



## ДОСТИЖЕНИЯ В ИЗУЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ БИЛИАРНОГО ТРАКТА В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Харитонов Л. А., Запруднов А. М., Григорьев К. И., Богомаз Л. В., Папышева О. В., Кучеря Т. В.  
Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Россия)

## ADVANCES IN THE STUDY OF DISEASES BILIARY TRACT IN CHILDHOOD

Kharitonova L. A., Zaprudnov A. M., Grigoryev K. I., Bogomaz L. V., Pupysheva O. V., Kucheria T. V.  
Russian national research medical University n.a N.I. Pirogov (Moscow, Russia)

**Для цитирования:** Харитонов Л. А., Запруднов А. М., Григорьев К. И., Богомаз Л. В., Папышева О. В., Кучеря Т. В. Достижения в изучении заболеваний билиарного тракта в детском возрасте. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2018;149(1): 4–13.

**For citation:** Kharitonova LA, Zaprudnov AM, Grigoryev KI, Bogomaz LV, Pupysheva OV, Kucheria TV. Advances in the study of diseases biliary tract in childhood. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;149(1): 4–13.

**Харитонов Л.  
Любовь Алексеевна**  
Kharitonova Lubov A.  
luba2k@mail.ru

**Харитонов Л. А.** — д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии с инфекционными болезнями у детей факультета дополнительного профессионального образования

**Запруднов А. М.** — д.м.н., проф. кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей факультета дополнительного профессионального образования

**Григорьев К. И.** — д.м.н., проф. кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей факультета дополнительного профессионального образования

### Резюме

В настоящей статье изложены достижения в изучении диагностики, лечения и профилактики заболеваний билиарного тракта у детей, как с исторической точки зрения, так и на основании результатов собственных многолетних исследований, выполненных на кафедре, а также учениками в различных регионах России.

Представлены новые направления в области изучения этиологии, патогенеза, клиники, диагностики и лечения заболеваний билиарного тракта в детском возрасте с учетом внедрения новых высокотехнологичных методик.

Описаны особенности детского возраста не позволяющие экстраполировать некоторые аспекты диагностики и лечебной тактики из взрослой практики в детство.

На основании более чем 25 летнего опыта наблюдения и лечения больных с различными заболеваниями билиарного тракта представлены новые, принципиально отличающиеся подходы к выбору диагностических методов исследования, терапевтической тактике профилактики и лечению на разных стадиях болезни.

Все представленные в статье положения обоснованы и доказательны. Соблюдение этих направлений позволит практическим врачам улучшить качество жизни больных и значительно снизить инвалидизацию детского населения

**Ключевые слова:** заболевания билиарного тракта, билиарный сладж, желчнокаменная болезнь, холестероз желчного пузыря, дети

### Summary

This article describes the achievements in the study of diagnosis, treatment and prevention of diseases of the biliary tract in children, both from a historical point of view, and on the basis of the results of their own long-term research carried out at the Department, as well as students in different regions of Russia. New directions in the field of study of etiology, pathogenesis, clinic, diagnosis and treatment of biliary tract diseases in childhood with the introduction of new high-tech techniques are presented.

The features of childhood do not allow to extrapolate some aspects of diagnosis and treatment tactics from adult practice to childhood. Based on more than 25 years of experience in monitoring and treatment of patients with various diseases of the biliary tract, new, fundamentally different approaches to the choice of diagnostic methods of research, therapeutic tactics of prevention and treatment at different stages of the disease are presented. All presented in the article of provisions is justified and evidence-based. Compliance with these directions will allow practitioners to improve the quality of life of patients and significantly reduce the disability of the child population

**Key words:** biliary tract diseases, biliary sludge, cholelithiasis, gall bladder cholesterol, children

Болезни билиарного тракта у детей в настоящее время являются одной из актуальных проблем современной детской гастроэнтерологии. Отчасти это обусловлено внедрением в клиническую практику методов медицинской интраскопии, что значительно расширило распознавание многих болезней билиарного тракта. Помимо функциональных расстройств желчевыводящих путей появилась возможность верификации таких заболеваний как желчнокаменная болезнь (ЖКБ), аномалии желчного пузыря (АЖП) и желчных протоков, холестероз желчного пузыря (ХЖП) и др. Почти столетие считалось, что некоторые болезни билиарного тракта, например, ЖКБ встречается у детей не столь часто, как у взрослых. Холестероз желчного пузыря прижизненно не выявлялся, а само заболевание относилось к исключительно редким (орфанным) в детском возрасте, трактуемое скорее как артефакт.

Недостаточная изученность билиарной патологии в детском возрасте обусловили выбор ее в качестве научного направления при организации кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей 2-го МОЛГМИ (ныне РНИМУ им. Н.И. Пирогова) 30 лет тому назад в 1988 году. За прошедшее время помимо многочисленных опубликованных материалов были выполнены кандидатские диссертационные работы, а также докторская работа [1]. Этапным итогом научно-практических исследований явился выход руководства для врачей «Билиарная патология у детей» [2].

В настоящей статье изложены достижения в изучении диагностики, лечения и профилактики заболеваний билиарного тракта у детей, как с исторической точки зрения, так и на основании результатов собственных многолетних исследований, выполненных на кафедре, а также учениками в различных регионах России.

Впервые на такие заболевания как холецистит и желчнокаменная болезнь у детей обратил внимание И.П. Греков, работавший в клинике проф. С.П. Федорова – пионера в изучении ЖКБ в нашей стране. В 1925 году была опубликована соответствующая работа, в которой на основании собственных и других авторов был дан морфологический анализ поражения желчного пузыря в сочетании с конкрементами (ЖКБ) и без конкрементов (бескаменный холецистит).

Через 9 лет в журнале «Педиатрия» были опубликованы результаты работы А.Ф. Герштейна, И.А. Рейдермана и В.Д. Понятовского, посвященные заболеваниям желчевыводящих путей. Эти работы явились триггером в отношении многочисленных исследований, посвященных особенностям

заболеваний желчного пузыря и желчных протоков у детей различных возрастов, имеющих отягощенный преморбидный фон, количественные и качественные нарушения питания и т.п. Были описаны основы этиологии, патогенеза, особенно клинических проявлений и лечебной тактики при заболеваниях билиарного тракта (ЗБТ) у детей.

Однако многие аспекты были экстраполированы из взрослой практики. Так, несмотря на то, что не исключалась возможность асептического образования желчных камней, превалировала инфекционная теория калькулезного холецистита. Среди этиологических факторов прежде всего рассматривался лямблиоз. Вместе с тем, отсутствие единых критериев воспалительного поражения БТ у детей как системы в целом, так и различных отделов: желчного пузыря, сифона, проксимальных и дистальных желчных протоков не позволяло признать приоритетность инфекционной теории.

Проведенные Л. А. Харитоновой исследования в области изучения инфекционного фактора в генезе ЖКБ у детей на серьезном статистическом материале показали, что интраоперационная желчь не дает роста патогенной флоры, в ней не выявляются лямблии или иные паразиты. Стало очевидным, что воспаление стенки желчного пузыря при холецистите обусловлено выраженными цитолитическими свойствами желчи, которая способна разрушать любые клеточные элементы, включая вирусы, бактерии, простейшие. Одновременно эпителий желчного пузыря обладает различными механизмами местной иммунологической защиты. Об этом свидетельствует увеличение концентрации таких цитокинов, как ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-6, при снижении уровня ИЛ-2.

Данная концепция была подтверждена выполненными совместно с кафедрой патологической анатомии РНИМУ им. Н.И. Пирогова (зав.каф. проф. А.Г. Талалаев) морфологическими и морфогистохимическими исследованиями стенки желчного пузыря, удаленных при холецистэктомии (ХЭ). Было показано, что независимо от возраста ребенка и длительности заболевания в ЖП развивается различной степени выраженности хронический асептический вялотекущий воспалительный процесс с исходом в дистрофию и склероз последнего [1]. При этом клеточный инфильтрат представлен лимфоидными клетками. Морфологические изменения претерпевают три стадии развития от рабочей гипертрофии до склероза и дистрофии всей толщи стенки ЖП. Единичные нейтрофилы начинают появляться только при отключении ЖП. При утрате буферной функции желчного пузыря («отключенный» желчный пузырь), нарушении

механизмов местной защиты, возможно распространение инфекции восходящим, гематогенным и ретроградным (в результате дуоденально-билиарного рефлюкса) и др. путями. Следовательно, инфицирование желчного пузыря является вторичным. В связи с этим острый калькулезный холецистит в настоящее время рассматривается как осложненное течение ЖКБ.

Полученные данные позволили отказаться от приоритетности, но не исключить роль инфекционного фактора в генезе камнеобразования у детей. Дальнейшие исследования показали, что в желчи, взятой интраоперационно, в стерильных условиях выявляется значительное увеличение летучих жирных кислот (ЛЖК), продуцируемых как аэробными, так и анаэробными микроорганизмами, составляющими микробиоту желчных путей. С точки зрения современных представлений, микробиота желчных путей представляет собой совокупность микроорганизмов, в норме препятствующих заселению желчного протока и ЖП экзогенными микроорганизмами из ЖКТ и сдерживающих распространение вирусных инфекций [4]. Предполагается, что системный дисбаланс микробной популяции билиарной и кишечной микробиоты может оказывать более выраженное влияние на прогрессирование хронических воспалительных заболеваний ЖП, чем влияние патогенных микроорганизмов. Состав микробиоты может влиять на риск возникновения и течения острых и хронических воспалительных заболеваний билиарной системы.

Микробиота билиарного тракта, выявление точной природы микробов в желчных путях в физиологических и патологических условиях, а также определение их роли в патогенезе заболеваний БТ находится только в начальной стадии своего исследования. Исследования билиарной микробиоты проводятся с помощью секвенирования последовательностей гена 16S рРНК (или другого маркерного гена) или полногеномного секвенирования. Функционал микробиоты может быть определен как активность конкретных микробных генов, регулирующих клеточный метаболизм [4]. Исследованиями данных вопросов занимаются метатранскриптомика и метапротеомика – области молекулярной генетики, лишь набирающие вес по сравнению с метагеномикой. Состав микробиоты может иметь большое значение в профилактике холелитиаза и выборе методов комплексной терапии после удаления конкрементов из ЖП и протоков с целью предотвращения рецидивов. Так, продукты бактериального метаболизма и ферменты, особенно  $\beta$ -глюкуронидаза, вызывают осаждение билирубина из раствора, что приводит к образованию коричневых камней и рецидив холедохолитиаза. Поэтому состав микробиоты желчного пузыря может являться одной из причин, а также ранним диагностическим маркером образования желчных камней. Это направление исследований курирует асс.кафедры Т.В. Кучеря

В своё время выдающийся терапевт М.П. Кончаловский пророчески сформулировал положение: «Primum movens того расстройства, которое вызывает желчнокаменную болезнь, зиждется в самой

печёночной клетке, продуцирующий холестерин в таких условиях, которые не позволяют этому липиду удерживаться в коллоидном растворе, вследствие чего он легко выпадает». Этому направлению не было оказано должного внимания, по-прежнему преобладали инфекционная и холестатическая теории камнеобразования. Среди факторов возникновения ЖКБ выделяли: инфицирование желчи; застой желчи в желчном пузыре (т.е. холестаза); нарушение коллоидального равновесия желчи; выпадение холестерина\билирубина в осадок. И только внедрение в практику врача новых технологий с возможностью изучения генетических маркеров, иммунологических и морфологических изменений в стенке желчного пузыря и протоков положили начало новой интерпретации патофизиологических и биохимических аспектов при ЖКБ у детей. К настоящему времени стало известно, что при ЖКБ изменения носят системный характер и сопровождаются нарушениями липидного, билирубинового и углеводного обменов. Главным органом-мишенью является печень. А наиболее важным звеном в патогенезе является нарушение энтерогепатической циркуляции желчных кислот, сопровождающееся формированием литогенной желчи.

Причинами манифестации болезни в детском возрасте могут быть одновременно несколько факторов, их совокупность определяется возрастом ребенка. Так, промоторами образования конкрементов в желчном пузыре у детей раннего возраста являются с одной стороны – нарушения липидного обмена; с другой – аномалии развития и врожденные заболевания билиарного тракта.

Нами была выявлена взаимосвязь между приемом стероидов, в частности, дексаметазона, матерью во время беременности; постоянным использованием гормональных контрацептивов до беременности и формированием холестериновых желчных камней у младенцев. У части детей холелитиаз был выявлен у новорожденных, родившихся в результате экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

Генез этих нарушений можно объяснить особенностями липидного обмена у новорожденных и детей раннего возраста. Известно, что глюкокортикостероиды (ГКС), применяемые для ведения патологической беременности и ЭКО, не метаболизируются, поступают через плаценту к плоду. В условиях физиологического дефицита кортизола и незрелости ферментных систем создаются условия для длительной гиперхолестеринемии. При наличии внутриутробной инфекции (ЦМВ, токсоплазмоз и др.) и др. причин, способствующих формированию внутрипеченочного холестаза, создаются предпосылки для формирования холестериновых желчных камней.

У детей с врожденными и наследственными болезнями (гемолитические анемии, первичный склерозирующий холангит и др.); пороками развития органов (врожденные пороки сердца; аномалии развития билиарного тракта – стеноз большого дуоденального сосочка, тубулярный стеноз холедоха и др.) причиной формирования конкрементов в ЖП чаще являются нарушения обмена

и транспорта билирубина на фоне повышения свободного холестерина.

И в том, и в другом случаях патологический процесс завершается нарушением структуры смешанных мицелл и формированием литогенной желчи.

В биохимических анализах сыворотки крови у части детей, родившихся с помощью ЭКО, отмечается снижение триглицеридов и липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП), у остальных – повышение общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ) и бета-липопротеидов. Известно, что синтез ТГ в организме контролируется различными изоформами генов апопротеинов (Апо AV ген). Полиморфизм структуры гена, обуславливает несколько его изоформ. Одна из изоформ Апо AV гена (ТТ) сопровождается снижением уровня триглицеридов, другие – их повышением. Триглицериды с ЛОНП и фосфолипидами, осуществляют транспорт холестерина из печени в периферические ткани. При этом, снижение синтеза ТГ сопровождается нарушением структуры смешанных мицелл, повышение – активацией синтеза эндогенного холестерина печенью. И в том, и в другом случаях создаются условия для формирования холестериновых желчных камней. Очевидно, именно этими факторами можно объяснить преобладание холестериновых конкрементов в младенческом и раннем детском возрастах.

Для формирования билирубиновых конкрементов у детей раннего возраста немаловажное значение имеет микробная флора пищеварительного тракта, которая участвует в гидролитических реакциях и играет важную роль в поддержании стабильного уровня холестерина и билирубина в организме. Снижение или повышение концентрации этих компонентов в желчи создает благоприятные условия для кристаллизации билирубина и/или холестерина.

Особое значение имеет нарушение детоксикационной функции микробной флоры пищеварительного тракта у детей первого года жизни. При физиологическом дефиците лактазы в возрасте 2–4 мес жизни, нарушаются процессы расщепления лактозы, поступающей с грудным молоком или молочными смесями. В кишечнике накапливаются недоокисленные продукты: молочная, уксусная и др. кислоты. Поскольку в метаболизме лактозы участвует индигенная микрофлора, возникает дефицит кишечной палочки, лакто- и бифидобактерий. Одновременно отмечается рост анаэробной флоры. Избыточный рост анаэробных бактерий нарушает метаболизм желчных кислот. Последние метаболизируются не до третичной (урсодеоксихолевой), а до вторичной желчной кислоты (деоксихолевой). Деоксихолевая кислота, всасываясь, возвращается в печень. Избыток ее способствует формированию пигментных желчных камней.

Не менее важным промотором формирования желчных камней у детей раннего возраста является характер вскармливания ребенка. В женском молоке находится много таурина – одной из важнейшей бета-аминокислоты. При поступлении таурина в организм повышается скорость секреции желчных кислот и снижается выработка холестерина. Ранний перевод ребенка на искусственное

вскармливание считается фактором риска по камнеобразованию [5].

Наиболее значимыми факторами, способствующими формированию желчных камней в дошкольном и младшем школьном возрастах, помимо нарушения режима питания являются:

- гельминтозы;
- паразитозы, включая лямблиоз желчных путей;
- аллергические реакции.

Такие особенности, обусловлены физиологическими изменениями происходящими в организме ребенка в эти возрастные периоды. Известно, что в возрасте от 4 до 7 лет отмечается период первого скелетного вытяжения, второго перекреста формулы крови. Особенности иммунологической перестройки сопровождаются физиологическим повышением иммуноглобулина E (IgE), чем и обусловлено нарастание атопических реакций у этих детей. Снижение активности факторов местной иммунологической защиты приводит к активации паразитарных инвазий. Начало обучения в школе способствует нарушению режима и качества питания, формированию состояния хронического стресса, гиподинамии. Все эти факторы в совокупности являются своеобразным триггером манифестации наследственно обусловленных заболеваний, включая желчнокаменную болезнь.

Нельзя недоучитывать воздействие на организм ксенобиотиков, лекарственных средств, ухудшающееся качество питьевой воды, загрязнение почвы пестицидами, которые способствуют накоплению в организме солей тяжелых металлов, органических и неорганических веществ, прямо или косвенно влияющих на различные органы и системы, в том числе печень и желчные пути [6]. Показана зависимость частоты ЗБТ от степени загрязнения окружающей среды. Так, за период 2000–2004 гг. показатели их в Краснодарском крае выросли с 4.1% до 9.2%. Впервые выявленная заболеваемость ЖКБ увеличилась соответственно с 1,16% до 2,5%. Численность диспансерной группы за этот же период расширилась за счет поступления больных из экологически неблагоприятных регионов с 3,31 до 7,11%. В регионах с неблагоприятным состоянием окружающей среды чаще регистрировались аномалии развития желчевыводящей системы, ЖКБ, холецистит. Расчет относительного риска (ОР) показал, что желчный пузырь в 3 раза чаще подвержен влиянию загрязняющих факторов окружающей среды, по сравнению с ВОПТ и другими отделами пищеварительного тракта. Полученные данные подтвердили предположение о влиянии антропогенных факторов на формирование ЗБТ, включая желчнокаменную болезнь [5].

Основными этиологическими факторами в подростковом (12–15 лет) возрасте является, кроме воздействия на организм ксенобиотиков, лекарственных средств, перегруженность школьной программы, чрезмерное использование аудиовизуальной техники, раннее приобщение детей к производственной деятельности, подростковый алкоголизм, активное и пассивное курение, токсикомания и т.п., которые являются триггерами в процессах образования желчных камней.

Не менее важное значение в генезе ЗБТ и ЖКБ имеет раннее начало (с 12–13 лет) приема гормональных контрацептивов у девочек-подростков, приводящих к нарушениям не только липидного, но и белкового и углеводного обменов. Дислипидемии у подростков сопровождаются гиперинсулинемией (ГИ). Печень начинает синтезировать из глюкозы большое количество триглицеридов, липопротеидов низкой и очень низкой плотности, что сопровождается формированием холестериновых конкрементов в желчном пузыре. Эти изменения имеют прямую положительную корреляционную связь с индексом массы тела (ИМТ) ребенка: чем больше ИМТ, тем выше показатели липидного обмена. При этом обращает на себя внимание тот факт, что наиболее значимо эти изменения регистрируются в возрасте от рождения до 3 лет и в подростковом периоде, тогда как у детей от 4 до 7 лет показатели ОХ, ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП имеют показатели ниже, чем в других возрастных группах [7].

Между тем, при изучении углеводного обмена такой взаимосвязи не обнаружено. Нарушения углеводного обмена не зависят от ИМТ. Признаки ИР начинают проявлять себя с 8 лет и нарастают количественно к подростковому возрасту. Такая закономерность может быть обусловлена физиологическими особенностями обмена веществ у детей. Так, у детей до 3 лет имеет место физиологическая гиперхолестеринемия, которая нивелируется в процессе созревания ферментных систем. У детей с ЖКБ происходит срыв компенсаторных реакций и физиологическая гиперхолестеринемия переходит в патологическую. К 4 годам у большинства детей нормализуется масса тела. Показатели липидного обмена хотя и достоверно превышают референтные значения, однако они изменены только у части детей. Начиная с 8 лет, к нарушениям липидного присоединяются изменения углеводного обмена, являющиеся промоторами формирования метаболического синдрома (МС). Наиболее значимо признаки последнего проявляют себя у подростков. Полученные данные позволяют предположить, что корни метаболических нарушений у детей с ЖКБ уходят в ранний возраст, а их манифестация происходит у подростков. При этом у каждого третьего ребенка с ЖКБ независимо от возраста отмечается высокий коэффициент атерогенности и индекса НОМА, что делает желчнокаменную болезнь у детей медико-социальной проблемой, определяющей не только качество жизни ребенка, но и включает ЖКБ в группу риска по формированию МС, атеросклероза, сахарному диабету (СД)-2 типа, приводящих к преждевременному старению организма и ранней сердечно-сосудистой смерти [7].

Выявленная нами высокая корреляционная связь у детей с ЖКБ и ХЖП с наследственной отягощенностью по атеросклерозу (АС), гипертонической болезни (ГБ), СД позволяет предположить, что вышеуказанные изменения липидного, углеводного и белкового обменов имеют начало, даже не в младенческом возрасте, а во внутриутробном развитии. Данное направление научных исследований проводится на одной из клинических баз кафедры, возглавляемой к.м.н. Папышевой О. В., где в специализированном родильном доме изучается состояние соматического статуса детей,

родившихся от матерей страдающих СД и после экстракорпорального оплодотворения.

Наряду с изучением особенностей ЖКБ в детском возрасте, появилась проблема билиарного сладжа (БС), трактуемая в настоящее время как ранняя стадия ЖКБ. Известно, что БС обусловлен нарушением физико-химических свойств желчи в результате секреции печенью литогенной желчи [8]. Современные возможности интраоперационного забора желчи в стерильных условиях положили начало исследованиям микробиоты слизистой оболочки ЖП, самой желчи и конкрементов, что должно способствовать разработке и внедрению в практику здравоохранения принципиально новых лечебно-профилактических программ при ЗБТ у детей.

Также новую, по аналогии с билиарным сладжем, практически не изученную как в практическом, так и в научном отношении проблему, представляет собой холестероз желчного пузыря (ХЖП). Если у взрослых ХЖП был известен с середины XIX века (Wirhov R., 1857; Bottcher A. 1857), то у новорожденного он был описан как казуистика в 1941 году. Это заболевание, привлечшее внимание хирургов и морфологов, относится к группе холестерозов или дисплазий желчного пузыря и включает: холестероз, аденоматоз, полипоз, нейрооматоз, эластоз, липоматоз, фиброматоз, гиалинокальциноз. Основной морфологический изменения при ХЖП является пролиферация нормальной ткани, вероятно под влиянием эндокринных, метаболических и других факторов.

На основании исследований, проведенных на кафедре ассистентом Т.М. Косаревой, впервые в детской гастроэнтерологии установлены особенности ХЖП у детей. У трети больных аналогично взрослым, заболевание сочетается с холелитиазом. Однако при проведении ультрасонографии ХЖП диагностируется только у 5% детей. Клиническая картина ХЖП, чаще встречающегося у лиц мужского пола в возрасте 12–15 лет с высоким уровнем физического развития, не имеет специфических признаков, позволяющих заподозрить заболевание до выполнения комплекса лабораторно-инструментальных исследований.

Воспалительные заболевания билиарного тракта, наряду с дискинезиями желчевыводящих путей, являвшиеся 40 лет тому назад основными среди болезней органов пищеварения в детском возрасте, в настоящее время воспринимаются неоднозначно из-за отсутствия, также как и при ЖКБ специфических клинических маркеров заболевания. Особенно это касается хронического некалькулезного холецистита и холангита [9].

Рассмотренные заболевания БТ у детей на основании собственных и других авторов исследований, с учетом МКБ-10 могут быть представлены, как вариант рабочей классификации (табл. 1.).

Клиническая картина ЗБТ определяется возрастом ребенка. У младенцев и детей раннего возраста конкременты и признаки ХЖП определяются случайно, как правило, во время секционных исследований, либо при ультразвуковом исследовании по поводу затянувшейся физиологической желтухи. Клиническая картина определяется различными функциональными расстройствами органов пищеварения, обусловленными нарушениями

**Аномалии развития билиарного тракта**

желчного пузыря  
желчных протоков  
сочетание

**Функциональные расстройства билиарного тракта**

желчного пузыря гипотония  
сфинктера Одди гипертония

**Заболевания билиарного тракта воспалительного характера**

холецистит  
с сохранённой функцией желчного пузыря  
отключённый желчный пузырь  
холангит  
холецистохолангит  
оддит

**Заболевания билиарного тракта обменно-воспалительного характера**

желчнокаменная болезнь  
билиарный сладж  
камненосительство  
клиническая форма  
холестероз желчного пузыря

**Паразитарные болезни**

**Опухоли билиарного тракта**

**Редкие заболевания билиарного тракта**

Таблица 1.

Рабочая классификация заболеваний билиарного тракта

микробиоты кишечника и непереносимостью пищевых веществ в виде колик, диареи или запоров и др.

В случаях закупорки желчных протоков подвижным конкрементом возникает классическая картина желчной колики. Внезапно появляются острые боли в животе, многократная рвота, ахоличный стул, темная моча. Обтурация камнем холедоха или сдавление общего желчного протока камнем может быть причиной развития желтухи у детей первого года жизни.

Одной из особенностей течения холелитиаза у младенцев и детей раннего возраста являются случаи, когда камень небольших размеров находится в общем желчном протоке и не ведет к полному закрытию протока. Камень может сдвигаться вверх по протоку, освобождая, таким образом, выход для желчи в двенадцатиперстную кишку, а через некоторое время вновь вызывать обструкцию. В этих случаях у ребенка имеет место так называемая ремитирующая желтуха (периодически исчезает и вновь появляется), а камень называют вентиляльным.

В редких случаях причиной препятствия на пути оттока из отводящих желчных путей может являться первичный склерозирующий холангит с наличием мелких конкрементов во внутривисцеральных желчных ходах.

Клиническая картина ЗБТ в возрасте от 4 до 7 лет обусловлена функциональными расстройствами билиарного тракта, чаще по гиперкинетическому типу, и малыми аномалиями билиарного тракта. Дети поступают в стационар с симптомами «острого живота». Однако приступов классической желчной колики и желтухи не наблюдается. Одновременно выявляются обострения атопического дерматита. В сыворотке крови определяются антитела к гельминтам и лямблиям. До выполнения ультразвукового исследования брюшной полости не возникает подозрения о желчнокаменной болезни. При ультрасонографии выявляются флотирующие конкременты, как правило, мелкие, множественные, сочетающиеся с билиарным сладжем.

У подростков вновь преобладает бессимптомное камненосительство. Редко беспокоят тупые, ноющие, неопределенной локализации боли в животе. Болезнь протекает под маской других заболеваний пищеварительного тракта: гастриты, гастродуодениты, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки. Из функциональных нарушений выявляются гастроэзофагеальный и дуоденогастральный рефлюксы; синдром раздраженной тонкой и толстой кишок и др. Детей беспокоят изжога, отрыжка, метеоризм, неустойчивый стул.

На клиническую картину ЖКБ в этом возрасте влияют изменения и со стороны других органов. Достаточно часто выявляются эутиреоидная струма, тиреотоксикоз, что сопровождается эмоциональной лабильностью, транзиторным повышением артериального давления, болями в животе психосоматического генеза, например, перед экзаменами, контрольными работами и др.. Нередко обнаруживается алиментарно-конституциональное и эндокринное ожирение.

Обследование детей с ЗБТ включает, кроме общеклинических исследований, лабораторные и инструментальные методы исследования. Надежных биохимических и других лабораторных маркеров холелитиаза и болезней билиарного тракта в настоящее время нет. Воспалительный процесс в стенке желчного пузыря при ЖКБ у детей носит асептический характер. Признаки острого холецистита проявляют себя только при осложненных формах заболевания, которые развиваются крайне редко в детском возрасте. Поэтому в общеклинических и биохимических анализах крови не выявляется признаков острофазовых воспалительных реакций таких, как лейкоцитоз со сдвигом нейтрофилов влево, увеличение СОЭ, С-реактивного белка. При нарушениях пассажа желчи возможно появление маркеров холестаза: щелочная фосфатаза (особенно печеночная форма изоэстера), 5-нуклетидидаза, гамма-глутамилтранспептидаза, лейцинаминопептидаза. Наиболее показательными

при холелитиазе у детей является щелочная фосфатаза и гаммаглутамилтранспептидаза. Ферменты цитолиза (АСТ и АЛТ, ЛДГ и др.) не изменяются.

Патогенетически обоснованным является исследование липидного обмена. У детей первых 2-х лет жизни, отмечается физиологическая гиперхолестеринемия (гиперлипидемия) за счет фракции липопротеидов низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП), со 2-го года жизни повышается уровень триглицеридов и ЛПВП, а ЛПНП и ЛПОНП снижается. Такие соотношения липидных фракций у здоровых детей сохраняются до 15 лет. У детей с ЖКБ и ХЖП выявляются другие закономерности. Как показали наблюдения Е. А. Потаповой, гиперхолестеринемия у детей с ЖКБ постепенно нарастает от рождения до 15 лет. При этом она обусловлена повышением ЛПНП и ЛПОНП у детей до 3 лет, гипертриглицеридемией в возрасте от 4 до 11 лет, а затем у подростков (12–15 лет) вновь нарастают липопротеиды низкой плотности. Очевидно, именно этими факторами можно объяснить преобладание у детей раннего и подросткового возрастов холестериновых, а в возрасте 4–11 лет – билирубиновых конкрементов.

Изменения в составе белковой фракции сыворотки крови у детей с ЖКБ и ХЖП имеют разнонаправленный характер: ЖКБ сопровождается повышением  $\alpha$ -2-глобулинов и снижением  $\beta$  и  $\gamma$ -глобулинов при ХЖП, напротив, отмечается повышение  $\beta$ -глобулинов и снижение  $\alpha$ -2-глобулинов, что указывает на разные механизмы развития патологического процесса в стенке желчного пузыря при этих заболеваниях [7].

С целью определения выбора лечебной тактики в каждом конкретном периоде наблюдения за детьми с ЗБТ используются методы с применением рентгеновского, радиоизотопного, ультразвукового источников излучения и ядерно-магнитного резонанса, а также волоконной оптики, позволяющие получить объективную информацию о внутреннем состоянии органов гепато-панкреато-дуоденальной области, желчевыводящих путей и желчного пузыря. Выполнение определенного комплекса интраскопических исследований позволяет определить какой метод лечения (хирургический/консервативный) следует признать альтернативным у конкретного больного, а также избежать как интра-, так и постоперационных осложнений.

Скрининговым методом является ультразвуковое исследование. Метод используется для первичного обзорного осмотра состояния пищеварительного тракта, оценки функциональных особенностей желчного пузыря и динамического наблюдения за состоянием буферной функции последнего, а также для контроля за размерами конкрементов в ходе их литолиза и состоянием стенки ЖП при лечении холестероза. В связи с этим в детском возрасте решающую роль играет выполнение УЗИ ЖП с пробным завтраком. Метод позволяет выявить причину болевого синдрома, на ранних стадиях диагностировать «отключенный» желчный пузырь, что является основанием для выбора альтернативы в лечении.

Многолетние исследования показали, что бытующее мнение о возможности вклинивания конкремента в пузырный проток после приема желчного завтрака является не состоятельным: крупные конкременты не войдут в проток, мелкие

беспрепятственно эвакуируются с током желчи в двенадцатиперстную кишку. Беспокойство вызывают конкременты средних размеров, которые могут попадать в карман Гартмана, что приводит к необходимости выполнения ХЭ. Однако чаще они попадают в пузырный проток, где частично перекрывают его просвет. Затекание желчи в ЖП замедляется. Снижается эвакуация желчи из ЖП, что способствует постепенному снижению сократительной функция последнего. Однако процесс отключения ЖП длительный. Эти нарушения и позволяет проследить выполнение УЗИ с пробным завтраком. Практически за 30 летний опыт клинической практики не было выявлено ни одного случая вклинивания конкрементов как в ходе, так и после выполнения расширенного УЗИ исследования.

Особую роль УЗИ диагностика приобретает при выявлении ХЖП, до недавнего времени являющегося лишь секционной находкой. С этой целью используется модификация ультразвукового метода – исследование в условиях снижения мощности работы аппарата до 8–10 дБ. Чувствительность метода составляет 84,6%. Изображение стенки ЖП, паренхимы печени на мониторе исчезают и остаются лишь контуры органов, а в области проекции расположения стенки желчного пузыря выявляются отдельные расположенные, единичные или множественные, эхопозитивные включения, отличающиеся небольшими размерами (1–3 мм). Обнаружение таких включений предполагает наличие очаговой или диффузной формы ХЖП. Полипозная форма, как правило, представлена не смещающимися образованиями повышенной эхогенности с зернистым контуром и структурой, без акустической дорожки. Васкуляризация в таких полипах не определяется [9].

Метод эндоскопической ультрасонографии, позволяет более точно оценить состояние стенки ЖП, контуры и структуру образований, однако выполнение эндоУЗИ детям до 12 лет противопоказано.

Уточняющим методом является динамическая гепатобилисцинтиграфия (ДГБСГ). С помощью последней более объективно, чем при УЗИ диагностируются нарушения концентрационной, сократительной и выделительной способности желчного пузыря. Выявляются нефункционирующий или отключенный ЖП, оценивается функциональное состояние сфинктерного аппарата и печени.

Следующими дополняющими информацией о состоянии желчных путей являются рентгенологические методы исследования. Среди них по-прежнему «золотым» стандартом является эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ). Метод дает объективную информацию об анатомо-топографических взаимоотношениях желчного пузыря и желчных путей, включая внутривнутрипеченочные желчные ходы. Позволяет с высокой степенью достоверности дифференцировать характер инородных включений на всем протяжении желчных путей (камень, киста, полип). Одновременно появляется возможность определить природу камней – холестериновые или пигментные, что имеет принципиальное значение в прогнозе эффективности консервативной терапии.

Наличие конкрементов во внутривнутрипеченочных желчных ходах свидетельствует о необходимости

выжидательной тактики, и наблюдения за больным до появления витальных показаний к хирургическому лечению, поскольку такие камни не растворяются, а удаление ЖП приводит к активации их роста в протоковой системе [9].

Выявление кистозных образований в желчных путях, требует выполнения более объемных оперативных вмешательств, включая пластику общего желчного протока (ОЖП) и тем самым избавляет ребенка от таких грозных постоперационных осложнений как желчный перитонит. Последний развивается медленно при разрыве не диагностированных с помощью других методов исследования (УЗИ и ДГБСГ) микрокист желчных путей на фоне объемной перегрузки общего желчного протока после холецистэктомии (ХЭ).

У взрослых ЭРХПГ выполняется в операционной при выполнении планового оперативного вмешательства, что позволяет избежать тяжелых постоперационных осложнений. В детской практике ЭРХПГ и ХЭ разделены во времени. Необходимость дважды выполнять общую анестезию ограничивает применение этого метода исследования у детей.

Альтернативой ЭРХПГ является магнитно-резонансная томография (МРТ). Метод имеет ряд преимуществ, позволяющих быть, также как УЗИ и ДГБСГ, обязательным методом исследования в комплексе инструментальных исследований желчных путей. МРТ, не обладая лучевой нагрузкой, с высокой точностью верифицирует аномалии желчевыводящих путей, стриктуры, уровень и характер обтурации. Показаниями к проведению МРТ являются все клинические ситуации, проявляющиеся желтухой, болевым синдромом в правом верхнем квадранте живота, нарастанием клинико-лабораторных признаков холестаза и цитолиза. Высокоэффективна модификация метода – МРХГ в оценке желчных протоков как в до, так и в постоперационном периодах. Метод не уступает по диагностической значимости ЭРХПГ [9].

При необходимости выявления объемных образований – опухоль, дивертикул, водянка желчного пузыря, абсцесс печени следует выполнять компьютерную томографию (КТ), в том числе и ее модифицированную – МСКТ. Однако стриктуры, стенозы желчных протоков при МСКТ непосредственно не определяются. Кисты билиарного тракта выявляются в случае их заполнения желчью. Таким образом, МСКТ помогает оценить анатомическое состояние, в первую очередь паренхиматозных органов (печени, поджелудочной железы).

Значение других (рутинных) рентгенологических методов исследования в настоящее время значительно снизилось в условиях крупных мегаполисов обладающих возможностью выполнения высокотехнологических исследований (ДГБСГ; МРХПГ; ЭРХПГ и др.). Однако в отдаленных районах конкременты желчных путей, содержащие кальций, могут быть обнаружены на обзорном снимке брюшной полости, что позволяет прогнозировать эффективность литолитической терапии [9].

Состояние желчных путей можно определить с помощью пероральной или внутривенной холецистографии с билимином, билигностом, холевидом, йопогностом и др. контрастными веществами). Метод основан на тропности контрастных

веществ к соединительной ткани желчных путей. Они адсорбируются в их стенке, за счет чего и достигается контрастирование желчных путей и ЖП. Рентгенологический диагноз ЖКБ основывается на выявлении дефектов наполнения на фоне контрастированной желчи. Однако вследствие отека слизистой оболочки ЖП, обусловленного вялотекущим воспалительным процессом при ЖКБ, утолщения стенки ЖП при накоплении в нем холестерина (ХЖП), окклюзии протока рубцовыми изменениями, конкрементом, слизистой пробкой, а также нарушения белково-синтетической функции печени информативность методов значительно снижается. Рентгенологическая картина получается неконтрастной. Следует учитывать и высокую лучевую нагрузку на растущий организм. А достаточно часто встречающаяся у детей непереносимость йодистых препаратов послужила отказу от применения этих методов исследования в широкой педиатрической практике, где риск развития побочных эффектов выше их диагностической значимости.

Таким образом, современные методы медицинской интроскопии значительно улучшили топическую диагностику заболеваний билиарного тракта в детском возрасте, что во многом определяет правильный терапевтический подход. Эти методы используются и в качестве контроля за эффективностью проведенного лечения, а также помогают сделать заключение о характере исхода заболеваний гепатобилиарного тракта.

Особенностями этио- и морфогенеза ЗБТ у детей обусловлена и терапевтическая тактика у детей с БС, ЖКБ и ХЖП. Дети раннего возраста должны находиться на грудном вскармливании. В случаях непереносимости лактозы не следует переводить ребенка на искусственное вскармливание. Необходимо стремиться сохранить не менее половины грудного молока. Докорм ребенка низколактозными смесями не уменьшит существенно нагрузку лактозой. Поэтому при смешанном вскармливании докорм лучше осуществлять безлактозными смесями. При переводе на общий стол должны очень строго соблюдаться диетические мероприятия по столу № 5.

Приоритетным методом лечения ЖКБ и ХЖП у детей раннего возраста является консервативная терапия. Хирургическое лечение должно выполняться только по витальным показаниям. Существует мнение, что у детей в возрасте до 3 лет может произойти спонтанное растворение желчных камней и нивелирование признаков ХЖП. При наблюдении за детьми этой возрастной группы нам не удалось обнаружить исчезновения конкрементов. В 50 % случаев со временем отмечался рост желчных камней, нарастали признаки ХЖП, снижалась сократительная функция ЖП.

Появление на отечественном рынке суспензии урсодооксихолевой кислоты (УДХК) позволило изменить эти результаты. Назначением суспензии урсодооксихолевой кислоты удается добиться растворения конкрементов у половины детей в короткие сроки (3–6–8 мес). Однако недопустимым является назначение у детей раннего возраста УДХК из капсул. Абразивные свойства последней не позволяют применять ее без оболочки. Замена суспензии на капсулы возможна



только в случаях, если ребенок способен проглотить капсулу, не разжевывая. В противном случае риск от приема УДХК превышает эффект от лечения.

Применение лекарственных средств регулирующих липидный обмен, холеспазмолитиков ограничен возрастом детей. С этой целью можно использовать препараты артишока, псилиума и гомеопатические лекарственные средства.

Из ферментных препаратов предпочтительнее применение панкреатина и лактазы беби. Эти ЛС значительно улучшают процессы пищеварения, как в случаях физиологической незрелости ферментных систем (дефицит лактазы), так и при вторичной внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, достаточно часто выявляемой у детей с ЖКБ в раннем возрасте.

К недостаткам хирургического лечения в этом возрасте следует отнести высокую частоту формирования постхолецистэктомического синдрома у детей до 3 лет и возможность нивелирования признаков хронического воспаления в стенке ЖП при эффективном литолизе желчных камней.

Возраст от 4 до 11 лет является оптимальным для плановых оперативных вмешательств. Преимуществом обладает холелитотомия – удаление конкрементов из желчного пузыря при сохраненной его буферной функции. Рецидивы камнеобразования крайне редки. Спустя 1–1.5 года после оперативного вмешательства при правильно подобранной терапии процессы желчеобразования и желчевыделения восстанавливаются, тогда как литолиз желчных камней составляет не более 5–10%. Консервативное лечение должно быть направлено: на нормализацию буферной функции желчного пузыря и предотвращение роста конкрементов.

В возрасте 12–15 лет при бессимптомном камненосителе предпочтительнее отдается консервативной терапии. Хирургическое лечение подросткам следует проводить только по экстренным показаниям. Само по себе хирургическое вмешательство, дача наркоза в период разбалансирования нейроэндокринных функций, может быть своего рода триггером для развития наследственно обусловленных хронических заболеваний. Отмечается быстрое (в течение 1–2 мес) формирование алиментарно-конституционального ожирения, артериальной гипертензии, обострение пиелонефрита, формирование интерстициального нефрита на фоне ранее протекавшей дисметаболической нефропатии и др.

Литолиз желчных камней проводится по общепринятой схеме. Особое место в терапии ЖКБ детей подросткового возраста является коррекция обменных нарушений. Широко применяются, кроме УДХК, гиполипидемические средства, прокинетики, холеспазмолитики, гепатопротекторы, энтеросорбенты и др. Растворения конкрементов удается достичь у каждого пятого ребенка.

Профилактика ЗБТ проводится в три этапа. Первичная профилактика касается мер, закладывающих фундамент здоровья ребенка, его гармоничного развития. Смысл первичной профилактики болезней билиарного тракта в ante- и интранатальном периодах – обеспечение беременных, рожениц и новорожденных высококвалифицированной медицинской помощью. Генетическое консультирование и пренатальная

диагностика патологии плода направлены на предупреждение риска развития наследственных болезней. Большое внимание уделяется мониторингу состояния здоровья беременной, особенно характеру ее питания, ориентации на грудное вскармливание.

Соблюдение мер первичной профилактики позволяет приостановить реализацию феномена «упреждения», известного биологического факта, который касается в равной мере и болезней билиарного тракта – возникновение заболевания у конкретного ребенка по срокам раньше, чем у своих родителей и ближайших родственников.

Основой вторичной профилактики является – раннее выявление заболеваний. Привлекают оценочные таблицы факторов риска, результаты скрининга, современные методы диагностики, что в большинстве случаев имеет решающее значение в раннем распознавании заболеваний билиарного тракта, начиная с периода новорожденности.

У новорожденных и детей раннего возраста обычно не представляется возможным использовать комплекс интраскопических методов исследования в том же объеме, что и у детей старшего возраста. Возрастными рамками ограничено использование магнитно-резонансной томографии и компьютерной томографии.

Одной из специфических особенностей раннего возраста является распространенность функциональных нарушений, обусловленных физиологической и метаболической незрелостью. Пример – транзиторная гипербилирубинемия. Более 100 заболеваний проявляются желтухой в периоде новорожденности, но только «физиологическая желтуха», хотя и вызывает беспокойство, но не вызывает каких-либо неблагоприятных последствий для здоровья ребенка. Установление причин гипербилирубинемии позволяет выявить на ранних стадиях болезни БТ и применять на практике различные лечебно-профилактические схемы.

Дополнением к успешной терапии больных детей с заболеваниями органов билиарной системы является соблюдение условий диспансерного наблюдения в амбулаторных условиях. Используется базисная схема наблюдения за больными детьми с билиарной патологией в условиях поликлиники с применением немедикаментозных методов лечения (диетическое питание, аппаратная физиотерапия, бальнеотерапия, включая прием минеральной воды, фитотерапия, массаж, ЛФК, рефлексотерапия, санаторно-курортное лечение). Многие из этих методов осуществимы в амбулаторно-поликлинических условиях либо в больницах по типу стационара дневного пребывания. В то же время санаторно-курортное лечение детей осуществляется как в климато-бальнеологических, так и местных условиях.

Меры третичной профилактики по ряду позиций совпадают со стандартами лечения конкретного заболевания, их дополняют также некоторые принципы первичной и вторичной профилактики.

Кратность наблюдения за больным ребенком определяется характером и стадией заболевания. Длительность диспансерного наблюдения при ЖКБ должна быть не менее 3-лет после холецистэктомии и/или литолиза желчных камней. Включает в себя противорецидивную терапию.

## Заключение

Заболевания билиарного тракта у детей составляют в настоящее время медико-социальную проблему в виду высокой инвалидизации и сложности терапевтической коррекции.

До настоящего времени неясны причины количественного роста заболеваний билиарного тракта у детей всех возрастов, включая ранний возраста (до 3 лет).

Требуют переосмысления многие, утвердившиеся у взрослых, терапевтические подходы в отношении обменно-воспалительных заболеваний билиарного тракта в детском возрасте.

Разработка новых принципов лечения, включающих последовательность в виде консервативного – хирургического – вновь консервативного этапов терапевтической тактики позволит совместными усилиями педиатров и хирургов предотвратить не только рецидивы заболевания, но и улучшить

качество жизни от детства к взрослому периодам жизни.

Поиск и обоснование применения принципиально новых лекарственных средств, влияющих на метаболизм в гепатоците, обусловит целенаправленное лечение по типу таргетной терапии.

Важное значение придается первичной и вторичной профилактике болезней билиарного тракта. Весьма актуальными являются вопросы профессиональной ориентации. Сама по себе проблема билиарной патологии в детском возрасте обуславливает комплексный подход с широким привлечением различных специалистов: педиатров, детских хирургов, генетиков, нутрициологов, морфологов и др. Только комплексные изыскания позволят решать многие научно-практические аспекты такой актуальной проблемы как билиарная патология в детской гастроэнтерологии и педиатрии в целом.

## Литература

1. Харитонов Л. А. Желчнокаменная болезнь у детей (особенности патогенеза, клиники, диагностики, лечения) / Автореф. дис... докт. мед. наук. М., 1998. – 52с.
2. Запруднов А. М., Харитонов Л. А. Билиарная патология у детей. М.: МИА, 2008. – 376 с.
3. Новиков П. В. Нутригенетика и нутригеномика – новые направления в нутрициологии в постгеномный период // Вопросы детской диетологии. 2012; № 1: 44–52.
4. Клабуков И. Д., Лундуп А. В., Дюжева Т. Г., Тяхт А. В. Билиарная микробиота и заболевания желчных путей. Вестник РАМН. – 2017\72\ 3. – С. 172–179
5. Лунаш Н. Г. Желчнокаменная болезнь у детей раннего возраста (клинико-патогенетические, эпидемиологические аспекты). Автореф. дис... канд. мед. наук. М., 2005. – 37с.
6. Баренбойм Г. М., Чиганова М. А. Ксенобиотики с лекарственной активностью – новая угроза для окружающей среды. Труды XIX Рос.нац.конгресса «Человек и лекарство». М., 2013. – С. 12–27
7. Потапова Е. А., Харитонов Л. А. Дислипидемии у детей с холелитиазом, как маркер метаболического синдрома Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. -101\1\ 2014. – С35–38.
8. Царькова О. Н., Запруднов А. М., Харитонов Л. А., Косарева Т. М., Алексеева Ю. Е. Билиарный сладж: клинико-диагностические и лечебно- профилактические аспекты / Рос. вест. перинатологии и педиатрии. 2009. – № 6. – С. 38–42
9. Запруднов А. М., Богомаз Л. В., Харитонов Л. А., Косарева Т. М., Царькова О. Н. Значение методов медицинской интроскопии в диагностике заболеваний билиарного тракта у детей /Вестник рос.гос. мед. университета. 2010. – № 6. – С. 36–39

## Reference

1. Haritonova L. A. Zhelchnokamennaja bolezn' u detej (osobennosti patogeneza, kliniki, diagnostiki, lechenija) [Gallstone disease in children (features of pathogenesis, clinics, diagnostics, treatment)] Avtoref. dis. dokt. med. nauk [Abstract. doct. med. sci. diss] Moscow, 1998. – 52p. (In Russian).
2. Zaprudnov A.M., Kharitonova L. A. Biliarnaja patologija u detej [Biliary pathology in children]. Moscow: MIA, 2008. – 376p.
3. Novikov P. V. Nutrigenetika i nutrigenomika – novye napravlenija v nutriciologii v postgenomnyj period [Nutrigenetics and nutrigenomics: new trends in nutrition science in the postgenomic period]. Voprosy detskoj dietologii. 2012;1:44–52.
4. Klubukov I.D., Ljundup A.V, Djuzheva T. G., Tjaht A. V. Biliarnaja mikrobiota i zabojevanija zhelchnyh putej [Biliary Microbiota and Bile Duct Diseases]. Vestnik RAMN. 2017;72(3):172–179
5. Lupash N. G. Zhelchnokamennaja bolezn' u detej rannego vozrasta (kliniko-patogeneticheskie, jepidemiologicheskie aspekty) [Gallstone disease in children of early age (clinical and pathogenetic, epidemiological aspects)]. Avtoref. dis. kand. med. nauk [Abstract. cand. med. sci. diss]. Moscow, 2005. – 37p.
6. Barenbojm G.M., Chiganova M. A. Ksenobiotiki s lekarstvennoj aktivnost'ju – novaja ugroza dlja okruzhajushhej sredy [Xenobiotics with drug activity are a new threat to the environme]. Trudy HHH Ros.nac.kongressa «Chelovek i lekarstvo» [Proc. XIXth Russian National Congress "The Man and the Medicine"]. Moscow, 2013, pp.12–27
7. Potapova E.A., Haritonova L. A. Dislipidemii u detej s holelitiazom, kak marker metabolicheskogo sindroma [Dyslipidemia In Children With Cholelithiasis As A Marker Of Metabolic Syndrome]. Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastroenterologija [Experimental and Clinical gastroenterology]. 2014;101(1):35–38
8. Car'kova O.N., Zaprudnov A. M., Haritonova L. A., Kosareva T. M., Alekseeva Ju. E. Biliarnyj sladzh: kliniko-diagnosticheskie i lechebno- profilakticheskie aspekty [Biliary sludge: clinical, diagnostic, therapeutic and preventive aspects] Ros. vest. perinatologii i pediatrii. 2009;6:38–42
9. Zaprudnov A.M., Bogomaz L. V., Haritonova L. A., Kosareva T. M., Car'kova O. N. Znachenie metodov medicinskoj intraskopii v diagnostike zabojevanij biliarnogo trakta u detej [Significance of medical introscopy methods in the diagnosis of biliary tract diseases in children]. Vestnik ros. gos. med. universiteta. 2010;6:36–39