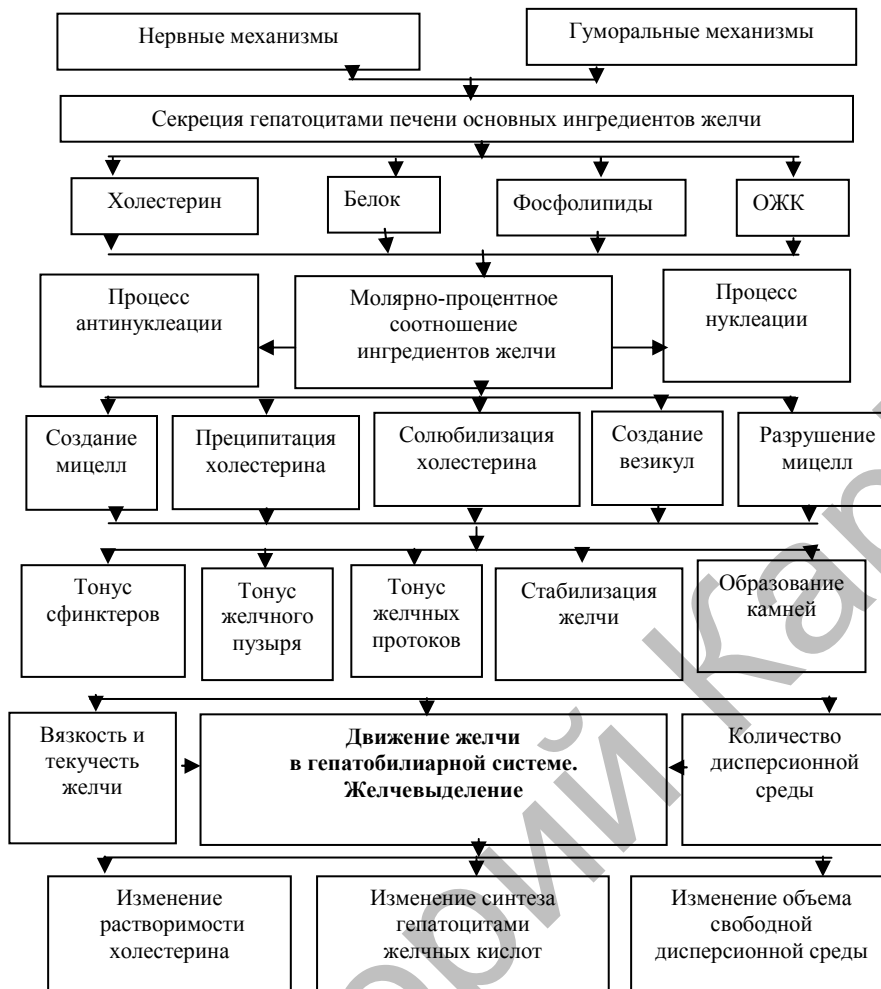


Рисунок. Концептуальная модель реологии желчи

Итак, из предложенной нами модели реологии желчи следует ряд особенностей движения концентрированной желчи по желчным протокам. В градиентном (по скорости) потоке мицеллы желчи вращаются. В таком потоке происходит смещение мицелл в направлении большей скорости. В желчных протоках это может привести к сгущению желчи в осевой области. В желчных протоках малой протяженности это явление может служить дополнительным фактором стабильности потока, а в желчных протоках большей протяженности может привести к существенному понижению скорости осевого потока по мере удаления от желчного пузыря. Желчный пузырь при этом следует рассматривать как насос, создающий определенное давление в гепатобилиарной системе, который определяет реологические свойства желчи. При определенных значениях вязкости желчи, степени агрегирования ингредиентов желчи и значений толщины свободных прослоек дисперсионной среды может произойти образование желчных камней, что может вызвать закупорку желчных протоков.

Комплексное исследование физико-химических свойств желчи позволило с новых позиций изучить и выявить прогностические критерии нарушения функционального состояния гепатобилиарной системы:

- критерием ухудшения реологических свойств желчи является снижение уровня содержания общих желчных кислот, увеличение поверхностного натяжения и предела текучести желчи;
- изменение в метаболизме холестерина может привести к снижению синтеза и секреции желчных кислот;
- перенасыщение желчи холестерином и уменьшение содержания в желчи желчных кислот, увеличение вязкости желчи и образование литогенной желчи;
- критерием угнетения всасывательной и концентрационной функций желчного пузыря и активации реабсорбционных процессов в желчных протоках является увеличение содержания воды

в пузырной желчи, уменьшение поверхностной активности желчи вследствие изменения молярно-процентного содержания основных ингредиентов и их взаимодействия в желчи.

### Практическая значимость

Проведенные исследования дают возможность врачам практического здравоохранения получить новые знания о современных подходах к диагностике и лечению заболеваний гепатобилиарной системы, обсудить решенные и нерешенные проблемы гепатологии. Такой комплекс обследования по перечисленным выше параметрам дает возможность провести объективную оценку состояния гепатобилиарной системы неинвазивными методами и разработать рекомендации по адекватной терапии у больных, провести профилактические мероприятия в группе риска. Вместе с тем в ближайшее десятилетие определенными представляются перспективы совершенствования методов неинвазивной диагностики и скрининга болезни печени. Это позволит распознавать патологические изменения на доклинической стадии, когда есть основания ожидать максимальный эффект облегчения и ликвидировать причинный эффект поражения печени до развития необратимых процессов. Для определения резорбтивной и концентрационной функции желчных путей определены отношения холестерина к белку, общих желчных кислот к белку и холестерину для пузырной желчи.

### References

- 1 Sauerbruch T., Paumgartner G. Therapy der Cholelithiasis // Intenist. — 1998. — Vol. 27. — S. 643.
- 2 Kurilovich S.A., Reshetnikov O.V., Shahmatov S.G. Prevalence and risk factors for gallstone disease in a female population of Novosibirsk // Therapeutic archive. — 2000. — № 2. — P. 54.
- 3 Ivashkin V.T. Diseases of the liver and biliary tract: a guide for physicians: 2nd ed. — Moscow: M-News Publ. house, 2005. — P. 123.
- 4 Bogatyreva O.E., Ilchenko A.A., Gulyaev V.V. Stereometric analysis of the operational results of the material of the gall bladder of patients with cholelithiasis // Russian J. of Gastroenterology. — 1999. — № 2. — P. 50–54.
- 5 Potekhin Yu.P., Zubeev P.S., Strahov A.V. The value of the study dehydrated bile for diagnosis of diseases of the biliary tract // Siberian J. of gastroenterology and hepatology. — 2003. — № 16–17. — P. 49.
- 6 Parfenov V.G., Kuznetsov V.V. Features of physicochemical properties of bile in cholelithiasis // Gastrobyulleten. — 2001. — № 2–3. — P. 64.
- 7 Mahov V.M., Gallyamova S.A., Ugryumova L.N. Motor and secretory function of the upper gastrointestinal motility in different types of gall bladder // Russian J. of Gastroenterology, Hepatology and Coloproctology. — 2003 — № 5. — P. 106.
- 8 <http://doctor.kz/health/news/2009/10/16/8053>

Н.М.Харисова, А.Х.Абушахманова

## Адамның өтінің беткейлі-белсенді және реологиялық қасиеттерін бағалау

Қазіргі заманғы медицинада және биологияда өтгің беткейлік белсенділігі, реологиялық қасиеттері мен биохимиялық құрамы адамның гепатобилиарлы жүйесінің функционалды жағдайының мағыналы көрсеткіштерінің маңызына ие болады. Адамда өтгің физико-химиялық қасиеттері мен биохимиялық құрамын кешенді зерттеу мицелла түзілу, эмульсиялау, өт бөліну, құрылым түзілу кинетикасына, холестериннің солюбилизациясы, өтгің ағымдылығы үрдістеріне өтгің барлық ингредиенттері рөлдерінің маңызын анықтауға мүмкіндік берді. Ол адамда қалыпты жағдайда және гепатобилиарлы жүйесінің қызметі бұзылғанда зерттеулердің берілген кешенінің қолдану перспективасын бағалауға септігін тигізеді.

N.M.Kharisova, A.H.Abushahmanova

## Evaluation of surface-active and rheological properties of bile in humans

In modern medicine, and biology surfactant properties, rheological properties and biochemical composition of bile acquire the value of the most important indicators of the functional state of the hepatobiliary system in humans. The conducted comprehensive investigation of the physicochemical properties and biochemical composition of bile in man has revealed the importance of the role of all components of bile in the process of micelle formation, emulsification, and bile, the kinetics of structure formation, solubilization of cholesterol, bile flow. This investigation is possible to evaluate the prospects of using of this complex studies in healthy people and in people with violation of the functions of the hepatobiliary system.