

На правах рукописи

ВИНОГРАДОВА Ирина Сергеевна

**КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
НАЧАЛЬНОЙ СТАДИИ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ
У ДЕТЕЙ**

14.01.08 – Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Иваново – 2014

Работа выполнена на кафедре поликлинической педиатрии с курсом здорового ребенка и общего ухода за детьми государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор
Мандров Сергей Иванович

Официальные оппоненты:

Щербаков Пётр Леонидович,

доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела эндоскопии
ГБУЗ города Москвы «Московский клинический научно-практический центр
Департамента здравоохранения города Москвы»

Ситникова Елена Павловна,

доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой детских болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО
«Ярославская государственная медицинская академия» Минздрава России

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр здоровья детей».

Защита состоится 17 декабря 2014 г. в 10:00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.027.01 при государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 153012, г. Иваново, Шереметевский просп., д. 8.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО ИвГМА Минздрава России (по адресу: г. Иваново, ул. Садовая, д. 36) и на сайте <http://isma.ivanovo.ru>.

Автореферат разослан «___» октября 2014 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинских наук,
профессор

Жданова Людмила Алексеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 (Григорьева И. Н., Никитин Ю. П., 2007; Ильченко А. А., 2002; Хохлачева Н. А. и др., 2012; Paumgartner G., 2006). Отмечается устойчивая тенденция к росту заболеваемости среди лиц молодого возраста и детей. Не случайно ЖКБ занимает ведущее место в структуре наиболее распространенных заболеваний органов пищеварения у детей и перестала быть казуистикой (Бокова Т. А., 2012; Лишке Д. В., и др., 2013; Запруднов А. М. и др., 2010; Румянцев А. Г. и др., 2004; Jungst C. et al., 2006; Ure B. M. et al., 2004; Schirmer B. D. et al., 2005).

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 (Волевач Л. В., 2005; Запруднов А. М., Харитонов Л. А., 1999; Ильченко А. А., 2009; Харитонов Л. А., Запруднов А. М., 2010; Соловьева А. Л. и др., 2012).

При ЖКБ в процесс вовлекаются смежные органы. Патологические изменения в печени, поджелудочной железе, желудке, двенадцатиперстной кишке наступают уже на стадии функциональных нарушений в желчевыводительной системе, дальнейшее развитие получают при БС и на стадии формирования желчных камней (Григорьева И. Н., 2009; Селезнева Э. Я., Ильченко А. А., 2008; Харитонов Л. А., 2006).

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 (Коротко Г. Ф., Пилева Е. Г., 2003; Port P. J. et al., 2004; Berhane T. et al., 2006).

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 (Гаценко В. П. и др., 2011; Горбунов А. Ю., Вахрушев Я. М., 2011; Ильченко А. А., 2012; Моев И. В. и др., 2007; Мансуров Х. Х. и др., 2005).

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 клиничко-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 клиничко-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, что свидетельствует о значимости изменений показателей летучих жирных кислот в этапном формировании данной патологии.

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

Практическая значимость научного исследования

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

Основные 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 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 13 научных работ, в том числе 4 – в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ. Результаты работы внедрены в клиническую практику ОБУЗ «Детская городская поликлиника № 6», ОБУЗ «Детская городская клиническая больница № 1» (отделение участковой службы детской поликлиники № 8) г. Иванова.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 138 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, трех глав, представляющих результаты 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.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Проведено комплексное обследование 153 детей в возрасте 11–16 лет. На первом этапе изучена распространенность ЖКБ и частота встречаемости различных форм БС у детей в г. Иванове. Для этого в детских поликлиниках проведена выкопировка данных ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости у 2274 детей с 2008 по 2012 гг.

На втором этапе в условиях БУЗ «Центр восстановительной медицины и реабилитации» г. Иванова обследовано 93 ребенка 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.

Отбор детей для обследования проводился в соответствии с классификацией ЖКБ, принятой на 3-м съезде гастроэнтерологов России в 2002 г. На каждого ребенка заполняли анкетно-анамнестическую карту: данные медико-биологического, генеалогического и социального анамнезов, собственного осмотра и специальных исследований, заключения специалистов, оценка течения заболевания пациентами и их родителями. Проводили выкопировку сведений из историй развития детей (учетная форма № 112/у) и историй болезни (форма № 003/у). На этом этапе проведен 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.

Всем детям проводили УЗИ органов брюшной полости на аппарате «LOGIQL 100 MP». Моторная функция желчного пузыря (ЖП) оценивалась методом М. И. Пыкова (2006) с использованием желчегонного стимулятора растительного происхождения на основе водного экстракта артишока – хофитола. Изучались характер и выраженность основных клинических проявлений начальной формы ЖКБ. Частота возникновения болевых ощущений оценивалась в баллах.

Для получения информации об эмоциональном статусе ребёнка исследовали уровень личностной и ситуативной тревожности с помощью психологического опросника Ч. Д. Спилбергера.

При изучении качества жизни больных ЖКБ использовался тест, разработанный в КНЦ РАМН в модификации Я. М. Рутгайзера и др. (1997). Определение концентраций короткоцепочечных летучих жирных кислот (ЛЖК): уксусной (C2), пропионовой (C3), масляной (C4), изовалериановой (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. Оценку интенсивности реакций ПОЛ и антиоксидантной активности (АОА) в слюне проводили с использованием метода индуцированной хемилюминесценции на приборе «БХЛ-07».

Статистическая обработка материалов проведена с использованием прикладных статистических пакетов «Statistica 6» и статистических функций программы «Microsoft Office Excel 2000» и применялся последовательный анализ Вальда.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что распространенность ЖКБ среди детского населения приобрела устойчивую тенденцию к увеличению за счет первой стадии с 1108,1 случая в 2008 г. до 1138,6 случая на 100 000 в 2012 г. БС как начальная стадия ЖКБ наиболее часто встречался в форме эхогетерогенной желчи со сгустками (ЭЖС) (в 41,9% случаев) и взвеси гиперэхогенных частиц (ВГЧ) (в 35,4%) и реже – замазкообразной желчи (ЗЖ) (22,5%).

БС в форме ВГЧ чаще встречался у мальчиков, чем у девочек (47,22 и 28,07% соответственно). У девочек ЗЖ наблюдалась почти в 4 раза чаще. БС в форме ЭЖС одинаково часто встречался у мальчиков и девочек.

Осадок в ЖП преимущественно формировался на фоне его аномалий. Причем достоверно чаще ($p < 0,01$) они встречались у детей с БС в форме ВГЧ (в 66,7%) и ЗЖ (61,9%). Кроме того, у пациентов с БС в форме ЗЖ и ЭЖС (у 71,43 и 61,54% соответственно) выявлено утолщение стенки ЖП, что может свидетельствовать о наличии признаков воспаления.

Эхографические структурные изменения паренхимы поджелудочной железы (ПЖ) чаще (57,1%) наблюдались у детей с БС в форме ЗЖ по сравнению с детьми с БС в виде ВГЧ и ЗЖ (39,4 и 17,9% соответственно).

Сравнительный анализ клинических проявлений показал, что у детей с БС в форме ЗЖ наиболее часто (72,7%) болевые ощущения локализовались в области правого подреберья, чем у детей с ВГЧ и ЭЖС (48,1 и 50,0% соответственно). Второй по частоте зоной распространения абдоминальной боли в равной степени во всех группах была околопупочная область. Значительно реже у детей с ВГЧ (14,8%) и ЭЖС (17,6%) боли локализовались в области левого подреберья, а у детей с ЗЖ не отмечались.

Ноющие по характеру абдоминальные боли чаще отмечались у детей, имеющих БС в форме ЗЖ (45,4%), чем у детей с БС в форме ВГЧ и ЭЖС (37,0 и 29,4% соответственно). Схваткообразные (22,7%) и давящие (22,7%) боли чаще встречались у пациентов с БС в форме ЗЖ, тупые абдоминальные боли – с БС в форме ВГЧ (37,0%) и ЗЖ (36,4%).

Непродолжительные (длящиеся от нескольких минут до одного часа) абдоминальные боли отмечались у 66,7% детей с БС в форме ВГЧ и ЭЖС (67,6%), а с ЗЖ – у 54,5%. В то же время у 45,4% детей с БС в форме ЗЖ боли носили длительный характер – от 1 до 3 часов.

Установлено, что 37,0% детей с БС в форме ВГЧ чаще, чем при ЭЖС и ЗЖ, не отмечали иррадиации болей (11,7 и 22,7% соответственно). Опоясывающие боли чаще встречались у детей с БС в виде ЭЖС (44,1%), чем с БС в форме ВГЧ (25,9%) и ЗЖ (36,4%). На распространение боли в правую лопатку и плечо одинаково часто (36,4%) жаловались пациенты с БС в форме ЗЖ.

У детей с БС в форме ЗЖ чаще, чем у детей с БС в форме ВГЧ и ЭЖС, имели место изжога (27,3 против 18,5 и 20,6%), горечь во рту (22,7 против 14,8 и 11,8%), нарушение стула в виде запора (50,0; 37,1 и 35,3%). Сочетание диспепсических расстройств верхнего и нижнего отделов ЖКТ отмечалось у 40,9% у детей с БС в форме ЗЖ и у 36,4 – в форме ВГЧ и 29,5% – в форме ЭЖС.

Выявлено, что утром и днем боли чаще возникали у детей с БС в форме ЭЖС (32,4 и 35,3% соответственно). В ночные часы – у 37,0% детей с БС в форме ВГЧ и у 40,9% – с ЗЖ. Почти половина пациентов с БС в форме ЗЖ отмечала, что боли могли появиться в любое время суток.

Преимущественным провоцирующим фактором абдоминальной боли, чаще встречающейся у детей с БС в форме ЗЖ (50%), чем с БС в форме ВГЧ и ЭЖС (29,6 и 41,2% соответственно), служило употребление жирной, жареной или острой пищи. Вторым – эмоциональное напряжение, стрессовые ситуации, причем чаще у детей с БС в форме ЗЖ (36,4%).

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 ЖКБ выраженность личностной тревожности была повышена ($p < 0,001$) по сравнению с таковой у детей группы сравнения ($45,31 \pm 1,31$ и $40,60 \pm 1,82$ балла соответственно). Максимальное ее повышение ($55,00 \pm 2,41$ балла) отмечено у детей с БС в форме ЗЖ.

Ситуативная тревожность, которая формируется субъективно переживаемыми эмоциями у детей с ЖКБ, имела умеренный уровень – до $39,36 \pm 1,28$ балла, что было выше, чем у детей группы сравнения ($34,03 \pm 1,49$ балла). Наибольший ее уровень ($41,60 \pm 2,73$ балла) отмечен у пациентов с БС в форме ЗЖ.

Одним из ранних факторов формирования желчных камней является наличие острого или хронического воспаления, которое при относительно большом объеме ЖП в сочетании со спонтанным окислением в нем желчи способствует накоплению продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в пузырной желчи (Мараховский Ю. Х., 1997).

При оценке интенсивности ПОЛ в слюне установлено, что у детей с начальной стадией ЖКБ площадь светосуммы хемилуминесценции была

снижена ($p < 0,001$) по сравнению с детьми контроля ($308,73 \pm 19,35$ и $424,00 \pm 22,99$ мВ $\times$ с соответственно). 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.

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 хемиллюминесценции 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 БС в форме ЭЖС и ВГЧ ($277,50 \pm 36,25$ и $302,00 \pm 29,20$ мВ $\times$ с соответственно) свидетельствует об ослаблении антиоксидантной защиты.

Можно предположить, что при БС в ЖП происходит накопление продуктов ПОЛ при наличии хронического воспаления слизистой оболочки, являющегося ведущим признаком патологического процесса при ЖКБ. 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.

Поскольку в литературных источниках отсутствуют сведения об особенностях содержания ЛЖК при ЖКБ у детей, мы изучили их уровень у наблюдаемых пациентов в целом в группе и у детей с различными формами БС. У детей с начальной стадией ЖКБ установлено достоверное ($p < 0,01$) 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), свидетельствующее об изменении функциональной активности и численности кишечной микрофлоры, в первую очередь основных бактериальных семейств и родов, а именно бифидо-, фузо- и зубактерий.

Уровень С2 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. Снижение уровня С4 может свидетельствовать о нарушении в печени обмена жирных кислот и холестерина, так как она является одним из промежуточных субстратов окисления.

Значительное ($p < 0,001$) уменьшение содержания iC5 у больных с ЖКБ по сравнению с контрольной группой ($0,00008 \pm 0,00002$ и $0,00037 \pm 0,0001$ ммоль/л) указывает на снижение протеолитической активности анаэробной микрофлоры и ферментативной недостаточности верхних отделов ЖКТ, что отражает нарушение детоксикационной функции печени.

У детей с различными формами БС выявлены отличительные особенности в уровнях ЛЖК слюны. У детей с БС в форме ЭЖС отмечается повыше-

ние общего уровня ЛЖК, обусловленное преобладанием С2 ($0,047 \pm 0,008$ ммоль/л). Выраженное увеличение общего уровня ЛЖК сопровождается повышением анаэробного индекса, что свидетельствует о сдвигах соотношения анаэробы/аэробы в пользу анаэробов.

У детей с БС в форме ВГЧ и ЗЖ в слюне выявлен более низкий ($p < 0,001$) общий уровень ЛЖК по сравнению с детьми с БС в форме ЭЖС, что указывает на нарушение микробиоценоза. В результате возникают изменения в конъюгации желчных кислот с последующим нарушением процессов пищеварения. Снижение уровней С3 и С4 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 iC5 в сравнении с таковым в группе сравнения можно объяснить ослаблением протеолитической активности анаэробной микрофлоры. Таким образом, у больных ЖКБ выявлены достоверные отличия количественных изменений ЛЖК в слюне при различных формах БС, свидетельствующие о разном уровне патологического процесса. Следовательно, различие уровней С2, С3, С4 и iC5 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.

Выявлено наличие многообразных функциональных взаимосвязей между изменениями ПОЛ и показателями ЛЖК у детей с начальной стадией ЖКБ, количество, выраженность и направленность которых зависят от формы БС. Так, у детей с БС в форме ЭЖС установлены положительные сильные корреляционные взаимосвязи светосуммы хемилюминесценции с показателями С3 ($r = 0,67$), С4 ($r = 0,78$) и iC5 ($r = 0,78$). У детей с БС в форме ВГЧ нарастали прямые связи между максимальной интенсивностью хемилюминесценции и показателями С2 ($r = 0,45$), С3 ($r = 0,47$) и С4 ($r = 0,41$). Усиливались взаимоотношения между светосуммой хемилюминесценции и уровнем С2 ($r = 0,74$), С3 ($r = 0,81$) и С4 ($r = 0,84$).

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 С3 ($r = 0,44$), С4 ($r = 0,55$) и iC5 ($r = 0,33$), а также усиление связи между максимальной интенсивностью хемилюминесценции и содержанием С3 ($r = 0,52$) и С4 ($r = 0,61$). Можно предположить, что высокие концентрации ЛЖК в слюне являются одним из маркеров эндогенной интоксикации организма, так как увеличение содержания ЛЖК происходило параллельно с активацией ПОЛ.

Корреляционный анализ позволил выявить у детей основной группы отчетливые, разной направленности взаимосвязи между показателями ПОЛ и антиоксидантной защиты, уровней ЛЖК в слюне и ряда клинических проявлений (выраженность болевого и диспепсического синдромов, повышение ситуативной и личностной тревожности) и ультрасонографических (толщина стенки ЖП, гиперэхогенность ткани ПЖ) 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.

Дана комплексная клиническая характеристика основных вариантов БС: ВГЧ является одним из наиболее часто встречающихся и выявляется преимущественно у мальчиков, в 51,52% случаев протекает на фоне неизменной стенки ЖП. Характерен болевой синдром в виде сжимающих, непродолжительных болей с отсутствием зоны локализации, без распространения, возникающих в дневное время, вследствие эмоционального напряжения и уменьшающихся после отдыха; 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 ПЖ.

Формирование БС в форме ВГЧ сопровождается микрoэкологическими нарушениями в ЖКТ, поскольку увеличение концентрации С2 и снижение С3, С4 и iС5 свидетельствуют об угнетении анаэробной флоры и гиперколонизации кишечника условно-патогенной и патогенной аэробной микрофлорой, проявляется диспепсией в виде рвоты, отрыжки, изжоги.

БС в виде ЭЖС одинаково часто встречается у мальчиков и девочек. В 61,5% случаев протекает на фоне утолщения стенки ЖП. Болевой синдром отличается наличием 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 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 С4 и iС5 являются отражением гиперколонизации слизистых оболочек преимущественно анаэробной условно-патогенной флорой и снижения системной протеолитической активности. У детей с ЭЖС усиливаются связи: С2, С3, С4 и iС5 – с диспепсическими явлениями, уплотнением стенки ЖП и гиперэхогенностью ткани ПЖ.

БС в форме ЗЖ чаще выявлялся у девочек, в 61,9% случаев протекал на фоне аномалий развития ЖП, в 71,4% – утолщения его стенки и в 57,1% – структурных изменений паренхимы ПЖ; 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, которые возникают в любое время суток и купируются спазмолитическими препаратами. Для детей с данной формой БС характерна выраженная 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, увеличением толщины стенки ЖП, гиперэхогенностью ткани ПЖ, о чем свидетельствует уменьшение концентрации С3, С4 и iC5.

В то же время для клинической практики важно не только своевременно диагностировать начальную стадию ЖКБ, но и прогнозировать ее возникновение, что обусловлено необходимостью дифференцированного подхода к медико-социальному сопровождению этих детей.

Результатом математического анализа медико-биологических, социально-средовых анамнестических факторов, клинических и лабораторных показателей стала формализованная таблица, использование которой позволяет выявить риск перехода начальной стадии ЖКБ в стадию формирования желчных камней. Учет наиболее информативных факторов позволяет не только прогнозировать вероятность развития ЖКБ, но и направлять детей на обследование для верификации диагноза.

Обоснованы этапы организационно-методической системы прогностического слежения за детьми с угрозой формирования ЖКБ. Первый этап – прогностический – позволяет среди детей с дисфункцией билиарной системы осуществить прогнозирование и выделить пациентов с высокой степенью риска развития ЖКБ. Второй этап – диагностический – выявление ранних клинических признаков начальной стадии ЖКБ и определение форм БС. Третий этап – лечебно-профилактический – динамическое наблюдение за детьми группы повышенного риска развития ЖКБ, формирование здорового образа жизни.

Лечебно-профилактические мероприятия должны быть направлены 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.

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, обусловленное 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

В журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России

1. Мандров, С. И. Билиарный сладж как начальная форма желчнокаменной болезни у детей / С. И. Мандров, Л. А. Жданова, **И. С. Виноградова** // Земский врач. – 2014. – № 1. – С. 19–24.
2. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная активность у детей с начальной стадией желчнокаменной болезни [Электронный ресурс] / **И. С. Виноградова**, С. И. Мандров, Л. А. Жданова, А. Э. Акайзина, Э. С. Акайзин, И. В. Миленина, И. К. Томилова // Медицина и образование в Сибири. – 2013. – № 6. – Режим доступа: http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1236.
3. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная активность у детей при билиарном сладже / **И. С. Виноградова**, С. И. Мандров, Л. А. Жданова, И. В. Миленина // Вопр. детской диетологии. – 2014. – Т. 12, № 2. – С. 63–64.
4. **Виноградова, И. С.** Уровень летучих жирных кислот в слюне у детей с билиарным сладжем / **И. С. Виноградова**, С. И. Мандров, Л. А. Жданова // Вестн. Ивановской медицинской академии. – 2014. – Т. 19, № 1. – С. 65–66.

Прочие публикации

5. Вычислительная диагностика клинических проявлений при различных формах билиарного сладжа / **И. С. Виноградова**, С. И. Мандров, Л. А. Жданова, Р. М. Ларюшкина // Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей : матер. Юбилейного XX Международного конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. – М., 2013. – С. 193–194.
6. Качество жизни и психоэмоциональное состояние подростков с желчнокаменной болезнью / **И. С. Виноградова**, С. И. Мандров, Л. А. Жданова, Р. М. Ларюшкина // Актуальные проблемы абдоминальной патологии

- у детей : матер. Юбилейного XX Международного конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. – М., 2013. – С. 194–196.
7. Мандров, С. И. Прогнозирование формирования желчнокаменной болезни у подростков / С. И. Мандров, Л. А. Жданова, **И. С. Виноградова** // Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей : матер. Юбилейного XX Международного конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. – М., 2013. – С. 207–208.
 8. Мандров, С. И. Программа дифференцированного наблюдения за детьми групп риска формирования желчнокаменной болезни / С. И. Мандров, Л. А. Жданова, **И. С. Виноградова** // Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей : матер. Юбилейного XX Международного конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. – М., 2013. – С. 208–210.
 9. Мандров, С. И. Факторы риска и прогнозирование желчнокаменной болезни у детей / С. И. Мандров, Л. А. Жданова, **И. С. Виноградова** // Сборник материалов II Съезда детских врачей Ивановской области. – Иваново, 2013. – С. 55–56.
 10. **Виноградова, И. С.** Возможности диагностики различных форм билиарного сладжа у подростков / **И. С. Виноградова**, С. И. Мандров, Л. А. Жданова // Сборник материалов II Съезда детских врачей Ивановской области. – Иваново, 2013. – С. 20–21.
 11. Летучие жирные кислоты в слюне у детей при билиарном сладже / С. И. Мандров, Л. А. Жданова, **И. С. Виноградова**, Э. С. Акайзин, А. Э. Акайзина // Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей : матер. XXI Международного конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. – М., 2014. – С. 140–141.
 12. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная активность у детей при билиарном сладже / **И. С. Виноградова**, С. И. Мандров, Л. А. Жданова, И. В. Миленина // Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей : матер. XXI Международного конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. – М., 2014. – С. 141–143.
 13. Желчнокаменная болезнь у детей (прогнозирование, диагностика, профилактика) : информ.-метод. письмо / Л. А. Жданова, С. И. Мандров, **И. С. Виноградова**, Ю. А. Частухина, Т. М. Малышева. – Иваново, 2014. – 40 с.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

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

ВИНОГРАДОВА Ирина Сергеевна

КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
НАЧАЛЬНОЙ СТАДИИ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ
У ДЕТЕЙ

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Подписано в печать 15.10.2014. Формат 60×84 1/16.

Печ. л. 1,0. Тираж 75 экз.

ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия»
Минздрава России
153012, Иваново, Шереметевский просп., д. 8