



СОСТОЯНИЕ ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ ПРИ ОЖИРЕНИИ У ДЕТЕЙ

Новикова В.П.¹, Калашникова В.А.²

¹ ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России

² ЛОГБУЗ «Детская клиническая больница»

THE CONDITION OF THE BILIARY TRACT IN OBESITY IN CHILDREN

Novikova V. P.¹, Kalashnikova V. A.²

¹ Federal Almazov North-Western Medical Research Center

² LOGBUZ DKB

Новикова Валерия Павловна — докт. мед. наук, профессор кафедры детских болезней ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Калашникова Виктория Андреевна — врач гастроэнтеролог, эндоскопист ЛОГБУЗ Областная детская клиническая больница.

**Новикова
Валерия Павловна**
Novikova Valery P.
novikova-vp@mail.ru

Резюме

Рост частоты ожирения сопровождается учащением заболеваний желчевыводящих путей у детей. Представлен обзор литературы о патогенезе, предрасполагающих факторах и клинической картине гипомоторных билиарных дисфункций и ЖКБ при ожирении у детей. **Результаты.** Большинство исследований демонстрируют наличие взаимосвязи между ожирением и желчекаменной (ЖКБ) болезнью. Патогенез и предрасполагающие факторы развития ЖКБ существенно различаются в различных возрастах. Холелитиаз составляет до 1% среди заболеваний желудочно-кишечного тракта у всей детской популяции, но наличие ожирения увеличивает вероятность возникновения ЖКБ и имеется прямая корреляционная взаимосвязь распространенности ЖКБ и степени ожирения. Ведущая патогенетическая роль в литогенезе у детей с ожирением принадлежит инсулинорезистентности, гиперлептинемии, увеличению печеночной секреции холестерина и нарушению моторной функции желчного пузыря. Клиническая картина не имеет характерных симптомов, иногда симптомы обусловлены холестерозом желчного пузыря, но в большинстве случаев ЖКБ может носить бессимптомный характер. То. ожирение у детей связано с развитием гипомоторных билиарных дисфункций, ЖКБ и холестероза желчного пузыря и требуется ранняя, желательна неинвазивная скрининговая диагностика этих состояний для своевременного начала лечения и предотвращения тяжелых метаболических расстройств, прогрессирования самого ожирения и ухудшения качества жизни детей и подростков с ожирением.

Ключевые слова: желчекаменная болезнь, ожирение, холелитиаз, гипомоторные билиарные дисфункции, дети, подростки.

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2016; 125 (1): 79–86

Summary

There is the review of the literature about the pathogenesis, risk factors and clinical picture of hypomotor biliary dysfunction and cholelithiasis in obesity in children.

Keywords: gallstone disease, obesity, cholelithiasis, biliary hypomotor dysfunction, children, adolescents.

Ekspierimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2016; 125 (1): 79–86

Рост частоты ожирения сопровождается учащением заболеваний желчевыводящих путей у детей, среди которых гипомоторные билиарные дисфункции, желчнокаменная болезнь (ЖКБ) и холестероз желчного пузыря.

Цель исследования: дать обзор литературы об патогенезе, предрасполагающих факторах и клинической картине гипомоторных билиарных дисфункций и ЖКБ при ожирении у детей.

Результаты. Среди заболеваний гепатобилиарной системы, ассоциированных с ожирением, большее внимание ученых привлекает желчнокаменная болезнь (холелитиаз) — многофакторное обменное заболевание гепатобилиарной системы, характеризующееся образованием конкрементов в печеночных желчных протоках, общем желчном протоке, желчном пузыре [1].

Большинство исследований у взрослых пациентов демонстрируют наличие взаимосвязи между ожирением и желчнокаменной болезнью [2, 3, 4], 2009 году мета-анализ показал, что риск заболевания желчного пузыря у мужчин с ожирением составляет 1,63 [95% ДИ: 1.42–1.88] для избыточного веса и 2,51 [95% ДИ 2.16–2.91]: ожирения; у женщин, относительный равен 1,44 [95% ДИ: 1.05–1.98] для избыточного веса и 2,32 [95% ДИ 1.17–4.57] [5]. Ряд исследователей сообщают о наличии взаимосвязи ожирения и окружности живота [6, 7] с другими компонентами метаболического синдрома: гиперинсулинемией, инсулинорезистентностью, гиперлипидемией и гиперлептинемией. [2, 8, 9].

У взрослых больных преобладают холестериновые камни (70%), а остальные являются пигментными, содержащими менее 30% холестерина [10]. Холестериновые камни формируются при участии нескольких патогенетических механизмов, включая перенасыщенность печеночной желчи холестерином, нарушение ее коллоидной стабильности и нарушение моторики желчного пузыря (ЖП) [10, 11]. В то же время Запруднов А. М. и Харитонов Л. А. (2010) отмечают, что «прямое копирование механизмов формирования желчных камней и связанных с ними клинических проявлений совершенно неприемлемо для педиатрической практики» [12]. Младенцы, дети и подростки с ЖКБ имеют существенные различия в патогенезе и предрасполагающих факторах болезни [13]. До пубертатного возраста у детей преобладают билирубиновые камни, что обусловлено гемолизом, парентеральным питанием, циррозом печени, и кардиологическими операциями, а у подростков уже преобладают холестериновые камни [14].

Известно, что камни и сладж в желчном пузыре отмечаются у 0,5% новорожденных [15] и 0,13%–1,9% детей европейской популяции [16, 17, 18], причем 20% случаев связаны с наличием гемолиза, а в остальные 80% обусловлены другими причинами [19]. Исследование Koebnick и др (2012) в США выявило 766 случаев ЖКБ среди 510816 подростков, которые участвовали в исследовании (распространенность 0,1%). Авторы отметили, что распространенность ЖКБ увеличивается с увеличением веса, но связь эта была выражена сильнее у девочек, чем у мальчиков [20]. По данным Лупаш Н. Г. (2005) в России среди детей

с заболеваниями желудочно-кишечного тракта холелитиаз выявляется у 0,1–1% детей. Соотношение мальчиков и девочек в структуре заболевания имеет возрастные особенности: до 7 лет преобладают мальчики, в 7–9 лет соотношение уравнивается, к 10–12 годам ЖКБ в 2 раза чаще определяется у девочек. В подростковом возрасте преобладание девочек становится явным и начинает приближаться к показателям у взрослых — 3:1 [21]. Гендрные различия [4, 21, 22] связывают со способностью эстрогенов усиливать секрецию холестерина, уменьшать секрецию солей желчных кислот, замедлять моторику желчного пузыря и повышать литогенность желчи [23, 24].

Именно в подростковом возрасте, исключая такие причины литогенеза, как гемолитическую болезнь и длительное парентеральное питание в анамнезе, ожирение становится ведущей причиной камней в желчном пузыре [17, 19, 21, 25, 26, 27]. Обследование 493 детей 8–18 с ожирением в Германии выявило, что распространенность бессимптомной ЖКБ при ожирении составляет 2% [28]. В недавнем исследовании бразильских педиатров желчнокаменная болезнь была диагностирована у 6,1% (4 из 66) подростков с ожирением, большинство из которых были девушки (3 из 4) [29]. По данным Губониной И. В. (2001), начальная фаза холелитиаза выявляется у 11,8% детей с ожирением и лишь у 5,6% детей с нормальным индексом массы тела (ИМТ) и различными деформациями желчного пузыря [30]. Рассчитано, что подростки с избыточным весом по сравнению с подростками с нормальным ИМТ, имеют в два раза больше шансов развития ЖКБ, для пациентов с ожирением эта вероятность увеличивается в четыре раза, а для больных с морбидным ожирением вероятность ЖКБ в шесть раз выше [20].

Предполагается, что при ожирении у детей, в отличие от всей детской популяции, основная патогенетическая роль в литогенезе (как и у взрослых) принадлежит инсулинорезистентности [31, 32, 33], гиперлептинемии [34], повышению печеночной секреции холестерина [11, 34, 35, 36] и нарушению опорожнения желчного пузыря [37, 38, 39, 40, 41]. Углубленные исследования, в том числе на лабораторных животных, показали тесную взаимосвязь всех патогенетических путей литогенеза [2, 8, 9].

Так, например, показано, что инсулин способствует увеличению синтеза холестерина и липопротеидов очень низкой плотности, уменьшению абсорбции холестерина в кишечнике [42, 43], подавлению синтеза желчных кислот за счет снижения экспрессии холестерол 7 альфа-гидроксилазы и стерол 27-гидроксилазы гепатоцитов [44], нарушает базальную и стимулированную холецистокинином моторику желчного пузыря [45], т. е. вызывает изменения, способствующие литогенезу у больных с ожирением [46]. Ряд экспериментальных работ раскрывают молекулярные механизмы секреции литогенной желчи в условиях инсулинорезистентности. В серии экспериментов на мышах с нарушенным инсулиновым рецептором (LIRKO), Biddinger и др (2008) показали, что инсулинорезистентность у этих моделей сопровождалась повышением секреции холестерина и насыщенности желчи, увеличением объема

желчного пузыря и снижением синтеза желчных кислот, а литогенная диета приводила к развитию ЖКБ, дислипидемии и атеросклероза [47, 48]. Возможным механизмом, индуцирующим литогенез при инсулинорезистентности является увеличение экспрессии в печени ABCG5 и ABCG8 транспортеров, которые функционируют как облигатные гетеродимеры, способствующие секреции холестерина и определяющие отток холестерина из гепатоцитов в желчь [49, 50]. Кроме того, гиперинсулинемия влияет на метаболизм липидов в печени, увеличивая синтез холестерина путем активации гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы), повышает захват печеную липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [51].

Многочисленные исследования посвящены роли лептина в развитии ЖКБ. Установлено, что уровень лептина коррелирует с частотой ЖКБ, особенно у женщин [52, 53]. У больных с ожирением выявлена положительная корреляция между уровнем лептина в плазме крови и концентрацией холестерина в желчи [54], а также с ИМТ и НОМА-IR [55]. У генетически тучных лептин-дефицитных мышей выявлялась гипергликемия, а также увеличение размеров желчного пузыря и нарушение его эвакуации, снижение моторики в ответ на ацетилхолин, нейропептид Y, и холецистокинин [56, 57], улучшающиеся на введение лептина [58]. Кроме того, в дополнение к гипергликемии, продемонстрировано, что у генетически тучных лептин-дефицитных и лептин-резистентных мышей снижение моторики желчного пузыря коррелирует с увеличением гипертриглицеридемии [9], а желчь имеет более выраженную кристаллизацию холестерина и быстрый рост кристаллической массы [55]. В некоторых исследованиях на мышинных лептиновых моделях ожирения показано, что на фоне стандартной гипохолестериновой диеты желчь у мышей не изменена [59], а на фоне диеты с высоким содержанием холестерина, похожего на диету, потребляемую многими людьми с ожирением, становится насыщенной холестерином [9, 60]. В то же время роль лептина в литогенезе у больных с ожирением до конца не ясна. Большинство исследователей связывают эффекты лептина с гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью [61, 62, 63, 64, 65]. По результатам недавнего исследования больных с ожирением, Bushra F и соавт. (2015) заключили, что при ожирении гиперинсулинемия, гипергликемия, инсулинорезистентность, гиперлептинемия, дислипидемия, нарушение функции печени и высокий ИМТ ассоциированы с холелитиазом [65].

Важным звеном патогенеза ЖКБ при ожирении является нарушенная моторика желчного пузыря. У взрослых больных с ожирением выявляли больший объем желчного пузыря натощак [32, 37, 38, 39, 66, 67, 68] и нарушение его опорожнения [38, 68, 69, 70]. У детей с ожирением функция желчного пузыря имеет возрастные особенности [41]. Так, в работе Agostino Di Ciaula и соавт (2012), на основании функционального УЗИ показано, что у новорожденных объем желчного пузыря натощак и его постпрандиальный объем не отличались между детьми с ожирением и нормальным ИМТ. Подростки с ожирением имели больший объем

желчного пузыря натощак и после приема пищи, чем их здоровые сверстники. У взрослых с ожирением наблюдались более выраженные увеличения объемов желчного пузыря по сравнению с лицами, имеющими нормальный ИМТ. Авторы предполагают, что возрастное снижение подвижности желчного пузыря, вероятно, вторично по отношению резистентности к инсулину и гиперлипидемии [41]. Нарушение моторной функции желчевыводящих путей при ожирении у детей и подростков наблюдали и другие исследователи [16, 21, 26, 30, 35, 71, 72]. При этом отмечалось не только большая частота билиарных дисфункций, но и большая частота сладжа в желчном пузыре и изменений структурно-оптических характеристик желчи, что свидетельствует о нарушении коллоидных свойств желчи и начальной, биохимической стадии холелитиаза [30, 71, 73].

В то же время, нельзя не отметить, что разные исследования продемонстрировали существенные различия в скорости и полноте опорожнения желчного пузыря и индексе насыщения холестерином (двух важнейших факторов риска ЖКБ) у пациентов с ожирением [66, 74, 75, 76, 77, 78]. Клинически также не всегда прослеживается отчетливая связь этих двух заболеваний [79, 80, 81]. Не установлено, почему у одних лиц с ожирением появляются конкременты в желчном пузыре, а у других нет.

Можно предположить, что это связано с генетической неоднородностью пациентов с ожирением, ведь на сегодня сообщается о 127 генах, участвующих в генезе избыточной массы тела и ожирения [82, 83, 84, 85]. В этой связи представляет интерес работа Vouchard G и соавт (2002), изучавших литогенез на трех полигенных и пяти моногенных мышинных моделях ожирения в условиях литогенной диеты, содержащей молочный жир, холестерин и желчные кислоты [86]. Авторы обнаружили существенные различия в показателях холестерина и частоте холелитиаза в изучаемых моделях и значимое влияние пола исследуемых моделей, а не ожирение, как такового. Максимальный литогенный эффект наблюдался в моделях, не имеющих функциональной карбоксипептидазы E и, следовательно, не способных гидролизовать различные прогормоны в их биологическую форму, в т. ч. прохолецистокинин в холецистокинин (ССК) [87, 88]. Известно, что циркулирующий ССК способствует сокращению желчного пузыря и расслаблению сфинктера Одди, а также стимулирует моторику кишечника [89]. Дефицит холецистокинина способствует застою желчи в желчном пузыре [90] и усилению кишечной абсорбции холестерина, увеличивающейся при гипокинезии тонкой кишки [91]. Восприимчивость этих моделей к ЖКБ авторы объясняют неспособностью мутантных мышей поднять уровни циркулирующего ССК после приема пищи [87]. Возможно с этим механизмом связана выявленная Скворцовой Т.Э. (2007) кишечная брадиаритмия, явившаяся у взрослых более значимым фактором риска ЖКБ, чем ожирение [92]. Удивительно, но уровень распространенности ЖКБ у этих моделей отрицательно коррелировал с общей печеночной концентрацией холестерина и положительно-с низким уровнем желчных фосфолипидов, особенно у моделей мужского пола.

Авторы полагают, что мутации в канальцевой фосфатидилхолин трансмембранном транслокаторе лежат в основе молекулярного механизма образования внутрипеченочных холестериновых камней и «необычных» желчных камней у пациентов и лабораторных животных [93, 94]. Дальнейшее понимание влияния различных генетических разновидностей ожирения на уровень секреции желчных фосфолипидов в организме человека может обеспечить понимание, почему ожирение само по себе не всегда ведет к повышенному риску образования желчных камней.

Если ЖКБ при ожирении у взрослых в 50%–70% случаев протекает бессимптомно и с медленным прогрессированием симптомов [95, 96, 97], то сведения о клинике ЖКБ на фоне ожирения у детей противоречивы. Одни авторы сообщают об отсутствии активных жалоб, характерных для поражения печени и желчного пузыря [20, 29], другие отмечают частые жалобы на боли в животе (от неспецифических болей в животе до желчной колики), диспепсические жалобы и нарушения стула и даже желтуху [13, 17, 24, 35]. Коликообразные боли в правом подреберье и эпигастрии, беспокоящие больных в течение длительного времени, некоторые авторы относят к проявлениям холестероза желчного пузыря [98, 99], другие относят к проявлениям холестероза диспепсические расстройства, такие как метеоризм и нарушение регулярности стула [99, 100]. Разнообразие симптоматики было вызвано тем, что у детей и подростков с ожирением часто присутствовали сопутствующие поражения печени (НАЖБП), поджелудочной железы, нарушения моторики пищевода, желчевыводящих путей и кишечника. Эта патология обуславливала гастроэнтерологическую симптоматику у детей с ожирением и без ЖКБ [98, 99, 100].

Нечеткость клинических признаков ЖКБ при ожирении у детей требует применения доступных и точных методов диагностики, особенно для диагностики на первой, биохимической стадии болезни. Еще в 1982 году Н. П. Шабалов отмечал, что недооценка патологии желчевыводящих путей у детей ведет к увеличению желчнокаменной болезни у взрослых. К этому мнению следует добавить, что недооценка ожирения у детей ведет к увеличению желчнокаменной болезни у взрослых, ибо доказано, что детское ожирение является фактором риска ЖКБ в зрелом возрасте [101]. Ожирение должно быть показанием для неинвазивного скринингового ультразвукового обследования гепато-билиарной системы. Это исследование является высокоинформативным для диагностики желчнокаменной болезни [102, 103].

Желчные камни, независимо от химического состава, в 95–98% выглядят как эхопозитивные образования с отходящей от них акустической дорожкой. Полипы и кисты желчного пузыря при холестерозе сложно дифференцировать с камнями при перихолецистите, когда камень маскируется из-за плотного прилегания его к утолщенной стенке желчного пузыря и дает слабую акустическую тень [104]. УЗИ помогает сформировать группы риска по ЖКБ: пациентов с врожденными деформациями желчного пузыря, гипомоторной дискинезией желчевыводящих путей, эхопозитивным билиарным

осадком [105, 106]. Гиперэхогенные включения в полости желчного пузыря, которые перемещаются при изменении положения тела и не дают акустической дорожки, многими исследователями расцениваются как предстадия камнеобразования и называется *sludge* (сладж, осадок, грязь, тина). Он состоит из смеси из кристаллов холестерина размером не менее 50 нм или таких же по размеру билирубината или карбоната кальция [97, 107].

При ожирении у детей сладж выявляется на УЗИ достоверно чаще, чем у пациентов с нормальным ИМТ [30, 71, 72]. Сладж может исчезать на фоне лечения или спонтанно, так привести к формированию желчных камней [107]. Особенно неблагоприятен прогноз при резкой потере массы тела на фоне редуцированных диет или после бариатрической операции: у 25–28% пациентов формируется билиарный сладж, и в дальнейшем у большинства из них развивается холелитиаз [39, 108, 109].

Запруднов А. М., Харитонов Л. А. (2008) отмечают высокий процент (21%) формирования холелитиаза у детей со сладжем в течение 5 лет, особенно на фоне аномалий развития желчевыводящих путей [1]. Динамическая эхохолецистография позволяет объективно оценить моторно-эвакуаторную функцию билиарного тракта. Для этого проводят ультразвуковое исследование желчного пузыря натощак и после желчегонного завтрака до достижения минимального объема и перехода к фазе наполнения. Моторно-эвакуаторная функция ЖП считается нормальной, если его объем к 30–40 мин уменьшается на 1/3–1/2 от первоначального, а коэффициент опорожнения составляет 50–70% [110].

Таким образом, сегодня ультразвуковое исследование, как безопасное, быстрое и точное входит в алгоритм диагностики заболеваний гепатобилиарной системы у детей [111], однако оно не решает вопрос диагностики ЖКБ в биохимическую фазу.

На протяжении последних лет в педиатрии изучаются возможности кристаллографического метода исследования желчи [30, 71, 73]. В норме желчь представляет собой мицеллярный, оптически однородный раствор. В литогенной желчи происходит быстрая преципитация холестерина с образованием жидкокристаллических, а потом твердокристаллических структур [112]. Наличие или отсутствие этих структур, выявляемых микроскопически, достаточно точно отражают химический состав камней у больных ЖКБ [113]. Формированию кристаллической структуры не мешает наличие примесей [114], что позволяет использовать для исследования желчь, полученную при ФГДС и содержащую небольшое количество дуоденального содержимого [72, 73]. Технологическая простота, отсутствие дорогостоящего оборудования и реактивов позволяют широко использовать этот метод в медицинской практике.

Т. о. ожирение у детей связано с развитием гипомоторных билиарных дисфункций и ЖКБ и требуется ранняя, желательна неинвазивная диагностика этих состояний для своевременного начала лечения и предотвращения тяжелых метаболических расстройств, прогрессирования самого ожирения и ухудшения качества жизни детей и подростков с ожирением.

Литература

1. Запруднов А. М., Харитонов Л. А. Билиарная патология у детей. М.: Мединформ агентство. — 2008. — 376 с.
2. Tsai C-J. Steatocholecystitis and fatty gallbladder disease. *Dig Dis Sci.* 2009; 54(9):1857–63.
3. Attili AF, Capocaccia R, Carulli N et al. Factors associated with gallstone disease in the MICOL experience. *Hepatology* 1997; 26: 809–18.
4. Torres OJ, Barbosa ES, Pantoja PB, Diniz MC, Silva JR, Czezczko NG. Prevalência ultra-sonográfica de litíase biliar em pacientes ambulatoriais. *Rev Col Bras Cir.* 2005; 32:47–9.
5. Guh D, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham C, Anis A. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health.* 2009;9:88.
6. Tsai CJ, Leitzmann MF, Willett WC, Giovannucci EL. Prospective study of abdominal adiposity and gallstone disease in US men. *The American journal of clinical nutrition.* 2004; 80(1):38–44.
7. Tsai CJ, Leitzmann MF, Willett WC, Giovannucci EL. Central adiposity, regional fat distribution, and the risk of cholecystectomy in women. *Gut.* 2006; 55(5):708–14.
8. Mathus-Vliegen E, Van Ierland-Van Leeuwen M, Terpstra A. Determinants of gallbladder kinetics in obesity. *Dig Dis Sci.* 2004;49(1):9–16
9. Tran K, Goldblatt M, Swartz-Basile D, Svatek C, Nakeeb A, Pitt H. Diabetes and hyperlipidemia correlate with gallbladder contractility in leptin-related murine obesity. *J Gastrointest Surg.* 2003; 7(7):857.
10. Portincasa P, Di Ciaula A, Wang HH et al. Coordinate regulation of gallbladder motor function in the gut-liver axis. *Hepatology* 2008; 47: 2112–26.
11. Герок В. Заболевания печени и желчевыведительной системы. М.: МЕДпресс-информ, 2009. 199 с.
12. Запруднов А. М., Харитонов Л. А. Актуальные аспекты заболеваний билиарного тракта в детском возрасте // *Эксперимент. и клин. гастроэнтерол.* — 2010. — № 1. — С. 3–7.
13. Bottura AC, Hessel G, Tommaso AM. Litíase biliar não-hemolítica na infância e na adolescência. *Rev Paul Pediatr.* 2007; 25:90–7.
14. Stringer MD, Taylor DR, Soloway RD. Gallstone composition: are children different?. *J Pediatr.* 2003; 142:435–40.
15. Wendtland-Born A, Wiewrodt B, Bender SW, Weitzel D. Prevalence of gallstones in the neonatal period. *Ultraschall Med.* 1997; 18: 80–3.
16. Palasciano G, Portincasa P, Vinciguerra V et al. Gallstone prevalence and gallbladder volume in children and adolescents: an epidemiological ultrasonographic survey and relationship to body mass index. *Am. J. Gastroenterol.* 1989; 84: 1378–82.
17. Wesdorp I, Bosman D, de Graaff A et al. Clinical presentations and predisposing factors of cholelithiasis and sludge in children. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2000; 31: 411–17.
18. Kratzer W, Walcher T, Arnold F, Akinli AS, Mason RA, Denzer C, et-al. Gallstone prevalence and risk factors for gallstone disease in an urban population of children and adolescents. *Z Gastroenterol.* 2010; 48:683–7.
19. Holcomb GW Jr, Holcomb GW III. Cholelithiasis in infants, children, and adolescents. *Pediatr. Rev.* 1990; 11: 268–74.
20. Koebnick C, Smith N, Black MH, Porter AH, Richie BA, Hudson S, et-al. Pediatric obesity and gallstone disease. *JPGN.* 2012; 55:328–33.
21. Лупаш Н. Г. Желчнокаменная болезнь у детей раннего возраста (клинико-патогенетические, эпидемиологические аспекты): автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2005. — 37 с.
22. Cuevas A, Miquel JF, Reyes MS, Zanlungo S, Nervi F. Diet as a risk factor for cholesterol gallstone disease. *J Am Coll of Nutr.* 2004; 23:187–96.
23. Etminan M, Delaney JA, Bressler B, Brophy JM. Oral contraceptives and the risk of gallbladder disease: a comparative safety study. *CMAJ.* 2011; 183:899–904.
24. Schweizer P, Lenz MP, Kirschner HJ. Pathogenesis and symptomatology of cholelithiasis in childhood. *Dig Surg.* 2000; 17:459–67.
25. Friesen CA, Roberts CC. Cholelithiasis. Clinical characteristics in children. Case analysis and literature review. *Clin. Pediatr. (Phila)* 1989; 28: 294–8.
26. Holcomb GW Jr, O'Neill JA Jr, Holcomb GW III. Cholecystitis, cholelithiasis and common duct stenosis in children and adolescents. *Ann. Surg.* 1980; 191: 626–35.
27. Goodman DB. Cholelithiasis in persons under 25 years old. Clinicopathologic review of 96 cases. *JAMA* 1976; 236: 1731–2.
28. Kaechele V, Wabitsch M, Thiere D et al. Prevalence of gallbladder stone disease in obese children and adolescents: influence of the degree of obesity, sex, and pubertal development. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2006; 42: 66–70.
29. Nunes MM, Medeiros CC, Silva LR. Cholelithiasis in obese adolescents treated at an outpatient clinic. *J Pediatr (Rio J).* 2014; 90:203–8.
30. Губонина И. В. Клинико-диагностические критерии желчнокаменной болезни в детском возрасте. Автореф. дис... канд. мед. наук. — СПб., 2001. — 26 с.
31. Tsai CJ, Leitzmann MF, Willett WC, Giovannucci EL. Macronutrients and insulin resistance in cholesterol gallstone disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2008; 103:2932–9.
32. Hendel HW, Hojgaard L, Andersen T, Pedersen BH, Paloheimo LI, Rehfeld JF, Gotfredsen A, et al. Fasting gallbladder volume and lithogenicity in relation to glucose tolerance, total and intra-abdominal fat masses in obese non-diabetic subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1998; 22(4):294–302.
33. Mendez-Sanchez N, Chavez-Tapia NC, Zamora-Valdes D, Medina-Santillan R, Uribe M. Hepatobiliary diseases and insulin resistance. *Curr. Med. Chem.* 2007; 14: 1988–99.
34. Dominici AJ. Litíase biliar. Em: Mattos AA, Corrêa EB. *Tratado de Hepatologia.* Rio de Janeiro: Rubio; 2010. p. 781–7.
35. 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.
36. Ковалева Л. П., Сизых Т. П. Современные теории изменения желчи при холелитиазе // *Сибирск. мед. журнал.* — 2006. — № 1. — С. 11–15
37. Portincasa P, Di Ciaula A, Palmieri VO, van Berge-Henegouwen GP, Palasciano G. Effects of cholestyramine on gallbladder and gastric emptying in obese and lean subjects. *Eur. J. Clin. Invest.* 1995; 25: 746–53.
38. Sari R, Balci MK, Coban E, Karayalcin U. Sonographic evaluation of gallbladder volume and ejection fraction in obese women without gallstones. *J. Clin. Ultrasound* 2003; 31: 352–7.
39. Zapata R, Severin C, Manriquez M, Valdivieso V. Gallbladder motility and lithogenesis in obese patients during diet-induced weight loss. *Dig. Dis. Sci.* 2000; 45: 421–8.

40. Jackson SJ, Leahy FE, McGowan AA et al. Delayed gastric emptying in the obese: an assessment using the non-invasive (13)C-octanoic acid breath test. *Diabetes Obes. Metab.* 2004; 6: 264–70.
41. Agostino Di Ciaula; David Q-H Wang; Piero Portincasa. Gallbladder and Gastric Motility in Obese Newborns, Pre-adolescents and Adults *J Gastroenterol Hepatol.* 2012; 27(8):1298–1305.
42. Pihlajamaki J, Gylling H, Miettinen TA, Laakso M. Insulin resistance is associated with increased cholesterol synthesis and decreased cholesterol absorption in normoglycemic men. *J Lipid Res* 2004; 45:507–512.
43. Adiels M, Olofsson SO, Taskinen MR, Borén J. Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28:1225–1236.
44. Twisk J, Hoekman MF, Lehmann EM, Meijer P, Mager WH, Princen HM. Insulin suppresses bile acid synthesis in cultured rat hepatocytes by down-regulation of cholesterol 7 alpha-hydroxylase and sterol 27-hydroxylase gene transcription. *HEPATOLOGY* 1995; 21:501–510.
45. Nakeeb A, Comuzzie AG, Al Azzawi H, Sonnenberg GE, Kissebah AH, Pitt HA. Insulin resistance causes human gallbladder dysmotility. *J Gastrointest Surg* 2006; 10:940–948.
46. Bennion LJ, Grundy SM. Effects of obesity and caloric intake on biliary lipid metabolism in man. *J Clin Invest* 1975; 56:996–1011.
47. Biddinger SB, Haas JT, Yu BB, Bezy O, Jing E, Zhang W, et al. Hepatic insulin resistance directly promotes formation of cholesterol gallstones. *Nat Med* 2008; 14: 778–782. *HEPATOLOGY*, Vol. 48, No. 6, 2008 *HEPATOLOGY ELSEWHERE* 2079
48. Biddinger SB, Hernandez-Ono A, Rask-Madsen C, Haas JT, Alema'n JO, Suzuki R, et al. Hepatic insulin resistance is sufficient to produce dyslipidemia and susceptibility to atherosclerosis. *Cell Metab* 2008; 7:125–134.
49. Yu L, Hammer RE, Li-Hawkins J, Von Bergmann K, Lutjohann D, Cohen JC, et al. Disruption of ABCG5 and ABCG8 in mice reveals their crucial role in biliary cholesterol secretion. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 16237–16242.
50. Gylling H, Hallikainen M, Pihlajamaki J, Agren J, Laakso M, Rajaratnam RA, et al. Polymorphisms in the ABCG5 and ABCG8 genes associate with cholesterol absorption and insulin sensitivity. *J Lipid Res* 2004; 45:1660–1665.
51. Kim SS, Lee JG, Kim DW, Kim BH, Jeon YK, Kim MR, Huh JE, Mok JY, Kim SJ, Kim YK, Kim IJ: Insulin resistance as a risk factor for gallbladder stone formation in Korean postmenopausal women, *Korean J Intern Med* 2011, 26 (3): 285–293.
52. Duggirala R, Mitchell BD, Blangero J, Stern MP. Genetic determinants of variation in gallbladder disease in the Mexican American population. *Genet Epidemiol* 1999; 16: 191–204
53. Ruhl CE, Everhart JE. Relationship of serum leptin concentration and other measures of adiposity with gallbladder disease. *Hepatology* 2001; 34: 877–883.
54. Méndez-Sánchez N., Bermejo-Martínez L. B., Viñals Y. Et al. Serum leptin levels and insulin resistance are associated with gallstone disease in overweight subjects, *World J Gastroenterol* 2005; 11 (39):6182–6187.
55. Mendez-Sanchez N, Gonzalez V, King-Martinez AC, Sanchez H, Uribe M. Plasma leptin and the cholesterol saturation of bile are correlated in obese women after weight loss. *J Nutr* 2002; 132: 2195–2198.
56. Ceddia RB, Koistinen HA, Zierath JR, Sweeney G. Analysis of paradoxical observations on the association between leptin and insulin resistance. *Faseb J* 2002; 16: 1163–1176.
57. Goldblatt MI, Swartz-Basile DA, Svatek CL, Nakeeb A, Pitt HA. Decreased gallbladder response in leptin-deficient obese mice. *J Gastrointest Surg.* 2002; 6:438–442.
58. Phillips J, Tran KQ, Goldblatt MI, Swartz-Basile DA, Nakeeb A, Pitt HA. Leptin ameliorates the gallbladder's response to neurotransmitters in congenitally obese mice. [Abstract] *Gastroenterology.* 2002; 123:9A.
59. Goldblatt MI, Choi SH, Swartz-Basile DA, Nakeeb A, Pitt HA. Cholesterol crystal formation in congenitally obese mice. *Surg Forum.* 2000; 51:1–2.
60. Graewin SJ, Lee K, Tran KQ, Goldblatt MI, Svatek CL, Nakeeb A, Pitt HA. Leptin-resistant obese mice do not form biliary crystals on a high cholesterol diet. *J Surg Res.* 2004; 122:145–9.
61. Shannon J, Graewin, Khoi Q, Tran, Jurgen K, Naggert, Keun-Ho Lee, Debbie Swartz-Basile, Attila Nakeeb, and Henry A. Pitt. Diminished gallbladder motility in rotund leptin-resistant obese mice HPB (Oxford). 2005; 7 (2): 139–143.
62. Reaven GM: Insulin resistance, the insulin resistance syndrome, and cardiovascular disease. *Panminerva Med* 2005, 47(4):201–210.
63. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC: Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985, 28 (7): 412–419.
64. Deborah A. Swartz-Basile, Matthew I. Goldblatt et al. Biliary lipids and cholesterol crystal formation in leptin-deficient obese mice HPB (Oxford). 2006; 8(5):386–392.
65. Bushra F. Hasan, Samer A. Muhi2, Noor Alhuda Kh. Ibrahim. The Association among Serum Leptin, Insulin and Insulin Resistance in Iraqi Patients with Cholelithiasis *American Journal of Medicine and Medical Sciences* 2015, 5 (1): 20–25
66. Stone BG, Ansel HJ, Peterson FJ, Gebhard RL. Gallbladder emptying stimuli in obese and normal-weight subjects. *Hepatology.* 1992; 15(5):795–8.
67. Acalovschi M, Badea R. Ultrasonographic study of gallbladder emptying in obese patients. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1992; 16(4):313–5.
68. Vezina WC, Paradis RL, Grace DM, Zimmer RA, Lamont DD, Rycroft KM, King ME, et al. Increased volume and decreased emptying of the gallbladder in large (morbidly obese, tall normal, and muscular normal) people. *Gastroenterology.* 1990; 98(4):1000–1007.
69. Акинин А. Ю. Особенности двигательной функции верхних отделов желудочно-кишечного тракта и желчевыводящих путей при ожирении. автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Тюмень, 2006. — 24 с.
70. Palasciano G, Portincasa P, Belfiore A, Baldassarre G, Cignarelli M, Paternostro A, Albano O, Giorgino R. Gallbladder volume and emptying in diabetics: The role of neuropathy and obesity. *J Intern Med.* 1992; 231(2):123–7.
71. Алешина Е.И., Губонина И.В., Новикова В.П., Вигурская М.Ю. Билиарные дисфункции при ожирении у детей *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* М., 2014. — № 8. Т. 108. — С. 11–15.
72. Гусева А. А., Гурова М. М., Зоря И. В. Особенности состояния верхних отделов пищеварительного тракта у детей с избытком массы тела и ожирением. *Мед. вестн. Северного Кавказа.* — 2010. — № 3. — С. 19–20.

73. Муравьева Н. Н., Губонина И. В., Новикова В. П., Шац И. А., Черняк М. В. Структурно-оптические свойства желчи у детей с билиарным сладжем в желчном пузыре. Проблемы укрепления здоровья и профилактика заболеваний: Мат. научно-практической конференции 20–27 апреля 2004 г. — СПб., 2004. — С. 205.
74. Miller, L. J., E. L. Holicky, C. D. Ulrich, and E. D. Wieben. 1995. Abnormal processing of the human cholecystokinin receptor gene in association with gallstones and obesity. *Gastroenterology*. 109: 1375–1380.
75. Shaffer, E. A., and D. M. Small. 1977. Biliary lipid secretion in cholesterol gallstone disease: The effect of cholecystectomy and obesity. *J. Clin. Invest.* 59: 828–840.
76. Einarsson, K. 1994. Effect of ursodeoxycholic acid on hepatic cholesterol metabolism. *Scand. J. Gastroenterol.* 204: 19–23.
77. Whiting, M. J., and J. M. Watts. 1984. Supersaturated bile from obese patients without gallstones supports cholesterol crystal growth but not nucleation. *Gastroenterology*. 86: 243–248.
78. Sahlin, S., L. Granstrom, U. Gustafsson, D. Stahlberg, L. Backman, and K. Einarsson. 1994. Hepatic esterification rate of cholesterol and biliary lipids in human obesity. *J. Lipid Res.* 35: 484–490.
79. Paigen, B., and M. C. Carey. 2002. Gallstones. *The Genetic Basis of Common Disease*. R. A. King, J. I. Rotter, and A. G. Motulsky, editors. Oxford University Press, New York. 298–335.
80. Nomura, H., S. Kashiwagi, J. Hayashi, W. Kajiyama, H. Ikematsu, A. Noguchi, S. Tani, and M. Goto. 1988. Prevalence of gallstone disease in a general population of Okinawa, Japan. *Am. J. Epidemiol.* 128: 598–605.
81. Loria, P., M. A. Dilengite, M. Bozzoli, F. Carubbi, R. Messori, R. Sassatelli, M. Bertolotti, A. Tampieri, P. L. Tartoni, and M. Cassinadri. 1994. Prevalence rates of gallstone disease in Italy. The Chianciano population study. *Eur. J. Epidemiol.* 10: 143–150.
82. Herrera BM, Lindgren CM. The Genetics of Obesity. *Current Diabetes Reports*. 2010;10:498–505.
83. Choquet H, Meyre D. Molecular basis of obesity: current status and future prospects. *Curr Genomics*. 2011; 12(3):154–68
84. Wai W. Cheung, Peizhong Mao. Recent Advances in Obesity: Genetics and Beyond SRN Endocrinology. Volume 2012 (2012), Article ID 536905, 11 pages. <http://dx.doi.org/10.5402/2012/536905>
85. Zuberi A, Chagnon Y. C., et al., “The human obesity gene map: the 2005 update,” *Obesity*, vol. 14, no. 4, pp. 529–644, 2006.
86. Bouchard G., Johnson D., Carver T. et al Cholesterol gallstone formation in overweight mice establishes that obesity per se is not linked directly to cholelithiasis risk July 2002 *The Journal of Lipid Research*, 43, 1105–1113.
87. Lacourse, K. A., L. Friis-Hansen, L. C. Samuelson, and J. F. Rehfeld. 1998. Altered processing of procholecystokinin in carboxypeptidase E-deficient fat mice: differential synthesis in neurons and endocrine cells. *FEBS Lett*. 436: 61–66.
88. Song, L., and L. D. Fricker. 1995. Purification and characterization of carboxypeptidase D, a novel carboxypeptidase E-like enzyme, from bovine pituitary. *J. Biol. Chem.* 270: 25007–25013.
89. Crawley, J. N., and R. L. Corwin. 1994. Biological actions of cholecystokinin. *Peptides*. 15: 731–755.
90. Jazrawi, R. P., P. Pazzi, M. L. Petroni, N. Prandini, C. Paul, J. A. Adam, S. Gullini, and T. C. Northfield. 1995. Postprandial gallbladder motor function: refilling and turnover of bile in health and in cholelithiasis. *Gastroenterology*. 109: 582–591.
91. Ponz de Leon, M., R. Iori, G. Barbolini, G. Pompei, P. Zaniol, and N. Carulli. 1982. Influence of small-bowel transit time on dietary cholesterol absorption in human beings. *N. Engl. J. Med.* 307: 102–103.
92. Скворцова Т. Э. Клинико-патогенетические особенности диагностики и лечения желчнокаменной болезни у больных с нарушениями двигательной функции и микробиоценоза кишечника. автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Санкт-Петербург, 2007. — 24 с.
93. Shoda, J., K. Oda, H. Suzuki, Y. Sugiyama, K. Ito, D. E. Cohen, L. Feng, J. Kamiya, Y. Nimura, H. Miyazaki, M. Kano, Y. Matsuzaki, and N. Tanaka. 2001. Etiologic significance of defects in cholesterol, phospholipid, and bile acid metabolism in the liver of patients with intrahepatic calculi. *Hepatology*. 33: 1194–1205.
94. Van Nieuwkerk, C. M., R. P. Elferink, A. K. Groen, R. Ottenhoff, G. N. Tytgat, K. P. Dingemans, M. A. Van Den Bergh Weerman, and G. J. Offerhaus. 1996. Effects of ursodeoxycholate and cholate feeding on liver disease in FVB mice with a disrupted mdr2 P-glycoprotein gene. *Gastroenterology*. 111: 165–171.
95. Sakorafas GH, Milingos D, Peros G. Asymptomatic cholelithiasis: is cholecystectomy really needed?. A critical reappraisal 15 years after the introduction of laparoscopic cholecystectomy. *Dig Dis Sci*. 2007; 52:1313–25.
96. Скворцова Т. Э., Ситкин С. И, Радченко В. Г., Селиверстов П. В., Ткаченко Е. И. Желчнокаменная болезнь. Современные подходы к диагностике, лечению и профилактике: пособие для врачей / М.: Форте принт, 2013. — 32 с.
97. Мараховский Ю. Х. Желчнокаменная болезнь: современное состояние проблемы // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* — 2003. — № 1. — С. 81–92.
98. Свиридов А. В. Холестероз желчного пузыря (патогенез, лечение): Авто-реф. Дис. канд. мед. наук. М.: 2001. 30 с.
99. Ильченко А. А., Морозов И. А., Хомерики С. Г., Орлова Ю. Н. Холестероз желчного пузыря. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 232 с.
100. Косарева Т. М. Холестероз желчного пузыря у детей (клинико-диагностические особенности). автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Москва, 2010. — 26 с.
101. Sahi T, Paffenbarger RS Jr, Hsieh CC, Lee IM. Body mass index, cigarette smoking, and other characteristics as predictors of self-reported, physician-diagnosed gallbladder disease in male college alumni. *Am. J. Epidemiol.* 1998; 147: 644–51.
102. Богомаз Л. В., Щербаков П. Л., Алексеева Ю. Е., Ермоленко Н. С., Кочетова Е. А., Шакарян К. А. Диагностический алгоритм заболеваний билиарного тракта у детей // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2010. — № 1. — С. 8–14.
103. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Под ред. В. В. Митькова. М.: Видар-М, 2003. Т. 1. 720 с.
104. Савицкая Л. А., Прикупенко М. В., Никитюк Е. М., Бойко Л. В. Ультразвуковая диагностика холестероза желчного пузыря // *Медицина транспорту УкраТни*. — 2005. — № 1. — С. 43–46.
105. Урсова Н. И. Дисфункциональные расстройства билиарного тракта у детей: критерии диагностики и коррекции // *Consilium medicum*. — 2002. — № 1. — С. 23–24.
106. Соколов Ю. Ю. Диагностика и лечение дуоденопанкреатобилиарных аномалий у детей // Автор, дис. докт. мед. наук. М., — 2002. — 41 с.

107. Царькова О.Н., Запруднов А.М., Харитонов Л.А., Косарева Т.М., Алексеева Ю.Е. Билиарный сладж: клиничко-диагностические и лечебно-профилактические аспекты // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2009, — № 6 — С. 38–42.
108. Bonfrate L, Wang DQ-H, Garruti G, Portincasa P. Obesity and the risk and prognosis of gallstone disease and pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2014;28(4):623–635.
109. Everhart J. Contributions of obesity and weight loss to gallstone disease. *Annals of internal medicine.* 1993; 119(10):1029–35.
110. Пыков М.И., Изатдуст Ф.Н., Коровина Н.А. и др. Практическое значение динамического исследования моторной функции желчного пузыря у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2006. — № 6. — С. 87–90.
111. Харитонов Л.А., Запруднов А.М., Богомаз Л.В., Царькова О.Н., Косарева Т.М., Алексеева Ю.Е., Кочетова Е.А., Шакарян К.А., Курамшин Р.Р. Обменно-воспалительные заболевания билиарного тракта у детей (алгоритмы диагностики и лечения): учебно-методическое пособие; РГМУ // Под ред. Л.А. Харитоновой, А.М. Запруднова; ГОУ ВПО РГМУ Росздрава ISBN 978-5-903274-34-5. — 2010. — 40 с.
112. Мараховский Ю.Х. Желчнокаменная болезнь: на пути к диагностике ранних стадий // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1994. — Т. IV, № 4. — С. 6–25.
113. Постолов П.М., Жидовинов Г.И., Быков А.В., Овчаров А.Н. Лечебная тактика после лапароскопической холецистостомии у больных с острым холециститом // Хирургия. 1991. — № 1. — С. 76–79.
114. Каликштейн Д.Б., Мороз Л.А., Квитко Н.Н. Кристаллографическое исследование биологических субстратов. *Клиническая медицина.* 1990. № 4. — С. 28–31.