

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Маталаева Светлана Юрьевна

**КОМОРБИДНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ДЕТЕЙ С ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ
БОЛЕЗНЬЮ КРАСНОДАРСКОГО КРАЯ**

3.1.21. Педиатрия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

ШАШЕЛЬ Виктория Алексеевна

Краснодар - 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1. История развития коморбидности.....	12
1.2. Коморбидные заболевания пищеварительного тракта у детей с желчнокаменной болезнью	20
1.3. Коморбидные заболевания других органов и систем у детей с желчнокаменной болезнью	25
1.4. Роль окружающей среды и микроэлементного баланса при формировании коморбидных заболеваний	28
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	31
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДУЕМЫХ ДЕТЕЙ	39
ГЛАВА 4. СТРУКТУРА КОМОРБИДНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ С ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ.....	49
4.1. Влияние состояния окружающей среды на формирование коморбидных заболеваний у детей с желчнокаменной болезнью.	58
4.2. Роль макро- и микроэлементов при формировании коморбидных заболеваний у детей с желчнокаменной болезнью	66
4.3. Влияние коморбидных заболеваний на течение и исходы желчнокаменной болезни у детей	72
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	82
ВЫВОДЫ.....	98
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	100
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	101
УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ.....	102
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	103

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы диссертационного исследования

В настоящее время заболевания пищеварительного тракта занимают второе место среди соматических болезней как у взрослых, так и у детей. Среди них, одно из лидирующих мест, составляют болезни желчного пузыря и желчевыводящих путей. Так, желчнокаменная болезнь (ЖКБ) по распространенности занимает третье место после заболеваний сердечно-сосудистой и эндокринной систем; по данным 24 Всемирного конгресса гастроэнтерологов, она встречается у 10–20% взрослого населения планеты [98] и у 0,13–0,22% детского [85]. В России ежегодная обращаемость по поводу ЖКБ составляет около 1 млн человек, и при этом совершается 500 тыс. холецистэктомий [6].

С ростом заболеваемости населения и разнообразия структурной патологии врачи все чаще сталкиваются с проблемой коморбидности, что обуславливает более детальный анализ, выяснения причин возникновения заболевания и подбор эффективного лечения [1, 6, 8].

Под коморбидностью понимают сочетание двух или нескольких самостоятельных заболеваний или синдромов, которые не являются осложнением другого, при условии, что частота этого сочетания превышает вероятность случайного совпадения [1]. В переводе с латинского «коморбидность» означает «со» – вместе, «morbus» – болезнь, то есть «соблезненность».

Согласно другому определению, коморбидность – сочетание у одного больного двух или более хронических заболеваний, этиопатогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени появления вне зависимости от активности каждого из них [2]. То есть коморбидные заболеваниями нередко являются равно значимыми для пациента.

При этом у врачей «первой линии» нередко отсутствуют необходимые знания о терапевтических особенностях ведения коморбидных больных. В практическом здравоохранении отсутствует «командная стратегия» по отношению к этим больным, что приводит к недостаточной эффективности ведения таких

пациентов «узкими специалистами» и существенно влияет на прогноз заболевания и жизни пациента [8,17].

В отечественной и зарубежной литературе имеется ряд исследований, посвященных проблеме коморбидности у взрослых в ревматологии, кардиологии, эндокринологии. В педиатрической практике данные исследования встречаются реже и посвящены в основном коморбидным заболеваниям пищеварительного тракта [2,27,51,64]. В связи с вышеизложенным изучение структуры коморбидных заболеваний при желчнокаменной болезни у детей является весьма актуальным.

Степень разработанности темы

Работ, посвященных коморбидным состояниям при желчнокаменной болезни у детей, в отечественной и зарубежной литературе с глубиной анализа до 5 лет мы не встретили. Продолжается изучение причин коморбидности у взрослых с возрастных позиций. Важным фактором возрастной коморбидности является неблагоприятное течение антенатального периода. Последнее может быть связано с длительным отрицательным влиянием на иммунную систему ребенка. При этом отношение шансов (OR) варьирует от 1,23 ($p=0,034$) для неблагоприятных семейных экономических условий до 1,74 ($p<0,001$) для стрессовых жизненных событий.

Уделяется внимание причинам развития коморбидности в грудном и раннем детском возрастах, где основой формирования последней является нутритивная недостаточность [12]. Существует мнение, что в основе коморбидных состояний при гипотрофии лежит энергетический дефицит, связанный с недостатком субстратов глюкозы, фосфора и триглицеридов.

Коморбидность в педиатрической практике рассматривается в двух основных аспектах: сочетанная патология органов пищеварения между собой и сочетание патологии органов желудочно-кишечного тракта с поражением других органов и систем. Встречаются единичные работы, где одним из наиболее значимых причинных факторов коморбидности при соматических заболеваниях у детей считается экологическое состояние окружающей среды [56, 67, 69, 70, 81].

Учитывая вышеизложенное, представленная научно-исследовательская работа, посвященная изучению как структуры коморбидных состояний, так и причинно-значимых факторов их формирования при ЖКБ у детей, является актуальной.

Цель исследования:

Определить причинно-значимые факторы формирования коморбидных заболеваний у детей с желчнокаменной болезнью для совершенствования алгоритма лечебно-профилактических мероприятий.

Задачи исследования:

1. Провести анализ преморбидного фона и выявить причинно-значимые факторы, способствующие формированию коморбидных заболеваний у детей с желчнокаменной болезнью.
2. Описать общую структуру коморбидных заболеваний у детей с желчнокаменной болезнью.
3. Изучить влияние окружающей среды на формирование коморбидных заболеваний у детей с желчнокаменной болезнью.
4. Определить роль макро- и микроэлементного дисбаланса при формировании коморбидных заболеваний у детей с желчнокаменной болезнью.
5. Изучить влияние коморбидных заболеваний на течение и исходы желчнокаменной болезни у детей.
6. Разработать алгоритм прогноза развития и формирования коморбидных заболеваний при желчнокаменной болезни у детей.

Научная новизна результатов исследования

Впервые изучена структура коморбидных заболеваний у детей с ЖКБ в Краснодарском крае, где показано, что клиническими триггерами коморбидности при ЖКБ у детей являются: генетическая детерминированность у лиц первого родства; неблагополучный преморбидный фон (течение беременности, прием ГКС матерью, гестационный возраст); состояние нутритивного статуса при рождении и в последующие годы; характер вскармливания; длительность течения холелитиаза.

Показано, что сопутствующие заболевания при ЖКБ у детей представлены болезнями пищеварительного тракта и заболеваниями других органов и систем. Среди болезней органов пищеварения лидируют дисфункциональные расстройства билиарного тракта, хронические болезни желудка, ДПК и толстой кишки (язвенный колит (ЯК), целиакия, аномалии развития – долихосигма), при которых формирование коморбидности может быть обусловлено анатомической близостью сопряженных органов, когда нарушения одного органа приводят к патологическим процессам в другом (интерференция).

Выявлено, что среди коморбидных болезней других органов и систем у детей с холелитиазом преобладают болезни, патогенетически не связанные с ЖКБ: аллергические (56–38,4%); эндокринные (32–21,9%), болезни мочевыделительной системы, крови (17–11,6% и 19–13,0%), коллагенозы (4–2,7%). В этих случаях причиной коморбидности могло быть случайное сочетание самостоятельных заболеваний. При этом степень коморбидности нарастала с возрастом ребенка и длительностью заболевания.

Расширено представление о роли длительного воздействия антропогенного загрязнения внешней среды как одного из причинно-значимых факторов, влияющих на формирование коморбидных заболеваний пищеварительного тракта и других органов и систем у детей с желчнокаменной болезнью. Выявлено, что высокие уровни загрязнения окружающей среды более явно проявляют обнаруженные закономерности как в количестве вновь появившихся заболеваний, так и в тяжести их течения. По мере нарастания антропогенной нагрузки достоверно увеличивается частота эрозивных поражений ВОПТ ($r=0,62$; $p\leq 0,02$), кишечника ($r=0,46$; $p\leq 0,05$), появляются системные заболевания кишечника, такие как язвенный колит, сочетания заболеваний пищеварительного тракта с аутоиммунными и болезнями соединительной ткани: аутоиммунный тиреоидит, ревматизм, ювенильный ревматоидный артрит, системная красная волчанка и др. Для оценки антропогенной нагрузки окружающей среды получено положительное решение о выдаче патента на изобретение по заявке № 2021103627/14(007866) от 12.02.2021 г. «Способ оценки загрязненности окружающей среды».

Показана роль накопления эссенциальных и токсичных макро- и микроэлементов в патогенезе формирования коморбидных заболеваний, а также осложненного течения желчнокаменной болезни. Предложены и внедрены в практическое здравоохранение алгоритмы прогноза развития и механизмов формирования коморбидных заболеваний у детей с ЖКБ, обусловленных неблагополучием окружающей среды ($OR=1,3$, ДИ 1,15–2,17; $\chi^2=5,13$, $p\leq 0,05$) с накоплением токсических микроэлементов ртути ($F=3,22$, $p\leq 0,05$), свинца ($F=3,69$, $p\leq 0,05$) и мышьяка ($F=4,15$, $p\leq 0,05$).

Описано влияние количества и разнообразия коморбидных заболеваний на течение, исходы и прогноз ЖКБ детей.

Теоретическая и практическая значимость работы

Внесен значительный вклад в представление о коморбидности на примере детей с желчнокаменной болезнью в Краснодарском крае – путем изучения структуры коморбидных заболеваний пищеварительного тракта и других органов и систем у детей с холелитиазом.

Выявлены основные клинические причинно-значимые факторы и лабораторные показатели в развитии коморбидности у детей с ЖКБ, среди которых наиболее значимые: генетическая детерминированность у лиц первого родства, неблагополучный преморбидный фон (течение беременности, прием ГКС матерью, гестационный возраст); состояние нутритивного статуса при рождении и в последующие годы, характер вскармливания, длительность течения холелитиаза, неблагополучное состояние окружающей среды, которые могут быть использованы в практическом здравоохранении для составления прогноза, течения и исходов ЖКБ у детей, что позволит оптимизировать диагностику, профилактику и лечение холелитиаза в детском возрасте.

Методология и методы исследования

Для выполнения научной работы были использованы клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования, проводилась оценка экологической обстановки окружающей среды Краснодарского края по данным

отчетов краевого информационно-экологического центра и медицинского информационно-аналитического центра министерства здравоохранения г. Краснодара. Результаты данных обработаны статистическим пакетом программы IBM SPSS версии 19,0. Объектом исследования являлись дети с желчнокаменной болезнью, проживающие в Краснодарском крае. Предметом исследования было изучение структуры коморбидных заболеваний пищеварительного тракта и других органов и систем, а также изучение роли микроэлементного дисбаланса и состояния окружающей среды при формировании последних у детей с желчнокаменной болезнью.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Выявлено, что клиническими триггерами коморбидности на фоне генетической детерминированности по ЖКБ у детей являются: неблагополучный преморбидный фон (течение беременности, прием глюкокортикостероидов матерью, гестационный возраст); состояние нутритивного статуса при рождении и в последующие годы; характер вскармливания; длительность течения холелитиаза.

2. Изучено, что в структуре коморбидных заболеваний пищеварительного тракта у детей с ЖКБ лидируют дисфункциональные расстройства билиарного тракта, хронические болезни желудка, ДПК и толстой кишки (ЯК, целиакия, аномалии развития – долихосигма). В этих случаях формирование коморбидности можно объяснить анатомической близостью сопряженных органов, когда нарушения одного органа приводят к патологическим процессам в другом (интерференция).

3. Выявлено, что среди коморбидных болезней других органов и систем у детей с холелитиазом преобладают болезни, патогенетически не связанные с ЖКБ: аллергические, эндокринные, мочевыделительной системы, болезни крови, коллагенозы. В этих случаях причиной коморбидности могло быть случайное сочетание самостоятельных заболеваний. При этом степень коморбидности нарастала с возрастом ребенка и длительностью заболевания.

4. Неблагоприятное состояние окружающей среды является фактором риска не только нарастания частоты хронических болезней пищеварительного тракта, но также влияет на увеличение индекса коморбидности и структуру соматических заболеваний других органов и систем. В свою очередь, количество коморбидных заболеваний и их разнообразные сочетания в условиях неблагоприятных факторов окружающей среды усугубляют тяжесть течения ЖКБ и ухудшают прогноз заболевания.

5. Нарушения микроэлементного баланса у детей с ЖКБ в виде достоверно значимого накопления эссенциальных микроэлементов марганца и меди ($F=3,37$, $p \leq 0,05$ и $F=6,83$, $p \leq 0,01$) может быть одним из факторов нарушения обмена холестерина, тогда как накопление токсических макро- и микроэлементов (ртути ($F=3,22$, $p \leq 0,05$), свинца ($F=3,69$, $p \leq 0,05$) и мышьяка ($F=4,15$, $p \leq 0,05$) соответственно) является результатом неблагоприятной экологической обстановки окружающей среды.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность полученных результатов можно оценить по данным клинических осмотров (протоколы осмотров, истории болезни) детей, обратившихся за медицинской помощью в Детскую краевую клиническую больницу г. Краснодара, и результатам их обследования (лабораторные методы, заключения ультразвуковой диагностики брюшной полости и др. инструментальные исследования), а также по данным экологической обстановки 45 административных территорий, полученным из центра лабораторно-аналитического контроля и экологического мониторинга Краснодарского края. Достоверность полученных результатов подтверждается достаточной выборкой обследуемых пациентов и применением современных методов статистической обработки информации.

Полученные результаты проведенного исследования опубликованы в рецензируемых научных изданиях, в том числе в изданиях, рекомендованных ВАК и SCOPUS. По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, из них 3 – в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России и 4 – SCOPUS. Получен

патент «Способ оценки загрязненности окружающей среды» № 2021103627/14(007866) от 12.02.2021 г.

Основные положения диссертации обсуждены на XXVIII Конгрессе детских гастроэнтерологов России «Актуальные вопросы абдоминальной патологии у детей» (г. Москва, 23–25 марта 2021 г.), XXIII Международном медицинском Славяно-Балтийском научном форуме «Санкт-Петербург – Гастро-2021 ON-LINE» и XXIV съезде Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР) (г. Санкт-Петербург, 21–22 мая 2021 г.), Межвузовском международном конгрессе «Высшая школа: научные исследования» (г. Москва, 1 апреля 2021 г.), 79-й и 81-й межрегиональной научно-практической онлайн-конференции с международным участием студенческого научного общества им. профессора Н. П. Пятницкого Кубанского государственного медицинского университета (г. Краснодар, 15–16 мая 2018 г. и 11–12 мая 2021 г.), Межрегиональной научно-практической онлайн-конференции «Педиатрия: от науки к практике» (г. Краснодар, 23 декабря 2022 г.), заседании кафедры педиатрии № 1 ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Апробация состоялась на межкафедральном собрании кафедры педиатрии № 1 и кафедры педиатрии с курсом неонатологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Внедрение результатов исследования в практическое здравоохранение

Результаты проведенных исследований, оформленные в виде патента на изобретение по заявке № 2021103627/14(007866) от 12.02.2021 г. «Способ оценки загрязненности окружающей среды», с положительным решением внедрены в практику работы консультативно-диагностического отделения детской краевой клинической больницы г. Краснодара, ДГП № 3, №4, применяются в учебном процессе при подготовке студентов старших курсов педиатрического факультета ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.1.21. Педиатрия. Результаты работы соответствуют области исследования специальности, а именно пунктам 1 и 3 паспорта научной специальности «педиатрия» (медицинские науки).

Личный вклад автора

Автор принимала непосредственное участие в клиническом обследовании и лечении детей с ЖКБ. Самостоятельно проведены сбор анамнеза, разработка и заполнение формализованных карт, динамическое наблюдение за детьми в амбулаторных условиях. Сформирована база данных, проанализированы результаты исследования, обобщен и статистически обработан материал. Подготовлен патент «Способ оценки загрязненности окружающей среды» № 2021103627/14(007866) от 12.02.2021 г.

Структура и объем диссертации

Диссертация описана на 114 страницах машинописного текста. Включает введение, обзор научной литературы, материалы и методы исследования, обсуждение полученных результатов, выводы и практические рекомендации. Иллюстрирована 5 рисунками, 38 таблицами. Библиографический указатель состоит из 99 источников, в том числе 73 работ отечественных и 26 работ зарубежных авторов.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В настоящее время заболевания пищеварительного тракта занимают второе место среди соматических болезней как у взрослых, так и у детей. Среди них, одно из лидирующих мест, составляют болезни желчного пузыря и желчевыводящих путей. Так, желчнокаменная болезнь (ЖКБ) по распространенности занимает третье место после заболеваний сердечно-сосудистой и эндокринной систем, а по данным 24 Всемирного конгресса гастроэнтерологов, она встречается у 10–20% взрослого населения планеты [98] и у 0,13–0,22% детского [85]. В России ежегодная обращаемость по поводу ЖКБ составляет около 1 млн человек, и при этом совершается 500 тыс. холецистэктомий [6].

С ростом заболеваемости населения и разнообразия структурной патологии на сегодняшний день в повседневной клинической практике врачи все чаще сталкиваются с проблемой коморбидности, что обуславливает более детальный анализ, выяснения причин возникновения заболеваний и подбор эффективного лечения. Медикаментозная терапия коморбидных состояний зачастую приводит к полипрагмазии, что увеличивает материальные затраты и уменьшает приверженность больных к лечению.

1.1. История развития коморбидности

Под коморбидностью понимают сочетание двух или нескольких самостоятельных заболеваний или синдромов, но ни один из них не является осложнением другого, при условии, что частота этого сочетания превышает вероятность случайного совпадения [1]. В переводе с латинского «коморбидность» означает «со» – вместе, «morbus» – болезнь, то есть «соболезненность».

Впервые данный термин широко стал применять в своей практике американский врач, исследователь и эпидемиолог А. R. Feinstein в 1970 г. Анализируя соматических больных с острой ревматической лихорадкой, он

обнаружил, что у пациентов, имеющих сопутствующую патологию, прогноз течения болезни хуже [2, 45].

Данной работе предшествовало первое упоминание о проблеме множественных болезней в 1870 г. французским врачом С. J. Bouchard, который отметил склонность пациентов с болезнями суставов, такими как артрит, подагра, ревматизм, иметь параллельно еще и другие заболевания: диабет, ожирение, мигрень, ранний атеросклероз, камни желчного и мочевого пузырей, дерматозы и др. Позднее, в 1921 г., немецкий врач-педиатр М. V. Pfaundler предложил называть сочетание двух болезней синтропией [13].

Н. С. Kraemer и М. Van den Akker уточнили понятие коморбидности, определив ее как сочетание у одного больного одного или двух хронических заболеваний. Они же предложили первую классификацию коморбидности, выделяя причинную коморбидность (поражение различных органов и систем единым патологическим агентом), осложненную (это отдаленный результат действия основного заболевания на органы-мишени), ятрогенную (результат медикаментозного действия) и неуточненную [8].

Позднее была разработана классификация, основанная на этиопатогенетических механизмах формирования коморбидности:

1) синтропия – сочетание двух и более заболеваний, объединенных единым патогенетическим механизмом (при моно-/полигенной и этиологической коморбидности);

2) интерференция – развитие одного заболевания под действием другого (синоним патогенетической коморбидности);

3) дистропия – невозможное сочетание двух и более болезней;

4) нейтропия – случайное сочетание болезней [13].

По данным проведенного исследования L. R. Bridget и соавт. [76] выяснили, что среди жителей Онтарио (Канада) мультиморбидность встречалась у 15,2% населения. При этом мультиморбидность увеличивалась по мере взросления пациента: самые низкие показатели наблюдались у детей (0–17 лет, 0,2%), а самые высокие – у пациентов старшего возраста (80+ лет, 73,5%).

В зарубежной литературе можно встретить термины «полиморбидность» и «мультиморбидность», в отечественной же чаще используют такие синонимы, как «полипатия», «мультифакториальные заболевания», «соболезненность».

Под полипатией понимают болезненное состояние организма человека, вызванное множеством патологических процессов (патофизиологические и патоморфологические), их проявлений, осложнений, последствий, которые квалифицируются как нозологические единицы, синдромы, клинические признаки и симптомы [13]. Термины «сочетанные патологии» и «сочетанные заболевания» используются значительно реже, и так же, как коморбидность и мультиморбидность, не имеют единого определения.

Сочетанная патология – это расширенная группа, включающая патологические изменения любого ранга в различных системах и органах, возникающие как при одном (системном) заболевании, так и при нескольких взаимосвязанных или невязанных между собой заболеваниях [2, 17].

Чаще всего в практической деятельности понятия «коморбидность» и «мультиморбидность» клиницисты используют как синонимы, однако между ними имеются отличия [1, 8]. Другие авторы противопоставляют эти понятия [45, 75]. Коморбидность определяется наличием единого патогенетического механизма, который связывает несколько заболеваний, а поли(мульти)морбидность – как наличие множественных заболеваний, скорее не связанных между собой [17].

Несмотря на множество публикаций как в зарубежной литературе, так и в отечественной, авторам не всегда удается выделить первопричинное заболевание, которое будет способствовать развитию другого. Так, J. Almirall и M. Fortin, проанализировав свыше 67 тысяч (67 557) статей из журналов SCOPUS MEDLIN, выявили, что в 51% случаев не было четкого понимания мультиморбидности [17, 74]. Это связано с отсутствием единой классификации, терминологии, тактики ведения и реабилитации пациентов с сочетанной патологией [45].

В связи с этим как терапевты, так и педиатры в настоящее время все чаще сталкиваются с проблемой формулировки клинического диагноза: что в

нозологическом многообразии является основным или фоновым заболеванием, их осложнением или сопутствующей патологией.

Под основным заболеванием понимают:

- нозологическую форму, которая сама или в связи с осложнением может привести к первоочередной необходимости лечения в данное время из-за наибольшей угрозы жизни и трудоспособности;
- заболевание, по причине которого пациент впервые обратился за помощью в медицинское учреждение;
- по мере обследования основным становится диагноз прогностически неблагоприятного заболевания, при этом прочие болезни становятся сопутствующими;
- основное заболевание может быть представлено несколькими тяжелыми конкурирующими заболеваниями.

Конкурирующие заболевания – это несколько нозологических групп заболеваний, которые не связаны по этиологии и патогенезу между собой, но отвечают критериям основного заболевания. Фоновое заболевание может приводить к возникновению или неблагоприятному течению основного заболевания, повышая его опасность и развитие осложнений. Под осложнением понимается заболевание или совокупность симптомов/синдромов, патогенетически и этиологически связанных с основным заболеванием, что может привести к ухудшению состояния больного или неблагоприятному исходу заболевания. Осложнения перечисляются в порядке убывания согласно инвалидизирующей или прогностической значимости для пациента. Вышеперечисленные формулировки можно отнести к различным формам коморбидности. Под сопутствующими заболеваниями понимаются заболевания, которые патогенетически и этиологически не связаны с основным заболеванием.

Для оценки совокупности синдромов, определяющих тяжесть состояния пациента, и прогнозирования течения заболевания используются шкалы коморбидности. Система CIRS (Cumulative Illness Rating Scale), разработанная в 1968 году В. S. Linn, стала величайшим открытием, которое дало возможность

практикующим врачам оценивать количество и тяжесть хронических заболеваний в структуре коморбидного статуса их пациентов [8, 58]. Эта шкала подразумевает суммарную оценку состояния каждой из систем органов: «0» соответствует отсутствию заболеваний выбранной системы, «1» – легким отклонениям от нормы или перенесенным в прошлом заболеваниям, «2» – болезням, нуждающимся в назначении медикаментозной терапии, «3» – заболеванию, ставшему причиной инвалидности, а «4» – тяжелой органной недостаточности, требующей проведения неотложной терапии. Система CIRS оценивает коморбидность по сумме баллов, которая может варьировать от 0 до 56. По мнению ее разработчиков, максимальные результаты не совместимы с жизнью больных [58]. Усовершенствовал эту шкалу (CIRS-G – Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics) в 1991 г. M. D. Miller. В CIRS-G уже учитывался возраст больных и особенность течения заболевания у пожилых пациентов.

Практически параллельно с B. S. Linn в 1973 году группой ученых был создан индекс Kaplan-Feinstein, где рассматривалась программа по изучению влияния сопутствующей патологии на пятилетнюю выживаемость больных с сахарным диабетом 2 типа [58]. В ней оценка коморбидности проводится при всех заболеваниях и их осложнениях. В зависимости от выраженности органных поражений изменения классифицируются на лёгкие – «1», средние – «2» и тяжелые – «3». Преимущество индекса Kaplan-Feinstein перед системой CIRS заключается в возможности независимого анализа злокачественных новообразований и их тяжести. Минус в данном методе определения коморбидности заключается в обобщенности нозологий и отсутствии в шкале большинства заболеваний, которые отмечаются в графе «разное», что влечет за собой снижение объективности и результативности [8].

В 1987 г. M. E. Charlson для оценки отдаленного прогноза коморбидных больных разработал индекс Charlson. Последний представляет собой балльную систему оценки от 0 до 40 и используется для прогноза летальности. При его расчете суммируются баллы, соответствующие сопутствующим заболеваниям, а также добавляется один балл на каждые десять лет жизни при превышении

пациентом сорокалетнего возраста (то есть 50 лет – 1 балл, 60 лет – 2 балла, и т. д.). Отличительной особенностью индекса Charlson является возможность оценки возраста пациента и определения смертности больных, которая при отсутствии коморбидности составляет 12%, при 1–2 баллах – 26%; при 3–4 баллах – 52%, а при сумме более 5 баллов – 85%. Этот способ оценки имеет и свои недостатки: при расчете коморбидности не учитывается тяжесть многих заболеваний, а также ряд прогностически важных заболеваний [1, 45].

Для оценки длительности нахождения пациента на стационарном лечении и риска повторной госпитализации больного после проведенного хирургического вмешательства используют индекс ICED (Index of Co-Existent Disease), который разработал S. Greenfield в 1993 г. для оценки коморбидности у больных со злокачественными новообразованиями. Для расчета коморбидности шкала ICED предлагает оценивать состояние пациента отдельно по двум компонентам: физиологическим и функциональным характеристикам. Первый компонент включает в себя 19 сопутствующих заболеваний, каждое из которых оценивается по 4-балльной шкале, где «0» – это отсутствие болезни, а «3» – ее тяжелая форма. Второй компонент оценивает влияние сопутствующих заболеваний на физическое состояние пациента. Он оценивает 11 физических функций по 3-балльной шкале, где «0» – это нормальная функция, а «2» – невозможность ее осуществления [58].

Для оценки коморбидности в наше время используются также индекс GIC (Geriatric Index of Comorbidity), разработанный в 2002 г., индекс FCI (Functional Comorbidity Index), разработанный в 2005 г., индекс TIBI (Total Illness Burden Index) – используется с 2007 г. [58].

Наиболее полную и удобную классификацию полиморбидности в 2000 г. предложил Л. Б. Лазебник с соавт. [33] (рис.1).



Рисунок 1 - Классификационные критерии полиморбидности

Они также разработали индекс полиморбидности Лазебника, который показывает степень обремененности болезнями и рассчитывается как отношение суммарного количества всех болезней к общему числу больных той или иной группы, и предложили использовать коэффициент полиморбидности (коморбидный статус) для оценки степени количественной обремененности заболеваниями у одного человека. В связи с этим в классификации полиморбидности выделяют легкую степень (человек страдает 2–4

заболеваниями), среднюю степень (человек имеет 5–7 заболеваний) и тяжелую полиморбидность (человек страдает более чем 7 заболеваниями).

Несмотря на разнообразие методов оценки коморбидности, перед клиницистами встает ряд нерешенных задач:

- отсутствие единого общепринятого способа измерения коморбидности и единых протоколов (стандартов) ведения больных с сочетанной патологией, требующих более глубоких и разносторонних знаний;

- отсутствие единых клинических рекомендаций по ведению коморбидных больных не только взрослого, но и детского возраста;

- отсутствие единой рубрификации по МКБ-10, которая позволяла бы эффективно лечить и выстраивать причинно-значимые связи, согласно которым назначается этиопатогенетическая терапия и разрабатывается комплекс мер по реабилитации.

В связи с этим начинают создаваться научные общества и ассоциации, позволяющие разработать, систематизировать и передать новые знания в практическое здравоохранение, используя междисциплинарный подход [17, 45].

В международном сообществе создано Научное Общество (IRCM), объединяющее всех исследователей и специалистов, которые изучают проблемы в области мультиморбидности в первичном звене здравоохранения. В это общество входят М. Fortin, М. Van den Akker и др., их усилиями был создан журнал «Коморбидность» (Journal of Comorbidity), в котором публикуются клинические и экспериментальные научные статьи о профилактике, диагностике и лечении пациентов с коморбидными заболеваниями [8, 17].

В российском научном сообществе также создаются рабочие группы. Так, у терапевтов организована секция «Коморбидность», научным руководителем которой является доктор медицинских наук, профессор Аркадий Львович Верткин, у кардиологов секцией «Коморбидность в кардиологии» руководит доктор медицинских наук, профессор Олег Петрович Шевченко; у врачей общей практики также имеется секция «Сочетанные патологии».

Основным постулатом профессора М. Я. Мудрова был: мы «не должны лечить саму болезнь и не причину болезни, а должны лечить самого больного», а Н. И. Пирогов добавил, что «наши болезни родом из детства». Поэтому важно учитывать особенности течения сочетанных заболеваний как у взрослых, так и у детей, используя препараты, которые не будут оказывать ятрогенного действия на организм и повышать риск побочных эффектов.

1.2. Коморбидные заболевания пищеварительного тракта у детей с желчнокаменной болезнью

В педиатрической практике коморбидность рассматривается чаще в сочетании заболеваний пищеварительного тракта между собой, чем заболеваний пищеварительного тракта и других систем. Обусловлено это анатомо-морфологическими особенностями гепатопанкреатодуоденальной зоны. Наиболее часто среди них встречаются болезни пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) (60–70%) [1, 8, 61].

Известно, что одним из основных факторов в этиопатогенезе воспалительных заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта, включая желчнокаменную болезнь (ЖКБ), является нарушение моторно-эвакуаторных функций желчного пузыря и сфинктерного аппарата желчевыводящих путей, что влечет за собой нарушение моторной функции всего пищеварительного тракта [15, 27].

Дуоденогастральный рефлюкс (ДГР) – это патологическое состояние, которое возникает в результате нарушения моторной и эвакуаторной функций гастродуоденальной зоны и характеризуется регулярным или спонтанным забросом в полость желудка дуоденального содержимого с развитием функциональных, катаральных и эрозивно-язвенных нарушений [36]. Этиологически выделяют первичный (в результате нарушения моторики верхних отделов пищеварительного тракта) и вторичный дуоденогастральный рефлюкс (вызванный хирургическими вмешательствами).

В патогенезе поражения слизистых оболочек повреждающими факторами являются желчные кислоты, лизоцим и трипсин. Известно, что наиболее агрессивным повреждающим эффектом на слизистую желудка и пищевода при кислом pH обладают конъюгированные желчные кислоты (тауриновые конъюгаты) и лизолецитин. При нейтральном и слабощелочном pH повреждающее действие более характерно для неконъюгированных желчных кислот и трипсина. Длительное воздействие желчи в составе дуоденального содержимого на слизистую желудка и пищевода приводит к дистрофическим и некробиотическим изменениям, способствуя хроническому воспалению [4, 36].

Так, в исследовании М. Ш. Богоутдинова и соавт. у 72 пациентов с ЖКБ были выявлены патологические изменения верхних отделов пищеварительного тракта в 75,0% случаев, язвенные дефекты в 6,9% случаев, эрозивные поражения в 5,6% случаев, рефлюкс-эзофагиты в 6,9%, поверхностное поражение слизистой желудка и ДПК в 73,6% и большого дуоденального сосочка в 26,4%. При этом авторы акцентируют внимание на том факте, что с увеличением продолжительности течения ЖКБ изменяется характер желудочной секреции: кислотопродукция снижается, а также в 68,2% случаев у пациентов, имеющих длительный анамнез по холелитиазу, выявляется угнетение продукции бикарбонатов ($p \leq 0,05$) [4].

При анализе секреторной функции желудка только в 28,3% была выявлена гиперсекреция соляной кислоты, в 19,5% случаев наблюдалась гипосекреция и у 52,2% пациентов имелся нормальный уровень кислотности. Согласно этим результатам, моторно-эвакуаторная функция желудочно-кишечного тракта, наличие дисмоторных нарушений начинается уже на ранних стадиях ЖКБ, в виде дуоденогастрального рефлюкса в 76,4% случаев, гипокинетический характер нарушений пищеварительного тракта регистрировался в 35% случаев [4]. Чем длительнее протекает камненосительство, тем более агрессивно поражается слизистая оболочка (СО) верхних отделов пищеварительного тракта (ВОПТ) [96].

С другой стороны, Э. Я. Селезнева установила, что язвенная болезнь ДПК в 77,5% случаев предшествовала развитию ЖКБ и сопровождалась снижением моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря с нарушением его гормональной

регуляции, что позволило считать ЯБДПК одним из факторов риска развития холелитиаза. Известно, что язвенное поражение слизистой ДПК приводит не только к изменению качественного состава желчи, но и к нарушению моторной функции желчного пузыря (ЖП) и сфинктера Одди (СФО), что в свою очередь приводит к развитию воспалительных и застойных явлений [54, 57]. А возможно, наоборот, нарушение перистальтических волн пищеварительного такта ведет к моторно-эвакуаторному дисбалансу гепатобилиарной зоны.

Одним из проявлений моторно-эвакуаторных нарушений является и гастроэзофагеально-рефлюксная болезнь, которая может иметь поражение как по типу синтропии (развитие рефлюкс-эзофагитов), так и по типу интерференции (экстраэзофагеальное проявление болезни в виде ГЭР-ассоциированных респираторных нарушений). Взаимосвязь поражения желудка и бронхиального дерева объясняется их происхождением от первичной пищеварительной трубки и единой иннервацией ветвями блуждающего нерва.

Дискуссионным остается вопрос о том, что является первичным – функциональные нарушения органов пищеварения с последующим формированием органических поражений или наоборот. Так, если во второй половине XX века с широким внедрением в практику методов визуализации и оценки функционального состояния отделов пищеварительной системы первичным считалось органическое поражение воспалительного характера, а вторичным – моторные нарушения этих отделов, что в структуре детской патологии органов пищеварения составляло от 60% до 95%, то в начале XXI века, согласно Сиднейской Международной классификации, эндоскопическая картина не может верифицировать степень воспаления, потому диагноз должен выставляться на основании морфологических изменений по биопсийным материалам [3, 51, 65].

При анализе данных литературы было выявлено, что у пациентов с ВЗК имеет место распространение внекишечных осложнений, среди которых наиболее часто выявляется ЖКБ. По данным Чен Чиен-Хуа определено, что на протяжении 7 лет в группе пациентов, страдающих ВЗК распространение ЖКБ было на 2,07%

выше по сравнению с контрольной группой ($p \leq 0,001$) [79]. Относительный риск развития холелитиаза в группе с ВЗК был также значительно выше, нежели в контрольной группе, для пациентов без сопутствующей патологии ($OR=1,73$, 95%, $CI=1,28-2,11$) и пациентов с сопутствующими заболеваниями ($OR=1,39$, 95%, $CI=1,12-1,72$). В группе пациентов, имеющих болезнь Крона (БК) риск развития ЖКБ был в 1,76 раза выше, чем в группе пациентов, не страдающих ВЗК; у больных язвенным колитом (ЯК) в 1,44 раза был выше риск развития камненосительства по сравнению с контрольной группой [79].

В другом исследовании, проводимом группой швейцарских ученых, на фоне болезни Крона также чаще встречалась ЖКБ. Из 2323 пациентов с ВЗК, из которых 1333 (54,4%) страдали БК, холелитиаз был выявлен в 7,8% случаев (104 пациента), у 999 пациентов с ЯК (42,6%) камненосительство определялось в 3,8% случаев (38 пациентов) [84].

Роль воспалительных заболеваний кишки в развитии ЖКБ, согласно патофизиологии, может быть разносторонней. Так, малабсорбция и истощение желчных кислот в подвздошной кишке вследствие нарушенной энтерогепатической циркуляции желчи, вызванной воспалением или частичной резекцией кишки или полной колэктомией, могут являться причиной развития холестеринового холелитиаза. В то же время неабсорбированные желчные кислоты растворяют билирубин в толстой кишке, увеличивая риск образования пигментных камней в желчном пузыре. Дисбиотические нарушения в просвете кишки на фоне ВЗК, как и без него, могут приводить к дисметаболизму желчных кислот, что увеличивает риск развития ЖКБ [35], так же, как и сами препараты, принимаемые при воспалительных заболеваниях кишечника, приводят к гемолизу, что увеличивает риск развития пигментных камней [86].

Имеются данные, что Th1 – опосредованный провоспалительный иммунный ответ, который характерен для пациентов с БК, – может повышать риск развития ЖКБ, в то время как Th2 – опосредованный иммунный ответ, характерный для развития ЯК, – не приводит к риску развития холестеринового холелитиаза [86].

Работ, посвященных изучению риска развития воспалительных заболеваний кишечника (БК и ЯК) у пациентов, страдающих холелитиазом, не было найдено.

Замедление моторики кишечника может способствовать развитию камнеобразования. Установлено, что задержка или замедленный транзит кишечного химуса сопровождается увеличением абсорбции холестерина в кишечнике, повышенной его секрецией в желчь, что ведет к увеличению распространенности желчных камней [22, 35]. Кроме того, с замедлением кишечного транзита увеличивается уровень вторичных желчных кислот, способных повышать литогенные свойства желчи. Отсутствие желчных кислот уменьшает всасывание жирорастворимых витаминов и жиров, что приводит к снижению всасывания холестерина [86].

Известно, что ЖКБ часто осложняется развитием панкреатита, по данным разных авторов, от 49,1% до 70% [67]. Одним из ведущих механизмов в формировании билиарного панкреатита является повышенное давление в протоковой системе желчных путей, вследствие функциональных причин (например, билиарные дисфункции сфинктера Одди) или из-за органических нарушений, обусловленных холелитиазом (обтурация конкрементом ампулы большого дуоденального сосочка и др.). В результате повышения билиарного давления формируется билиарно-панкреатический рефлюкс. При задержке желчи в протоковой системе поджелудочной железы происходит контакт с панкреатическими ферментами и бактериями, в результате высвобожденные желчные кислоты нарушают защитный барьер и паренхиму поджелудочной железы. Объем и характер структурных изменений поджелудочной железы при холелитиазе находится в прямой зависимости от тяжести течения и длительности сопутствующего хронического панкреатита [57].

1.3. Коморбидные заболевания других органов и систем у детей с желчнокаменной болезнью

Одним из внекишечных сопутствующих заболеваний ЖКБ является метаболический синдром (МС). За последние десятилетия МС, так же, как и ЖКБ, стал одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем, и сегодня он вызывает повышенную обеспокоенность в связи со своим «омоложением» [5, 10].

Так, в работе Т. А. Боковой [5] по изучению желчнокаменной болезни у детей на фоне метаболического синдрома показано, что чаще холелитиаз выявлялся у лиц женского пола (65% и 57,7% соответственно), при этом манифестация заболевания наблюдалась в пубертатном возрасте, а камни желчного пузыря формировались уже в молодом возрасте на фоне избыточного веса – так же, как и у взрослых.

Другим автором было отмечено, что ЖКБ выявлялась в 20% у пациентов с НАЖБП, причем частота распространения увеличивалась с нарастанием тяжести фиброза и воспалительной активности в печени [77]. Однако на фоне многочисленных исследований сочетания ЖКБ и НАЖБП остается неясной первопричина возникновения заболевания, хотя имеет место негативное влияние каждого из них, обуславливая тяжесть и течение болезни. Такое коморбидное состояние носит название интерференция.

Еще одним коморбидным состоянием ЖКБ является сахарный диабет (СД). Однако в научном сообществе остаются противоречия относительно СД 2 типа, как независимого фактора риска развития ЖКБ. Chen и соавт. в своих исследованиях показали, что СД является независимым фактором риска развития ЖКБ только у женщин, но не у мужчин [79]. Scrag и соавт. еще в 1984 г. при проведении небольшого исследования выяснил, что уровень инсулина натощак в плазме крови у людей с ЖКБ выше вне зависимости от уровня триглицеридов и не зависит от возраста. Однако при проведении более крупного популяционного исследования Y. Chang с соавт., проанализировав результаты исследований 19 503 корейских мужчин, одними из первых продемонстрировали связь ИР и ЖКБ у мужчин, не страдающих ожирением и сахарным диабетом, обнаружив камни в ЖП у 440

мужчин [78]. Raschioni et al. выявили, что СД 2 типа чаще встречается у пациентов с ЖКБ, чем у пациентов без нее, и предположили, что возраст и ожирение являются наиболее значимыми факторами для развития холелитиаза, чем СД. Shaffer et al. пришли к выводу, что СД хотя и влияет на формирование конкрементов в ЖП, но на взаимосвязь также оказывают влияние такие факторы, как индекс массы тела и наследственность. Некоторые авторы считают желчные камни маркером развития ИР даже у лиц, не страдающих ожирением и без СД [78].

Напротив, работа тайваньских ученых Liu Chi-Ming и соавт. показала, что у 9,5% населения Тайваня ежегодно развивается ЖКБ, а частота встречаемости камненосительства в группе с СД выше, чем в контрольной группе без СД [89]. Популяционное исследование проводилось на 615 532 пациентах с СД и 614 817 пациентах контрольной группы (КГ), у которых изначально не наблюдалось камней в желчном пузыре. Спустя 8 лет наблюдения выявилось, что у 60 734 больных с СД и у 48 116 человек из КГ развился холелитиаз. При этом в группе с СД пациенты имели большую частоту сопутствующей патологии по сравнению с контрольной группой: гипертоническая болезнь (ГБ) (86,7% и 61,8%, $p < 0,001$ соответственно); подагра (32,4% и 3,3%, $p < 0,001$ соответственно); цирроз печени (7,6% и 4,1%, $p < 0,001$ соответственно); болезнь Крона (4,1% и 3,9%, $p < 0,001$ соответственно); гемолитическая анемия (0,6% и 0,4%, $p < 0,001$ соответственно) [89]. Таким образом, СД и ЖКБ имеют общие факторы развития заболевания и пересекаются в этиопатогенетическом аспекте (синтропия).

Также тайваньскими учеными было проведено исследование 14 900 пациентов, из которых было отобрано 3725 пациентов с ЖКБ и контрольная группа – 11 175 человек, не имеющих камненосительства. Были выявлены с достоверностью $p < 0,001$ следующие факторы риска развития коморбидных заболеваний при ЖКБ: ожирение, СД, гиперлипидемия, гепатит В и С, цирроз печени. Независимыми факторами риска развития коморбидности при ЖКБ в порядке убывания были определены: гепатит С (OR=2,78), цирроз печени (OR=2,47), гепатит В (OR=2,00), ожирение (OR=1,89), гиперлипидемия (OR=1,54) [87].

Пигментные камни, которые в основном преобладают в азиатской популяции, состоят из солей билирубината кальция и окисленных тетрапиррольных производных, образующихся при полимеризации неконъюгированного билирубина. Они формируются чаще при гемолизе, бактериальных инфекциях или заболеваниях печени [87].

Пигментные желчные камни являются частым осложнением у детей с гемоглобинопатиями вследствие повторяющихся эпизодов гемолиза из-за осаждения полимеризованного билирубината кальция в просвете желчного пузыря, когда ионный продукт кальция и неконъюгированного билирубина превышает их растворимость.

Взаимосвязь между хроническими обменными заболеваниями почек и ЖКБ продолжает изучаться. Распространенность нефролитиаза во всем мире растет, так же, как и ЖКБ [9]. Заболеваемость зависит от таких факторов, как возраст, пол и ожирение, хотя патогенез почечных камней и факторы, ответственные за развитие заболевания, на сегодняшний день не до конца изучены [84, 95]. Хроническая болезнь почек может изменить концентрацию электролитов в плазме, включая кальций. Кальций, как и билирубин и холестерин, является основным компонентом желчных камней. Имеются данные по изучению МС и образования камней в почках, так же, как и развития ЖКБ у пациентов с МС, но работ, посвященных единовременным обнаружениям камней в почках и в ЖП на фоне метаболических нарушений, нет.

В представленном обзоре литературы, посвященном проблеме коморбидности у пациентов с ЖКБ, показано, насколько многогранно это заболевание. ЖКБ развивается как у пациентов с СД, ожирением, гипертонической болезнью и другими проявлениями МС, так и наоборот – у данных больных имеет место развитие холелитиаза. Хронические заболевания печени, в том числе и инфекционного характера, воспалительные заболевания кишечника могут также приводить к развитию камней в ЖП.

С одной стороны, имеется единый патогенез коморбидных заболеваний и ЖКБ, где фундаментальной основой является наличие универсальных процессов, которые происходят на геномном и молекулярном уровнях и в результате которых

могут поражаться различные органы-мишени. С другой стороны, какое заболевание является первопричиной развития холелитиаза, а что может быть результатом течения ЖКБ, остается не ясным.

1.4. Роль окружающей среды и микроэлементного баланса при формировании коморбидных заболеваний

Коморбидность формируется под влиянием ряда причин, таких как социально-экономические, наследственные, гигиенические, медицинские, биологические и экологические. Последние оказывают значимое влияние на заболевания детского населения [30, 34, 37].

В результате быстрых темпов роста высоких технологий, промышленного и сельскохозяйственного производства, энергетики, транспорта, а также антропогенной нагрузки происходит повышение выброса в атмосферный воздух миллиона тонн оксида и диоксида углерода, сернистого газа, твердых и взвешенных веществ; загрязнения сточных вод и почв тяжелыми металлами и пестицидами [56, 67, 68, 69]. Все это приводит к росту хронических заболеваний у детей и подростков [50, 70]. В настоящее время в практическом здравоохранении применяется территориальный подход к изучению здоровья детского населения. Это связано с тем, что территория страны многообразна и гетерогенна по геохимическим и климатогеографическим особенностям, что в свою очередь выражается в разнообразии микроэлементного дисбаланса [42, 44, 52].

Основным маркером загрязнения окружающей среды и его вклада в формирование заболеваемости являются такие показатели, как общая заболеваемость, заболевания органов дыхания, пищеварительного тракта и мочевыделительной системы, болезни печени и желчевыводящих путей, общая смертность детского и взрослого населения [42].

Неблагоприятное антропогенное воздействие, в результате которого происходит накопление в организме детей и взрослых тяжелых металлов или

возникает дефицит жизненно важных микроэлементов, способствует ухудшению здоровья как одного человека, так и популяции в целом [26, 37, 41, 92].

Одним из методов, демонстрирующих влияние окружающей среды на организм человека, является определение содержания токсичных и эссенциальных микроэлементов в биосубстратах (кровь, волосы, моча). Одним из адекватных и неинвазивных способов диагностики, по которой можно оценивать адаптационные возможности организма детей, считается комплексный анализ волос, взятых с затылочной, лобной, височных и теменных областей головы, на микроэлементы [11, 19, 26].

В организме ребенка может наблюдаться как недостаток, так и избыток макро- и микроэлементов, что сопровождается разнообразными клиническими симптомами и развитием заболеваний [82]. Ведется дискуссия о различных механизмах развития дефицита микроэлементов, среди которых чаще всего говорят о нарушении всасывания в тонкой и двенадцатиперстной кишках, расстройстве регуляторных эндокринных систем (соматотропный, тиреотропный гормон, половые гормоны и др.), недостатке в окружающей среде макро- и микроэлементов, адаптации к экстремальным условиям внешней среды [19, 21, 73].

Система микроэлементов в организме функционирует как особый аппарат поддержания постоянства элементного состава живых организмов. Синдромы и патологические состояния, вызванные избытком, дефицитом или дисбалансом микроэлементов в организме человека, являются специфическими заболеваниями – микроэлементазами (эндемический зоб, железодефицитные анемии, отравления тяжелыми металлами и др.) [81].

В работе А. В. Молоковой и соавт. было выявлено, что гиперреактивность бронхов у детей происходит на фоне дефицита таких эссенциальных микроэлементов, как селен (57–82,6%), кальций (65–94,2%), йод (55–79,7%), марганец (52–75,3%) и цинк (42–60,9%) [41], и накоплении токсичных элементов – свинца, мышьяка и брома. При этом тяжесть течения БА и АД статистически значима у детей с концентрацией селена и цинка в сыворотке крови ниже по сравнению с референсными значениями ($p \leq 0,01$). Частота обострений БА в год и

тяжелые формы заболевания значительно чаще встречались у пациентов с низкими показателями селена ($p < 0,01$) [41].

В работе В. А. Шашель и соавт. отражено влияние неблагоприятной экологии окружающей среды на структуру заболеваний пищеварительной системы у детей-школьников [69].

Таким образом, анализ обзора зарубежной и отечественной литературы показал, что проблема коморбидности в настоящее время становится медико-социальной проблемой, не только усугубляющей течение основного заболевания, но и зачастую приводящей к инвалидизации больных. Между тем вовремя диагностированное коморбидное состояние / болезнь позволяют значительно улучшить качество жизни больных и комплаентность в целом. В связи с вышеизложенным работа, посвященная проблеме коморбидности при желчнокаменной болезни у детей, является не только актуальной, но и необходимой.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научное исследование выполнено на кафедре педиатрии №1 Кубанского государственного медицинского университета (заведующий кафедрой – доктор медицинских наук, профессор В. А. Шашель) на базе консультативно-поликлинического и лечебно-диагностического отделений ГБУЗ Детская краевая клиническая больница (ДККБ) г. Краснодара (главный врач – Е. И. Клещенко). Контрольная группа детей была набрана в условиях ГБУЗ Детская городская поликлиника № 4 г. Краснодара (главный врач – М. А. Власова).

Работа выполнялась в три этапа.

На первом этапе было проведено ретроспективное изучение 3183 историй болезни детей, госпитализированных в профильные отделения ГБУЗ ДККБ г. Краснодара в период 2015–2019 гг. Из них было отобрано 146 историй болезни детей, страдающих желчнокаменной болезнью, что составило 4,6% от всех госпитализированных. Структура распределения пациентов по отделениям детской больницы представлена в табл. 1.

Таблица 1 - Частота распределения детей с желчнокаменной болезнью по отделениям ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» г. Краснодара, n=146, %

<i>Отделения ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница»</i>	<i>Количество детей</i>	<i>%</i>
Гастроэнтерологическое	84	57,5
Эндокринологическое	21	14,4
Кардиоревматологическое	4	2,8
Пульмонологическое	22	15,1
Гематологическое	5	3,4
Нефрологическое	10	6,8
Всего:	146	100

На втором этапе был разработан протокол клинического обследования детей с желчнокаменной болезнью с целью комплексной оценки соматического здоровья и выявления у них частоты и структуры коморбидных заболеваний, который был утвержден на заседании этического комитета ФГБОУ ВО КубГМУ г. Краснодара. Для выполнения исследования, согласно протоколу, было получено информированное согласие родителей или законных представителей ребенка, а

также их согласие на использование полученных результатов в печатном и электронном виде.

Для достижения поставленной задачи было проведено анкетирование родителей по опроснику, в котором были собраны анамнестические данные жизни и заболевания ребенка: наследственная отягощенность по соматическим заболеваниям, течение беременности и родов, характер вскармливания, развитие ребенка на первом году жизни, оценка его физического и нервно-психического развития.

Оценка физического развития детей раннего возраста была проведена согласно стандартам, разработанным ВОЗ (2006) с использованием программы WHO Anthro Plus (2009), и по центильным региональным таблицам. Нутритивный статус определяли по значениям величины Z-score: число стандартных отклонений (Standard Deviation Score, SDS), при котором значение антропометрического показателя отличается от медианного значения в стандартной популяции. При расчете значений Z-scores для детей исследуемых групп считали, что для стандартной популяции они равны нулю. Таким образом, величина отклонения выборочных значений Z-score от нуля указывала на отклонение показателей физического развития детей этой группы от стандартной популяции. Были рассчитаны следующие показатели:

- отношение массы тела к возрасту (Weight-for-Age Z-score, WAZ);
- отношение роста к возрасту (Height-for-Age Z-score, HAZ);
- отношение ИМТ к возрасту (BMI-for-Age Z-score, BAZ).

В соответствии с рекомендациями ВОЗ интерпретация полученных значений Z-scores проводилась по следующим критериям:

- WAZ: значения < -2 SDS расценивали как дефицит массы тела, показатели от -2 до $+2$ SDS принимали за норму, при $> +2$ SDS массу тела считали избыточной или устанавливали диагноз «ожирение»;
- HAZ: при < -2 SDS диагностировали низкорослость, значения от -2 до $+2$ SDS принимали за норму, показатели $> +2$ SDS считали критериями высокорослости;

- BAZ: показатели < -2 SDS расценивали как недостаточность питания, значения от -2 до $+1,5$ SDS считали нормой, от $+1,5$ до $+2$ SDS – критериями избыточной массы тела, $> +2$ SDS – ожирения.

Общеклинические анализы крови и мочи выполнялись гематологическим анализатором «Микрос 60» (Франция) и анализатором мочи – микроскопом «Лейка» (Венгрия).

Биохимическое исследование сыворотки крови было проведено на автоматическом биохимическом анализаторе «Сапфир 350» (Ирландия): определение уровня общего и прямого билирубина (ОБ и ПБ), общего холестерина (ОХ), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), щелочной фосфатазы (ЩФ), глюкозы, аланинаминотрансферазы (АлАТ); аспартатаминотрансферазы (АсАТ), амилазы, уровня сТ3 и сТ4, ТТГ, креатинина, мочевины, белковых фракций.

Ультрасонография (УЗИ) брюшной полости, почек, мочевого пузыря, щитовидной железы, эхокардиография выполнялись на аппарате SIEMENS SONOLINE G50, MEDISON SA 8000EX.

Эзофагогастродуодено- и колоноскопия выполнялись по особым показаниям эндоскопом OLYMPUS.

Для оценки микроэлементного статуса был использован комплексный анализ волос, взятых с затылочной, теменной, лобных, височных областей головы от корней по всей длине. Макро- и микроэлементный состав волос изучался по 23 показателям с помощью масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой крови прибором Agilent 7500CE, где количественно определялись такие эссенциальные микроэлементы, как Fe, Cu, Zn, Co, Cr, Mo, Se, Mn; условно эссенциальные: As, B, Br, Li, Ni, Si; токсичные: Al, Cd, Pb, Be, Hg, Sb. За референтные интервалы нормальных значений содержаний микроэлементов в различных биосубстратах человека (волосы, печень, моча) были приняты данные ВОЗ (1996). Данный метод исследования считается одним из неинвазивных способов токсикологической диагностики, по которому можно судить как об адаптационных возможностях организма к влиянию окружающей среды с

накоплением экотоксикантов, так и о выявлении дефицитных состояний минерального обмена.

Для оценки степени коморбидности использовали индекс коморбидности Чарлсона (ИК), который на сегодняшний день является оправданным при оценке коморбидности больных и позволяющим оценивать долгосрочный прогноз при наблюдении за больным на этапе амбулаторно-поликлинической помощи. ИК подробно описан в рекомендациях «Коморбидная патология в клинической практике» (2017) для врачей «первой линии» [45].

Индекс коморбидности определяли как сумму всех сопутствующих состояний, имевшихся у ребенка на момент исследования [45]. В зависимости от значений ИК были сформированы 3 группы пациентов: 1-я группа (50 детей) – с низкими значениями ИК (менее 3 ассоциированных заболеваний); 2-я группа (55 детей) – со средним показателем ИК (4–5 сопутствующих заболеваний); 3-я группа (41 ребенок) – с высоким ИК (более 6 патологических состояний). Объем проведенных исследований представлен в табл. 2.

Таблица 2 - Объем проведенных исследований

<i>Наименование исследований</i>	<i>Число детей</i>	<i>Количество исследований</i>
Оценка нутритивного статуса и физического развития	146	292
Общеклинический анализ крови	146	292
Общеклинический анализ мочи	146	292
Биохимические исследования сыворотки крови: аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, общий билирубин и его фракции, общий белок и его фракции, общий холестерин, липопротеины низкой плотности, липопротеины высокой плотности, креатинин, мочевины, ТТГ, сТЗ, сТ4, глюкоза, амилаза	146	364
Комплексный анализ волос (23 показателя микроэлементного состава)	67	70
Комплексное биохимическое исследование кала на дисбактериоз и летучие жирные кислоты	64	64
Ультразвуковое исследование:		
брюшной полости	146	584
желчного пузыря	146	365
почек	146	146
сердца	146	146
Эндоскопические исследования:		
эзофагогастродуоденоскопия	89	89
колоноскопия	10	10

На третьем этапе была проведена оценка экологической обстановки окружающей среды различных регионов Краснодарского края – путем изучения данных отчетов за 5-летний период (2015–2019 гг.) из ГБУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр министерства здравоохранения г. Краснодара» и краевого информационно-экологического мониторинга о загрязнении окружающей среды Краснодарского края.

Изучение влияния экологического состояния окружающей среды на коморбидные заболевания детей проводилось на модели Краснодарского края путем определения их взаимосвязи с уровнем загрязнения различными веществами (выбросы в атмосферу, загрязняющие вещества в сточных водах, загрязняющие вещества в почве, пестициды, загрязняющие вещества в почве тяжелых металлов, вещества от продуктов животноводства, вещества от бытовых отходов), которые определялись по усовершенствованному нами (патент № 2021103627/14(007866) от 12.02.2021 г.) способу оценки состояния окружающей среды по В. А. Шашель и соавт., 1999 г. [70]. Способ позволяет рассчитать индекс экологической загрязненности территорий и ранжировать территории по уровням загрязнения не по 3, как было ранее, а по 6 показателям загрязнения окружающей среды.

Для расчета индекса экологической загрязненности территорий используется формула:

$$N = \frac{\sum_i^n + \sum_j^m K_{ji}}{n \cdot m}, \quad [1]$$

где К – уровень загрязненности в данном (i) году от соответствующих (j) факторов;

m – количество факторов;

n – количество наблюдаемых лет.

Экологическое состояние территорий оценивали как благоприятное при $N=1,13–1,30$, условно благоприятное – $N=1,33–1,60$, неблагоприятное – $N=1,63–2,77$ (табл. 3).

Таблица 3 - Экологическое состояние территорий по уровню индекса экологической загрязненности территорий

<i>N</i>	<i>Экологическое состояние территорий</i>
1,13–1,30	Экологически благоприятное
1,33–1,60	Экологически условно благоприятное
1,63–2,77	Экологически неблагоприятное

О состоянии здоровья детского населения края судили по результатам профилактических осмотров детей в различных регионах Краснодарского края, а также по годовым отчетам детских ЛПУ Краснодарского края (форма 12). Для расчета коэффициента детерминации вначале был выполнен расчет взаимосвязи по модели с фиксированными эффектами (FE, fixed effects regression). Регрессию с фиксированными эффектами мы оценивали с помощью так называемого внутригруппового преобразования (within-group regression).

При построении моделей регрессии с фиксированными эффектами также рассматривалась возможность введения в уравнение регрессии переменной тренда (линейного и параболического), что позволило исключить существенный прирост коэффициента детерминации.

Уравнение модели с фиксированными эффектами:

где $\widetilde{Y1}_{it}$ – отклонение от среднего значения показателя «Болезненность общая» в момент времени t для административного центра i ,

$\widetilde{X3}_{it}$ – отклонение от среднего значения показателя «Загрязняющие вещества в почве, пестициды, кг/Га» в момент времени t для административного центра i ,

$\widetilde{X6}_{it}$ – отклонение от среднего значения показателя «Загрязняющие вещества от бытовых отходов, м³/кг» в момент времени t для административного центра i .

Ретроспективно оценивался эпидемиологический анализ распространенности желчнокаменной болезни в зависимости от уровня загрязнения окружающей среды.

Для выполнения поставленной задачи использовались методы: клинической эпидемиологии, аналитической эпидемиологии (обследование отобранного количества детей для изучения частоты случаев заболевания в конкретный промежуток времени в обследуемой популяции, расчет показателей риска экологически обусловленных заболеваний в соответствии со степенью и

характером загрязнения окружающей среды); статистической эпидемиологии с определением относительного риска развития тенденций распространения заболеваний.

Из полученных результатов была сформирована база данных для последующей статистической обработки.

Подготовка данных, статистический анализ результатов исследования и моделирование проводили с использованием программ MS Excel, IBM SPSS Statistics 25, Gretl.

При обработке данных использовались следующие методы описательной статистики: анализ частотных таблиц распределения (долей в таблицах) и графический метод для категориальных показателей; анализ показателей среднего, вариации, гистограммы распределения, ящичковой диаграммы для количественных показателей.

Проверка распределений на нормальность осуществлялась с использованием критерия Шапиро-Уилка, а также анализа описательной статистики. Для показателей, имеющих близкое к нормальному распределение, в качестве мер описательной статистики применялось среднее арифметическое и стандартное отклонение, а для разнородных данных или малых выборок использовались медиана и межквартильный размах. Соответственно, результаты описательной статистики представлены в виде $M \pm \sigma$, где M – среднее значение, а σ – стандартное отклонение. Данные с распределением, отличным от нормального, представлены в формате $Me [Q1, Q3]$, где Me – медиана, $Q1$, $Q3$ – нижний и верхний квартили.

Для установления закономерностей использовались следующие методы аналитической статистики:

- вывод и анализ частот и процентов с помощью z-критерия в таблице сопряженности, тест независимости хи-квадрат;

- параметрический t-критерий Стьюдента в независимых выборках и непараметрический критерий Манна-Уитни для определения различий между группами;

- параметрический t-критерий Стьюдента для зависимых выборок и непараметрический критерий знаков Уилкоксона;
- параметрический однофакторный дисперсионный анализ и непараметрический дисперсионный анализ Краскала-Уоллиса;
- расчет парных коэффициентов корреляции Пирсона и непараметрических коэффициентов Спирмена;
- эконометрическая модель панельных данных с фиксированными эффектами для моделирования взаимосвязи между показателями.

Определение однородности дисперсий контролируемых показателей между группами выполнялось с помощью теста Фишера. Наличие выбросов анализировалось методом «трех сигм», а также на основе межквартильного размаха по «ящичковой» диаграмме.

Критический уровень значимости при проверке гипотез для принятия достоверных различий был принят $p < 0,05$.

Все вышеизложенные методы нашли свое применение в данном исследовании. Результаты и клинические сопоставления полученных данных представлены в последующих главах.

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДУЕМЫХ ДЕТЕЙ

В данном исследовании приняли участие 239 детей в возрасте от рождения до 17 лет: 146 детей с желчнокаменной болезнью (ЖКБ), из них 61 мальчик (41,8%) и 85 девочек (58,2%), средний возраст $9,05 \pm 4,7$ лет, и 93 практически здоровых ребенка – 42 мальчика (45,2%) и 51 девочка (54,8%), средний возраст $8,58 \pm 3,7$ лет. Исследуемые группы детей были сопоставимы по полу и возрасту (табл. 4.).

Таблица 4 - Распределение наблюдаемых детей по возрасту и полу, n=239 (%)

Группы	Пол	Возраст				Всего
		0–3 года n=14	4–6 лет n=47	7–11 лет n=37	12–17 n=48	
Дети с ЖКБ, n=146 (%)	Мальчики	10* (6,8)	14* (9,6)	15 (10,3)	26 (17,8)	65 (44,5)
	Девочки	4* (2,7)	33* (22,6)	22 (15,1)	22 (15,1)	81 (55,5)
	Всего	14 (9,6)	47 (32,2)	37 (25,3)	48 (32,9)	146 (100,0)
Контрольная группа, n=93 (%)	Мальчики	0 (0,0)	9 (9,7)	15 (16,1)	9 (9,7)	33 (35,5)
	Девочки	12 (12,9)	9 (9,7)	30 (32,3)	9 (9,7)	60 (64,5)
	Всего	12 (12,9)	18 (19,4)	45 (48,4)	18 (19,4)	93 (100,0)

Примечание: * $p \leq 0,001$ между мальчиками и девочками; n – количество детей.

Как представлено в табл. 4, пик заболеваемости ЖКБ приходится на возраст 4–7 лет и 12–17 лет (47 – 32,2% и 48 – 32,9%, $p \leq 0,001$ соответственно). Гендерные различия, напротив, значимо определяются у детей раннего возраста и 4–7 лет, в отличие от детей 8–11 и 12–17 лет, при этом соотношение мальчики / девочки составляет 2,5:1,0; 1,0:2,4; 1,0:1,5; 1,2:1,0. Среди детей раннего возраста значимо преобладает количество мальчиков, далее с возрастом параллельно нарастает количество девочек с достоверным преобладанием в возрасте 4–7 лет и старше, что согласуется с литературными данными по частоте ЖКБ у детей в различные возрастные периоды.

При изучении наследственных факторов была выявлена наследственная отягощенность у наблюдаемых детей по различным заболеваниям (табл. 5.).

Таблица 5 - Частота наследственной отягощенности по соматическим заболеваниям у лиц первой и второй линии родства у исследуемых групп детей, n=239 (%)

<i>Заболевания</i>	<i>Дети с ЖКБ, n=146 (%)</i>	<i>Контрольная группа, n=93 (%)</i>	χ^2	$p \leq$
Язвенная болезнь ДПК, гастродуоденит	86 (58,9) ^a	12 (12,9) ^b	13,4 $r=0,3$	0,001
Хронический панкреатит	10 (6,8) ^a	0 (0,0) ^b	6,65	0,01
Сахарный диабет 1 типа	15 (10,3) ^a	0 (0,0) ^b	10,43	0,01
Ожирение	21 (14,4) ^a	33 (35,5) ^b	7,69	0,01
Аутоиммунный тиреоидит	5 (3,4)	0 (0,0)	1,32	0,25
Тиреотоксикоз	1 (0,7)	0 (0,0)	0,89	0,93
Муковисцидоз	2 (1,4)	0 (0,0)	1,87	0,68
ЖКБ	45 (30,8) ^a	15 (16,1) ^b	6,52	0,01
Мочекаменная болезнь	9 (6,2) ^a	0 (0,0) ^b	5,96	0,02
Артериальная гипертензия	54 (36,9) ^a	30 (32,3) ^b	9,64	0,01
Ишемическая болезнь сердца	23 (15,8) ^a	6 (6,5) ^b	4,6	0,03
Бронхиальная астма	16 (10,9)	12 (12,9)	0,10	0,47

Примечание: χ^2 – коэффициент достоверности; p – уровень значимости между группами а и в.

У большинства детей с ЖКБ значительную часть наследственной отягощенности представляли заболевания пищеварительной и сердечно-сосудистой систем: хронические заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки (86–58,9%), желчнокаменная болезнь – у каждого третьего ребенка (45–30,8%), артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца – практически у каждого третьего ребенка (54 – 36,9% и 23 – 15,8% соответственно). Реже встречались бронхиальная астма (16 – 10,9%), сахарный диабет 1 типа (15 – 10,3%) мочекаменная болезнь (9 – 6,2%). В контрольной группе наследственная отягощенность по представленным заболеваниям у детей с ЖКБ отмечалась достоверно реже ($p \leq 0,02$ –0,001).

Известно, что на соматическое здоровье детей влияет не только состояние здоровья матери, но и частота беременностей, выкидышей, аборт (табл. 6).

Таблица 6 - Частота беременностей и родов у матерей исследуемых групп детей, n=239 (%)

<i>Беременность</i>	<i>Дети с ЖКБ, n=146 (%)</i>	<i>Контрольная группа, n=93 (%)</i>	χ^2	$p \leq$
Первая беременность, первые роды	90 (61,5)	57 (61,3)	6,47	0,69
Вторая беременность, первые роды	8 (5,5)	0 (0,0)	9,2	0,41
Вторая беременность, вторые роды	30 (20,5)	30 (32,3)	6,37	0,58
Третья беременность, первые роды	5 (3,4)	0 (0,0)	8,7	0,38
Третья беременность, вторые роды	5 (3,4)	9 (9,7)	2,97	0,87
Третья беременность, третьи роды	8 (5,6)	3 (3,2)	5,38	0,49
Всего:	146 (100,0)	93 (100,0)		

Примечание: χ^2 – коэффициент достоверности; p – уровень значимости.

Как видно из табл. 6, у большинства матерей исследуемых групп детей (128 – 87,7% и 89 – 95,6% соответственно) количество беременностей равнялось количеству родов, что свидетельствовало в пользу благополучного здоровья матери и желания иметь ребенка как в группе детей с ЖКБ, так и у практически здоровых детей контрольной группы.

Важное значение при формировании заболеваний БТ имеет время гестации ребенка к моменту рождения (табл. 7.).

Таблица 7 - Гестационный возраст детей к моменту рождения, n=239 (%)

<i>Время гестации</i>	<i>Дети с ЖКБ, n=146 (%)</i>	<i>Контрольная группа, n=93 (%)</i>	χ^2	$p \leq$
Доношенные	120 (82,2)	77(82,8)	8,8	0,38
Недоношенные	26 (17,8)	16 (17,2)	2,87	0,77
Всего:	146 (100)	93 (100)		

Примечание: χ^2 – коэффициент достоверности; p – уровень значимости.

Как видно из табл. 7, большинство наблюдаемых детей родились доношенными (120 – 82,2% и 77 – 82,8% соответственно, $p \leq 0,77$). Однако практически каждый пятый ребенок (26 – 17,8% и 16 – 17,2%) родился недоношенным. Это позволяет предположить, что недоношенность, сопровождающаяся глубокой незрелостью большинства органов и систем, может усугублять метаболический дисбаланс и тем самым не только способствовать образованию желчных камней, но и влиять на формирование сопутствующей патологии. Полученные результаты были уточнены расчетом коэффициента корреляции Спирмена (табл. 8.).

Таблица 8 - Взаимосвязь гестационного возраста детей с соматическими заболеваниями у детей с желчнокаменной болезнью к моменту рождения, n=239

<i>Заболевания</i>	<i>Доношенные</i>	<i>Недоношенные</i>
Язвенная болезнь ДПК, гастродуоденит	r=0,15 p=0,26	r=0,54 p=0,02
Бронхиальная астма	r=0,33 p=0,16	r=0,32 p=0,05
Малые мозговые дисфункции	r=0,15 p=0,63	r=0,46 p=0,02
Гепатиты	r=0,19 p=0,09	r=0,21 p=0,09
Синдром раздраженной кишки	r=0,22 p=0,32	r=0,21 p=0,18
Язвенный колит	r=0,32 p=0,16	r=0,46 p=0,05
Ожирение	r=0,21 p=0,37	r=0,15 p=0,30
СД 1 типа	r=0,17 p=0,48	r=0,08 p=0,60
Аутоиммунный тиреоидит	r=0,27 p=0,35	r=0,28 p=0,35
Тиреотоксикоз	r=0,16 p=0,48	r=0,15 p=0,48
Ревматоидный артрит	r=0,18 p=0,48	r=0,17 p=0,48
Хронический панкреатит	r=0,04 p=0,69	r=-0,51 p=0,02
Мочекаменная болезнь	r=0,21 p=0,37	r=0,17 p=0,23
Анемия Минковского-Шоффара	r=-0,25 p=0,28	r=0,53 p=0,01

Примечание: r – коэффициент корреляции.

Выявленная путем расчета коэффициента корреляции Спирмена средней степени достоверная связь с различными соматическими заболеваниями у детей, страдающих ЖКБ (табл. 8), подтвердила предположение, что сроки гестации оказывают влияние на формирование ряда сопутствующих соматических заболеваний у детей с холелитиазом. Анализ течения беременности матерей у наблюдаемых детей представлен в табл. 9.

Таблица 9 - Течение беременности у матерей исследуемых групп детей, n=239 (%)

<i>Течение беременности</i>	<i>Дети с ЖКБ, n=146 (%)</i>	<i>Контрольная группа, n=93 (%)</i>	$\chi^2/p \leq$	$r/p \leq$
Угроза прерывания	21 (14,4)	4 (5,6)	6,2/0,02	0,20/0,05
Токсикоз 1 триместра	44 (30,1)	13 (14,0)	8,17/0,01	0,28/0,05
Токсикоз 2 триместра	13 (8,9)	2 (2,2)	4,41/0,04	0,28/0,05
Патология	78 (53,9)	19 (20,4)	15,65/0,001	0,33/0,05
Без патологии	68 (46,1)	74 (79,6)	14,29/0,001	
Всего	146 (100,0)	93 (100,0)		

Примечание: χ^2 – коэффициент достоверности; p – уровень значимости; r – коэффициент корреляции.

Практически половина (68 – 46,1%) матерей детей с ЖКБ имели нормально протекающую беременность. Однако более чем у трети последних (57 – 39,0%) был токсикоз первого или второго триместров беременности, тогда как у матерей детей группы сравнения эти нарушения выявлялись достоверно реже ($p \leq 0,001$).

Полученные результаты подтверждены расчетом коэффициента корреляции Спирмена (табл. 10.).

Таблица 10 - Взаимосвязь течения беременности матерей с соматическими заболеваниями у детей с желчнокаменной болезнью, n=146

<i>Заболевания</i>	<i>Угроза прерывания</i>	<i>Токсикоз I и II триместров</i>
Язвенная болезнь ДПК, гастродуоденит	r=0,65 p=0,05	r=0,34 p=0,06
Бронхиальная астма	r=0,33 p=0,16	r=0,32 p=0,05
Малые мозговые дисфункции	r=0,15 p=0,63	r=0,16 p=0,26
Гепатиты	r=0,29 p=0,09	r=0,21 p=0,09
Синдром раздраженной кишки	r=0,28 p=0,22	r=0,21 p=0,17
Язвенный колит	r=0,32 p=0,16	r=0,36 p=0,05
Ожирение	r=0,21 p=0,37	r=0,15 p=0,30
СД I типа	r=0,17 p=0,48	r=0,08 p=0,60
Аутоиммунный тиреоидит	r=0,27 p=0,07	r=0,38 p=0,05
Тиреотоксикоз	r=0,16 p=0,48	r=0,15 p=0,48
Хронический панкреатит	r=0,18 p=0,48	r=0,17 p=0,48
Ревматоидный артрит	r=0,04 p=0,69	r=-0,31 p=0,03
Мочекаменная болезнь	r=0,21 p=0,37	r=0,17 p=0,23
Анемия Минковского-Шоффара	r=-0,25 p=0,28	r=0,43 p=0,01

Примечание: p – уровень значимости; r – коэффициент корреляции.

Выявленная путем расчета коэффициента корреляции Спирмена средней степени достоверная связь с различными соматическими заболеваниями у детей, страдающих ЖКБ (табл. 10), подтвердила предположение, что течение беременности не только оказывает влияние на формирование конкрементов в желчном пузыре, но имеет также достоверную связь с развитием ряда сопутствующих соматических заболеваний у детей с холелитиазом: бронхиальная астма (r=0,32, p≤0,05); аутоиммунный тиреоидит (r=0,38, p=0,05); язвенный колит (r=0,36, p≤0,05) и др.

Среди факторов риска формирования конкрементов в желчном пузыре выделяют прием ГКС матерью во время беременности (табл. 11.).

Таблица 11 - Частота приема гормональных лекарственных средств матерью во время беременности, n=239 (%)

<i>Прием гормональных лекарственных средств</i>	<i>Дети с ЖКБ, n=146 (%)</i>	<i>Группа контроля n=93 (%)</i>	χ^2	$p \leq$
Получали	79 (54,1)	17 (18,3)	13,4	0,001
Не получали	67 (45,9)	76 (81,7)	12,8	0,01
Всего	146 (100)	93 (100)		

Примечание: χ^2 – коэффициент достоверности; p – уровень значимости.

Обращал на себя внимание факт, что половина (79 – 54,1%) матерей детей с ЖКБ во время беременности принимали гормональные лекарственные средства (табл. 11), что также могло отразиться как на формировании желчных камней, так и на структуре коморбидных заболеваний у детей с ЖКБ. Данное предположение было уточнено путем расчета коэффициента корреляции Спирмена (табл. 12.).

Таблица 12 - Взаимосвязь приема глюкокортикостероидов матерью во время беременности с соматическими заболеваниями у детей с желчнокаменной болезнью, n=146

<i>Заболевания</i>	<i>Принимали глюкокортикостероиды</i>	<i>Не принимали глюкокортикостероиды</i>
Язвенная болезнь ДПК, гастродуоденит	r=0,11 p=0,37	r=0,13 p=0,30
Бронхиальная астма	r=0,33 p=0,16	r=0,15 p=0,48
Малые мозговые дисфункции	r=0,15 p=0,63	r=0,16 p=0,26
Гепатиты	r=0,38 p=0,05	r=0,21 p=0,09
Синдром раздраженной кишки	r=0,28 p=0,22	r=0,21 p=0,17
Язвенный колит	r=0,32 p=0,16	r=0,28 p=0,05
Ожирение	r=0,32 p=0,05	r=0,28 p=0,09
СД 1 типа	r=0,43 p=0,01	r=0,08 p=0,60
Аутоиммунный тиреоидит	r=0,22 p=0,09	r=0,20 p=0,09
Тиреотоксикоз	r=0,16 p=0,48	r=0,15 p=0,48
Хронический панкреатит	r=0,65 p=0,05	r=0,34 p=0,06
Ревматоидный артрит	r=-0,38 p=0,03	r=0,04 p=0,69
Мочекаменная болезнь	r=0,21 p=0,37	r=0,17 p=0,23
Серповидноклеточная анемия	r=-0,25 p=0,28	r=0,17 p=0,48

Примечание: χ^2 – коэффициент достоверности; p – уровень значимости.

Выявлена достоверная средняя связь приема ГКС с хроническим панкреатитом (r=0,65, p≤0,05), сахарным диабетом 1 типа (r=0,43, p≤0,01); слабая но также достоверная связь с ожирением (r=0,32, p≤0,05) и гепатитами (r=0,38, p≤0,05), что подтверждает высказанное нами предположение о возможном влиянии приема ГКС матерью во время беременности на формирование сопутствующих заболеваний обменного характера у детей с ЖКБ. Отсутствие высоких уровней связи можно объяснить небольшой выборкой.

В современной литературе обсуждается влияние нутритивного статуса в периоде новорожденности на последующее состояние соматического здоровья детей. Оценка массы тела при рождении у наблюдаемых нами детей представлена в табл. 13.

Таблица 13 - Масса тела при рождении у исследуемых групп детей, n=239 (%)

Масса (г)	Дети с ЖКБ, n=146 (%)	Контрольная группа, n=93 (%)	χ^2	$p \leq$	$r, p \leq$
Менее 1500	2 (1,4)	0 (0,0)	1,29	0,29	0,19
1501– 2000	5 (3,4)	0 (0,0)	1,29	0,29	
2001– 2500	9 (6,2)	0 (0,0)	3,92	0,05	0,20
2501– 3000	14 (9,6)	15 (16,1)	2,28	0,13	0,06
3001–3500	72 (49,3)	66 (71,0)	10,92	0,001	0,23
3501–4000	34 (23,3)	12 (12,9)	3,30	0,07	0,08
Более 4000	10 (7,8)	0 (0,0)	9,24	0,01	0,21
Всего:	146 (100,0)	93 (100,0)			

Примечание: χ^2 – коэффициент достоверности; p – уровень значимости; r – корреляционная связь.

Больше половины детей (86 – 58,9%) с ЖКБ и большинство (81 – 87,1%) детей группы сравнения были рождены с нормальной массой тела. Однако каждый третий (44 – 31,1%) ребенок с ЖКБ рожден с избыточной и каждый десятый (16 – 11,1%) – с низкой массой тела, в отличие от группы сравнения, где эти нарушения встречались достоверно реже ($p \leq 0,01$ и $0,05$ соответственно). Оценка средних показателей нутритивного статуса детей исследуемых групп, рассчитанная по Z-score, представлена в табл. 14.

Таблица 14 - Средние величины показателей нутритивного статуса у детей при рождении в исследуемых группах; n=239, $M \pm m$

Группы детей	Пол	WAZ	HAZ	BAZ
Дети с ЖКБ, n=146 (%)	мальчики	-0,47 $\pm$ 2,2	0,56 $\pm$ 2,2	-0,96 $\pm$ 1,3
	девочки	0,18 $\pm$ 1,9	-1,2 $\pm$ 2,5	-0,87 $\pm$ 1,6
	всего:	-0,25 $\pm$ 2,0	0,91 $\pm$ 2,7	-0,91 $\pm$ 1,3
Контрольная группа, n=93 (%)	мальчики	-0,25 $\pm$ 1,0	1,0 $\pm$ 0,6	-1,0 $\pm$ 0,1
	девочки	0,14 $\pm$ 1,3	1,0 $\pm$ 0,5	-0,6 $\pm$ 1,0
	всего:	-0,62 $\pm$ 1,3	1,0 $\pm$ 0,6	-0,6 $\pm$ 1,2

Как видно из табл. 14, средние показатели WAZ, HAZ и BAZ на момент рождения ребенка во всех трех группах детей с ЖКБ имели нормальные значения. Однако имелись гендерные различия. Так, мальчики с ЖКБ были высокорослые с массой тела выше средних значений, девочки, напротив, – низкорослые с избыточной массой тела. Корреляционные связи показателей массы тела с соматическими заболеваниями у детей с ЖКБ представлены в табл. 15.

Таблица 15 - Взаимосвязь массы тела при рождении с соматическими заболеваниями у детей с желчнокаменной болезнью, n=146

<i>Заболевания</i>	<i>Избыточная масса тела</i>	<i>Низкая масса тела</i>
Язвенная болезнь ДПК, гастродуоденит	r=0,10 p=0,37	r=0,14 p=0,45
Бронхиальная астма	r=0,13 p=0,16	r=0,14 p=0,48
Малые мозговые дисфункции	r=0,38 p=0,001	r=0,2 p=0,05
Гепатиты	r=- 0,42 p=0,05	r=0,38 p=0,05
синдром раздраженной кишки	r=0,28 p=0,22	r=0,21 p=0,17
Язвенный колит	r=0,2 p=0,05	r=0,08 p=0,34
Ожирение	r=0,42 p=0,05	r=0,38 p=0,05
СД 1 типа	r=0,13 p=0,09	r=0,08 p=0,60
Аутоиммунный тиреоидит	r=- 0,03 p=0,84	r=0,2 p=0,11
Тиреотоксикоз	r=0,16 p=0,48	r=0,15 p=0,48
Хронический панкреатит	r=0,15 p=0,77	r=0,34 p=0,06
Ревматоидный артрит	r=- 0,18 p=0,09	r=0,04 p=0,09
Мочекаменная болезнь	r=0,21 p=0,37	r=0,17 p=0,23
Серповидноклеточная анемия	r=0,25 p=0,28	r=0,16 p=0,46

Примечание: χ^2 – коэффициент достоверности; p – уровень значимости.

Из табл. 15 видно, что как избыточная масса тела при рождении так и дефицит оказывают достоверное прямое, статистически значимое влияние на развитие заболеваний кишечника и ЦНС (r=0,38, p=0,001; r=0,2, p=0,05 соответственно); гепатитов (r= - 0,42, p=0,05 и r=0,38, p=0,05 соответственно); ожирения (r=0,42, p=0,05 и r=0,38, p=0,05, соответственно). Избыточная масса тела ребенка при рождении ведет к развитию язвенного колита (r=0,2, p=0,05).

Таблица 16 - Характер вскармливания у наблюдаемых групп детей, n=239 (%)

<i>Вскармливание</i>	<i>Дети с ЖКБ, n=146 (%)</i>	<i>Контрольная группа n=93 (%)</i>	χ^2	$p \leq$
Грудное вскармливание	34 (23,3)	73 (78,5)	14,23	0,05
Искусственное вскармливание	105 (71,9)	20 (21,5)	19,23	0,001
Всего:	146 (100,0)	93 (100,0)		

Примечание: χ^2 – коэффициент достоверности; p – уровень значимости.

Большинство детей с ЖКБ (105 – 71,9%) находились на искусственном вскармливании. Каждый четвертый ребенок (34 – 23,3%) находился на грудном питании, в отличие от детей группы контроля. Расчет критерия Спирмена о влиянии характера вскармливания на формирование коморбидных заболеваний подтвердил высказанное предположение (табл. 17.).

Таблица 17 - Влияние характера вскармливания детей на формирование коморбидной патологии у детей с желчнокаменной болезнью, n=146

Заболевания	Вскармливание	
	Грудное	Искусственное
Язвенная болезнь ДПК, гастродуоденит	$r=0,3 \ p \leq 0,01$	$r=-0,3 \ p \leq 0,01$
Хронический панкреатит	$r=-0,06 \ p=0,49$	$r=-0,2 \ p \leq 0,05$
Ожирение	$r=-0,001 \ p=0,99$	$r=0,3 \ p \leq 0,01$
СД 1 типа	$r=-0,02 \ p \leq 0,09$	$r=-0,2 \ p \leq 0,01$
Гепатит	$r=-0,01 \ p=0,90$	$r=-0,02 \ p=0,83$
Язвенный колит	$r=0,2 \ p \leq 0,01$	$r=0,3 \ p \leq 0,01$
Бронхиальная астма	$r=-0,2 \ p \leq 0,05$	$r=0,2 \ p \leq 0,05$
Мочекаменная болезнь	$r=-0,14 \ p=0,10$	$r=-0,15 \ p=0,08$
Серповидноклеточная анемия	$r=-0,01 \ p=0,92$	$r=-0,02 \ p=0,82$
Ревматоидный артрит	$r=-0,02 \ p=0,87$	$r=-0,02 \ p=0,82$

Примечание: χ^2 – коэффициент достоверности; p – уровень значимости.

В представленной табл. 17 показано, что искусственное вскармливание может являться триггером формирования заболеваний желудка и ДПК ($r=-0,3$, $p \leq 0,01$ и $r=-0,2$, $p \leq 0,05$ соответственно), а также сахарного диабета ($r=-0,2$; $p \leq 0,01$), но не оказывает влияния на формирование заболеваний крови, мочевыделительной системы и ревматоидного артрита (вскармливание – грудное: $r=-0,14$, $p=0,10$; $r=-0,01$, $p=0,92$; $r=-0,02$, $p=0,87$; искусственное: $r=-0,15$, $p=0,08$; $r=-0,02$, $p=0,82$; $r=-0,02$, $p=0,82$, соответственно).

Использование современных методов статистической обработки полученного материала позволило выделить наиболее значимые факторы риска, влияющие на формирование коморбидных заболеваний. Расчет уровня прогностической значимости комплексного суммарного диагностического коэффициента проводился по формуле Кульбака. При значении суммарного диагностического коэффициента > 1 прогноз считается благоприятным, степень выраженности клинических симптомов – минимальна. При значении < 1 – прогноз неблагоприятный. Есть опасность формирования коморбидных заболеваний у детей с ЖКБ. Для выделения клинических признаков проведено изучение основных симптомов заболевания в наблюдаемых группах больных (табл. 18.).

Таблица 18 - Анамнестические признаки и клинические симптомы, являющиеся критериями прогноза развития коморбидных заболеваний у детей с желчнокаменной болезнью

<i>Признак</i>		<i>Признак</i>	<i>DK</i>	<i>i</i>
Наследственная отягощенность у лиц первой линии родства	по ЖКБ	Гастродуоденит	+10	115,1
	по ЖКБ и заболеваниям гастродуоденальной зоны	Гастродуоденит	-20	110,1
		Язвенная болезнь	-22	126,9
		СД 1 типа	-9	129,5
		Панкреатит	+5	-105,1
Грудное вскармливание, нормальная масса тела при рождении у детей с ЖКБ		Язвенный колит	+5	-105,1
		Ожирение	+10	135,1
		Гепатит	-22	126,9
		СД 1 типа	-20	110,1
Искусственное вскармливание, избыточная масса тела при рождении у детей с ЖКБ		Гепатит	-19	116,9
		Мочекаменная болезнь	-22	126,9
Искусственное вскармливание, гастроэзофагеальный рефлюкс у детей с ЖКБ		Гастродуоденит, язвенная болезнь	-22	126,9
		Синдром раздраженной кишки	-20	110,1

Примечание: порог информативности по всем признакам – 95%.

Представленные в таблице сочетанные показатели являются прогностическими критериями формирования коморбидных заболеваний ВОПТ у детей. Так, наличие заболеваний гастродуоденальной зоны у детей с ЖКБ в нескольких поколениях является неблагоприятным прогнозом по формированию гастродуоденита, язвенной болезни, заболеваний поджелудочной железы. Избыточная масса тела является триггером формирования болезней печени и мочевых путей, искусственное вскармливание – заболеваний гастродуоденальной зоны и билиарного тракта, включая желчнокаменную болезнь. Полученные данные совпадают с литературными данными.

Таким образом, клиническими триггерами коморбидности у детей с ЖКБ являются: нутритивный статус детей при рождении, течение беременности матери, гестационный возраст, прием ГКС матерью во время беременности, искусственное вскармливание, дефицит и избыток массы тела.

ГЛАВА 4. СТРУКТУРА КОМОРБИДНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ С ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Желчнокаменная болезнь у детей является полиэтиологическим заболеванием, где с одной стороны на фоне генетической детерминированности факторами инициации желчных камней являются нарушения обменных процессов, в частности, дислипидемии, приводящая к формированию холестериновых конкрементов; с другой – не менее значимыми факторами камнеобразования являются патологические процессы, сопровождающиеся явлениями внутрисосудистого гемолиза (гемолитические анемии), повышенного тромбообразования (врожденные пороки сердца и др.), гельминтозами (описторхоз), микроэлементозами и др., сопровождающиеся формированием билирубиновых конкрементов. При этом ЖКБ протекает на фоне заболеваний как пищеварительного тракта, так и других органов и систем, что в современной литературе трактуется как коморбидность (полиморбидность). Обращает на себя внимание тот факт, что у одного ребенка может определяться одновременно несколько сопутствующих заболеваний. В связи с этим представляло интерес изучить структуру сопутствующих заболеваний у исследуемых нами детей с ЖКБ.

При ретроспективном анализе историй болезни было выявлено, что только половина (84 – 57,5%) детей с ЖКБ находились на обследовании в отделении гастроэнтерологии, тогда как остальные 62 (42,5%) ребенка лечились и наблюдались по поводу других соматических заболеваний, где камни в желчном пузыре были случайной диагностической находкой.

При анализе структуры сопутствующих заболеваний у детей с ЖКБ после комплексного обследования последних в условиях профильных отделений, было выявлено 32 нозологии заболеваний различных органов и систем. Частота выявления сопутствующих заболеваний у детей с холелитиазом представлена в табл. 19.

Таблица 19 - Частота выявления сопутствующих заболеваний у детей с желчнокаменной болезнью, n=146 (%)

<i>Сопутствующие заболевания</i>	<i>n (%)</i>
<i>Функциональные нарушения органов пищеварения:</i>	<i>108 (74,0)</i>
Дисфункциональные расстройства билиарного тракта (все случаи)	65 (44,5)
Гастроэзофагеальный рефлюкс	35 (24,0)
Синдром раздраженной кишки (все случаи)	8 (5,5)
<i>Заболевания пищевода, желудка двенадцатиперстной кишки:</i>	<i>106 (72,6)</i>
Гастроэзофагеально-рефлюксная болезнь	13 (8,9)
Хронический гастродуоденит	89 (61,0)
Язвенная болезнь ДПК	4 (2,7)
<i>Заболевания печени и желчевыводящих путей:</i>	<i>11 (7,5)</i>
Хронический холецистит	2 (1,4)
Хронический гепатит	4 (2,7)
Болезнь Жильбера	5 (3,4)
<i>Заболевания кишечника:</i>	<i>30 (20,5)</i>
Аномалия развития толстой кишки: долихосигма	27 (18,5)
Язвенный колит	2 (1,4)
Целиакия	1 (0,7)
<i>Заболевания эндокринной системы:</i>	<i>42 (28,8)</i>
Сахарный диабет 1 типа	17 (11,6)
Ожирение	12 (8,2)
Хронический панкреатит	6 (4,1)
Муковисцидоз	2 (1,4)
Аутоиммунный тиреоидит	4 (2,7)
Гипотиреоз	1 (0,7)
<i>Заболевания сердечно-сосудистой системы и коллагенозы:</i>	<i>20 (13,7)</i>
Ювенильный ревматоидный артрит	2 (1,4)
Красная волчанка	1 (0,7)
Малая аномалия развития сердца	8 (5,5)
<i>Аллергические заболевания:</i>	<i>57 (39,0)</i>
Бронхиальная астма	14 (9,6)
Поллиноз	27 (18,5)
Атопический дерматит	16 (11,0)
<i>Заболевания крови:</i>	<i>17 (11,7)</i>
Лейкоз	4 (2,7)
Анемия Минковского-Шоффара	2 (1,4)
Железодефицитная анемия	11 (7,5)
<i>Заболевания почек и мочевыводящих путей:</i>	<i>17 (11,7)</i>
Инфекция мочевыводящих путей	7 (4,8)
Пиелонефрит	7 (4,8)
Гломерулонефрит	1 (0,7)
Дисметаболическая нефропатия	2 (1,4)

У детей с холелитиазом среди сопутствующих заболеваний наиболее часто встречаются дисфункциональные нарушения билиарного тракта (65 – 44,5%) и заболевания пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки (106 – 72,6%), более чем у трети детей наблюдаются аллергические заболевания (59 – 40,4%), у каждого

четвертого – заболевания эндокринной системы (35 – 23,9%), у каждого пятого – кишечника (30 – 20,5%), у каждого восьмого ребенка – заболевания сердечно-сосудистой системы (18 – 12,4%), крови (17 – 11,7%), почек и мочевыводящих путей (17 – 11,7%).

При изучении сочетанности этих заболеваний между собой было выявлено 86 различных комбинаций. В связи с этим для удобства интерпретации результатов исследования мы использовали индекс коморбидности Чарлсона, который на сегодняшний день является оправданным при оценке коморбидности больных, позволяет оценивать долгосрочный прогноз при наблюдении за больным на этапе амбулаторно-поликлинической помощи [8, 17].

Индекс коморбидности определяли как сумму всех сопутствующих состояний, имевшихся у ребенка на момент исследования [64]. В зависимости от значений ИК были сформированы 3 группы пациентов: I группа (50 детей) – с низкими значениями ИК (менее 3 ассоциированных заболеваний); II группа (55 детей) – со средним показателем ИК (4–5 сопутствующих заболеваний); III группа (41 ребенок) – с высоким ИК (более 6 патологических состояний), табл. 20.

Таблица 20 - Распределение исследуемых детей в зависимости от индекса коморбидности, n=146 (%)

<i>Дети</i>	<i>I группа, n=50 (%)</i>	<i>II группа, n=55(%)</i>	<i>III группа, n=41 (%)</i>	<i>Всего, n (%)</i>
Мальчики	14 (9,5)	28 (19,2)	23 (15,8)	65 (44,5)
Девочки	36 (24,7)	27 (18,5)	18 (12,3)	81 (55,6)
Всего:	50 (34,2)	55 (37,7)	41 (28,1)	146 (100,0)

Как видно из табл. 20, дети с холелитиазом распределились по группам в зависимости от индекса коморбидности примерно одинаково, тогда как соотношение мальчики/девочки между группами имеют иные соотношения и составляют: 1:2,6; 1.0:1.0; 1.3:1.0 соответственно. Такие гендерные различия могут быть обусловлены структурой соматических заболеваний.

Структура соматических заболеваний у наблюдаемых детей в зависимости от индекса коморбидности представлена в табл. 21.

Таблица 21 - Частота соматических заболеваний у детей с желчнокаменной болезнью в зависимости от индекса коморбидности, n=146 (%)

Заболевания	I группа n=50 (%)	II группа n=55(%)	III группа n=41(%)	Всего n(%)	χ^2	$p \leq$
Функциональные нарушения пищеварения	50 (34,2)	26 (17,8)	32 (21,9)	108 (74,0)	2,78	0,11
Дисфункциональные расстройства билиарного тракта	32(21,9) ^a	12 (8,2) ^a	21(14,4)	65 (44,5)	7,83	0,05
Гастроэзофагеальный рефлюкс	5 (3,4) ^c	13 (8,9)	17 (11,6) ^c	35 (24,0)	6,73	0,05
Синдром раздраженной кишки	5 (3,4)	3 (2,1)	0 (0,0)	8 (5,5)	3,78	0,06
Пищевод, ДПК, желудок	37 (25,3)	37 (25,3)	32 (21,9)	106 (72,6)	4,67	0,27
Гастроэзофагеально- рефлюксная болезнь	3 (2,1)	4 (2,7)	6 (4,1)	13 (8,9)	2,36	0,31
Хронический гастродуоденит	33 (22,6)	30 (20,5)	26 (17,8)	89 (61,0)	8,58	0,05
Язвенная болезнь ДПК	1 (0,7)	3 (2,1)	0 (0,0)	4 (2,7)	2,78	0,63
Заболевания печени и желчевыводящих путей	0 (0,0) ^a	3 (2,1) ^{a,b}	8 (5,5) ^b	11 (7,5)	12,86	0,02
Хронический холецистит	0 (0,0)	2 (1,4)	0 (0,0)	2 (1,4)	3,36	0,19
Хронический гепатит	0 (0,0)	0 (0,0) ^b	4 (2,7) ^b	4 (2,7)	10,53	0,01
Болезнь Жильбера	0 (0,0)	1 (0,7)	4 (2,7)	5 (3,4)	4,78	0,09
Заболевания кишечника	10 (6,8)	9 (6,2)	11 (7,5)	30 (20,5)	1,89	0,84
Аномалия развития толстой кишки: долихосигма	10 (6,8)	8 (5,5)	9 (6,2)	27 (18,5)	0,96	0,62
Язвенный колит	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,4)	2 (1,4)	1,23	0,57
Целиакия	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,7)	1,67	0,44
Эндокринные заболевания	11(7,5)	8 (5,5) ^b	21 (13,7) ^b	40 (27,4)	8,35	0,05
СД 1 типа	8 (5,4)	3 (2,1)	6 (4,1)	17 (11,6)	3,48	0,32
Ожирение	2 (1,4) ^a	3 (2,1) ^{a,b}	7 (4,8) ^b	12 (8,2)	11,5	0,02
Хронический панкреатит	0 (0,0) ^a	1 (0,7) ^{a,b}	5 (3,4) ^b	6 (4,1)	9,67	0,01
Муковисцидоз	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,4)	2 (1,4)	6,45	0,08
Аутоиммунный тиреоидит	1 (0,7)	1 (0,7)	2 (1,4)	4 (2,7)	0,15	0,82
Гипотиреоз	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,7)	5,43	0,27
Заболевания сердечно-сосудистой системы	6 (4,1)	4 (2,7)	10 (6,8)	20 (13,7)	4,81	0,09
Ювенильный ревматоидный артрит	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,4)	2 (1,4)	5,15	0,08
Системная красная волчанка	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,7)	1,46	0,28
Малая аномалия развития сердца	3 (2,1)	3 (2,1)	2 (1,4)	8 (5,5)	0,46	0,93
Миокардиодистрофия	3 (2,1)	1 (0,7)	5 (3,4)	9 (6,2)	6,12	0,09
Аллергические заболевания	6 (4,1) ^a	28 (18,5) ^b	23 (15,8) ^b	57 (39,0)	12,87	0,01
Поллиноз	4 (2,7)	14 (9,6)	9 (6,2)	27 (18,5)	5,75	0,06
Бронхиальная астма	0 (0,0) ^a	7 (4,1) ^b	8 (5,5) ^c	15 (10,3)	10,07	0,01
Атопический дерматит	2 (1,4)	7 (4,8)	6 (4,1)	15 (10,3)	3,34	0,19
Заболевания крови	2 (1,4) ^a	6 (4,1) ^{a,b}	11 (7,5) ^b	19 (13,0)	8,83	0,012
Лейкоз	1 (0,7)	1 (0,7)	3 (2,1)	5 (3,4)	0,57	0,27
Анемия Минковского - Шоффара	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,7)	2 (1,4)	1,08	0,57
Железодефицитная анемия	1 (0,7)	4 (2,7)	6 (4,8)	12 (8,2)	5,17	0,08
Заболевания почек и мочевыделительной системы	9 (6,2) ^a	4 (2,7) ^b	4 (2,7) ^b	17 (11,6)	10,07	0,01
Пиелонефрит	6 (4,1) ^a	0 (0,0) ^b	1 (0,7) ^{a,b}	7 (4,8)	8,96	0,05
Инфекция мочевыводящих путей	2 (1,4)	3 (2,1)	2 (1,4)	7 (4,8)	0,12	0,94
Гломерулонефрит	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,7)	1,67	0,44
Дисметаболическая нефропатия	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,7)	2 (1,4)	1,26	0,53

Примечание: χ^2 – коэффициент достоверности; p – уровень значимости.

Как видно из табл. 21, у детей с холелитиазом среди функциональных нарушений достоверно чаще и значимо встречаются ДРБТ в I группе, ГЭР в III группе наблюдаемых детей ($\chi^2=7,83$, $p \leq 0,05$ и $\chi^2=6,73$, $p \leq 0,05$, соответственно). В группе детей, имеющих более 6 сопутствующих состояний, значимо чаще выявляются: хронический гастродуоденит ($\chi^2=8,58$, $p \leq 0,05$), заболевания печени и поджелудочной железы ($\chi^2=12,86$, $p \leq 0,05$; $\chi^2=9,67$, $p \leq 0,05$ соответственно); у детей II и III групп: аллергические заболевания ($\chi^2=12,87$, $p \leq 0,01$) и заболевания системы крови ($\chi^2=8,83$, $p \leq 0,05$), тогда как заболевания мочевыделительной системы, напротив, встречаются достоверно чаще у детей, имеющих до 3 коморбидных заболеваний ($\chi^2=10,07$, $p \leq 0,01$). Взаимосвязь этих заболеваний с ЖКБ и между собой определена расчетом корреляционных связей по Пирсону (табл. 22.).

Таблица 22 - Взаимосвязь степени коморбидности у детей с желчнокаменной болезнью с различными соматическими заболеваниями, n=146

<i>Заболевания</i>	<i>I группа, n=50</i>	<i>II группа, n=55</i>	<i>III группа, n=41</i>
Дисфункциональные расстройства билиарного тракта	$r=0,48$, $p < 0,001$	$r=0,53$, $p < 0,001$	$r=0,12$, $p < 0,15$
Гастроэзофагеальный рефлюкс	$r=0,44$, $p \leq 0,001$	$r=0,32$, $p < 0,05$	$r=0,44$, $p \leq 0,001$
Синдром раздраженной кишки	$r=0,03$, $p \leq 0,71$	$r=-0,02$, $p \leq 0,77$	$r=0,01$, $p \leq 0,92$
Гастроэзофагально - рефлюксная болезнь	$r=-0,07$, $p \leq 0,38$	$r=-0,05$, $p \leq 0,59$	$r=0,43$, $p \leq 0,01$
Хронический гастродуоденит	$r=0,02$, $p \leq 0,37$	$r=-0,10$, $p \leq 0,22$	$r=0,14$, $p \leq 0,43$
Язвенная болезнь ДПК	$r=-0,03$, $p \leq 0,69$	$r=0,13$, $p \leq 0,12$	$r=-0,11$, $p \leq 0,21$
Хронический холецистит	$r=-0,09$, $p \leq 0,31$	$r=0,44$, $p \leq 0,001$	$r=0,47$, $p \leq 0,05$
Хронический гепатит	$r=-0,12$, $p \leq 0,15$	$r=-0,13$, $p \leq 0,12$	$r=0,48$, $p \leq 0,001$
Болезнь Жильбера	$r=0,13$, $p \leq 0,07$	$r=0,34$, $p \leq 0,05$	$r=0,25$, $p \leq 0,05$
Аномалия развития толстой кишки: долихосигма	$r=-0,03$, $p \leq 0,67$	$r=-0,02$, $p \leq 0,89$	$r=-0,10$, $p \leq 0,18$
Язвенный колит	-	-	$r=0,07$, $p \leq 0,91$
Целиакия	-	$r=0,11$, $p \leq 0,14$	-
СД 1 типа	$r=-0,04$, $p \leq 0,09$	$r=-0,08$, $p \leq 0,14$	$r=-0,45$, $p \leq 0,05$
Ожирение	$r=-0,14$, $p \leq 0,09$	$r=-0,01$, $p \leq 0,98$	$r=0,34$, $p \leq 0,05$
Хронический панкреатит	-	$r=-0,09$, $p \leq 0,28$	$r=0,31$, $p \leq 0,01$
Муковисцидоз	-	-	$r=0,30$, $p \leq 0,01$
Аутоиммунный тиреоидит	$r=-0,04$, $p \leq 0,95$	$r=-0,01$, $p \leq 0,87$	$r=-0,02$, $p \leq 0,84$
Гипотиреоз	-	-	$r=0,04$, $p \leq 0,58$
Ювенильный ревматоидный артрит	-	-	$r=0,4$, $p \leq 0,05$
Системная красная волчанка	-	-	$r=0,13$, $p \leq 0,45$
Малая аномалия развития сердца	$r=-0,02$, $p \leq 0,85$	$r=0,03$, $p \leq 0,72$	$r=0,02$, $p \leq 0,91$
Миокардиодистрофия	$r=-0,04$, $p \leq 0,65$	$r=-0,12$, $p \leq 0,18$	$r=0,32$, $p \leq 0,05$

Продолжение таблицы 22

Бронхиальная астма	-	$r=0,44, p\leq 0,05$	$r=0,48, p\leq 0,05$
Поллиноз	$r=-0,02, p\leq 0,78$	$r=0,10, p\leq 0,21$	$r=-0,10, p\leq 0,23$
Атопический дерматит	$r=-0,15, p\leq 0,06$	$r=0,06, p\leq 0,45$	$r=0,09, p\leq 0,30$
Лейкоз	$r=-0,06, p\leq 0,38$	$r=-0,07, p\leq 0,28$	$r=0,01, p\leq 0,11$
Анемия Минковского - Шоффара	-	$r=-0,05, p\leq 0,48$	$r=-0,01, p\leq 0,98$
Железодефицитная анемия	$r=-0,14, p\leq 0,67$	$r=-0,08, p\leq 0,08$	$r=0,03, p\leq 0,47$
Инфекция мочевыводящих путей	$r=-0,03, p\leq 0,75$	$r=0,03, p\leq 0,77$	$r=0,002, p\leq 0,97$
Пиелонефрит	$r=0,43, p\leq 0,01$	$r=-0,47, p\leq 0,05$	$r=-0,47, p\leq 0,01$
Гломерулонефрит	$r=-0,14, p\leq 0,09$	$r=-0,01, p\leq 0,88$	$r=0,16, p\leq 0,06$
Дисметаболическая нефропатия	$r=-0,02, p\leq 0,85$	$r=-0,01, p\leq 0,75$	$r=-0,03, p\leq 0,85$

Примечание: p – уровень значимости; r – коэффициент корреляции.

Как видно из табл. 22, выявлена статистически достоверная прямая связь между группой детей, имеющих 3 коморбидных заболевания и формированием: ДРБТ ($r=0,48, p<0,001$); ГЭР ($r=0,44, p\leq 0,001$) и пиелонефрита ($r=0,43, p\leq 0,01$). Во II группе (4–5 заболеваний), кроме достоверной прямой связи с ДРБТ; ГЭР и пиелонефритом выявляется прямая средняя связь с: хроническим холециститом ($r=0,44, p\leq 0,001$); болезнью Жильбера ($r=0,34, p\leq 0,05$); бронхиальной астмой ($r=0,44, p\leq 0,05$). В группе с 6 более заболеваниями корреляционные связи с предыдущими нозологиями сохраняются и дополнительно проявляются с: гепатитами ($r=0,48, p\leq 0,001$; СД1 типа ($r=-0,45, p\leq 0,05$); муковисцидозом ($r=0,30, p\leq 0,01$); ЮРА ($r=0,4, p\leq 0,05$).

Такая закономерность распределения коморбидных заболеваний подтверждена при изучении структуры сочетаемости сопутствующих заболеваний между собой в зависимости от степени коморбидности. Так, у детей I группы сопутствующие заболевания были представлены 22 сочетаниями ДРБТ + аллергический ринит (4); + атопический дерматит (4); + МАРС (6); + ХГД (8). Вторую позицию по частоте занимал ХГД + ГЭР (10); ХГД + долихосигма (5); а также сочетанием ЖКБ + ХГД (7); пиелонефрит (4); + СД 1 (2); + миокардиодистрофия (3). В целом определялось – 39 сочетаний.

У детей II группы было выявлено 31 сочетание болезней. В этой группе лидировали сочетания ХГД (25) + ДГР (11); + долихосигма (5); + МАРС (5); нарушения ритма (5); АГ (3); + ожирение (5); + бронхиальная астма (4) + хронический панкреатит (3); СД1 типа (2) и др.

В третьей группе было выявлено только 8 сочетаний: во всех сочетаниях присутствовал ХГД (8); в пяти сочетаниях присутствовала бронхиальная астма, в трех- нарушения сердечного ритма, в двух случаях ДГР и ГЭР; по одному случаю – анемия Минковского - Шоффара, лейкоз, хронический панкреатит, синдром Жильбера, ЮРА, МАРС, долихосигма и ожирение.

Таким образом, с ростом количества коморбидных заболеваний достоверно повышается риск развития хронических заболеваний. Такие закономерности распределения сопутствующих заболеваний у детей с ЖКБ не ясны и требуют уточнения.

Существует мнение, что с возрастом нарастает частота коморбидных заболеваний. Представляло интерес изучить распределение сопутствующих заболеваний у детей с ЖКБ в зависимости от возраста и пола (табл. 23.).

Таблица 23 - Распределение детей с желчнокаменной болезнью по возрасту и полу в зависимости от количества коморбидных заболеваний, n=146 (%)

Группа	Пол	Возраст				Всего n=146(%)
		0-3 года n=14(%)	4-6 лет n=47(%)	7-11 лет n=37(%)	12-17 лет n=48(%)	
I	Мальчики	0 (0,0)	2* (1,4)	5** (3,4)	7 (4,8)	14** (9,6)
	Девочки	3 (2,1)	16*(10,9)	10** (6,8)	7 (4,8)	36** (24,6)
	Всего	3 (2,1)	14 (9,6)	15 (10,2)	18 (12,3)	50 (34,2)
II	Мальчики	6 (4,1)	3* (2,1)	6 (4,1)	13** (8,9)	28 (19,2)
	Девочки	0 (0)	6** (4,1)	7 (4,8)	14* (9,6)	27 (18,5)
	Всего	6 (4,1)*	17 (11,7)*	13 (8,9)*	19 (13)*	55 (37,7)
III	Мальчики	4** (2,7)	9** (6,2)	4 (2,7)	6 (4,1)	23 (15,7)
	Девочки	1** (0,7)	3** (2,1)	5 (3,4)	9 (6,2)	18 (12,4)
	Всего	5 (3,4)	9 (6,2)	12 (8,2)	15 (10,3)	41 (28,1)
Итого		14 (9,6)	47(32,2)	37 (25,3)	48 (32,9)	146 (100,0)

Примечание: * $p \leq 0,001$, ** $p \leq 0,05$ – уровни достоверности между мальчиками и девочками.

Как видно из табл. 23 закономерности распределения детей с ЖКБ в зависимости от возраста, пола и индекса коморбидных заболеваний внутри исследуемых групп сохраняются: степень коморбидности имеет тенденцию к нарастанию с возрастом, однако достоверные различия выявляются между возрастными группами до 3 лет и 12–17 лет и 4–6 лет и 12–17 лет. Последнее

указывает на то, что коморбидность начинает формироваться в раннем детстве, однако значимо проявляет себя в подростковом возрасте.

Еще одним известным фактом, описанным интернистами, является мнение, что с длительностью течения болезни увеличивается и количество коморбидных состояний. Структура коморбидных заболеваний в зависимости от длительности течения ЖКБ в исследуемых группах детей представлена в табл. 24.

Таблица 24 - Частота коморбидных заболеваний в зависимости от длительности течения желчнокаменной болезни у исследуемых групп детей, n=146 (%)

Длительность ЖКБ	I группа, n=50 (%)	II группа, n=55 (%)	III группа, n=41 (%)	Всего, n (%)
До 12 мес.	1 (0,6)	2 (1,4)	2 (1,4)	5 (3,4)
1–3 лет	9 (6,2)	11 (7,5)	12 (8,2)	32 (21,9)
Более 4 лет	40 (27,4)	42 (28,8)	27 (18,5)	109 (74,7)
Всего:	50 (34,2)	55 (37,7)	41 (28,1)	146 (100,0)

Как показано в табл. 24, во всех исследуемых группах частота встречаемости коморбидных заболеваний нарастала параллельно увеличению длительности ЖКБ и максимально преобладала при длительности течения ЖКБ более 4 лет.

При расчете корреляционных связей (табл. 25.) эти закономерности подтвердились: определена достоверная прямая связь по длительности течения ЖКБ с хроническим холециститом ($r=0,21$, $p \leq 0,01$ и $r=0,25$, $p \leq 0,05$ соответственно); хроническим гепатитом ($r=0,25$, $p \leq 0,05$), сахарным диабетом 1 типа ($r=0,25$, $p \leq 0,01$), ЮРА ($r=0,25$, $p \leq 0,05$ и $r=-0,32$, $p \leq 0,01$, соответственно), полинозом ($r=0,25$, $p \leq 0,01$, $r=0,33$, $p \leq 0,01$ и $r=0,33$, $p \leq 0,01$, соответственно), лейкозом ($r=0,24$, $p \leq 0,05$).

Таблица 25 - Взаимосвязь длительности течения с желчнокаменной болезни у исследуемых детей с различными соматическими заболеваниями, n=146, r, p

Заболевания	До года	1–3 лет	Более 4 лет
Дисфункциональные расстройства билиарного тракта	$r=-0,06$, $p < 0,45$	$r=-0,06$, $p < 0,45$	$r=0,12$, $p < 0,15$
Гастроэзофагеальный рефлюкс	$r=0,03$, $p \leq 0,73$	$r=-0,05$, $p < 0,49$	$r=0,11$, $p \leq 0,16$
Синдром раздраженной кишки	$r=0,03$, $p \leq 0,09$	$r=0,03$, $p \leq 0,86$	$r=-0,13$, $p \leq 0,08$
Гастроэзофагально - рефлюксная болезнь	$r=0,07$, $p \leq 0,38$	$r=0,07$, $p \leq 0,42$	$r=-0,10$, $p \leq 0,26$
Хронический гастродуоденит	$r=0,02$, $p \leq 0,37$	$r=-0,10$, $p \leq 0,22$	$r=0,14$, $p \leq 0,43$

Продолжение таблицы 25

Язвенная болезнь ДПК	$r=-0,03, p\leq 0,98$	$r=0,10, p\leq 0,49$	$r=0,05, p\leq 0,48$
Хронический холецистит	$r=-0,03, p\leq 0,73$	$r=0,21, p\leq 0,01$	$r=0,25, p\leq 0,05$
Хронический гепатит	$r=-0,05, p\leq 0,48$	$r=0,25, p\leq 0,05$	$r=-0,08, p\leq 0,31$
Болезнь Жильбера	$r=-0,05, p\leq 0,51$	$r=0,04, p\leq 0,64$	$r=0,02, p\leq 0,78$
Аномалия развития толстой кишки: долихосигма	$r=0,03, p\leq 0,67$	$r=0,08, p\leq 0,26$	$r=-0,03, p\leq 0,66$
Язвенный колит	-	$r=0,08, p\leq 0,32$	-
Целиакия	-	$r=0,05, p\leq 0,48$	-
СД 1 типа	$r=-0,08, p\leq 0,28$	$r=-0,13, p\leq 0,08$	$r=0,25, p\leq 0,01$
Ожирение	$r=-0,03, p\leq 0,73$	$r=0,14, p\leq 0,06$	$r=-0,09, p\leq 0,22$
Хронический панкреатит	$r=-0,05, p\leq 0,54$	$r=-0,02, p\leq 0,77$	$r=0,07, p\leq 0,38$
Муковисцидоз	-	$r=0,07, p\leq 0,32$	-
Аутоиммунный тиреоидит	-	$r=0,08, p\leq 0,48$	-
Гипотиреоз	-	$r=0,05, p\leq 0,58$	-
Ювенильный ревматоидный артрит	-	$r=0,25, p\leq 0,05$	$r=-0,32, p\leq 0,01$
Системная красная волчанка	$r=0,13, p\leq 0,45$	-	-
Малая аномалия развития сердца	$r=0,06, p\leq 0,39$	$r=-0,05, p\leq 0,53$	$r=0,04, p\leq 0,61$
Миокардиодистрофия	$r=0,06, p\leq 0,45$	$r=0,01, p\leq 0,96$	$r=0,05, p\leq 0,45$
Бронхиальная астма	$r=0,03, p\leq 0,35$	$r=-0,03, p\leq 0,74$	$r=0,28, p\leq 0,76$
Поллиноз	$r=0,25, p\leq 0,01$	$r=0,33, p\leq 0,01$	$r=0,33, p\leq 0,01$
Атопический дерматит	$r=-0,15, p\leq 0,06$	$r=0,06, p\leq 0,45$	$r=0,09, p\leq 0,30$
Лейкоз	$r=-0,06, p\leq 0,38$	$r=0,24, p\leq 0,05$	$r=-0,09, p\leq 0,21$
Анемия Минковского - Шоффара	-	$r=-0,05, p\leq 0,48$	$r=-0,04, p\leq 0,35$
Железодефицитная анемия	$r=-0,14, p\leq 0,67$	$r=-0,08, p\leq 0,08$	$r=0,03, p\leq 0,47$
Инфекция мочевыводящих путей	$r=-0,03, p\leq 0,75$	$r=0,03, p\leq 0,77$	$r=0,002, p\leq 0,97$
Пиелонефрит	$r=0,03, p\leq 0,83$	$r=0,07, p\leq 0,26$	$r=-0,07, p\leq 0,41$
Гломерулонефрит	$r=-0,14, p\leq 0,09$	$r=-0,01, p\leq 0,88$	$r=0,16, p\leq 0,06$
Дисметаболическая нефропатия	$r=-0,02, p\leq 0,85$	$r=-0,01, p\leq 0,75$	$r=-0,03, p\leq 0,85$

Примечание: p – уровень значимости; r – коэффициент корреляции.

Одним из причинно-значимых факторов высокой заболеваемости, включая желчнокаменную болезнь, в современной литературе обсуждается влияние окружающей среды [18]. В связи с этим представляло интерес изучить влияние экологических факторов окружающей среды на формирование коморбидных заболеваний у детей с ЖКБ на примере Краснодарского Края.

4.1. Влияние состояния окружающей среды на формирование коморбидных заболеваний у детей с желчнокаменной болезнью

Для изучения влияния экологического состояния окружающей среды на развитие коморбидных заболеваний у детей с ЖКБ проводилась комплексная оценка показателей заболеваемости детей в различных регионах Краснодарского края в зависимости от уровня загрязнения окружающей среды. Изучались: токсические выбросы в атмосферу, загрязняющие вещества в сточных водах, загрязняющие вещества в почве пестицидами, которые определялись по разработанному нами способу (патент № 2021103627/14 (007866)). Способ позволяет рассчитать интегральный индекс экологической загрязненности территорий и ранжировать их по уровням загрязнения. При условии значения индекса экологической загрязненности N от 1,13 до 1,30 территорию оценивают как экологически благоприятную, при значении N от 1,31 до 1,60 территорию определяют как экологически условно благоприятную, при значении N от 1,61 до 2,77 – как экологически неблагоприятную территорию. Все территории Краснодарского края были ранжированы согласно уровню загрязненности (табл. 26.).

Таблица 26 - Распределение территорий Краснодарского края в зависимости от уровня индекса экологической загрязненности (N); n – количество; %

<i>Значения N</i>	<i>Экологическое состояние территорий</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
1,00 – 1,20	Экологически благоприятное	9	19,6
1,26 – 1,53	Экологически условно благоприятное	19	41,3
1,60 – 3,00	Экологически неблагоприятное	18	39,1
Всего:		46	100

Как видно из табл. 26, при распределении районов Краснодарского края по уровню загрязнения окружающей среды было выявлено, что более трети территорий (18 – 39,1%) относились к неблагополучным регионам по экологическому состоянию окружающей среды и только 1/5 (9–19,6%) территорий имели благополучное экологическое состояние. Обращало на себя внимание, что к неблагоприятным районам относятся основные крупные города Черноморского

побережья, а также предгорья и принадлежащие им районы: г Анапа, г. Новороссийск, г. Туапсе, г. Сочи, г. Ейск, г. Майкоп, Белореченск, сам г. Краснодар, а также Крымский, Выселковский, Гулькевический, Каневский, Павловский, Северский, Славянский, Темрюкский, Тимашевский, Тихорецкий. К благоприятным территориям относятся: Белоглинский, Отрадненский, Калининский, Апшеронский, Горячеключевский, Мостовский, Приморско-Ахтарский, Крыловский, Успенский районы (рис. 2.).

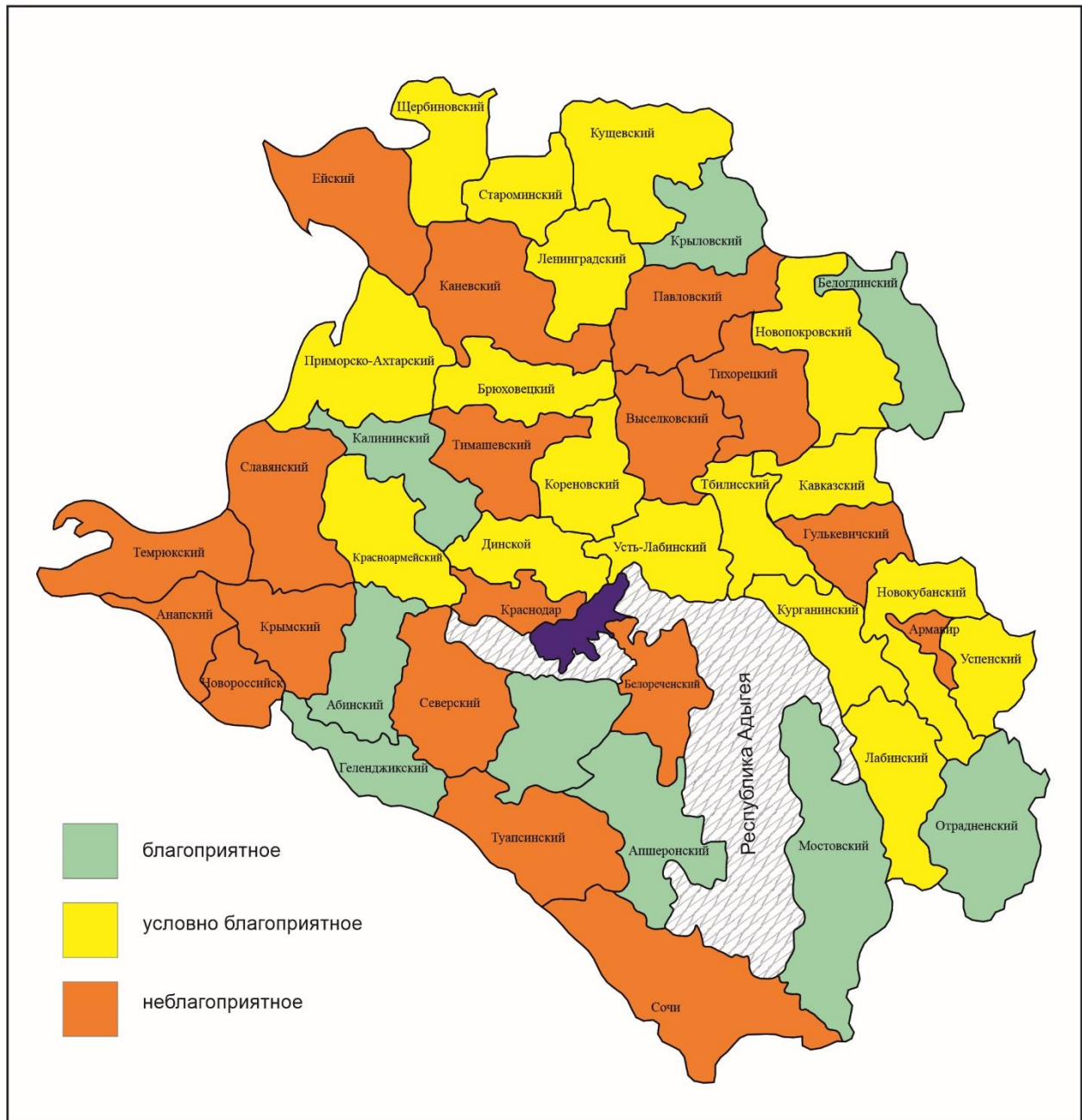


Рисунок 2 - Экологическое состояние окружающей среды различных регионов Краснодарского Края

Для определения влияния окружающей среды на формирование коморбидных заболеваний у детей с ЖКБ нами на начальном этапе была изучена общая структура болезней у детей Краснодарского края по результатам ежегодной отчетности. Кроме того, были изучены показатели за 2018 год в регионах с благополучным и неблагополучным состояниями окружающей среды. Взаимосвязь частоты болезней в зависимости от состояния окружающей среды была подтверждена расчетом относительного риска развития заболевания от состояния окружающей среды (табл. 27.).

Таблица 27 - Общая структура заболеваний в зависимости от экологического состояния окружающей среды по результатам ежегодной отчетности, n=199715 (%)

Заболевания		Отчет по БР, n(%)	Отчет по НБР, n(%)	OR	ДИ	χ^2	p≤
Пищеварительного тракта, в том числе:	34504/17,3	1102 (0,6)	33402 (16,7)	1,70	1,61-1,81	7,37	0,05
Гастрит, гастродуоденит	16077/8,0	891 (0,5)	15186 (7,5)	2,44	1,42-1,75	8,39	0,05
Язва желудка и ДПК	1227/0,61	245 (0,12)	982 (0,49)	2,44	1,14-3,21	11,74	0,01
Колит неинфекционной этиологии	1233/0,61	384 (0,19)	849(0,43)	0,83	0,15-0,38	3,61	0,47
Заболевания печени	1427	7 (0,004)	220(0,11)	1,76	1,89-2,33	9,28	0,01
Желчнокаменная болезнь	13134/6,7	4378 (2,2)	8756 (4,5)	2,47	1,67-1,99	7,56	0,05
Заболевания поджелудочной железы	1406/0,70	68 (0,03)	1338 (0,67)	1,84	1,19-1,58	10,31	0,01
Заболевания крови	1864/0,93	96 (0,05)	1768 (0,89)	0,98	0,78-1,12	1,27	0,85
Заболеваний эндокринной системы	5769/2,89	492 (0,25)	5277 (2,64)	0,59	0,67-1,24	3,27	0,68
Сахарный диабет	352/0,17	19 (0,01)	333 (0,16)	0,98	0,94-1,59	5,43	0,06
Болезни органов дыхания	177186/88,7	9716 (4,8)	167470 (83,9)	0,71	0,96-0,97	1,57	0,24
Аллергический ринит	2052/1,03	55 (0,03)	1997 (1,00)	2,05	1,56-2,67	9,68	0,05
Бронхиальная астма	1562/0,78	54 (0,02)	1508 (0,76)	1,57	1,19-2,05	10,27	0,05
Атопический дерматит	4163/2,08	202 (0,10)	3961 (1,98)	1,10	0,95-1,26	4,71	0,06
Болезни мочевыделительной системы	7822	205 (0,10)	7617 (3,81)	2,08	1,87-2,39	7,24	0,05
Коллагенозы	221/0,11	104(0,05)	117 (0,06)	0,56	0,67-1,21	0,74	0,25
Всего:	199715	10608(5,3)	189107(94,7)				

Примечание: OR – относительный риск развития заболевания; ДИ – доверительный интервал; χ^2 – коэффициент Хи-квадрат; p – уровень достоверности.

Как представлено в табл. 27, среди соматических болезней у детей Краснодарского края лидируют болезни органов дыхания (177186 – 88,7%),

желудка (16077 – 8,0%), желчнокаменная болезнь (13134 – 6,7%), заболевания мочевыделительной (7822 – 3,91%) и эндокринной систем (5769 – 2,9%). При этом, большинство исследуемых детей проживало в экологически неблагоприятных регионах Краснодарского края (из 13134 детей с ЖКБ 8756 (66,7%) детей проживали в экологически неблагоприятных, а 4378 (33,3%) в экологически благоприятных регионах Краснодарского края. Данная взаимосвязь подтверждена расчетом показателей относительного риска развития ЖКБ в экологически неблагоприятных районах ($OR=2,47$, ДИ 1,67 – 1,99), что свидетельствует о том, что заболеваемость ЖКБ в Краснодарском крае зависит от экологического состояния окружающей среды. Эти результаты совпадают с результатами ранее выполненных работ по ЖКБ как в Краснодарском крае, так и в других регионах России [67, 70].

Для уточнения вышеизложенного факта нами был проведен анализ влияния окружающей среды как на ЖКБ, так и на формирование сопутствующих заболеваний исследуемых групп детей. Достоверность влияния факторов окружающей среды на заболеваемость желчнокаменной болезнью у исследуемых нами детей (146) была подтверждена расчетом относительного риска, где ($OR=3,02$, ДИ 1,12 – 1,54). При этом состояние окружающей среды оказывало влияние на формирование сопутствующих заболеваний у детей с ЖКБ в целом ($OR=1,52$, ДИ 1,22 – 1,73).

Обращает на себя внимание тот факт, что по мере увеличения антропогенной нагрузки увеличивается частота коморбидных заболеваний ($OR=1,53$, ДИ 1,08 – 1,45; $OR=1,71$, ДИ 1,11 – 2,17; $OR=1,87$, ДИ 1,18 – 1,78 соответственно).

При изучении структуры сочетанных заболеваний у детей с ЖКБ в зависимости от состояния окружающей среды были выявлены следующие закономерности (табл. 28.).

Таблица 28 - Частота сопутствующих заболеваний у исследуемых детей в зависимости от экологического состояния окружающей среды, n=146, (%)

Заболевания	Экологическое состояние		Статистика			
	Благоприятное	Неблагоприятное	χ^2	$p \leq$	OR	ДИ
Дисфункциональные расстройства билиарного тракта	32 (21,9)	33 (22,6)	2,78	0,1	0,96	0,76-1,12
Гастроэзофагеальный рефлюкс	2 (1,4)а	14 (9,6)в	10,2 ₁	0,01	3,56	0,87-1,25
Синдром раздраженной кишки	1 (0,7)а	7 (6,2)в	4,12	0,05	1,00	0,67-1,25
Гастроэзофагально - рефлюксная болезнь	9 (6,2)	4 (2,7)	14,5	0,001	0,87	0,72-1,17
Хронический гастродуоденит	29 (19,8)	60 (41,1)	5,7	0,05	1,47	1,32-1,87
Язвенная болезнь ДПК	1 (0,7)	3 (2,1)	0,01	0,9	1,35	1,45-3,21
Хронический холецистит	0 (0,0)	2 (1,4)	0,69	0,41	1,35	0,27-1,67
Хронический гепатит	0 (0,0)	4 (2,7)	1,39	0,24	1,35	0,67-2,11
Болезнь Жильбера	3 (2,1)	4 (2,7)	1,19	0,28	2,32	0,89-2,19
Аномалия развития толстой кишки: долихосигма	8 (5,4)	19 (13,0)	0,32	0,57	1,32	1,59-1,98
Язвенный колит	1(0,7)	1(0,7)	6,5	0,04	3,0	0,89-1,38
Целиакия	0 (0,0)	1 (0,7)	5,7	0,05	1,54	1,12-1,76
СД1 типа	6 (4,1)	12 (8,2)	0,69	0,41	1,57	0,89-2,11
Ожирение	5 (3,4)	9 (6,2)	0,88	0,35	1,73	0,78-2,28
Хронический панкреатит	2 (1,4)	4 (2,7)	1,19	0,27	2,3	0,67-2,19
Аутоиммунный тиреоидит	0 (0,0)	4 (2,7)	5,25	0,14	1,45	1,09-1,48
Гипотиреоз	0 (0,0)	1 (0,7)	0,73	0,27	1,23	1,78-3,12
Ювенильный ревматоидный артрит	0 (0,0)	2 (1,4)	1,83	0,05	1,53	1,16-1,35
Системная красная волчанка	0 (0,0)	1 (0,7)	0,35	0,41	1,34	0,78-1,53
Малая аномалия развития сердца	1 (0,7)	7 (4,8)	0,74	0,41	1,24	1,74-3,21
Миокардиодистрофия	3 (2,1)	6 (4,1)	0,87	0,21	1,0	0,67-2,11
Бронхиальная астма	2 (1,4)	12 (8,2)	1,01	0,46	0,32	1,28-1,65
Поллиноз	2 (1,4) ^а	25 (17,1) ^в	5,63	0,05	1,92	1,23-1,58
Атопический дерматит	3 (2,1)	12 (8,2)	0,25	0,62	0,72	1,26-1,72
Лейкоз	0 (0,0)	5 (3,4)	1,76	0,18	1,36	0,78-1,27
Анемия Минковского - Шоффара	0 (0,0)	2 (1,4)	0,69	0,41	1,35	0,79-2,19
Железодефицитная анемия	4 (2,7)	7 (4,8)	0,44	0,51	1,52	0,99-1,64
Инфекция мочевыводящих путей	0 (0,0)	7 (4,8)	4,50	0,05	1,41	1,12-1,76
Пиелонефрит	0 (0,0)	7 (4,8)	4,30	0,04	1,45	1,09-1,46
Гломерулонефрит	0 (0,0)	1 (0,7)	0,34	0,56	0,67	0,89-1,67
Дисметаболическая нефропатия	0 (0,0)	2 (1,4)	6,9	0,04	2,34	1,11-1,77

Примечание: OR – относительный риск развития заболевания; ДИ – доверительный интервал; χ^2 – коэффициент Хи-квадрат; p – уровень достоверности между группами а и в.

Как видно из представленной табл. 28, частота ДРБТ не зависела от состояния окружающей среды и выявлялась практически одинаково часто в районах как с благополучным, так и с неблагополучным состояниями окружающей среды (32 – 21,9% и 33 – 22,6%; OR=0,96, ДИ 0,76 – 1,12), что косвенно подтверждает

высказанное в современной литературе предположение, что ДРБТ нельзя считать коморбидными состояниями, поскольку они всегда сопровождают желчнокаменную болезнь. При этом в 95% случаев неблагоприятное состояние окружающей среды являлось фактором риска развития хронического гастродуоденита (OR=1,47, ДИ 1,32 – 1,87); аллергического ринита (OR=1,91, ДИ 1,23 – 1,58), ювенильного ревматоидного артрита (OR=1,83, ДИ 1,16 – 1,35), аутоиммунного тиреоидита (OR=1,45 ДИ 1,09 – 1,48), целиакии (OR=1,54, ДИ 1,12 – 1,76), а также пиелонефрита, инфекции мочевыводящих путей, дисметаболической нефропатии (OR=4,50, ДИ 1,12 – 1,76; OR=4,30, ДИ 1,09 – 1,46 и OR=2,34, ДИ 1,11 – 1,77 соответственно).

Для изучения влияния отдельных антропогенных факторов загрязнения окружающей среды (техногенные нагрузки, пестициды, загрязнение сточных вод) на формирование сопутствующих заболеваний у детей с ЖКБ использовался метод расчета по модели с фиксированными эффектами. Для этого учитывались показатели с шестью источниками загрязняющих веществ, таких как: загрязняющие вещества выброса в атмосферу (т); загрязняющие вещества в сточных водах (т/га); загрязняющие вещества в почве пестицидов (кг/га); загрязняющие вещества в почве тяжелыми металлами (мг/кг); загрязняющие вещества от продуктов животноводства (т/га) и загрязняющие вещества от бытовых отходов (м³/кг), за 5 лет. Полученные данные были уточнены расчетом коэффициента детерминации; в табл. 29. представлены только достоверно значимые группы заболеваний.

Таблица 29 - Взаимосвязь влияния факторов загрязнения окружающей среды и коморбидных заболеваний у наблюдаемых детей

Заболевания	Статистические методы	Загрязняющие вещества					
		выбросов в атмосферу, т	в сточных водах, т/га	в почве пестициды, кг/га	в почве тяжелые металлы мг/кг	от продуктов животноводства, тонн/га	от бытовых отходов, м ³ /кг
Функциональные нарушения органов пищеварения	y-коэф.	0,091	-61,77	12,56	3,52	-28,3	0,06
	t-стат.	0,78	-0,18	2,3	1,13	-1,26	4,66
	p≤	0,44	0,86	0,05	0,27	0,21	0,0001
	R ²			0,89			0,9
Заболевания пищевода, желудка и ДПК	y-коэф.	0,12	-168,27	16,8	2,42	-38,27	0,04
	t-стат.	25,43	-0,44	2,6	0,88	-1,94	3,13
	p≤	0,44	0,67	0,05	0,39	0,06	0,01
	R ²			0,83			0,89
Заболевания печени и желчевыводящих путей	y-коэф.	-0,02	23,8	2,09	-0,09	-25,59	0,01
	t-стат.	-1,04	0,62	2,06	-0,08	-1,48	1,72
	p≤	0,3	0,54	0,05	0,94	0,15	0,003
	R ²			0,78			0,71
Заболевания кишечника	y-коэф.	0,01	12,62	2,26	0,36	-23,35	-0,003
	t-стат.	0,43	0,22	2,39	0,69	-1,73	-1,02
	p≤	0,67	0,83	0,02	0,49	0,09	0,32
	R ²			0,92			0,64
Заболевания мочевыделительной системы	y-коэф.	0,001	13,39	-0,15	0,25	-0,46	0,003
	t-стат.	0,33	1,39	-0,42	2,49	-0,79	1,87
	p≤	0,75	0,17	0,68	0,02	0,43	0,05
	R ²				0,85		0,79
Аллергические заболевания	y-коэф.	6,72	-42,48	5,61	3,72	-18,3	0,06
	t-стат.	2,75	-0,16	2,41	1,18	-1,24	1,49
	p≤	0,05	0,86	0,05	0,27	0,21	0,16
	R ²	0,87		0,84			

Как видно из табл. 29, на рост функциональных нарушений органов пищеварения и хронических заболеваний пищевода, желудка и ДПК, печени и желчных путей достоверно оказывают влияние загрязнение почвы пестицидами и бытовыми отходами ($t=2,30$, $p\leq 0,05$ и $4,66$, $p\leq 0,0001$; $t=2,60$, $p\leq 0,05$ и $t=3,13$, $p\leq 0,01$; $t=2,06$, $p\leq 0,05$ и $t=1,72$, $p\leq 0,003$ соответственно); кишечника загрязняющие вещества почвы пестицидами ($t=2,39$, $p\leq 0,05$); мочевыделительной системы загрязнение почвы тяжелыми металлами ($t=2,49$, $p\leq 0,05$). Такое распределение

коморбидных состояний в исследовательских группах указывает на то, что не только состояние окружающей среды, но и содержание ее поллютантов оказывает достоверное влияние на формирование коморбидных заболеваний у детей с ЖКБ.

Проведенный нами математический анализ влияния неблагоприятных факторов окружающей среды на формирование коморбидных заболеваний у детей с ЖКБ подтвердил выявленные закономерности (табл. 30.).

Таблица 30 - Математические модели влияния антропогенных загрязнителей на количество сочетанных заболеваний у детей с ЖКБ, проживающих на территориях с различным экологическим состоянием окружающей среды

<i>Заболеваемость</i>	<i>Уравнение линейной регрессии</i>	<i>R²</i>
Экологически благоприятное состояние территорий		
ЖКБ	$y = 394,190 + 0,60531 \cdot X_1 + 18,2373 \cdot X_2 - 6,49015 \cdot X_3$	21,6
I группа (+3 забол.)	$y = 0,39294 - 0,00085 \cdot X_1 + 0,01374 \cdot X_2 + 0,00121 \cdot X_3$	3,5
II группа (+4 и более забол.)	$y = 1,0005 + 0,00326 \cdot X_1 + 0,03839 \cdot X_2 - 0,00209 \cdot X_3$	4,2
III группа (+6 и более забол.)	$y = 1,61304 - 0,00051 \cdot X_1 + 0,03562 \cdot X_2 + 0,00310 \cdot X_3$	4,0
Экологически неблагоприятное состояние территорий		
ЖКБ	$y = 811,385 - 0,00899 \cdot X_1 - 35,89612 \cdot X_2 + 0,06115 \cdot X_3$	45,5
I группа (+ 3 забол.)	$y = -1,1225 + 0,00031 \cdot X_1 + 0,00212 \cdot X_2 + 0,16998 \cdot X_3$	17,3
II группа (+4 и более забол.)	$y = 2,0091 + 0,00013 \cdot X_1 + 0,00768 \cdot X_2 - 0,20121 \cdot X_3$	18,5
III группа (+6 и более забол.)	$y = 91,0571 - 0,00201 \cdot X_1 + 6,02013 \cdot X_2 + 2,05931 \cdot X_3$	33,9

Примечание: у – заболевания; X_1 – техногенные выбросы в атмосферу; X_2 – внесенные в почву пестициды и тяжелые металлы мг/кг; X_3 – загрязняющие вещества от бытовых отходов, м³/кг; R^2 – множественный коэффициент детерминации (%).

Как представлено в табл. 30., на территориях с благополучным состоянием окружающей среды сопутствующие заболевания встречаются в равных соотношениях (4,2 – 4,0 – 3,8); По мере роста антропогенной нагрузки отмечается рост всех заболеваний, включая ЖКБ практически в два раза. Полученные данные указывают, с одной стороны, на взаимосвязь желчнокаменной болезни со степенью загрязнения окружающей среды, с другой, не исключают предположение, что течение самой ЖКБ приводит к формированию сопутствующих заболеваний.

Обращает на себя внимание тот факт, что высокие уровни загрязнения окружающей среды, имеющие место на экологически неблагоприятных территориях, проявляют обнаруженные закономерности более явно, как в количестве вновь появившихся заболеваний, так и в тяжести течения болезни. По мере нарастания антропогенной нагрузки достоверно увеличивается частота

эрозивных поражений ВОПТ ($r=0,62$; $p\leq 0,02$), кишечника ($r=0,46$; $p\leq 0,05$), появляются системные заболевания кишечника, такие как язвенный колит, сочетания заболеваний пищеварительного тракта с аутоиммунными и болезнями соединительной ткани: аутоиммунный тиреоидит, ревматизм, ЮРА, СКВ и др.

С пищей, водой и воздухом в организм человека поступают биоэлементы, которые оказывают воздействие не только на работу внутренних органов, но и на формирование патологических процессов. При этом, макро- и микроэлементы образуют органические и минеральные вещества, наряду с витаминами, белками и углеводами являются жизненно важными компонентами пищи, используемыми для построения структур тканей, обеспечения биологических и физиологических процессов ребенка.

Учитывая, что основным источником формирования микроэлементозов является экологическое состояние окружающей среды, представляло интерес изучить микроэлементный статус у детей, проживающих в регионах с различной степенью загрязнения воздуха, почвы и воды, а также определить их взаимосвязь с коморбидными заболеваниями при желчнокаменной болезни у детей.

4.2. Роль макро- и микроэлементов при формировании коморбидных заболеваний у детей с желчнокаменной болезнью

Показатели микроэлементов в волосах были изучены у 67 (45,9%) наблюдаемых нами детей с ЖКБ: мальчиков было 21 (31,3%), средний возраст которых составил $10,2\pm 1,7$; девочек было 46 (68,7%), средний возраст которых составил $7,6\pm 2,1$. Распределение макро- и микроэлементов у исследуемых групп детей представлено в табл. 31.

Таблица 31 - Состав макро- и микроэлементов у исследуемых групп детей, n=67, (%)

Макро- и микроэлементы		Референсные значения мкг/г	I группа n=27 M±m	II группа n=27 M±m	III группа n=14 M±m	F критерий	p≤
Эссенциальные	Железо	5,00-50,00	3,83±2,4	7,55±2,9	8,81±2,4	0,97	0,39
	Калий	250-1000	626,22±192,4	548,90±195,8	573,46±238,1	1	0,37
	Кальций	300-1200	742,89±270,2	640,81±254,4	627,09±257,8	1,37	0,26
	Кобальт	0,002-0,10	0,98±0,06 ^a	1,050±0,04 ^b	1,6±0,06 ^b	2,23	0,05
	Магний	10,0-250,0	36,20±10,0	44,05±14,8	38,95±13,5	2,57	0,08
	Марганец	0,07-3,00	1,01±0,1	0,87±0,2	0,91±0,1	0,4	0,68
	Медь	5,0-50,0	15,73±2,4	16,05±2,4	14,61±1,9	0,07	0,93
	Молибден	0,02-0,15	0,08±0,04	0,08±0,04	0,09±0,06	0,65	0,53
	Натрий	280-1000	583,95±220,1	528,28±229,5	653,22±314,1	1,22	0,3
	Селен	0,155-1,40	1,03±0,3	0,91±0,4	1,04±0,4	0,96	0,39
	Хром	0,02-1,00	0,81±0,1	0,76±0,1	0,59±0,2	0,91	0,41
	Цинк	84,0-342,0	192,56±72,8	192,17±56,5	166,06±47,5	1	0,37
Условно-эссенциальные	Кадмий	<0,10	0,4±0,03 ^a	0,5±0,03 ^a	0,95±0,2 ^b	1,29	0,05
	Кремний	5,0-35,0	18,53±8,2	17,83±8,9	21,01±9,1	0,64	0,53
	Литий	0,005-0,05	0,02±0,01	0,03±0,02	0,03±0,01	0,24	0,79
	Мышьяк	<1,000	0,08±0,02	0,10±0,02	0,09±0,02	0,44	0,65
	Никель	<1,00	0,57±0,11	0,46±0,14	0,30±0,07	0,92	0,4
	Титан	<0,01	0,01±0,003	0,07±0,2	0,08±0,2	1,19	0,31
Токсичные	Бор	<3,00	1,60±1,0	1,22±1,2	1,53±1,1	0,8	0,46
	Алюминий	<40,0	42,31±6,8	50,39±6,1	41,01±5,4	0,65	0,03
	Ртуть	0,01-2,00	2,30±0,1 ^a	2,32±0,1 ^a	4,32±0,7 ^b	3,22	0,05
	Свинец	<5,00	4,88±0,2 ^a	4,91±0,2 ^a	5,54±0,2 ^b	3,69	0,03
	Сурьма	0,005-1,0	0,51±0,3	0,56±0,3	0,51±0,3	0,91	0,41

Примечание: F – критерий достоверности; а и в p≤0,05 уровень значимости между группами наблюдаемых детей.

Табл. 31 демонстрирует, что изменения в макро- и микроэлементном составе у наблюдаемых детей распределялись между группами наблюдения практически одинаково. При этом, в сторону накопления по сравнению с референсными значениями менялись кобальт (0,98±0,06, 1,050±0,04 и 1,6±0,06; F=2,23, p≤0,05), кадмий (0,4±0,03 и 0,5±0,03; 0,95±0,2; F=1,29, p≤0,05), ртуть (2,30±0,1; 2,32±0,1 и 4,32±0,7; F=3,22, p≤0,05) и свинец (4,88±0,2; 4,91±0,2 и 5,54±0,2; F=3,69, p≤0,03). Последнее было подтверждено при проведении корреляционного анализа, где также была выявлена сильная прямая связь с высокой статистической достоверностью по однонаправленным изменениям ртути и свинца (r=0,7, p≤0,001). При этом накопление свинца и ртути у детей с ЖКБ не зависело от количества коморбидных заболеваний.

Изучение состояния микроэлементного статуса у детей с ЖКБ в зависимости от структуры коморбидных заболеваний (табл. 32.).

Таблица 32 - Макро- и микроэлементный состав у детей в зависимости от коморбидных заболеваний, n=67

Макро- и микроэлементы	Референсные значения, мкг/г	I группа n=27 M±m	II группа n=27 M±m	III группа n=14 M±m	F критерий	p≤
Дисфункциональные расстройства билиарного тракта						
Железо	5,00-50,00	25,46±7,5	23,43± 4,6	22,32±5,3	-2,03	0,05
Магний	10,0-250,0	42,39±14,6	37,42 ±9,8	35,83±9,3	-2,05	0,05
Селен	0,155-1,40	0,91±0,4	0,98±0,3	1,11±0,2	2,66	0,01
Заболевания пищевода, желудка и ДПК						
Селен	0,155-1,40	1,11±0,2	0,97±0,3	0,86±0,4	-3,12	0,01
Заболевания печени и желчевыводящих путей						
Кобальт	0,02±0,04	0,17±0,03	0,10±0,03	0,02±0,04	-4,49	0,0001
Заболевания кишечника						
Марганец	0,07-3,00	0,98±0,1	0,67±0,3	0,58±0,4	-2,80	0,01
Медь	5,0-50,0	14,28±10,4	18,21±10,8	21,35±14,3	2,05	0,05
Хром	0,02-1,00	0,70±0,1	0,87±0,4	1,45±0,5	2,40	0,05
Аллергические заболевания						
Кобальт	0,02±0,04	0,22±0,05	0,17±0,03	0,08±0,02	-2,34	0,05
Заболевания эндокринной системы						
Хром	0,02-1,00	0,70±0,4	0,94±0,4	1,05±0,5	1,97	0,05
Заболевания мочевыделительной системы						
Алюминий	<40,0	39,9 ±5,3	41,3±6,8	45,5±7,1	3,95	0,0001
Кадмий	<0,10	0,04±0,02	0,05±0,02	0,06±0,03	2,09	0,05
Заболевания крови						
Сурьма	0,005-1,0	0,54±0,05	0,38±0,03	0,20±0,05	-4,2	0,01
Литий	0,005-0,05	0,02±0,01	0,03±0,01	0,04±0,01	2,1	0,05

Примечание: F – критерий достоверности; p – уровень значимости.

Как представлено в табл. 32, количественные показатели микроэлементов между исследовательскими группами не зависели от количества коморбидных состояний. При этом дефицит селена наблюдался при ДРБТ, меди при заболеваниях кишечника, кадмия – заболеваниях МВС. Такие изменения микроэлементного состава могут быть обусловлены как течением ЖКБ, так и проживанием детей в экологически неблагоприятных районах. В связи с этим, представляло интерес изучить состояние микроэлементного статуса у детей с ЖКБ в зависимости от экологического состояния окружающей среды (табл. 33.).

Таблица 33 - Показатели уровня макро- и микроэлементов у наблюдаемых детей в зависимости от экологического состояния окружающей среды, $M \pm m$, $n=67$

Макро- и микроэлементы		Референсные значения, $мкг/г$	Состояние окружающей среды		Статистика			
			Благоприятное	Неблагоприятное	F критерий	$p \leq$	OR	ДИ
Эссенциальные	Железо	5,00-50,00	26,02 $\pm$ 5,5	23,81 $\pm$ 7,1	1,17	0,28	1,04	0,70-1,52
	Калий	250-1000	568,46 $\pm$ 234,5	588,86 $\pm$ 197,1	0,11	0,74	1,02	1,18-2,19
	Кальций	300-1200	631,81 $\pm$ 198,0	690,63 $\pm$ 277,5	0,55	0,46	1,02	0,78-0,99
	Кобальт	0,002-0,10	0,03 $\pm$ 0,01 ^a	0,20 $\pm$ 0,04 ^B	4,61	0,04	7,6	1,12-1,69
	Магний	10,0-250,0	246,7 $\pm$ 21,0 ^a	338,1 $\pm$ 9,7 ^B	5,02	0,03	0,95	0,67-1,02
	Марганец	0,07-3,00	0,90 $\pm$ 0,2	0,91 $\pm$ 0,1	0,03	0,96	1,2	0,92-1,21
	Медь	5,0-50,0	16,40 $\pm$ 3,8	15,4 $\pm$ 1,5	0,10	0,78	1,06	0,56-1,39
	Молибден	0,02-0,15	0,09 $\pm$ 0,02	0,08 $\pm$ 0,01	0,37	0,55	1,02	1,89-2,74
	Натрий	280-1000	601,89 $\pm$ 269,2	569,43 $\pm$ 242,0	0,19	0,66	1,0	0,78-0,99
	Селен	0,155-1,40	1,79 $\pm$ 0,1 ^a	1,84 $\pm$ 0,04 ^B	5,56	0,02	1,5	1,29 -2,18
	Хром	0,02-1,00	1,31 $\pm$ 0,1 ^c	1,86 $\pm$ 0,1 ^d	15,5	0,001	3,1	1,21 -3,48
	Цинк	84,0-342,0	186,60 $\pm$ 73,1	187,0 $\pm$ 56,9	0,01	0,98	1,04	1,18-2,12
Условно-эссенциальные	Кадмий	<0,10	0,04 $\pm$ 0,03	0,05 $\pm$ 0,03	0,67	0,42	1,4	0,87-1,76
	Кремний	5,0-35,0	19,68 $\pm$ 7,7	18,52 $\pm$ 8,9	0,19	0,66	1,06	1,11-1,52
	Литий	0,005-0,05	0,03 $\pm$ 0,01	0,02 $\pm$ 0,01	0,87	0,36	0,8	0,89-1,39
	Мышьяк	<1,000	1,05 $\pm$ 0,01 ^a	2,10 $\pm$ 0,01 ^B	4,15	0,05	2,3	1,24 -1,12
	Никель	<1,00	0,29 $\pm$ 0,08	0,52 $\pm$ 0,09	1,63	0,21	2,0	0,59-1,21
	Титан	<0,01	0,003 $\pm$ 0,001	0,05 $\pm$ 0,03	0,98	0,33	0,3	1,75-1,99
Токсичные	Бор	<3,00	1,70 $\pm$ 0,1	1,40 $\pm$ 0,1	0,98	0,33	0,95	1,39-2,15
	Алюминий	<40,0	11,18 $\pm$ 4,7	11,31 $\pm$ 6,6	0,04	0,95	1,14	1,28-4,32
	Ртуть	0,01-2,00	2,13 $\pm$ 0,7	2,36 $\pm$ 0,1	3,66	0,05	0,4	0,89-1,11
	Свинец	<5,00	5,29 $\pm$ 0,2 ^a	5,66 $\pm$ 0,1 ^B	5,65	0,03	2,2	1,12 -1,62
	Сурьма	0,005-1,0	0,49 $\pm$ 0,09	0,51 $\pm$ 0,04	0,04	0,85	1,2	1,11-1,95

Примечание: F – критерий дисперсионного анализа; а и в р – уровень значимости между благоприятной и неблагоприятной средой; с и d – уровень достоверности $p \leq 0,0001$ между благоприятной и неблагоприятной средой.

По представленным данным из табл. 33. видно, что экологическое состояние окружающей среды влияет на баланс микро и макроэлементов у детей с желчнокаменной болезнью в виде достоверно значимого накопления у них таких эссенциальных элементов как кобальт, магний, селен и хром ($\chi^2=4,61$, $p<0,05$; $\chi^2=5,02$, $p<0,05$; $\chi^2=5,56$, $p \leq 0,05$ и $\chi^2=15,5$, $p \leq 0,0001$, соответственно) и токсических макроэлементов – свинца ($\chi^2=4,65$, $p<0,05$) и ртути ($\chi^2=3,66$, $p<0,05$). При этом, неблагоприятное экологическое состояние окружающей среды в 95% случаев

является фактором риска накопления условно-эссенциального микроэлемента мышьяка и свинца (OR=2,3, ДИ 1,24 – 3,12 и OR=2,2, ДИ 1,12 – 1,62), эссенциальных – хрома и селена (OR=3,14; ДИ 1,21 – 3,48 и OR=1,5; ДИ 1,29 – 2,18 соответственно).

Распределение макро- и микроэлементов в зависимости от длительности течения желчнокаменной болезни представлено в табл. 34.

Таблица 34 - Макро- и микроэлементный состав у детей в зависимости от длительности течения желчнокаменной болезни, $M \pm m$, $n=67$

Макро- и микроэлементы		Референсные значения, мкг/г	до 12 мес. $M \pm m$ $n=31$	от 1-3 лет $M \pm m$ $n=21$	Более 4 лет $M \pm m$ $n=15$	F критерий	$p \leq$
Эссенциальные	Железо	5,00-50,00	29,1 $\pm$ 6,7	26,4 $\pm$ 6,8	23,5 $\pm$ 6,8	1,39	0,3
	Калий	250-1000	801,0 $\pm$ 220,0	622,9 $\pm$ 215,5	568,4 $\pm$ 199,9	1,01	0,37
	Кальций	300-1200	381,0 $\pm$ 158,2	671,7 $\pm$ 253,8	718,8 $\pm$ 293,5	3,84	0,04
	Кобальт	0,002-0,10	0,01 $\pm$ 0,001	0,001 $\pm$ 0,08	0,001 $\pm$ 0,04	3,40	0,04
	Магний	10,0-250,0	27,1 $\pm$ 8,7	41,7 $\pm$ 8,8	39,6 $\pm$ 14,3	0,64	0,53
	Марганец	0,07-3,00	0,27 $\pm$ 0,2 ^a	0,75 $\pm$ 0,2 ^b	0,92 $\pm$ 0,1 ^b	3,37	0,04
	Медь	5,0-50,0	5,44 $\pm$ 25,4 ^a	14,6 $\pm$ 6,7 ^b	15,2 $\pm$ 6,7 ^b	6,83	0,01
	Молибден	0,02-0,15	0,05 $\pm$ 0,02	0,08 $\pm$ 0,04	0,08 $\pm$ 0,04	0,27	0,77
	Натрий	280-1000	227,2 $\pm$ 109,5	551,8 $\pm$ 235,5	598,5 $\pm$ 248,3	1,18	0,32
	Селен	0,15-1,40	0,01 $\pm$ 0,1	0,10 $\pm$ 0,1	0,12 $\pm$ 0,1	6,87	0,04
	Хром	0,02-1,00	1,54 $\pm$ 0,1	1,72 $\pm$ 0,1	2,75 $\pm$ 0,1	6,11	0,05
	Цинк	84,0-342,0	312,9 $\pm$ 52,2	181,9 $\pm$ 49,4	186,1 $\pm$ 64,3	2,20	0,12
Условно-эссенциальные	Кадмий	<0,10	2,01 $\pm$ 0,001	2,04 $\pm$ 0,01	2,05 $\pm$ 0,004	6,5	0,05
	Кремний	5,0-35,0	20,4 $\pm$ 5,6	19,5 $\pm$ 2,6	18,5 $\pm$ 8,2	0,1	0,91
	Литий	0,005-0,05	0,07 $\pm$ 0,002	0,02 $\pm$ 0,004	0,03 $\pm$ 0,002	2,95	0,06
	Мышьяк	<1,000	0,06 $\pm$ 0,02	0,08 $\pm$ 0,02	0,08 $\pm$ 0,02	0,32	0,73
	Никель	<1,00	0,25 $\pm$ 0,1	0,52 $\pm$ 0,1	0,47 $\pm$ 0,1	0,11	0,9
	Титан	<0,01	0,02 $\pm$ 0,01	0,06 $\pm$ 0,02	0,04 $\pm$ 0,02	0,16	0,85
Токсичные	Бор	<3,00	0,4 $\pm$ 0,1	1,1 $\pm$ 0,2	1,6 $\pm$ 0,2	1,56	0,22
	Алюминий	<40,0	6,9 $\pm$ 2,5	9,4 $\pm$ 4,5	11,9 $\pm$ 6,6	1,23	0,30
	Ртуть	0,01-2,00	2,1 $\pm$ 0,2	2,47 $\pm$ 0,2	2,52 $\pm$ 0,22	7,09	0,05
	Свинец	<5,00	5,4 $\pm$ 0,2	5,4 $\pm$ 0,3	5,6 $\pm$ 0,1	7,07	0,05
	Сурьма	0,005-1,0	0,02 $\pm$ 0,002	0,6 $\pm$ 0,08	0,5 $\pm$ 0,05	2,21	0,12

Примечание: F – критерий достоверности; а и в р – уровень значимости между группами наблюдаемых детей.

Из табл. 34 видно, что у детей с увеличением длительности заболевания желчнокаменной болезнью показатели токсических микроэлементов достоверно не менялись, однако имело место накопление эссенциальных микроэлементов:

кальция, марганца, меди и хрома ($F=3,84$ $p \leq 0,04$; $F=3,37$, $p \leq 0,05$; $F=6,83$, $p \leq 0,01$; $F=6,11$, $p \leq 0,05$ соответственно), на фоне дефицита кобальта ($F=3,40$, $p \leq 0,04$); селена ($F=6,7$, $p \leq 0,04$). Условно-эссенциальных: кадмия ($F=6,5$, $p \leq 0,05$), токсичных: ртуть ($F=7,09$, $p \leq 0,05$); свинец ($F=7,07$, $p \leq 0,05$). Такие изменения могли быть обусловлены развитием осложненного течения ЖКБ. Этот факт требует уточнения.

Выявленные нами однонаправленные изменения микроэлементного статуса у детей с ЖКБ как в зависимости от количества коморбидных болезней, экологического состояния окружающей среды, длительности течения холелитиаза, степени коморбидности позволили выделить наиболее значимые факторы риска, способствующие увеличению коморбидных заболеваний у исследуемых групп детей (табл. 35.).

Таблица 35 - Причинно-значимые факторы, составляющие группу риска по формированию коморбидных заболеваний у детей с желчнокаменной болезнью

<i>Фактор риска</i>	<i>DK</i>	<i>i</i>
Искусственное вскармливание	-23	254,3
Избыточная масса тела при рождении	-22	135,1
Избыточная масса тела на момент осмотра	-22	111,1
Дисфункциональные расстройства билиарного тракта	- 25	415,7
Холестатические процессы	-20	110,2
Возраст ребенка старше 12 лет	-20	110,1
Длительность ЖКБ более 4 лет	-25	341,5
Экологически благоприятный регион	-2	234,4
Экологически неблагоприятный регион	-25	341,5
Накопление токсических микроэлементов (свинца, ртути)	-25	415,7
Накопление микроэлементов, патогенетически связанных с ЖКБ (кальция, марганца и меди)	-22	111,1
Накопление хрома при коморбидных заболеваниях эндокринной системы и кишечника	-18	101,1
Накопление кадмия при коморбидных заболеваниях мочевых путей	-20	115,2

Примечание: порог информативности по всем факторам риска – 95%.

Как представлено в табл. 35, каждый из факторов риска по формированию коморбидных заболеваний у детей с ЖКБ имеет практически одинаковый диагностический коэффициент. В связи с этим не представляется возможным выделить единый для всех исследуемых групп этиологический признак,

способствующий развитию как степени коморбидности, так и структуры коморбидных болезней при желчнокаменной болезни у детей.

Однако следует предположить, что количество сопутствующих заболеваний и их разнообразные сочетания в условиях неблагоприятных факторов окружающей среды, приводящих как дефициту эссенциальных микроэлементов, так и накоплению условно эссенциальных и токсических микроэлементов в организме ребенка могут влиять на течение, исходы и прогноз ЖКБ детей.

4.3. Влияние коморбидных заболеваний на течение и исходы желчнокаменной болезни у детей

Анализ клинической картины у наблюдаемых детей также выявил свои особенности (табл. 36.).

Таблица 36 - Распределение клинических симптомов в зависимости от индекса коморбидности, n=146(%)

<i>Клинические симптомы</i>	<i>I группа, n=50 (%)</i>	<i>II группа n=55(%)</i>	<i>III группа n=41(%)</i>	χ^2	$p \leq$
Боль в животе: острая	17 (11,6)	17 (11,6)	16 (10,9)	5,38	0,08
тупая	8 (5,6) ^a	25 (17,1) ^b	20 (13,7) ^b	8,97	0,05
Болезненность при пальпации	2 (1,4) ^a	1 (0,7) ^b	8 (5,6) ^{a,b}	10,15	0,05
Периодическая рвота	6 (4,1)	13 (8,9)	9 (6,2)	2,7	0,26
Тошнота	20 (13,7)	22 (15,1)	18 (12,3)	0,11	0,91
Изжога	2 (1,4) ^a	15 (10,3) ^{a,b}	28 (19,2) ^b	7,48	0,05
Отрыжка	5 (3,4) ^a	10 (6,8) ^a	26 (17,8) ^b	6,36	0,04
Запоры	10 (6,8) ^a	10 (6,8) ^a	39 (26,7) ^b	8,21	0,05
Жидкий стул	2 (1,4)	3 (2,1)	4 (2,8)	1,51	0,24
Кровь в стуле	3 (2,1)	2 (1,4)	5 (3,4)	1,61	0,43

Примечание: χ^2 – коэффициент достоверности, $p \leq$ – уровень значимости между группами а и в.

Как представлено в табл. 36., при разнообразии как функциональных нарушений, так и воспалительных заболеваний боли в животе и симптомы диспепсии у наблюдаемых нами детей с ЖКБ достоверно нарастали при 6 и более сопутствующих заболеваний ($\chi^2=8,97$; $p \leq 0,05$ и $\chi^2=6,48$; $p \leq 0,05$ соответственно), что указывает на взаимосвязь степени коморбидности с клинической картиной ЖКБ.

По локализации у детей до 7 лет достоверно чаще ($p < 0,05$), выявлялись боли неопределенной локализации, тогда как в возрасте 8-15 лет преобладали боли в эпигастрии и правом подреберье, что вероятно обусловлено нарастанием коморбидных заболеваний с возрастом, либо длительностью течения ЖКБ больше 4 лет.

Среди диспепсических расстройств у каждого десятого ребенка независимо от степени коморбидности выявлялась тошнота ($\chi^2=0,11$; $p \leq 0,91$), достоверно нарастала от степени коморбидности изжога (2 – 1,4%; 15 – 10,3%; 28 – 19,8%; $\chi^2=7,48$, $p \leq 0,05$ соответственно) и отрыжка (5 – 3,4%; 10 – 6,8; 26 – 17,8%; $\chi^2=6,36$, $p \leq 0,04$), запоры достоверно чаще выявлялись у детей III группы ($\chi^2=8,21$, $p \leq 0,05$). При этом у детей с сопутствующими заболеваниями пищевода и желудка изжога и отрыжка беспокоили детей в ночное время суток, а детей ЯБДПК на протяжении всех суток. Полученные данные указывают на то, что диспепсические расстройства и дисфагия у детей с ЖКБ обусловлены недостаточностью кардии и пилорического сфинктера на фоне хронических сопутствующих заболеваний ВОПТ. Данное предположение было подтверждено изучением результатов эндоскопических исследований.

Как было представлено выше, у большинства 106 (72,6%) наблюдаемых нами детей с ЖКБ среди коморбидных заболеваний выявлялись заболевания пищевода, желудка и ДПК, их них чаще встречался ХГД -89 (61,0%), у каждого десятого – ГЭРБ (13 – 8,9%) и крайне редко ЯБДПК.

При эндоскопическом исследовании у 69 (65,1%) из них были выявлены поверхностные гастродуодениты, сочетание гастродуоденита с эзофагитом у 27 (25,5%); гастродуоденита с ГЭРБ – 13 (12,3%), ЯБДПК – 4 (3,8%). Эндоскопическая картина поверхностных гастродуоденитов была представлена отеком слизистой оболочки желудка и ДПК и умеренным утолщением складок. При гипертрофических гастритах (28 – 26,4%) не отмечалось истинной гиперплазии ткани, а были изменения в виде более утолщенных региональных складок желудка и переходящих складок двенадцатиперстной кишки. Выраженных атрофических изменений практически не определялось, а бледность слизистой оболочки желудка

и ДПК у детей расценивалась как субатрофический гастродуоденит. При эрозивных эзофагитах и гастродуоденитах единичные эрозии были у большинства детей с длительностью ЖКБ до 3 лет (17 – 53,1%) множественные определялись у большинства детей с более 4 лет болезни (86 – 78,8%) не зависимо от степени коморбидности.

При гистологическом исследовании поверхностные гастродуодениты характеризовались дистрофией поверхностного эпителия у четверти детей (26 – 24,5%), отеком (16 – 15,9%), плазмноклеточной (13 – 12,3%) и лимфоплазмацитарной (9 – 8,5%) инфильтрацией собственного слоя слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, без дистрофических изменений главных и обкладочных клеток.

При гипертрофическом гастродуодените у большинства детей с ЖКБ (18 – 64,3%) наблюдалось утолщение СОЖ и СДПК с выраженной инфильтрацией собственного слоя лимфоцитами (8 – 28,5% и 2 – 7,1% соответственно), плазматическими клетками (9 – 32,1 и 5 – 17,9, соответственно) иногда эозинофилами (2 – 7,2% и 1 – 3,6%, соответственно) с пролиферацией эпителия (2 – 7,2% и 1 – 3,6% соответственно). Для субатрофического гастродуоденита было характерно наличие истончения слизистой оболочки как в поверхностном, так и в железистом эпителиях.

При образовании язвенного дефекта у детей определялись различные по характеру воспалительные изменения. Некроз поверхностного эпителия отмечался у 2 больных с ЯБДПК, микроэрозии в зоне эпителизации отмечались у 1 ребенка, разрастание соединительной ткани в местах рубцовых деформаций было характерно для всех 4 детей.

При этом более тяжелое поражение слизистой оболочки пищевода, желудка и ДПК было выявлено у детей с высокой степенью коморбидности (6 более заболеваний: $\chi^2=7,48$, $p\leq 0,05$) при длительности заболевания более 4 лет.

Таким образом, с одной стороны, у детей с ЖКБ, протекающей на фоне коморбидных заболеваний клинические проявления поражения пищеварительного тракта неспецифичны, что не дает возможность заподозрить формирование

заболеваний ВОПТ на ранних стадиях заболевания, и указывает на необходимость комплексного обследования детей с ЖКБ, включая ЭГДС, с другой – полученные данные по особенностям клинического течения ЖКБ у детей на фоне коморбидных заболеваний подтверждают не только сам факт формирования последних, но и указывают на то, что коморбидные болезни утяжеляют течение ЖКБ, с чем возможно и обусловлено снижение частоты литолитической терапии у детей с ЖКБ с возрастом и с длительностью заболевания (табл.37.).

Таблица 37 - Эффективность консервативной терапии у детей с желчнокаменной болезнью в зависимости от степени коморбидности, n=146, %

Группа	Литолиз	Возраст				Всего n=146 (%)
		0-3 года n=14 (%)	4-6 лет n=47 (%)	7-11 лет n=37 (%)	12-17 n=48 (%)	
I	до 12 мес.	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,4)	3 (2,1)
	13-24 мес.	2 (1,4)	2 (1,4)	4 (2,7)	10 (6,8)	18 (12,3)
	нет эффекта	0 (0,0)	12 (8,2)	11 (7,5)	6 (4,1)	29 (19,9)
	Всего:	3 (2,1)	14 (9,6)	15 (10,2)	18 (12,3)	50 (34,2)
II	до 12 мес.	2(1,4)	1 (0,7)	1 (0,7)	2 (1,4)	6 (4,2)
	13-24 мес.	1 (0,7)	4 (2,7)	4 (2,7)	5 (3,4)	14(9,6)
	нет эффекта	3 (2,1)	12 (8,2)	8 (5,5)	12 (8,2)	35 (23,9)
	Всего:	6 (4,1)	17(11,6)	13 (8,9)	19 (12,9)	55 (37,7)
III	до 12 мес.	4 (2,7)	2 (1,4)	2 (1,4)	5 (3,4)	13 (8,9)
	13-24 мес.	1 (0,7)	3 (2,1)	3 (2,1)	5 (3,4)	12 (8,2)
	нет эффекта	0 (0,0)	4 (2,7)	7 (4,8)	5 (3,4)	16 (10,9)
	Всего:	5 (3,4)	9 (6,2)	12 (8,2)	15 (10,2)	41 (28,1)
Итого:		14 (9,6)	40 (27,4)	40 (27,4)	52 (35,6)	146 (100,0)

Как представлено в табл. 37, эффективность литолитической терапии снижается в зависимости от степени коморбидности, однако эти различия были не достоверны. Вероятно, эффективность литолитической терапии зависит не столько от степени коморбидности, сколько от сочетаний сопутствующих заболеваний в каждой исследуемой группе (табл. 38.).

Таблица 38 - Взаимосвязь эффективности литолитической терапии с сопутствующими заболеваниями у исследуемых детей, n=146, r, p

Заболевания	Длительность литолиза желчных камней		
	До 12 мес.	12-24 мес.	Нет эффекта
Дисфункциональные расстройства билиарного тракта + аллергический ринит + атопический дерматит	r=-0,06, p<0,45	r=- 0,06, p<0,45	r=0,25, p≤0,01
Атопический дерматит + малая аномалия развития сердца + хронический гастродуоденит	r=0,03, p≤0,73	r=-0,05, p<0,49	r=-0,32, p≤0,01
Хронический гастродуоденит + гастроэзофагеальный рефлюкс + дуоденогастральный рефлюкс	r=0,03, p≤0,09	r=0,41, p≤0,01	r=0,13, p≤0,08
Хронический гастродуоденит + врожденный порок сердца + дисметаболические нефропатии + долихосигма	r=0,07, p≤0,38	r=0,07, p≤0,42	r=0,25, p≤0,05
Хронический гастродуоденит + ожирение + СД 1 типа	r=0,05, p≤0,48	r=0,38, p≤0,05	r=0,08, p≤0,31
Бронхиальная астма + СД 1 типа + целиакия + малая аномалия развития сердца + пиелонефрит	r=-0,03, p≤0,98	r=0,10, p≤0,49	r=0,05 p≤0,48
Хронический холецистит + хронический гастродуоденит + ДРБТ + ожирение	r=-0,03, p≤0,73	r=0,43, p≤0,01	r=0,05, p≤0,48
Хронический гепатит + болезнь Жильбера + дисметаболические нефропатии + аутоиммунный тиреоидит	r=-0,05, p≤0,48	r=0,08, p≤0,26	r=0,25, p≤0,01
Долихосигма + хронический гастродуоденит + панкреатит + ожирение	r=0,03, p≤0,67	r=0,35, p≤0,05r	r=0,08, p≤0,32
Язвенный колит + хронический гастродуоденит + болезнь Жильбера + дисметаболические нефропатии	r=-0,08, p≤0,28	r=0,05, p≤0,48	r=0,32, p≤0,01
Целиакия + хронический панкреатит+ гипотиреоз + ювенильный ревматоидный артрит + пиелонефрит	r=-0,03, p≤0,73	r=0,14, p≤0,06	r=0,25, p≤0,01
СД 1 типа + полиноз + пиелонефрит + ожирение	r=0,05, p≤0,54	r=0,33, p≤0,01	r=0,05, p≤0,48
Атопический дерматит + анемия Минковского-Шоффара + инфекция мочевыводящих путей	r=-0,05, p≤0,54	r=-0,02, p≤0,77	r=0,24, p≤0,05

Примечание: r – коэффициент корреляции Пирсона; p – уровень достоверности.

Как представлено в табл. 38, выявлена достоверная средняя связь с эффективностью растворения желчных камней в случаях сочетания комплекса сопутствующих заболеваний сопровождающихся дислипидемией с преобладанием

ЛПНП (ХГД + ожирение + СД1 ($r=0,38$, $p\leq 0,05$); СД1 типа+ полиноз + пиелонефрит + ожирение ($r=0,33$, $p\leq 0,01$); хронический холецистит + ХГД + ДРБТ + ожирение ($r=0,43$, $p\leq 0,01$) и др. В тех случаях, где ЖКБ сочеталась с болезнями сопровождающимися нарушениями свертывающей системы крови, анемиями, гипербилирубинемией: Атопический дерматит + Анемия М.-Ш + ИМВП ($r=-0,05$, $p\leq 0,54$, $r=-0,02$, $p\leq 0,77$, $r=0,24$, $p\leq 0,05$ соответственно); хронический гепатит + Болезнь Жильбера + ДМН + Аутоиммунный тиреоидит ($r=-0,05$, $p\leq 0,48$, $r=0,08$, $p\leq 0,26$, $r=0,25$, $p\leq 0,01$ соответственно) цитолиз желчных камней был не эффективным.

Таким образом, эффективность литолиза желчных камней значительно снижается от степени коморбидности, но достоверно эффективность консервативной терапии определяется патогенетическими особенностями сопутствующих заболеваний. Однако не зависимо от выявленных взаимосвязей коморбидность утяжеляет течение желчнокаменной болезни у детей.

Одним из осложнений ЖКБ является усугубление с возрастом и длительностью заболевания метаболических нарушений, исходом которых является риск формирования метаболического синдрома (МС). Согласно литературным данным, ведущая роль при его формировании принадлежит состоянию нутритивного статуса при рождении и в последующие годы [5, 32]. Изучение доли влияния дефицита массы тела, избыточной массы тела на развитие основных составляющих метаболического синдрома: гиперхолестеринемии, артериальной гипертензии (АГ), ДМН, ожирения у детей с ЖКБ в зависимости от степени коморбидности также выявило свои закономерности. Взаимосвязь сопутствующих заболеваний при ЖКБ с показателями МС была подтверждена методом сопряженных признаков. Данный математический метод включает в себя корреляционный и дисперсионный анализы. Количество и структура связей в них показаны отрезками хорд, обозначающих корреляционные связи. Возрастающая частота сопутствующих заболеваний выявила их преобладающее влияние на формирование у детей с ЖКБ клинических и лабораторных признаков МС (рис. 3.).

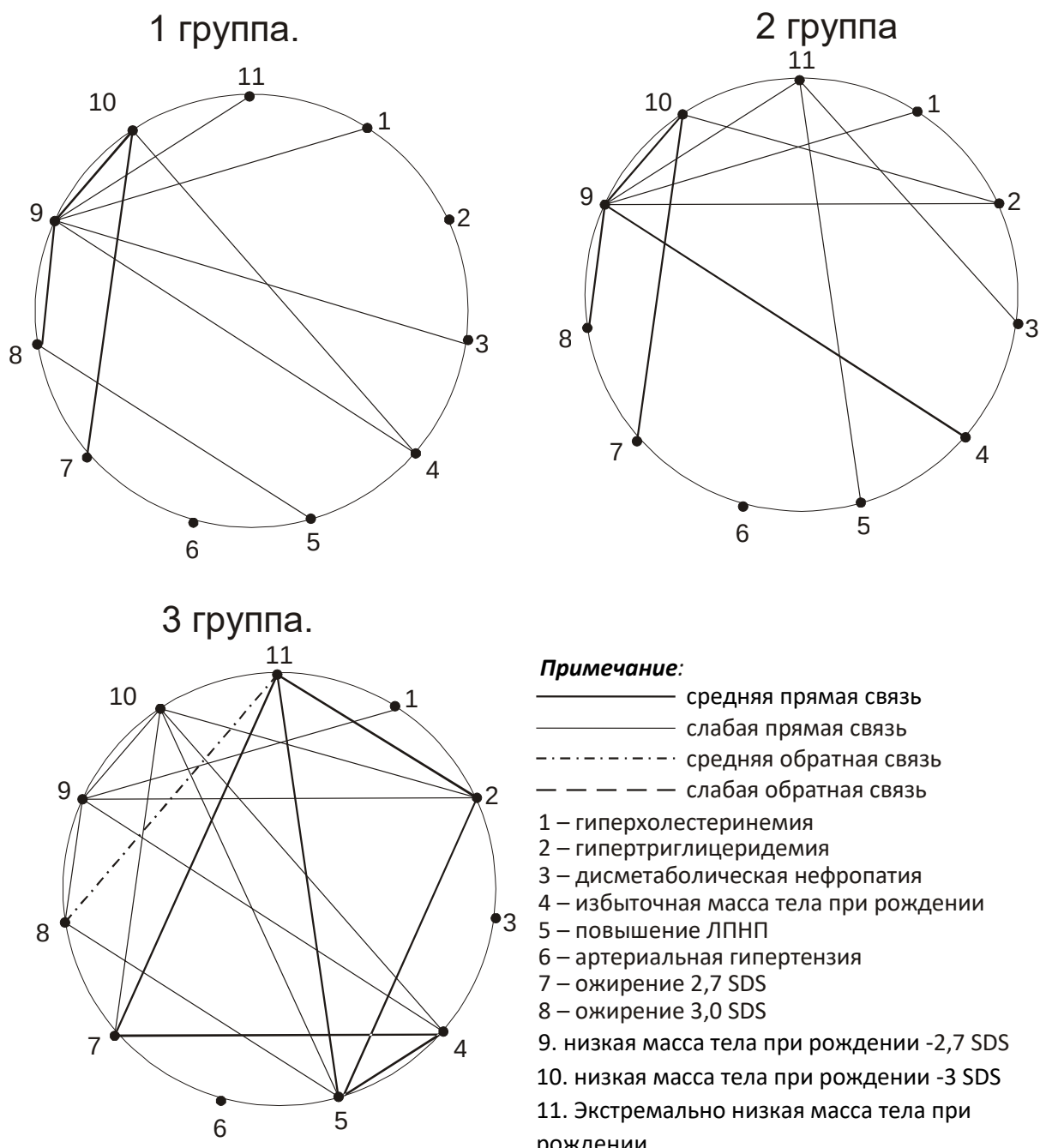


Рисунок 3 - Корреляционные плеяды внутри- и межсистемных связей степени коморбидных заболеваний и клиническими признаками метаболического синдрома

Как представлено на рисунке 3 у наблюдаемых детей с ЖКБ отмечается сильная прямая связь между избыточной и низкой массой тела с гиперхолестеринемией (ГХЭ), гипертриглицеридемией (ГТЭ), ЛПНП с АГ, ожирением, ДМН. Максимальное количество связей выявлено в 3 группе наблюдения, что указывает на то, что степень коморбидности усугубляет течение ЖКБ

и может приводить к развитию метаболических осложнений с формированием метаболического синдрома: (ГХЭ OR=1,7, ДИ 1,12 – 1,69; ГТЭ OR=2,1, ДИ 1,22 – 1,87; повышение ЛПНП OR=1,5, ДИ 1,12 – 1,47; повышение КА OR=2,3, ДИ 1,32 – 1,78; ДМН в виде уратурии OR=1,9, ДИ 1,32 – 1,69; АГ OR=1,5, ДИ 1,22 – 1,92; ИМТ и ожирение OR=3,5, ДИ 1,42 – 1,89). Полученные данные позволили нам разработать алгоритм формирования коморбидных заболеваний у детей с ЖКБ (рис.4.)



Рисунок 4 - Алгоритм формирования коморбидных заболеваний у детей с желчнокаменной болезнью

Полученные данные позволят прогнозировать формирование коморбидных заболеваний как органов пищеварения, так и других органов и систем у детей с желчнокаменной болезнью, что в свою очередь позволит профилактировать и корректировать эти состояния на ранней стадии их развития.

Таким образом, проведенные нами исследования по изучению коморбидности при ЖКБ у детей, с одной стороны, подтверждают мультифакториальность

последней, с другой – не исключают возможности формирования коморбидных болезней, отягощающих ее течение с последующим формированием у ребенка инвалидизирующих состояний, таких как ожирение, инсулинорезистентность, метаболический синдром, СД и др.

Провести грань между мультифакториальностью и коморбидностью при ЖКБ не позволяет единый патогенез коморбидных заболеваний и ЖКБ, где фундаментальной основой является наличие универсальных процессов, которые происходят на геномном и молекулярном уровнях и в результате которых могут поражаться различные органы – мишени. Отсюда вытекает невозможность выделить, какое заболевание является первопричиной развития холелитиаза, а что может быть результатом осложненного течения ЖКБ по-прежнему остается не ясным. Механизмы формирования коморбидных заболеваний у детей с ЖКБ можно представить в виде алгоритма (рис. 5.).

Однако следует признать, что коморбидные болезни у детей с желчнокаменной болезнью увеличивают тяжесть состояния и ухудшают прогноз заболевания. В связи с этим диагностика коморбидных состояний должна быть ранней, позволяющей осуществлять профилактические мероприятия по предотвращению развития коморбидности, что свою очередь будет не только способствовать предотвращению инвалидности, но и улучшению состояния здоровья ребенка в целом.

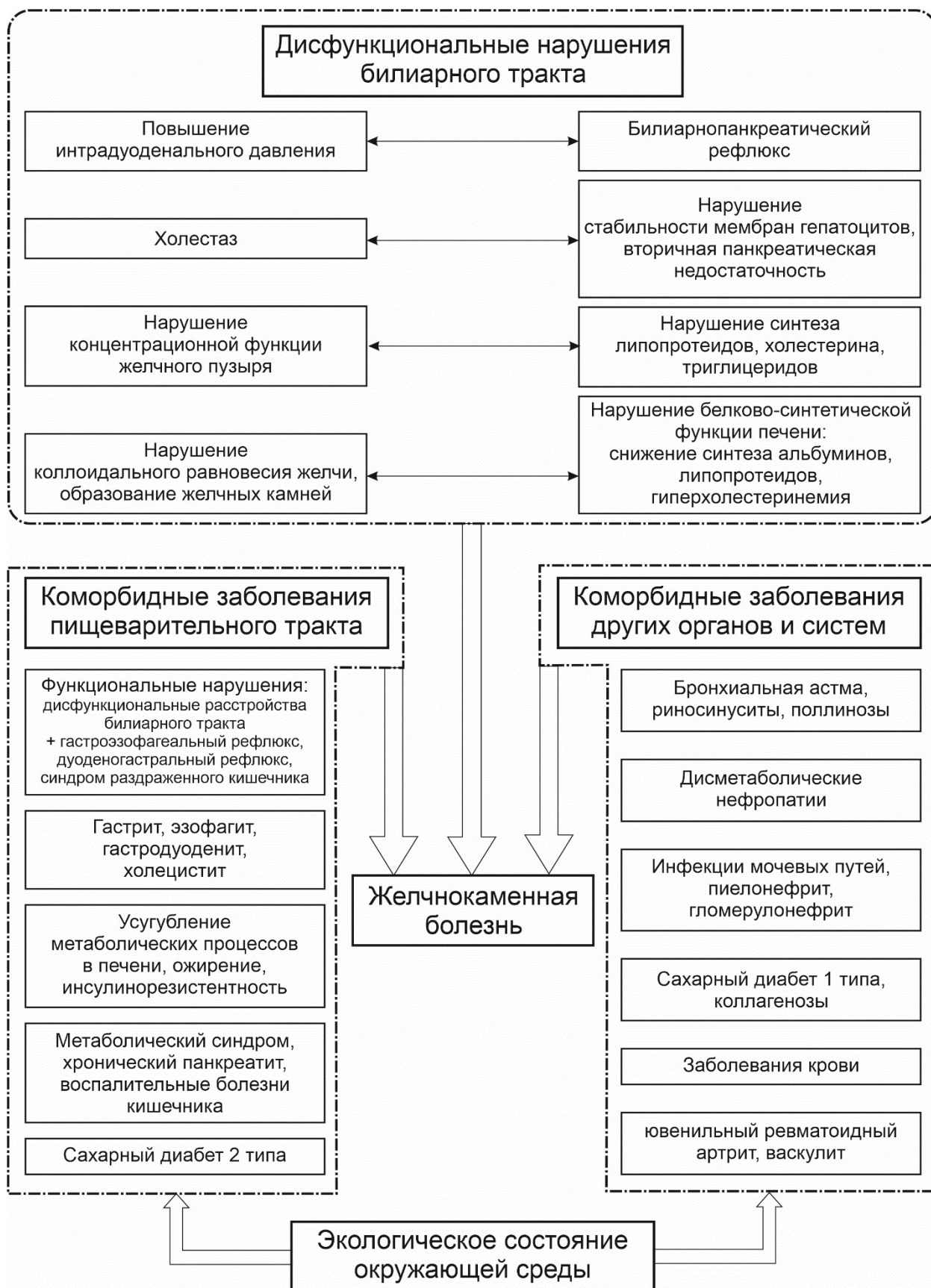


Рисунок 5 - Механизмы формирования коморбидных заболеваний у детей

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) по распространенности занимает третье место после заболеваний сердечно-сосудистой и эндокринной систем. Она встречается в 10-20% взрослого населения планеты [98] и у 0,13% – 0,22% детского [85]. В России ежегодная обращаемость по поводу ЖКБ составляет около 1 млн. людей и при этом совершается 500 тыс. холецистэктомий [6].

С ростом заболеваемости населения и разнообразием структурной патологии, на сегодняшний день, в повседневной клинической практике врачи все чаще сталкиваются с проблемой коморбидности, что обуславливает более детальный анализ, выяснение причин возникновения заболевания и подбор эффективного лечения. Медикаментозная терапия коморбидных заболеваний зачастую приводит к полипрагмазии, увеличению материальных затрат и уменьшает приверженность к лечению родителей и их детей.

Под коморбидностью понимают сочетание двух или нескольких самостоятельных заболеваний или синдромов, которые не являются осложнением другого, при условии, что частота этого сочетания превышает вероятность случайного совпадения [1]. В переводе с латинского «коморбидность» обозначает «со» – вместе, «morbus» – болезнь, то есть соболезненность.

Согласно другому определению, коморбидность (полиморбидность, мультиморбидность, мультифакториальные заболевания, полипатия, соболезненность) – сочетание у одного больного двух или более хронических заболеваний, этиопатогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени появления вне зависимости от активности каждого из них [2]. То есть коморбидные заболеваниями нередко являются равно значимыми для пациента.

При этом у врачей «первой линии» нередко отсутствуют необходимые знания о терапевтических особенностях ведения коморбидных больных. В практическом здравоохранении отсутствует “командная стратегия” по отношению к этим больным, что приводит к недостаточной эффективности ведения таких

пациентов «узкими специалистами» и существенно влияет на прогноз заболевания и жизни пациента.

Между тем, отмечается не только тенденция к росту сочетанной хронической патологии у взрослых пациентов, но и нарастает прямая связь в зависимости от возраста. В отечественной и зарубежной литературе имеется ряд исследований, посвященных проблеме коморбидности у взрослых в ревматологии, кардиологии, эндокринологии. В педиатрической практике данные исследования встречаются реже и посвящены в основном коморбидным заболеваниям пищеварительного тракта. Уделяется внимание причинам развития коморбидности в грудном и раннем детском возрастах.

Коморбидность в педиатрической практике рассматривается в двух основных аспектах: сочетанная патология органов пищеварения между собой, что встречается достаточно часто и является одной из характерных особенностей заболеваний пищеварительной системы у детей, и сочетание патологии органов желудочно-кишечного тракта с поражением других органов и систем. При этом есть единичные работы, где одним из наиболее значимых причинных факторов коморбидности при соматических заболеваниях у детей считается экологическое состояние окружающей среды [56, 67, 69]. Работ, посвященных коморбидным состояниям при желчнокаменной болезни у детей в отечественной и зарубежной литературе с глубиной анализа до 5 лет мы не встретили. В связи с вышеизложенным, целью настоящего исследования явилось: определить причинно-значимые факторы формирования коморбидных заболеваний у детей с желчнокаменной болезнью для совершенствования алгоритма лечебно – профилактических мероприятий.

Работа выполнялась в три этапа.

На первом этапе было проведено ретроспективное изучение 3183 историй болезни детей, госпитализированных в профильные отделения ГБУЗ ДККБ г. Краснодара в период с 2015 по 2019гг. Из них было отобрано 146 историй болезни детей, страдающих желчнокаменной болезнью, что составило 4,6% от всех госпитализированных.

На втором этапе был разработан протокол клинического обследования детей с желчнокаменной болезнью с целью комплексной оценки соматического здоровья и выявления у них частоты и структуры коморбидных заболеваний, который был утвержден на заседании этического комитета ФГБОУ ВО КубГМУ г. Краснодара. Для выполнения исследования, согласно протоколу, было получено информированное согласие родителей или законных представителей ребенка, а также их согласие на использование полученных результатов в печатном и электронном виде.

В результате проведенных клинических, лабораторных, инструментальных исследований с последующей статистической обработкой были выявлены следующие закономерности.

Выявленная путем расчета коэффициента корреляции Спирмена средней степени достоверная связь с различными соматическими заболеваниями у детей, страдающих ЖКБ (табл. 8.) подтвердила предположение, что течение беременности не только оказывает влияние на формирование конкрементов в желчном пузыре, но имеет также достоверную связь с развитием ряда сопутствующих соматических заболеваний у детей с холелитиазом: бронхиальная астма ($r=0,32$, $p=0,05$); аутоиммунный тиреоидит ($r=0,38$, $p=0,05$); язвенный колит ($r=0,36$, $p=0,05$) и др.

Среди факторов риска формирования конкрементов в желчном пузыре выделяют прием ГКС матерью во время беременности. О влиянии последних на коморбидные заболевания при ЖКБ в современной литературе мы не встретили. Данное предположение было уточнено путем изучения структуры, частоты встречаемости болезней, расчетом коэффициента корреляции Спирмена. Была выявлена достоверная средняя связь приема ГКС с хроническим панкреатитом ($r=0,65$; $p\leq 0,05$), сахарным диабетом 1 типа ($r=0,43$; $p\leq 0,01$); слабая но также достоверная связь с ожирением ($r=0,32$; $p\leq 0,05$) и гепатитами ($r=0,38$; $p\leq 0,05$), что подтверждает высказанное нами предположение о возможном влиянии приема ГКС матерью во время беременности на формирование сопутствующих

заболеваний обменного характера у детей с ЖКБ. Отсутствие высоких уровней связи можно объяснить небольшой выборкой.

В современной литературе обсуждается влияние нутритивного статуса в периоде новорожденности на последующее состояние соматического здоровья детей [5, 12, 24]. Данных о влиянии на формирование сопутствующей патологии при ЖКБ в современной литературе нет. В ходе исследования нами показано, что как избыточная масса тела при рождении, так и ее дефицит оказывают прямое статистически значимое влияние на развитие у детей с ЖКБ заболеваний кишечника и ЦНС ($r=0,38$; $p\leq 0,001$; $r=0,2$; $p\leq 0,05$ соответственно), гепатитов ($r=0,42$; $p\leq 0,05$ и $r=0,38$; $p\leq 0,05$ соответственно), ожирения ($r=0,42$; $p\leq 0,05$ и $r=0,38$; $p\leq 0,05$, соответственно), избыточная масса тела ребенка при рождении ведет к развитию язвенного колита ($r=0,2$; $p\leq 0,05$). Такие результаты при ЖКБ у детей получены впервые.

Большинство детей с ЖКБ (105 – 71,9%) находились на искусственном вскармливании. Расчет критерия Спирмена о влиянии характера вскармливания на формирование коморбидных заболеваний подтвердил литературные данные о том, что искусственное вскармливание может являться триггерным фактором формирования заболеваний желудка и ДПК ($r=-0,3$; $p\leq 0,01$ и $r=-0,2$; $p\leq 0,05$ соответственно), а также сахарного диабета ($r=-0,2$; $p\leq 0,01$).

Существует мнение, что с длительностью болезни нарастает частота коморбидных заболеваний. Во всех исследуемых группах частота встречаемости коморбидных заболеваний нарастала параллельно увеличению длительности ЖКБ и максимально преобладала при длительности течения ЖКБ более 4 лет. При расчете корреляционных связей эти закономерности подтвердились: определена достоверная прямая связь по длительности течения ЖКБ с хроническим холециститом ($r=0,21$, $p\leq 0,01$ и $r=0,25$, $p\leq 0,05$), хроническим гепатитом ($r=0,25$, $p\leq 0,05$), сахарным диабетом 1 ($r=0,25$, $p\leq 0,01$), ЮРА ($r=0,25$, $p\leq 0,05$ и $r=-0,32$, $p\leq 0,01$ соответственно), полинозом ($r=0,25$, $p\leq 0,01$, $r=0,33$, $p\leq 0,01$ и $r=0,33$, $p\leq 0,01$ соответственно), лейкозом ($r=0,24$, $p\leq 0,05$). Таким образом, клиническими триггерами коморбидности на фоне генетической детерминированности по ЖКБ у

детей являются: неблагополучный преморбидный фон (течение беременности, прием ГКС матерью, гестационный возраст), состояние нутритивного статуса при рождении и в последующие годы, характер вскармливания, длительность течения холелитиаза.

Известно, что желчнокаменная болезнь у детей является полиэтиологическим заболеванием, где, с одной стороны, на фоне генетической детерминированности факторами инициации желчных камней являются нарушения обменных процессов, в частности, дислипидемии, приводящие к формированию холестериновых конкрементов, с другой – не менее значимыми факторами камнеобразования являются патологические процессы, сопровождающиеся явлениями внутрисосудистого гемолиза (гемолитические анемии), повышенного тромбообразования (врожденные пороки сердца и др.), гельминтозами (описторхоз), микроэлементозами и др, сопровождающимися формированием билирубиновых конкрементов. Следовательно, ЖКБ может сопровождаться не только заболеваниями пищеварительного тракта, но болезнями других органов и систем, что в современной литературе трактуется как коморбидность (полиморбидность). При этом обращает на себя внимание факт, что у одного ребенка может определяться одновременно несколько коморбидных заболеваний.

При ретроспективном анализе отобранных историй болезни детей с ЖКБ было выявлено, что только половина (84 – 57,5%) детей с ЖКБ находилась на обследовании в отделении гастроэнтерологии, тогда как остальные 62 (42,5%) ребенка лечились и наблюдались в профильных отделениях по поводу других соматических заболеваний, где камни в желчном пузыре были случайной диагностической находкой (табл. 19.). При этом в структуре сопутствующих заболеваний пищеварительного тракта у детей с ЖКБ лидировали дисфункциональные расстройства билиарного тракта (65 – 44,5%), среди хронических болезней – заболевания пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки (106 – 72,6%), В этих случаях формирование коморбидности можно

объяснить анатомической близостью сопряженных органов, когда нарушения одного органа приводят к патологическим процессам в другом (интерференция).

Среди коморбидных заболеваний других органов и систем у детей с желчнокаменной болезнью выявлялись более чем у трети аллергические заболевания (59 – 40,4%), у каждого четвертого – заболевания эндокринной системы (35 – 23,9%), у каждого пятого – кишечника (30 – 20,5%), у каждого восьмого ребенка – заболевания сердечно-сосудистой системы (18 – 12,4%), крови (17 – 11,7%), почек и мочевыводящих путей (17 – 11,7%). Причиной их развития могло быть, как осложненное течение самой ЖКБ – заболеваний, объединенных единым патогенезом (синтропия), так и случайное сочетание самостоятельных болезней (нейтропения).

При изучении сочетанности этих заболеваний между собой было выявлено 86 различных комбинаций. В связи с чем, для удобства интерпретации и оценки степени коморбидности мы использовали индекс коморбидности Чарлсона, который позволяет оценивать долгосрочный прогноз при наблюдении за больным на этапе амбулаторно-поликлинической помощи [17, 45].

Индекс коморбидности (ИК) определяли как сумму всех сопутствующих состояний, имевшихся у ребенка на момент исследования [45]. В зависимости от значений ИК были сформированы 3 группы пациентов: I группа (50 детей) – с низкими значениями ИК (менее 3 ассоциированных заболеваний); II группа (55 детей) – со средним показателем ИК (4 – 5 заболеваний); III группа (41 ребенок) – с высоким ИК (более 6 патологических состояний) желудка, ДПК и толстой кишки (ЯК, целиакия, аномалии развития – долихосигма). Взаимосвязь этих заболеваний с ЖКБ и между собой определена расчетом корреляционных связей по Пирсону.

Была выявлена статистически достоверная прямая связь между группой детей, имеющих 3 коморбидных заболевания, и формированием: ДРБТ ($r=0,48$, $p\leq 0,001$); ГЭР ($r=0,44$, $p\leq 0,001$) и пиелонефрита ($r=0,43$, $p\leq 0,01$).

Во II группе (4 – 5 заболеваний), кроме достоверной прямой связи с ДРБТ; ГЭР и пиелонефритом выявляется прямая средняя связь с: хроническим

холециститом ($r=0,44$, $p\leq 0,001$); болезнью Жильбера ($r=0,34$, $p\leq 0,05$); бронхиальной астмой ($r=0,44$, $p\leq 0,05$).

В группе с 6 и более заболеваниями корреляционные связи с предыдущими нозологиями сохраняются и дополнительно проявляются с гепатитами ($r=0,48$, $p\leq 0,001$; СД1 типа ($r=-0,45$, $p\leq 0,05$); муковисцидозом ($r=0,30$, $p\leq 0,01$); ЮРА ($r=0,4$, $p\leq 0,05$).

Такая закономерность распределения коморбидных заболеваний подтверждена при изучении структуры сочетаемости сопутствующих заболеваний между собой в зависимости от степени коморбидности. Так, у детей I группы сопутствующие заболевания были представлены 22 сочетаниями ДРБТ + аллергический ринит (4); + атопический дерматит (4); + МАРС (6); + ХГД (8). Вторую позицию по частоте занимали ХГД + ГЭР (10); ХГД + долихосигма (5); а также сочетания ЖКБ + ХГД (7); пиелонефрит (4); + СД 1 типа (2); + миокардиодистрофия (3). В целом определялось 39 сочетаний.

У детей II группы было выявлено 31 сочетание болезней. В этой группе лидировали сочетания ХГД (25) + ДГР (11); + долихосигма (5); + МАРС (5); нарушения ритма (5); АГ (3); + ожирение (5); + бронхиальная астма (4) + хронический панкреатит (3); СД 1 типа (2) и др.

Несмотря на то что в третьей группе было выявлено только 8 сочетаний: во всех сочетаниях присутствовал ХГД (8); в пяти сочетаниях присутствовала бронхиальная астма, в трех – нарушения сердечного ритма, в двух – ДГР и ГЭР; по одному случаю – анемия Минковского - Шоффара, лейкоз, хронический панкреатит, синдром Жильбера, ЮРА, МАРС, долихосигма и ожирение, с ростом количества коморбидных заболеваний достоверно повышается риск развития хронических болезней. Аналогичных данных в современной литературе при ЖКБ у детей мы не встретили.

Известно, что неблагоприятное состояние окружающей среды является одним из факторов риска увеличения частоты хронических болезней пищеварительного тракта, однако влияние экологических факторов на индекс коморбидности и структуру соматических заболеваний других органов и систем в

настоящее время остаются не изученными. Для уточнения влияния окружающей среды как на ЖКБ, так и на формирование сопутствующих заболеваний исследуемых групп детей был выполнен расчет относительного риска ($OR=3,02$, ДИ 1,12 – 1,54), где было показано, что состояние окружающей среды оказывало влияние на формирование сопутствующих заболеваний у детей с ЖКБ в целом ($OR=1,52$, ДИ 1,22 – 1,73). А по мере увеличения антропогенной нагрузки увеличивалась частота коморбидных заболеваний ($OR=1,53$, ДИ 1,08 – 1,45; $OR=1,71$, ДИ 1,11 – 2,17; $OR=1,87$, ДИ 1,18 – 1,78 соответственно).

Однако обращал на себя внимание тот факт, что частота ДРБТ не зависела от состояния окружающей среды и выявлялась практически одинаково часто в районах как с благополучным, так и с неблагополучным состояниями окружающей среды (32 – 21,9% и 33 – 22,6; $OR=0,96$, ДИ 1,12 – 1,76), что косвенно подтверждает высказанное в современной литературе предположение, что ДРБТ нельзя считать коморбидными состояниями, поскольку они всегда сопровождают желчнокаменную болезнь. При этом в 95% случаев неблагоприятное состояние окружающей среды являлось фактором риска развития хронического гастродуоденита ($OR=1,47$, ДИ 1,32 – 1,87); целиакии ($OR=1,54$, ДИ 1,12 – 1,76). По мере нарастания антропогенной нагрузки достоверно увеличивается частота эрозивных поражений ВОПТ ($r=0,62$; $p\leq 0,02$), кишечника ($r=0,46$; $p\leq 0,05$), появляются системные заболевания кишечника, такие как язвенный колит, сочетания заболеваний пищеварительного тракта с аутоиммунными и болезнями соединительной ткани: аутоиммунный тиреоидит, ревматизм, ЮРА, СКВ и др.

Таким образом, неблагоприятное состояние окружающей среды не только является фактором риска нарастания частоты хронических болезней пищеварительного тракта, но также влияет на увеличение индекса коморбидности. В свою очередь количество коморбидных заболеваний и их разнообразные сочетания в условиях неблагоприятных факторов окружающей среды увеличивают тяжесть течения желчнокаменной болезни и ухудшают прогноз заболевания.

С пищей, водой и воздухом в организм человека поступают биоэлементы, которые оказывают воздействие не только на работу внутренних органов, но и на

формирование патологических процессов. При этом макро- и микроэлементы образуют органические и минеральные вещества, наряду с витаминами, белками и углеводами являются жизненно важными компонентами пищи, используемыми для построения структур тканей, обеспечения биологических и физиологических процессов ребенка. Учитывая, что основным источником формирования микроэлементозов является экологическое состояние окружающей среды, нами был изучен микроэлементный статус у детей, проживающих в регионах с различной степенью загрязнения воздуха, почвы и воды, а также определена их взаимосвязь с коморбидными заболеваниями при желчнокаменной болезни у детей.

Было выявлено, что изменения в макро- и микроэлементном составе у наблюдаемых детей распределялись между группами наблюдения практически одинаково. При этом в сторону накопления по сравнению с референсными значениями менялись кобальт ($0,98 \pm 0,06$, $1,050 \pm 0,04$ и $1,6 \pm 0,06$; $F=2,23$, $p \leq 0,05$) кадмий ($0,4 \pm 0,03$, $0,5 \pm 0,03$ и $0,95 \pm 0,2$; $F=1,29$ $p \leq 0,05$), ртуть ($2,30 \pm 0,1$, $2,32 \pm 0,1$; и $2,32 \pm 0,7$; $F=3,22$, $p \leq 0,05$) и свинец ($4,88 \pm 0,2$, $4,91 \pm 0,2$, и $5,54 \pm 0,2$; $F=3,69$, $p \leq 0,03$). При этом дефицит селена наблюдался при ДРБТ, меди при заболеваниях кишечника, кадмия – при заболеваниях МВС. Такие изменения микроэлементного состава могут быть обусловлены как течением ЖКБ, так и проживанием детей в экологически неблагоприятных районах.

Анализ полученных данных в зависимости от длительности заболевания желчнокаменной болезнью подтвердил высказанные предположения. Так, показатели токсических микроэлементов достоверно не менялись, однако имело место накопление эссенциальных микроэлементов (марганца и меди; $F=3,37$, $p \leq 0,05$ и $F=6,83$, $p \leq 0,01$). Эти элементы так или иначе патогенетически связаны как с ЖКБ, так и с формированием коморбидных заболеваний.

Так, известно, что метаболизм марганца связан с печенью, его большая часть выводится с желчью. Марганец активирует гликозаминогликаны и гликопротеиды, участвует в обмене глюкозы, липидов, стимулирует синтез холестерина и жирных кислот, тем самым усугубляет литогенные свойства желчи, а при нарушении коллоидального равновесия последней способствует формированию

холестериновых конкрементов в желчном пузыре [19]. Кроме того, марганец обладает аллергизирующими свойствами, возможно, именно его накоплением объясняется нарастание как частоты детей с ЖКБ, так и количества аллергических коморбидных заболеваний у детей этой когорты.

Поступающая в организм с пищей медь абсорбируется в энтероцит с помощью транспортного белка Ctrl, за выход меди из клетки ответственен другой белок – АТР7А. Затем этот микроэлемент переносится альбумином и транскуприном к печени. После кишечной абсорбции 75% меди поглощается печенью, а оставшая часть, главным образом связанная с альбумином, поступает в периферическое кровообращение. В печени 20% поглощенной меди выводится обратно в желудочно-кишечный тракт, а 80% экспортируется на периферию, будучи связанной с церулоплазмином. Подсчитано, что приблизительно 2,5 мг меди выводится ежедневно с желчью. Кроме того, медь участвует в синтезе гема, ее избыток способствует выведению из тканей железа, кобальта и магния, что не только влияет на процессы нуклеации в желчном пузыре, но может проявить себя появлением заболеваний крови, выявленных нами у детей II и III групп наблюдения [19]. В связи с этим представляло интерес изучить состояние микроэлементного статуса у детей с ЖКБ в зависимости от структуры коморбидных заболеваний.

Анализ полученных данных показал, что количественные показатели микроэлементов между исследовательскими группами не зависели от количества коморбидных состояний. Кроме того, как накопление, так и дефицит отдельных микроэлементов чаще преобладали у детей I группы (с тремя коморбидными болезнями), в отличие от таковых показателей II (4-5 коморбидных состояний) и III (6 и более болезней) групп детей с ЖКБ, где эти нарушения были более ожидаемы. При этом каждая группа коморбидных заболеваний сопровождалась нарушением микроэлементного состава, патогенетически связанным либо с ЖКБ, либо с пораженным органом. Так, при хронических заболеваниях желудка и ДПК наблюдалась достоверная статистическая зависимость ($t=-3,12$, $p\leq 0,01$) в виде дефицита эссенциального микроэлемента селена (Se), который является антиоксидантом и выводит токсические элементы из печени и защищает липиды

биологических мембран от разрушения, а также является антагонистом мышьяка, ртути, кадмия. Дефицитом этого микроэлемента частично можно объяснить накопление мышьяка и ртути у наблюдаемых нами детей с ЖКБ [19].

При заболеваниях печени и аллергопатологии у детей с желчнокаменной болезнью наблюдался дефицит кобальта ($t=-4,49$, $p\leq 0,0001$ и $t=-2,34$, $p\leq 0,05$ соответственно). Это могло быть обусловлено тем, что он участвует в углеводном и белковом обменах и способен накапливаться преимущественно в печени, в меньшей степени в почках, лимфатических узлах и щитовидной железе. Кобальт экскретируется желчью и активно участвует в активации ряда ферментов, одним из которых является активация метилмалонил-СоА-мутаза, которая участвует в обмене жирных кислот и синтезе инсулина [19]. Возможно предположить, что нарушения углеводного и белкового обменов при желчнокаменной болезни у детей приводят к дефициту эссенциальных микроэлементов (селена, кобальта), которые способствуют осложненному течению холелитиаза в виде формирования НАДЖП и инсулинорезистентности, либо наоборот, сами по себе заболевания печени и аллергические болезни приводят к формированию конкрементов в желчном пузыре. Эти аспекты требуют дальнейшего изучения и уточнения.

Коморбидные заболевания эндокринной системы и кишечника сопровождались избытком хрома ($t=2,40$, $p\leq 0,05$ и $t=1,97$, $p\leq 0,05$ соответственно), что можно рассматривать как компенсаторную реакцию при дислипидемии и гиперсекреции инсулина у детей с сахарным диабетом, поскольку он способствует снижению уровня холестерина в крови и входит в состав фермента, который ускоряет усвоение инсулина [19].

Накопление кадмия в почках способствует нарушению метаболизма в них и формированию дисметаболической нефропатии и интерстициального нефрита ($t=2,09$, $p\leq 0,05$). Токсические элементы, такие как алюминий, в больших дозах также способны накапливаться в почках ($t=3,95$, $p\leq 0,0001$) [19].

Токсические микроэлементы накапливаются у больных с профессиональными вредностями или при длительном нахождении в зонах экологического бедствия. Антагонистами токсических микроэлементов являются

эссенциальные микроэлементы. Повышение их уровня в организме выполняет роль компенсаторной реакции, направленной на поддержание внутреннего гомеостаза. Срыв этой защитной реакции может приводить к вредоносному воздействию на организм ребенка не только токсических, но и эссенциальных микроэлементов [19, 44, 49].

Высказанное предположение было подтверждено изучением состояния микроэлементного статуса у детей с ЖКБ, протекающей на фоне коморбидных заболеваний в зависимости от экологического состояния окружающей среды. По результатам проведенного исследования видно, что экологическое состояние окружающей среды влияет на баланс микро- и макроэлементов у детей с желчнокаменной болезнью в виде достоверно значимого накопления у них таких эссенциальных элементов, как кобальт, магний, селен и хром ($\chi^2=4,61$, $p\leq 0,05$; $\chi^2=5,02$, $p\leq 0,05$; $\chi^2=5,56$, $p\leq 0,05$ и $\chi^2=15,5$, $p\leq 0,0001$ соответственно) и токсических микроэлементов свинца ($\chi^2=4,65$, $p\leq 0,05$) и ртути ($\chi^2=3,66$, $p\leq 0,05$). При этом, неблагоприятное экологическое состояние окружающей среды в 95% случаев является фактором риска накопления условно-эссенциального микроэлемента мышьяка (OR=2,3, ДИ 1,24 – 3,12), эссенциальных элементов – хрома и селена (OR=3,14; ДИ 1,21 – 3,48 и OR=1,5; ДИ 1,29 – 2,18 соответственно).

Известно, что ЖКБ у детей в большинстве случаев протекает бессимптомно и является диагностической находкой. При анализе клинической картины ЖКБ в исследуемых группах на фоне разнообразия как функциональных нарушений, так и воспалительных заболеваний боли в животе и симптомы диспепсии достоверно нарастали при 6 и более сопутствующих заболеваниях ($\chi^2=8,97$; $p\leq 0,05$ и $\chi^2=6,48$; $p\leq 0,05$ соответственно), что указывает на взаимосвязь степени коморбидности с клинической картиной ЖКБ.

Среди диспепсических расстройств у каждого десятого ребенка независимо от степени коморбидности выявлялась тошнота ($\chi^2=0,11$; $p\leq 0,91$), достоверно нарастала от степени коморбидности изжога (2 – 1,4%; 15 – 10,3%; 28 – 19,8%; $\chi^2=7,48$, $p\leq 0,05$ соответственно) и отрыжка (5 – 3,4%; 10 – 6,8; 26 – 17,8%; $\chi^2=6,36$, $p\leq 0,04$), запоры достоверно чаще выявлялись у детей III группы ($\chi^2=8,21$, $p\leq 0,05$).

При этом у детей с сопутствующими заболеваниями пищевода и желудка изжога и отрыжка беспокоили в ночное время суток, а у детей с ЯБДПК – на протяжении всех суток. Полученные данные указывают на то, что диспепсические расстройства и дисфагия у детей с ЖКБ были обусловлены недостаточностью кардии и пилорического сфинктера на фоне хронических сопутствующих заболеваний ВОПТ. Данное предположение было подтверждено изучением результатов эндоскопических исследований.

При эндоскопическом исследовании у 69 (65,1%) из них были выявлены поверхностные гастродуодениты, сочетание гастродуоденита с эзофагитом у 27 (25,5%); гастродуоденита с ГЭРБ – у 13 (12,3%), ЯБДПК – у 4 (3,8%). Эндоскопическая картина поверхностных гастродуоденитов была представлена отеком слизистой оболочки желудка и ДПК и умеренным утолщением складок. При гипертрофических гастритах (28 – 26,4%) не отмечалось истинной гиперплазии ткани, а были изменения в виде более утолщенных региональных складок желудка и переходящих складок двенадцатиперстной кишки. Выраженных атрофических изменений практически не определялось.

При гистологическом исследовании поверхностные гастродуодениты характеризовались дистрофией поверхностного эпителия у четверти детей (26 – 24,5%), отеком (16 – 15,9%), плазмноклеточной (13 – 12,3%) и лимфоплазмоцитарной (9 – 8,5%) инфильтрацией собственного слоя слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, без дистрофических изменений главных и обкладочных клеток. При этом более тяжелое поражение слизистой оболочки пищевода, желудка и ДПК было выявлено у детей с высокой степенью коморбидности (6 и более заболеваний: $\chi^2=7,48$, $p\leq 0,05$) при длительности заболевания более 4 лет.

Таким образом, с одной стороны, у детей с ЖКБ, протекающей на фоне коморбидных заболеваний, клинические проявления поражения пищеварительного тракта неспецифичны, что не дает возможности заподозрить формирование заболеваний ВОПТ на ранних стадиях заболевания и указывает на необходимость комплексного обследования детей с ЖКБ, включая ЭГДС, с другой – полученные

данные по особенностям клинического течения ЖКБ у детей на фоне коморбидных заболеваний не только подтверждают сам факт формирования последних, но и указывают на то, что коморбидные болезни утяжеляют течение ЖКБ, чем, возможно, и обусловлено снижение частоты литолитической терапии у детей с ЖКБ с возрастом и с длительностью заболевания.

Нами выявлена достоверная средняя связь с эффективностью растворения желчных камней в случаях сочетания комплекса сопутствующих заболеваний, сопровождающихся дислипидемией с преобладанием ЛПНП (ХГД + Ожирение + СД1 ($r=0,38$, $p\leq 0,05$); СД1 типа + полиноз + пиелонефрит + ожирение ($r=0,33$, $p\leq 0,01$); хронический холецистит + ХГД + ДРБТ + ожирение ($r=0,43$, $p\leq 0,01$) и др. В тех случаях, где ЖКБ сочеталась с болезнями сопровождающимися нарушениями свертывающей системы крови, анемиями, гипербилирубинемией: атопический дерматит + анемия М.-Ш + ИМВП ($r=-0,05$, $p\leq 0,54$; $r=-0,02$, $p\leq 0,77$; $r=0,24$, $p\leq 0,05$ соответственно); хронический гепатит + болезнь Жильбера + ДМН + аутоиммунный тиреоидит ($r=-0,05$, $p\leq 0,48$, $r=0,08$, $p\leq 0,26$ $r=0,25$, $p\leq 0,01$, соответственно), – цитолиз желчных камней был не эффективным (взаимосвязь была отрицательной).

Таким образом, эффективность литолиза желчных камней значительно снижается от степени коморбидности, но достоверно эффективность консервативной терапии определяется патогенетическими особенностями сопутствующих заболеваний. Однако независимо от выявленных взаимосвязей коморбидность утяжеляет течение желчнокаменной болезни у детей.

Одним из осложнений ЖКБ является усугубление с возрастом и длительностью заболевания метаболических нарушений, исходом которых является риск формирования метаболического синдрома (МС). Согласно литературным данным, ведущая роль при его формировании принадлежит состоянию нутритивного статуса при рождении и в последующие годы [5]. Изучение доли влияния дефицита массы тела, избыточной массы тела на развитие основных составляющих метаболического синдрома: гиперхолестеринемии, артериальной гипертензии (АГ), ДМН, ожирения у детей с ЖКБ – в зависимости от

степени коморбидности также выявило свои закономерности. Взаимосвязь сопутствующих заболеваний при ЖКБ с показателями МС была подтверждена методом сопряженных признаков. Так, у наблюдаемых детей с ЖКБ отмечается сильная прямая связь между избыточной и низкой массой тела с гиперхолестеринемией, гипертриглицеридемией, ЛПНП с АГ, ожирением, ДМН. Однако максимальное количество связей выявлено в III группе наблюдения, что подтверждает ранее полученные нами данные о том, что степень коморбидности усугубляет течение ЖКБ и может приводить к развитию метаболических осложнений с формированием метаболического синдрома. Полученные в ходе исследования данные позволили разработать алгоритм формирования коморбидных заболеваний у детей с желчнокаменной болезнью.

Таким образом, коморбидность у детей с желчнокаменной болезнью встречается часто. При этом большинство коморбидных заболеваний так или иначе патогенетически взаимосвязаны с желчнокаменной болезнью. Окружающая среда является лишь одним из многих факторов риска развития коморбидности у детей с ЖКБ. Полученные нами данные позволяют прогнозировать формирование коморбидных заболеваний как органов пищеварения, так и других органов и систем у детей с желчнокаменной болезнью, что в свою очередь позволит профилактировать и корректировать эти состояния на ранней стадии их развития.

Провести грань между мультифакториальностью и коморбидностью при ЖКБ не позволяет единый патогенез коморбидных заболеваний и ЖКБ, где фундаментальной основой является наличие универсальных процессов, которые происходят на геномном и молекулярном уровнях и в результате которых могут поражаться различные органы – мишени. Отсюда вытекает невозможность выделить, какое заболевание является первопричиной развития холелитиаза, а что может быть результатом осложненного течения ЖКБ по-прежнему остается не ясным. Механизмы формирования коморбидных заболеваний у детей с ЖКБ представлены в виде алгоритма.

Однако следует признать, что коморбидные болезни у детей с желчнокаменной болезнью увеличивают тяжесть состояния и ухудшают прогноз

ЖКБ. В связи с этим диагностика коморбидных состояний должна быть ранней, позволяющей осуществлять профилактические мероприятия по предотвращению развития коморбидности, что свою очередь будет не только способствовать предотвращению инвалидности, но и улучшению состояния здоровья ребенка в целом.

ВЫВОДЫ

1. При оценке преморбидного фона исследуемых детей с холелитиазом было выявлено, что ведущими факторами развития коморбидных заболеваний у детей с ЖКБ являются: наследственная отягощенность, состояние нутритивного статуса ребенка при рождении и в последующие возрастные периоды, длительность течения камненосительства и возраст ребенка.

2. При изучении общей структуры коморбидных заболеваний у детей с ЖКБ выявлено преобладание дисфункциональных нарушений билиарного тракта – ДБРТ (65 – 44,5%) независимо от индекса коморбидности (32 – 21,9% и 33 – 22,6%; OR=0,96, ДИ 1,12 – 1,76), что косвенно подтверждает высказанное в современной литературе предположение, что ДРБТ нельзя считать коморбидными состояниями, поскольку они всегда сопровождают желчнокаменную болезнь.

3. Увеличение частоты хронических заболеваний желудка, ДПК, печени и поджелудочной железы ($\chi^2=11,23$, $p\leq 0,01$; $\chi^2=12,86$, $p\leq 0,05$; $\chi^2=9,67$, $p\leq 0,05$ соответственно) в зависимости от возраста ребенка, длительности течения ЖКБ, когда риск развития последних нарастал от первой к третьей группе наблюдения (OR=1,54 ДИ 1,36 – 1,86 и OR=3,84 ДИ 2,91 – 5,10 соответственно), указывает на поражение желудка и ДПК по типу интерференции, когда изменения в одном органе приводят к нарушениям в другом.

4. Тот факт, что сахарный диабет, а также аллергические заболевания, болезни мочевыделительной системы и крови не имели зависимости от длительности течения ЖКБ ($\chi^2=4,29$, $p=0,11$; $\chi^2=0,17$, $p=0,92$; $\chi^2=0,69$, $p=0,71$ и $\chi^2=1,04$, $p=0,59$ соответственно), указывает на коморбидность, обусловленную нейтропией, т. е. случайным сочетанием болезней.

5. На рост хронических заболеваний желудка и ДПК, заболеваний печени и кишечника достоверно значимо оказывают влияние загрязняющие вещества почвы пестицидами ($t=2,30$, $p\leq 0,05$; $t=2,60$, $p\leq 0,05$; $t=2,06$, $p\leq 0,05$ и $t=2,39$, $p\leq 0,05$ соответственно), на рост заболеваний мочевыделительной системы – вещества,

загрязняющие почву тяжелыми металлами ($t=2,49$, $p \leq 0,05$ при длительности камненосительства более 4 лет). Полученные данные не позволяют исключить влияние состояния окружающей среды на коморбидность у детей с желчнокаменной болезнью.

6. Тот факт, что накопление свинца, мышьяка и ртути у детей с ЖКБ не зависело от количества коморбидных заболеваний, частично можно объяснить выявленным нами дефицитом селена, который является их антагонистом. В свою очередь дефицит кобальта ($t=-4,49$, $p \leq 0,0001$ и $t=-2,34$, $p \leq 0,05$ соответственно), выявленный нами при заболеваниях печени, может быть обусловлен нарушениями углеводного и белкового обменов у детей с желчнокаменной болезнью. Накопление таких эссенциальных элементов, как кобальт, магний, селен и хром ($\chi^2=4,61$, $p \leq 0,05$; $\chi^2=5,02$, $p \leq 0,05$; $\chi^2=5,56$, $p \leq 0,05$ и $\chi^2=15,5$, $p \leq 0,001$ соответственно), и токсических макроэлементов – свинца ($\chi^2=4,65$, $p \leq 0,05$) и ртути ($\chi^2=3,66$, $p \leq 0,05$), условно эссенциального микроэлемента мышьяка ($\chi^2 = 4,15$, $p \leq 0,05$) у детей с ЖКБ можно объяснить экологическим неблагополучием окружающей среды, где относительный риск их формирования составил 95%.

7. Полученные данные по особенностям клинического течения ЖКБ у детей на фоне коморбидных заболеваний подтверждают не только сам факт формирования последних, но и указывают на то, что коморбидные болезни утяжеляют течение ЖКБ, снижают эффективность литолитической терапии, способствуют формированию осложненного течения ЖКБ с развитием клинических признаков метаболического синдрома, обусловленного высокой достоверной корреляционной связью с гиперхолестеринемией (за счет повышения ЛПНП и снижения ЛПВП), артериальной гипертензией, дисметаболической нефропатией (урикурией), ожирением, СД 1 типа.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Детям с желчнокаменной болезнью рекомендуется включить в алгоритм диагностики как пищеварительного тракта, так и других органов и систем анализ волос на микро- и макроэлементы, ЭГДС, УЗИ – сердца, щитовидной железы, почек.

С целью профилактики развития коморбидности у детей с холелитиазом необходимо применять разработанный диагностический алгоритм, позволяющий рассчитать прогноз развития коморбидных заболеваний у данной когорты детей.

У детей с высокой степенью коморбидности (III группа) рекомендуется проводить консервативную терапию с учетом неблагоприятного исхода желчнокаменной болезни в виде развития ожирения, инсулинорезистентности и метаболического синдрома.

С целью повышения эффективности литолитической терапии и увеличения комплаентности родителей к лечению ЖКБ у детей в схему консервативной терапии следует включать лекарственные средства, направленные на коррекцию функциональных нарушений и нивелирование факторов агрессии желудка и ДПК с учетом принципов доказательной медицины.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С целью уменьшения коморбидных заболеваний у детей с ЖКБ необходимо, на основании выявленных причинно-значимых факторов их формирования, разработать меры профилактики, предотвращающие манифестацию этих болезней.

Для нивелирования влияния неуправляемых причинно-значимых факторов (наследственность, генетическая детерминированность, врожденные пороки развития и др.) коморбидности необходима активная работа по первичной профилактике этих болезней.

Влияние на коморбидность, обусловленную управляемыми факторами (окружающая среда, нутритивный статус и др.), достигается мероприятиями по вторичной профилактике: правильное питание, здоровый образ жизни, борьба с гиподинамией, контроль медикаментозной терапии.

УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ

АЛТ	— аланинаминотрансфераза;
АР	— аномалии развития;
АСТ	— аспартатаминотрансфераза;
БТ	— билиарный тракт;
ВОПТ	— верхние отделы пищеварительного тракта;
ВЗК	— воспалительные заболевания кишки;
ГБ	— гипертоническая болезнь;
ДРБТ	— дисфункциональные расстройства желчевыводящих путей;
ДПК	— двенадцатиперстная кишка;
ЖКБ	— желчнокаменная болезнь;
ЖП	— желчный пузырь;
ИМТ	— индекс массы тела;
КГ	— контрольная группа;
ЛПВП	— липопротеины высокой плотности;
ЛПНП	— липопротеины низкой плотности;
ЛПОНП	— липопротеины очень низкой плотности;
НБ	— непрямой билирубин;
ОБ	— общий билирубин;
ОХС	— общий холестерин;
ПБ	— прямой билирубин;
СД	— сахарный диабет;
УДХК	— урсодеоксихолевая кислота;
УЗИ	— ультразвуковое исследование;
ФНП	— функциональное нарушение пищеварения;
ХГД	— хронический гастродуоденит;
ХП	— хронический панкреатит;
ЩФ	— щелочная фосфатаза;
ЭГДС	— эзофагогастродуоденоскопия;
ЯБ	— язвенная болезнь;
ЯК	— язвенный колит.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Артамонов, Р.Г. К вопросу о коморбидности в педиатрической практике / Р.Г. Артамонов // Педиатрия. – 2012. – Т. 91(4). – С. 146-149.
2. Белоусов, Ю.В. Коморбидность при заболеваниях пищеварительной системы у детей / Ю.В. Белоусов // Здоровье ребенка. – 2012. – № 1(36). – С. 134-136.
3. Бельмер, С.В. Функциональные нарушения органов пищеварения у детей / С.В. Бельмер, А.И. Хавкин, Д.В. Печуров // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 156 с.
4. Богоутдинов, М.Ш. Характеристика морфофункционального состояния эзофагогастродуоденального комплекса при желчнокаменной болезни / М.Ш. Богоутдинов, И.О. Гибадулина, Н.В. Гибадулин // Бюллетень сибирской медицины. – 2008. – № 4. – С. 15-19.
5. Бокова, Т.А. Факторы риска формирования метаболического синдрома у детей с ожирением / Т.В. Бокова // Рос. вестник перинатол. и педиатрии. – 2018. – № 63(3). – С. 64-69.
6. Вербова, А.Ф. Медицина XXI века: в фокусе коморбидность / А.Ф. Вербова, И.А. Цанава, Н.И. Вербовая // Университетская медицина Урала. – 2017. – Т. 3. – № 2. – С. 27-31.
7. Власов, Н.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром в детском возрасте / Н.Н. Власова, Е.А. Корниенко // Экспериментал. и клин. гастроэнтерол. – 2020. – Т. 183. – № 11. – С. 51-61.
8. Власова, Т. В. Коморбидность в клинической картине внутренних болезней: фокус на симптоматические гастродуоденальные язвы / Т.В. Власова, В.В. Шкарин, М.Л. Горбунова [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2017. – № 6. – С. 1012-1019.
9. Гаджиев, Н.К. Мочекаменная болезнь и метаболический синдром. Патофизиология камнеобразования / Н.К. Гаджиев, Д.А. Малхасян, Н.К. Мазуренко [и др.] // Эксперим. и клинич. урология. – 2018. – № 1. – С. 66-75.

10. Гаус, О.В. Оценка прогностических факторов развития желчнокаменной болезни у лиц с метаболическим синдромом / О.В. Гаус, В.А. Ахмедова // Экспериментал. и клиническая гастроэнтерол. – 2014. – № 1. – С. 46-50.
11. Гизингер, О.А. Актуальные вопросы определения микроэлементов: возможности современной лаборатории / О.А. Гизингер, Т.А. Силкина, М.В. Пешикова // Педиатрический вестник Южного Урала. – 2019. – № 1. – С. 52-57.
12. Гильмиярова, Ф.Н. Энергодефицитное состояние – основа гипотрофии и коморбидной патологии у детей / Ф.Н. Гильмиярова, Д.В. Печкуров, М.А. Прилепина [и др.] // Медицинский альманах. – 2016. – № 2(42). – С. 60-62.
13. Гудков, Р.А. Коморбидность, мультиморбидность, полипатии – три взгляда на сочетанную патологию / Р.А. Гудков, О.Е. Коновалов // Вестник РУДН. Серия: Медицина. – 2015. – № 1. – С. 39-45.
14. Гудков, Р.А. Причины и факторы риска сочетанной патологии у детей / Р.А. Гудков, О.Е. Коновалов // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2016. – № 2. – С. 144-152.
15. Гурова, М.М. Особенности лабораторной и инструментальной оценки состояния верхних отделов пищеварительной системы у детей с хроническим гастродуоденитом, ассоциированным с хеликобактерной инфекцией / М.М. Гурова, В.В. Куприенко // Медицина: теория и практика. – 2019. – № 3. – С. 183-189.
16. Дзяк, Л.А. Оценка возможностей фармакологической коррекции оксидантного стресса как фактора риска развития сосудистых коморбидных заболеваний / Л.А. Дзяк, Е.С. Цуркаленко // Семейная медицина. – 2017. – № 3(71). – С. 56-64.
17. Драпкина, О.М. Коморбидность, мультиморбидность, двойной диагноз – синонимы или разные понятия? / О.М. Драпкина, А.М. Шутов, Е.В. Ефремова // КВТиП. – 2019. – № 2. – С. 65-69.
18. Дьячкова, Э.Э. Экологическая модель коморбидности / Э.Э. Дьячкова // Агаджаньяновские чтения: материалы II Всерос. науч.-практ. конф. (г. Москва, 26-27 января 2018 г.). – М.: РУДН, 2018. – С. 92-93.

19. Ермаков, В.В. Биогеохимическая индикация микроэлементозов: учебник / В.В. Ермаков, С.Ф. Тютиков, В.А. Сафонов. – М.: Рос. акад. наук. – 2018. – 386 с.
20. Желудочно-кишечный тракт и ожирение у детей / под ред. В.П. Новиковой, М.М. Гуровой. – СПб.: СпецЛит. – 2016. – 302 с.
21. Жиемурадова, Г.К. Микроэлементозы и заболеваемость детей, проживающих в регионе Приаралье / Г.К. Жиемурадова // Медицина: теория и практика. – 2019. – № 4(8). – С. 205-205.
22. Захарова, И.Н. Хронический запор в сочетании с дисфункцией билиарного тракта у детей: коморбидность или клиническая закономерность? / И.Н. Захарова, И.В. Бережная, С.В. Шишкина // Медицинский совет. – 2019. – № 17. – С. 123-129.
23. Казакова, М.А. Особенности микрoэкологических нарушений органов гастродуоденальной области и гепатобилиарной системы у детей / М.А. Казакова // Вестник современной клинической медицины. – 2017. – № 6. – С. 15-20.
24. Каскин-Беттаг, М. Формирование предрасположенности к развитию заболеваний на ранних этапах развития у детей / М. Каскин- Беттаг // Практика педиатра. – 2016. – № 5. – С. 18-24.
25. Каспаров, Э.В. Метаболические аспекты формирования гастродуоденальной патологии у детей Сибири / Э.В. Каспаров, О.Л. Москаленко // Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. – 2016. – № 9 (81). – С. 10-32.
26. Киричук, А.А. Особенности элементного состава волос студентов, прибывших на учебу в Московский мегаполис из различных регионов мира / А.А. Киричук // Микроэлементы в медицине. – 2021. – № 1. – С. 14-21.
27. Кирьянчук, Н.В. Особенности клинического течения коморбидных гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и хронического гастродуоденита у детей / Н.В. Кирьянчук // Здоровье ребенка. – 2018. – Прил. 1. – С. 54-57.
28. Кожин, А.А. Особенности функционального состояния детей групп экологического риска, аспекты их иммунного статуса и возможности

- восстановительной терапии / А.А. Кожин, В.А. Попова, О.З. Пузикова [и др.] // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2019. – № 1(56). – С. 28-36.
29. Колоева, Х.М. Коморбидность: что общего у неалкогольной жировой болезни печени и хронической обструктивной болезни легких (обзор литературы) / Х.М. Колоева, О.М. Урясьев, Р.Т. Дидигова // Дневник казанской медицинской школы. – 2019. – № 2. – С. 50-55.
30. Кольдибекова, Ю.В. Оценка вероятности развития коморбидности заболеваний нервной системы и органов пищеварения у детей при сочетанном воздействии химических факторов и факторов образовательного процесса / Ю.В. Кольдибекова, М.А. Землянова, М.Ю. Цинкер // Анализ риска здоровью. – 2020. – № 3. – С. 100-107.
31. Комлева, Н.Е. Экологические и социальные факторы в развитии коморбидности / Н.Е. Комлева, А.А. Марьяновский, А.А. Панов // Эколого-физиологические проблемы адаптации: материалы XVII Всерос. симпозиума (г. Рязань, 23-26 мая 2017 г.). – М.: РУДН, 2017. – С. 107-109.
32. Кошурникова, А.С. Ожирение и метаболический синдром: вопросы диагностики, профилактики и лечения / А.С. Кошурникова, Е.В. Лукина // Леч. врач. – 2017. – № 10. – С. 66-69.
33. Лазебник, Л.Б. Исторические особенности и семантические трудности использования терминов, обозначающих множественность заболеваний у одного больного / Л.Б. Лазебник, Ю.В. Конев // Экспериментал. и клин. гастроэнтерол. – 2018. – № 6(154). – С. 4-9.
34. Лещук, С. И. Взаимосвязь загрязнения окружающей среды и экологически обусловленной заболеваемости населения на территории техногенного загрязнения / С.И. Лещук, И.В. Суркова, Н.В. Сенкевич // Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия «Естественные науки». – 2017. – № 2. – С. 110-117.
35. Лукашевич, А.П. Особенности нарушений функционального состояния кишечника при желчнокаменной болезни и возможности их коррекции : дис. ...

- канд. мед. наук : 14.01.04 / А.П. Лукашевич; [Место защиты: Перм. гос. мед. ун-т им. Акад. Е.А. Вагнера]. – Пермь, 2018. – 165с.
36. Мазуренко, Н.Н. Дуоденогастральный рефлюкс у детей: современный взгляд на проблему / Н.Н. Мазуренко // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2018. – Т. 17. – № 1. – С. 23-31.
 37. Маклакова, О.А. Методические аспекты оценки риска развития коморбидной патологии в условиях воздействия химических факторов окружающей среды / О.А. Маклакова, Н.В. Зайцева, Д.А. Кирьянов // Анализ риска здоровью. – 2020. – № 4. – С. 54-61.
 38. Маклакова, О.А. Оценка риска развития заболеваний органов дыхания и коморбидной патологии у детей в условиях загрязнения атмосферного воздуха химическими веществами техногенного происхождения (когортное исследование) / О.А. Маклакова // Анализ риска здоровью. – 2019. – № 2. – С. 56-63.
 39. Максимова, Н.Э. Коморбидность патологии органов пищеварения и мочевой системы детского возраста / Н.Э. Максимова, Г.К. Карымова, Д.М. Галактионова // Фундаментальная наука в современной медицине – 2018 : сб. материалов сателлитной дистанцион. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых (г. Минск, 2 февр. 2018 г.). – Минск: БГМУ, 2018. – С. 436-440.
 40. Мелкумова, М.А. Состояние окислительного стресса и минерального обмена при коморбидной патологии ЖКТ у детей / М.А. Мелкумова, М.М. Палкин, И.В. Садовникова [и др.] // VOLGAMEDSCIENCE : сб. тез. VI Всерос. конф. молодых ученых и студентов с междунар. участием (г. Н. Новгород, 16-17 марта 2020 г.). – Н. Новгород: Изд-во Приволжского исследовательского мед. ун-та, 2020. – С. 475-477.
 41. Молокова, А.В. Микроэлементозы у детей с гиперреактивностью бронхов / А.В. Молокова, Н.С. Павленко, Н.С. Ишкова // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2014. – № 5. – С. 23.

42. Моргуль, А.Р. Микроэлементозы как фактор риска развития аллергических заболеваний у детей / А.Р. Моргуль, Л.К. Галустян // FORCIPE. – 2020. – Т. 3. – № 8. – С. 861-862.
43. Недыхалов, И.С. Частота встречаемости и структура заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа / И.С. Недыхалов, Я.В. Гирш, А.А. Тепляков // Российский вестник перинатол. и педиатр. – 2018. – № 4. – С. 269.
44. Нотова, С.В. Влияние антропогенных и геохимических факторов среды обитания на элементный статус детей Челябинской области / С.В. Нотова, Г.Н. Киреева, Е.В. Жуковская [и др.] // Экология человека. – 2017. – № 11. – С. 23-28.
45. Оганов, Р.Г. Коморбидная патология в клинической практике / Р.Г. Оганов, В.И. Симаненков, И.Г. Бакулин [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18. – № 1. – 62 с.
46. Отчет Федеральной службы государственной статистики Здравоохранение в России. – М.: 2019. [Электронный ресурс] URL: https://rosstat.gov.ru/bgd/regl/b19_34/Main.htm (дата обращения – 29.01.2023).
47. Павловская, Е.В. Частота сопутствующей патологии у детей и подростков с ожирением в зависимости от возраста / Е.В. Павловская, М.Э. Багаева, А.Г. Сурков [и др.] // Вопросы питания. – 2018. – № 5. – С. 148-149.
48. Петров, И.М. Сравнительный анализ методов оценки коморбидной патологии населения Ханты-Мансийского автономного округа / И.М. Петров, Э.Э. Дьячкова, А.Б. Гудков [и др.] // Экология человека. – 2019. – № 3. – С. 10-16.
49. Пичужкина, Н.М. Социально-гигиенические аспекты экологически обусловленных заболеваний / Н.М. Пичужкина, М.И. Чубирко, Е.В. Михалькова // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2018. – Т. 21.-№ 4. – С. 19-22.
50. Плаксин, Н.С. Коморбидность заболеваний сердечно-сосудистой системы при хронической болезни почек / Н.С. Плаксин, Т.М. Богданова // Международный студенческий научный вестник. – 2018. – № 5. – С. 66. <https://www.eduherald.ru/pdf/2018/5/19188.pdf>

51. Подпорина, Л.А. Коморбидность заболеваний пищеварительного тракта у детей с синдромом вегетативной дистонии / Л.А. Подпорина, В.А. Шашель // Успехи современной науки и образования. – 2017. – Т. 6. – № 2. – С. 177-180.
52. Рагозин, Р.О. Геопатология и климат в оценке коморбидности / Р.О.Рогозин, Э.Э. Дьячкова, Д.Г. Губин [и др.] // Медицинская наука и образование Урала. – 2017. – Т. 18. – № 1. – С. 166-170.
53. Расулов, С.К. Изучение микроэлементного состава диеты детей в целях профилактики микроэлементозов / С.К. Расулов, Т.А. Бобомуратов, З.А. Джураева [и др.]// Медицина: теория и практика. – 2019. – № 8. – С. 452.
54. Репецкая, М.Н. Современные особенности течения билиарной дисфункции у детей / М.Н. Репецкая, О.М. Бурдина, Д.В. Лишке // Пермский медицинский журнал. – 2016. – № 3. – С. 31-35.
55. Рыбочкина, А.В. Заболевания органов пищеварения у детей и подростков с избыточной массой тела и ожирением в Республике Саха (Якутия) / А.В. Рыбочкина, Т.Г. Дмитриева, Е.А. Фонарева // Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова. Серия: Медицинские науки. – 2020. № 1 (18). – С. 38-45.
56. Савилов, Е.Д. Фактор риска: теория и практика применения в эпидемиологических исследованиях / Е.Д. Савилов, С.Н. Шугаева // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2017. – № 6. – С. 306-310.
57. Селезнева, Э.Я. Желчнокаменная болезнь, сочетающаяся с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / Э.Я. Селезнева, А.А. Ильченко // Эксперим. и клинич. гастроэнтерол. – 2008. – № 5.-С. 48-55.
58. Сопутствующие заболевания // Wikipedia [Электронный ресурс] URL: https://translated.turbopages.org/proxy_u/en-ru.ru.a206fc51-63da1e4c-8fb3ddc1-74722d776562/https/en.wikipedia.org/wiki/Comorbidity (дата обращения – 01.02.2023).
59. Струков, Е.Л. Коморбидность при заболеваниях щитовидной железы и желудочно-кишечного тракта у подростков / Е.Л. Струков, А.А. Похлебкина // Современные проблемы подростковой медицины и репродуктивного здоровья

- молодежи. Кротинские чтения: сборник трудов III Научно-практической конференции с международным участием (г. Санкт-Петербург, 28-29 ноября 2019 г.). – Санкт-Петербург: Консорциум «Альфа-групп», 2019. – С. 266-272.
60. Стяжкина, С.Н. Коморбидность как проблема современной медицины / С.Н. Стяжкина, Н.П. Макшакова // Academy. – 2017. – № 6 (21). – С. 81-83.
61. Телегина, И.А. Коморбидная патология при заболеваниях желудочно-кишечного тракта у детей / И.А. Телегина, Ю.А. Музалева // European Scientific Conference: сб. ст. XVIII Междунар. науч.-практ. конф. (г. Пенза, 8 января 2020 г.). – Пенза: Наука и посвящение, 2020. – С. 233-235.
62. Токтоназарова, В.А. Коморбидность как клиническая проблема: причины, диагностика и лечение / В.А. Токтоназарова // Вестник современных исследований. – 2018. – № 63. – С. 66-74.
63. Фадеева, О.Ю. Желчнокаменная болезнь у детей, больных гемолитическими анемиями / О.Ю. Фадеева, Г.А. Ратманова, О.И. Вотякова [и др.] // Земский врач. – 2015. – № 3(27). – С. 35-36.
64. Хавкин, А.И. Применение индекса коморбидности для оценки влияния сочетанной патологии на характер течения хронического гастродуоденита у подростков / А.И. Хавкин, М.М. Гурова, В.П. Новикова // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2018. – Т. 97. – № 6. – С. 19-25.
65. Харитонов, Л.А. От идеи к реалиям: современные успехи детской гастроэнтерологии / Л.А. Харитонов, К.И. Григорьев, А.М. Запруднов // Экспериментал. и клин.гастроэнтерол. – 2019. – № 11 (171). – С 4-15. DOI: 10.31146/1682-8658-esg-171-11-4-15
66. Христич, Т.Н. Патогенетические аспекты коморбидности хронического панкреатита и хронической обструктивной болезни легких / Т.Н. Христич, Д.А. Гонцарюк // Гастроэнтерология. – 2019. – № 1. – С. 54-61.
67. Шашель, В.А. Роль экологических факторов в формировании заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта у детей с врожденными пороками и малыми аномалиями развития сердца / В.А. Шашель, О.К. Атоянц, Л.А.

- Харитонов // Экспериментал. и клин.гастроэнтерол. – 2018. – № 1(149). – С. 38-41.
68. Шашель, В.А. Частота заболеваний органов пищеварения у детей с железодефицитной анемией в экологических условиях Краснодарского края / В.А. Шашель, А.А. Бишенова // Экспериментал. и клин. гастроэнтерол. – 2018. – № 1(149). – С. 19-22.
69. Шашель, В.А. Эпидемиологические факторы риска формирования заболеваний поджелудочной железы у детей и подростков Краснодарского края / В.А. Шашель, П.В. Левин // Экспериментал. и клин. гастроэнтерол. – 2020. – № 1(179). – С. 33-39.
70. Шашель, В.А. Эпидемиология заболеваний органов пищеварения у детей и подростков Краснодарского края / В.А. Шашель // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – № 3(63). – С. 70-75.
71. Шулутко, Б.И. О коморбидности, общности патогенеза и оптимизации терапии внутренних болезней / Б.И. Шулутко, С.В. Макаренко // Терапия. – 2019. – № 5(1). – С. 5-15.
72. Юрьева, Э.А. Проблема оценки микроэлементозов у детей / Э.А. Юрьева, Е.С. Воздвиженская, Н.Н. Новикова // Российский вестник перинатол. и педиатр. 2016. – № 2. – С. 89-91.
73. Akhmedova D.I. Akhmedova N.R. Ruzmatova D.M. Danilova E.A. Khusniddinova S.Kh. Regional features of essential elements in children's hair with cardiomyopathy. *European Journal of Molecular & Clinical Medicine*, 2020, Volume 7, Issue 2, Pages 1813-1823. [Электронный ресурс] URL: https://ejmcm.com/article_2389_7642a303e2fb22f1f35c94cac6744756.pdf (дата обращения – 29.01.2023).
74. Almirall J., Fortin M. The coexistence of terms to describe the presence of multiple concurrent diseases. *J Comorb.* 2013 Oct 8;3:4-9. doi: 10.15256/joc.2013.3.22. eCollection 2013.

75. Bost M. Houdart S., Oberli M., Kalonji E., Jean-Franc, ois Huneauc, Margaritis I. Dietary copper and human health: Current evidence and unresolved issues. *J Trace Elem Med Biol.* 2016 May;35:107-15. doi: 10.1016/j.jtemb.2016.02.006.
76. Bridget L.R., Jenkyn K.B., Salimah Z.S. [et al.]. Beyond the grey tsunami: a cross-sectional population-based study of multimorbidity in Ontario. *Can J Public Health.* 2018 Dec;109(5-6):845-854. doi: 10.17269/s41997-018-0103-0.
77. Byrne C.D., Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J. Hepatol.* 2015 Apr;62(1 Suppl):S47-64. doi: 10.1016/j.jhep.2014.12.012.
78. Chang Y., Sung E., Ryu S. Insulin resistance is associated with gallstones ever in non-obese, non-diabetic Korean men. *J. Korean Med.Sci. J Korean Med Sci.* 2008 Aug;23(4):644-50. doi: 10.3346/jkms.2008.23.4.644.
79. Chen C.-H., Lin C-L., Kao C.-H. Association between Inflammatory Bowel Disease and Cholelithiasis: a Nationwide Population-Based cohort study. *Int J Environ Res Public Health.* 2018 Mar 14;15(3):513. doi: 10.3390/ijerph15030513.
80. Choi, K.M. The Impact of Organokines on Insulin Resistance, Inflammation, and Atherosclerosis. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2016 Mar;31(1):1-6. doi: 10.3803/EnM.2016.31.1.1.
81. Da Silva Ferreira M., Fontes M.P., Pacheco A.A. [et al.] Risk assessment of trace elements pollution of Manaus urban rivers. *Sci Total Environ.* 2020 Mar 20;709:134471. doi: 10.1016/j.scitotenv.2019.134471. Epub 2019 Dec 10.
82. Di Ciaula A., Portincasa P. Diet and contaminants: Driving the rise to obesity epidemics? *Curr Med Chem.* 2019;26(19):3471-3482. doi: 10.2174/0929867324666170518095736.
83. Enriori P.J., Evans A.E., Sinnayah P. [et al.] Leptin resistance and obesity. *Obesity (Silver Spring).* 2006 Aug;14 Suppl 5:254S-258S. doi: 10.1038/oby.2006.319.
84. Fagagnini S., Heinrich H., Rossel J-B. [et al.] Risk factors for gallstones and kidney stones in a cohort of patients with inflammatory bowel diseases. *PLoS One.* 2017 Oct 12;12(10):e0185193. doi: 10.1371/journal.pone.0185193. eCollection 2017.

85. Frybova B., Drabek J., Lochmannova J. [et al.] Cholelithiasis in children; risk factors for development. *PLoS One*. 2018 May 15;13(5):e0196475. doi: 10.1371/journal.pone.0196475. eCollection 2018.
86. Ha J.H., Park Y.S., Seon C.S. [et al.]. Increased risk of asymptomatic gallstones in patients with ulcerative colitis. *Intest Res*. 2015 Apr;13(2):122-7. doi: 10.5217/ir.2015.13.2.122. Epub 2015 Apr 27.
87. Hu J.-H., Chen M.-Y., Yeh Ch.-T. [et al.]. Effects of gender and age on prevalence of cholelithiasis in patients with chronic HCV infection A community-based cross-section. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Jun;97(22):e10846. doi: 10.1097/MD.00000000000010846.
88. Kinyoki D.K., Manda S.O., Moloney G.M. [et al.]. Modelling the ecological comorbidity of acute respiratory infection, diarrhoea and stunting among children under the age of 5 years in Somalia. *Int Stat Rev*. 2017 Apr;85(1):164-176. doi: 10.1111/insr.12206. Epub 2017 Jan 26.
89. Liu C.M., Hsu C.T., Li C.Y., Chen C.C., [et al.]. Population cohort study of symptomatic gallstone disease in diabetic patients. *World J Gastroenterol*. 2012 Apr 14;18(14):1652-9. doi: 10.3748/wjg.v18.i14.1652.
90. Mikocka-Walus A., Knowles S.R., Keefer L. [et al.]. Controversies revisited: a systematic review of the comorbidity of depression and anxiety with inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2016 Mar;22(3):752-62. doi: 10.1097/MIB.0000000000000620.
91. Nichter M. Comorbidity: reconsidering the unit of analysis. *Med Anthropol Q*. 2016 Dec;30(4):536-544. doi: 10.1111/maq.12319. Epub 2016 Aug 21.
92. Santos M.D., Flores Soares M.C., Martins Baisch P.R. [et al.]. Biomonitoring of trace elements in urine samples of children from a coal-mining region. *Chemosphere*. 2018 Apr;197:622-626. doi: 10.1016/j.chemosphere.2018.01.082. Epub 2018 Jan 19.
93. Seposo X., Ueda K., Sugata S. [et al.]. Short-term effects of air pollution on daily single- and co-morbidity cardiorespiratory outpatient visits. *Sci Total Environ*. 2020 Aug 10;729:138934. doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.138934. Epub 2020 Apr 25.

94. Singer M., Bulled N., Ostrach B. [et al.]. Syndemics and the biosocial conception of health. *Lancet*. 2017 Mar 4;389(10072):941-950. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30003-X.
95. Singh V.K., Jaswal B.S., Sharma J. [et al.]. Analysis of stones formed in the human gall bladder and kidney using advanced spectroscopic techniques. *Biophys Rev*. 2020 Jun;12(3):647-668. doi: 10.1007/s12551-020-00697-2.
96. Song Q., Zhao M.R., Zhou X.H. [et al.]. Predicting gastrointestinal infection morbidity based on environmental pollutants: Deep learning versus traditional models. *Ecological Indicators*. 2017 Nov;82:76-81. doi:10.1016/j.ecolind.2017.06.037
97. Tian Z., Wang Y., Zheng J. Assessment of exposure to toxic metals and measures to address deficiency of essential trace elements in young children in rural Hubei, China. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2020 Jun;27(17):21581-21589. doi: 10.1007/s11356-020-08750-z. Epub 2020 Apr 11.
98. Van Dijk A.H, de Reuver P.R., Besselink M.G. [et al.]. Assessment of available evidence in the management of gallbladder and bile duct stones: a systematic review of international guidelines. *HPB (Oxford)*. 2017 Apr;19(4):297-309. doi: 10.1016/j.hpb.2016.12.011. Epub 2017 Jan 20.
99. Zakaria M., Alhavsavi A., Alshenketi M. [et al.] Cholelithiasis in patients with sickle cell anemia in children in a Saudi hospital. *J Taibah Univ Med Sci*. 2019 Apr; 14 (2): 187-192. doi: 10.1016 / j.jtumed.2019.02.007.