

Практически у всех детей выявлена положительная корреляционная связь между показателями липидного и углеводного обменов с индексом массы тела (ИМТ) ($r = 0,55$; $p < 0,05$). Только у части девочек отмечается отрицательная связь ОХ, ЛПНП, ЛПВП с ИМТ ($r = -0,23$; $r = -0,29$; $r = -0,60$ соответственно; $p < 0,05$). При этом связь показателей С-пептида у девочек сильнее, чем у мальчиков ($r = 0,62$; $r = 0,55$ соответственно; $p < 0,05$), тогда как связь показателей инсулина и НОМА сильнее у мальчиков, чем у девочек ($r = 0,59$ и $r = 0,64$; $r = 0,43$ и $r = 0,38$ соответственно; $p < 0,05$). Последняя сильнее прослеживается у детей с нормальным ИМТ, как у мальчиков, так и у девочек (рис. 3.).

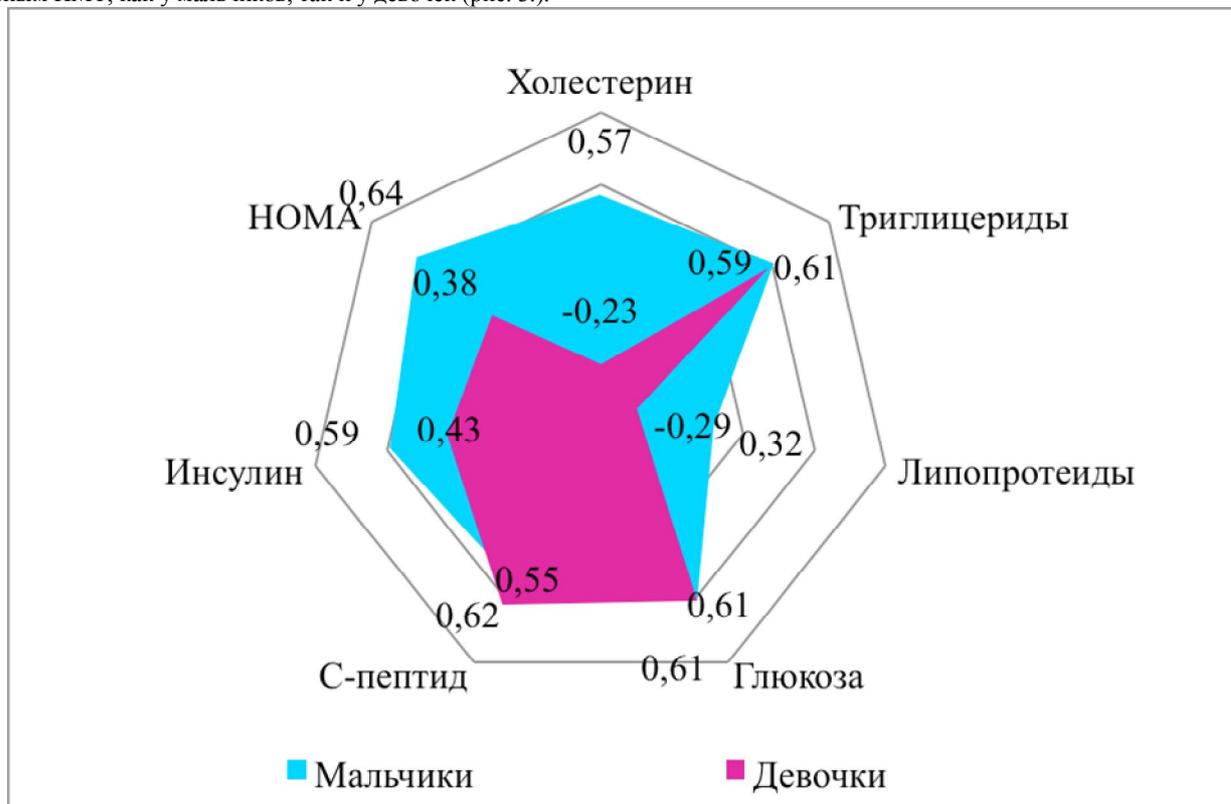


Рис. 3- Связь липидного и углеводного обменов с индексом массы тела у детей с желчнокаменной болезнью.

Обсуждение результатов

Таким образом, у всех детей с ЖКБ имеют место изменения липидного обмена, характерные для МС. Эти изменения имеют прямую положительную корреляционную связь с ИМТ ребенка: чем больше ИМТ, тем значительнее изменены показатели липидного обмена. Наиболее значимо эти изменения регистрируются в возрасте от рождения до 3 лет и в подростковом периоде, тогда как у детей от 4 до 7 лет показатели ОХ, ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП изменены достоверно, но имеют показатели ниже, чем в других возрастных группах.

Между тем, при изучении углеводного обмена такой взаимосвязи не было обнаружено. Нарушения углеводного обмена не зависели от ИМТ. Признаки ИР начинали проявлять себя с 8 летнего возраста и нарастали количественно к подростковому возрасту. Такая закономерность может быть обусловлена физиологическими особенностями обмена веществ у детей. Так, у детей до 3 лет имеет место физиологическая гиперхолестеринемия, которая нивелируется в процессе созревания ферментных систем. У детей с ЖКБ происходит срыв компенсаторных реакций и физиологическая гиперхолестеринемия переходит в патологическую. К 4 годам у большинства детей нормализуется масса тела. Показатели липидного обмена хотя и достоверно превышают референтные значения, однако они изменены только у части детей. Эти нарушения обусловлены уже течением ЖКБ. Начиная с 8 лет, к нарушениям липидного присоединяются изменения углеводного обмена и наиболее значимо признаки МС проявляют себя у подростков. Полученные данные позволяют, с одной стороны, предположить, что ожирение у детей не всегда является маркером МС, с другой - не вызывает сомнения, что корни метаболических нарушений у детей с ЖКБ уходят в ранний возраст, а их манифестация происходит у подростков. При этом у каждого третьего ребенка с ЖКБ независимо от возраста отмечается высокий коэффициент атерогенности и НОМА.

Литература

1. Запруднов А.М., Харитонов Л.А. Билиарная патология у детей. – М.: ООО «Медицинское информационное агенство».- 2008. – 376 с.
2. Ройтберг Г. Е. Метаболический синдром. – М.: МЕД-М54 пресс – информ.- 2007. – 224 с.
3. Новиков В. П., Комисарова М. Ю., Калинина Е. Ю. Дислипидемия у детей и подростков // TERRA MEDICA. -2007; 2 (47).
4. Балькова Л. А., Солдатов О. М., Самошкина Е. С., Пашуткина О. В., Балькова А. В. Метаболический синдром у детей и подростков // педиатрия им. Сперанского. – 2010; 3 (89).
5. Аверьянов А. П. Ожирение у детей и подростков: клинко-метаболические особенности, лечение, прогноз и профилактика осложнений // Эндокринологический журнал. – 2009; 4 (22).
6. Шакарян К. А. Особенности терапевтической тактики при желчнокаменной болезни у детей.: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2010.

¹Доктор медицинских наук, профессор, ²ассистент, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ХОЛЕСТЕРОЗА ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ У ДЕТЕЙ

Аннотация

Холестероз желчного пузыря (ХЖП) – заболевание, характеризующееся нарушением обмена холестерина с преимущественным его отложением в стенку желчного пузыря (ЖП). Несмотря на то, что первые сведения о ХЖП появились более 150 лет назад, до настоящего времени это заболевание остается малоизученным. В настоящее время эта проблема привлекла внимание педиатров. Появление ультразвуковых аппаратов с высокой разрешающей способностью позволило выявлять ХЖП на ранних стадиях, проследить особенности его клинического течения. К настоящему времени не достаточно изучены особенности морфологической картины стенки ЖП в детском возрасте. Не отработаны вопросы терапевтической тактики при ХЖП в детском возрасте. В связи с этим представленная авторами работа, посвященная лечебной тактике ХЖП у детей, является актуальной.

Ключевые слова: холестероз желчного пузыря, дети, морфология.

Kharitonova L. A.¹, Potapova E. A.²

¹Doctor of medical Sciences, Professor, ²the assistant, the Russian national medical research University named after N. I. Pirogov

PATHOMORPHOLOGICAL FEATURES ХОЛЕСТЕРОЗА GALL BLADDER IN CHILDREN

Abstract

A cholesterosis of a gall bladder (ХЖП) - a disease characterized by metabolic cholesterol with primary his deposition in the wall of the gallbladder (ha). Despite the fact that the first information about ХЖП appeared more than 150 years ago, to date, the disease remains poorly studied. Currently this problem attracted the attention of pediatricians. The emergence of ultrasonic devices with high resolution made possible to detect ХЖП in the early stages, to trace the features of its clinical course. To date, not been studied peculiarities of morphological patterns walls of the gall bladder in children. Not worked through the issues of therapeutic tactics in ХЖП in childhood. In this regard, presented by the authors of the work, dedicated to therapeutic tactics ХЖП in children is important.

Keywords: a cholesterosis of a gall bladder, children, morphology.

Заболевания билиарного тракта у детей в последние годы все чаще привлекают внимание не только терапевтов и хирургов, но и педиатров. Актуальной педиатрической проблемой становятся обменно-воспалительные болезни билиарного тракта - желчнокаменная болезнь (ЖКБ) и холестероз желчного пузыря (ХЖП).

В отличие от взрослых, ХЖП у детей посвящены единичные исследования. Так, распространенность ХЖП по данным разных авторов колеблется в чрезвычайно широких пределах (от 5% до 50%). В настоящее время очевиден количественный рост заболевания в детском возрасте. По данным А.Р. Жарова (2002), холестероз стенки желчного пузыря был выявлен у 23% детей с холелитиазом. Подобный факт заслуживает внимания, поскольку холелитиаз и холестероз, начинаясь в детстве, могут проявляться в последующие годы по мере накопления причинно-значимых факторов, таких как употребление матерями гормональных препаратов во время беременности, длительное применение матерями ОК до беременности; нарушение диеты, избыточная масса тела, малоактивный образ жизни, гиперлипидемия, гормональная контрацепция, обуславливающих их манифестацию.

По данным Косаревой Т. М. (2010г.) в большинстве случаев (60,5%) заболевание протекает бессимптомно и обнаруживается лишь при выполнении ультразвукового исследования ЖП [1]. Диспепсические явления в виде тошноты, метеоризма, жидкого стула наблюдаются лишь у четверти больных детей (25,6%). Крайне редко определяются тянущие, ноющие боли в эпигастрии и правом подреберье (11,6%); острые боли (2,4%) [1].

Н.К. Пермяков и А.Е. Подольский предложили классификацию ХЖП в основу которой положены 3 макроскопические формы поражения СО ЖП:

- 1) очаговая сетчатая;
- 2) диффузная сетчатая;
- 3) смешанная сетчато-полипозная.

Б.С. Розанов и В.А. Пенин (1973г.) дополнили классификацию этих авторов, выделив каменные и бескаменные формы ХЖП. А. Huegel и В. Helpar в качестве отдельных форм включили в классификацию экстравезикулярный холестероз с отложением ХС в слизистой оболочке (СО) пузыря, общего желчного и панкреатического протоков, а также скрытые формы ХЖП, характеризующиеся минимальной выраженностью процесса, выявляемого лишь при микроскопическом исследовании [2,3].

Внедрение в педиатрическую практику современных методов исследования, таких как эндоскопическая ультрасонография, магнитнорезонансная томография, морфологических исследований биопсийного материала – позволили более объективно идентифицировать патологические изменения в стенке ЖП [4,5,6].

Долгие годы *единственным методом лечения* при ХЖП у детей считалась холецистэктомия (ХЭ). В настоящей работе представлены результаты оригинальных исследований по эффективности консервативной терапии у детей с различными морфологическими формами ХЖП.

Цель исследования

Оптимизация лечебной тактики холестероза желчного пузыря у детей с различными его морфологическими формами.

Материалы и методы исследования

Нами изучена эффективность УДХК у 47 детей с различными морфологическими формами ХЖП. Из них 34 детям диагноз ХЖП был поставлен после выполнения, а 13 детям - до проведения холецистэктомии (ХЭ).

Препараты желчных кислот (УДХК) при ХЖП назначали из расчета 10 – 15 – 20 мг/кг/сутки. При этом 1/3 суточной дозы давали утром натощак за 30 мин до еды и 2/3 суточной дозы перед сном, до получения терапевтического эффекта. При отсутствии положительной динамики спустя 12 мес. от начала лечения прием УДХК прекращали. Детям до 3 лет назначали суспензию, 4 лет и старше – капсулы УДХК.

Терапию УДХК сочетали с гепатопротекторами растительного происхождения (Гепабене, Ratiopharm, Германия). В качестве гиполлипидемических средств растительного происхождения назначали ЛС из листьев артишока (Хофитол, Laboratoris ROSAPHYTOPARMA, Франция) или из семян подорожника блошного, содержащий псилиум (*Мукофальк-Plantago ovata, psyllium, Dr. Falk Farma, Германия*).

В случаях, когда ХЖП протекал на фоне дисфункций ЖП и сфинктера Одди (СФО), в терапию подключали препараты с изолированным спазмолитическим действием на различные отделы желчевыводящих путей (*Мебеверин, Гимекромон*).

Для изучения морфологической картины был использован материал после ХЭ. Микропрепараты предоставлены ДГКБ №13 им Н.Ф.Филатова. Электронная микроскопия проводилась на базе лаборатории электронной микроскопии НИИ скорой помощи им Н.В.Склифосовского. Использовался операционный материал – желчный пузырь.

Статистическая обработка проводилась с использованием пакета «Statistica 7.0». Различия среднеарифметических величин считали достоверными при $p < 0,05$. При проведении корреляционного анализа рассчитывали соответствующие коэффициенты, достоверными считали результаты при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Морфологически наиболее характерным изменением стенки ЖП у наблюдаемых нами детей было ее утолщение: у большинства (38 – 80,8%) детей определялись утолщенные стенки с наличием глубоких складок желтого цвета; реже (5 – 10,6%) выявлялись утолщенные широкие складки золотисто-зеленого цвета; полиповидные выбухания у 4 (8,5%) детей. Изменение цвета слизистой оболочки и появление признаков нарушения ее структуры по данным макроскопического осмотра, очевидно, было обусловлено накоплением холестерина в стенке ЖП (рис. 1а, б, в).

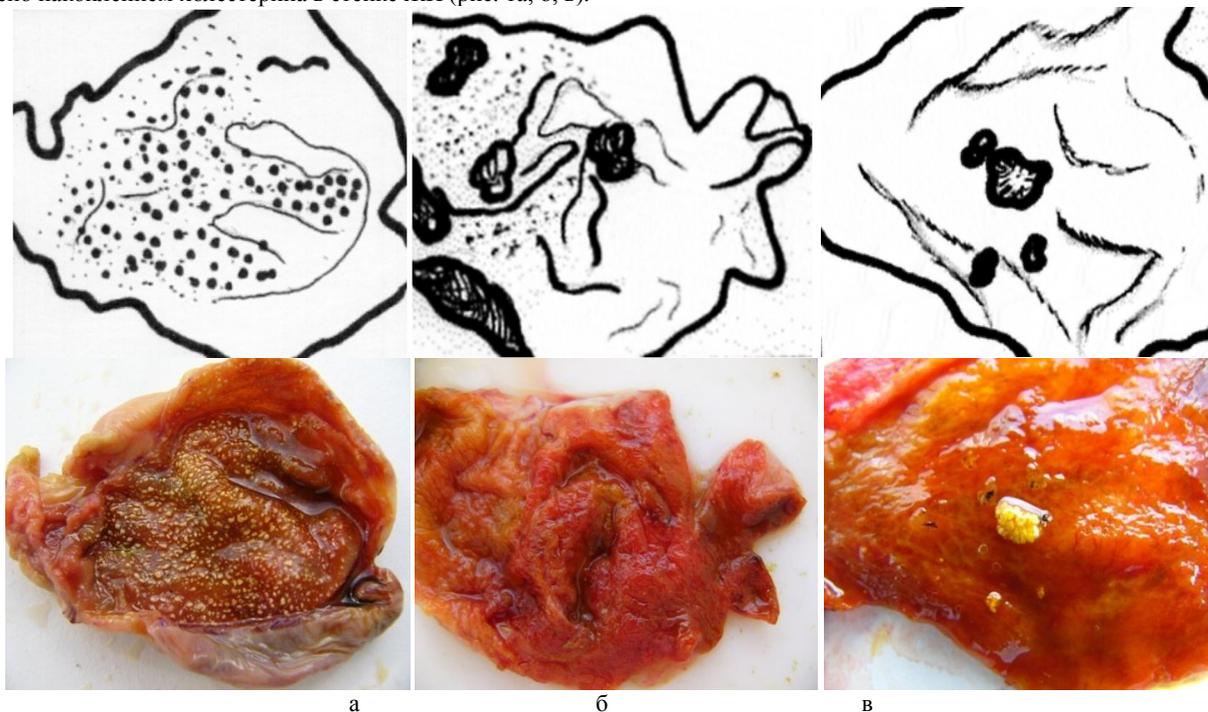


Рис. 1- Морфологические формы желчного пузыря: а – сетчатая; б – очаговая; в – полиповая

Микроскопически основным резервуаром липидов были макрофаги эндотелиальных клеток лимфатических сосудов стенки ЖП. Реакция микросудистого русла выражалась в большинстве случаев наличием кровоизлияний в подслизистом слое (15 – 31,9%), стазом эритроцитов в просвете капилляров собственного слоя слизистой оболочки и мышечного слоя (26 – 55,3%), сужением просвета сосудов собственного слоя слизистой оболочки (13 – 27,7%), полнокровием сосудов мышечного слоя.

Микроскопическая картина СО ЖП характеризовалась развитием хронического воспалительного процесса. У 33 (70,2%) больных заболевание сопровождалось слабо выраженной воспалительной реакцией без перехода лимфогистиоцитарной инфильтрации в мышечный и серозный слой. В 8 (17,0%) случаях имело место образование скоплений лимфоцитов и плазмоцитов, у остальных (5 – 10,6%) детей отмечено характерное распространение клеточного инфильтрата на всю толщу слизистой оболочки и мышечную ткань. При этом у большинства (38 – 80,8%) детей выявлено отсутствие активной пролиферации фибробластов.

Развитие воспаления в стенке ЖП у всех детей сопровождалось повреждением клеток и развитием различной степени выраженности дистрофических процессов. В большинстве (40 – 85,1%) случаев в эпителии СО ЖП определялись умеренно выраженные дистрофические процессы. В подслизистом слое у 28 (59,5 %) больных отмечен очаговый склероз, отек и полнокровие в подслизистом слое. У каждого пятого (21,3%) ребенка - определялась умеренная дистрофия, у остальных 8 (17,2%) детей отмечались значительные дистрофические изменения в подслизистом слое. Развитие дистрофии в мышечном слое было отмечено только у трети (15 – 31,9%) детей и характеризовалось умеренно выраженными изменениями. Это подтверждает тот факт, что выраженные дистрофические изменения слизистой, очевидно, обусловлены постоянным химическим воздействием литогенной желчи, в то время как в подслизистом и мышечном слое они являются следствием структурных изменений клеток в результате накопления лимфоидной тканью холестерина.

На фоне лимфогистиоцитарной инфильтрации с явлениями дистрофии и склероза стенки ЖП, преобладала очаговая форма холестероза (26 – 55,3%), диффузная - (16 – 34,0%); реже определялась полиповая - (5 – 10,6%) формы холестероза (рис.2).

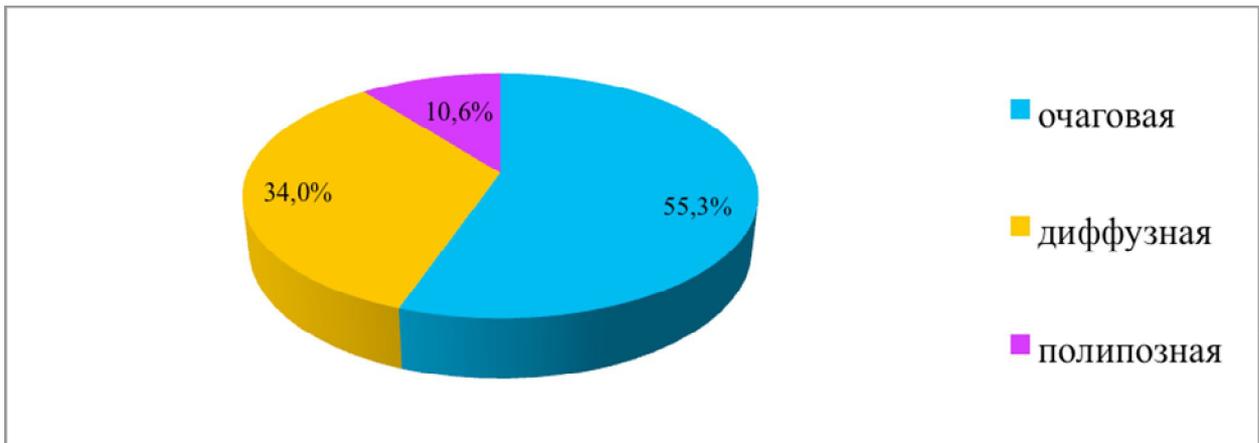


Рис. 2 - Частота различных форм холестероза желчного пузыря у детей, n= 47, %

Мелкоочаговый ХЖП сопровождался продуктивным диффузным воспалением СО ЖП, гипертрофией мышечной стенки (8 – 17,0%) и скоплением лимфоцитов по типу формирования лимфоидного фолликула ($p < 0.01$). Крупноочаговый и диффузные формы ХЖП – дистрофией покровного эпителия (21 – 44,7% $r = 0.66$, $p < 0.01$), утолщением базальной мембраны (16 – 34,0% $r = 0.58$, $p < 0.01$), диффузной атрофией мышечного слоя (8 – 17,0% $r = 0.40$, $p < 0.01$), с диффузной пролиферацией лимфоцитами с большим количеством фибробластов (3 – 6,4% $r = 0.55$, $p < 0.01$), фиброцитов и плазматических клеток (9 – 19,1% $r = 0.49$, $p < 0.05$).

Нами проведен корреляционный анализ между количественным составом воспалительного инфильтрата. Полученные данные подтверждают наличие хронического воспалительного процесса с вовлечением реакций иммунологического характера: лимфоциты – плазмциты ($r = 0.88$, $p < 0.001$); лимфоциты – эозинофилы ($r = 0.74$, $p < 0.001$); плазмциты - эозинофилы ($r = 0.82$, $p < 0.001$). Однако увеличение эозинофилов было незначительным, крайне редко определялись нейтрофилы, что свидетельствовало о неактивном хроническом воспалительном процессе (рис.3).

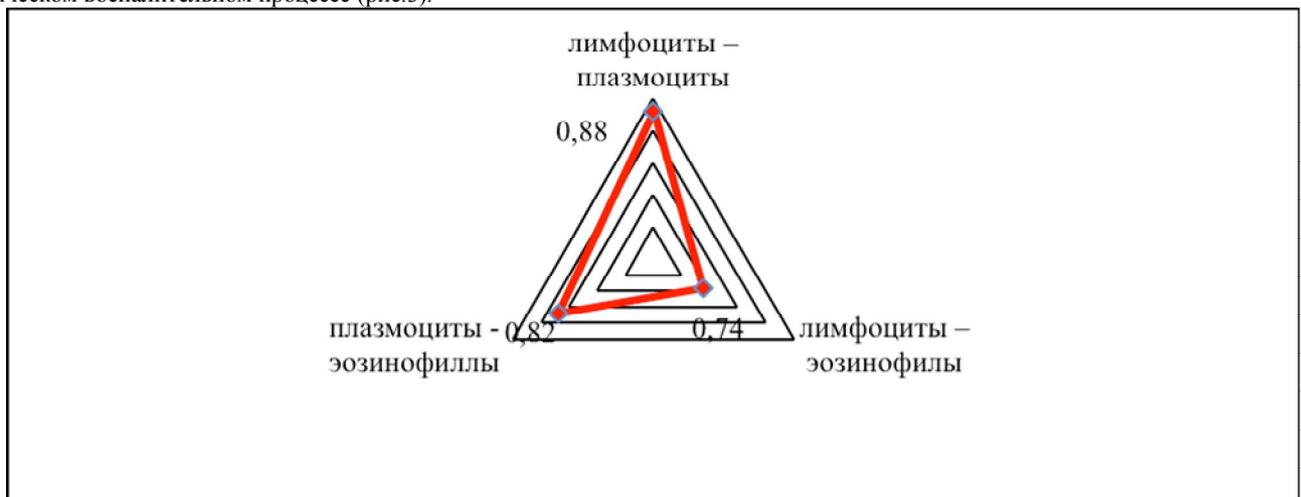


Рис.3 - Корреляционные связи между количественным составом воспалительного инфильтрата

Развитие патологического процесса, связанного с формированием ксантомных клеток в СОЖП является достаточно длительным во времени, может зависеть от длительности заболевания и возраста больного ребенка. Так, у 2 (10,5%) детей с ХЖП морфологическая картина сопровождалась инфильтрацией эозинофилами и нейтрофилами у детей с длительностью заболевания до 1 года. У 7 (14,9%) детей с ХЖП была выявлена слабо выраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация. С увеличением длительности заболевания лимфогистиоцитарная инфильтрация становилась более выраженной. У 22 (46,8%) детей отмечалась умеренно и у 13,0 (27,7%) значительно выраженная. Эти изменения чаще отмечались у детей с длительностью заболевания более 3 лет (4,0– 8,5%; 14,0 – 29,8%; 23 – 48,9% соответственно, $p < 0.001$). Полученные данные указывают на то, что воспалительный процесс в стенке ЖП у детей с ХЖП носит стадийный характер и зависит от длительности заболевания.

При проведении корреляционной связи между морфологическими признаками и длительностью заболевания было выявлено, что изменения стенки ЖП нарастали с увеличением длительности заболевания (рис.4).

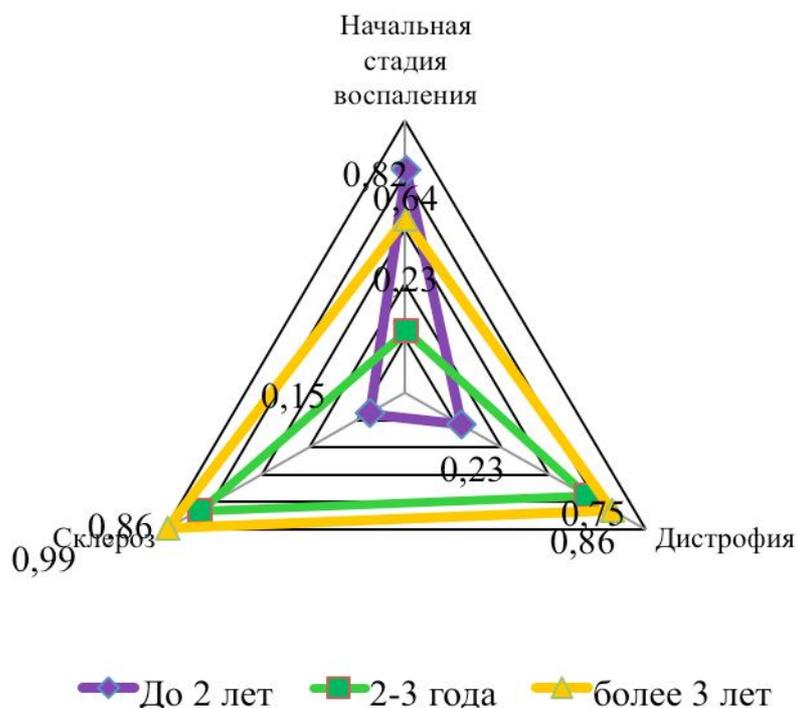


Рис. 3 - Корреляционная взаимосвязь между морфологическими признаками, длительностью заболевания. В связи с вышеизложенным для оценки эффективности консервативной терапии в зависимости от форм ХЖП все дети были разделены на 3 группы: I группу составили дети с очаговой формой ХЖП, II – с диффузной, III – с полипозной.

При анализе времени нивелирования признаков ХЖП на ТАУЗИ были получены следующие результаты (табл.1).

Таблица 1-Нормализация структуры стенки желчного пузыря по данным ТАУЗИ,%

Длительность лечения, мес.	I группа		II группа		III группа		Всего	
	n	%	n	%	n	%	n	%
До 3 мес (2,7±0,3)	2	7,7	0	0,0	0	0,0	2	4,3
4-6 мес (5,5±0,6)	14	53,8	4	25,0	0	0,0	18	38,3
7-9 мес (8,3±0,8)	5	19,2	7	43,8	0	0,0	12	25,5
10-12 мес (11,7±0,5)	3	11,5	3	18,8	0	0,0	6	12,8
13-18 мес (16,9±1,2)	2	7,7	1	6,3	0	0,0	3	6,4
19-24 мес (22,3±1,8)	1	3,9	1	6,3	0	0,0	2	4,3
Нет эффекта	0	0,0	0	0,0	5	100	5	10,6
Всего	26	100	16	100	5	100	47	100

Как видно из табл. 1., у детей в I группе нивелирование признаков ХЖП произошло уже через 4 – 6 мес лечения у 14 (53,8%) детей, во II группе у 7 (43,8%) через 7-9 мес. Тогда как в III группе эффекта достигнуто не было.

Такую динамику эффективности лечения УДХК можно объяснить степенью развития патологического процесса при ХЖП у детей. Известно, что лекарственные средства, используемые для лечения ХЖП способствуют нормализации холестеринового обмена. При ХЖП на фоне лечения УДХК уменьшается количество «пенистых» (наполненных холестерином) клеток в слизистой оболочке желчного пузыря. Стенка ЖП постепенно восстанавливает свою структуру. При выполнении ТАУЗИ в этих случаях отмечается полное нивелирование признаков ХЖП. В случаях, когда заболевание течет длительно, стенки желчного пузыря склерозируются. На ТАУЗИ полного нивелирования признаков ХЖП достичь не удастся. При этом вполне закономерным является более медленная или отсутствие ТАУЗИ динамики. В настоящее время достоверно доказанным является факт развития склероза и дистрофии стенки желчного пузыря у детей с ХЖП. Кроме того у детей II группы роль гиполипидемического средства выполняют Хофитол и Псиллиум, предотвращающие всасывание экзогенного холестерина. Однако у детей при ХЖП в большей степени нарушается транспорт холестерина и желчных кислот, а этот патогенетический механизм в большей степени обеспечивается включением в терапию урсодесмохоловой кислоты.

Таким образом, прогностически благоприятными для проведения консервативной терапии являются очаговая и диффузные формы ХЖП с длительностью заболевания до 3 лет. Полипозная форма ХЖП является показанием к холецистэктомии. Абсолютным показанием к проведению ХЭ является наличие множественных холестериновых полипов в полости ЖП.

Полученные данные позволили разработать алгоритм наблюдения и лечения детей с ХЖП (рис. 4.)



Рис.4 -Тактика ведения больных с холестерозом желчного пузыря

Примечание: Примечание: ХЖП – холестероз желчного пузыря; УДХК – урсодеооксиголевая кислота; УЗ – ультразвук; ПХЭС – постхолецистэктомический синдром; ИСЖП – индекс сокращения желчного пузыря.

Литература

1. Косарева Т.М. Холестероз желчного пузыря у детей (клинико-диагностические особенности) // Дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук. М.,2010.
2. Иванченкова Р.А., Свиридов А.В., Грачев СВ. Холестероз желчного пузыря: современный взгляд на патогенез, клинику, диагностику и лечение. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство, 2005 - 200 с.
3. Лейшнер У. Практическое руководство по заболеваниям желчных путей. — М.: Геотар-Мед, 2001. — 264 с.
4. Пермяков Н. К., Подольский А. Е. Холестероз желчного пузыря. — М.: Медицина. — 1969. — 102 с.
5. Демидов В. Н., Сидорова Г. П. Желчный пузырь // В кн.: Клиническая ультразвуковая диагностика: Руководство для врачей / Под ред. проф. Н. М. Мухарлямова. - М.: Медицина. - 1987. - С. 254-262.
6. Запруднов А.М., Харитонов Л.А. Билиарная патология у детей. — М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2008. — 376 с.
7. Ильченко А.А. Заболевания желчного пузыря и желчных путей. М.: «Анахарсис», — 2006. — 447 с.
8. Ермоленко Н.С., Харитонов Л.А., Якимова Л.В. Опыт применения рсодеооксиголевой кислоты при холестерозе желчного пузыря у детей // Врач. — 2011.— №12—С.17

Стецкая Т.А.¹, Бушуева О.Ю.², Булгакова И.В.³, Полоников А.В.⁴, Иванов В.П.⁵,Корогодина Т.В.⁶

¹Соискатель кафедры биологии, медицинской генетики и экологии, ²Кандидат медицинских наук, доцент; ³Соискатель кафедры биологии, медицинской генетики и экологии; ⁴Доктор медицинских наук, профессор; ⁵Доктор медицинских наук, профессор; ⁶Студент. Курский государственный медицинский университет

ПРОЯВЛЕНИЕ ПОЛОВОГО ДИМОРФИЗМА В АССОЦИИИ ПОЛИМОРФНОГО ВАРИАНТА M235T ГЕНА AGT С РИСКОМ РАЗВИТИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В ПОПУЛЯЦИИ ЦЕНТРАЛЬНО - ЧЕРНОЗЕМНОГО РЕГИОНА РОССИИ

Аннотация

Целью данного исследования было выявление связи между полиморфизмом M235T ангиотензиногена (AGT) и повышенным риском развития артериальной гипертензии среди населения Центрального Черноземного региона России. В исследование было включено 1696 субъектов: 1115 пациентов с артериальной гипертонией и 581 – нормотензивный контроль. Генотипирование полиморфизма M235T AGT проводили с помощью ПЦР в «реальном времени».

Ключевые слова: Met 235 Thr полиморфизм гена (AGT), артериальная гипертония, сердечно-сосудистые заболевания.