

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ХОЛЕСТЕРОЗА ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ У ДЕТЕЙ

Харитонова Л. А.¹, Косарева Т. М.¹, Кочетова Е. А.², Шакарян К. А.²

¹ Российский государственный медицинский университет, Москва

¹ Детская городская больница № 21, Москва

² Андреевские больницы, клиника «Не болит», Москва

Харитонова Любовь Алексеевна

Тел.: 8 903-671-7210; 8 499-189-3891

E-mail: luba2k@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Несмотря на то что первые сообщения о холестерозе желчного пузыря относятся ко второй половине XIX века, до сих пор имеется недостаточно сведений о частоте выявления его в детском возрасте. По сведениям некоторых исследователей, заболевание выявляют у больных в возрасте от 13 до 14 лет. В остальные периоды детства холестероз желчного пузыря считается казуистической редкостью. Проведенные авторами многолетние исследования в области изучения заболеваний билиарного тракта показали, что практически у трети детей холелитиаз сочетается с холестерозом желчного пузыря. Однако до проведения холецистэктомии диагностируется только у 5% детей. В связи с вышеизложенным была определена *цель настоящей работы* — изучить особенности клинической картины и морфологических изменений у детей холестерозом желчного пузыря.

Материал и методы исследования. Под наблюдением находилось 54 ребенка с холестерозом желчного пузыря (ХЖП) в возрасте от 1 года до 15 лет (20 девочек, 34 мальчика). Диагноз был подтвержден при гистологическом исследовании стенки ЖП. Холестероз желчного пузыря дифференцировали с конкрементами и полипами ЖП при выполнении традиционного и эндоскопического ультразвуковых исследований. По показаниям выполнялись эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) и магнитно-резонансное исследование брюшной полости. Материал обрабатывался статистически с помощью специально разработанной программы *Medstat*.

Результаты исследования. Показаны особенности клинического течения и морфологической картины стенки желчного пузыря. Обращено внимание педиатров на обратимость патологического процесса в детском возрасте, что позволяет считать альтернативным методом лечения при холестерозе желчного пузыря у детей — консервативное лечение.

Ключевые слова: дети; холестероз желчного пузыря; клиническая картина; морфология.

SUMMARY

Although that the first reports of cholesterosis gall bladder were in the second half of the XIX century, there is still insufficient information about the frequency of its detection in children. According to some researchers, this disease was detected in patients aged 13 to 14 years. In other periods of childhood gallbladder cholesterosis is considered to be casuistic rarity. Multiyear study conducted by the authors in the study of diseases of biliary tract showed that almost a third of children had combined with cholelithiasis with gallbladder cholesterosis. However, prior to cholecystectomy is diagnosed only 5% of children. In connection with this the aim of our work was to learn the peculiarities of the clinical picture and morphological changes in children at gallbladder cholesterosis.

Material and methods. There were observed 54 children with gallbladder cholesterosis (GBC) aged from 1 year to 15 years (20 girls, 34 boys). The diagnosis was confirmed histologically in the walls of GB. Gallbladder cholesterosis was differentiated from polyps and concretions of GB in the performance of traditional and endoscopic ultrasound. According to testimony performed endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) and magnetic resonance imaging of the abdominal cavity. The material was processed statistically using a specially program developed by Medstat.

Results. There were showed clinical course features and morphological picture of the gallbladder wall. There were brought the attention of pediatricians to the reversibility of the pathological process in childhood, which suggests alternative methods of treatment in gallbladder cholesterosis the in children – traditional treatment.

Keywords: children; gallbladder cholesterosis, the clinical picture, morphology.

ВВЕДЕНИЕ

Холестероз желчного пузыря — заболевание, сопровождающееся отложением липидов, преимущественно эстерифицированного холестерина, в стенке желчного пузыря [3]. Инфильтрированная липидами стенка неравномерно утолщается, теряет свою эластичность, что приводит к изменению не только моторной, но и концентрационной функций желчного пузыря [5].

Первые сообщения о холестерозе желчного пузыря относятся ко второй половине XIX века, когда Вирхов (1857) впервые описал множественные, зернистые включения желтоватого цвета в стенке желчного пузыря. В 1927 г. Джуди и Менцером была определена взаимосвязь холестероза с желчнокаменной болезнью. В 1965–1969 гг. Н. К. Пермяков, А. Е. Подольский представили подробную морфологическую характеристику холестероза желчного пузыря, а в 1941 г. выявлен холестероз у новорожденного [2; 3].

Однако до сих пор не имеется достаточно данных о частоте выявления различных форм холестероза желчного пузыря в детском возрасте. По сведениям некоторых исследователей, заболевание выявляют у больных в возрасте от 13 до 14 лет [3; 4]. В остальные периоды детства холестероз желчного пузыря считается казуистической редкостью [6].

Между тем внедрение в педиатрическую практику интраскопических методов исследования, морфологические исследования биопсийного материала у детей с желчнокаменной болезнью позволили более объективно идентифицировать патологические изменения в стенке желчного пузыря [5]. Проведенные нами многолетние исследования в области изучения желчнокаменной болезни показали, что практически у трети детей холелитиаз сочетается с холестерозом желчного пузыря. Однако до проведения холецистэктомии диагностируется только у 5% детей. В связи с вышеизложенным была определена цель настоящей работы.

Целью исследования являлось изучение особенности клинической картины и морфологических изменений у детей холестерозом желчного пузыря.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под нашим наблюдением находилось 54 ребенка с холестерозом желчного пузыря (ХЖП) в возрасте от 1 года до 15 лет (20 девочек, 34 мальчика). Из них у 41 ребенка диагноз подтвержден при гистологическом исследовании стенки ЖП, удаленного по поводу калькулезного холецистита, и 13 детей с ХЖП, выявленным до проведения холецистэктомии (ХЭ). Всем детям, кроме общеклинических методов исследования, определялась концентрация липидов сыворотки крови: уровень общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов — высокой (ХС ЛПВП), низкой (ХС ЛПНП) и очень низкой плотности (ХС ЛПОНП). Холестероз желчного пузыря дифференцировали с конкрементами и полипами ЖП при выполнении

традиционного и эндоскопического ультразвуковых исследований желчного пузыря (ЖП). По показаниям — эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) и магнитно-резонансное исследование брюшной полости. У части детей диагноз уточнялся морфологически. Проведено патоморфологическое исследование желчного пузыря у 41 ребенка. Биоптаты брались из дна, тела, шейки, пузырного протока и общего желчного протока. Морфологические исследования биоптатов желчного пузыря осуществлялось на кафедре патологической анатомии РГМУ (зав. кафедрой А. Г. Талалаев). Для уточнения степени зрелости коллагеновых волокон выполнялись лектингистохимические исследования желчного пузыря. Для обработки лектинами использовали как криостатные срезы, так и полученные после заключения материала в плотные среды. Биопсийный материал, полученный при оперативном вмешательстве, окрашен по 8 гистохимическим окраскам (табл. 1). При проведении анализа биопсийного материала устанавливался заключительный морфологический диагноз (рис. 1). Материал обрабатывался статистически с помощью специально разработанной программы *Medstat*.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ клинической картины у детей с ХЖП показал, что заболевание чаще встречается у мальчиков (рис. 1), протекает с минимальной симптоматикой и является диагностической находкой при выполнении ультразвукового исследования по поводу других заболеваний (табл. 1).

Только около трети (26,6%) детей предъявляют жалобы на тошноту, вздутие живота и послабление стула. Каждого десятого (11,6%) беспокоят тянущие, ноющие боли в правом подреберье. Острые боли встречаются крайне редко (2,3% детей). В остальных случаях (60,6%) заболевание протекает бессимптомно (рис. 1).

Таблица 1

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ДЕТЕЙ С ХЖП ПО ПОЛУ И ВОЗРАСТУ			
Возраст (лет)	Девочки	Мальчики	Соотношение
1–3	1	1	1:1
4–7	2	2	1:1
8–11	3	6	1:2
12–15	14	25	1:1,8
Итого	20	34	1:1,7



Рис. 1. Схема описания биопсийного материала

Таблица 2

ДИАГНОЗЫ ПРИ ПОСТУПЛЕНИИ ДЕТЕЙ С ХОЛЕСТЕРОЗОМ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ В СТАЦИОНАР		
Диагнозы	Количество	%
Гастродуоденит	38	70,3
Острый живот	2	3,7
Дисметаболическая нефропатия	13	24,1
Гемолитическая анемия	1	1,9
Всего	54	100,0

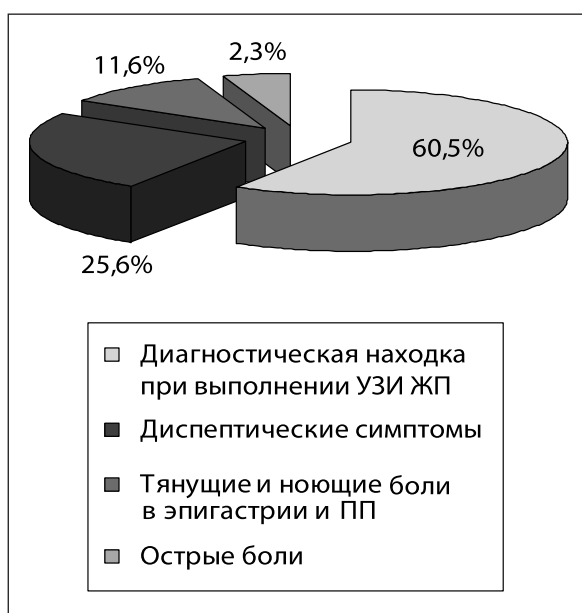


Рис. 2. Клиническая картина холестероза ЖП у детей

На фоне минимальных клинических проявлений отмечаются значительные отклонения показателей липидного комплекса. Так, нами обнаружено повышение уровня ХС ЛПНП у 17 детей (39,5%), повышение уровня ХС ЛПОНП — у 14 детей (25,9%), снижение уровня ХС ЛПВП — у 19 детей (44,1%), на нижней и верхней границах нормы эти показатели были у 16 больных (37,2%) (рис. 2).

При выполнении ультразвукового исследования наиболее часто выявлялось неравномерное утолщение передней стенки ЖП — у 35 (64,8%) детей, примерно у каждого четвертого регистрировались диффузно-сетчатые включения, заполняющие $\frac{1}{3}$ или $\frac{2}{3}$ ЖП (13–24,1%), в остальных случаях (6–12,9%) гиперэхогенные образования напоминали по форме полипы желчного пузыря. При всех вариантах ультразвуковые включения не сопровождалась акустической тенью.

Морфологически наиболее характерным изменением стенки желчного пузыря было ее утолщение: у большинства (81,4%) детей определялись утолщенные стенки с наличием глубоких складок желтого цвета; реже (11,6%) определялись утолщенные широкие складки золотисто-зеленого цвета; полипoidные выбухания — у 7,0% детей (рис. 3). Изменение цвета слизистой оболочки и появление признаков нарушения ее структуры по данным макроскопического осмотра, очевидно, обусловлено накоплением холестерина в стенке ЖП.

Микроскопически основным резервуаром липидов были макрофаги эндотелиальных клеток лимфатических сосудов стенки ЖП. Реакция микрососудистого русла выражалась в большинстве случаев наличием кровоизлияний в подслизистом слое (32,1%), стазом эритроцитов в просвете капилляров собственного слоя слизистой оболочки и мышечного слоя (56,6%), сужением просвета сосудов собственного слоя слизистой оболочки (28,3%), полнокровием



сосудов мышечного слоя. Микроскопическая картина слизистой оболочки (С) ЖП характеризовалась развитием хронического воспалительного процесса. Характерно, что у 71,5% больных заболевание сопровождалось слабовыраженной воспалительной реакцией в СО ЖП без перехода лимфогистиоцитарной инфильтрации в мышечный и серозный слой. В 16,9% случаев имело место образование скоплений лимфоцитов и плазмоцитов, у остальных (11,6%) детей отмечено характерное распространение клеточного инфильтрата на всю толщу слизистой оболочки и мышечную ткань. При этом у большинства (82,3%) 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 (84,9%) случаев в эпителии СО ЖП определялись умеренно выраженные дистрофические процессы. В подслизистом слое у 61,5% больных отмечены очаговый склероз, отек и полнокровие в подслизистом слое. У каждого пятого (21,3%) ребенка определялась умеренная дистрофия, у остальных (17,2%) детей отмечались значительные дистрофические изменения в подслизистом слое. Развитие дистрофии в мышечном слое было отмечено только у трети (32,1%) 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 слоях они являются следствием структурных изменений клеток в результате накопления лимфоидной тканью холестерина.

На фоне лимфогистиоцитарной инфильтрации с явлениями дистрофии и склероза стенки желчного пузыря преобладала очаговая форма холестероза (55,8%), диффузная — (34,2%); реже определялась полипозная (10,0%) форма холестероза.

Мелкоочаговый холестероз ЖП сопровождался продуктивным диффузным воспалением СО ЖП, гипертрофией мышечной стенки и скоплением лимфоцитов по типу формирования лимфоидного фолликула. Крупноочаговый и диффузный формы ХЖП — дистрофией покровного эпителия, утолщением базальной мембраны, диффузной атрофией

мышечного слоя с диффузной пролиферацией лимфоцитами с большим количеством фибробластов, фиброцитов и плазматических клеток.

Хронический воспалительный процесс и нарушение кровообращения приводят к развитию дистрофических изменений в стенке желчного пузыря, которое, в свою очередь, сопровождается нарушением механизмов воспалительно-репаративной регуляции и характеризуется переходом процессов регенерации в дисрегенерацию с последующим усилением коллагенообразования, нарушением трофики и структуры подслизистого слоя.

Использование методов лектиновой гистохимии позволило определить степень зрелости коллагеновых волокон. Для ХЖП было характерно появление в единичных коллагеновых волокнах гомогенного реагирования коллагеновых структур с N-ацетилгалактозоспецифичным лектином (WGA), со средней степенью выраженности интенсивности реакции у большинства детей (79,7%), и у только у каждого пятого (20,3%) ребенка отмечалось гомогенное окрашивание коллагеновых структур. Эти результаты указывают на появление у части больных с ХЖП в составе коллагеновых структур зрелых компонентов, характерных для развития начальных очаговых и диффузных склеротических процессов, тогда как в большинстве случаев процессы склерозирования в стенке ЖП носят обратимый характер (табл. 3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Таким образом, ХЖП у детей протекает чаще бессимптомно и является в настоящее время диагностической находкой при выполнении ультрасонографии по поводу других заболеваний.
2. У трети детей заболевание сочетается с холелитиазом и выявляется только морфологически.
3. Морфологически холестероз желчного пузыря у детей чаще сопровождается очаговой и диффузной формами. При этом явления дистрофии и склероза слизистой оболочки желчного пузыря чаще носят обратимый характер, что является прогностически благоприятным признаком.

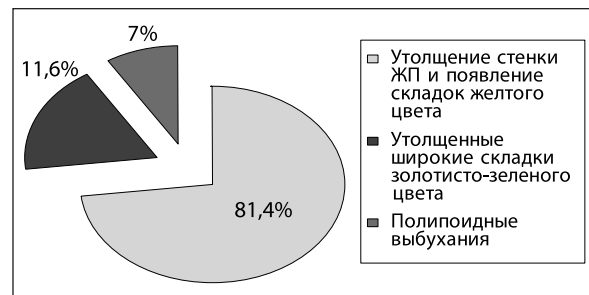


Рис. 3. Макроскопическая картина стенки желчного пузыря у детей с холестерозом желчного пузыря

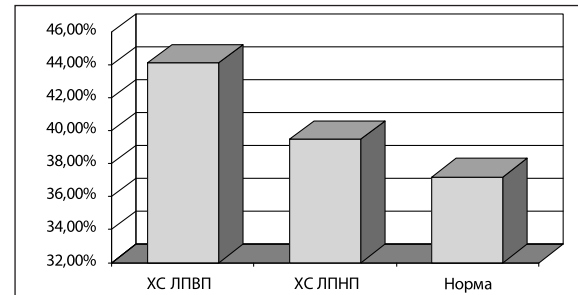


Рис. 4. Показатели липидного обмена у детей с холестерозом желчного пузыря



Таблица 3

ОСОБЕННОСТИ СВЯЗЫВАНИЯ КОЛЛАГЕНОВЫХ ВОЛОКОН С НАЦЕТИЛГАЛАЗОСПЕЦИФИЧНЫМ ЛЕКТИНОМ (WGA) БОЛЬНЫХ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ		
Показатели	Количество исследований	%
Гомогенность реагирования коллагеновых структур		
гомогенное	11	20.3
точечные включения	21	38.9
глыбообразные включения	22	40.1
Итого	54	100.0
Интенсивность реагирования коллагеновых структур		
слабая	18	33.3
средняя	28	51.9
выраженная	8	14.8
Итого	54	100.0
Однородность реагирования коллагеновых структур		
однородная	11	20.3
единичные волокна	17	31.5
пестрота рисунка	26	48.2
Итого	54	100.0

Таблица 4

ХАРАКТЕРИСТИКА ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ГИСТОХИМИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ БИОПСИЙНОГО МАТЕРИАЛА		
Название метода гистохимической окраски препарата	Характеристика методики	Число срезов
Гематоксилин-эозин	Метод использован для дифференцировки структуры тканей	212
Методика окрашивания по Ван Гизону	Метод использован для идентификации коллагеновых структур	212
ШИК-реакция	Метод использован для идентификации гликопротеиновых структур	212
Альциановый синий	Метод использован для идентификации протеогликановых структур	212
Лектингистохимическая реакция с лектином WGA	Метод использован для идентификации N-acetyl-galactosamin	106
Лектингистохимическая реакция с лектином PNA	Метод использован для идентификации D-galactosa	106
Лектингистохимическая реакция с лектином LAL	Метод использован для идентификации L-fucosa	106
Лектингистохимическая реакция с лектином LCL	Метод использован для идентификации D-mannosa	106
Всего биопсийных исследований		1272

ЛИТЕРАТУРА

1. Гринберг Н., Иссельбахер К. Болезни желчного пузыря и желчных путей. Внутренние болезни по Р. Харрисону. — М.: Практика, 2002. — С. 2073–2075.
2. Запруднов А. М., Харитонова Л. А. Билиарная патология у детей. — М.: Мединформагентство, 2008. — 376 с.
3. Иванченкова Р. А., Свиридов А. В., Грачев С. В. Холестероз желчного пузыря: современный взгляд на патогенез, клинику, диагностику и лечение. — М.: Мединформагентство, 2005. — 200 с.
4. Ильченко А. А. Заболевания желчного пузыря и желчных путей. — М.: Анахарсис, 2006. — 447 с.
5. Лейшнер У. Практическое руководство по заболеваниям желчных путей. — М.: ГЭОТАР-Мед, 2001. — 264 с.
6. Пермяков Н. К., Подольский А. Е. Холестероз желчного пузыря. — М.: Медицина, 1969. — 102 с.