

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ИВАНОВСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

ВИНОГРАДОВА Ирина Сергеевна

КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА  
НАЧАЛЬНОЙ СТАДИИ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ

14.01.08 – Педиатрия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор  
МАНДРОВ Сергей Иванович

Иваново – 2014

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ .....	4
Глава 1. ЖЕЛЧНОКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ У ДЕТЕЙ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) .....	9
1.1. Актуальность проблемы желчнокаменной болезни у детей, понятие билиарного сладжа .....	9
1.2. Особенности окислительного стресса и уровень летучих жирных кислот при патологии гепатобилиарной системы ....	19
1.3. Диагностика и клинические признаки начальной стадии желчнокаменной болезни .....	23
Глава 2. ОРГАНИЗАЦИЯ РАБОТЫ: ОБЪЕМ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	27
2.1. Организация работы .....	27
2.2. Методы и объем исследования .....	29
2.3. Сонографические признаки начальной стадии желчнокаменной болезни .....	33
Глава 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ С НАЧАЛЬНОЙ СТАДИЕЙ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ .....	38
3.1. Факторы риска формирования холелитиаза у детей .....	38
3.2. Клинические признаки начальной стадии желчнокаменной болезни у детей .....	46
3.3. Психоэмоциональное состояние и качество жизни детей с желчнокаменной болезнью .....	54
Глава 4. ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ, АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ И ЛЕТУЧИХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ У ДЕТЕЙ С НАЧАЛЬНОЙ СТАДИЕЙ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ .....	59

4.1. Показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной активности слюны при желчнокаменной болезни в начальной стадии . . . . .	59
4.2. Уровень летучих жирных кислот в слюне у детей с желчнокаменной болезнью . . . . .	64
4.3. Корреляционные взаимосвязи уровней летучих жирных кислот с клиническими проявлениями билиарного сладжа . . . . .	71
Глава 5. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ, ДИАГНОСТИКА НАЧАЛЬНОЙ СТАДИИ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ И СИСТЕМА НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ДЕТЬМИ ГРУППЫ РИСКА ФОРМИРОВАНИЯ ХОЛЕЛИТИАЗА . . . . .	75
5.1. Прогнозирование формирования желчнокаменной болезни ...	75
5.2. Вычислительная диагностика клинических проявлений различных форм билиарного сладжа . . . . .	79
5.3. Программа дифференцированного наблюдения за детьми групп риска формирования желчнокаменной болезни . . . . .	84
ЗАКЛЮЧЕНИЕ . . . . .	91
ВЫВОДЫ . . . . .	106
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ . . . . .	108
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ . . . . .	109
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ . . . . .	110

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность научного исследования

Проблема желчнокаменной болезни (ЖКБ) является одной из самых актуальных в современной гастроэнтерологии. В развитых странах ЖКБ встречается у 10–15% взрослого населения [33, 67, 69, 77, 176, 248]. Отмечается устойчивая тенденция к росту заболеваемости среди лиц молодого возраста и детей. Не случайно, что ЖКБ занимает ведущее место в структуре наиболее распространенных заболеваний органов пищеварения у детей и перестала быть казуистикой [13, 19, 46, 47, 54, 112, 159, 161, 233, 256, 260].

Для педиатров наибольшее значение имеет начальная стадия заболевания, или билиарный сладж (БС), так как именно на данном этапе необходимо принимать меры профилактики для предотвращения формирования желчных камней [22, 41, 55, 65, 116, 154].

При ЖКБ в процесс вовлекаются смежные органы. Патологические изменения в печени, поджелудочной железе, желудке, двенадцатиперстной кишке наступают уже на стадии функциональных нарушений в желчевыделительной системе, дальнейшее развитие получают при БС и на стадии формирования желчных камней [31, 124, 146, 173].

Длительное бессимптомное течение заболевания затрудняет выявление ЖКБ на ранних стадиях, является причиной ее поздней диагностики, когда применение консервативных методов лечения ограничено, а единственным способом остается холецистэктомия. Однако восстановление процессов переваривания и всасывания пищи после холецистэктомии не наступает в течение длительного времени. Это приводит к снижению качества жизни во всех ее составляющих компонентах [91, 245, 249].

В последние годы достигнуты определенные успехи в разработке вопросов этиологии, патогенеза и лечения ЖКБ. Несмотря на наличие опре-

деленного сходства основных звеньев патогенеза холелитиаза и БС, процесс образования желчных камней остается не до конца изученным, что затрудняет проведение профилактических и лечебных мероприятий [26, 28, 34, 72, 111, 127, 134, 136, 166, 173].

Представляет определенные трудности проблема ранней диагностики и, следовательно, своевременной терапии БС, что обусловлено полиморфизмом его клинических проявлений.

В педиатрии БС уделяется недостаточное внимание, хотя обратимость его спонтанно или под влиянием проводимой терапии представляет особый интерес. Таким образом, своевременное выявление детей, имеющих факторы риска развития ЖКБ, уточнение особенностей клинических проявлений различных форм БС позволит не только прогнозировать, диагностировать заболевание на предкаменной стадии, но и применять соответствующую адекватную терапию, что, несомненно, позволит предотвратить переход процесса в стадию формирования желчных камней.

**Цель научного исследования** – выявить клинико-функциональные особенности начальной стадии желчнокаменной болезни у детей и характер изменения показателей свободнорадикального окисления липидов, летучих жирных кислот для прогнозирования риска формирования желчных камней.

### **Задачи научного исследования**

1. Установить клинико-функциональные особенности начальной стадии желчнокаменной болезни у детей.
2. Выявить характер изменений показателей летучих жирных кислот, процессов перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты и установить их взаимосвязь с клиническими проявлениями начальной стадии желчнокаменной болезни.

3. Разработать алгоритм прогнозирования формирования желчнокаменной болезни и предложить программу слежения за больными с начальной стадией заболевания.

### **Научная новизна исследования**

Выявлены особенности клинической картины начальной стадии желчнокаменной болезни, характеризующиеся своеобразием болевого и диспепсического синдромов, изменением ситуативной и личностной тревожности, а также параметров качества жизни на этапах формирования билиарного сладжа.

Установлены корреляционные взаимосвязи уровня летучих жирных кислот с клиническими, ультрасонографическими признаками (утолщение стенки желчного пузыря, появление билиарного сладжа), что свидетельствует о значимости изменений показателей летучих жирных кислот в этапном формировании желчнокаменной болезни у детей.

Показана активация процессов свободнорадикального окисления и снижение антиоксидантной защиты, характеризующие различную выраженность хронического воспаления при основных формах билиарного сладжа.

### **Практическая значимость исследования**

Выделены группы высокого риска развития начальной стадии желчнокаменной болезни на основе предложенной формализованной таблицы с определением информативной значимости клинико-anamнестических данных.

Разработан и предложен алгоритм верификации различных форм билиарного сладжа на основе балльной диагностической ценности основных клинических и биохимических показателей.

Предложена этапная программа сопровождения детей группы риска формирования желчнокаменной болезни.

## **Положения, выносимые на защиту**

Для различных вариантов билиарного сладжа характерны особенности течения и клинических проявлений, характеризующиеся своеобразием болевого и диспепсического синдромов, изменением ситуативной и личностной тревожности, а также параметров качества жизни.

В этапном формировании холелитиаза определенную значимость имеют отклонения профилей летучих жирных кислот, активация свободнорадикального окисления и снижение антиоксидантной активности, что подтверждается установленными корреляционными взаимосвязями вышеуказанных параметров с клиническими и ультрасонографическими признаками.

Комплекс наиболее информативных анамнестических, клинических и биохимических признаков позволяет выделять группы высокого риска формирования билиарного сладжа, верифицировать различные его формы, осуществлять дифференцированное наблюдение за больными детьми и проводить профилактические и лечебные мероприятия.

## **Апробация работы**

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на II Съезде детских врачей Ивановской области (Иваново, 2013), научно-практических конференциях студентов и молодых ученых ИвГМА «Неделя науки» (Иваново, 2011–2013).

## **Реализация результатов работы**

По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, в том числе 4 – в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Рос-

сийской Федерации (одна статья в журнале «Медицина и образование Сибири», «Земский врач», «Вопросы детской диетологии» и в журнале «Вестник Ивановской медицинской академии»). Результаты работы внедрены в клиническую практику ОБУЗ «Детская городская поликлиника № 6» и ОБУЗ «Детская городская поликлиника № 8».

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 138 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, трех глав результатов собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 23 таблицами, 10 рисунками. Библиографический список включает 261 источник, в том числе 192 отечественных и 69 иностранных.

# **Глава 1. ЖЕЛЧНОКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ У ДЕТЕЙ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

## **1.1. Актуальность проблемы желчнокаменной болезни у детей, понятие билиарного сладжа**

ЖКБ относится к самым распространенным заболеваниям человека и занимает третье место после болезней сердечно-сосудистой системы и сахарного диабета [70, 97].

При сохранении современных темпов роста частоты ЖКБ к 2050 г. ею будет страдать каждый пятый житель планеты. В связи с этим проблема «болезни благополучия», как ее образно называли, является одной из наиболее актуальных для современной медицины.

Заболевания желчного пузыря (ЖП), желчевыводящих путей и поджелудочной железы в Международной классификации болезней и причин смерти десятого пересмотра (МКБ-Х) включены в рубрики K80–K87, собственно желчнокаменная болезнь – в рубрику K80.

В развитых странах ЖКБ встречается у 10–15% взрослого населения [175, 210, 224, 235, 252, 253].

Отдельные когортные исследования, проведенные в России, показали, что распространенность ЖКБ колеблется в широких пределах – от 6 до 12% [44, 59, 104, 109, 138, 179, 185].

Широкая распространенность и сохраняющаяся тенденция к ее росту позволяет отнести ЖКБ в разряд заболеваний, имеющих социально-экономическое значение [68, 109, 160].

Целенаправленно проведенные эпидемиологические исследования позволили бы дать более четкое представление о распространенности заболевания, рассчитать величину необходимых средств для проведения лечебно-профилактических мероприятий [96].

До недавнего времени считалось, что заболевания желчевыводящей системы у детей по сравнению со взрослыми протекают более благоприятно, а основным видом поражения являются дисфункции билиарного тракта. В последнее время отмечается устойчивая тенденция к росту распространенности ЖКБ среди лиц молодого возраста и детей [50, 52, 89, 90, 123, 143, 173, 208, 238, 243].

В последние годы интерес к лечению ЖКБ в основном ограничился разработкой и усовершенствованием хирургического вмешательства (холецистэктомия и холецистэктомия с использованием мини-доступа). Однако хирурги и гастроэнтерологи не удовлетворены отдаленными последствиями хирургического лечения, что существенно меняет сложившиеся традиционные взгляды на многие вопросы течения ЖКБ [29, 30, 102].

После холецистэктомии у многих пациентов продолжают развиваться патофизиологические процессы, возникшие задолго до лечения, а именно на этапе БС и на стадии формирования конкрементов в ЖП [164].

Следует отметить, что восстановление процессов переваривания и всасывания пищи после холецистэктомии не наступает в течение длительного времени. Это приводит к снижению качества жизни во всех ее составляющих [245, 249].

Выявление ЖКБ на ранней, предкаменной стадии трудно переоценить, так как при этом возможно проводить первичную и вторичную профилактику заболевания [22, 23, 24, 54, 68, 96, 110, 150, 259].

В последней классификации ЖКБ, принятой на 3-м съезде научного общества гастроэнтерологов России в 2002 году, БС, выявляемый при ультразвуковом исследовании (УЗИ), является первой стадией болезни.

### **Классификация желчнокаменной болезни (3-й Съезд гастроэнтерологов России, февраль 2002)**

**1 стадия** – начальная или предкаменная:

- а) густая неоднородная желчь;
- б) формирование билиарного сладжа: с наличием микролитов, замазкообразная желчь, сочетание замазкообразной желчи с микролитами.

**2 стадия** – формирование желчных камней:

а) по локализации: в желчном пузыре, в общем желчном протоке, в печеночных протоках;

б) по количеству камней: одиночные, множественные;

в) по составу камней: холестериновые, пигментные, смешанные;

г) по клиническому течению: латентное, с наличием клинических симптомов, болевая форма с типичными желчными коликами, диспепсическая форма, под маской других заболеваний.

**3 стадия** – формирование хронического рецидивирующего калькулезного холецистита.

**4 стадия** – развитие осложнений.

Обнаружение различных вариантов БС с помощью современных ультразвуковых аппаратов позволяет считать его начальной стадией желчнокаменной болезни [31]. Немаловажное значение имеет и то, что при ликвидации факторов, способствующих возникновению БС, или под влиянием терапии, он достаточно легко подвергается регрессу, что вполне обоснованно позволяет считать его начальной стадией ЖКБ, а однонаправленный характер биохимических изменений в пузырной порции желчи и динамика этих изменений на фоне терапии свидетельствуют об общих механизмах формирования БС и холецистолитиаза [66, 163, 184, 225, 244].

Исследования показывают, что со временем у 8–20% больных образуются конкременты [31, 50, 51, 96]. В небольшом числе случаев БС самостоятельно исчезает и повторно не формируется. У большей части пациентов БС появляется повторно, что свидетельствует о сохранении патологического процесса [69, 70].

Несмотря на дальнейший рост частоты ЖКБ, исследований ее начальной стадии недостаточно. Если среди практически здорового населения частота БС не превышает 5–10%, то при гепатобилиарных нарушениях она достигает 24–74% [31, 66].

По данным С. Н. Мехтиева и др. (2007), у подростков с различной патологией желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) БС был выявлен в 48% случаев.

На сегодняшний день не известны причины, способствующие образованию различных форм БС, а также появления в одних случаях единичного, а в других – множественных конкрементов. Преобладание различных веществ (холестерина, кальция, билирубина) в составе БС позволило считать его промежуточной стадией формирования различных типов желчных камней. ЖКБ у детей является мультифакториальным заболеванием с полигенным характером наследования [106].

Исследования последних лет убедительно доказывают, что формирование осадка в желчном пузыре является генетически детерминированным процессом [2, 14, 83, 205, 322, 236, 257]. Мутация гена, ответственного за транспорт фосфолипидов, может быть причиной семейного внутрипеченочного холестаза, который характеризуется тяжелым прогрессирующим течением с развитием цирроза уже через 6 месяцев после рождения [218].

Проведенные исследования HLA-фенотипа у детей, у которых сформировался камень, выявило наличие у большинства антигена гистосовместимости В12 и В18 [57]. Однако частота выявления этих антигенов у детей, имеющих осадок в ЖП не велика и составляет 8% против 30–70% при ЖКБ. Риск формирования желчных камней увеличивается до 70% при обнаружении у ребенка обоих антигенов [173].

Исследованиями Н. Г. Лупаш (2005) установлено, что у 75% детей с ЖКБ холелитиаз выявлялся у родственников, включая IV поколение. Чаше наследственность была отягощена по линии матери (в 62,7% семей), по линии отца и матери – в 20,8% [106].

Холелитиаз может возникать у недоношенных новорожденных при различных патологических процессах в желчевыводящих протоках, нарушении функций гепатоцитов, которые являются обратимыми при проведении своевременной терапии. Выявляемый внутриутробно у плода осадок после рождения исчезает в течение короткого времени без остаточных явлений.

У лиц женского пола желчные камни встречаются в 2 раза чаще [85, 109, 137, 183, 193, 250]. Различие в распространенности ЖКБ начинается

в пубертатном периоде, когда происходит повышение эстрогенов в крови, что в свою очередь способствует дестабилизации физико-химического состава желчи. Образование желчных камней является конечным этапом более ранних форм патологии гепатобилиарной системы: дискинезий и хронического холецистита [52, 56].

Если принять во внимание большую распространенность ЖКБ среди взрослых и функциональных расстройств желчных путей среди детей, то естественно предположить возможность развития начальных проявлений ЖКБ именно у детей [32, 50, 251].

При наблюдении за детьми с дискинезиями желчных путей в 44% случаев констатировали физико-химическую стадию образования холестеринových или преимущественно холестеринových желчных камней, у 48% детей обнаруживался и билирубинат кальция, т. е. имелись предпосылки к образованию смешанных камней [42].

Не маловажное значение в развитии ЖКБ имеет характер питания. Раннее смешанное, тем более искусственное вскармливание, отмечаемое у большинства детей с холелитиазом, а в дальнейшем несбалансированное питание с преобладанием рафинированных продуктов и недостаточным употреблением витаминов, пищевых волокон и антиоксидантов растительного происхождения может способствовать нарушению липидного обмена, создавая предпосылки для камнеобразования в ЖП и желчных протоках [22, 52, 155, 171, 173].

Диетотерапия с целью снижения массы тела способствует образованию осадка в ЖП в результате увеличения секреции холестерина, снижения секреции желчных кислот и сократительной функции [207]. В последующем у 25–50% больных в различные сроки формируются желчные конкременты.

Образованию желчных камней способствует употребление блюд с низким содержанием клетчатки. Это увеличивает время прохождения пищи по желудочно-кишечному тракту (ЖКТ), повышает в желчи концентрацию вторичных желчных кислот, что делает желчь более литогенной [94].

У больных с ожирением в результате повышенной секреции холестерина увеличивается литогенность желчи, что может приводить к формированию желчных камней [35, 105, 109, 140, 173].

Эксперименты, в которых животных кормили литогенной пищей, показали, что у них происходит гиперплазия клеток, выделяющих муцин и усиливающих его секрецию [66].

Некоторые лекарственные препараты повышают риск формирования холелитиаза. Цефтриаксон (роцефин) является цефалоспорином III поколения. У больных со сниженной сократительной функцией желчного пузыря образовавшиеся кристаллы нерастворимой соли кальция цефтриаксона могут явиться иницирующим фактором для камнеобразования [66].

Различные аномалии желчевыделительной системы приводят к развитию застоя желчи в желчном пузыре и внутripеченочных желчных ходах, что может быть одним из механизмов камнеобразования [153, 173].

При ЖКБ отмечается полиорганность поражений. Это обусловлено тесной анатомо-функциональной связью билиарной системы в первую очередь с поджелудочной железой и органами гастродуоденальной зоны. Патологические процессы в сопряженных органах наступают на стадии функциональных нарушений в ЖП и в сфинктерном аппарате желчных путей, усугубляются на начальной стадии ЖКБ, когда формируется БС, и прогрессируют при образовании желчных камней.

Установлено, что осадок в ЖП отмечается у 25% пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и хроническим гастритом. С увеличением длительности заболевания у каждого третьего ребенка формируется сочетанные изменения органов пищеварительного тракта, усугубляются деформации ЖП, снижается его сократительная функция [69, 70, 168, 179].

При застойных явлениях в ЖП и желчных протоках, возникающих при дисфункциях билиарного тракта, происходят значительные изменения химического состава желчи, развивается воспалительный процесс в желчном пузыре и формируется ЖКБ [16, 94, 126].

В связи с тем, что желчные пути анатомически и функционально взаимосвязаны с поджелудочной железой, различные заболевания желчевыводительной системы, в том числе и ЖКБ, могут приводить к развитию панкреатита [3, 9, 129, 149, 195–198, 204, 209, 226, 234, 246, 247].

Немаловажное значение в возникновении ЖКБ придается техногенным, радиационным воздействиям на организм ребенка [50, 105]. Преобладание патологии гепатобилиарной системы у детей дошкольного возраста, проживающих в экологически более неблагоприятном районе, может быть обусловлена суммарным загрязнением воздушного бассейна и загрязнением отдельными примесями, обладающими гепатотоксическим действием [62]. Эти экологически неблагоприятные факторы обуславливают формирование у детей дефицита либо накопления микроэлементов и могут быть одной из причин изменения функционального состояния различных органов и систем [1, 121].

Исследованиями установлено, что у детей с холелитиазом отмечалось снижение концентрации селена, цинка в желчи, в крови [60, 178]. Недостаточность селена, входящего в активный центр глутатионпероксидазы – одного из основных ферментов антиоксидантной защиты, способствует накоплению продуктов окисления липидов, обуславливает повреждение мембран клеток и внутриклеточных структур. Очевидно, эти нарушения участвуют в развитии хронического воспалительного процесса в стенке желчного пузыря у детей с ЖКБ.

Во всех исследуемых биологических объектах детей с холелитиазом наблюдалось превышение концентрации железа и меди. Повышению содержания меди в организме способствуют стрессы, вегетативные нарушения [1]. Выраженные изменения в биохимических процессах, приводящие к накоплению этого микроэлемента, наблюдаются при холестазах. Причины его могут быть различными, одной из них являются аномалии со стороны желчевыводящих путей, диагностируемые более чем у половины детей с холелитиазом. Очевидно, длительный застой желчи приводит к повреждению слизистой оболочки желчного пузыря и образованию белково-муцинового секрета.

Нарушается коллоидное равновесие, желчь становится литогенной, что способствует не только повреждению слизистой оболочки с развитием хронического воспаления, но и выпадению желчных камней.

По мнению Н. В. Осиповой (2000), проградцентное насыщение желчи свинцом, кальцием, цинком у больных с холецистохолангитом приводит к дестабилизации мембран, усилению воспалительного процесса и формированию ЖКБ.

Известно, что у современных детей школьного возраста развивается гиподинамический синдром, неблагоприятно влияющий на деятельность многих органов и систем, в том числе органов пищеварения [63, 95]. При значительной гиподинамии, обусловленной недостаточной мышечной активностью, происходит подавление синтеза желчных кислот, нарушение их конъюгации и энтерогепатической циркуляции, изменение секреции холестерина и фосфолипидов, снижение коллоидной устойчивости желчи. Это приводит к повышению литогенных свойств желчи и, следовательно, обуславливает риск развития камнеобразования в дальнейшем [54]. Проведенные исследования показали, что малоподвижный образ жизни способствует формированию холецистолитиаза [173].

За последние годы существенно возросла роль нервно-психического фактора в формировании патологии органов пищеварения. При многих гастроэнтерологических заболеваниях отмечается их психосоматический характер [62].

Одной из причин, нарушающих нормальные механизмы межсистемных отношений в организме, которые приводят к функциональным и органическим изменениям нервных элементов ЖП и к развитию нейродистрофических процессов в его стенке, многие исследователи считают нервное перенапряжение – «стрессы» [18, 64].

Однако стрессы не опасны для организма, если периоды даже очень сильных напряжений сменяются периодами расслабления, когда механизмы саморегуляции восстанавливают нарушенные при эмоциональном стрессе

функции организма. Вредны чрезвычайно сильные или повторные эмоциональные стрессы. Именно в этих случаях за счет их суммации происходит переход негативного эмоционального возбуждения в устойчивую стационарную форму. Вследствие чего различные внутренние органы, в том числе ЖКТ, подвергаются длительным тоническим воздействиям со стороны эмоциональных центров мозга, приводящих к нарушению их нормальных функций. В результате могут формироваться различные заболевания как функционального, так и органического характера.

По данным А. М. Запрудного и др. (2005), у детей, перенесших сильный стресс (электро-, автомобильная травма, укус животных), формирование камня наблюдалось в течение 3 месяцев.

Развитие заболеваний ЖКТ зависит от особенностей эмоционально-волевого комплекса, нарушения которого проявляются тревогой и депрессией и формируются через различные механизмы при участии вегетативных, эндокринных и соматических реакций. Исследованиями Н. Е. Федорова и др. (2003) установлено повышение ситуативной тревожности в подгруппах больных хроническим некалькулезным холециститом и ЖКБ.

В последние годы достигнуты определенные успехи в разработке вопросов этиологии, патогенеза и лечения ЖКБ. Несмотря на наличие определенного сходства основных звеньев патогенеза холелитиаза и БС, процесс образования желчных камней остается не до конца изученным, что затрудняет проведение профилактических и лечебных мероприятий [25, 31, 61, 64, 93, 100, 114, 173, 214, 215, 220, 222, 223, 227, 228, 237, 254].

До настоящего времени обсуждается вопрос, что является ведущим фактором в развитии холелитиаза. Одни исследователи считают, что камнеобразование происходит на фоне изменений метаболизма желчи, возникновения биохимических изменений ее состава. Другие сходятся во мнении, что литогенность желчи является важным, но далеко не единственным фактором, приводящим к формированию камней, считая необходимым условием снижение эвакуаторной функции желчного пузыря [8, 14, 27, 54, 61, 78, 89].

Существует точка зрения о влиянии асептического воспаления слизистой оболочки желчного пузыря на процессы образования желчных камней; воспалительные изменения в свою очередь стимулируют избыточное выделение белков, являющихся одним из компонентов ядра формирующегося камня [61].

Известно, что камнеобразованию в желчном пузыре способствует нарушение коллоидного равновесия желчи, которое сопровождается преципитацией таких компонентов желчи, как холестерин, билирубин, неорганические и органические соли кальция, а также муциновых гликопротеинов [108].

Среди факторов, способствующих возникновению литогенной желчи у взрослых, чаще выделяют следующие: перенасыщение желчи холестерином, дисбаланс пронуклеирующих и нуклеирующих факторов, снижение сократительной функции желчного пузыря.

Одной из теорий литогенеза является гипотеза о бактериальной природе образования камней [52, 73, 200, 205, 229]. Исследования указывают на смешанный характер бактериальной флоры камней: обнаруживают облигатные, факультативные анаэробы и микроаэрофилы. Наличие бактерий в желчи приводит к хроническому воспалению, что может свидетельствовать об участии микроорганизмов в процессе формирования желчных камней.

В настоящее время повышенная антигенная перегрузка приводит к срыву защитных механизмов, нарушая микробиоценоз кишечника в виде дефицита бифидобактерий и наличия повышенного содержания условно-патогенных микроорганизмов [6, 15, 39, 40, 125, 148, 157, 190].

Микроорганизмы ЖКТ принимают участие в обмене холестерина, способствуя поддержанию нормального липидного состава крови [182]. При нарушении микробного состава в толстой кишке за счет дефицита бифидо- и лактобактерий холестерин в большем количестве всасывается в кровь, что способствует гиперхолестеринемии и формированию гиперхолестеринемии желчи.

Доказано, что в современных условиях негативные изменения микробиоценозов ЖКТ, снижая детоксикационную функцию индигенной флоры, увеличивают функциональную нагрузку печени. Это ведет к серьёзным метаболическим и структурным повреждениям гепатоцитов.

Установлено, что ЖКБ и калькулезный холецистит развиваются на фоне значительных структурных нарушений в кишечнике при условии атрофических воспалительных изменений его слизистой оболочки, уменьшения числа энтероцитов и субстанций Р [86]. Это способствует нарушению деятельности ЖП, кишечника, нарастанию литогенности желчи.

Расстройство пассажа желчи является одним из факторов возникновения желчных камней [68, 78, 85, 94, 151]. Однако остается не до конца ясным: связаны ли застой желчи, осаждение и кристаллизация холестерина со снижением моторно-эвакуаторной функции ЖП или с повышением тонуса внепеченочных желчных протоков. Снижение сократительной способности ЖП возникает в результате перенасыщения желчи холестерином, проникновением его в мембраны гладкомышечных клеток и нарушения их функции [85, 179].

Практически во всех проводимых исследованиях при наличии осадка в ЖП отмечается снижение его сократительной функции [31, 66, 173]. Однако эти изменения менее выражены по сравнению с таковыми у пациентов, имеющих камни в ЖП.

Таким образом, в условиях устойчивого роста распространенности ЖКБ остается актуальным изучение многих аспектов этиопатогенеза холелитиаза у детей, улучшение прогноза, уменьшение риска прогрессирования болезни в молодом возрасте, обоснование профилактических и реабилитационных мероприятий.

## **1.2. Особенности окислительного стресса и уровень летучих жирных кислот при патологии гепатобилиарной системы**

Метаболические изменения, возникающие при различных патологических процессах в организме, предшествуют клиническим проявлениям заболеваний. При дальнейшем прогрессировании процесса изменения параметров

метаболизма отражают характер патологических нарушений, что можно использовать для своевременного и полного лечения.

Одной из ведущих концепций патогенеза ЖКБ является признание значения процессов нуклеации в формировании кристаллов холестерина и выпадения агломератов в осадок [109]. В результате воздействия разнообразных иницирующих факторов (стресс-реакция, пищевой дисбаланс, аллергические, аутоиммунные процессы, нарушения микрофлоры кишечника) происходит гиперпродукция муцина и изменение его свойств, которое является связующим звеном между хроническим воспалением слизистой оболочкой ЖП и закономерным развитием холелитиаза [110].

При ЖКБ формируется порочный круг. С одной стороны, белки (апопротеин А, иммуноглобулин А, кислый альфа-протеин), находящиеся в желчи, способствуют образованию агломератов везикул и кристаллов холестерина, а муцины (иммуноглобулин G, аминопептидазы) ускоряют агломерацию. С другой стороны, кристаллы холестерина и агломераты стимулируют гиперсекрецию слизи слизистой оболочкой желчного пузыря. В результате формируется БС [69, 173].

Стереотипный ответ на воспалительный процесс сопровождается накоплением высокоректогенных окислительных агентов, приводящих к активации перекисного окисления липидов (ПОЛ), которые являются универсальным механизмом повреждения клеточных структур [58, 124, 158, 177, 213]. При этом относительно небольшой объем ЖП в сочетании со спонтанным окислением в нем желчи способствуют накоплению продуктов ПОЛ в пузырьной желчи при наличии хронического или острого воспаления, что является одним из ранних факторов формирования желчных камней [110].

Исследование концентраций продуктов ПОЛ в крови у больных ЖКБ и хроническим бескаменным холециститом показали, что при данных заболеваниях происходит усиление ПОЛ и снижение антиоксидантной защиты, что сопровождается повреждением мембран клеток, развитием воспаления и формированием желчных камней [130].

Система ПОЛ участвует в обеспечении компенсаторно-адаптационных процессов, происходящих при определенном уровне холестерина в мембране клеток, что обеспечивает их устойчивость к действию повреждающих факторов, и прежде всего свободных радикалов.

Установлено, что при типичном холецистите увеличение содержания ПОЛ отмечается лишь в 15–17% случаев. Однако наблюдение на протяжении 10 лет за пациентами с повышенным уровнем продуктов ПОЛ в пузырной желчи позволило обнаружить у 80% формирование желчных камней в течение 4–7 лет [110].

Важным биологическим медиатором многих патофизиологических процессов является оксид азота, активность которого связана с системой ПОЛ. Избыточная продукция оксида азота приводит к образованию такого высокотоксичного продукта, как пероксинитрит. В присутствии пероксинитрита и продуктов его распада образуются тиольные радикалы глутатиона, в результате чего последний из антиоксиданта превращается в прооксидант, инициирующий процессы ПОЛ [20, 132, 139, 212].

В патогенезе заболеваний гепатобилиарной системы все большее значение придается микробиологическим нарушениям в кишечнике. Микробиота человека совместно с макроорганизмом осуществляет регуляторные, метаболические и противoinфекционные функции [4, 15, 17, 113, 169, 199, 255].

Негативные изменения микробиоценоза ЖКТ, возникающие под влиянием ксенобиотиков, вирусов, бактериальных агентов, снижая детоксикационную функцию индогенной флоры, нередко ведут к метаболическим и структурным повреждениям гепатоцитов, их органелл [21, 113].

Среди патологических процессов, происходящих в гепатобилиарной системе, обусловленных проникновением кишечной микрофлоры и ее токсинов в различные среды организма, отмечают такие процессы, как холестаза, воспалительные процессы и дискинетические нарушения внепеченочного билиарного тракта [6].

При синдроме избыточного бактериального роста в тонкой кишке, под которым понимают повышенную концентрацию бактериальных популяций, аналогичных микрофлоре толстой кишки и фекалий, возникает преждевременная бактериальная деконъюгация желчных кислот. Их гидроксилирование нарушает природный механизм холестеринавого гомеостаза – энтерогепатическую циркуляцию желчных кислот.

Согласно современным представлениям, микроорганизмы ЖКТ, участвуя в обмене холестерина, поддерживают нормальный уровень липидного состава крови [21, 108, 113]. При нарушении состава микрофлоры в виде дефицита бифидо- и лактобактерий происходит задержка выведения холестерина с калом. Избыточное количество холестерина всасывается в кровь, что сопровождается гиперхолестеринемией, в результате которого формируются гиперхолерез желчи.

Летучие жирные кислоты (ЛЖК) (уксусная, пропионовая, масляная, изомасляная, валериановая, изовалериановая, капроновая, изокапроновая) образуются в толстом кишечнике сахаролитической микрофлорой (бактероидами, бифидо-, фузо-, эубактериями и др.) в процессе микробного пищеварения.

В норме ЛЖК являются важными физиологическими регуляторами водно-электролитного обмена, кислотно-щелочного равновесия, углеводного и липидного метаболизма, моторно-эвакуаторной функции ЖКТ тракта. Установлено, что пропионовая кислота участвует в гликонеогенезе и используется для синтеза холестерина. Масляная кислота является источником энергии и способствует пролиферации и дифференциации кишечного эпителия [5, 113, 169, 170].

При патологических процессах, сопровождающихся нарушениями кишечной микрофлоры, существенно меняется структура ЛЖК [81, 125, 169]. В норме ЛЖК в высоких концентрациях выявляются в толстой кишке, а при заболеваниях, сопровождающихся избыточным бактериальным ростом, они появляются в тощей и подвздошной кишках, всасываются в кровь и обнаруживаются в крови и слюне [5, 7, 37, 152].

У больных с функциональными и воспалительными заболеваниями ЖКТ существенно изменяется качественный состав ЛЖК в различных биологических жидкостях. У детей с дисфункцией билиарного тракта нарушения кишечной микрофлоры проявлялись в виде повышения активности аэробной условно-патогенной флоры, что сопровождалось увеличением концентрации уксусной кислоты в крови. Гиперколонизация кишечника анаэробной микрофлорой проявлялась повышением в крови уровней пропионовой и масляной кислот [124].

Исследование микрофлоры толстого кишечника у больных ЖКБ выявило снижение суммарного количества ЛЖК, что свидетельствует об угнетении и снижении метаболической активности нормальной микрофлоры кишечника: бифидобактерий, фузо- и эубактерий [100].

В доступной литературе мы не встретили работ, отражающих состояние ПОЛ и содержание ЛЖК в биологических субстратах у больных с начальной стадией ЖКБ.

### **1.3. Диагностика и клинические признаки начальной стадии желчнокаменной болезни**

Значение выявления ЖКБ на ранней стадии трудно переоценить, так как при этом открываются широкие возможности для первичной и вторичной профилактики заболевания.

В настоящее время внедряются новые методы, позволяющие диагностировать не только формирование БС, но и физико-химические изменения желчи. К этим методам относят ядерную магнитно-резонансную спектроскопию, квазиупругое рассеивание лазерного света, гелясепарационную хроматографию, цветную катодолюминесцентную сканирующую электронную микроскопию, ретроградную холангиопанкреатографию [51, 66, 103, 183, 217].

Однако указанные методы на современном этапе могут быть использованы с научно-исследовательскими целями, так как их применение в клинической практике является ограниченным в связи со сложностью и высокими экономическими затратами. Поэтому основным способом выявления БС является УЗИ [2, 12, 43, 76, 98, 107, 118, 165, 180, 192, 194, 206, 211, 219, 261, 221, 242, 258].

Существует несколько классификаций БС. С. Н. Мехтиев и др. (2007) предлагают варианты с выделением формы: эховзвесь начальные проявления; БС-сгустки; особые формы микрохолелитиаза, холестериновые полипы, замазкообразная желчь при отключенном желчном пузыре.

Наиболее часто выделяют три основных варианта БС, имеющих четко очерченную эхографическую картину [68]:

1. Взвесь гиперэхогенных частиц (ВГЧ) – точечные, единичные или множественные образования без акустической тени, выявляемые при изменении положения тела.
2. Эхонеоднородная желчь со сгустками (ЭЖС): сгустки различной плотности, смещаемые в основном без акустической тени.
3. Замазкообразная желчь (ЗЖ) – микролиты, расположенные как в составе сгустка, так и в полости ЖП.

Наиболее часто БС встречается в виде взвеси гиперэхогенных частиц и реже в форме ЭЖС и ЗЖ [65, 66].

Выделяют два вида течения БС: бессимптомное и с клиническими симптомами [72].

Выявление ЖКБ на ранних стадиях затруднено, так как длительное время процесс имеет латентное течение. При поздней диагностике желчных камней возможность консервативного лечения ограничена, а единственным методом является холецистэктомия [68].

Латентное, бессимптомное течение заболевания не означает отсутствие его прогрессирования. В этих случаях заболевание проявляется в виде

различных осложнений. Описаны случаи острого гнойного холангита, связанного с БС в общем желчном протоке. Кроме того наличие БС в желчном протоке может спровоцировать развитие острого холецистита, печеночную колику, а БС в виде ЗЖ приводит к такому серьезному осложнению, как «отключенный» ЖП [223, 233].

По данным исследователей, клиническая картина БС не имеет специфической симптоматики [31, 65, 66]. С. Н. Мехтиев и др. (2007) полагают, что все клинические проявления при БС обусловлены наличием функциональных расстройств сфинктера Одди и ЖП.

В соответствии с Международными рекомендациями (Программа OMGE Euricterus DombalDe, 1993–1994), наиболее характерным клиническим проявлением ЖКБ, в том числе и БС, является диспепсия билиарного типа [65, 72].

Установлено, что у больных с различными формами БС наиболее характерными клиническими признаками являются симптомы билиарной диспепсии: боль в правом подреберье, ощущение горечи во рту или их сочетание.

В то же время исследователи указывают, что БС в виде ЭЖС отличается рецидивирующим течением, наличием болевого и диспепсического синдромов с прогрессированием процесса до холелитиаза в 20% случаев. А микрохолелитиаз проявляется рецидивирующим, резистентным к консервативной терапии болевым синдромом с возможным прогрессированием на этом фоне хронического панкреатита [31, 71].

Прохождение БС по внепеченочным желчным путям вызывает воспалительные и склеротические изменения в сфинктерном аппарате, приводит к вторичной дисфункции сфинктера Одди и способствует развитию дисфункции поджелудочной железы и, как следствие, формированию билиарного панкреатита [54].

Боли в животе и диспепсические расстройства у детей с БС связывают с тем, что, проходя по внепеченочным желчным протокам, осадок раздражает слизистую оболочку желчных путей, особенно сфинктерного аппарата.

Такие симптомы, как боли в правом подреберье и ощущение горечи во рту, выявляемые в сочетании друг с другом, дают возможность предположить наличие БС [201, 216].

Изучение клинических проявлений холелитиаза и хронического холецистита дало основание сделать заключение, что у 75% пациентов отсутствуют «типичные» симптомы заболевания с характерной локализацией болей в правом подреберье и возможностью их иррадиации, провоцируемых приемом жирной, жареной пищи, а также сопутствующего им ощущения горечи во рту. Авторы считают, что необходимо провести анализ не специфической для желчных камней симптоматики с целью оценки ее диагностической точности.

Существует мнение, что пациентам с БС без каких-либо клинических проявлений не требуется медикаментозное лечение и врачебное наблюдение. Большинство исследователей полагают, что для клиницистов наибольшее значение имеет начальная стадия заболевания, так как именно на данном этапе необходимо принимать меры профилактики и дифференцированного терапевтического подхода при различных вариантах БС для предотвращения формирования желчных камней [19, 22, 24, 51, 54, 87, 135, 172, 173].

Все изложенное свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения этиологических и патогенетических механизмов формирования БС. Своевременное выявление различных его вариантов, установление ранних клинических признаков открывает определенную перспективу для проведения мероприятий по первичной и вторичной профилактике ЖКБ.

## Глава 2. ОРГАНИЗАЦИЯ, ОБЪЕМ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Организация работы

Основу настоящей работы составил анализ клинико-анамнестических наблюдений и лабораторно-инструментальных исследований 153 детей в возрасте 11–16 лет с дисфункцией билиарного тракта.

В ходе первого этапа изучена распространенность ЖКБ и частота встречаемости различных форм БС у детей города Иваново. Для этого в детских поликлиниках проведена выкопировка данных УЗИ органов брюшной полости у 2274 детей за период с 2008 по 2012 гг.

В результате проведенного исследования установлено, что за последние пять лет динамика первичной заболеваемости в Ивановской области по всем болезням органов пищеварения практически не изменилась, но аналогичные показатели по РФ оказались несколько выше (табл. 1).

По данным ФГБУ «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения России, в Российской Федерации темпы роста заболеваемости детского населения болезнями ЖП и желчевыводящих путей в 2008 г. составили 683,3 случая на 100 000 человек, а в 2010 г. – уже 700,9 на 100 000. В Ивановской области зарегистрированы высокие темпы роста болезней печени у детей – с 5,0 на 100 000 в 2009 г. до 14,8 на 100 000 – в 2012 г.

Результаты собственных исследований показывают тенденцию к увеличению заболеваемости ЖКБ за счет первой стадии.

На втором этапе в условиях БУЗ «Центр восстановительной медицины и реабилитации» города Иванова проведено обследование 93 детей с начальной стадией ЖКБ, диагностированной по клинико-анамнестическим сведениям и результатам УЗИ. Группу сравнения составили 60 детей с дисфункцией билиарного тракта в форме спазма сфинктера Одди (табл. 2).

Таблица 1

## Динамика заболеваемости гепатобилиарной патологией за 5 лет

Класс болезней	Число случаев на 100 000 детей				
	2008 г.	2009 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.
Все болезни ЖКТ в РФ*	15 540,40	15 552,70	15 583,20	15 410,20	–
Все болезни ЖКТ в Ивановской области**	12 168,30	12 115,60	14 795,10	11 671,00	11 740,00
Болезни ЖП и желче-выводящих путей в Российской Федерации*	683,30	665,60	700,90	693,50	–
Болезни ЖП и желче-выводящих путей в Ивановской области**	555,10	428,40	524,90	471,60	414,50
Болезни печени в Российской Федерации*	–	17,50	18,00	17,40	–
Болезни печени в Ивановской области**	–	5,02	15,00	11,70	14,80
ЖКБ I стадии в Ивановской области***	1108,10	1037,83	1000,00	1026,45	1131,57

Примечание. Данные получены: \* – по результатам федерального статистического наблюдения «Заболеваемость населения России», проведенного ФГБУ «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России; \*\* – из «Сведений о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в Ивановской области» (форма № 12, от 14.01.2013); \*\*\* – по результатам собственных исследований.

Таблица 2

## Характеристика пациентов по полу

Группа	Мальчики		Девочки		Всего, абс.
	абс.	%	абс.	%	
Основная группа	36	38,71	57	61,29	93
Группа сравнения	25	41,67	35	58,33	60

Отбор детей для обследования проводился в соответствии с классификацией ЖКБ, принятой на 3-м Съезде гастроэнтерологов России в 2002 году.

В основную группу были включены дети в возрасте от 11 до 16 лет с начальной стадией ЖКБ. Критериями исключения явились ЖКБ с наличием желчных камней и ЖКБ в стадии хронического рецидивирующего калькулёзного холецистита.

Подростки старше 14 лет сами давали письменное информированное согласие на участие в исследованиях, за детей в возрасте до 14 лет это делали родители (опекуны).

Исследование прошло экспертную оценку и одобрено этическим комитетом ГБОУ ВПО ИвГМА Минздрава России (протокол № 8 от 07.11.2012 г.).

План работы включал подробное изучение медико-биологического, генеалогического и социального анамнезов: выкопировка сведений из историй развития детей (учетная форма № 112/у) и историй болезни (форма № 003/у), анкетирование родителей и детей, анализ результатов клинического осмотра и специальных исследований, заключений специалистов (невропатолога, психолога).

На этом этапе проведён анализ результатов клинических, лабораторных и инструментальных обследований детей с начальной стадией ЖКБ в зависимости от формы БС.

На третьем этапе были выделены наиболее информативные признаки для прогноза возникновения ЖКБ и разработаны прогностические таблицы; осуществлена вычислительная диагностика клинических проявлений различных форм БС и изучен катамнез у пациентов с начальной стадией ЖКБ.

## **2.2. Методы и объем исследования**

Общее клиническое обследование включило тщательное изучение генеалогического и биологического анамнезов. Генеалогический анамнез собирался методом составления родословной не менее трех поколений семьи

ребенка, включая его самого. Выявлялось наличие наследственных и хронических заболеваний. Биологический анамнез включал сведения об особенностях течения раннего онтогенеза, антенатального, интранатального, раннего неонатального, позднего неонатального периодов. Изучали социально-средовой анамнез семьи.

Всем детям проводили УЗИ органов брюшной полости на аппарате «LOGIQL 100 MP». При этом оценивали положение, форму, размеры ЖП состояние печени и внутривнутрипечёночных желчных протоков. При исследовании поджелудочной железы оценивали её структуру, размеры, контуры, состояние вирсунгового протока. Изучалось расположение, форма ЖП строго натощак и после приёма пробного завтрака, толщина стенки, состояние и характер содержимого. Выявлялись аномалии строения ЖП: перегородки в полости, перегибы и «перетяжки».

Моторная функция ЖП оценивалась методом М. И. Пыкова (2006) с использованием желчегонного стимулятора растительного происхождения на основе водного экстракта артишока – хофитола [133].

Изучались характер и выраженность основных клинических проявлений начальной формы ЖКБ. Частота возникновения болевых ощущений оценивалась в баллах. При этом постоянные, длительные боли оценивались в 3 балла, частые, умеренно выраженные – в 2 балла, редко возникающие, непродолжительные – в 1 балл.

Характеристика болей включала: локализацию; характер; продолжительность; распространённость; время возникновения; диспепсические расстройства, сопровождающие боль; провоцирующие факторы; способы устранения.

Для получения информации об эмоциональном статусе ребёнка исследовали уровень личностной и ситуативной тревожности с помощью психологического опросника Ч. Д. Спилбергера, считая уровень тревожности до 30 баллов низким; 31–41 балла – умеренным; 45 и более – высоким.

При изучении качества жизни больных ЖКБ использовался тест, разработанный в КНЦ РАМН в модификации Я. М. Рутгайзера и др. (1997). Опросник состоял из следующих шкал:

- необходимость соблюдения диеты;
- необходимость постоянно лечиться, принимать лекарства;
- необходимость ограничения физических усилий;
- необходимость избегать эмоциональных напряжений;
- необходимость ограничивать занятия умственным трудом;
- необходимость ограничения трудовой деятельности;
- необходимость ограничения в проведении досуга;
- необходимость ограничения занятий физкультурой;
- необходимость ограничения контактов с друзьями и близкими;
- необходимость ограничения поездок в общественном транспорте;
- снижение успеваемости в школе.

При положительном ответе на вопрос больного просили высказать свое отношение к тому или иному ограничению, выбрав одну из альтернатив: «очень переживаю» (–2 балла), «мне это неприятно» (–1 балл), «мне безразлично» (0 баллов), «мне это нравится» (+1 балл).

Определение концентраций короткоцепочечных ЛЖК: уксусной (C2), пропионовой (C3), масляной (C4), изовалерьяновой (iC5) в слюне проводили с помощью газожидкостной хроматографии с использованием аналитических стандартов.

Кроме абсолютных значений ЛЖК оценивали профили кислот C2–C4 (отношение доли каждой отдельной кислоты к суммарному содержанию уксусной, пропионовой и масляной кислот) и высчитывали анаэробный индекс – отношение суммы концентрации C3, C4 и изоформ ЛЖК (i-C5) к концентрации C2 [7, 21].

Оценку интенсивности реакций ПОЛ и антиоксидантной активности (АОА) в слюне проводили с использованием метода индуцированной хими-

люминесценции на приборе «БХЛ-07». Определялись показатели, обладающие наибольшей информативностью:

- $I_{\max}$  (мВ) – максимальная интенсивность, отражающая потенциальную способность слюны к ПОЛ;
- $S$  (мВ×с) – светосумма (содержание радикалов  $RO_2$ , соответствующих обрыву цепи свободнорадикального окисления);
- $tg2$  (мВ×с) – параметр, характеризующий активацию антиоксидантной системы, со знаком минус.

Статистическая обработка полученных данных проведена на персональном компьютере с использованием прикладных статистических пакетов «Statistica 6» и статистических функций программы Microsoft Office Excel.

Для расчета достоверности различий полученных данных использовался t-критерий Стьюдента, а результаты представлялись в виде  $M \pm m$  ( $M$  – среднее значение,  $m$  – ошибка среднего значения) с определением в зависимости от рассчитанного значения t-критерия и объема выборки степени достоверности различий. В качестве порогового уровня статистической значимости было принято значение  $p < 0,05$ .

При разработке прогностического алгоритма для оценки риска возникновения ЖКБ использовали последовательный анализ Вальда. Для каждой градации значимого фактора рассчитывался прогностический коэффициент (ПК), а для оценки информативности градаций определялся коэффициент информативности Кульбаха (КИ). Сумма ПК +13 и выше с достоверностью до 95% свидетельствовала о наибольшей вероятности риска возникновения заболевания, –13 и ниже – о наименьшей вероятности. В случае если сумма ПК попадала в интервал от –13 до +13, вероятность риска была средней.

Для определения диагностической ценности клинических и биохимических данных использовались биты. Согласно современной теории информации в кибернетике, один бит – это внесенная информация, равная этой диагностической ценности.

Диагностическая ценность показателя, определяющая значимость признака через количество информации, вычислялась по формуле:

$$ZK / Di = PK / Di \log_2 PK / D_1 / PK / D_2,$$

где  $ZK / Di$  – диагностическая ценность показателя при диагнозе БС, бит;

$PK / D_1$  – частота встречаемости показателя К при диагнозе БС;

$PK / D_2$  – частота встречаемости показателя К в целом.

Методы и объем проведенных исследований представлены в таблице 3.

Таблица 3

#### Клинические и лабораторно-инструментальные исследования

Название исследования	Основная группа	Группа сравнения	Всего
Клиническое обследование	93	60	153
Оценка генеалогического, биологического и социально-средового анамнеза	93	60	153
Оценка физического развития	86	55	141
УЗИ органов брюшной полости	93	60	153
Оценка моторной функции ЖП	93	60	153
Оценка качества жизни	66	30	99
Тревожность личностная	58	31	89
Тревожность ситуативная	58	31	89
Определение уровня ЛЖК в слюне	49	14	63
Определение ПОЛ и АОА в слюне	39	14	53
Выкопировка данных УЗИ органов брюшной полости	—	—	2274

### 2.3. Сонографические признаки начальной стадии желчнокаменной болезни

При проведении УЗИ органов гепато-панкреато-дуоденальной зоны у 93 детей основной группы установлено (табл. 4, рис. 1–3), что наиболее часто

БС встречался в форме ЭЖС (в 41,94% случаев) и ВГЧ (в 35,48%) и реже – ЗЖ (22,58%).

Таблица 4

Распределение детей с желчнокаменной болезнью  
в зависимости от пола и формы билиарного сладжа

Форма БС	Пол				Всего	
	Мальчики		Девочки			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ЭЖС	16	44,44	23	40,35	39	41,94
ВГЧ	17	47,22	16	28,67	33	35,48
ЗЖ	3	8,33	18	31,58	21	22,58
Всего	36	100,00	57	100,00	93	100,00



Рис. 1. Билиарный сладж в форме взвеси гиперэхогенных частиц



Рис. 2. Билиарный сладж в форме эхогенной желчи со сгустками

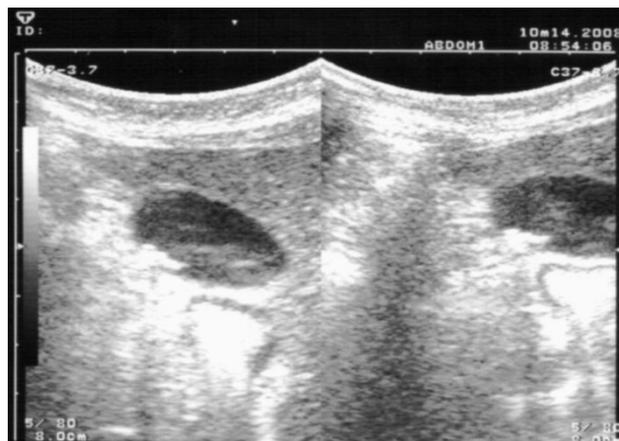


Рис. 3. Билиарный сладж в форме замазкообразной желчи

Среди обследованных преобладали девочки, что согласуется с данными литературы о более частом выявлении ЖКБ у лиц женского пола [85, 109, 137, 183, 250].

БС в форме ВГЧ чаще встречался у мальчиков по сравнению с девочками (47,22 и 28,07% соответственно). У девочек в сравнении с мальчиками ЗЖ наблюдалась почти в 4 раза чаще. В то же время БС в форме ЭЖС одинаково часто встречался у мальчиков и девочек.

Проведенное исследование показало, что нарушение моторной функции ЖП и желчевыводящих путей у детей при всех формах БС проявлялось спазмом сфинктера Одди.

Изучение с помощью УЗИ состояния стенки ЖП показало (табл. 5), что БС в форме ЗЖ и ЭЖС в большинстве случаев сопровождался ее утолщением (в 71,43 и 61,54% соответственно), что может свидетельствовать о наличии признаков воспаления.

Таблица 5

Состояние стенки желчного пузыря у детей  
с различными формами билиарного сладжа

Форма билиарного сладжа	Неизменная стенка		Утолщенная стенка	
	абс.	%	абс.	%
ВГЧ	17	51,52	16	48,48
ЭЖС	15	38,46	24	61,54
ЗЧ	6	28,57	15	71,43

Установлено, что как у детей с ЖКБ, так и у детей группы сравнения патология билиарного тракта возникала на фоне аномалий развития желчевыводящих путей. Достоверно чаще ( $p < 0,01$ ) они встречались у детей с БС в форме ВГЧ и ЗЧ (рис. 4).

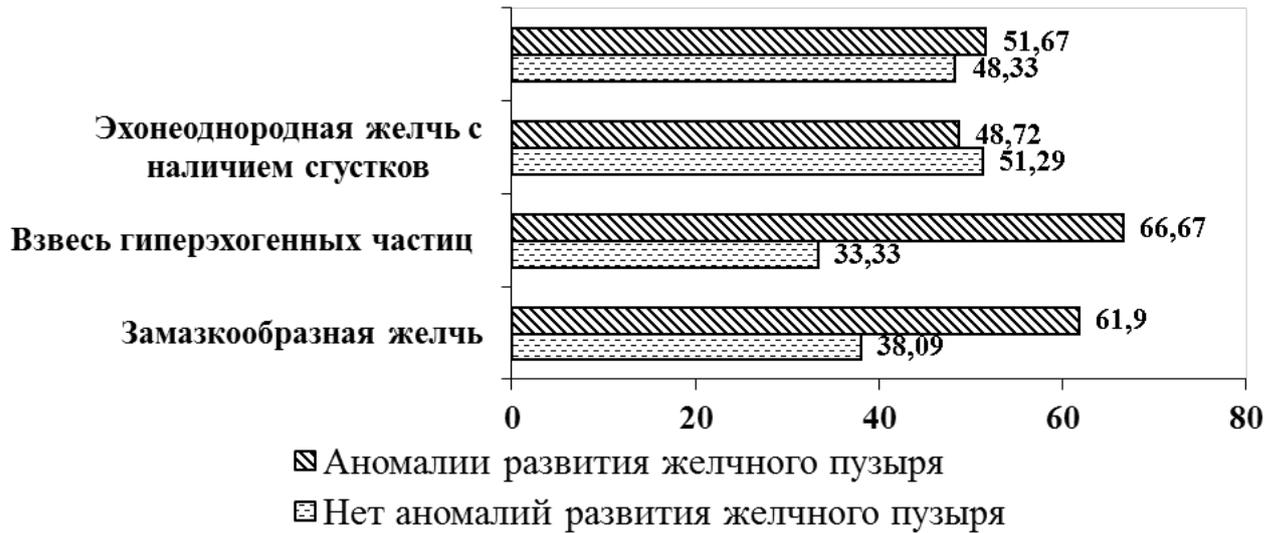


Рис. 4. Частота аномалий желчного пузыря у детей в зависимости от формы билиарного сладжа

Нами установлены различия частоты различных аномалий ЖП у детей с ЖКБ в зависимости от формы БС (табл. 6). Так, при всех формах наиболее часто встречались перетяжка и перегиб в теле, реже – перегиб между телом и шейкой.

Таблица 6

Частота аномалий развития желчного пузыря у детей в зависимости от формы билиарного сладжа

Виды аномалий развития желчного пузыря	Число детей							
	в зависимости от формы билиарного сладжа						Всего	
	ЭЖС (n = 39)		ВГЧ (n = 33)		ЗЖ (n = 21)			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Перегиб в шейке	5	26,32	5	22,73	2	15,38	12	22,22
Перетяжка/перегиб в теле	6	31,58	11	50	6	46,15	23	42,59
Перегиб тело/шейка	5	26,32	3	13,64	3	23,08	11	20,37
Сочетание аномалий	3	15,79	3	13,64	2	15,38	8	14,81
Всего аномалий	19	100	22	100	13	100	54	100

При проведении УЗИ органов гепато-панкреато-дуоденальной зоны выявлено (табл. 7), что структурные изменения паренхимы поджелудочной железы чаще (57,14%) отмечались у детей с БС в форме ЗЖ по сравнению с детьми с БС в виде ВГЧ и ЭЖС (39,39 и 17,95% соответственно).

Таблица 7

Состояние ткани поджелудочной железы  
у детей с различными формами билиарного сладжа

Форма БС	Число детей			
	с неизменной тканью		с увеличенной плотностью ткани	
	абс.	%	абс.	%
ВГЧ	20	60,61	13	39,39
ЭЖС	32	82,05	7	17,95
ЗЖ	9	42,85	12	57,14

Это согласуется с исследованиями, которые показывают, что формирование конкрементов в ЖП происходит с поражением поджелудочной железы [36, 196, 197, 204, 207, 226, 241, 246, 247].

## Глава 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ С НАЧАЛЬНОЙ СТАДИЕЙ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

### 3.1. Факторы риска формирования холелитиаза у детей

ЖКБ у детей относится к группе мультифакториальных заболеваний или к болезням с наследственной предрасположенностью. Неблагоприятные факторы внешней среды оказывают провоцирующее действие на лиц, обладающих соответствующим генотипом [106].

В результате проведенного исследования (табл. 8) установлено, что у детей с начальной стадией ЖКБ по сравнению с детьми группы сравнения наследственно-семейная предрасположенность была выше по заболеваниям ЖКТ (68,82 и 55,00% соответственно) и гепатобилиарной зоны (41,94 и 26,67%,  $p < 0,05$ ).

Обращает на себя внимание, что у родственников детей основной группы почти в 2 раза чаще, чем у детей группы сравнения ( $p < 0,05$ ), встречались ЖКБ, заболевания сердечно-сосудистой (40,86 и 28,33% соответственно), эндокринной (32,25 и 20,00%) систем, а также почек и мочевыделительной систем (16,12 и 3,33%,  $p < 0,01$ ).

При изучении антенатального периода установлено, что угрозу прерывания беременности имели 21,50% матерей детей с ЖКБ, что чаще, чем в группе сравнения (16,67%). В 1,5 раза чаще также наблюдались проявления гестоза у матерей детей с начальной стадией ЖКБ.

Анемия во время беременности наблюдалась у матерей детей обеих групп, но чаще детей с проявлениями ЖКБ (18,25 и 11,67% соответственно).

Хроническая внутриутробная гипоксия плода регистрировалась значительно чаще ( $p < 0,05$ ) у детей с ЖКБ.

Медико-биологический анамнез  
у детей с желчнокаменной болезнью

Фактор	Дети с ЖБК (n = 93)		Группа сравнения (n = 60)	
	абс.	%	абс.	%
1. Генеалогический анамнез отягощен по заболеваниям:				
ЖКТ	64	68,82	33	55,00
гепатобилиарной зоны	39	41,94	16	26,67*
в т. ч. ЖБК	21	22,58	7	11,67*
сердечно-сосудистой системы	38	40,86	17	28,33
эндокринной системы	30	32,25	12	20,00
почек и мочевыводящих путей	15	16,12	2	3,33**
2. Течение беременности:				
физиологическое	40	43,01	37	61,67*
патологическое	53	56,98	23	37,09*
в т. ч. гестозы	30	32,26	14	23,33
угроза прерывания	20	21,50	10	16,67
анемия беременных	17	18,28	7	11,67
3. Течение родов				
физиологическое	65	69,89	48	80,00
патологическое	28	30,11	12	20,00
в т. ч. слабость родовой деятельности	13	13,98	5	8,33*
преждевременные	8	8,60	4	6,67
оперативные	7	7,52	2	3,33

Фактор	Дети с ЖБК (n = 93)		Группа сравнения (n = 60)	
	абс.	%	абс.	%
6. Хроническая внутриутробная гипоксия плода	31	33,33	14	23,33*
7. Задержка внутриутробного развития плода	26	27,96	10	16,67
4. Характер течения периода новорожденности:				
физиологическое	45	48,37	32	53,33
патологическое	48	51,61	28	46,67
в т. ч. перинатальное поражение ЦНС	26	27,96	8	13,33
5. Вскармливание на первом году жизни:				
естественное	35	37,3	28	46,67
искусственное	40	43,01	35	33,33
смешанное	18	19,35	12	20,00
10. Наличие аллергических заболеваний	23	24,73	9	15,00
11. Перенесенные кишечные инфекции	26	27,96	14	23,33
12. Частые ОРЗ	30	32,26	11	18,33*

Примечание. Статистическая значимость различий показателей между группами:  
\* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ .

Слабость родовой деятельности достоверно ( $p < 0,05$ ) чаще отмечалась у матерей детей с ЖКБ, чем в группе сравнения. Оперативные роды проводились у 7,52% матерей детей с ЖКБ и у 3,00% – в группе сравнения.

У детей с ЖКБ чаще наблюдалась задержка внутриутробного развития (27,96 и 16,67% соответственно).

В неонатальном периоде число детей, имеющих перинатальное поражение ЦНС гипоксически-ишемического генеза, в группе с ЖКБ составило 27,96%, что в 2 раза выше, чем в группе сравнения ( $p < 0,05$ ). В формировании хронических заболеваний гепатогастродуоденальной зоны имеют значение не только местные, но и системные механизмы гомеостаза, включая автономную нервную и гуморальную системы. В основе развивающегося дисбаланса нейрогуморальной системы могут лежать конституциональная неполноценность, а также перинатальное поражение мозговых структур ребенка гипоксически-ишемического генеза. Гипоксия негативно воздействует на эмбриогенез супрасегментарных и вегетативных образований, что проявляется снижением адаптивных возможностей автономной нервной системы в постнатальном периоде.

Выявлены отличия в характере вскармливания детей на первом году жизни. Так, дети с ЖКБ чаще находились на искусственном вскармливании с рождения (43,01%) по сравнению с детьми группы сравнения (33,33%). В то же время естественное вскармливание до 1 года у детей с ЖКБ отмечено в 37,63% случаев в сравнении с контролем (46,67%).

Аллергические реакции на пищевые продукты и лекарственные вещества чаще регистрировались у детей с ЖКБ по сравнению с группой сравнения (24,73 и 15,00% соответственно).

У детей с ЖКБ отмечалось более выраженное снижение резистентности, проявляющееся частыми острыми респираторными заболеваниями (32,26 и 18,33%,  $p < 0,05$ ), в анамнезе чаще встречались указания на перенесенные кишечные инфекции (27,96%) в отличие от детей группы сравнения (23,33%).

При изучении социально-средового анамнеза (табл. 9) установлено, что пациенты основной группы чаще (30,11%), чем дети группы сравнения (28,33%), происходили из семей с усеченной биосоциальной структурой (неполная семья). В семьях детей с ЖКБ чаще отмечался неблагоприятный микроклимат (18,28%) по сравнению с группой сравнения (15,00%). В основ-

ной группе чаще выявлялись стрессовые ситуации, связанные с конфликтами в школе (22,58 и 13,33% соответственно).

Таблица 9

## Социально-средовой анамнез у детей с желчнокаменной болезнью

Фактор	Дети с ЖКБ (n = 93)		Группа сравнения (n = 60)	
	абс.	%	абс.	%
1. Состав семьи:				
полная	65	69,89	43	71,66
неполная	28	30,11	17	28,33
2. Микроклимат в семье:				
благоприятный	76	81,72	51	85,00
неблагоприятный	17	18,28	9	15,00
3. Стрессовые ситуации	21	22,58	8	13,33
4. Неполюценное питание, в т. ч. всухомятку	51 40	54,84 43,01	25 18	41,67* 30*
5. Нарушение режима питания	45	48,38	25	41,66
6. Злоупотребление жирной, жареной пищей	42	45,16	22	36,67
7. Низкая двигательная активность	54	58,06	28	46,67*

Примечание. Статистическая значимость различий показателей между группами:

\* –  $p < 0,05$ .

Обращало на себя внимание, что у большинства детей с ЖКБ отмечалось количественно-качественное нарушение питания, которое проявлялось большими перерывами между приемами пищи (у 48,38%), что несколько больше, чем у детей группы сравнения (41,66%). Нарушение качества питания в виде преобладания жирной, жареной пищи, злоупотребление острыми блюдами, употребление газированных напитков, недостаточное количество овощей и фруктов отмечено у 45,16% детей с ЖКБ.

Неполноценное питание всухомятку чаще встречалось у детей с начальной формой ЖКБ по сравнению с детьми группы сравнения (54,84 и 41,67% соответственно,  $p < 0,05$ ). Наши результаты согласуются с данными литературы, свидетельствующими о том, что несбалансированное питание детей старшего школьного возраста обуславливает недостаточное поступление в организм эссенциальных микроэлементов, энтеросорбентов, натуральных желчегонных продуктов, способствует нарушению циркуляции желчных кислот, нарушению их метаболизма с последующим формированием желчных камней [50].

Низкая двигательная активность, связанная со значительным увеличением информационной и аудиовизуальной перегруженности, чаще отмечалась у детей с ЖКБ, чем в группе сравнения (58,06 и 46,67% соответственно,  $p < 0,05$ ). Известно, что при значительном снижении мышечной активности происходит подавление синтеза желчных кислот, нарушение их конъюгации и энтерогепатической циркуляции, снижение коллоидной устойчивости желчи. Это приводит к повышению литогенных свойств желчи и камнеобразованию [54].

Комплексная оценка физического развития (рис. 5) позволила установить, что при ЖКБ происходит снижение числа детей с нормальным физическим развитием, особенно это касается девочек (66,67%).

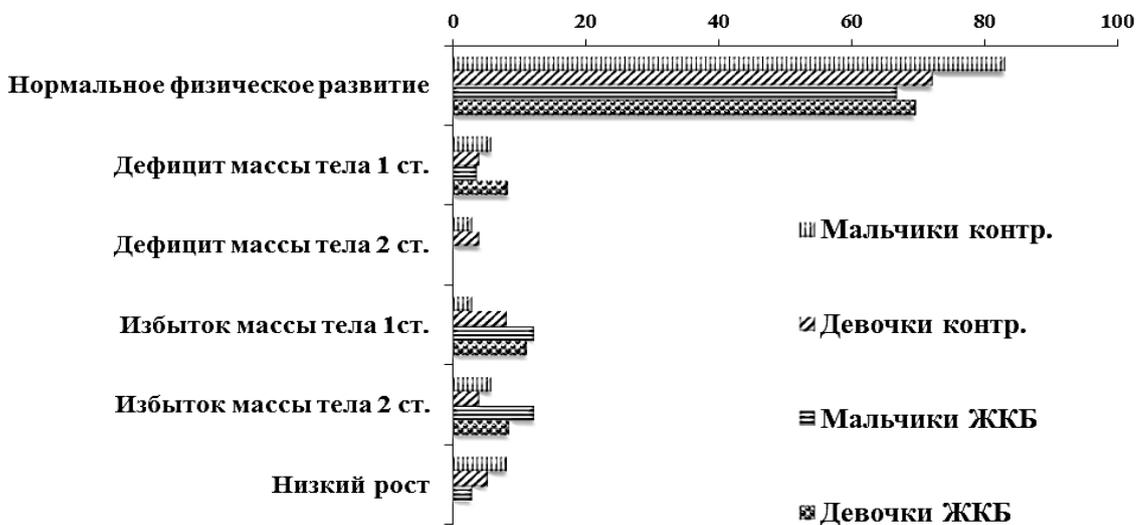


Рис. 5. Распределение детей с желчнокаменной болезнью по уровню физического развития

У детей с начальной формой ЖКБ отмечается тенденция к некоторой дисгармонии физического развития – в основном за счет избытка массы тела. Установлено, что избыточную массу тела 1–2 степени, как одну из составляющих метаболического синдрома, имели 12,0% девочек, что больше по сравнению с мальчиками (9,71%). По мнению А. М. Запруднова и др. (2010), данное обстоятельство можно рассматривать как клинический критерий обменных нарушений у детей с БС.

Несомненный интерес представляет анализ сопутствующих заболеваний (табл. 10). Хронический гастродуоденит был установлен у 21,51% детей с ЖКБ, что в 1,5 раза чаще, чем в группе сравнения (13,33%).

Функциональные кардиопатии (функциональный систолический шум, малые аномалии развития сердца) достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) отмечались у детей с ЖКБ, чем в группе сравнения (35,48 и 20,00% соответственно).

У детей с ЖКБ в структуре сопутствующей патологии органов дыхания преобладал хронический тонзиллит (10,75%) и ринофарингит (13,98%).

Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани одинаково часто выявлялась у детей с ЖКБ и группы сравнения (69,89 и 63,00% соответственно). Однако у детей с ЖКБ чаще диагностирован сколиоз 1–2 стадии (32,26 и 26,67% соответственно) и плоскостопие (6,45 и 5,00%).

У детей с начальной формой ЖКБ в структуре заболеваний мочеполовой системы чаще (18,28%), чем в группе сравнения (15%), встречалась дисметаболическая нефропатия.

Ожирение чаще диагностировалось у детей с ЖКБ (22,58 и 10,00% соответственно,  $p < 0,05$ ).

Следовательно, наибольшее влияние на формирование ЖКБ оказывают наследственно-семейная предрасположенность к заболеваниям ЖКТ и гепатобилиарной зоны, патологические отклонения в ante-, intra- и раннем неонатальном периодах, ранний перевод на искусственное вскармливание, нарушения питания, стрессовые ситуации, гиподинамия, что подтверждает

данные других исследователей о сочетанном влиянии факторов риска на формирование холелитиаза.

Таблица 10

Характеристика сопутствующей патологии  
у детей с желчнокаменной болезнью

Нозологическая форма	Дети с ЖКБ (n = 93)		Группа сравнения (n = 60)	
	абс.	%	абс.	%
Заболевания ЖКТ				
Хронический гастродуоденит	20	21,51	8	13,33
Заболевания органов кровообращения				
Нейроциркуляторная дистония	34	36,56	21	35,00
Функциональная кардиопатия	33	35,48	12	20,00*
Болезни органов дыхания				
Хронический тонзиллит, ремиссия	10	10,75	–	–
Хронический ринофарингит, ремиссия	13	13,98	5	8,33
Бронхиальная астма	5	5,38	8	13,33
Заболевания костно-мышечной системы				
Нарушение осанки	29	31,18	20	33,33
Сколиоз	30	32,26	16	26,67
Плоскостопие	6	6,45	3	5,00
Заболевания органов мочеполовой системы				
Дисметаболическая нефропатия	17	18,28	9	15,00
Хронический пиелонефрит	3	3,13	2	3,33
Заболевания органов эндокринной системы				
Ожирение	21	22,58	6	10,0*
Эндемический зоб	3	3,22	3	5,00

Примечание. Статистическая значимость различий показателей между группами:

\* –  $p < 0,05$ .

### 3.2. Клинические признаки начальной стадии желчнокаменной болезни у детей

На характер абдоминальных болей оказывают влияние различные факторы: возраст ребенка, вид нарушений моторно-эвакуаторных функций желчного пузыря и сфинктера Одди, преобладание тонуса отделов вегетативной нервной системы [29, 65, 84, 88, 94, 147, 186].

Анализ клинических данных позволил установить, что основными жалобами у детей обеих групп были боли в животе и диспепсические расстройства.

Боли были весьма разнообразны по локализации, характеру, распространенности. У 55,43% больных с начальной формой ЖКБ абдоминальные боли локализовались в правом подреберье (табл. 11). Каждый третий ребенок указывал на боли в околопупочной (26,51%), эпигастральной (25,30%) области, реже – на боли в области левого подреберья (12,05%).

Дети группы сравнения чаще (50,00%;  $p < 0,01$ ) жаловались на боли в околопупочной области и с приблизительно равной частотой – на болезненность в правом, левом подреберье и эпигастральной области (30,00, 20,00 и 16,67% соответственно).

При анализе характера абдоминальной боли установлено, что больные основной группы чаще жаловались на длительные (36,14%;  $p < 0,05$ ), продолжительностью до трех часов, ноющие (36,14%), тупые (33,73%) боли. У половины (50,00%) детей группы сравнения отмечались схваткообразные, спастические боли, реже они носили ноющих (23,33%) и значительно реже (6,66%;  $p < 0,05$ ) тупой характер.

При изучении распространенности абдоминальной боли установлено, что у детей с начальной формой ЖКБ чаще всего они иррадиировали в правую лопатку (30,12%) и правое плечо (22,89%), в то время как у детей группы сравнения – с одинаковой частотой в область правой (16,67%) и левой лопатки (16,67%;  $p < 0,001$ ). Каждый третий ребенок (36,14%) основной группы отмечал, что абдоминальная боль носит опоясывающий характер, что было значительно чаще, чем в группе сравнения (26,67%).

Клиническая характеристика абдоминальных болей  
у детей с желчнокаменной болезнью

Характеристика боли	Группа сравнения (n = 30)		Дети с ЖКБ (n = 83)	
	абс.	%	абс.	%
<b>1. Локализация:</b>				
околопупочная область	15	50,00	22	26,51**
левое подреберье	6	20,00	10	12,05
правое подреберье	9	30,00	46	55,42*
эпигастральная область	5	16,67	21	25,30
<b>2. Характер:</b>				
ноющая	7	23,33	30	36,14*
острая	8	26,67	16	19,28
схваткообразная	15	50,0	10	12,05**
давящая			15	18,07
сжимающая	6	20,00	6	7,23
тупая	2	6,66	28	33,73*
<b>3. Длительность приступа:</b>				
кратковременная (несколько минут)	25	83,33	53	63,86*
длительная (от 1 до 3 часов)	5	16,66	30	36,14*
<b>4. Распространение:</b>				
в правую лопатку	5	16,66	25	30,12
в правое плечо	4	13,33	19	22,89
в левую лопатку	5	16,67	5	6,02***
левое подреберье	5	16,67	13	15,66
опоясывающие	8	26,67	30	36,14
не отмечается	10	33,33	19	22,89

Характеристика боли	Группа сравнения (n = 30)		Дети с ЖКБ (n = 83)	
	абс.	%	абс.	%
5. Симптомы, сопровождающие боль:				
потоотделение	7	23,33	21	25,31
беспокойство	5	16,67	9	10,84
тошнота	8	26,66	26	31,32
отрыжка	6	20,00	17	20,48
изжога	5	16,67	18	21,61
горечь во рту	4	13,33	13	15,66
метеоризм	10	33,33	21	25,30
понос	4	13,33	12	14,45
запор	11	36,67	33	39,75
сочетание диспепсических растройств верхнего и нижнего отделов ЖКТ	9	30,00	27	32,53
не отмечается	2	6,66	6	7,23
6. Время возникновения:				
утром	7	23,33	23	27,71
днем	11	36,67	26	31,32
ночью	6	20,00	28	33,74
любое время	14	46,67	30	36,14
7. Факторы, провоцирующие боль:				
сочетание эмоционального напряжения и физической нагрузки	7	23,33	16	19,27
эмоциональное напряжение	9	30,00	27	32,53
физические нагрузки	10	33,33	14	16,87
обильный прием пищи	4	13,13	20	24,09
употребление жирной, жареной, острой пищи	9	30,00	33	39,76*

Характеристика боли	Группа сравнения (n = 30)		Дети с ЖКБ (n = 83)	
	абс.	%	абс.	%
8. Факторы, уменьшающие боль:				
отдых	22	73,33	40	37,03***
прием пищи	2	6,67	23	21,29**
прием лекарств	8	26,67	45	41,67**

Примечание. Статистическая значимость различий показателей между группами:  
\* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ .

Приступы абдоминальных болей у детей обеих групп в равной степени сопровождались симптомами вегетативной дисфункции в виде повышенного потоотделения и беспокойства.

У детей с начальной формой ЖКБ абдоминальные боли сопровождались диспепсическими расстройствами со стороны верхних отделов пищеварительного тракта в виде тошноты (31,32%), отрыжки (20,48%), изжоги (21,61%), чувства горечи во рту (15,66%), что было несколько чаще, чем у детей группы сравнения (22,66; 20,00; 16,67 и 13,33% соответственно). Диспепсические расстройства нижних отделов пищеварительного тракта у детей с ЖКБ чаще проявлялись в виде метеоризма (25,30%) и нарушения стула со склонностью к запорам (39,75%).

При изучении времени возникновения боли выявлено, что у детей с ЖКБ они возникали одинаково часто в любое время суток. Дети группы сравнения чаще (46,67%) не могли точно определить время появления боли.

Факторами, провоцирующими начало боли, у каждого четвертого ребенка с ЖКБ и группы сравнения выступали эмоциональное напряжение, различные стрессовые ситуации (конфликты со сверстниками, учителями, родителями). Дети основной группы связывали появление боли с нарушениями в объеме (24,09%) и качественном составе пищи в виде злоупотребления жирными, жареными блюдами (39,76%), что достоверно ( $p < 0,05$ ) чаще, чем

в группе сравнения (30,00%). Дети контрольной группы в качестве фактора, провоцирующего болевые ощущения, чаще (33,33%), чем в основной (16,87%), указывали на физические нагрузки.

Следует отметить, что при начальной стадии ЖКБ для уменьшения выраженности или прекращения абдоминальной боли 46,99% детей применяли смазлитолические препараты, что достоверно ( $p < 0,01$ ) чаще, чем в группе сравнения (26,67%). У детей основной группы интенсивность и длительность приступа реже ( $p < 0,001$ ) снижалась после кратковременного отдыха.

При изучении клинических проявлений ЖКБ в зависимости от формы БС выявлены их различия (табл. 12). У детей с БС в форме ЗЖ наиболее часто (72,73%) болевые ощущения локализовались в области правого подреберья, чем у детей с ВГЧ и ЭЖС (48,15 и 50,00% соответственно).

Таблица 12

Клиническая характеристика абдоминальных болей у детей  
при различных формах билиарного сладжа

Характеристика боли	Число детей с различными формами БС					
	ВГЧ (n = 27)		ЭЖС (n = 34)		ЗЖ (n = 22)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1. Локализация боли:						
околопупочная	7	25,92	9	26,47	6	27,27
левое подреберье	4	14,82	6	17,65	–	–
правое подреберье	13	48,15	17	50,00	16	72,73
эпигастральная область	9	33,33	7	20,59	5	22,72
2. Характер боли:						
ноющая	10	37,03	10	29,41	10	45,45
острая	5	18,52	7	20,59	4	18,18
схваткообразная	–	–	5	14,71	5	22,73
давящая	4	14,81	6	16,65	5	22,73
сжимающая	3	11,11	3	8,82	–	–
тупая	10	37,04	10	29,41	8	36,36

Характеристика боли	Число детей с различными формами БС					
	ВГЧ (n = 27)		ЭЖС (n = 34)		ЗЖ (n = 22)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
3. Продолжительность:						
кратковременная (несколько минут)	18	66,67	23	67,64	12	54,54
длительная (от 1 часа до 3 часов)	9	33,33	11	32,35	10	45,45
4. Распространение:						
правая лопатка	8	29,63	9	26,47	8	36,36
правое плечо	5	18,51	6	17,64	8	36,36
левая лопатка	2	7,41	3	8,82	–	–
левое подреберье	3	11,11	5	14,71	5	22,73
опоясывающие	7	25,93	15	44,12	8	36,36
не отмечается	10	37,03	4	11,76	5	22,73
5. Симптомы, сопровождающие боль:						
потоотделение	7	25,93	8	23,53	6	27,27
беспокойство	3	11,11	4	11,76	2	9,09
тошнота	9	33,33	10	29,41	7	31,81
отрыжка	6	22,22	7	20,59	4	18,18
изжога	5	18,51	7	20,59	6	27,27
горечь во рту	4	14,82	4	11,76	5	22,73
метеоризм	6	22,22	8	23,53	7	31,81
понос	5	18,51	4	11,76	3	13,64
запор	10	37,04	12	35,29	11	50,00
сочетание	8	36,36	10	29,41	9	40,91
не отмечается	2	7,41	3	8,82	1	4,55

Характеристика боли	Число детей с различными формами БС					
	ВГЧ (n = 27)		ЭЖС (n = 34)		ЗЖ (n = 22)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
6. Время возникновения боли:						
утром	7	25,93	11	32,25	5	22,73
днем	9	33,33	12	35,29	5	22,73
ночью	10	37,04	9	26,47	9	40,91
любое время	9	33,33	10	29,41	11	50,00
7. Факторы, провоцирующие боль:						
сочетание эмоциональной напряженности и физиче- ской нагрузки	3	11,11	10	29,41	4	11,77
эмоциональное напряжение	9	33,33	10	29,41	8	36,36
физические нагрузки	5	18,52	4	11,76	5	22,73
обильный прием пищи	6	22,22	8	23,53	6	27,27
употребление жирной, жареной, острой пищи	8	29,63	14	41,18	11	50,00
8. Факторы, уменьшающие боль:						
отдых	10	37,03	12	35,29	8	36,36
прием пищи	2	22,22	8	23,53	5	22,73
прием лекарств	12	44,44	15	44,12	12	54,55

Второй по частоте зоной локализации абдоминальной боли в равной степени во всех группах была околопупочная область. Значительно реже у детей с ВГЧ (14,82%) и ЭЖС (17,65%) боли локализовались в области левого подреберья, а у детей с ЗЖ они не отмечались.

Ноющие по характеру абдоминальные боли чаще отмечались у детей, имеющих БС в форме ЗЖ (45,46%), чем у детей с БС в форме ВГЧ и ЭЖС (37,03 и 29,41% соответственно). Схваткообразные (22,73%) и давящие (22,73%) боли чаще встречались у детей с БС в форме ЗЖ. На тупые абдоминальные боли чаще всего указывали дети с БС в форме ВГЧ (37,04%) и ЗЖ (36,36%).

Непродолжительные, длящиеся от нескольких минут до одного часа, абдоминальные боли отмечались у 66,67% детей с БС в форме ВГЧ и ЭЖС (67,64%), что чаще, чем в группе с ЗЖ (54,54%). В то же время у 45,45% детей с БС в форме ЗЖ боли носили длительный характер – от 1 до 3 часов.

При изучении зоны распространения боли установлено, что 37,03% детей с БС в форме ВГЧ чаще, чем при ЭЖС и ЗЖ, не отмечали иррадиации болей (11,76 и 22,73% соответственно). Опоясывающие боли чаще отмечали дети с БС в виде ЭЖС (44,12%), чем дети с БС в форме ВГЧ (25,93%) и ЗЖ (36,36%). Распространение боли в правую лопатку (36,36%) и плечо (36,36%) преимущественно отмечали дети с БС в форме ЗЖ.

Анализ частоты диспепсических проявлений показал, что у детей с БС в форме ЗЖ чаще, чем у детей с БС в форме ВГЧ и ЭЖС имели место изжога (27,27 против 18,51 и 20,59%), горечь во рту (22,73 против 14,82 и 11,76%), нарушение стула в виде запора (50,00, 37,04 и 35,29% соответственно). Сочетание диспепсических расстройств со стороны верхнего и нижнего отделов ЖКТ отмечалось наиболее часто (40,91%) у детей с БС в форме ЗЖ, чем у детей с БС в форме ВГЧ и ЭЖС (36,36 и 29,49% соответственно).

При изучении времени возникновения болей выявлено, что утром и днем они чаще возникали у детей с БС в форме ЭЖС (32,35 и 35,29% соответственно). В ночные часы боли возникали у 37,04% детей с БС в форме ВГЧ и 40,91% детей с ЗЖ. Почти половина детей с БС в форме ЗЖ отмечали, что боли могли появиться в любое время суток.

Преимущественным провоцирующим фактором возникновения абдоминальной боли у детей обеих групп служило употребление жирной, жарен-

ной или острой пищи, чаще встречающейся у детей с БС в форме ЗЖ (50%), чем у детей с БС в форме ВГЧ и ЭЖС (29,63 и 41,18% соответственно). Вторым по частоте провоцирующим фактором было эмоциональное напряжение, различные стрессовые ситуации, чаще у детей с БС в форме ЗЖ (36,36%).

В качестве основного фактора, способствующего уменьшению или прекращению болей у детей обеих групп, выступал прием препаратов, обладающих спазмолитическим действием.

### **3.3. Психоэмоциональное состояние и качество жизни детей с желчнокаменной болезнью**

Развитие заболеваний ЖКТ зависит от особенностей эмоционально-волевого комплекса, нарушения которого проявляются тревогой и депрессией и осуществляются через различные механизмы при участии вегетативных, эндокринных и соматических реакций.

Механизм трансформации эмоциональных стрессов в конкретное заболевание психосоматической природы изучен недостаточно. Стресс не влечет за собой автоматически возникновение соматического заболевания, но способствует переходу из преморбидного, компенсированного состояния, скрытой недостаточности органов и систем к клинически очерченному заболеванию. Выполняя функцию «пускового механизма», эмоциональный фактор создает условия для формирования стойких функциональных, метаболических, а затем и структурных изменений гепатогастродуоденальной области, понижая ее толерантность к различным неблагоприятным воздействиям [48, 63, 80].

В результате проведенного исследования (табл. 13) установлено, что у детей с ЖКБ выраженность личностной тревожности как устойчивой характеристики к различным угрожающим ситуациям была повышена ( $p < 0,001$ )

по сравнению с таковой у детей группы сравнения ( $45,31 \pm 1,31$  и  $40,60 \pm 1,82$  баллов соответственно). Максимальное повышение ( $55,00 \pm 2,41$  балла) личностной тревожности отмечено у детей с БС в форме ЗЖ. Это дает основание предполагать, что состояния тревожности у них появляются в различных ситуациях, особенно при взаимоотношениях со сверстниками и родителями.

Таблица 13

Личностная и ситуативная тревожность  
у детей с желчнокаменной болезнью, баллы ( $M \pm m$ )

Группы	Форма тревожности	
	личностная	ситуативная
1. Группа сравнения (n = 31)	$40,60 \pm 1,82$	$34,03 \pm 1,49$
2. Дети с БС в форме ВГЧ (n = 20)	$42,50 \pm 1,65$	$36,00 \pm 1,86$
3. Дети с БС в форме ЭЖС (n = 23)	$44,09 \pm 1,92$	$41,09 \pm 2,05^*$
4. Дети с БС в форме ЗЖ (n = 15)	$55,00 \pm 2,41^{** \#}$	$41,60 \pm 2,73^{**}$
5. Дети с ЖКБ (n = 58)	$45,31 \pm 1,31^{\#\#}$	$39,36 \pm 1,28$

Примечание. Статистическая значимость различий ( $p < 0,001$ ): \* – между группами 2 и 3, \*\* – между группами 2 и 4; # – между группами 3 и 4; ## – между группами 1 и 5.

Ситуативная тревожность, которая формируется субъективно переживаемыми эмоциями у детей с ЖКБ, имела умеренный уровень – до  $39,36 \pm 1,28$  балла, что, однако, было выше, чем у детей контрольной группы ( $34,03 \pm 1,49$  балла). При изучении ситуативной тревожности в зависимости от формы БС установлено, что наибольший ее уровень ( $41,60 \pm 2,73$  балла) отмечался у пациентов с БС в форме ЗЖ.

При распределении детей по уровню тревожности установлены его различия в зависимости от формы БС (табл. 14). Среди детей с БС в виде ЭЖС и ВГЧ чаще ( $56,52$  и  $55,0\%$  соответственно), чем с ЗЖ ( $20\%$ ), встречались пациенты с умеренно выраженной личностной тревожностью. У больных с БС в форме ЗЖ чаще ( $p < 0,05$ ), чем у детей с БС в форме ЭЖС и ВГЧ, был высокий уровень личностной тревожности.

Уровни тревожности у детей  
в зависимости от формы билиарного сладжа

Уровень тревожности	Форма БС					
	ЭЖС (n = 23)		ВГЧ (n = 20)		ЗЖ (n = 15)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Личностная тревожность						
Низкая	–	–	2	10,00	1	6,67
Умеренная	13	56,52	11	55,00	3* **	20,00
Высокая	10	43,48	7	35,00	11* **	73,33
Ситуативная тревожность						
Низкая	5	21,73	4	20,00	2	13,33
Умеренная	8	34,78	12	60,00	6	40,00
Высокая	10	43,47	4	20,00	7	46,67

Примечание. Статистическая значимость различий ( $p < 0,05$ ) между показателями:  
\* – детей с БС в форме ЭЖС и ЗЖ, \*\* – детей с БС в форме ВГЧ и ЗЖ.

При изучении реактивной тревожности установлено, что среди пациентов с БС в виде ЭЖС и ЗЖ чаще (43,47 и 46,67% соответственно), чем в группе с БС в виде ВГЧ (20,00%), были дети с высоким ее уровнем. Высокотревожные личности воспринимают угрозу своей самооценке в различных ситуациях и реагируют очень напряженно выраженным состоянием тревожности. Конфликты, проявляющиеся отрицательными эмоциями, чувством тревоги, страха или, напротив, гнева с элементами агрессии, могут способствовать не только развитию заболеваний ЖКТ, но провоцировать их обострения, в том числе и ЖКБ.

Хронические заболевания, склонные к прогрессированию и протекающие с обострениями, приводят к хронизации стресса и могут обусловить существенные ограничения в жизни человека [38, 48, 79, 156].

В отечественной детской гастроэнтерологии мы не встретили работ, посвященных изучению качества жизни (КЖ) детей с холелитиазом. В этой связи нами было изучено КЖ пациентов с ЖКБ и выявлены факторы, влияющие на него (рис. 6).



Рис. 6. Основные факторы снижения качества жизни детей с желчнокаменной болезнью

Судя по проценту выбранных шкал у детей с ЖКБ наиболее значимым фактором снижения КЖ являлась необходимость ограничения в проведении досуга (79,55%) и контактов с друзьями и близкими (86,36%), что, вероятнее всего, связано с приоритетами подросткового возраста. Необходимость постоянно лечиться, принимать лекарства как фактор, снижающий КЖ, был выбран 72,72% детей с ЖКБ. Следующими по значимости идут ограничения физических (68,18%) и эмоциональных (54,55%) нагрузок и занятий умственным трудом (68,8%) и необходимость соблюдения диеты (56,82%). Реже всего дети с ЖКБ выбирали шкалы, указывающие на необходимость ограничения трудовой деятельности (47,33%) и невозможность поездок в общественном транспорте (38,64%).

Таким образом, у детей с ЖКБ наиболее значимыми факторами снижения КЖ были поведенческие установки, ограничивающие контакты с друзь-

ями, досуг, необходимость избегать эмоциональных и умственных нагрузок. Необходимость соблюдения диеты и лечения как факторы, снижающие уровень КЖ, уходили на второй план.

Выявленные психологические особенности личности ребенка с ЖКБ, выражающиеся высоким уровнем тревожности, способствуют появлению длительно сохраняющихся отрицательных переживаний и могут иметь определенное значение, наряду с другими факторами развития ЖКБ и ее обострений. По-видимому, на частоту обострений заболеваний ЖКТ оказывают влияние расстройства питания и эмоциональные стрессы. Различные конфликтные ситуации нарушают эмоциональную среду больных и таким образом усугубляют проявления соматической патологии.

## **Глава 4. ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ, АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ И ЛЕТУЧИХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ У ДЕТЕЙ С НАЧАЛЬНОЙ СТАДИЕЙ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ**

### **4.1. Показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной активности слюны при желчнокаменной болезни в начальной стадии**

Во всех аэробных организмах в процессе их жизнедеятельности постоянно образуются свободные радикалы, которые являются необходимыми метаболитами, обеспечивающими протекание многих физиологических реакций [144, 177].

Несмотря на то что свободнорадикальное окисление непрерывно происходит во всех органах и тканях, оно не приводит к развитию их радикального повреждения, поскольку для каждой биологической структуры характерно поддержание окислительных реакций на стационарном уровне [10].

Баланс между процессами образования активных форм кислорода, азота и реакциями антиоксидантов является важной гомеостатической константой. Нарушение сбалансированности в системах генерации свободных радикалов и антиоксидантной защиты приводит к развитию окислительного стресса, являющегося типовой патологической реакцией организма [124, 145, 177, 213].

Имеются сведения об изменении состава слюны при ряде патологических процессов, особенно при заболеваниях ЖКТ, печени, желчного пузыря [5, 7, 124, 128, 152].

Исследование слюны имеет много преимуществ по сравнению с другими методами лабораторной диагностики, что, прежде всего, обуславливается простотой и удобством сбора, неинвазивностью, безболезненностью и не-

травматичностью этой процедуры. Немаловажным фактом является то обстоятельство, что слюна адекватно отражает биохимический статус и физиологическое состояние не только больного, но и здорового человека [115].

При оценке интенсивности ПОЛ методом биохемилюминесценции (табл. 15) не выявлено достоверных отличий показателей максимальной интенсивности окисления ( $I_{\max}$ ) у детей с ЖКБ и группы сравнения ( $59,97 \pm 3,44$  и  $62,27 \pm 5,23$  мВ соответственно).

Таблица 15

Максимальные значения интенсивности и светосуммы  
хемилюминесценции слюны у детей с желчнокаменной болезнью,  $M \pm m$

Показатели хемилюминесценции	Дети с ЖКБ (n = 39)	Дети группы сравнения (n = 14)
$I_{\max}$ , мВ	$59,97 \pm 3,44$	$62,27 \pm 5,23$
S, мВ×с	$308,73 \pm 19,35$	$424,00 \pm 22,99^*$
tg2	$23,05 \pm 1,53$	$22,50 \pm 2,61$

Примечание. Статистическая значимость различий показателей между группами:  
\* –  $p < 0,001$ .

Изучение показателей, отражающих состояние антиоксидантной защиты, выявило их существенные различия: площадь светосуммы (S) хемилюминесценции слюны у детей с начальной стадией ЖКБ была снижена ( $p < 0,001$ ) по сравнению таковой в группе сравнения ( $308,73 \pm 19,35$  и  $424,00 \pm 22,99$  мВ×с соответственно). Поскольку на интенсивность окислительного процесса оказывает влияние водорастворимый комплекс соединений, обладающих как антиоксидантным, так и прооксидантным действием, по S можно судить о суммарной АОА, поскольку она в большей мере отражает содержание радикалов  $RO_2$ , соответствующих обрыву цепи свободнорадикального окисления. Следовательно, уменьшение S у детей с начальной стадией ЖКБ может свидетельствовать о начальном ответе на развивающийся

окислительный стресс, сопровождающийся мобилизацией антиоксидантной системы и повышением уровня отдельных антиоксидантов [10].

Изучая другой показатель АОА – начальную скорость антиперекисной защиты (tg2) у детей с ЖКБ, выявлено, что она была выше, чем в группе сравнения ( $23,05 \pm 1,53$  и  $22,50 \pm 2,61$  соответственно).

Нами выявлены существенные различия процессов свободнорадикального окисления у детей с различными формами БС (табл. 16).

Таблица 16

Максимальные значения интенсивности  
и светосуммы хемилюминесценции слюны  
у детей с различными формами билиарного сладжа ( $M \pm m$ )

Показатели хемилюминесценции	Форма БС		
	ЭЖС (n = 14)	ВГЧ (n = 13)	ЗЖ (n = 12)
$I_{\max}$ , мВ	$56,90 \pm 5,49$	$56,69 \pm 5,42$	$70,42 \pm 6,91^* **$
S, мВ×с	$277,50 \pm 36,25$	$302,00 \pm 29,20$	$365,42 \pm 31,52^{\#} \#\#$
tg2	$22,50 \pm 2,47$	$23,07 \pm 2,77$	$23,78 \pm 2,60$

Примечание. Статистическая значимость различий ( $p < 0,05$ ) между показателями детей с БС в форме ЭЖС и ЗЖ: \* –  $p < 0,01$ , # –  $p < 0,001$ ; детей с БС в форме ВГЧ и ЗЖ: \*\* –  $p < 0,01$ , ### –  $p < 0,001$ .

У детей с БС в форме ЗЖ происходит интенсификация ПОЛ, выражающаяся максимальными значениями интенсивности хемилюминесценции слюны ( $70,42 \pm 6,91$  мВ) по сравнению с детьми с БС в форме ЭЖС и ВГЧ ( $56,90 \pm 5,49$  и  $56,69 \pm 5,42$  мВ соответственно,  $p < 0,01$ ).

Значительное ( $365,42 \pm 31,52$ ;  $p < 0,001$ ) увеличение S у детей с БС в форме ЗЖ по сравнению с детьми с БС в форме ЭЖС и ВГЧ ( $277,50 \pm 36,25$  и  $302,00 \pm 29,20$  мВ×с соответственно) свидетельствует о снижении антиоксидантной защиты у пациентов данной группы.

Результаты корреляционного анализа позволили выявить характер взаимосвязей между показателями ПОЛ, антиоксидантной защитой и клиническими проявлениями БС (табл. 17).

Таблица 17

Корреляционные взаимосвязи между показателями перекисного окисления липидов, антиоксидантной активности и клиническими признаками при различных формах билиарного тракта

Клинические признаки	Форма БС					
	ЭЖС (n = 14)		ВГЧ (n = 13)		ЗЖ (n = 12)	
	I <sub>max</sub>	S	I <sub>max</sub>	S	I <sub>max</sub>	S
Ситуативная тревожность	–	–	0,81	0,88	–	–
Личностная тревожность	–	–	0,54	0,92	0,49	–
Боль	–	–	–	–	–	0,36
Рвота	0,56	0,75	–	–	–	–
Отрыжка	–	–	–	0,46	–	0,36
Изжога	–	0,5	–	0,34	–	0,81
Послабление стула	–	–	–	0,54	–	0,65
Запор	–	–	–	–	–	–
Утолщение стенки желчного пузыря	–	0,33	–	–	0,76	0,72
Гиперэхогенная ткань поджелудочной железы	–	–	0,64	0,50	0,71	0,87

У детей с БС в форме ЭЖС показатель АОА S имел прямую взаимосвязь с диспептическими проявлениями: изжогой ( $r = 0,50$ ), рвотой ( $r = 0,75$ ), склонностью к запорам ( $r = 0,69$ ), толщиной стенки ЖП ( $r = 0,33$ ).

Максимальное значение  $I_{\max}$ , отражающее интенсификацию ПОЛ, коррелировало с повышением личностной тревожности ( $r = 0,31$ ).

У детей с БС в форме ВГЧ снижение АОА сопровождалось увеличением связи с диспептическими проявлениями: отрыжкой ( $r = 0,46$ ), изжогой ( $r = 0,34$ ), послаблением стула ( $r = 0,54$ ), повышением ситуативной ( $r = 0,88$ ) и личностной ( $r = 0,92$ ) тревожности, гиперэхогенностью ткани поджелудочной железы ( $r = 0,50$ ). Увеличение продукции ПОЛ сопровождалось повышением ситуативной ( $r = 0,81$ ) и личностной тревожности ( $r = 0,54$ ) и усилением гиперэхогенности ткани поджелудочной железы ( $r = 0,64$ ).

У детей с БС в форме ЗЖ при значительном снижении АОА происходит увеличение связи с выраженностью и частотой болевого синдрома ( $r = 0,36$ ), диспепсическими проявлениями: отрыжкой ( $r = 0,36$ ), изжогой ( $r = 0,81$ ), послаблением стула ( $r = 0,65$ ), толщиной стенки ЖП ( $r = 0,72$ ), гиперэхогенностью ткани поджелудочной железы ( $r = 0,87$ ). Значительное увеличение продукции ПОЛ сопровождалось утолщением стенки ЖП ( $r = 0,76$ ) нарастанием гиперэхогенности ткани поджелудочной железы ( $r = 0,71$ ) и повышением личностной тревожности ( $r = 0,49$ ).

Можно предположить, что при БС в желчном пузыре происходит накопление продуктов ПОЛ при наличии хронического воспаления слизистой оболочки, являющегося ведущим признаком патологического процесса при ЖКБ [110, 173]. Высокий уровень ПОЛ у детей с БС в форме ЗЖ, сочетающийся с истощением антиоксидантной защиты, является, по-видимому, одним из важных факторов прогрессирования и пролонгирования воспалительного процесса в ЖП.

По мнению Ю. Х. Мараховского (2003, 2006) усиление окисления компонентов желчи является интегративным и наиболее ранним фактором формирования камней. Уже на этапе развития сладжа при усилении самоокисления происходит агрегация и агломерация везикул желчи с продуктами ПОЛ с последующей кристаллизацией и осаждением макромолекулярных компонентов желчи.

## 4.2. Уровень летучих жирных кислот в слюне у детей с желчнокаменной болезнью

Изучение короткоцепочечных жирных кислот может иметь определенное значение при патологии желчевыводящей системы, так как они принимают участие в образовании камней и их обмен зависит от состава кишечной микрофлоры.

Учитывая тот факт, что у детей с начальной стадией ЖКБ не исследованы особенности содержания ЛЖК в различных биологических средах, нами изучен их профиль не только у пациентов в целом в группе, но и у детей с различными формами БС.

Установлено, что у детей с начальной стадией ЖКБ отмечается увеличение общего количества ЛЖК в 1,5 раза по сравнению с детьми группы сравнения ( $0,060 \pm 0,002$  и  $0,040 \pm 0,002$  ммоль/л соответственно,  $p < 0,01$ ) (табл. 18).

Таблица 18

Уровень летучих жирных кислот в слюне  
у детей с желчнокаменной болезнью, ммоль/л ( $M \pm m$ )

Кислоты	Дети с ЖКБ (n = 49)	Дети группы сравнения (n = 14)
Уксусная	$0,043 \pm 0,070^{**}$	$0,0251 \pm 0,0070$
Пропионовая	$0,011 \pm 0,001$	$0,0119 \pm 0,0030$
Масляная	$0,0020 \pm 0,0004^*$	$0,0038 \pm 0,0010$
Изовалериановая	$0,000\ 08 \pm 0,000\ 02^{**}$	$0,000\ 37 \pm 0,000\ 10$
Общий уровень	$0,060 \pm 0,002^*$	$0,040 \pm 0,002$
Анаэробный индекс	$0,15 \pm 0,04^{**}$	$0,70 \pm 0,18$

Примечание. Статистическая значимость различий показателей между группами:

\* –  $p < 0,01$ ; \*\* –  $p < 0,001$ .

Уровень уксусной кислоты, являющейся метаболитом не только анаэробной, но и аэробной условно-патогенной микрофлоры, у детей с ЖКБ был повышен почти в 2 раза по сравнению с таковым у лиц группы сравнения ( $0,043 \pm 0,070$  и  $0,025 \pm 0,007$  ммоль/л соответственно,  $p < 0,001$ ), что свидетельствует об увеличении содержания аэробов. Абсолютное содержание масляной кислоты было снижено в 2 раза, изовалериановой – в 4 раза соответственно.

Повышение суммарного количества ЛЖК свидетельствует об изменении основных бактериальных семейств и родов, а именно бифидо-, фузо- и эубактерий [7, 164].

По-видимому, снижение анаэробного индекса у детей с ЖКБ может свидетельствовать о нарушении инфраструктуры микробиоценоза и угнетении популяций строго анаэробной микрофлоры, что может способствовать гиперколонизации *E. coli*, *Staphylococcus*, *Proteus*.

Снижение уровня пропионовой и масляной кислот, по-видимому, может свидетельствовать об уменьшении активности строгих анаэробов, которые участвуют в энтерогепатической циркуляции желчных кислот.

Значительное ( $p < 0,001$ ) уменьшение содержания изовалериановой кислоты у больных с ЖКБ указывает на снижение протеолитической активности анаэробной микрофлоры и ферментативной недостаточности верхних отделов ЖКТ.

Изучение содержания отдельных ЛЖК в различных биологических жидкостях позволяет выявить нарушения микрофлоры, продуцирующей ЛЖК [21, 99].

У детей с ЖКБ (табл. 19) в слюне в профиле уксусной и масляной кислот отмечается повышение доли уксусной кислоты до  $0,81 \pm 0,11$  ед. при снижении доли пропионовой до  $0,17 \pm 0,02$  ед. ( $p < 0,001$ ) и масляной до  $0,0032 \pm 0,0004$  ед. кислот ( $p < 0,001$ ).

Полученные данные свидетельствуют о том, что повышение относительного содержания уксусной кислоты у детей с ЖКБ указывает на нарушение инфраструктуры микробиоценоза, сопровождающегося снижением количества строго анаэробной микрофлоры, которая обеспечивает многофакторную систему защиты слизистых оболочек.

Профили летучих жирных кислот в слюне  
у детей с желчнокаменной болезнью, ммоль/л ( $M \pm m$ )

Летучие жирные кислоты	Дети с ЖКБ (n = 49)	Группа сравнения (n = 14)
Уксусная	0,81 ± 0,11	0,61 ± 0,16
Пропионовая	0,17 ± 0,02*	0,29 ± 0,07
Масляная	0,0032 ± 0,0004*	0,09 ± 0,02

Примечание. Статистическая значимость различий показателей между группами:

\* –  $p < 0,001$ .

У детей с различными формами БС выявлены отличительные особенности в уровнях ЛЖК слюны (табл. 20).

У детей с БС в форме ЭЖС отмечается повышение общего уровня ЛЖК, обусловленное преобладанием уксусной ( $0,047 \pm 0,008$  моль/л) кислоты, являющейся субстратом для образования ацетил-КоА и обеспечивающей энергетические потребности печеночных клеток.

Выраженное увеличение общего уровня ЛЖК сопровождается повышением анаэробного индекса у детей данной группы, что свидетельствует о сдвигах соотношения анаэробы/аэробы в пользу анаэробов.

У детей с БС в форме ВГЧ и ЗЖ в слюне выявлено более низкий ( $p < 0,001$ ) общий уровень ЛЖК по сравнению с детьми с БС в форме ЭЖС, что может свидетельствовать о значительных нарушениях микробиоценоза [164]. В результате могут возникать выраженные нарушения в конъюгации желчных кислот с последующим нарушением процессов пищеварения. Снижение уровней пропионовой и масляной кислот у детей с БС в форме ВГЧ и ЗЖ происходит в результате уменьшения концентрации строгих анаэробов, участвующих в энтерогепатической циркуляции желчных кислот. Значительное ( $p < 0,001$ ) снижение содержания изовалериановой кислоты в сравнении с таковым в группе сравнения можно объяснить ослаблением протеолитической активности анаэробной микрофлоры.

Таблица 20

Уровень летучих жирных кислот в слюне  
у детей с различными формами билиарного сладжа, ммоль/л ( $M \pm m$ )

Кислоты	Форма БС			Группа сравнения (n = 14)
	ЭЖС (n = 23)	ВГЧ (n = 14)	ЗЖ (n = 12)	
Уксусная	0,047 ± 0,008*	0,0388 ± 0,0010** #	0,0385 ± 0,0100** #	0,0251 ± 0,0070
Пропионовая	0,0171 ± 0,0040	0,0049 ± 0,0010* #	0,0060 ± 0,0010* *** #	0,0119 ± 0,0030
Масляная	0,0020 ± 0,0006*	0,0018 ± 0,0007*	0,0009 ± 0,0001* #	0,0038 ± 0,0010
Изовалериановая	0,000 11 ± 0,000 03*	0,000 05 ± 0,000 01* ##	0,000 09 ± 0,000 10* ##	0,000 37 ± 0,000 10
Анаэробный индекс	0,4 ± 0,08*	0,17 ± 0,03* ##	0,18 ± 0,05* ##	0,70 ± 0,18
Общий уровень	0,063 ± 0,003*	0,046 ± 0,002##	0,045 ± 0,002##	0,040 ± 0,003

Примечание. Статистическая значимость различий с группой сравнения: \* –  $p < 0,001$ , \*\* –  $p < 0,01$ ; с показателями детей с БС в форме ЭЖС: # –  $p < 0,01$ , ## –  $p < 0,001$ ; с показателями детей с БС в форме ВГЧ: \*\*\* –  $p < 0,01$ .

Изучение концентраций отдельных ЛЖК в слюне детей при различных формах БС позволило выявить различия содержания метаболитов аэробной и анаэробной микрофлоры.

Как видно из таблицы 21, у детей со всеми формами БС отмечается повышение относительного содержания уксусной кислоты – основного метаболита аэробной микрофлоры. Среди анаэробов доля продуцентов пропионовой кислоты у детей с БС в форме ВГЧ и ЗЖ была снижена в 2,5 раза ( $p < 0,001$ ) по сравнению с таковой в группе сравнения. Доля продуцентов масляной кислоты была снижена в 2 раза у детей с БС в форме ВГЧ и в 4,5 раза у детей с БС в форме ЗЖ по сравнению с группой сравнения ( $p < 0,001$ ).

Таблица 21

Профили летучих жирных кислот в слюне детей  
с различными формами билиарного сладжа, ммоль/л ( $M \pm m$ )

Кислоты	Форма БС			Группа сравнения (n = 14)
	ЭЖС (n = 23)	ВГЧ (n = 14)	ЗЖ (n = 12)	
Уксусная	$0,70 \pm 0,10$	$0,86 \pm 0,22^*$	$0,86 \pm 0,24^*$	$0,61 \pm 0,16$
Пропионовая	$0,26 \pm 0,05$	$0,11 \pm 0,03^{**}$	$0,13 \pm 0,04^{**}$	$0,29 \pm 0,07$
Масляная	$0,035 \pm 0,007^{** \#}$	$0,04 \pm 0,01^{** \#}$	$0,02 \pm 0,005^{**}$	$0,09 \pm 0,02$

Примечание. Статистическая значимость различий с группой сравнения: \* –  $p < 0,01$ , \*\* –  $p < 0,001$ ; с показателями детей с БС в форме ЭЖС: # –  $p < 0,001$ .

Заслуживают внимания взаимоотношения, которые установились между содержанием ЛЖК в слюне и показателями ПОЛ и антиоксидантной защитой (рис. 7).

У детей с БС в форме ЭЖС отмечено наличие умеренной прямой связи между уровнем изовалериановой кислоты и максимальной интенсивностью хемилюминесценции ( $r = 0,41$ ), отражающей способность к свободноради-

кальному окислению. S имела достаточно сильную корреляционную связь с показателями пропионовой ( $r = 0,67$ ), масляной ( $r = 0,78$ ) и изовалериановой ( $r = 0,78$ ) кислот.

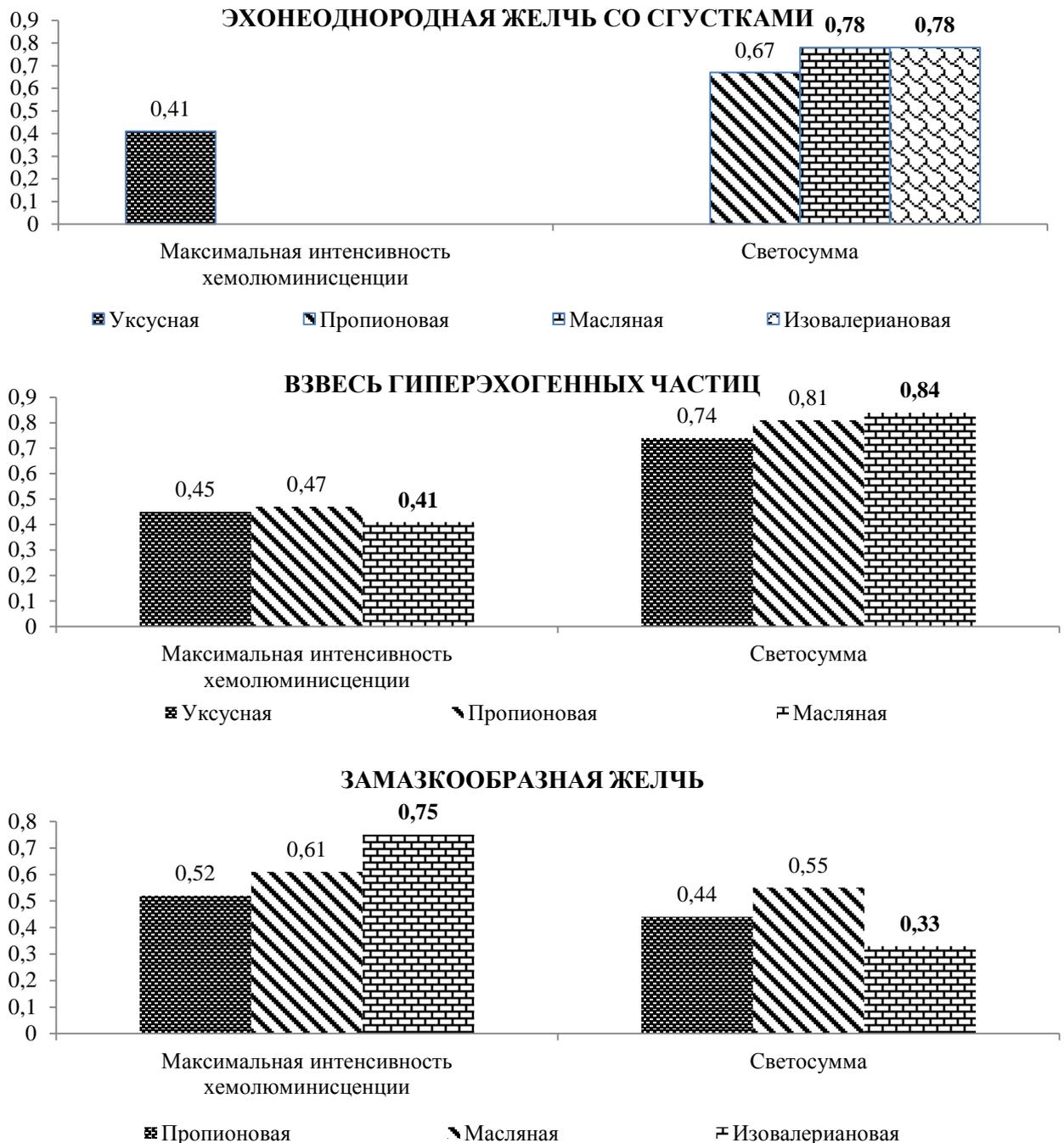


Рис. 7. Корреляционные взаимосвязи показателей летучих жирных кислот с данными свободнорадикального окисления ( $I_{max}$ ) и антиоксидантной активностью (S) у детей с различными формами билиарного сладжа

У детей с БС в форме ВГЧ нарастают прямые связи между максимальной интенсивностью хемилюминесценции и уровнем уксусной ( $r = 0,45$ ), пропионовой ( $r = 0,47$ ) и масляной ( $r = 0,41$ ) кислот. Увеличиваются взаимоотношения между светосуммой хемилюминесценции слюны, отражающие содержание радикалов, и показателями уксусной ( $r = 0,74$ ), пропионовой ( $r = 0,81$ ) и масляной ( $r = 0,84$ ) кислот. По-видимому, в ответ на нарастание дисбиотических нарушений у детей с БС в форме ЭЖС и ВГЧ происходит усиление активности системы ПОЛ – АОА, обладающей как антиоксидантным, так и прооксидантным действием. Это можно расценить как проявление компенсаторной реакции на начало окислительного стресса, которая способствует обрыву цепи свободнорадикального окисления.

У детей с БС в форме ЗЖ уменьшается связь между светосуммой пропионовой ( $r = 0,44$ ), масляной ( $r = 0,55$ ) и изовалериановой ( $r = 0,33$ ) кислот. Отмечается усиление связи между максимальной интенсивностью хемилюминесценции с пропионовой ( $r = 0,52$ ) и масляной ( $r = 0,61$ ) кислотами. Можно предположить, что высокие концентрации ЛЖК в слюне являются одним из маркеров эндогенной интоксикации организма, так как увеличение содержания ЛЖК шло параллельно активации ПОЛ.

Таким образом, у больных ЖКБ по сравнению с группой сравнения выявлены достоверные различия уровней и профилей ЛЖК. Достоверные отличия количественных изменений ЛЖК в слюне при различных формах БС свидетельствуют о разном уровне патологического процесса. Следовательно, различие уровней уксусной, пропионовой, масляной и изовалериановой кислот может быть использовано не только для диагностики отдельных форм БС, но и для лечения на ранних этапах формирования камней, а также для отбора групп риска камнеобразования и организации профилактики для больных с исходно измененным профилем ЛЖК.

### 4.3. Корреляционные взаимосвязи уровней летучих жирных кислот с клиническими проявлениями билиарного сладжа

Подтверждением значимости ЛЖК в патогенетических механизмах формирования начальной стадии ЖКБ стали корреляционные взаимосвязи между показателями этих метаболитов и отдельными клиническими симптомами при различных формах БС (рис. 8–10).

У детей с БС в форме ЭЖС концентрация уксусной кислоты коррелировала с диспепсическими проявлениями: отрыжкой ( $r = 0,47$ ), склонностью к запорам ( $r = 0,53$ ), уплотнением стенки ЖП ( $r = 0,46$ ).

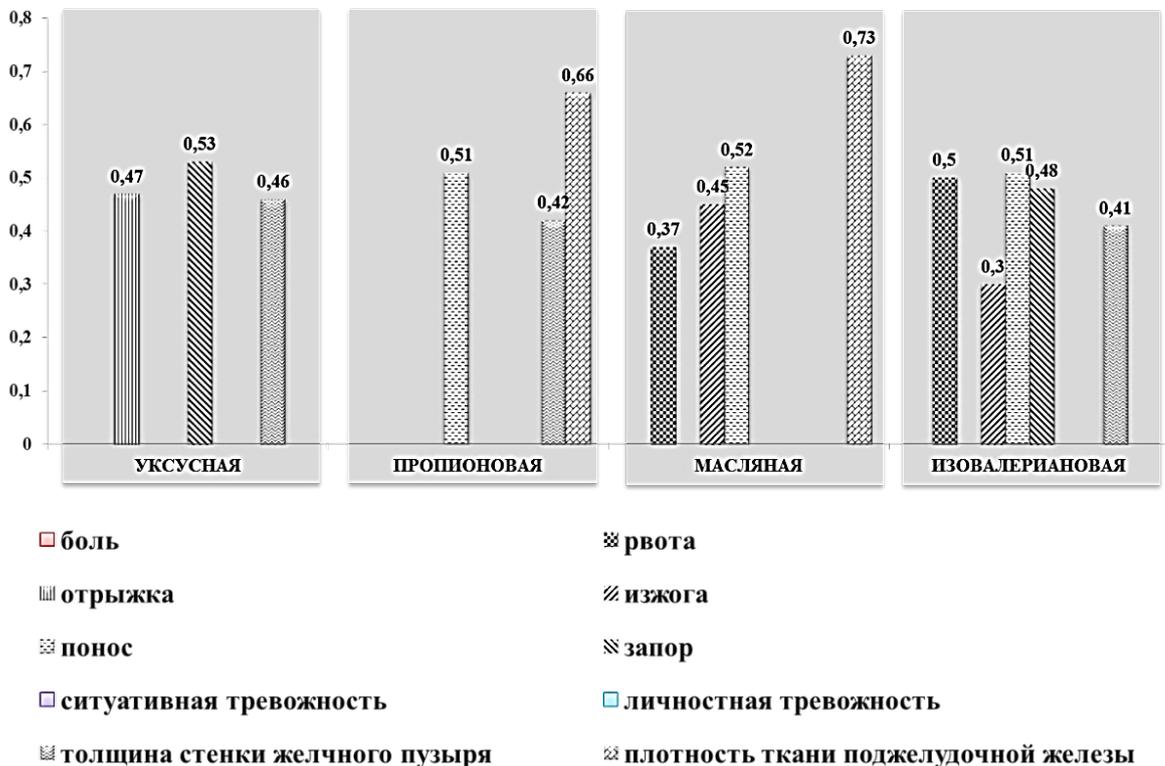


Рис. 8. Корреляционные взаимосвязи отдельных клинических признаков билиарного сладжа в форме эхогетерогенной желчи со сгустками с показателями летучих жирных кислот

Уровень пропионовой кислоты коррелировал со склонностью к послаблению стула ( $r = 0,51$ ), толщиной стенки ЖП ( $r = 0,42$ ) и гиперэхогенностью ткани поджелудочной железы ( $r = 0,66$ ).

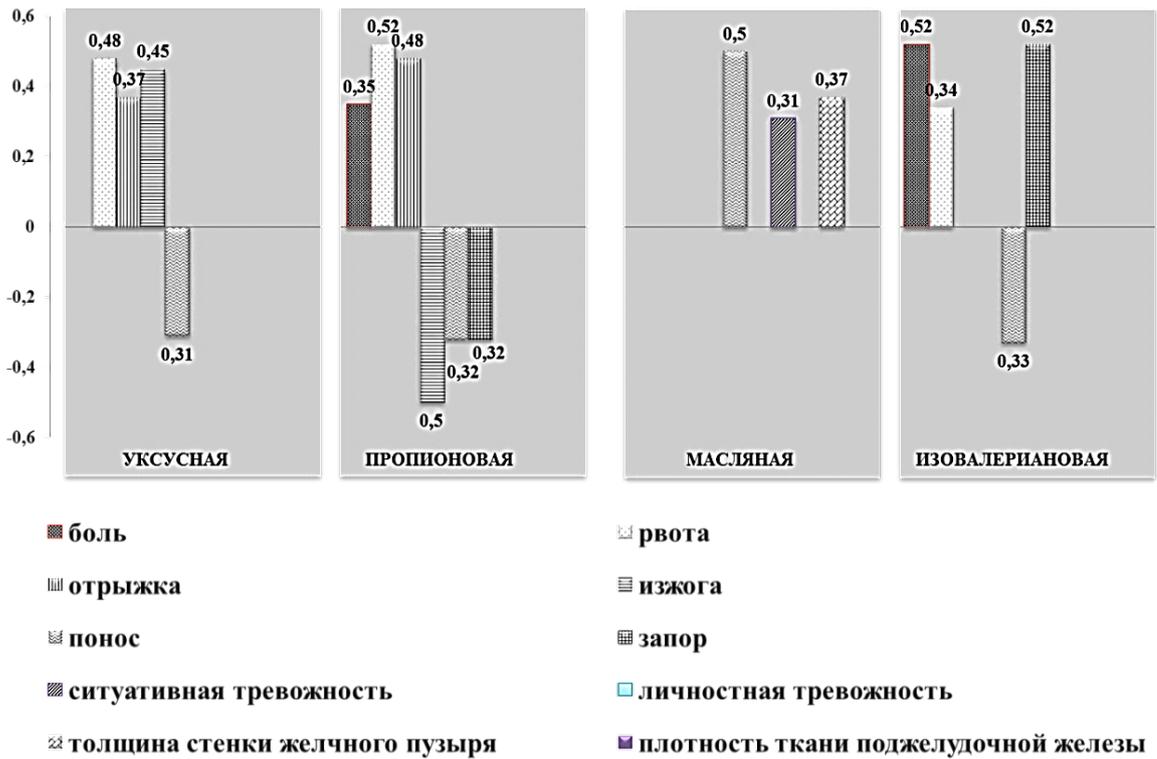


Рис. 9. Корреляционные взаимосвязи отдельных клинических признаков билиарного сладжа в форме взвеси гиперэхогенных частиц с показателями летучих жирных кислот

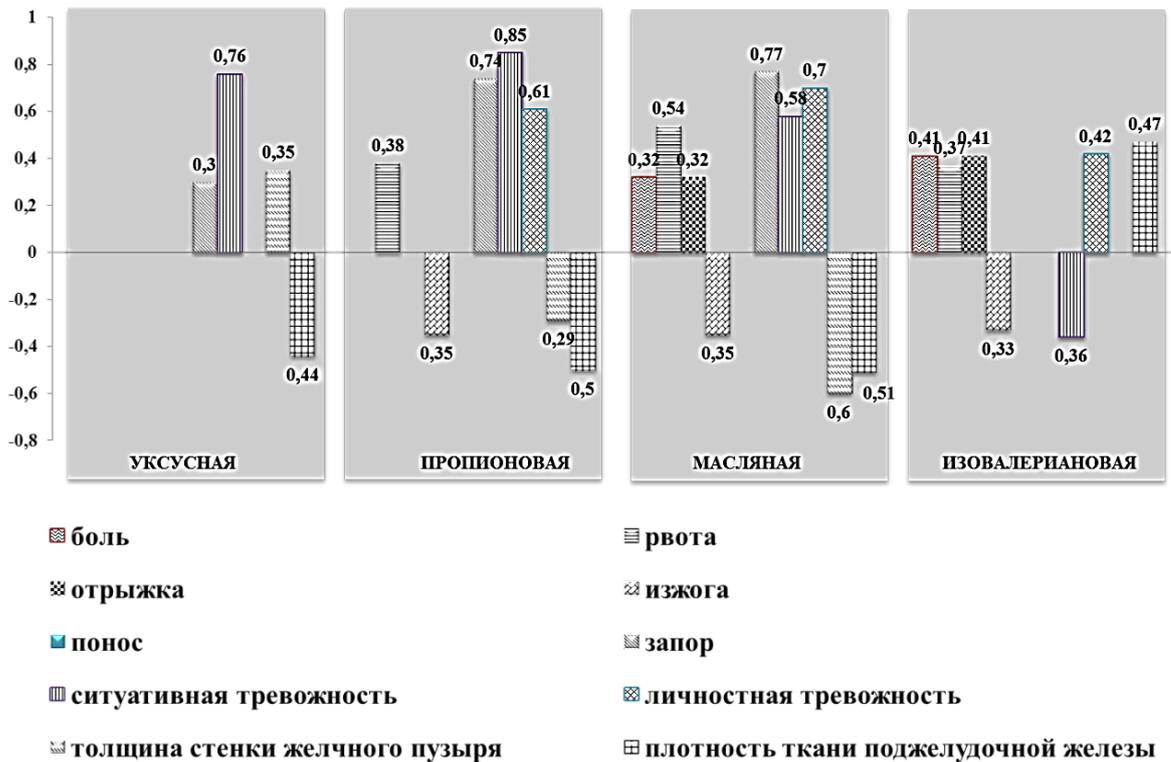


Рис. 10. Корреляционные взаимосвязи отдельных клинических признаков билиарного сладжа в форме замазкообразной желчи с показателями летучих жирных кислот

Значения масляной кислоты взаимосвязаны с явлениями рвоты ( $r = 0,37$ ), изжоги ( $r = 0,45$ ), послаблением стула ( $r = 0,52$ ), гиперэхогенностью ткани поджелудочной железы ( $r = 0,73$ ).

Корреляционные взаимосвязи установлены между уровнем изовалериановой кислоты и возможностью появления рвоты ( $r = 0,50$ ), изжоги ( $r = 0,30$ ), послаблением стула ( $r = 0,51$ ), и склонностью к запорам ( $r = 0,48$ ), толщиной стенки ЖП ( $r = 0,41$ ).

При БС в форме ВГЧ нарастает количество взаимосвязей концентрации уксусной кислоты с диспепсическими проявлениями в виде рвоты ( $r = 0,48$ ), отрыжки ( $r = 0,37$ ), изжоги ( $r = 0,45$ ).

Пропионовая кислота имела взаимосвязи с выраженностью и частотой болевого синдрома ( $r = 0,35$ ), рвотой ( $r = 0,52$ ), отрыжкой ( $r = 0,48$ ), изжогой ( $r = -0,50$ ), склонностью к запорам ( $r = -0,32$ ).

Масляная кислота имела прямую связь со склонностью к поносу ( $r = 0,50$ ) и повышенной ситуативной тревожностью ( $r = 0,31$ ).

Изовалериановая кислота чаще имела прямую связь с выраженностью болевого синдрома ( $r = 0,52$ ), рвотой ( $r = 0,34$ ), склонностью к запорам ( $r = 0,52$ ) и обратную – с послаблением стула ( $r = -0,33$ ).

У детей с БС в форме ЗЖ отмечается увеличение количества корреляционных связей между уровнем ЛЖК и отдельными клиническими признаками. Так, концентрация уксусной кислоты положительно коррелировала со склонностью к запорам ( $r = 0,30$ ), повышенной ситуативной тревожностью ( $r = 0,76$ ), толщиной стенки ЖП ( $r = 0,35$ ) и имела обратную связь с гиперэхогенностью ткани поджелудочной железы ( $r = -0,44$ ).

Уровень пропионовой кислоты коррелировал с явлениями рвоты ( $r = 0,38$ ) склонностью к запору ( $r = 0,74$ ), высокой ситуативной ( $r = 0,85$ ) и личностной ( $r = 0,85$ ) тревожностью и имел обратную связь с изжогой ( $r = -0,35$ ), толщиной стенки ЖП ( $r = 0,29$ ) и изменением ткани поджелудочной железы ( $r = 0,50$ ).

Показатели масляной кислоты имели умеренную связь с частотой и выраженностью болевого синдрома ( $r = 0,32$ ), с диспепсическими проявлениями в виде рвоты ( $r = 0,54$ ), отрыжки ( $r = 0,32$ ), достаточно сильную связь со склонностью к запору ( $r = 0,77$ ), повышенной ситуативной ( $r = 0,58$ ) и личностной ( $r = 0,72$ ) тревожностью и обратную связь с изжогой ( $r = -0,35$ ), толщиной и уплотнением стенки ЖП ( $r = -0,60$ ) и гиперэхогенностью ткани поджелудочной железы ( $r = -0,50$ ).

Уровень изовалериановой кислоты преимущественно имел прямую связь с характером болевого синдрома ( $r = 0,41$ ), диспепсических проявлений в виде отрыжки ( $r = 0,41$ ), рвоты ( $r = 0,37$ ), высокой личностной тревожности ( $r = 0,42$ ) и изменения ткани поджелудочной железы ( $r = 0,47$ ). Прослеживаются обратные взаимосвязи и с изжогой ( $r = -0,33$ ) и повышенной ситуативной тревожностью ( $r = -0,36$ ).

Таким образом, выявленные корреляционные взаимосвязи между клиническими (выраженность болевого и диспепсического синдромов, повышение ситуативной и личностной тревожности), ультрасонографическими (толщина стенки ЖП, гиперэхогенность ткани поджелудочной железы) показателями и параметрами ЛЖК в слюне у детей, по-видимому, могут отражать тяжесть патологического процесса при различных формах БС.

## **Глава 5. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ, ДИАГНОСТИКА НАЧАЛЬНОЙ СТАДИИ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ И СИСТЕМА НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ДЕТЬМИ ГРУППЫ РИСКА ФОРМИРОВАНИЯ ХОЛЕЛИТИАЗА**

### **5.1. Прогнозирование формирования желчнокаменной болезни**

Своевременное выявление детей с угрозой возникновения ЖКБ с учетом комплексного влияния наследственных и внешнесредовых факторов является крайне актуальной медицинской и социальной задачей. Необходимость выделения группы риска по формированию холелитиаза обусловлена высокой распространенностью не только функциональных, но и органических (ЖКБ, холецистит) поражений билиарного тракта у детей.

Различные биологические, физические, химические факторы приводят к изменениям внутренней среды, нарушая способность адекватно реагировать на изменения окружающей среды. Роль каждого фактора в возникновении холелитиаза не одинакова, а их сочетания могут варьировать в широких пределах. В связи с этим необходимо объективно оценить значимость факторов риска в вероятном прогнозе возникновения патологического процесса.

С помощью анализа Вальда была разработана формализованная таблица для комплексной оценки прогнозирования перехода начальной стадии ЖКБ в стадию желчных камней (табл. 22).

Алгоритм построения формализованной таблицы состоял из нескольких этапов. На первом этапе в результате проведения УЗИ органов брюшной полости были выделены дети с изменениями в ЖП в виде БС. С целью выявления факторов, способствующих формированию холелитиаза, был проведен анализ медико-биологического, социально-средового анамнеза и выполнено клинико-лабораторное обследование.

На втором этапе был изучен катамнез пациентов с БС в течение 2–6 лет. Установлено, что у 39,68% детей при повторном УЗИ осадок в ЖП не определялся. У 15,87% детей БС со временем трансформировался в холелитиаз. Необходимо отметить, что длительное существование БС у этих детей способствовало развитию осложнений в виде холецистита и «отключенного» ЖП, что явилось показанием к проведению холецистэктомии. В связи с этим была произведена переоценка факторов риска и выделены наиболее значимые для прогноза возникновения ЖКБ.

Математическому анализу было подвергнуто 34 показателя. Однако наиболее информативными для суждения об угрозе возникновения холелитиаза оказались только 18, для которых был вычислен ПК по формуле:

$$\text{ПК} = 10 \lg \frac{P_2}{P_1},$$

где  $P_1$  – наличие признака у детей, у которых исчез БС;

$P_2$  – наличие признака у детей с длительным сохранением БС.

Для оценки информативности градаций рассчитывался JK по формуле:

$$\text{JK} = \text{ПК} (P_2 - P_1).$$

Информативность признака ( $r$ ) устанавливалась суммированием информативности его градаций.

Для прогноза риска возникновения ЖКБ необходимо просуммировать ПК всех значимых факторов (признаков) и сумму сопоставить с пороговыми значениями для принятия заключения о прогнозе: +13 – наибольшая вероятность риска развития ЖКБ (неблагоприятный прогноз); от –12 до +12 – средняя вероятность риска («группа внимания»); –13 – наименьшая вероятность риска (благоприятный прогноз).

Ошибка прогноза при использовании формализованной таблицы составляет 5%.

Формализованная таблица для прогнозирования риска  
формирования желчных камней у детей

Признак	ПК	Информативность (КИ)
1. Отягощенный генеалогический анамнез по заболеваниям гепатобилиарной зоны: да нет	+2,0 -1,0	0,5
2. Отягощенная наследственность по ЖКБ: да нет	+1,8 -0,6	0,5
3. Задержка внутриутробного развития: да нет	+1,9 -0,6	0,21
4. Перинатальное поражение ЦНС: да нет	+2,6 -0,8	0,69
5. Аллергические заболевания: да нет	+2,2 -0,7	0,39
6. Частые ОРЗ: да нет	+1,4 -0,8	0,19
7. Гиподинамия: да нет	+1,9 -0,9	0,25
8. Аномалии развития ЖП: да нет	+3,3 -1,3	1,35
9. Гиперэхогенная ткань поджелудочной железы: да нет	+1,7 -0,7	0,34

Признак	ПК	Информативность (КИ)
10. Нарушения питания:		
да	+1,7	0,31
нет	1,0	
11. Ожирение:		
да	+1,9	0,38
нет	-0,7	
12. Высокая личностная тревожность:		
да	+1,5	0,31
нет	-0,4	
13. Максимальное значение хемилюминесценции слюны:		
$\geq 67,50$ мВ	+6,0	3,20
$< 57,04$ мВ	-2,9	0,78
14. Светосумма хемилюминесценции слюны (S):		
$\geq 369,94$ мВ $\times$ с	+5,1	1,5
339,90–369,94 мВ $\times$ с	+3,9	1,0
$< 333,90$ мВ $\times$ с	-6,7	3,6
15. Общий уровень ЛЖК в слюне:		
$\geq 0,044$ ммоль/л	-1,0	0,13
$< 0,036$ ммоль/л	+1,4	0,19
16. Уксусная кислота в слюне:		
$\geq 0,032$ ммоль/л	-1,0	0,12
0,018–0,032 ммоль/л	-5,3	1,00
$< 0,018$ ммоль/л	+4,4	1,41
17. Пропионовая кислота в слюне $< 0,008$ ммоль/л	+2,2	1,15
18. Масляная кислота в слюне:		
$\geq 0,0039$ ммоль/л	-3,5	0,35
$< 0,0036$ ммоль/л	+0,4	0,81

## 5.2. Вычислительная диагностика клинических проявлений различных форм билиарного сладжа

В настоящее время представляется важным попытаться ответить на два вопроса: обуславливает ли БС клинические симптомы и является ли стадией формирования желчных камней [110]? Исследования последних лет показывают, что ответы на эти вопросы могут быть положительными, однако фактических данных для утвердительного ответа не хватает [23, 45, 54, 173]. Пока возможен единственный ответ: пациенты со сладжем представляют гетерогенную группу, в которой возможен как благоприятный (спонтанное исчезновение), так и неблагоприятный (формирование желчных камней) исход.

В связи с этим для диагностики начальной формы ЖКБ приобретает анализ ее наиболее ранних клинических признаков, поскольку наличие нескольких форм БС позволяет предполагать различную выраженность его проявлений.

Диагностическая ценность клинических данных измеряется количеством информации, вносимым данным показателем в диагноз заболевания. В качестве единицы информации мы использовали биты. Согласно современной теории информации в кибернетике, один бит – внесенная информация, равная этой диагностической ценности.

Диагностическая ценность показателя, определяющая значимость данного признака через количество информации, вычислялась по формуле:

$$ZK / Di = PK / Di \log_2 PK / D_1 / PK / D_2,$$

где  $ZK / Di$  – диагностическая ценность (в бит) показателя при диагнозе БС;

$PK / D_1$  – частота встречаемости показателя  $K$  при диагнозе БС;

$PK / D_2$  – частота встречаемости показателя  $K$  в целом.

Данные о диагностическом весе и сводная количественная характеристика анализа клинических проявлений БС представлены в таблице 23.

Диагностический вес (Z, бит) выраженности клинических, биохимических и ультразвукографических признаков при различных формах билиарного сладжа

Показатели	Форма БС		
	ВГЧ (n = 27)	ЭЖС (n = 34)	ЗЖ (n = 22)
<b>КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ</b>			
1. Локализация болей:			
околопупочная	0,1	0,1	0,1
левое подреберье	0,1	0,1	–
правое подреберье	0,1	0,1	0,3
эпигастральная область	0,1	0,1	–
2. Характер болей:			
ноющая	0,1	–	0,2
острая	–	–	–
схваткообразная	–	–	0,1
давящая	–	–	0,1
сжимающая	0,1	0,1	–
тупая	0,1	0,1	0,2
3. Продолжительность болей:			
кратковременная (несколько минут)	0,2	0,2	0,1
длительная (от 1 часа до 3 часов)	0,1	0,1	0,2
4. Распространенность болей:			
в правую лопатку	–	–	0,1
в правое плечо	–	0,2	0,2
в левую лопатку	0,2	–	–
левое подреберье	–	0,1	–
опоясывающие	–	–	0,1
не отмечается	0,1	–	–

Показатели	Форма БС		
	ВГЧ (n = 27)	ЭЖС (n = 34)	ЗЖ (n = 22)
5. Симптомы, сопровождающие боль:			
потоотделение	0,1	0,1	0,1
беспокойство	0,1	0,1	0,1
тошнота	0,1	0,1	–
отрыжка	0,1	0,1	0,1
изжога	0,1	–	–
горечь во рту	–	–	0,1
метеоризм	–	–	0,1
понос	0,1	0,1	0,1
запор	0,1	0,1	0,2
сочетание диспепсических расстройств верхнего и нижнего отдела ЖКТ	0,1	0,1	0,2
не отмечается	0,1	0,1	0,01
6. Время возникновения болей:			
утром	–	–	–
днем	0,1	–	–
ночью	0,1	0,1	0,1
любое время	–	0,1	0,1
7. Факторы, провоцирующие боль:			
сочетание эмоциональной напряженности и физической нагрузки	–	0,1	–
эмоциональное напряжение	–	–	0,1
физические нагрузки	0,1	–	0,1
обильный прием пищи	0,1	–	0,1
употребление жирной, жареной, острой пищи	0,1	0,1	0,2

Показатели	Форма БС		
	ВГЧ (n = 27)	ЭЖС (n = 34)	ЗЖ (n = 22)
8. Факторы, уменьшающие боль: прием лекарств	0,1	0,1	0,2
Уровни тревожности			
Личностная:			
умеренная	0,2	0,2	–
высокая	–	–	0,4
Ситуативная:			
умеренная	0,2	–	0,1
высокая	–	0,2	0,2
УЛЬТРАСОНОГРАФИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ			
Утолщение стенки ЖП	0,1	0,1	0,3
Гиперэхогенная ткань поджелу- дочной железы	–	0,1	0,3
Аномалии развития ЖП и желче- выводящих путей	0,2	0,1	0,2
БИОХИМИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ			
Перекисное окисление липидов и антиоксидантная активность			
Усиление ПОЛ	–	–	0,4
АОА:			
увеличена	0,2	0,2	–
снижена	–	–	0,4
Летучие жирные кислоты			
Повышение уровня уксусной кислоты	0,3	0,1	0,3
Снижение уровня пропионовой кислоты	0,2	0,1	0,5
Снижение уровня масляной кислоты	–	0,2	0,3
Снижение уровня изовалериановой кислоты	–	0,2	0,3

Несмотря на то что наиболее характерными клиническими проявлениями БС является диспепсия билиарного типа, нами выявлены некоторые особенности клинического течения различных его форм.

Для детей с БС в форме ВГЧ наиболее информативны клинические признаки синдрома в виде сжимающих (0,1 бит), непродолжительных (0,2 бит) болей с отсутствием характерной зоны локализации, без распространения (0,2 бит), возникающих утром и днем (0,1 бит), сопровождающихся вегетативными изменениями в виде потоотделения (0,1 бит), тошнотой (0,1 бит), отрыжкой (0,1 бит), возникающих после эмоционального напряжения (0,1 бит) и уменьшающихся после отдыха (0,1 бит). Для данной формы БС характерно повышение антиоксидантной защиты (0,2 бит), повышение уровня уксусной (0,3 бит) и снижение пропионовой (0,2 бит) кислот.

БС в форме ЭЖС с наибольшей вероятностью можно диагностировать при наличии тупых (0,1 бит), непродолжительных (0,2 бит) болей без характерной зоны локализации, нередко опоясывающего (0,2 бит) характера, сопровождающихся повышенной потливостью (0,1 бит), беспокойством (0,1 бит), нарушениями стула в виде поноса или запора (0,1 бит), возникающих утром (0,1 бит) и днем (0,1 бит), провоцируемых употреблением жирной, жареной пищи (0,1 бит) и уменьшающихся после отдыха и приема пищи (0,1 бит). Характерен для лиц с высокой ситуативной тревожностью (0,2 бит). Сопровождается повышением антиоксидантной защиты (0,2 бит), снижением уровня масляной (0,2 бит) и изовалериановой (0,2 бит) кислот.

БС в форме ЗЖ с высокой вероятностью можно диагностировать при наличии ноющих (0,2 бит), тупых (0,2 бит) болей с характерной локализацией в области правого подреберья (0,3 бит), продолжительного (0,2 бит) характера, с распространением в правое плечо (0,2 бит), лопатку (0,1 бит), сопровождающихся тошнотой (0,1 бит), горечью во рту (0,1 бит), изжогой (0,1 бит), метеоризмом (0,1 бит), запором (0,1 бит), возникающих в любое время суток (0,1 бит) и купирующихся спазмолитическими препаратами (0,1 бит). Для детей с БС в форме ЗЖ наиболее характерны: высокая личностная тревожность

(0,4 бит), признаки аномалии развития ЖП (0,2 бит), воспаление в стенке ЖП (0,3 бит), транзиторные изменения в поджелудочной железе (0,3 бит), усиление процессов ПОЛ (0,4 бит), значительное снижение антиоксидантной защиты (0,4 бит), увеличение концентрации уксусной кислоты (0,3 бит), снижение содержания пропионовой (0,5 бит), масляной (0,3 бит) и изовалериановой кислот (0,3 бит).

### **5.3. Программа дифференцированного наблюдения за детьми групп риска формирования желчнокаменной болезни**

Исходя из высокой вероятности формирования ЖКБ пациенты с впервые выявленными изменениями билиарной системы, независимо от их характера, нуждаются в динамическом наблюдении, профилактических мероприятиях и этапном лечении с учетом характера сформировавшейся патологии, сопутствующих заболеваний и ассоциированных состояний, а также сложившихся факторов риска.

Организационно-методическую основу системы прогностического слежения за детьми с угрозой формирования ЖКБ составляет программа, включающая три этапа: прогностический, диагностический, лечебно-профилактический.

#### **Первый этап – прогностический.**

Цель – среди детей с дисфункцией билиарной системы осуществить прогнозирование и выделить пациентов с высокой степенью риска формирования ЖКБ.

Задачи:

- выявление факторов риска формирования ЖКБ,
- выделение детей, относящихся к группе повышенного риска формирования холелитиаза.

Методы:

- прогнозирование риска развития ЖКБ,
- ультрасонографическое исследование органов брюшной полости (ЖП, печень, поджелудочная железа),
- психологическое тестирование по шкалам тревожности.

Привлекаемые специалисты: гастроэнтеролог, невролог, психолог, врач ультразвуковой диагностики.

### **Второй этап – диагностический.**

Цель – диагностика ЖКБ на начальной стадии.

Задачи:

- выявление ранних клинических проявлений начальной стадии ЖКБ,
- определение форм БС,
- оценка психоэмоционального статуса,
- оценка кишечной микрофлоры,
- оценка окислительного стресса.

Методы:

- УЗИ органов брюшной полости (ЖП с определением сократительной функции, печень, поджелудочная железа);
- психологическое тестирование по шкалам тревожности;
- определение уровня ЛЖК в слюне;
- определение показателей ПОЛ и АОА в слюне.

Привлекаемые специалисты: гастроэнтеролог, врач ультразвуковой диагностики, невролог, психолог.

### **Третий этап – лечебно-профилактический.**

Основу данного этапа составляет дифференцированная программа профилактики развития ЖКБ.

## ПРОГРАММА ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Цель – осуществление динамического наблюдения за детьми группы повышенного риска развития ЖКБ, направленного на формирование здорового образа жизни.

Задачи:

- предотвращение застоя желчи в ЖП,
- предотвращение и своевременная коррекция моторно-эвакуаторных расстройств в ЖП и желчевыводящих путей,
- своевременная санация билиарного тракта, желудка и кишечника,
- улучшение литогенных свойств желчи.

Привлекаемые специалисты: гастроэнтеролог, невролог, психолог.

Место проведения: детская поликлиника; Центр восстановительной медицины и реабилитации.

При реализации профилактических задач приоритетными являются соблюдение принципов рационального питания.

Для оптимизации профилактических мероприятий детям высокого риска формирования ЖКБ целесообразно:

1. Частый, до 6 раз в сутки, прием пищи небольшими порциями с интервалом 3–4 часа, что обеспечивает периодичность выделения желчи и панкреатического сока.

2. Изменение качественного состава пищевого рациона:

- ограничение потребления холестеринсодержащих продуктов (жирной свинины, баранины, уток, жирных сортов рыбы, яичного желтка, печени);
- уменьшение потребления продуктов, содержащих насыщенные жиры (сливочного масла, жирного майонеза, сыра выше 30%-ной жирности);

- ограничение потребления мучны и крупяных блюд (рис, пшено, манка);
- исключение из рациона консервов, копченостей, пряностей, грибов, вызывающих раздражение слизистой оболочки ЖКТ и сильное сокращение ЖП;
- предпочтение супам на овощном отваре, обладающим слабым экстрактивным действием;
- обогащение пищи растительными маслами;
- употребление достаточного количества жидкости в виде чая с молоком, компотов из сухофруктов.

3. Выполнение оптимального двигательного режима:

- активный отдых на свежем воздухе;
- ограничение просмотра телевизионных передач;
- ограничение времени работы с компьютером;
- смена интеллектуальных нагрузок активным отдыхом;
- выполнение умеренных динамических нагрузок: плавание, ходьба, велосипед, лыжи.

4. Отказ от вредных привычек:

- табакокурения;
- употребления алкогольсодержащих напитков.

5. Снижение психоэмоционального напряжения:

- устранение конфликтных, стрессовых ситуаций в семье, школе;
- проведение седативной терапии накануне событий, вызывающих волнение (контрольные, экзамены, поездки).

6. Санация хронических очагов инфекции.

7. Коррекция нарушенной деятельности сопряженных органов пищеварительной системы; нормализация оттока желчи и панкреатического сока с помощью желчегонных препаратов, выбор которых зависит от варианта нарушения моторики ЖП.

## ПРОГРАММА ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Цель – динамическое наблюдение за пациентами с начальной стадией ЖКБ и проведение лечебно-профилактических мероприятий, направленных на предотвращение образования конкрементов в ЖП и дальнейшее прогрессирование патологического процесса.

Задачи:

- улучшение реологических свойств желчи;
- нормализация моторики ЖП, сфинктера Одди, тонкой кишки;
- восстановление кишечной микрофлоры;
- коррекция психоэмоциональных нарушений.

Привлекаемые специалисты: гастроэнтеролог, физиотерапевт, врач ЛФК, психолог.

Место проведения: детская поликлиника; Центр восстановительной медицины и реабилитации.

Основой лечения пациентов с БС являются лекарственные средства, которые влияют на основные звенья билиарного литогенеза.

Ряд исследователей рассматривают возможность проведения литолитической терапии БС с помощью препаратов желчных кислот при стойком его выявлении по данным УЗИ на протяжении 3 месяцев даже при отсутствии клинической симптоматики [174, 203, 230, 231, 248, 256].

К препаратам, действующим на звенья билиарного литогенеза, относится урсodeоксихолевая кислота (УДХК, «Урсофалак», «Урсосан»). Механизм действия УДХК многообразен и проявляется в виде различных эффектов: гепатопротективного, литолитического, гипохолестеринемического, иммуномодулирующего, улучшающего микробиоценоз кишечника и нормализующего эффекты окислительного стресса [45].

Продолжительность курса лечения зависит от выраженности клинической картины и формы БС. При БС в форме ВГЧ курс урсотерапии составляет 1 месяц. При ЭЖС и ЗЖ лечение более длительное, но не превышает 12 месяцев.

Установлено, что эффективность урсотерапии продолжительностью до 3 месяцев при БС в форме ВГЧ составляет 60%, ЭЖС – 85,7%, ЗЖ – 87,5% [65, 66, 72].

В качестве гепатопротектора можно использовать препараты «Гепабене», «Хофитол», «Гепатофальк Планта», «Галстена», оказывающих сочетанное желчегонное, спазмолитическое, противовоспалительное и гепатопротективное действие.

Применение препарата «Гепабене» показало, что у больных с БС в форме ВГЧ эффект был отмечен в 100% случаев, при ЭЖС – в 70% случаев, а у лиц с ЗЖ лечение не имело заметного эффекта [72].

Для нормализации продукции желчи, моторики ЖП, тонуса сократительного аппарата важно использовать желчегонные препараты нового поколения с изолированным спазмолитическим действием на различные отделы желчевыводящих путей («Дюспаталин», «Одестон», «Гепабене», «Гепатофальк Планта», «Хофитол»). Потенциал благоприятных эффектов лекарств этого класса огромен и не исчерпывается только спазмолитическим действием [71, 75, 117, 188, 189, 191].

У пациентов с БС с признаками хронического холецистита и избыточной массой тела целесообразно использовать «Дюспаталин», влияющий на литогенные свойства пузырной и печеночной желчи.

При сочетании БС с ожирением наиболее эффективно гипополипдемическое средство «Хофитол», которое применяется на фоне базисного литолитического препарата – урсодеоксихолевой кислоты.

Патогенетически обосновано включение в комплексную терапию детей с БС, протекающим на фоне ожирения, препарат «Мукофальк», оказывающий положительное действие на липидный и углеводный обмен, улучшающий морфофункциональное состояние гепатобилиарной системы и снижающий литогенность желчи.

В комплекс лечения больных с БС необходимо включать препараты, обладающие антиоксидантной активностью – Эссенциале форте Н, витамины А, С, Е.

Детям с повышенным уровнем тревожности, особенно при БС в форме ЗЖ, необходимо назначать медикаментозную седативную терапию – валериана, ново-пассит, глицин, тенотен.

Восстановлению нормального состава кишечной микрофлоры при БС способствует применение лактулозы («Дюфалак», «Нормазе»). «Дюфалак» реализует свое действие в толстой кишке, способствует нарастанию сахаролитической флоры и угнетению протеолитической и потенциально патогенной кишечной флоры, а также оказывает слабительное действие [113, 131, 169].

Комплекс лечебно-профилактических мероприятий должен быть направлен не только на нормализацию процессов желчеобразования и желчевыведения, снижение литогенности желчи, коррекцию нарушенных функций органов пищеварения, но и на устранение невротических реакций и патологических рефлексов на гладкую мускулатуру ЖП, желчных протоков и сфинктеров. При лечении пациентов с БС целесообразно последовательное назначение различных групп препаратов. Выбор лекарственных средств, обладающих литолитическими свойствами, и длительность их использования зависит от формы БС и выраженности клинических проявлений.

Важная роль в решении проблемы ЖКБ принадлежит диспансерному наблюдению. Обоснованием для включения пациентов с БС в группу детей, подлежащих диспансерному наблюдению, является социальная значимость ЖКБ, возможность выявления заболевания на предкаменной стадии и проведения достаточно эффективной терапии, способной предотвратить переход заболевания в стадию формирования желчных камней [45].

Диспансерному наблюдению подлежат все дети с БС, периодичность которого должна составлять 2 раза в год и включать УЗИ, биохимическое исследование крови для исключения холестаза, по показаниям – обследование других органов пищеварения, в первую очередь имеющих тесную анатомо-функциональную связь с билиарной системой (печень, поджелудочная железа).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема ЖКБ является одной из наиболее актуальных в современной гастроэнтерологии. В развитых странах она встречается у 10–15% взрослого населения [32, 69, 240, 248]. Отмечается устойчивая тенденция к росту заболеваемости ЖКБ среди лиц молодого возраста и детей. Не случайно, ЖКБ занимает ведущее место в структуре наиболее распространенных заболеваний органов пищеварения и перестала быть казуистикой [54, 256, 260].

Для педиатров наибольшее значение имеет начальная стадия заболевания, или БС, так как именно на данном этапе необходимо принимать меры профилактики для предотвращения формирования желчных камней [22, 65].

В педиатрии БС уделяется недостаточное внимание, хотя обратимость его спонтанно или под влиянием проводимой терапии представляет особый интерес. Своевременное выявление детей, имеющих факторы риска развития ЖКБ, уточнение особенностей клинических проявлений различных форм БС позволят прогнозировать, диагностировать заболевание на предкаменной стадии и применять адекватную терапию, что поможет предотвратить переход процесса в стадию формирования желчных камней. В результате проведенного исследования установлено, что за последние пять лет динамика первичной заболеваемости в Ивановской области по всем болезням органов пищеварения практически не изменилась, но аналогичные показатели по РФ оказались несколько выше.

По данным ФГБУ «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения России, в Российской Федерации зарегистрирован рост заболеваемости среди детского населения болезнями желчного пузыря и желчевыводящих путей с 683,3 случая на 100 000 в 2008 г. до 700,9 в 2010 г. В Ивановской области отмечаются высокие темпы распространенности болезней печени – с 5,0 случая в 2009 г. до 14,8 случая

на 100 000 в 2012 г. Результаты собственных исследований указывают на тенденцию к увеличению заболеваемости ЖКБ за счет первой стадии.

ЖКБ у детей относится к группе мультифакториальных заболеваний или к болезням с наследственной предрасположенностью [106].

Установлено, что у детей с начальной стадией ЖКБ по сравнению с детьми группы сравнения наследственно-семейная предрасположенность была выше по заболеваниям ЖКТ (68,82 и 55,00% соответственно) и гепатобилиарной зоны (41,94 и 26,67%;  $p < 0,05$ ).

Обращает на себя внимание, что у родственников детей основной группы ЖКБ встречалась почти в 2 раза чаще, чем у детей контрольной группы ( $p < 0,05$ ).

У родственников детей основной группы отмечалась более высокая частота заболеваний сердечно-сосудистой (40,86 и 28,33% соответственно), эндокринной (32,25 и 20,00% соответственно) систем, а также почек и мочевыделительной системы (16,12 и 3,33%;  $p < 0,01$ ).

Важную роль в формировании хронических заболеваний гепатогастродуоденальной зоны у детей играет дисбаланс нейрогуморальной системы, возникающий при перинатальных поражениях мозговых структур гипоксически-ишемического генеза. Так, угроза прерывания беременности регистрировалась в 2 раза чаще у матерей детей с ЖКБ по сравнению с детьми группы сравнения. Также значительно чаще ( $p < 0,05$ ) у детей с ЖКБ диагностировалась хроническая внутриутробная гипоксия плода. Проявления гестоза у матерей детей с начальной стадией ЖКБ наблюдались в 1,5 раза чаще, чем у матерей детей группы сравнения.

Гипоксия, негативно воздействующая на эмбриогенез супрасегментарных и вегетативных образований, способствует снижению адаптивных возможностей автономной нервной системы в постнатальном периоде. Установлено, что в неонатальном периоде число детей с ЖКБ, имеющих перинатальное поражение ЦНС гипоксически-ишемического генеза, было в 2 раза выше, чем у детей с дисфункцией билиарной системы ( $p < 0,05$ ).

Дети с ЖКБ находились на естественном вскармливании непродолжительное время. Они чаще получали искусственное вскармливание с рождения (43,01%), чем дети контрольной группы (33,33%).

Аллергические реакции на пищевые продукты и лекарственные вещества чаще регистрировались у детей с ЖКБ по сравнению с контрольной группой (24,73 и 15,00% соответственно). У детей с ЖКБ отмечалось более выраженное снижение резистентности, проявляющееся частыми острыми респираторными заболеваниями (32,26 и 18,33%;  $p < 0,05$ ).

При изучении социально-средового анамнеза установлено, что у детей с начальной формой ЖКБ чаще, чем у детей группы сравнения, выявлялись стрессовые ситуации, связанные с конфликтами в школе (22,58 и 13,33% соответственно).

Обращало на себя внимание, что у большинства детей с ЖКБ отмечалось количественно-качественное нарушение питания. Дисбаланс режима питания с большими перерывами между приемами пищи установлен у 48,38% детей с основной группы, что несколько больше, чем у детей группы сравнения (41,66%). Нарушение качества питания в виде преобладания жирной, жареной пищи, злоупотребление острыми блюдами, газированными напитками, недостаточное количество овощей и фруктов отмечено у 45,16% детей с ЖКБ.

Неполноценное питание с преобладанием употребления пищи всухомятку встречалось чаще у детей с начальной формой ЖКБ (54,84 и 41,67% соответственно,  $p < 0,05$ ). Наши результаты согласуются с данными литературы, свидетельствующими о том, что несбалансированное питание детей старшего школьного возраста обуславливает недостаточное поступление в организм эссенциальных микроэлементов, энтеросорбентов, натуральных желчегонных продуктов, способствует нарушению циркуляции желчных кислот, их метаболизма с последующим формированием желчных камней [50].

Низкая двигательная активность, обусловленная значительным увеличением информационной и аудиовизуальной перегруженности, чаще отмечалась

у детей с ЖКБ, чем в группе сравнения (58,06 и 46,67% соответственно,  $p < 0,05$ ). Известно, что при значительной гиподинамии происходит подавление синтеза желчных кислот, нарушение их конъюгации и энтерогепатической циркуляции, изменение секреции холестерина и фосфолипидов, снижение коллоидной устойчивости желчи. Это приводит к повышению литогенных свойств желчи и, следовательно, к риску развития камнеобразования [54].

У детей с начальной формой ЖКБ отмечается тенденция к некоторой дисгармонии физического развития в основном за счет избытка массы тела. Установлено, что среди детей с избыточной массой тела 1–2 степени как одного из составляющих метаболического синдрома преобладали девочки по сравнению с мальчиками (12,00 и 9,71% соответственно). По мнению А. М. Запруднова и др. (2010), данное обстоятельство можно рассматривать как клинический критерий обменных нарушений у детей с БС.

Развитие заболеваний ЖКТ зависит от особенностей эмоционально-волевого комплекса, нарушение которого проявляется тревогой и депрессией и осуществляется через различные механизмы при участии вегетативных, эндокринных и соматических реакций.

Установлено, что у детей с начальной стадией ЖКБ (особенно с БС в форме ЗЖ) выраженность личностной тревожности как устойчивой характеристики к различным угрожающим ситуациям была повышена ( $p < 0,001$ ) по сравнению с таковой у детей контрольной группы. Это дает основание предполагать, что у детей с ЖКБ состояния тревожности появляются в различных ситуациях, а особенно при взаимоотношениях со сверстниками и родителями.

Ситуативная тревожность, которая отражает субъективно переживаемые эмоции, у детей с ЖКБ имела умеренный уровень (до  $39,36 \pm 1,28$  баллов), что, однако, было выше, чем у детей контрольной группы ( $34,03 \pm 1,49$  балла). При изучении ситуативной тревожности у детей в зависимости от формы БС установлено, что наибольший ее уровень ( $41,60 \pm 2,73$  балла) отмечался у пациентов с БС в форме ЗЖ.

При изучении реактивной тревожности установлено, что среди пациентов с БС в форме ЭЖС и ЗЖ чаще (43,47 и 46,67% соответственно), чем в группе с БС в виде ВГЧ (20,00%) были дети с высоким ее уровнем. Высокотревожные личности воспринимают угрозу своей самооценке в различных ситуациях и реагируют очень напряженно выраженным состоянием тревожности. Конфликты, проявляющиеся отрицательными эмоциями, чувством тревоги, страха или, напротив, гнева с элементами агрессии, могут одним из факторов формирования ЖКБ.

Хронические заболевания, склонные к прогрессированию и протекающие с обострениями, приводят к хронизации стресса и могут обусловить существенные ограничения в жизни человека.

В результате проведенного исследования установлено, что у детей с ЖКБ наиболее значимыми факторами снижения КЖ были поведенческие установки, ограничивающие контакты с друзьями и близкими (86,36%), досуг (79,55%), необходимость избегать эмоциональных и умственных нагрузок (54,55 и 68,80%). Необходимость соблюдения диеты и лечение как факторы, снижающие уровень КЖ, уходили на второй план.

Выявленные психологические особенности личности ребенка, выражающиеся высоким уровнем тревожности, способствуют появлению длительно сохраняющихся отрицательных переживаний и могут иметь определенное значение наряду с другими факторами в формировании ЖКБ и ее обострений. Различные конфликтные ситуации нарушают эмоциональную среду больных и таким образом усугубляют проявления соматической патологии.

Полученные результаты подтверждают данные литературы о том, что эмоциональные факторы, ограничения в социальной сфере, зависимость от факторов внешней среды, сопровождающей ребенка с хроническими заболеваниями органов ЖКТ, в том числе и ЖКБ, могут оказаться для него важнее самих симптомов болезни.

При изучении клинических проявлений ЖКБ в зависимости от формы БС выявлены их различия. У детей с БС в форме ЗЖ наиболее часто (72,73%) болевые ощущения локализовались в области правого подреберья, чем у детей с БС в форме ВГЧ и ЭЖС (48,15 и 50,00% соответственно). Второй по частоте зоной локализации абдоминальной боли в равной степени во всех группах была околопупочная область. Значительно реже у детей с БС в форме ВГЧ (14,82%) и ЭЖС (17,65%) боли локализовались в области левого подреберья, а у детей с БС в форме ЗЖ они не отмечались.

Ноющие абдоминальные боли чаще отмечались у детей, имеющих БС в форме ЗЖ (45,46%), чем у детей с БС в форме ВГЧ и ЭЖС (37,03 и 29,41% соответственно). Схваткообразные (22,73%) и давящие (22,73%) боли чаще встречались у детей, имеющих БС в форме ЗЖ. На тупые абдоминальные боли чаще всего указывали дети, имеющие БС в форме ВГЧ (37,04%) и ЗЖ (36,36%).

Непродолжительные, длящиеся от нескольких минут до одного часа абдоминальные боли отмечались у 66,67% детей с БС в форме ВГЧ и ЭЖС (67,64%), что чаще, чем в группе с ЗЖ (54,54%). В то же время у 45,45% детей с БС в форме ЗЖ боли носили длительный характер – от 1 до 3 часов.

При изучении зоны распространения боли установлено, что почти половина (37,03%) детей с БС в форме ВГЧ не замечали иррадиации болей, что чаще, чем у детей с БС в виде ЭЖС и ЗЖ (11,76 и 22,73% соответственно). Опоясывающие боли чаще имели дети с БС в виде ЭЖС (44,12%), чем дети с БС в форме ВГЧ (25,93%) и ЗЖ (36,36%). Распространение боли в правую лопатку (36,36%) и плечо (36,36%) преимущественно отмечали дети с БС в форме ЗЖ.

Анализ частоты диспепсических проявлений у больных показал, что у детей с БС в форме ЗЖ чаще, чем у детей с БС в форме ВГЧ и ЭЖС, имели место изжога (27,27 против 18,51 и 20,59%), горечь во рту (22,73 против 14,82 и 11,76%), нарушение стула в виде запора (50,00 против 37,04 и 35,29% соот-

ветственно). Сочетание диспепсических расстройств верхнего и нижнего отделов ЖКТ отмечалось наиболее часто (40,91%) у детей с БС в форме ЗЖ, чем у детей с БС в виде ВГЧ и ЭЖС (36,36 и 29,49% соответственно).

При изучении времени возникновения боли было выявлено, что абдоминальные боли утром и днем чаще возникали у детей с БС в форме ЭЖС (32,35 и 35,29% соответственно). В ночные часы появление болей связывали 37,04% детей с БС в виде ВГЧ и 40,91% детей с ЗЖ.

Почти половина детей с БС в форме ЗЖ отмечали, что боли могли появиться в любое время суток.

Преимущественным провоцирующим фактором абдоминальной боли у детей всех исследуемых групп служило употребление жирной, жареной или острой пищи, чаще встречаемой в группе детей с БС в форме ЗЖ (50,00%), чем у детей с БС в форме ВГЧ и ЭЖС (29,63 и 41,18% соответственно). Вторым по частоте провоцирующим фактором было эмоциональное напряжение, различные стрессовые ситуации, чаще всего встречаемые среди детей с БС в форме ЗЖ (36,36%).

В качестве основного фактора, способствующего уменьшению или прекращению болей у детей обеих групп, выступал прием препаратов, обладающих спазмолитическим действием.

При оценке интенсивности ПОЛ в слюне методом биохемиллюминесценции нами установлено, что у детей с начальной стадией ЖКБ площадь светосуммы хемиллюминесценции, отражающая состояние антиоксидантной защиты, была снижена ( $p < 0,001$ ) по сравнению с детьми группы сравнения ( $308,73 \pm 19,35$  и  $424,00 \pm 22,99$  мВ×с соответственно). Поскольку на интенсивность окислительного процесса оказывает влияние водорастворимый комплекс соединений, обладающих как антиоксидантным, так и прооксидантным действием, по светосумме можно судить о суммарной АОА, поскольку она в большей мере отражает содержание радикалов  $RO_2$ , соответствующих обрыву цепи свободнорадикального окисления. Следовательно,

уменьшение светосуммы у детей с начальной стадией ЖКБ может свидетельствовать о начальном ответе на развивающийся окислительный стресс, сопровождающийся мобилизацией антиоксидантной системы и повышением отдельных антиоксидантов [10].

Нами выявлены достоверные различия процессов свободнорадикального окисления у детей с различными формами БС.

У детей с БС в форме ЗЖ происходит интенсификация ПОЛ, выражающаяся максимальными значениями хемилюминесценции слюны ( $70,42 \pm 6,91$  мВ) по сравнению с детьми с БС в форме ЭЖС и ВГЧ ( $56,90 \pm 5,49$  и  $56,69 \pm 5,42$  мВ;  $p < 0,01$ ).

Значительное ( $365,42 \pm 31,52$ ;  $p < 0,001$ ) увеличение светосуммы у детей с БС в форме ЗЖ по сравнению с детьми с БС в форме ЭЖС и ВГЧ ( $277,50 \pm 36,25$  и  $302,00 \pm 29,20$  мВ×с соответственно) свидетельствует о снижении у них антиоксидантной защиты.

Изучение уровня короткоцепочечных жирных кислот может иметь определенное значение при патологии желчевыводящей системы, так как в процессе образования камней принимают участие желчные кислоты, обмен которых зависит от состава кишечной микрофлоры.

Учитывая, что у детей с начальной стадией ЖКБ недостаточно изучены особенности содержания ЛЖК в различных биологических средах, то нами исследован их профиль у наших пациентов не только в целом в группе, но и у детей с различными формами БС.

У детей с ЖКБ по сравнению с детьми группы сравнения установлено повышение ( $p < 0,001$ ) уровня уксусной кислоты в 2 раза и общего количества ЛЖК ( $p < 0,01$ ), свидетельствующего об изменении основных бактериальных семейств и родов, а именно бифидо-, фузо- и эубактерий [7, 164].

Снижение содержания пропионовой и масляной кислот, по-видимому, может свидетельствовать об уменьшении активности строгих анаэробов, которые участвуют в энтерогепатической циркуляции желчных кислот.

Значительное ( $p < 0,001$ ) уменьшение содержания изовалериановой кислоты у больных с ЖКБ указывает на снижение протеолитической активности анаэробной микрофлоры и ферментативной недостаточности верхних отделов ЖКТ.

По-видимому, снижение анаэробного индекса у детей с ЖКБ может свидетельствовать о нарушении инфраструктуры микробиоценоза и угнетении популяций строго анаэробной микрофлоры, что может способствовать гиперколонизации *E. coli*, *Staphylococcus*, *Proteus*.

Полученные данные свидетельствуют о том, что повышение относительного содержания уксусной кислоты у детей с ЖКБ указывает на нарушение инфраструктуры микробиоценоза, сопровождающейся снижением количества строго анаэробной микрофлоры, которая обеспечивает многофакторную систему защиты слизистых оболочек.

У детей с БС в форме ЭЖС отмечается повышение общего уровня ЛЖК, обусловленного преобладанием уксусной ( $0,047 \pm 0,008$  моль/л) кислоты, являющейся субстратом для образования ацетил-КоА и обеспечивающая энергетические потребности печеночных клеток. Выраженное увеличение общего уровня ЛЖК сопровождается повышением анаэробного индекса у детей данной группы, что свидетельствует о сдвигах соотношения анаэробы/аэробы в пользу анаэробов.

У детей с БС в форме ВГЧ и ЗЖ в слюне выявлено более низкое ( $p < 0,001$ ) содержание общего уровня ЛЖК по сравнению с детьми с БС в форме ЭЖС, что может свидетельствовать о значительных нарушениях микробиоценоза. В результате могут возникать выраженные нарушения конъюгации желчных кислот с последующим нарушением процессов пищеварения. Снижение уровней пропионовой и масляной кислот у детей с БС в форме ВГЧ и ЗЖ происходит в результате снижения концентрации строгих анаэробов, которые участвуют в энтерогепатической циркуляции желчных кислот. Значительное ( $p < 0,001$ ) снижение содержания изовалериановой кислоты можно объяснить ослаблением протеолитической активности анаэробной микрофлоры.

При выяснении корреляционных взаимосвязей между отдельными показателями ЛЖК и интенсивностью процессов перекисидации при начальной стадии ЖКБ установлено, что в процессе формирования БС происходит образование одних взаимосвязей и деструкция других, что подчеркивает динамизм патологического процесса.

Результаты проведенного анализа выявили наличие многообразных функциональных взаимосвязей между изменениями ПОЛ и показателями ЛЖК у детей с начальной стадией ЖКБ, количество, выраженность и направленность которых зависит от формы БС. Так, у детей с БС в форме ЭЖС обращали на себя внимание положительные, сильные корреляционные взаимосвязи светосуммы хемилюминесценции с показателями пропионовой, масляной и изовалериановой кислот.

У детей с БС в форме ВГЧ нарастают прямые связи между максимальной интенсивностью хемилюминесценции и показателями уксусной, пропионовой и масляной кислот. Усиливаются взаимоотношения между светосуммой хемилюминесценции, отражающей содержание радикалов, с уровнем уксусной, пропионовой и масляной кислот.

По-видимому, в ответ на нарастание дисбиотических нарушений у детей с БС в форме ЭЖС и ВГЧ происходит усиление активности системы ПОЛ – АОА, обладающей как антиоксидантным, так и прооксидантным действием. Это можно расценить как проявление компенсаторной реакции, которая способствует обрыву цепи свободнорадикального окисления.

У детей с БС в форме ЗЖ происходит ослабление связи между светосуммой и уровнем пропионовой ( $r = 0,44$ ), масляной ( $r = 0,55$ ) и изовалериановой ( $r = 0,33$ ) кислот, а также усиление связи между максимальной интенсивностью хемилюминесценции с содержанием пропионовой ( $r = 0,52$ ) и масляной ( $r = 0,61$ ) кислот. Можно предположить, что высокие концентрации ЛЖК в слюне являются одним из маркеров эндогенной интоксикации организма, так как увеличение содержания ЛЖК шло параллельно активации ПОЛ.

В условиях длительной персистенции дисбиоза происходит нарушение функции физиологической микрофлоры, следствием чего является снижение-редукционной активности слизистой оболочки желчного пузыря. Обильный рост условно-патогенной флоры потенцирует истощение местной защиты, ослабление механизмов антиперекисной защиты и вызывает формирование вторичного бактериального воспаления. Последнее проявляется активацией ПОЛ со снижением антиоксидантной защиты. Постоянно поддерживающийся воспалительный процесс в желчном пузыре ведет к изменению рН желчи и инфицированию желчных камней.

Таким образом, выявленные достоверные отличия количественных изменений ЛЖК в слюне при различных формах БС свидетельствуют о разном уровне патологического процесса. Следовательно, различие уровней уксусной, пропионовой, масляной и изовалериановой кислот может быть использовано не только для диагностики отдельных форм БС, но и для проведения лечения и профилактики на ранних этапах формирования камней.

Корреляционный анализ позволил выявить у детей основной группы отчетливые, разной направленности взаимосвязи между отдельными показателями ЛЖК в слюне с рядом клинических проявлений (выраженностью болевого и диспепсического синдромов, повышением ситуативной и личностной тревожности) и ультразвукографических (толщиной стенки ЖП, гиперэхогенностью ткани поджелудочной железы) показателей при всех формах БС. По-видимому, дисбиотические нарушения при начальной стадии ЖКБ являются значимым патогенетическим механизмом, обуславливающим появление разнообразной клинико-функциональной симптоматики и могут отражать тяжесть патологического процесса при различных формах БС.

Проведенное исследование позволяет дать комплексную клиническую характеристику наиболее значимых вариантов БС.

ВГЧ является одной из наиболее часто встречающихся форм БС и является преимущественно у мальчиков. В 51,52% случаев протекает на фоне

неизменной стенки ЖП. Характерным клиническим проявлением является болевой синдром в виде сжимающих, непродолжительных болей с отсутствием характерной зоны локализации, без распространения, возникающих в дневное время, после эмоционального напряжения и уменьшающихся после отдыха. Для данной формы БС характерно повышение антиоксидантной защиты как компенсаторной реакции на развивающийся окислительный стресс. Отражением начала воспалительного процесса в ЖП служит появление связи АОА с диспептическими проявлениями: отрыжкой, изжогой, послаблением стула, повышением ситуативной и личностной тревожности, гиперэхогенностью ткани поджелудочной железы.

Формирование БС в форме ВГЧ сопровождается микробиологическими нарушениями в ЖКТ, поскольку увеличение концентрации уксусной и снижение пропионовой, масляной и изовалериановых кислот свидетельствуют об угнетении анаэробной флоры и гиперколонизации кишечника условно-патогенной и патогенной аэробной микрофлорой. Отмечаются взаимосвязи концентрации уксусной, пропионовой и масляной кислот с диспептическими проявлениями в виде рвоты, отрыжки, изжоги.

БС в форме ЭЖС одинаково часто встречается у мальчиков и девочек. В 61,54% случаев протекает на фоне утолщения стенки ЖП. Отличительной особенностью болевого синдрома являлось наличие сжимающих и тупых, непродолжительных болей без характерной зоны локализации, нередко опоясывающего характера, сопровождающихся нарушениями стула в виде поноса или запора, возникающих в дневное время, провоцируемых нарушениями в питании и уменьшающихся после отдыха. У детей с данной формой БС отмечались высокая ситуативная тревожность и повышение антиоксидантной защиты, а показатели АОА имели прямую взаимосвязь с диспептическими проявлениями: изжогой, рвотой, склонностью к запорам, толщиной стенки ЖП.

Выраженное увеличение общего уровня ЛЖК, снижение концентрации масляной и изовалериановой кислот являются отражением гиперколонизации

слизистых оболочек преимущественно анаэробной условно-патогенной флорой и снижения системной протеолитической активности. У детей с данной формой БС усиливаются связи: уксусной кислоты с отрыжкой, склонностью к запорам, уплотнением стенки ЖП; пропионовой кислоты – со склонностью к послаблению стула, толщиной стенки ЖП и гиперэхогенностью ткани поджелудочной железы; масляной кислоты – с рвотой, изжогой, послаблением стула, гиперэхогенностью ткани поджелудочной железы; изовалериановой кислоты – с рвотой, изжогой, послаблением стула, склонностью к запорам, толщиной стенки ЖП.

БС в форме ЗЖ чаще выявлялся у девочек. В 61,91% случаев протекал на фоне аномалий развития ЖП, в 71,43% случаев – утолщенной его стенки и в 57,14% – структурных изменений паренхимы поджелудочной железы. Эта форма БС всегда проявляется выраженным болевым синдромом в виде ноющих, тупых болей с характерной локализацией в области правого подреберья, продолжительного характера, с распространением в правое плечо, лопатку, сопровождающихся тошнотой, горечью во рту, изжогой, метеоризмом, запором, возникающими в любое время суток и купирующимися спазмолитическими препаратами. Для детей с данной формой БС характерна высокая личностная и ситуативная тревожность. Высокий уровень ПОЛ, сочетающийся с истощением антиоксидантной защиты, свидетельствует о выраженном характере воспалительного процесса в ЖП. Снижение антиоксидантной защиты сопровождается увеличением связи с выраженностью и частотой болевого синдрома, диспепсическими проявлениями: отрыжкой, изжогой, послаблением стула, увеличением толщины стенки ЖП, гиперэхогенностью ткани поджелудочной железы.

У пациентов с данной формой БС отмечается снижение концентрации пропионовой, масляной и изовалериановой кислот, возникающее в результате угнетения строгих анаэробов, который участвуют в энтерогепатической циркуляции желчных кислот. Выявлены связи уксусной кислоты со склонностью

к запорам, повышенной ситуативной тревожностью, утолщением стенки ЖП, гиперэхогенностью ткани поджелудочной железы; пропионовой кислоты – с изжогой, с рвотой, склонностью к запору, высокой ситуативной и личностной тревожностью, утолщением стенки ЖП и изменением ткани поджелудочной железы; масляной кислоты – с выраженностью болевого синдрома, рвотой, отрыжкой, изжогой, склонностью к запору, повышенной ситуативной и личностной тревожностью, утолщением и уплотнением стенки ЖП и гиперэхогенностью ткани поджелудочной железы; изовалериановой кислоты – с характером болевого синдрома, отрыжкой, рвотой, личностной тревожностью, изменением ткани поджелудочной железы.

Своевременное выявление детей с угрозой возникновения ЖКБ с учетом комплексного влияния наследственных и внешнесредовых факторов является крайне актуальной медицинской и социальной задачей. Необходимость выделения группы риска по формированию холелитиаза обусловлена высокой распространенностью не только функциональных, но и органических (ЖКБ, холецистит) поражений билиарного тракта у детей.

Различные биологические, физические, химические факторы приводят к изменениям биоценоза, нарушая способность адекватно реагировать на изменения окружающей среды. Роль каждого фактора в возникновении холелитиаза не одинакова, а их сочетания могут варьировать в широких пределах. В связи с этим необходимо объективно оценить значимость факторов риска в вероятном прогнозе возникновения патологического процесса.

С помощью анализа Вальда нами разработана формализованная таблица для комплексной оценки прогнозирования формирования желчных камней.

Математическому анализу было подвергнуто 34 показателя медико-биологического, социально-средового анамнеза, клинических и лабораторных признаков. Однако наиболее информативными для суждения об угрозе возникновения холелитиаза оказались только 18, для которых вычислен ПК и средневзвешенная информативность по Кульбаку.

Учет наиболее информативных факторов позволяет прогнозировать вероятность перехода начальной стадии ЖКБ в стадию формирования желчных камней.

Исходя из высокой вероятности формирования ЖКБ, пациенты с впервые выявленными изменениями билиарной системы, независимо от их характера, нуждаются в динамическом наблюдении, профилактических мероприятиях и этапном лечении с учетом сформировавшейся патологии, сопутствующих заболеваний и ассоциированных состояний, а также сложившихся факторов риска.

Организационно-методическую основу системы прогностического слежения за детьми с угрозой формирования ЖКБ должны составлять следующие этапы:

1. Первичный скрининг и выделение детей с высокой степенью риска формирования ЖКБ.
2. Организация обследования детей для диагностики ЖКБ на начальной стадии.
3. Проведение дифференцированной профилактики ЖКБ и ее прогрессирования.

Реабилитация 63 детей с начальной стадией ЖКБ проводилась в условиях БУЗ «Центр восстановительной медицины и реабилитации» в течение 2–4 лет.

Изучение катамнеза 63 пациентов с БС в течение 2–6 лет показало, что у 39,68% детей при повторном проведении УЗИ осадок в ЖП не определялся; у 15,87% БС со временем трансформировался в холелитиаз. Необходимо отметить, что длительное существование БС способствовало развитию осложнений в виде холецистита и «отключенного» ЖП, что явилось показанием к проведению холецистэктомии.

## ВЫВОДЫ

1. Клинико-функциональная характеристика различных форм билиарного сладжа как начальной стадии желчнокаменной болезни определяется характером боли, временем возникновения, продолжительностью, факторами, уменьшающими их интенсивность. При билиарных сладжах в форме гиперэхогенных частиц и эхонеоднородной желчи со сгустками боли имеют непродолжительный характер, возникают в дневное время, уменьшаются после отдыха. Особенностью первой формы является сжимающий характер боли, второй – тупые боли, нередко опоясывающего характера. При замазкообразной желчи боли носят наиболее выраженный характер, преобладают симптомы кишечной диспепсии, наблюдается большая частота аномалий и утолщения стенки желчного пузыря, реактивных изменений поджелудочной железы.

2. Развитие начальной стадии желчнокаменной болезни сопровождается изменением уровней летучих жирных кислот, характер которых зависит от варианта билиарного сладжа: при эхонеоднородной желчи со сгустками выявляется повышение общего уровня летучих жирных кислот, обусловленных преобладанием уксусной кислоты; при билиарных сладжах в форме взвеси гиперэхогенных частиц и замазкообразной желчи снижается концентрация пропионовой, масляной и изовалериановой кислот, что свидетельствует об ослаблении протеолитической активности анаэробной микрофлоры, участвующей в энтерогепатической циркуляции желчных кислот.

3. Формирование начальной стадии желчнокаменной болезни сопровождается отклонениями в оксидант-антиоксидантной системе, отражающей особенности течения воспалительного процесса на ранних этапах. При билиарном сладже в форме взвеси гиперэхогенных частиц и эхонеоднородной желчи со сгустками отмечается увеличение антиоксидантной активности.

При билиарном сладже в форме замазкообразной желчи регистрируется значительная активация свободнорадикальных процессов, сочетающаяся с истощением антиоксидантной защиты.

4. Использование информативных клинических проявлений и биохимических маркеров (летучие жирные кислоты, перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита) при различных вариантах билиарного сладжа позволяет диагностировать желчнокаменную болезнь на ранних этапах, что в свою очередь позволит проводить дифференцированную терапию и предотвращать переход заболевания в стадию формирования желчных камней.

5. Разработанная прогностическая таблица позволит верифицировать детей с высокой степенью риска формирования желчнокаменной болезни для проведения ее профилактики, организации их обследования и наблюдения.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Разработанная с учетом интегральных факторов риска прогностическая таблица, позволяющая выделять детей с повышенным риском формирования желчнокаменной болезни, рекомендуется для внедрения в практическое здравоохранение для использования врачами первичного звена при проведении профилактических осмотров.

2. Для диагностики начальной, предкаменной стадии желчнокаменной болезни необходимо использовать наиболее информативные клинические признаки, характерные для различных форм билиарного сладжа.

3. При проведении первичной и вторичной профилактики желчнокаменной болезни необходимо выявлять детей с высоким риском формирования холелитиаза и с различными формами билиарного сладжа для организации и оптимизации лечебно-профилактических мероприятий.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

ВГЧ	взвесь гиперэхогенных частиц
ЗЖ	замазкообразная желчь
ЖП	желчный пузырь
ЖКБ	желчнокаменная болезнь
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
КЖ	качество жизни
ЛЖК	летучие жирные кислоты
ПК	прогностический коэффициент
ПОЛ	перекисное окисление липидов
УЗИ	ультразвуковое исследование
ЭЖС	эхонеоднородная желчь со сгустками

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Авцын, А. П. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология / А. П. Авцын, А. А. Жаворонков, М. А. Риш. — М. : Медицина, 1991. — С. 338.
2. Алимханова, Х. К. Роль современных лучевых методов в диагностике желчнокаменной болезни / Х. К. Алимханова // Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей : матер. XVIII Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. — М., 2011. — С. 217—218.
3. Агафонова, Н. А. Патология билиарного тракта как причина внешне-секреторной недостаточности поджелудочной железы и развитие билиарного панкреатита / Н. А. Агафонова // Consilium Medicum. Гастроэнтерология [приложение к журналу]. — 2012. — № 2. — С. 26—30.
4. Ардатская, М. Д. Синдром избыточного бактериального роста: определение, современные подходы к диагностике и лечебной коррекции / М. Д. Ардатская, О. Н. Минушкин // Consilium Medicum. Гастроэнтерология [приложение к журналу]. — 2012. — № 2. — С. 18—21.
5. Ардатская, М. Д. Диагностическое значение содержания короткоцепочечных жирных кислот при синдроме раздраженного кишечника / М. Д. Ардатская // Рос.журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 2000. — № 3. — С. 36—42.
6. Ардатская, М. Д. Дисбактериоз кишечника: современные аспекты изучения проблемы, принципы диагностики и лечения / М. Д. Ардатская, А. В. Дубинин, О. Н. Минушкин // Терапевт. арх. — 2001. — № 2. — С. 67—72.
7. Ардатская, М. Д. Клиническое значение короткоцепочечных жирных кислот при патологии желудочно-кишечного тракта: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / М. Д. Ардатская. — М., 2003. — 44 с.
8. Астамов, В. Л. Роль и значение определения вязкости желчи при воспалительных заболеваниях билиарного тракта / В. Л. Астамов, Ю. Н. Са-

- моруков // Сибирский вестн. гастроэнтерологии и гепатологии. — 2006. — № 20. — С. 145—149
9. Афанасьев, С. В. Клиническое течение заболеваний органов гастродуоденальной зоны / С. В. Афанасьев // Терапевт. арх. — 2000. — № 2. — С. 40—43.
  10. Беляков, Н. А. Антиоксидантная активность биологических жидкостей человека: методология и клиническое значение / Н. А. Беляков, С. Г. Семеско // Эфферентная терапия. — 2005. — Т. 11, № 1. — С. 5—17.
  11. Билиарный сладж: нерешенные вопросы / С. Н. Мехтиев [и др.] // Лечащий врач. — 2007. — № 6. — С. 24—28.
  12. Биссет Р. Дифференциальный диагноз при абдоминальном ультразвуковом исследовании : пер. с англ. / Р. Биссет, А. Хан ; под ред. С. И. Пиманова. — М. : Мед. лит., 2001. — 272 с.
  13. Бокова, Т. А. Особенности клинического течения желчнокаменной болезни у детей с ожирением и метаболическим синдромом / Т. А. Бокова // Лечащий врач . — 2012. — № 11. — С. 66—69.
  14. Богдарин, Ю. А. Механизмы формирования желчнокаменной болезни / Ю. А. Богдарин, О. В. Винницкая, Д. В. Бундин // Педиатрия. — 1997. — № 1. — С. 27—32.
  15. Бредихина, Н. А. Состояние микробиоценоза кишечника при некоторых заболеваниях желудочно-кишечного тракта / Н. А. Бредихина, И. А. Аниховская // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. — 2003. — № 5. — С. 123.
  16. Бурдули, Н. М. Влияние лазерной рефлексотерапии на моторную функцию желчного пузыря и физические свойства желчи у больных хроническим бескаменным холециститом / Н. М. Бурдули, Л. Г. Ранюк // Терапевт. арх. — 2009. — № 2. — С. 57—61.
  17. Буторова, Л. И. Значение лактулозы в регуляции кишечной микрофлоры / Л. И. Буторова, А. В. Калинин // Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2002. — № 6. — С. 21—26.

18. Вахрушев, Я. М. Факторы, способствующие образованию желчных камней, и их взаимодействие / Я. М. Вахрушев, Н. А. Хохлачева // *Терапевт. арх.* — 2010. — № 1. — С. 8—11.
19. Вейс, Л. Е. Местный саногенетический эффект питьевой минеральной воды при билиарной патологии у детей / Л. Е. Вейс, Р. Н. Ямолдинов // *Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей: матер. XVIII Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ.* — М., 2011. — С. 222—223.
20. Виноградов, Н. А. Многоликая окись азота / Н. А. Виноградов // *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии.* — 1997. — № 2. — С. 6—11.
21. Возможности и перспективы изучения короткоцепочечных жирных кислот при патологии желудочно-кишечного тракта на примере заболеваний кишечника и органов гепатобилиарной системы / О. Н. Минушкин [и др.] // *Клин. лаб. диагностика.* — 2004. — № 2. — С. 19—39.
22. Волевач, Л. В. Новые подходы к профилактике холелитиаза у лиц молодого возраста / Л. В. Волевач // *Вестн. РАМН.* — 2005. — № 11. — С. 24—27.
23. Галкин, В. А. Профилактика холелитиаза, реальные возможности / В. А. Галкин // *Мед. помощь.* — 2001. — № 6. — С. 34—36.
24. Галкин, В. А. Профилактика холелитиаза в практике терапевта поликлиники / В. А. Галкин // *Терапевт. арх.* — 2007. — № 1. — С. 6—12.
25. Галкин, В. А. Современные представления о патогенезе холелитиаза как основа принципов профилактики билиарной патологии / В. А. Галкин // *Терапевт. арх.* — 2007. — № 1. — С. 6—9.
26. Гаценко, В. П. Целесообразность комплексного подхода при коррекции липидных нарушений у больных желчнокаменной болезнью и холестерозом желчного пузыря / В. П. Гаценко, Е. Р. Атькова, Р. А. Иванченкова // *Лечащий врач.* — 2011. — № 7. — С. 15—19.

27. Герман, С. В. Особенности патогенеза, клиники и лечения зуда при синдроме холестаза / С. В. Герман // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 2005. — № 1. — С. 26—32.
28. Горбунов, А. Ю. Оценка эффективности бальнеотерапии при желчнокаменной болезни / А. Ю. Горбунов, Я. М. Вахрушев // Терапевт. арх. — 2011. — № 1. — С. 25—28.
29. Григорьев, Е. Я. Абдоминальные боли: этиология, патогенез, диагностика, врачебная практика / Е. Я. Григорьев, Э. П. Яковенко // Практикующий врач. — 2002. — № 1. — С. 39—41.
30. Григорьев, Е. Я. Желчнокаменная болезнь и последствия холецистэктомии: диагностика, лечение и профилактика / Е. Я. Григорьев, И. П. Солюянова, А. В. Яковенко // Лечащий врач. — 2002. — № 6. — С. 26—32.
31. Григорьева, И. Н. Билиарный сладж / И. Н. Григорьева // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 2009. — № 3. — С. 32—37.
32. Григорьева, И. Н. Основные факторы риска И. Н. Григорьева // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 2007. — Т. 17, № 6. — С. 17—22.
33. Григорьева, И. Н. Распространенность желчнокаменной болезни в разных регионах / И. Н. Григорьева, Ю. П. Никитин // Клин. медицина. — 2007. — Т. 85, № 9. — С. 27—29.
34. Губергриц, Н. Б. Билиарный сладж: констатировать или лечить? / Н. Б. Губергриц, Бен Хмида Макрем Бен Мекк. // Сучасна гастроэнтерология. — 2005. — Т. 4, № 24. — С. 9—19.
35. Гусева, А. А. Состояние гепатобилиарной системы, метаболические характеристики и качество жизни у детей с избытком массы тела и ожирением / А. А. Гусева, М. М. Гурова // Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей : матер. XX Международного конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. — М., 2013. — С. 360—365.

36. Диагностика поражения поджелудочной железы при хронических заболеваниях пищеварительной системы у детей / А. В. Муратходжаева [и др.] // Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей : матер. XIX Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. — М., 2012 — С. 280—281.
37. Диагностическое значение определения уровней летучих жирных кислот в крови и слюне у детей с гастродуоденальными заболеваниями / Е. В. Краснова [и др.] // Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей: матер. XII Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. — М., 2005. — С. 90—100.
38. Динамика качества жизни у детей с хроническим гастродуоденитом на фоне применения курортных факторов / А. А. Новикова [и др.] // Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей : матер. XIX Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. — М., 2009. — С. 193—194.
39. Дисбактериоз кишечника / О. Н. Минушкин [и др.] // РМЖ. — 1999. — № 3. — С. 40—45.
40. Дисбактериозы кишечника у детей : руководство для практических врачей / под ред Н. И. Урсова, Г. В. Римарчук. — М., 2006. — С. 239.
41. Диспластикоассоциированная дисфункция билиарного тракта: клинические рекомендации / Е. Е. Краснова [и др.] // Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей : матер. XX Международного конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. — М., 2013. — С. 202—203.
42. Дружинина, Э. И. О ранней диагностике и профилактике желчекаменной болезни у детей / Э. И. Дружинина // Педиатрия. — 1985. — № 5. — С. 40—42.
43. Екимова, Н. В. Значение клинико-сонографических и биохимических критериев в прогнозировании заболеваний желчного пузыря / Н. В. Екимова : автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Саратов, 2010. — 20 с.

44. Елисеенко, А. В. Желчнокаменная болезнь и факторы риска (клинико-эпидемиологические исследования) / А. В. Елисеенко, Н. А. Куделькина // Материалы 8-й Российской гастроэнтерологической недели // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 2002. — № 5. — С. 366.
45. Еремина, Е. Ю. Билиарная патология: возможности профилактики / Е. Ю. Еремина, Ю. Н. Кондратенко // Мед. альманах. — 2011. — № 2. — С. 130—133.
46. Желчнокаменная болезнь в практике детского гастроэнтеролога / Д. В. Лишке [и др.] // Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей: матер. XX Международного конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. — М., 2013. — С. 205—206.
47. Заболевания органов пищеварения у детей / под ред. А. А. Баранова. — М., 1996. — 304 с.
48. Загорский, С. Э. Динамика качества жизни у детей и подростков с хроническими заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта / С. Э. Загорский // Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей: матер. XX Международного конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. — М., 2013. — С. 94—95.
49. Загорский, С. Э. Динамика качества жизни у детей и подростков с хроническими заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта / С. Э. Загорский, С. Б. Мельнов // Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей : матер. XX Международного конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. — М., 2013. — С. 356—360.
50. Запруднов, А. М. Актуальные вопросы классификаций заболеваний билиарного тракта в детском возрасте / А. М. Запруднов // Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей : матер. XII Международного конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. — М., 2005. — С. 37—47.

51. Запруднов, А. М. Гастроэнтерология. Лечение детей с желчнокаменной болезнью / А. М. Запруднов, Л. А. Харитонова // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. — 2000. — № 2. — С. 39—44.
52. Запруднов, А. М. Желчекаменная болезнь у детей: особенности клинических проявлений, диагностики и лечения / А. М. Запруднов, Л. А. Харитонова // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 1995. — № 3. — С. 94.
53. Запруднов, А. М. Клинико-патогенетические аспекты фармакотерапии в детской гастроэнтерологии / А. М. Запруднов // Педиатрия. — 1997. — № 6. — С. 30—35.
54. Запруднов, А. М. Клинико-патологическое значение билиарного сладжа как начальной стадии желчнокаменной болезни в детском возрасте / А. М. Запруднов, О. Н. Царькова, Л. А. Харитонова // Педиатрия — 2010. — Т. 89, № 2. — С. 40—45.
55. Запруднов, А. М. Лечение детей с желчнокаменной болезнью / А. М. Запруднов, Л. А. Харитонова // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. — 1999. — Т. 44, № 2.
56. Запруднов, А. М. Новые болезни в детской гастроэнтерологии / А. М. Запруднов // Педиатрия. — 1995. — № 1. — С. 77—80.
57. Запруднов, А. М. Эволюция «билиарного сладжа» у детей / А. М. Запруднов, О. Н. Царькова, Л. А. Харитонова // Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей : матер. XII Международного конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. — М., 2005. — С. 62—65.
58. Захарова, И. Н. Возможности антиоксидантной терапии при функциональных расстройствах билиарного тракта у детей / И. Н. Захарова, С. В. Шишкина // Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей : матер. XVIII Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. — М., 2011. — С. 243—244.
59. Значение различных методов оценки распространенности желчнокаменной болезни в популяции: патологоанатомическая и прижизненная

- ультразвуковая диагностика / О. В. Решетников [и др.] // Терапевт. арх. — 2004. — № 1. — С. 45—48.
60. Значение ретроградной холангиопанкреатографии в топической диагностике холелитиаза у детей / А. М. Запруднов [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 2001. — № 5. — С. 51—54.
61. Иванченкова, Р. А. Патогенез холестероза желчного пузыря / Р. А. Иванченкова, А. В. Свиридов, С. В. Грачев // Клин. медицина. — 2002. — № 2. — С. 14—19.
62. Ивлева, Н. А. Роль факторов риска в формировании хронических заболеваний органов пищеварения у детей / Н. А. Ивлева, З. Ф. Сабилова // Гигиена и санитария. — 2000. — № 5. — С. 5—7.
63. Ильин, А. Г. Современные тенденции динамики состояния здоровья подростков / А. Г. Ильин, И. В. Звездина, М. М. Эльянов // Гигиена и санитария. — 2000. — № 1. — С. 59—62.
64. Ильченко, А. А. Достижения, спорные и нерешенные вопросы билиарной патологии / А. А. Ильченко // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. — 2008. — № 5. — С. 4—10.
65. Ильченко, А. А. Клиническое значение билиарного сладжа / А. А. Ильченко // Терапевт. арх. — 2009. — № 1. — С. 41—43.
66. Ильченко, А. А. Проблемы билиарного сладжа / А. А. Ильченко, Т. В. Вихрова // Клин. мед. — 2003. — № 8. — С. 17—22.
67. Ильченко, А. А. Состояние проблемы желчнокаменной болезни в Москве: распространенность, диагностика, лечение и профилактика / А. А. Ильченко // Тезисы докладов Первой Московской ассамблеи «Здоровье столицы». — М., 2002. — С. 23—24.
68. Ильченко, А. А. Дифференцированный подход к выявлению и лечению больных желчнокаменной болезнью в амбулаторных условиях / А. А. Ильченко // Терапевт. арх. — 2005. — № 1. — С. 21—24.

69. Ильченко, А. А. Желчнокаменная болезнь / А. А. Ильченко // Лечащий врач. — 2004. — № 4. — С. 27—32.
70. Ильченко, А. А. Классификация желчекаменной болезни / А. А. Ильченко // Терапевт. арх. — 2004. — № 2. — С. 75—69.
71. Ильченко, А. А. Эффективность урсодезоксихолевой кислоты при холестерозе желчного пузыря / А. А. Ильченко, Ю. Н. Орлова // Терапевт. арх. — 2003. — № 2. — С. 35—38.
72. Ильченко, А. А. Билиарный сладж: причины формирования, диагностика и лечение / А. А. Ильченко // Consilium Medicum. Гастроэнтерология [приложение к журналу]. — 2012. — № 2. — С. 18—21.
73. Исаева, Г. Ш. Возможное участие бактерий рода *Helicobacter* в патогенезе гепатобилиарных заболеваний / Г. Ш. Исаева // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 2008. — № 4. — С. 14—22.
74. Использование препарата «Урсосан» в лечении больных с гипомоторной дисфункцией желчного пузыря / В. Т. Ивашкин [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 2004. — № 1. — С. 41—46.
75. Исследование эффективности препарата Галстена у пациентов с дискинезией желчевыводящих путей, хроническим холециститом и желчнокаменной болезнью / И. Н. Григорьева [и др.] // Клин. медицина. — 2001. — № 11. — С. 52—54.
76. Ицкович, В. О. Усовершенствование клинико-инструментальной и лабораторной диагностики заболеваний желчевыводящей системы у детей / В. О. Ицкович : автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Саратов, 1997. — С. 28.
77. Камаров, Ф. И. Руководство по гастроэнтерологии. Болезни печени и билиарной системы / Ф. И. Камаров, А. Л. Гребенев, А. И. Хазанов. — М. : Медицина, 1995. — С. 417—442.
78. Кан, В. К. Холестаз: новое в патогенезе, диагностике и лечении / В. К. Кан // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 1997. — № 3. — С. 25—29.

79. Качество жизни подростков с гастродуоденальной патологией / Р. А. Ахметова [и др.] // Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей: матер. XIX Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. — М., 2012. — С. 103—106.
80. Качество жизни детей с хронической гастродуоденальной патологией / А. Л. Варакина [и др.] // Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей : матер. XX Международного конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. — М., 2013. — С. 82—85.
81. Клиническое своеобразие диспластикоассоциированной дисфункции билиарного тракта / Е. Е. Краснова [и др.] // Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей : матер. XX Международного конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. — М., 2013. — С. 203—205.
82. К вопросу о билиарном сладже у детей / Т. А. Пискун [и др.] // Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей : матер. XX Международного конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. — М., 2013. — С. 210—211.
83. Клинико-лабораторные параллели у детей с отягощенной наследственностью по желчнокаменной болезни / М. Б. Кубергер [и др.] // Педиатрия. — 1989. — № 1. — С. 72—76.
84. Клипинина, Н. В. Некоторые особенности восприятия и переживания боли детьми: взгляд психолога / Н. В. Клипинина // РМЖ. — 2007. — Т. 15, № 1 (282). — С. 9—14.
85. Ковалева, И. Б. Внутрпеченочный холестаза беременных / И. Б. Ковалева, И. Х. Байрамова // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 2006. — № 3. — С. 36—39.
86. Козлова, И. В. Клиническое значение функциональных и структурных изменений кишечника при хроническом холецистите» / И. В. Козлова, С. В. Волков // Клиническая медицина. — 2007. — № 10. — С. 52—55.

87. Коколадзе, И. Р. Клинические варианты и повышение эффективности лечения функциональных нарушений билиарной системы у детей с помощью КВЧ терапии : автореф. дис. ... канд. мед.наук / И. Р. Коколадзе. — СПб., 2006. — 20 с.
88. Корниенко, Е. А. Абдоминальная боль / Е. А. Корниенко // Детская гастроэнтерология. — 2005. — № 3. — С. 5—10.
89. Коровина, Н. А. Синдром холестаза у детей / Н. А. Коровина, И. Н. Захаров, Н. Е. Малова // Вопр. современной педиатрии. — 2005. — № 3. — С. 39—43.
90. Коровина, Н. А. Холепатии у детей и подростков : рук-во для врача / Н. А. Коровина, И. Н. Захарова. — М. Медпрактика-М, 2003. — 68 с.
91. Коротько, Г. Ф. Эвакуаторная деятельность гастродуоденального комплекса и ее энзимокоррекция при желчекаменной болезни и после холецистэктомии / Г. Ф. Коротько, Е. Г. Пилева // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 2003. — № 6. — С. 38—43.
92. Краснова, Е. Е. Заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки у детей (патогенетические механизмы, диагностика, прогноз, лечебно-реабилитационные мероприятия) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Е. Е. Краснова. — Иваново, 2005. — 44 с.
93. Кристаллография, вискозиметрия при желчнокаменной болезни / Ю. П. Потехина [и др.] // Клин. лаб. диагностика. — 2001. — № 3. — С. 33—35.
94. Кузина, И. Г. Дисфункции билиарного тракта у детей: подходы к комплексному лечению / И. Г. Кузина // Детская гастроэнтерология. — 2007. — № 1. — С. 30—34.
95. Кучма, В. Р. Состояние и прогноз здоровья школьников / В. Р. Кучма, Л. М. Сухорева // Рос. педиатрический журн. — 2007. — № 1. — С. 53—57.
96. Лазебник, Л. Б. Желчнокаменная болезнь. Пути решения проблемы / Л. Б. Лазебник, А. А. Ильиченко // Терапевт. арх. — 2005. — № 2. — С. 5—11.

97. Лейшнер, У. Практическое руководство по заболеваниям желчных путей / У. Лейшнер. — М. : ГЭОТАР-МЕД, 2001.
98. Лемешко, З. А. Современные возможности ультразвуковой диагностики патологии желчного пузыря / З. А. Лемешко // Клин. медицина. — 1997. — № 5. — С. 18—20.
99. Летучие и жирные кислоты в крови и в слюне детей с гастродуоденальными заболеваниями / Е. Е. Краснова [и др.] // Клин. лаб. диагностика. — 2005. — № 8. — С. 38—40.
100. Липидный дистресс-синдром : рук-во для врачей / В. С. Соловьев, В. А. Петухов, М. С. Магомедов ; под ред. В. С. Соловьева. — М. : МАКС Пресс, 2007. — 440 с.
101. Липопротеиды высокой плотности при холестерозе желчного пузыря / Ф. А. Иванченкова [и др.] // Клин. медицина. — 2000. — № 4. — С. 27—31.
102. Литвинова, Н. В. Гастроинтестинальные симптомы после холецистэктомии по поводу желчнокаменной болезни / Н. В. Литвинова, Я. А. Фролов, Н. Б. Волошина // Сибирское мед. образование. — 2011. — № 4. — С. 66—70.
103. Логинов, А. С. Микроструктура желчных камней по данным цветной катодо-люминисцентной растровой электронной микроскопии / А. С. Логинов, С. М. Чебанов, Г. В. Сапарин // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 1998. — № 4. — С. 26—29.
104. Логинов, А. С. Новое в диагностике и лечении желчнокаменной болезни / А. С. Логинов // Терапевт. арх. — 2001. — № 2. — С. 5—6.
105. Лузина, Е. В. Возможные механизмы развития заболеваний желчевыводящих путей в условиях Забайкалья / Е. В. Лузина, В. Н. Иванов, Ю. В. Пархоменко // Клин. медицина. — 2000. — № 4. — С. 34—36.
106. Лупаш, Н. Г. Определение роли генетического компонента при желчекаменной болезни у детей / Н. Г. Лупаш // Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей : матер. XII Международного конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. — М., 2005. — С. 55—57.

107. Макушкин, А. В. Роль ультразвуковых методов и неогепатографии в диагностике и лечении заболеваний желчевыводящих путей / А. В. Макушкин: автореф. дис. канд. мед. наук / А. В. Макушкин. — Саранск, 1998. — С. 16.
108. Мараховский, Ю. Х. Гастроэнтерологические аспекты обмена холестерина: гепатоцитарные и каналикулярные компартменты обмена холестерина и их клиничко-патофизиологическое значение / Ю. Х. Мараховский, К. Ю. Мараховский // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 2006. — № 6. — С. 41—55.
109. Мараховский, Ю. Х. Желчнокаменная болезнь: современное состояние проблемы / Ю. Х. Мараховский // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 2003. — № 1. — С. 81—92.
110. Мараховский, Ю. Х. Профилактика и ранняя диагностика желчекаменной болезни / Ю. Х. Мараховский // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 1997. — № 1. — С. 67—72.
111. Моев, И. В. Диагностика и лечение билиарного сладжа у больных язвенной болезнью / И. В. Моев, Д. Т. Дилеева, Т. А. Буганина // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 2007. — № 4. — С. 168—172.
112. Морфофункциональное состояние верхних отделов пищеварительного тракта у детей с заболеваниями желчевыводящей системы / А. В. Панина [и др.] // Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей : матер. XII Международного конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. — М., 2005. — С. 61—62.
113. Нарушение микрофлоры и дисфункция билиарного тракта у детей : рук-во для практических врачей / под ред. Н. И. Урсова, Г. В. Римарчук. — М., 2005. — С. 224.
114. Некоторые показатели липидного обмена в плазме крови больных хроническим калькулезным холециститом / М. И. Силевич [и др.] // Терапевт. арх. — 1998. — № 2. — С. 46—48.

115. Носков, В. Б. Слюна в клинической лабораторной диагностике / В. Б. Носков // Клиническая лабораторная диагностика. — 2008. — № 6. — С. 14—17.
116. Обменно-воспалительные заболевания билиарного тракта у детей (алгоритмы диагностики и лечения) : учеб.-метод. пособие / под ред. Л. А. Харитоновой, А. М. Запрудновой. — М., 2010. — 36 с.
117. Одестон в лечении и диагностике функциональных расстройств билиарного тракта / С. В. Насонова [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 2001. — № 5. — С. 86—89.
118. Опыт применения хофитола в качестве желчегонного завтрака при проведении динамической холецистографии у детей / Ю. С. Апенченко [и др.] // Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей : матер. XIX Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. — М., 2009. — С. 377—378.
119. Опыт применения гепабене у детей с хроническими заболеваниями органов пищеварения / М. Н. Куткова [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 2002. — № — С. 114 - 117
120. Опыт применения хофитола в качестве желчегонного завтрака при проведении динамической холецистографии у детей / Ю. С. Апенченко [и др.] // Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей : матер. XVIII Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. — М., 2009. — С. 377—378.
121. Осипова, Н. В. Клиническое значение изменений содержания микроэлементов в сыворотке крови и желчи у детей с билиарной патологией : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н. В. Осипова. — Казань, 2000. — 20 с.
122. Особенности микробной колонизации кишечника новорожденных и недоношенных детей в отделениях реанимации и интенсивной терапии / Л. И. Кафарская [и др.] // Вестн. АМН. — 2006. — № 1. — С. 10—15.
123. Особенности патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта у детей при ультразвуковом исследовании / В. Д. Трифонов [и др.] //

- Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей : матер. XIX Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. — М., 2009. — С. 208—210.
124. Особенности содержания летучих жирных кислот в крови у детей с дисфункцией билиарного тракта, ассоциированной с соединительнотканной дисплазией / О. П. Шлыкова [и др.] // Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей: матер. XIX Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. — М., 2012 — С. 267—268.
125. Особенности метаболической активности кишечной микрофлоры у детей с гастроэзофагеальным рефлюксом и синдромом раздраженного кишечника до и после лечения прокинетиками и пребиотиками / А. Н. Акопян [и др.] // Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей : матер. XX Международного конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. — М., 2013. — С. 166—172.
126. Охлобыстин, А. В. Диагностика и лечение нарушений моторики желчевыводящих путей / А. В. Охлобыстин // Клин. фармакология и терапия. — 2002. — № 5. — С. 40—43.
127. Патогенетическая терапия холестероза желчного пузыря / Х. Х. Мансуров [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 2005. — № 6. — С. 45—48.
128. Перспективы исследования короткоцепочечных жирных кислот у детей с заболеваниями желудка и двенадцатиперстной кишки / Е. Е. Краснова [и др.] // Педиатрия. — 2005. — № 5. — С. 16—18.
129. Петухов В. А. Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы при желчнокаменной болезни: этиопатогенез, диагностика и методы лечения / В. А. Петухов, П. Ю. Туркин // РМЖ. — 2002. — № 10. — С. 167—171.
130. Показатели антиоксидантной защиты при остром и хроническом холецистите / Н. А. Терехина [и др.] // Клин. лаб. диагностика. — 2008. — № 4. — С. 33—41.

131. Показатели короткоцепочечных жирных кислот у детей с кишечным дисбиозом на фоне терапии дюфалаком / А. В. Малкоч [и др.] // Детская гастроэнтерология. — 2007. — Т. 4, № 1. — С. 23—24.
132. Поленов, С. А. Окись азота в регуляции функций желудочно-кишечного тракта / С. А. Поленов // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 1998. — № 1. — С. 53—60.
133. Практическое значение динамического исследования моторной функции желчного пузыря у детей / М. И. Пыков [и др.] // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. — 2006. — № 6. — С. 87—90.
134. Преображенский, В. Н. Современные медицинские технологии в лечении холелитиаза / В. Н. Преображенский, В. Ю. Гаяновский // Терапевт. арх. — 1998. — № 2. — С. 48—50.
135. Применение антиоксидантов у детей с дисфункцией билиарного тракта болезни / И. Н. Захарова [и др.] // Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей : матер. XVIII Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. — М., 2011. — С. 233—234.
136. Раппорт, С. И. Лазеротерапия и ее применение в гастроэнтерологии / С. И. Раппорт, М. И. Расулов // Клин. медицина. — 1999. — № 2. — С. 13—16.
137. Распространенность и факторы риска развития желчекаменной болезни в женской популяции Новосибирска / С. А. Курилович [и др.] // Терапевт. арх. — 2000. — № 2. — С. 21—26.
138. Распространенность холелитиаза у населения Сибири / В. В. Цуканов [и др.] // Эсперим. и клин. гастроэнтерология. — 2004. — № 1. — С. 68—69.
139. Роль окиси азота в кардиологии и гастроэнтерологии / И. А. Журавлева [и др.] // Клин. медицина. — 1997. — № 4. — С. 18—52.
140. Роль свободнорадикальных процессов в патологии желудочно-кишечного тракта / Ф. И. Комаров [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 1999. — № 5. — С. 17—22.

141. Рутгайзер, Я. М. Возможности использования клинико-психологических методов в гастроэнтерологии / Я. М. Рутгайзер // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 1997. — № 6. — С. 38—43.
142. Рязанцев, А. А. Возможности применения трехмерной ультразвуковой визуализации в диагностике конкрементов желчного пузыря и желчных протоков / А. А. Рязанцев // Ультразвуковая и функциональная диагностика. — 2007. — № 6. — С. 16—24.
143. Саковец, А. Г. Сочетанные поражения билиарного тракта и мочевыделительной системы у детей и их взаимосвязь с минеральным составом питьевой воды / А. Г. Саковец. — Казань, 2001. — С. 20.
144. Саливарная диагностика обменных нарушений при заболеваниях желудочно-кишечного тракта у детей / З. М. Омарова [и др.] // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. — 2011. — № 2. — С. 78—79.
145. Саприн, А. Н. Окислительный стресс как возможный универсальный этиологический фактор развития различных патологических процессов / А. Н. Саприн // Сборник трудов национальной научно-практической конференции с международным участием «Свободные радикалы и болезни человека». — Смоленск, 1999. — С. 42—44.
146. Селезнева Э. Я. Желчнокаменная болезнь, сочетающаяся с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / Э. Я. Селезнева, А. А. Ильченко // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. — 2008. — № 5. — С. 48—55.
147. Синдром рецидивирующих болей в животе у детей / Р. Г. Артамонов [и др.] // Рос. педиатрический журн. — 2000. — № 5. — С. 70—72.
148. Скворцова, Т. Э. Клинико-патогенетические особенности диагностики и лечения желчнокаменной болезни у больных с нарушениями двигательной функции и микробиоцинозом кишечника : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т. Э. Скворцова. — СПб., 2007. — 16 с.
149. Сложность диагностики панкреатита у детей / Л. Н. Цветкова [и др.] // Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей : матер. XIX

- Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. — М., 2012. — С. 328—336.
150. Современная терапия заболеваний желчного пузыря и желчевыводящих путей у лиц молодого возраста с избыточной массой тела / Г. Я. Хисматуллина [и др.] // Лечащий врач. — 2011. — № 7. — С. 83—86.
151. Современные представления о лечении детей с дискинезией желчевыводящих путей / О. В. Зайцева [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 1998. — № 1. — С. 84—87.
152. Соковнина, С. В. Микрофлора кишечника у детей с гастродуоденитом / С. В. Соковнина, М. В. Кузьяев // Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей : матер. XIX Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. — М., 2012 — С. 141—142.
153. Соколов, Ю. Ю. Диагностика дуоденопанкреатобилиарных аномалий детей / Ю. Ю. Соколов, Г. С. Беседин, И. С. Никулина // Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей : матер. XII Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. — М., 2005. — С. 355—359.
154. Соловьева А. Л., Гуськова Я. А., Вартапетова Е. Е. Билиарная диспепсия при атопическом дерматите у детей (клинико-эхографические параллели) // Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей : матер. XIX Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. — М., 2012. — С. 258—259.
155. Состояние микрофлоры кишечника у детей первого года жизни в зависимости от вида вскармливания / И. И. Конь [и др.] // Рос. педиатрический журн. — 2002. — № 1. — С. 7—11.
156. Сравнительная характеристика показателей качества жизни у детей с эрозивными и неэрозивными формами хронического гастродуоденита / Д. Ю. Латышев [и др.] // Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей : матер. XX Международного конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. — М., 2013. — С. 99.

157. Суринов, В. А. Синдром избыточного бактериального роста тонкой кишки у детей клиника, диагностика, и лечение / В. А. Суринов // Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей : матер. XX Международного конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. — М., 2013. — С. 163.
158. Состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной активности у детей с дисфункцией билиарного тракта / Е. Е. Краснова [и др.] // Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей : матер. XX Международного конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. — М., 2013. — С. 218—220.
159. Состояние органов брюшной полости у детей и подростков по данным диспансерного осмотра школьников / А. Г. Румянцев [и др.] // Вопр. детской диетологии. — 2004. — № 1. — С. 71—73.
160. Спирков, А. Н. Системный алгоритм оптимизации диагностики желчно-каменной болезни : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. Н. Спирков. — Рязань, 2002. — 24 с.
161. Справочник по детской гастроэнтерологии / под ред. А. М. Запруднова, А. И. Волкова. — М. Медицина, 1995. — 384 с.
162. Судаков, К. В. Функциональные системы организма в динамике патологических состояний / К. В. Судаков // Клин. медицина. — 1997. — № 10. — С. 4—11.
163. Тухтаева, Н. С. О молекулярном механизме формирования билиарного сладжа / Н. С. Тухтаева, Х. Х. Мансуров, Ф. Х. Мансурова // Проблемы ГАЭЛ. — 2006. — № 1—2. — С. 40—47.
164. Ультразвуковые методы в диагностике и оценке результатов лечения синдрома нарушенного пищеварения при желчнокаменной болезни / М. С. Магомедов [и др.] // Липидный дистресс-синдром : рук-во для врачей / под ред. В. С. Соловьева. — М. МАКС Пресс, 2007. — С. 415.
165. Ультразвуковое исследование: рук-во по гастроэнтерологии / М. С. Магомедов [и др.] ; под ред. Ф. И. Комарова и А. Л. Гребнева. — М., 1995. — Т. 2. — С. 379—394.

166. Фромм, Г. Камни желчного пузыря и билиарная боль: оперировать или не оперировать? / Г. Фромм // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 1998. — № 4. — С. 182—815.
167. Функциональное нарушение желчного пузыря у детей с хроническим гастродуоденитом / Н. И. Урсова [и др.] // I Всероссийский конгресс «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии» : матер. конгр. — М., 2002. — С. 67—68.
168. Фусенко, Н. Г. О частоте аномалий желчного пузыря / Н. Г. Фусенко, Е. П. Байкова, С. В. Плюснин // Клин. медицина. — 1989. — № 10. — С. 90—91.
169. Хавкин, А. И. Дисфункции билиарного тракта с билиарным сладжем у детей и их коррекция препаратом Хофитол / А. И. Хавкин, Г. В. Волынец // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. — 2006. — Т. 51, № 3. — С. 29—33.
170. Хавкин, А. И. Микрофлора пищеварительного тракта / А. И. Хавкин // Фонд социальной педиатрии. — 2011. — № 4. — С. 66—70.
171. Хавкин, А. И. Микрофлора и развитие иммунной системы / А. И. Хавкин // Детская гастроэнтерология. — 2007. — № 1. — С. 2—4.
172. Хавкин, А. И. Современные подходы к желчегонной терапии у детей / А. И. Хавкин // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. — 2008. — № 4. — С. 43—47.
173. Харитоновна, Л. А. Желчнокаменная болезнь у детей / Л. А. Харитоновна // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 2006. — № 1. — С. 61—70.
174. Харитоновна, Л. А. Применение препаратов желчных кислот и гепатопротекторов при заболеваниях пищеварительного тракта у детей / Л. А. Харитоновна // Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей: матер. XII Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. — М., 2005. — С. 50—55

175. Холестероз желчного пузыря. Клиника, диагностика, лечение / Р. А. Иванченкова [и др.] // Клиническая медицина. — 1997. — № 5. — С. 46—51.
176. Хохлачева, Н.А. Изучение распространенности желчнокаменной болезни на основе прогностических исследований заболеваний гепатобилиарной системы / Н. А. Хохлачева, А. Ю. Горбунов, Я. М. Вахрушев // Терапевт. арх. — 2012. — № 2. — С. 45—49.
177. Хуцишвили, М. Б. Свободнорадикальные процессы и их роль в патогенезе некоторых заболеваний органов пищеварения / М. Б. Хуцишвили, С. И. Рапопорт // Клиническая медицина. — 2002. — № 10. — С. 11—17.
178. Царькова, О. Н. Клинико-патогенетическое значение эссенциальных микроэлементов в формировании билирубиновых и холестериновых желчных камней / О. Н. Царькова, Л. А. Харитоновна, А. М. Запруднов // Сборник материалов 9-го симпозиума «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей». — М., 2002. — С. 210—212.
179. Цуканов, В. В. Спектр желчных кислот и липидов желчи у населения азиатского севера при заболеваниях желчевыводящих путей / В. В. Цуканов, Ю. Л. Тонких // Терапевт. арх. — 1998. — № 2. — С. 44—46.
180. Черешнева, Ю. Н. Значение трехмерной эхографии в оценке функции желчного пузыря : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ю. Н. Черешнева. — М., 2004. — 24 с.
181. Шендеров, Б. А. Медицинская микробная экология: некоторые итоги и перспективы исследования / Б. А. Шендеров // Вестн. РАМН. — 2005. — № 12. — С. 13—17.
182. Шендеров, Б. А. Нормальная микрофлора и ее роль в поддержании здоровья человека / Б. А. Шендеров // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 1998. — № 1. — С. 61—65.
183. Шерлок, Ш. Заболевания печени и желчных путей : практ. рук-во : пер. с англ. / Ш. Шерлок, Д. Дис ; под ред. З. Г. Апросиной, Н. А. Мухина. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 1999. — С. 637—687.

184. Шутова, Е. В. Динамика метаболических проявлений физико-химической стадии холелитиаза у детей / Е. В. Шутова, Е. Н. Бабаджанян, Л. Г. Волошина // Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей : матер. XIX Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. — М., 2009. — С. 404—406.
185. Щербатых, А. В. Клиническое течение заболеваний органов гастродуоденальной зоны / А. В. Щербатых, С. М. Кузнецов, С. В. Афанасьев // Терапевт. арх. — 2000. — № 2. — С. 40—43.
186. Эрдес, С. Абдоминальная боль у детей и пути ее терапии / С. Эрдес, Е. Мухаметова // Врач. — 2007. — № 5. — С. 1—4.
187. Эссенциальные микроэлементы и желчнокаменная болезнь в детском возрасте / А. М. Запруднов [и др.] // Эсперим. и клин. гастроэнтерология — 2002. — № 25. — С. 63—66.
188. Эффективность гепабене в терапии хронических гастродуоденитов, сочетающихся с дисфункциональными расстройствами билиарного тракта / Г. В. Римарчук [и др.] // IX Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» : тез. докл. — М., 2002. — С. 375.
189. Эффективность дюспаталина в лечении и профилактике постхолецистэктомического синдрома / Е. М. Липницкий [и др.] // Вестн. РАМН. — 2011. — № 1. — С. 7—11.
190. Эффективность препарата «Гепабене» в устранении дисхолии у детей с синдромом диспепсии / С. И. Чаплыгина [и др.] // Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей: матер. XII Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. — М., 2005. — С. 365—366.
191. Эффективность препарата Гепабене в лечении биллиарной патологии / С. П. Авдощина [и др.] // IX Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» : тез. докл. — М., 2002. — С. 10.
192. Эхографические особенности органов брюшной полости у детей и подростков с хроническим гастродуоденитом / А. П. Иванова [и др.] // Акту-

альные проблемы абдоминальной патологии у детей : матер. XIX Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. — М., 2012. — С. 122.

193. A new scoring system to predict choledocholithiasis and the necessary for the ERCP / M. Sener [et al.] // The Official J. of the International Hepato Pancreato Biliary Association : 5-th European Congress of the IHPBA. — Istanbul, Turkey, 2003.
194. Abbitt, P. L. Ultrasonography. Update on liver technique / P. L. Abbitt // Radiol. Clin. North Am. — 1998. — Vol. 36, № 2. — P. 299—307.
195. Acute and recurrent pancreatitis in children: etiological factors / C. A. Sanchez-Ramirez [et al.] // Acta Paediatr. — 2007. — Vol. 96. — P. 534—537.
196. Acute pancreatitis associated with biliary disease in children / B. H. Choi [et al.] // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2003. — Vol. 18. — P. 915—921.
197. Acute pancreatitis in children / J. R. De Banto [et al.] // Am. J. Gastroenterol. — 2002. — Vol. 97. — P. 1726—1731.
198. Acute pancreatitis in children / R. Pezzilli [et al.] // Am. J. Gastroenterol. — 2002. — Vol. 34. — P. 343—348.
199. Analysis of intestinal flora development in breast-fed infants by using molecular identification and detection methods / H. J. M. Harmsen [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol Nutr. — 2000. — № 30 (1). — P. 61—67.
200. Association of the presence of Helicobacter pylori in gallbladder tissue with cholelithiasis and cholecystitis / C. P. Silva [et al.] // J. Clin. Microbiol. — 2003. — Vol. 41. — P. 5615—5618.
201. Attasaranya, S. Choledocholithiasis, ascending cholangitis, and gallstone pancreatitis / S. Attasaranya, E. L. Fogel, G. A. Lehman // Med. Clin. North Am. — 2008. — Vol. 92, № 4. — P. 925—960.
202. Bile acid transport and regulating functions in the human biliary epithelium / N. Chignarol [et al.] // Hepatology. — 2001. — № 33. — P. 496—503.

203. Bile lithogenicity and gallbladder emptying in patients with microlithiasis: effect of bile acid therapy / C. Brijesh [et al.] // *Gastroenterology*. — 2008. — № 115. — P. 124—128.
204. Biliary microcrystals in idiopathic acute pancreatitis: clue for occult underlying biliary etiology / J. M. Chebli [et al.] // *Arg. Gastroenterol.* — 2000. — № 37 (2). — P. 93—101.
205. Biliary pronucleating proteins and apolipoprotein E in cholesterol and pigment stone patients / K. J. van Erpecum [et al.] // *J. Hepatol.* — 2003. — Vol. 39 (1). — P. 7—11.
206. Biliary stones and stenoses: diagnostic value of magnetic resonance cholangiography / A. Tekin [et al.] // *Turk. J. Gastroenterol.* — 2002. — Vol. 13, № 3. — P. 139—145.
207. Biliary sludge: the sluggish gallbladder / P. Pazzi [et al.] // *Dig. Liver Dis.* — 2003. — Vol. 35, suppl. 3. — P. 39—45.
208. Byler disease, familial intrahepatic cholestasis in an Amish kindred / R. J. Clayton [et al.] // *Am. J. Dis. Child.* — 1969. — Vol. 117. — P. 112—124.
209. Changing referral trends of acute pancreatitis in children: a 12-year single-center analysis / A. Park [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2009. — Vol. 48. — P. 316—322.
210. Cholelithiasis and dietary risk factors: an epidemiological investigation in Vidauban, Southeast France / F. X. Caroli-Bosc [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* — 1998. — Vol. 43 (9). — P. 2131—2137.
211. Clinical application, of surface mode 1 on three-dimensional ultrasonography: a preliminary study / H. Xu [et al.] // *J. Tongji Med. Univ.* — 2000. — Vol. 20, № 2. — P. 159—162.
212. Cloning and characterization of inducible nitric oxide synthase from mouse macrophages / Q. W. Xie [et al.] // *Science*. — 1992. — Vol. 256. — P. 225—228.
213. Cruz, A. Melatonin protects against renal oxidative stress after obstructive jaundice in rats / A. Cruz, F. J. Padillo, I. Tunez // *Eur. J. Pharmacol.* — 2001. — № 425 (2). — P. 135—139.

214. Dietschy, J. M. The intestinal absorption of biliary and dietary cholesterol as a drug target for lowering the plasma cholesterol level / J. M. Dietschy, S. D. Turley // *Prev. Cardiol.* — 2003. — Vol. 6 (1). — P. 29—33.
215. Effect of short-term octreotide therapy and total parenteral on the development of biliary sludge and lithiasis / S. Baudet [et al.] // *Hepatogastroenterology.* — 2002. — Vol. 49. — P. 609—612.
216. EUS for suspected choledocholithiasis: A prospective, controlled study / E. Buscarini [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2003. — Vol. 57, № 4. — P. 510—518.
217. EUS vs MRCP for detection of Choledocholithiasis / D. Verma [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2006. — Vol. 64, № 2. — P. 248—254.
218. Fatal familial cholestatic syndrome in Greenland Eskimo children / I. M. Nielsen [et al.] // *Acta Paediatr. Scand.* — 1986. — Vol. 75. — P. 1010—1016.
219. Feasibility of performing a virtual patient examination using three-dimensional ultrasonographic data acquired at remote locations / T. R. Nelson [et al.] // *J. Ultrasound Med.* — 2001. Vol. 20, № 9. — P. 941—952.
220. Figge, A. Hepatic overexpression of murine Abcb 11 increases hepatobiliary lipid secretion and reduces hepatic steatosis / A. Figge // *J. Biol. Chem.* — 2004. — Vol. 279, № 4. — P. 2790—2799.
221. Fine mapping of a gene responsible for regulating dietary cholesterol absorption; founder effects underlie cases of phytosterolaemia in multiple communities / M.-H. Lee [et al.] // *Eur. J. Hum. Genet.* — 2001. — Vol. 9. — P. 375—384.
222. Forster, S. Common bile duct stones. Diagnostic and therapeutic management / S. Forster, E. Klar // *Chirurg.* — 2008. — Vol. 79, № 9. — P. 881—892.
223. Gallbladder sludge: spontaneous course and incidence of complications in patients without stones / P. Janowitz [et al.] // *Hepatology.* — 2006. — Vol. 20, № 2. — P. 291—294.

224. Gallstone prevalence in Germany: The Ulm Gallbladder Stone Study / W. Kratzer [et al.] // *Sci.* — 1998. — Vol. 43 (6). — P. 1285—1291.
225. Gilat T., Konikoff F. Pregnancy and biliary sludge // *Can. J. Gastroenterol.* — 2000. — № 14, suppl. D. — P. 55—59.
226. Hepatobiliary and pancreatic: biliary imaging with 3-dimensional ultrasound / S. Chopra [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2008. — Vol. 23, № 12. — P. 1941.
227. Hepatoprotection by the farnesoid X receptor agonist GW4064 in rat models of intra and extrahepatic cholestasis / Y. Liu [et al.] // *J. Clin. Invest.* — 2003. — Vol. 112. — P. 1678—1687.
228. Hypercholesterolemia and changes in lipid and bile acid metabolism in male and female cyp7A1-deficient mice / S. K. Erickson [et al.] // *J. Lipid Res.* — 2003. — Vol. 44. — P. 1001—1009.
229. Identification of *Helicobacter pylori* DNA in human cholesterol gallstones / H. J. Monstein [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2002. — Vol. 37, № 1. — P. 112—119.
230. Ikegami, T. Ursodeoxycholic acid: Mechanism of action and novel clinical applications / T. Ikegami, Y. Matsuzaki // *Res.* — 2008. — Vol. 38, № 2. — P. 123—131.
231. Impaired human gallbladder lipid absorption in cholesterol gallstone disease and its effect on cholesterol solubility in bile / S. Ginanni Corradini [et al.] // *Gastroenterology.* — 2000. — № 118. — P. 912—920.
232. Jansen, P. L. The molecular genetics of familial intrahepatic cholestasis / P. L. Jansen, M. Muller // *Gut.* — 2000. — Vol. 47. — P. 1—5.
233. Jungst, C. Gallstone disease: Microlithiasis and sludge / C. Jungst, G. A. Kullak-Ublick, D. Jungst // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 20, № 6. — P. 1053—1062.
234. Kandula L. Etiology and outcome of acute pancreatitis in infants and toddlers / L. Kandula, M. E. Lowe // *J. Pediatr.* — 2008. — Vol. 152. — P. 106—110.

235. Lirussi, F. Gallstone disease in an elderly population: the Silea study / F. Lirussi, G. Nassuato, D. Passera // *Eur. J. Gastroenterol.* — 1999. — Vol. 11 (5). — P. 485—491.
236. Mapping a gene involved in regulating dietary cholesterol absorption: the sitosterolemia locus is found at chromosome 2p21 / S. B. Patel [et al.] // *J. Clin. Invest.* — 1998. — Vol. 102. — P. 1041—1044.
237. McNeish, J. High density lipoprotein and foam cell accumulation in mice with targeted disruption of ATP-binding cassette transporter-1 / J. McNeish // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2000. — Vol. 97. — P. 4245—4250.
238. Milicevic, M. Acute cholecystitis / M. Milicevic // *Acta. Chir. Iugosl.* — 2003. — Vol. 50, № 4. — P. 27—33.
239. Muhrbeck, O. Prevalence of gallstone disease Swedish population / O. Muhrbeck, J. Ahlberg // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1995. — Vol. — P. 1125—1128.
240. Multidetector computed tomography cholangiography with multiplanar reformation for the assessment of patients with biliary obstruction / H. J. Kim [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2007. — Vol. 22. — P. 400—405.
241. Multidisciplinary management of surgical disorders of the pancreas in childhood / M. D. Stringer [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2005. — Vol. 40. — P. 363—367.
242. Munoz Agel F. Tridimensional (3D) ultrasonography / F. Munoz Agel, M. J. Varas Lorenzo // *Rev. Esp. Enferm. Dig.* — 2005. — Vol. 97, № 2. — P. 125—134.
243. Niranjan, B. Symptomatic outcome after laparoscopic cholecystectomy / B. Niranjan, S. Chumber, A. K. Kriplani // *Trop. Gastroenterol.* — 2000. — Vol. 21. — P.144—148.
244. Nzeh D. A., Adedoyin M. A. Sonographic pattern of gallbladder disease in children with sickle cell anaemia / D. A. Nzeh, M. A. Adedoyin // *Pediatr. Radiol.* — 1989. — Vol. 19, № 5. — P. 290—292.

245. Pain attacks in non-complicated gallstone disease have a characteristic pattern and are accompanied by dyspepsia in most patients: the results of a prospective study / T. Berhane [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 41, № 1. — P. 93—101.
246. Pancreatitis in children: 10-year experience in a medical center / C. F. Chen [et al.] // *Acta Paediatr. Taiwan.* — 2006. — Vol. 47. — P. 192—196.
247. Pancreatitis in children: clinical analysis of 61 cases in southern Taiwan / M. M. Tiao [et al.] // *Chang. Gung. Med. J.* — 2002. — Vol. 25. — P. 162—168.
248. Paumgartner, G. Medical treatment of cholestatic liver diseases: From pathobiology to pharmacological targets / G. Paumgartner // *Gastroenterol.* — 2006. — № 12 (28). — P. 4445—4451.
249. Porr, P. J. Post-cholecystectomy syndrome and magnesium deficiency / P. J. Porr, J. Szantay, M. Rusu // *J. Am. Coll. Nutr.* — 2004. — Vol. 23, № 6. — P. 745—747.
250. Prediction of common bile duct stones by noninvasive tests / F. Prat [et al.] // *Ann. Surg.* — 1999. — Vol. 229, № 3. — P. 362—368.
251. Prevalence and associated factors for gallstone disease: Results of a population survey in Spain / C. M. dePancorbo [et al.] // *J. Clin. Epidemiol.* — 1997. — Vol. 50 (12). — P. 1347—1355.
252. Prevalence and ethnic differences in gallbladder disease in the United States / J. E. Everhart [et al.] // *Gastroenterology.* — 1999. — Vol. 117 (3). — P. 632—639.
253. Prevalence of gallstones in a Brazilian population / L. J. Coelho [et al.] // *Int. Surg.* — 1999. — Vol. 84 (1). — P. 25—28.
254. Role of CYP27A in cholesterol and bile acid metabolism / S. Dubrac [et al.] // *J. Lipid Res.* — 2005. — Vol. 46. — P. 76—85.
255. Schiffuini E. S. Interactions between the microbiota and the intestinal mucosa / E. S. Schiffuini, S. Blum // *Eur. S. Clin. Nutr.* — 2002. — № 56, suppl. 3. — P. 60—64.

256. Schirmer, B. D. Cholelithiasis and cholecystitis / B. D. Schirmer, K. L. Winters, R. F. Edlich // *J. Long Term. Eff. Med. Implants.* — 2005. — Vol. 15, № 3. — P. 329—338.
257. Tall ATP-binding cassette transporters G1 and G4 mediate cellular cholesterol efflux to high-density lipoproteins / Wang Nan [et al.] // *PNAS.* — 2004. — Vol. 101. — P. 9774—9779.
258. Three-dimensional ultrasonography using the minimum transparent mode in obstructive biliary diseases: early experience / H. J. Lee [et al.] // *J. Ultrasound Med.* — 2002. — Vol. 21, № 4. — P. 443—453.
259. Tytgat, G. Hyoscine butylbromide: a review of its use in the treatment of abdominal cramping and pain / G. Tytgat // *Drugs.* — 2007. — № 67 (9). — P. 1343—1357.
260. Ure, B. M. Postcholecystectomy syndrome with special regard to children a review / B. M. Ure, N. K. Jesch, R. Nustede // *Eur. J. Pediatr. Surg.* — 2004. — Vol. 14, № 4. — P. 221—226.
261. Utility of magnetic resonance cholangiography in the evaluation of biliary obstruction / T. H. Magnuson [et al.] // *J. Am. Surg.* — 1999. — Vol. 189, № 1. — P. 63—71.