

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

УДК 616.367 - 089

Грузинський О.В.

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ВИВЧЕННЯ ЕТІОПАТОГЕНЕЗУ ХОЛЕЛІТІАЗУ

Білоцерківська районна лікарня

*Автором опрацьовані та узагальнені теорії утворення жовчних каменів, визначені основні наукові напрями, які пояснюють причини виникнення жовчнокам'яної хвороби. Встановлено, що прихильники одного напрямку вбачають причину виникнення жовчнокам'яної хвороби в порушенні функції печінки, яка продукує патологічно змінену жовч, що призводить до випадання в осад її щільних складових. Представники іншого напрямку причиною захворювання вважають патологічні зміни (запалення, стаз) в жовчному міхурі. Заслуговує на увагу гіпотеза щодо бактеріальної природи каменеутворення. Експериментальне дослідження патологічного матеріалу (жовчі прооперованих кролів) методом поляризаційної мікроскопії засвідчило численне кристалоутворення у вигляді дрібних мікролітів. Отримані результати експериментального дослідження дають підставу припустити, що *Helicobacter pylori* може слугувати пусковим механізмом реактивних змін стінки жовчного міхура з подальшим формуванням мікролітіазу в жовчі.*

Ключові слова: жовчнокам'яна хвороба, жовч, каменеутворення, жовчний міхур, бактерії роду *Helicobacter pylori*, мікролітіаз.

Робота є фрагментом НДР «Симультанні та комбіновані оперативні втручання за холелітіазу та виразкової хвороби» № №0113U000906.

Вступ

Жовчнокам'яна хвороба (ЖКХ) - багатофакторне і багата стадійне захворювання гепатобіліарної системи, що характеризується порушенням обміну холестерину і білірубину з утворенням каменів у жовчному міхурі та жовчних протоках, є одним з найпоширеніших захворювань людини, посідаючи третє місце після серцево-судинних захворювань та цукрового діабету. За останніми даними гастроентерологів, 10% населення земної кулі страждає на жовчнокам'яну хворобу [1]. Значна поширеність ЖКХ і зростання захворюваності пов'язані з наявністю численних факторів ризику, які особливо актуальні для країн з розвинутою економікою. Причому 80-90% усіх жовчних каменів є холестериновими. Жовчні камені можуть утворюватися в будь-якому віці, а тому це захворювання є актуальною проблемою не лише у дорослих, але і у дітей та підлітків.

У середині XIX століття з'явилися перші теорії утворення жовчних каменів, які із самого початку при всьому різноманітті поглядів різних авторів розподілились на два основні напрями. Прихильники одного з них причину виникнення жовчнокам'яної хвороби вбачали в порушенні функції печінки, яка продукує патологічно змінену жовч, що і призводить до випадання в осад її

щільних складових частин [8, 9].

Представники іншого напрямку вважали причиною захворювання патологічні зміни (запалення, стаз) в жовчному міхурі.

Останнім часом з'явилося багато робіт, особливо зарубіжних авторів, в яких однією із гіпотез є бактеріальна природа каменеутворення. Вона основана на виявленні мікроорганізмів у жовчі та жовчних камінцях у хворих ЖКХ [2].

Гіпотеза бактеріального літогенезу базуються на припущеннях щодо впливу мікробної бета-глюконідази на процеси декон'югації диглюкороніду білірубину, внаслідок чого нерозчинений некон'югований білірубін випадає в осад [3,6].

Аналіз останніх публікацій засвідчив, що головну роль в утворенні каменів відіграє перенасичення жовчі холестерином, кристалізація якого відбувається за участю промоторів і інгібіторів, що мають білкову природу. За свідченнями G.D. Offner, у жовчі міститься білок з молекулярною масою 130 кДа, що проявляє амінопептидазну активність і є промотором кристалізації холестерину. Присутність цитотоксинів CagA та VacA, кодованих «острівцем патогенності», є доказом бактеріальної природи цієї патології [3, 4, 13].

У досліджах N. Figura і співавт. у 15 із 23 зразків жовчі хворих на холелітіаз було виявлено антитіла до CagA, які пізніше ідентифіковано як

бактерії роду *Helicobacter* [7]. В результаті було відзначено, що імуноглобуліни, які містяться в жовчі, підвищують кристалізацію холестерину, а персистенція бактерій роду *Helicobacter* у жовчі спричиняє хронічну запальну відповідь, що доводить участь цих мікроорганізмів у процесі формування каменів. Також не виключена можливість того, що зруйновані під впливом жовчі молекулярні структури бактерій роду *Helicobacter*, які мають антигенні властивості, можуть залучатися до ентерогепатогенної циркуляції і спричиняти вироблення антитіл [14].

На участь бактерій роду *Helicobacter* у патогенезі ЖКБ вказують дані про підвищення проліферації епітелію жовчного міхура при холелітазі за інфікування цими бактеріями, тоді як у неінфікованому епітелії рівень проліферації значно нижчий [10,15].

Проте, автор вважає, що, оскільки механізм впливу цієї інфекції на літогенез залишається невідомим, то виявлення бактерій роду *Helicobacter* у жовчі, печінці і тканинах жовчних протоків та міхура не є доказом їх участі в патогенезі ЖКХ. У зв'язку з цим, експериментальні роботи, які відтворюють процес каменеутворення *in vitro* та *in vivo*, становлять великий інтерес для науковців. Зокрема, С. Belzer і співавт. при посіві різних видів уреазопозитивних і уреазонегативних бактерій роду *Helicobacter* на агар з іонами кальцію спостерігали осад з уреазопозитивними *H. pylori*, *H. hepaticus*, *H. bilis*, *H. mustaelae*, що може свідчити про їх участь у формуванні каменів [5]. К. Maurer і співавт. відтворили на тваринах експериментальний літогенез, для чого заражали мишей лінії C57L / J різними видами ентерогепатичних бактерій роду *Helicobacter* на фоні літогенної дієти. У їхньому експерименті у 80% мишей мікст-інфікованих *H. bilis*, *H. hepaticus* і *H. rodentium*, через 8 тижнів літогенної дієти спостерігали утворення жовчних каменів, тоді як при моноінфікуванні *H. hepaticus*, *H. cinaedi* і *H. rodentium* - в 40, 30 і 20% випадків, відповідно [11]. На підставі проведених досліджень автори припустили, що певні види бактерій роду *Helicobacter* відіграють роль у формуванні жовчних каменів, і висловили нову гіпотезу літогенезу за участю трьох груп факторів: впливу навколишнього середовища, спадкової схильності та інфікування «холелітогенними» бактеріями роду *Helicobacter*.

Щодо методів дослідження наявності *Helicobacter* в патологічному матеріалі, то останнім часом набуває все більшого поширення кристалографічний метод.

За даними [8,9], кристалізація з розчинів характеризується складністю фізико-хімічних процесів і не підлягає повному математичному опису, тому особливого значення набуває якісна різниця кристалів (у поєднанні з кінетикою їх рос-

ту). Перевага методів кристалографії перед іншими фізичними методами полягає в тому, що вони дозволяють досліджувати рідку та тверду фази, не руйнуючи нативну структуру об'єкта, вивчати його склад та динаміку перетворень молекул та міжмолекулярних взаємодій.

Отже, підсумовуючи вищезазначене, можна дійти висновку, що на сьогодні медична наука потребує розробки нових підходів до вивчення етіопатогенезу та лікування холелітазу.

Мета дослідження

Дослідження патологічного матеріалу інфікованих і дослідних кролів на предмет виявлення *Helicobacter* та вивчення впливу цієї бактерії на процеси літогенезу в експерименті.

Матеріал і методи дослідження

На базі лабораторії біохімії та бактеріології Національного інституту хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова проведено експериментальне дослідження впливу *Helicobacter pylori* на гепатобіліарну систему, яке ми проводили на трьох групах кролів однієї породи та віку, кожна група складалась із 7 тварин. Через неможливість отримати чисту культуру *Helicobacter pylori* ми використовували свіжий біопсійний матеріал із шлунка людини, у якої підтверджено наявність *Helicobacter pylori* (концентрації збудника *Helicobacter pylori* ++++).

Матеріал вводили інвазійно в жовчний міхур кроля. Було сформовано три ідентичні групи: перша – контрольна; друга - кролі, яким у жовчний міхур вводили біоптат із шлунка людини, у котрої виявляли хелікобактер пілорі бактеріоскопічно; третя група – кролі, яким вводили біоптат із шлунка людини, в котрої хелікобактер пілорі був відсутнім.

У післяопераційному періоді всі кролі залишилися живими, у першу добу їм застосовували лише знеболюючі препарати. На 21 добу проводили УЗД-обстеження тварин усіх груп. На 35 добу після первинного інфікування кролів усіх груп забили і провели повторне оперативне втручання з видалення жовчного міхура, який після дослідження морфологічних змін епітелію відправляли на гістологічне дослідження, попередньо забравши із нього жовч, яку досліджували методом кристалографії.

Результати досліджень

За дослідження патологічного матеріалу (жовчі прооперованих кролів) методом поляризаційної мікроскопії нами виявлено, що в інфікованих кроликів (яким вводили біопсійний матеріал з хелікобактерпозитивним вмістом) спостерігалось численне кристалоутворення у вигляді дрібних мікролітів (рис. 1, 2).

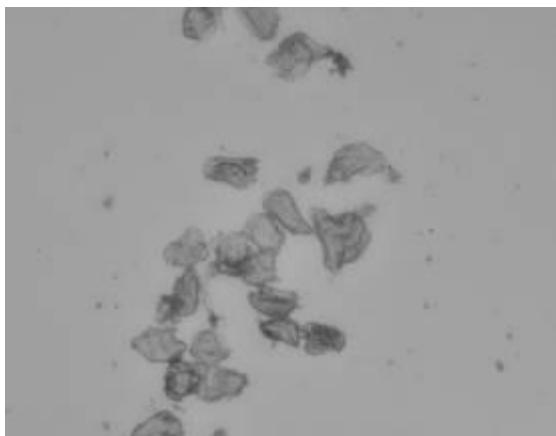


Рис. 1. Кристалоутворення у жовчі Хр+ 3*40,1.

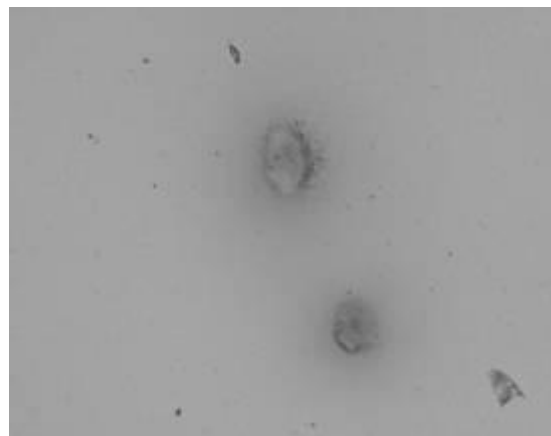


Рис. 2. Кристалоутворення у жовчі Хр+.

При проведенні аналогічних досліджень вмісту жовчного міхура кролів контрольної групи літогенної активності жовчі не виявили.

Таким чином, проаналізувавши перші отримані результати експериментального дослідження, можна припустити що *Helicobacter pylori* може слугувати пусковим механізмом реактивних змін стінки жовчного міхура з подальшим формуванням мікролітіазу в жовчі. Для більш детального аналізу структури гепатобіліарної системи у кролів інфікованих хелікобактерною інфекцією другим етапом дослідження буде вивчення гістоморфологічних змін в їх стінках.

Перспективи подальших досліджень

Для більш детального аналізу структури гепатобіліарної системи у кролів інфікованих хелікобактерною інфекцією в подальшому наші дослідження будуть спрямовані на вивчення гістоморфологічних змін в її стінках.

Література

1. Исаева Г.Ш. Возможное участие бактерий рода *Helicobacter* в патогенезе гепатобилиарных заболеваний / Г.Ш. Исаева // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2008. - № 4. - С. 14-22.
2. Камышников В.С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика / В.С. Камышников. — Минск : Интерпрессервис, 2003. — С. 45-69.
3. Silva Cintia Presser Association of the Presence of *Helicobacter* in Gallbladder Tissue with Cholelithiasis and Cholecystitis / Cintia Presser Silva, Júlio Carlos Pereira-Lima, Adriana Gonçalves Oliveira [et al.] // Clin. Microbiol. - 2003. - Vol. 41 (12). - P. 5615-5618.
4. Apostolov E. *Helicobacter pylori* and other *Helicobacter* species in gallbladder and liver of patients with chronic cholecystitis detected by immunological and molecular methods / E. Apostolov, W. AbuAl-Soud, I. Nilsson [et al.] // Scand. J. Gastroenterol. - 2005. - Vol. 40. - P. 96-102.

5. Belzer C. Differential regulation of urease activity in *Helicobacter hepaticus* and *Helicobacter pylori* / C. Belzer, J. Stoof, C.S. Beckwith [et al.] // Microbiology. - 2006. - Vol. 151, № 12. - P. 3989-3995.
6. Caldwell M.T.P. *Helicobacter pylori* infection increases following cholecystectomy / M.T.P. Caldwell, M. McDermott, S. Jazrawi [et al.] // Ir. J. Med. Sci. - 1995. - Vol. 164. - P. 52-55.
7. Bohr U.R.M. Extragastric manifestations of *Helicobacter pylori* and other *Helicobacters* / U.R.M. Bohr, B. Annibale, F. Franceschi [et al.] // Helicobacter. - 2007. - Vol. 12, № 1. - P. 45-53.
8. Figura N. Most *Helicobacter pylori* - infected patients have specific antibodies, and some also have *H. pylori* antigens and genomic material in bile: Is it a risk factor for gallstone formation? / N. Figura, F. Cetta, M. Angelico [et al.] // Dig. Dis. Sci. - 1998. - Vol. 48. - P. 854.
9. Fox J.G. Hepatic *Helicobacter* species identified in bile and gallbladder tissue from Chileans with chronic cholecystitis / J.G. Fox, F.E. Dewhirst, Z. Shen [et al.] // Gastroenterology. - 1998. - Vol. 114. - P. 755-763.
10. Fox J.G. *Helicobacter hepaticus* sp. nov., a microaerophilic bacterium isolated from livers and intestinal mucosal scrapings from mice / J.G. Fox, F.E. Dewhirst, J.G. Tully [et al.] // J. Clin. Microbiol. - 1994. - Vol. 32. - P. 1238-1245.
11. Kuroki T. *Helicobacter pylori* accelerates the biliary epithelial cell proliferation activity in hepatolithiasis / T. Kuroki, K. Fukuda, K. Yamanouchi [et al.] // Hepatogastroenterology. - 2002. - Vol. 49. - P. 648-651.
12. Maurer K.J. Identification of cholelithogenic enterohepatic *Helicobacter* species and their role in murine cholesterol gallstone formation / K.J. Maurer, M.M. Ihrig, A.B. Rogers [et al.] // Gastroenterology. - 2000. - Vol. 93, № 7. - P. 1023-1033.
13. Nilsson H.O. *Helicobacter* species identified in liver from patients with cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma / H.O. Nilsson, R. Mulchandani, U. Stenram [et al.] // Gastroenterology. - 2001. - Vol. 120. - P. 323-324.
14. 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 // Gastroenterol. - 1994. - Vol. 106. - P. 755-762.
15. Silva C.P. Association of the presence of *Helicobacter pylori* in gallbladder tissue with cholelithiasis and cholecystitis / C.P. Silva, J.C. Pereira, A. Goncalves Oliveira [et al.] // J. Clin. Microbiol. - 2003. - Vol. 41. - P. 5615-5618.
16. Swidsinski A. The role of bacteria in gallstone pathogenesis / A. Swidsinski, S. P. Lee // Front.Biosci. - 2001. - Vol.1, №6. - P.93-103.

Реферат

СОВРЕМЕННЫЕ подходы к определению Этиопатогенеза холелитиаза
Грузинский А. В.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, желчь, камнеобразование, желчный пузырь, бактерии рода *Helicobacter pylori*, микролитиаз.

Автором изучены и обобщены теории образования желчных камней, определены основные научные направления, которые объясняют причины возникновения желчнокаменной болезни. Установлено, что сторонники одного направления усматривают причину возникновения желчнокаменной болезни в нарушении функции печени, продуцирующей патологически измененную желчь, что приводит к выпадению в осадок ее плотных составляющих. Представители другого направления причиной заболевания считают патологические изменения (воспаление, стаз) в желчном пузыре. Заслуживает вни-

мания гипотеза о бактериальной природе камнеобразования. Экспериментальное исследование патологического материала (желчи прооперированных кроликов) методом поляризационной микроскопии установило многочисленные кристаллообразования в виде мелких микролитов. Полученные результаты экспериментального исследования дают основание предположить, что *Helicobacter pylori* может служить пусковым механизмом реактивных изменений стенки желчного пузыря с последующим формированием микролитиаза в желчи.

Summary

MODERN APPROACHES TO IDENTIFICATION OF ETIOPATHOGENESIS OF CHOLELITHIASIS

Gruzinskiy A. V.

Key words: cholelithiasis, gall stone formation, gallbladder, *Helicobacter pylori*, microlithiasis.

The author has studied and summarized the theories on gallstones formation and found out the basic research directions that explain the causes of cholelithiasis. It has been revealed that some researchers consider the cause of cholelithiasis is in the liver function disorders when the liver produces pathologically modified bile which results in its hard components precipitation. Another group considers pathological changes (inflammation, stasis) in the gallbladder are the causes of the disease. The hypothesis of a bacterial nature of gallstone formation seems to be quite noteworthy. The experimental study of pathological material (bile taken from operated rabbits) by polarizing microscopy has revealed numerous crystals in the form of small microliths. The results of experimental studies give some reasons to suggest that *Helicobacter pylori* may start triggering reactive changes in the gallbladder wall with the subsequent formation of microlithiasis in bile.

УДК: 617.582-001.5:617.583-089.843

Штонда Д.В.

ПЕРИПРОТЕЗНІ ПЕРЕЛОМИ СТЕГНОВОЇ КІСТКИ ПІСЛЯ ЕНДОПРОТЕЗУВАННЯ КУЛЬШОВОГО СУГЛОБА, АКТУАЛЬНІСТЬ ТА ШЛЯХИ ВИРІШЕННЯ ДАНОЇ ПРОБЛЕМИ

Національна медична академія післядипломної освіти ім.П.Л.Шупика, м. Київ

Серед ускладнень ендопротезування кульшового суглоба (ЕКС) особливе місце займають перипротезні переломи стегнової кістки (ППСК). За даними різних джерел, інтраопераційні переломи складають від 0,3% до 20%, причому їх кількість значно збільшується при безцементному ендопротезуванні, особливо ревізійному. За даними різних країн в середньому ППСК в післяопераційному періоді складають 1% за весь період функціонування ендопротеза. До факторів, які підвищують ризик виникнення ППСК, відносять: жіночу стать, ревматоїдний артрит, остеопороз, похилий вік. Найбільш вживаною в теперішній час є ванкуверівська класифікація ППСК після ЕКС, яка основана на локалізації перелому, якості кісткової тканини навколо ніжки ендопротеза та стабільності стегнового компонента ендопротеза. Основний метод лікування ППСК згідно даних літератури є хірургічний, при якому пріоритетним є відновлення стабільності ендопротеза і перелому, максимальне збереження кісткової тканини та рання активізація пацієнта. Згідно сучасних поглядів консервативне лікування проводиться пацієнтам, які у зв'язку із станом здоров'я не можуть перенести операцію.

Ключові слова: перипротезні переломи стегнової кістки, ендопротезування кульшового суглоба, остеосинтез;

Ендопротезування кульшового суглоба (ЕКС) у лікуванні дегенеративно-дистрофічних захворювань та травм кульшового суглоба у пацієнтів літнього та старечого віку іноді залишається чи не єдиним способом відновлення функції кінцівки та максимально швидкої активізації пацієнта, що є головним фактором у профілактиці ускладнень, які часто бувають трагічними [2,3,7,9]. З поступовим збільшенням популяційного віку населення кількість ЕКС збільшується [1,9,10].

Основною причиною незадовільних результатів ЕКС є ускладнення, серед яких особливе місце займають перипротезні переломи стегнової кістки (ППСК) [4,5,6]. Вивчення проблеми ППСК після ЕКС почалося в 1954 році, коли Horwitz I.B. at Lenobel M.I. в своїй публікації спробували визначити фактори які збільшують ризик виникнення таких переломів, складність та

високий рівень ускладнень під час їхнього лікування [6,10]. За даними різних джерел, частота виникнення інтраопераційних ППСК складає 0,3% - 20%, їх кількість значно збільшується при безцементному ендопротезуванні, особливо ревізійному, в післяопераційному періоді в середньому вони складають 1% за весь період функціонування ендопротеза [5,6,7,8,10]. У зв'язку з тривалим больовим синдромом, іммобілізацією кінцівки, порушенням і обмеженням її функції, необхідністю виконання складних травматичних оперативних втручань та тривалим зниженням фізичної активності пацієнта ППСК підвищують ризик летальності [1,3,5].

Фактори, які підвищують ризик виникнення ППСК поділяються на загальні, інтраопераційні та післяопераційні. До загальних відносяться: жіноча стать, похилий вік, ревматоїдний артрит,