

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

На правах рукописи

Батчаева Рамина Анзоровна

**ДИАГНОСТИКА И ТАКТИКА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ
С ХОЛЕЦИСТИТОМ НА ФОНЕ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ
ТКАНИ**

3.1.9 Хирургия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Гуменюк Сергей Евгеньевич

Краснодар — 2026

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1 Современные представления о желчнокаменной болезни	13
1.1.1 Эпидемиология, классификация желчнокаменной болезни.....	13
1.1.2 Этиология и патогенез желчнокаменной болезни.....	15
1.1.3 Принципы лечения желчнокаменной болезни.....	26
1.1.4 Технические проблемы лапароскопической холецистэктомии	27
1.2 Современные представления о недифференцированной дисплазии соединительной ткани	29
1.2.1 Соединительная ткань: строение, функции. Виды коллагенов и их роль	29
1.2.2 Дисплазия соединительной ткани: терминология, классификация, нормативные документы, принципы диагностики.....	35
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	40
2.1 Программа обследования условно здоровых волонтеров на предмет диагностики недифференцированной дисплазии соединительной ткани	42
2.2 Программа обследования пациентов с желчнокаменной болезнью, в том числе с недифференцированной дисплазией соединительной ткани	45
2.3 Фенотипическая диагностика недифференцированной дисплазии соединительной ткани	48
2.4 Инструментальные методы исследования.....	53
2.4.1 Ультразвуковое исследование	54
2.4.2 Электрокардиографическое исследование	55
2.4.3 Эндоскопические методы диагностики	56
2.4.4 Рентгенологические методы	56
2.5 Лабораторная диагностика	57
2.6 Гистологическое и иммуногистохимическое исследование	57

2.6.1 Компьютерный анализ изображения	58
2.7 Статистические методы исследования	60
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	62
3.1 Результаты обследования условно здоровых волонтеров	
на наличие признаков НДСТ	62
3.2. Результаты обследования пациентов с ЖКБ на наличие признаков НДСТ	79
3.2.1. Полисистемная патология у пациентов с ЖКБ на фоне НДСТ	81
3.2.2. Диспластикозависимые изменения гепатобилиарной зоны	96
у пациентов с НДСТ.....	96
3.2.3. Гистологическое и иммуногистохимическое исследование.	
Компьютерный анализ изображения	103
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	109
Выводы	121
Практические рекомендации.....	123
Перспективы дальнейшей разработки темы.....	124
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	125
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	126
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА	166
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	169
Приложение А. Карта скрининга №1 недифференцированной дисплазии	
соединительной ткани у студентов и их родственников	
I и II степеней родства	169
Приложение Б. Карта скрининга № 2 недифференцированной дисплазии	
соединительной ткани у пациентов с желчнокаменной болезнью	175
Приложение В. Диагностический коэффициент и коэффициент	
информативности недифференцированной дисплазии	
соединительной ткани	180
Приложение Г. Акты внедрения.....	182

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Патология желчного пузыря и желчевыводящих путей является весьма распространенной среди населения развитых стран. Причем заболеваемость, с различной частотой, регистрируется во всех возрастных группах. В нашей стране ежегодно выполняется более 300 000 операций по поводу желчнокаменной болезни (ЖКБ). Холецистэктомия является вторым по частоте, после аппендэктомии, хирургическим вмешательством. Патология билиарного тракта достигает 10–15% в экономически развитых странах. Согласно данным литературы, патология билиарной системы встречаются у женщин в три раза чаще, чем у мужчин (соотношение 3:1) и представлена следующими заболеваниями и состояниями: дисфункция билиарного тракта, холецистит, желчнокаменная болезнь, холецистэктомия в анамнезе [102, 130, 160, 301]. Распространенность билиарной патологии у детей до 5%, с тенденцией к росту заболеваемости [87, 167, 202]. Ввиду высокой распространенности и сохраняющемуся росту заболеваемости среди населения, ЖКБ можно считать заболеванием, имеющим важное социально-экономическое значение.

В настоящее время лапароскопическая холецистэктомия (ЛХЭ) признана оптимальным методом лечения желчнокаменной болезни. Ее ключевые преимущества перед лапаротомной холецистэктомией: сокращение сроков госпитализации, малоинвазивность доступа, менее выраженный болевой синдром, уменьшение вероятности развития пареза кишечника, спасочной болезни, вентральных грыж, раневых послеоперационных осложнений и, как следствие, сокращение периода временной нетрудоспособности [118, 222, 271, 286, 303, 323]. Несмотря на перечисленные преимущества, у метода есть и свои недостатки. Такие из них, как высокая стоимость оборудования, необходимость обучения хирургов и увеличение продолжительности операции, в перспективе

компенсируются экономической эффективностью самого вмешательства. Однако более существенными и актуальными проблемами остаются ятрогенные повреждения желчных протоков, а также сложности в диагностике и лечении холедохолитиаза [27, 157, 176, 187, 240, 284].

Особенно часто ятрогенные повреждения встречаются при лапароскопической холецистэктомии по поводу деструктивных форм острого холецистита вследствие нарушения топографо-анатомического отношения элементов печечно-двенадцатиперстной связки и треугольника Кало, а также при атипичных вариантах анатомии внепеченочных желчных путей и сосудистой системы в области желчного пузыря и ворот печени. Распространенность атипичного строения внепеченочных желчных протоков, по данным разных авторов, варьируется от 2,7–16,3% до 35–47% [31, 148, 206, 297].

Степень разработанности темы

Современные литературные данные позволяют рассматривать аномалии строения желчного пузыря и треугольника Кало как часть системного нарушения, а не как локальный изолированный дефект. Согласно этой точке зрения, они могут быть частью широкого спектра системных нарушений — в частности, ассоциироваться с иными висцеральными и фенотипическими аномалиями у пациентов с синдромом дисплазии соединительной ткани (ДСТ). Эта патология носит полиорганный и полисистемный характер, отличается прогрессивным течением и обусловлена генетическими дефектами синтеза, катаболизма компонентов внеклеточного матрикса или нарушением регуляции морфогенеза соединительной ткани [54, 73, 80, 210].

Выделяют дифференцированные и недифференцированные формы дисплазии соединительной ткани. К дифференцированным формам (ДДСТ) относят группу наследственных заболеваний с установленной генетической природой и типом наследования, известным биохимическим дефектом, и характерной клинической картиной. В отличие от них, недифференцированная дисплазия (НДСТ) представляет собой гетерогенную группу состояний,

клинические проявления которых не соответствуют критериям ни одной из известных дифференцированных форм [124, 197, 326]. НДСТ свойственны достаточно широкая распространенность в популяции, прогрессивность течения, полиорганность поражения, клинический полиморфизм. Полисистемность поражения, присущая НДСТ, является следствием (объясняется) «обилием» соединительной ткани в структуре органов и многообразием выполняемых ею функций [51, 67, 165]. Одними из маркеров ДСТ могут быть аномалия строения и расположения желчного пузыря, атипичная анатомия треугольника Кало, дискинезия желчевыводящих путей по гипокинетическому типу, что может послужить основой для формирования билиарной патологии [58, 104, 220].

Наряду с этим присутствует системность поражения соединительной ткани, что является основой для формирования разнообразной полиорганной диспластикоассоциированной патологии, в том числе и, хирургического профиля. Однако вследствие многочисленности проявлений, НДСТ не оценивается как «единый процесс». Этим пациентов наблюдают разные специалисты, ставятся множество диагнозов, но отсутствует осмысление взаимосвязи заболеваний и проблемы в целом. Все это требует ранней диспансеризации с целью своевременной диагностики НДСТ с последующим динамическим наблюдением за этой категорией пациентов с целью предотвращения развития «мезенхимальной патологии» и обеспечения системного подхода при оказании медицинской помощи в случае развития диспластикоассоциированной нозологии.

Все вышеизложенное и послужило основанием для настоящего исследования.

Цель исследования — улучшить результаты хирургического лечения больных желчнокаменной болезнью и холециститом путем разработки и внедрения лечебно-диагностического алгоритма, включающего раннюю верификацию дисплазии, прогнозирование атипичной анатомии и сочетанной патологии, выбор хирургической тактики и послеоперационное диспансерное наблюдение.

Задачи исследования:

1. Определить распространенность синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани у обследуемых пациентов с желчнокаменной болезнью и установить частоту их сочетания с хирургической патологией иной локализации, ассоциированной с НДСТ.

2. Проанализировать частоту встречаемости отдельных фенотипических и висцеральных признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани у пациентов с ЖКБ.

3. Изучить частоту встречаемости НДСТ у условно здоровых волонтеров и определить вероятность наследования признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани у родственников пробанда в 2-х поколениях, определить характер передачи признаков в поколениях.

4. Провести сравнительный иммуногистохимический и морфологический анализы операционного материала у пациентов с холециститом в сочетании с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и без признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

5. Выявить частоту атипичных вариантов анатомического строения билиарной системы у обследуемых пациентов с синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани, оптимизировать программу обследования и выбор хирургической тактики у этой категории пациентов.

6. Разработать практические рекомендации по обследованию и тактике хирургического лечения холецистита, ассоциированного с недифференцированной дисплазией соединительной ткани.

Научная новизна исследования:

1. Впервые выполнено целенаправленное исследование, дающее возможность оценить распространенность синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани у пациентов с патологией желчного пузыря.

2. Впервые представлены сведения о закономерностях наследования

признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани в 2-х поколениях у условно здоровых волонтеров.

3. Впервые выполнен сравнительный гистохимический и морфологический анализ стенки желчного пузыря у пациентов с желчнокаменной болезнью в сочетании с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и без признаков дисморфогенеза соединительной ткани.

4. Впервые разработаны и внедрены в практическое здравоохранение лечебно-диагностический алгоритм и практические рекомендации по обследованию и тактике хирургического лечения ЖКБ, ассоциированной с недифференцированной дисплазией соединительной ткани.

5. Впервые выявлена высокая частота встречаемости сочетанной патологии, в том числе хирургического профиля, у пациентов с ЖКБ, ассоциированной с недифференцированной дисплазией соединительной ткани.

Теоретическая значимость исследования

Результаты исследования расширили представления о НДСТ, получены новые сведения, позволяющие оценить закономерности наследования НДСТ и особенности развития патологических процессов, лежащих в основе ЖКБ и иных хирургических заболеваний у пациентов с НДСТ.

Практическая значимость исследования

Предложенный комплексный метод обследования пациентов с ЖКБ на фоне НДСТ, позволяет обеспечить раннюю диагностику и диспансеризацию сопутствующей патологии, ассоциированной с НДСТ и прогнозировать возникновение этой патологии в поколениях.

Своевременная диагностика атипичных вариантов анатомического строения билиарной системы у обследуемых пациентов с синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани позволит оптимизировать программу обследования и выбор хирургической тактики у этой категории пациентов и, следовательно, улучшить результаты хирургического

лечения, снизить вероятность осложнений, ятрогенных повреждений желчевыводящих путей, сократить сроки пребывания в стационаре, реабилитационный период, обеспечить раннее восстановление трудоспособности.

Все вышеизложенное способствует уменьшению финансовых затрат на лечение, улучшению качества жизни пациентов с синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

Методология и методы исследования

Данная диссертационная работа выполнена согласно правилам доказательной медицины; в дизайне проспективного исследования пациентов с холециститом в сочетании с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и без признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани. В исследовании использовались как клинические, так и лабораторные, инструментальные, а также статистические методы исследования. Диссертационная работа рассмотрена Независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 143 от 31.03.2025).

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани у пациентов с желчнокаменной болезнью является системным предиктором сочетанной хирургической патологии, которая выявляется в 94% случаев и представлена варикозной болезнью (65%), геморроем (66%) и грыжами (38%), при этом сочетание двух и более нозологий отмечено у 85% пациентов, что в 1,7 раза превышает аналогичный показатель в контрольной группе ($p < 0,05$), что диктует необходимость комплексного предоперационного обследования.

2. Атипичная анатомия треугольника Кало и/или желчного пузыря у пациентов с ЖКБ и НДСТ встречается в 2 раза чаще (42% против 19%, $p = 0,0035$), при этом все случаи конверсии лапароскопической холецистэктомии в

лапаротомную (2,2%) происходят у пациентов с тяжёлой степенью НДСТ.

3. В стенке желчного пузыря у пациентов с НДСТ выявлен структурный дефект соединительной ткани, характеризующийся снижением общего содержания коллагена в 1,5 раза, дефицитом зрелого коллагена I типа в 2,5 раза и инверсией соотношения I/III с 1,27:1 до 0,48:1 ($p < 0,001$), что является морфологической основой снижения каркасной прочности желчного пузыря, подверженности деформациям, нарушению сократительной функции, формируя основу билиарной патологии.

4. НДСТ характеризуется выраженной семейной агрегацией с кумулятивным накоплением признаков в поколениях: риск НДСТ возрастает от поколения к поколению с 33% до 67% (RR для II линии vs пробанды = 2,04; $p < 0,001$) с преимущественной передачей по материнской линии (OR = 2,13; $p = 0,019$), что обосновывает необходимость семейного скрининга и информирования пациентов с НДСТ о риске развития хирургической патологии у их родственников, особенно по женской линии.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности результатов, полученных в данной работе, подтверждается с помощью достаточного количества наблюдений (728 человек: 545 пробандов и их родственников I и II линии, 183 пациента с ЖКБ) и количества анализируемых признаков у каждого пациента (147), а также с помощью современных методов обследования, наглядностью выборки, наличием группы сравнения, применением современных методов статистического анализа.

Доклад с результатами исследования представлен на: III съезде хирургов юга России с международным участием (г. Астрахань, 2013 г.), Краснодарском краевом научно-практическом обществе хирургов имени Д. Листера (г. Краснодар, 2012 г.), VII международной научной конференции молодых ученых-медиков (г. Курск, 2013 г.), IV-ой международной (XI итоговой) научно-практической конференции молодых ученых (г. Челябинск, 2013 г.), всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых

«Актуальные вопросы медицинской науки» (г. Ярославль, 2013 г.).

Апробация диссертации проведена на объединенном заседании кафедры хирургических болезней и кафедры факультетской и госпитальной хирургии федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России) от 28 августа 2026 года протокол № 2.

Внедрение результатов исследования

Основные результаты исследования внедрены в работу хирургического отделения Частного учреждения здравоохранения «Клиническая больница „РЖД-Медицина“ города Краснодар». Материалы исследования используются в преподавании хирургии студентам педиатрического и стоматологического факультетов ФГБОУ ВО «КубГМУ» Минздрава России.

Личный вклад автора

Личный вклад автора заключается в выборе основной идеи, определении цели и задач исследования, в формировании дизайна исследования, в непосредственном участии в выполнении всех этапов исследования, заборе материала для проведения гистологического и иммуногистохимического разделов исследования, анализе отечественных и зарубежных источников по теме диссертации, сборе, обобщении и систематизации материала и его статистической обработке, анализе и интерпретации полученных результатов, подготовке и публикации научных статей, докладе результатов исследования на конференциях и съездах врачей-хирургов. Автор провела отбор и принимала непосредственное участие в оперативном лечении пациентов, включенных в исследование. Разработана анкета для скрининга НДСТ у пациентов с ЖКБ и условно здоровых волонтеров и их родственников I, II линии родства. Разработан лечебно-диагностический алгоритм для верификации НДСТ.

Публикации результатов исследования

По теме диссертационного исследования опубликовано 9 печатных работ, в том числе 3 — в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, или индексируемых базой данных RSCI, или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 183 страницах машинописного текста и включает: введение, три главы, обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений, список литературы, список иллюстративного материала, приложения. Список литературы содержит 340 источников (отечественные — 232, зарубежные — 108). Диссертационная работа проиллюстрирована 18 таблицами и 30 рисунками.

Автор выражает глубокую признательность своему научному руководителю доктору медицинских наук, профессору **Гуменюку Сергею Евгеньевичу** за многолетнее наставничество, терпение и неоценимую помощь на всех этапах выполнения диссертационной работы.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Современные представления о желчнокаменной болезни

1.1.1 Эпидемиология, классификация желчнокаменной болезни

Заболевания билиарной системы сохраняют ведущие позиции в структуре хирургической патологии, демонстрируя устойчивую тенденцию к росту заболеваемости в глобальном масштабе. Особенно выраженный рост распространенности отмечается в последнее десятилетие. Согласно эпидемиологическим данным, различные формы билиарной патологии — включая функциональные расстройства, воспалительные процессы и желчнокаменную болезнь — в совокупности диагностируются примерно у 20% населения мира [11, 107, 166, 196, 258, 268]. Согласно данным отечественных исследований, распространенность желчнокаменной болезни в Российской Федерации варьирует в диапазоне, от 10 до 40% в общей популяции. Ежегодный объем выполняемых холецистэктомий достигает около 300 000, что делает эту операцию второй по частоте после аппендэктомии в общей структуре абдоминальной хирургии [14, 88, 99, 173, 288, 325].

Холецистит, желчнокаменная болезнь или состояние после холецистэктомии регистрируется у 20% женщин и примерно у каждого пятнадцатого мужчины в стране [11, 64, 171, 247, 277]. При этом эпидемиологические данные демонстрируют устойчивый рост распространенности, характеризующийся удвоением заболеваемости за каждое последнее десятилетие. Параллельно наблюдается прямая корреляция между возрастом и риском манифестации патологии [59, 94].

Актуальность проблемы заболеваний билиарной системы дополнительно

обусловлена смещением заболеваемости в младшие возрастные группы. Желчнокаменная болезнь, диагностируемая в настоящее время практически во всех возрастных категориях, приобретает значимость в рамках современной клинической педиатрии [128, 173, 201, 215, 239].

Холедохолитиаз по данным разных источников занимает второе место в структуре заболеваний пищеварительной системы и достигает, по данным исследований, 5% [56, 60, 147, 160].

ЖКБ значительно «помолодела», встречается не только в молодом, но и в раннем детском возрасте, и в 0,5 % случаев регистрируется у новорожденных [119, 152, 198, 224].

Этот факт позволяет прогнозировать в ближайшее десятилетие дальнейшее увеличение количества пациентов с ЖКБ [96, 144]. Комплекс факторов — включая высокую популяционную частоту ЖКБ, устойчивый рост заболеваемости, выраженное влияние на качество жизни, риск смертельных осложнений и объем экономического ущерба — определяет ее статус как заболевания, представляющего серьезную медико-социальную и экономическую проблему [13, 142, 172, 216].

Желчнокаменная болезнь — полиэтиологическое, обменное заболевание гепатобилиарной системы, протекающая в виде стадийного процесса и характеризующееся нарушением обмена холестерина и/или билирубина с образованием конкрементов в желчном пузыре и/или желчных протоках [26, 130, 211].

Классификация имеет первостепенное практическое значение, определяя подходы к стандартизации медицинской помощи. Предшествующие классификационные схемы соответствовали уровню научных знаний о заболевании. Открытие новых механизмов литогенеза и повсеместное внедрение ультразвуковой диагностики, позволяющей верифицировать патологию на доклиническом этапе, определили потребность в создании современной классификационной системы.

В 2002 г. в Центральном научно-исследовательском институте

гастроэнтерологии (г. Москва) была разработана и предложена классификация ЖКБ, которая позже была рекомендована III съездом Научного общества гастроэнтерологов России (2003 г.) для применения в клинике.

Классификация ЖКБ:

I стадия — начальная или предкаменная:

а) густая неоднородная желчь;

б) формирование билиарного сладжа: 1) с наличием микролитов, 2) с наличием замазкообразной желчи, 3) сочетание замазкообразной желчи с микролитами.

II стадия — формирование желчных камней:

а) По локализации: в желчном пузыре; в общем желчном протоке; печеночных протоках.

б) По количеству конкрементов: одиночные; множественные.

в) По составу: холестериновые; пигментные; смешанные.

г) По клиническому течению:

а) латентное течение;

б) с наличием клинических симптомов: болевая форма с типичными желчными коликами; диспепсическая форма; под маской других заболеваний.

III стадия — хронический рецидивирующий калькулезный холецистит.

IV стадия — осложнения [4, 22, 34].

Указанная систематизация учитывает актуальные представления об этиопатогенезе холелитиаза и полиморфизме клинической картины ЖКБ, что формирует ее целостность и практическую значимость.

1.1.2 Этиология и патогенез желчнокаменной болезни

ЖКБ представляет собой мультифакторное заболевание, в основе которого лежит комплекс взаимосвязанных этиологических факторов. В современном

представлении ее этиопатогенез включает три ключевых компонента: морфологические изменения желчного пузыря, моторно-эвакуаторные нарушения билиарного тракта и нарушение коллоидного баланса желчи, приводящее к повышению ее литогенности. При этом доминирующая в современной литературе концепция отводит центральное место в развитии заболевания именно нарушению физико-химических свойств желчи [65, 122].

В основе патогенеза ЖКБ лежит многоэтапный процесс, инициируемый комплексом метаболических нарушений и изменением физико-химических свойств желчи, что в совокупности создает условия для ее литогенности и последующего камнеобразования [25, 332].

Основным механизмом увеличения литогенных свойств желчи является нарушение баланса ее ключевых компонентов. Избыточное насыщение холестерином на фоне дефицита желчных кислот приводит к дестабилизации мицеллярной системы, провоцируя преципитацию кристаллов моногидрата холестерина. Этот процесс служит основой для возникновения билиарного сладжа — гетерогенной взвеси, содержащей кристаллы билирубината кальция, соли кальция (карбонаты и фосфаты) и гелеобразные муцин-гликопротеиновые комплексы. При этом необходимо отметить, что более значимым фактором, чем степень насыщения желчи холестерином, является ее способность регулировать процесс кристаллизации. Перенасыщение холестерином желчи не всегда приводит к камнеобразованию, что указывает на ключевую роль ингибиторов или активаторов осаждения в поддержании ее коллоидной стабильности [34, 63, 147, 169].

В связи с этим выделяют активаторы и ингибиторы кристаллизации желчи. К нуклеирующим агентам можно отнести следующие компоненты желчи: муцин пузыря желчи, фермент N-аминопептидаза, иммуноглобулины классов M и G, фосфолипазу C, кислый α_1 -гликопротеин слизи, а также ионы свободного кальция и билирубин. Помимо этого, к данной группе принадлежат некоторые белки с высокой гидрофильностью, содержание которых увеличивается в условиях литогенеза. В противоположность им, ингибиторами кристаллизации (факторами,

замедляющими осаждение) выступают аполипопротеины A_1 и A_2 , а также специфический гликопротеин с молекулярной массой 120 кДа [184, 185, 199].

Выделяют также предрасполагающие факторы в формировании ЖКБ к которым относят возраст и пол. Распространенность холелитиаза прогрессивно увеличивается с возрастом, достигая максимума в группе старше 70 лет. Данная закономерность обусловлена возрастными изменениями в составе желчи: повышением секреции холестерина на фоне снижения синтеза желчных кислот, что ведет к росту ее литогенных свойств. Что касается полового распределения, заболеваемость ЖКБ среди женщин значительно выше, чем среди мужчин (соотношение варьирует от 1:3 до 3:10 по данным различных источников). Однако в пожилом возрасте эта разница нивелируется [33, 269, 296, 306].

Значительная распространенность патологии среди женщин объясняется физиологической нестабильностью их эндокринной системы на разных этапах жизни. В стенке желчного пузыря присутствуют специфические рецепторы, чувствительные к эстрогенам и прогестерону. Повышенная концентрация эстрогенов, наблюдаемая в период гестации, стимулирует избыточную секрецию холестерина в желчь, что значительно повышает ее склонность к камнеобразованию. Одновременно прогестерон оказывает расслабляющее воздействие на гладкомышечные волокна, приводя к гипотонии желчного пузыря. Данный эффект, усугубляется механическим давлением увеличенной матки на гепатобилиарную зону в течение третьего триместра, что в совокупности вызывает значительное угнетение моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря [60, 61, 199, 205, 298].

Прием некоторых антибиотиков (метронидазол, цефтриаксон, эритромицин, ванкомицин и др.), фибратов, тиазидовых диуретиков, холестирамина, никотиновой кислоты, аналогов соматостатина, контрацептивов на основе прогестинов, а также назначение эстрогенсодержащих препаратов и препаратов кальция женщинам в период менопаузы увеличивают риск развития билиарного сладжа в 2,5 раза. Т.к. данные лекарственные препараты нарушают соотношение компонентов желчи и, тем самым, повышая ее литогенность, запускают процесс

образования микропреципитатов [169, 313].

Существенное значение имеет алиментарный фактор: избыток жиров и углеводов на фоне недостатка клетчатки замедляет продвижение пищи по желудочно-кишечному тракту и усиливает всасывание вторичных желчных кислот. Это, в свою очередь, повышает литогенность желчи и способствует риску формирования желчных конкрементов [276, 302]. Отмечается также, что такие состояния, как продолжительное голодание и бариатрические операции, применяемые для коррекции ожирения, приводят к усилению секреции в желчь кальция и муциногенных белков. Эти вещества выступают в качестве промоторов нуклеации, способствуя первичному образованию микролитов. Еще одним значимым механизмом при ожирении является чрезмерная выработка и выделение холестерина в желчь. Это приводит к перенасыщению желчи холестерином, что провоцирует преципитацию его кристаллов и создает основу для последующего камнеобразования [62, 301]. Секреция холестерина в желчь при морбидном ожирении IV степени втрое превышает показатели здоровых лиц и вдвое выше, чем у пациентов с ЖКБ, но без сопутствующего ожирения [330]. Эти данные подтверждаются интраоперационно: при абдоминальных операциях конкременты в желчном пузыре выявляются примерно у 50% пациентов с ожирением.

Отмечено, что длительное парентеральное питание приводит к атонии и увеличению объема желчного пузыря, что так же способствует камнеобразованию [63, 338].

Одним из значимых этиологических факторов в патогенезе желчнокаменной болезни является наследственная предрасположенность. Это положение находит подтверждение в клинико-эпидемиологических данных, демонстрирующих повышенную частоту встречаемости ЖКБ среди родственников первой линии родства пробандов. Согласно данным литературы, распространенность калькулезного холецистита в этой группе достигает 8,5%, тогда как в общей популяции этот показатель составляет 2,2%. Таким образом, наличие ЖКБ в семейном анамнезе увеличивает индивидуальный риск

конкрементов в 4 раза [15, 42, 185].

В настоящее время генетические основы формирования ЖКБ окончательно не установлены, а ключевой ген, определяющий продукцию литогенной желчи, не выявлен. Однако современные научные исследования указывают на несколько вероятных наследственных механизмов патогенеза. К ним относится, например, ассоциация ЖКБ с определенными аллельными вариантами (полиморфизмом) гена аполипопротеина E (APOE). Рассматривается также роль полиморфизма XbaI в гене, кодирующем аполипопротеин B (APOB). Помимо этого, в патогенезе важное место могут занимать врожденные нарушения синтеза веществ, удерживающих холестерин в растворенном состоянии, в частности дефицит активности фермента холестерин-7 α -гидроксилазы. Этот фермент играет ключевую роль в регуляции скорости образования желчных кислот [249].

Генетические аспекты развития данного заболевания имеют много приверженцев. В частности, последние годы появляются публикации, свидетельствующие о том, что у человека имеется семь основных классов генов-кандидатов, кодирующих белки, вовлеченные в процесс литогенеза. Основные группы этих белков включают:

1. Липид-регуляторные ферменты гепатоцитов, влияющие на состав желчи посредством повышения холестериновой или снижения желчнокислотной и фосфатидилхолиновой секреции.
2. Рецепторы липопротеинов и ассоциированные с ними белки, отвечающие за поддержание холестеринового гомеостаза.
3. Мембранные транспортные белки гепатоцитов и энтероцитов.
4. Внутриклеточные переносчики холестерина, желчных солей и фосфатидилхолина в печени и кишечнике.
5. Транскрипционные факторы, регулирующие метаболизм липидов и желчных кислот.
6. Холецистокинин и его рецепторы, контролирующие моторику желчного пузыря.
7. Муциногенные белки.

Кроме того, в патогенезе ЖКБ обсуждается связь с системой гистосовместимости HLA. Согласно некоторым исследованиям, риск развития заболевания существенно повышается при наследовании определенных антигенов HLA: наличие гаплотипа, включающего антиген HLA-B12, ассоциировано с 30% риском камнеобразования, а антигена HLA-B18 — с 40% риском. При одновременном наследовании обоих антигенов (HLA-B12 и HLA-B18) совокупный риск формирования желчных конкрементов достигает 70% [65, 204, 266].

Однако известно, что ЖКБ является мультифакториальной болезнью и только одним из этиологических факторов является генетическая предрасположенность [42, 251].

Процесс образования микропреципитатов и факторы, влияющие на него и на кристаллизацию холестерина, до настоящего момента остаются до конца не изученными. Однако нарушение коллоидных свойств желчи, с формированием билиарного сладжа, не является единственным звеном патогенеза ЖКБ и не имеют решающего значения в ее развитии [41, 125, 150].

Согласно вышеописанной классификации, билиарный сладж рассматривается как начальная, доклиническая стадия ЖКБ. Распространенность билиарного сладжа в общей популяции составляет 1,7–4% [24, 71, 113]. Распространенность билиарного сладжа у лиц с патологией билиарного тракта — 24,4–55% [24, 66]. Однако, исходя из данных литературы, только в 30% случаев происходит трансформация билиарного сладжа в холелитиаз [23, 72, 110, 189].

Формирование билиарного сладжа, его «постоянство» и возможность перехода в конкременты становится возможным при действии множества факторов, способствующих нуклеации. Однако имеются мнения, что решающую роль в этой цепочке имеют факторы с перманентным или длительным действием, устранение или исчезновение которых обуславливает обратимость сладжа [145, 185].

Ряд исследователей рассматривают нарушение эвакуаторной функции желчного пузыря как ключевое звено в патогенезе желчнокаменной болезни.

Снижение фракции выброса желчи нарушает энтерогепатическую циркуляцию желчных кислот. Возникающий биохимический дисбаланс создает условия для агрегации литогенных компонентов и инициирует процесс нуклеации [41, 103, 137, 285]. Данная концепция находит подтверждение в клинических наблюдениях за транзиторным билиарным сладжем во время беременности или при длительном парентеральном питании. Устранение этиологического фактора в этих случаях, при сохранной моторной функции желчного пузыря, приводит к спонтанной элиминации микролитов, тем самым предотвращая формирование конкрементов [35, 55, 203].

Согласно данным различных исследований, до 60% пациентов с ЖКБ имеют дискинезию желчного пузыря по гипомоторному типу [91, 203, 241, 265]. Затруднение эвакуации желчи из желчного пузыря может быть обусловлено его анатомическими особенностями (строение и топография органа), а также расстройствами его моторной функции [55, 114, 117].

В контексте изучения механизмов холелитиаза дисгенезии и функциональные расстройства билиарной системы, на наш взгляд, являются значимыми патогенетическими факторами. Важность аномалий развития желчных путей для этиопатогенеза ЖКБ была впервые подчеркнута Ашоффом (1909). В его работах нарушение эвакуации желчи, возникающее вследствие дискинезии желчного пузыря и желчных протоков, рассматривается как ключевое условие, способствующее инициации холелитиаза [233, 283].

Врожденные аномалии билиарного тракта составляют до 10% от общего числа пороков внутренних органов и могут являться преморбидным фоном для развития патологии желчевыводящей системы уже в педиатрической практике [209, 161]. У преобладающего большинства детей с диагностированным холелитиазом идентифицируются перегибы желчного пузыря. Помимо этого, в структуре аномалий желчного пузыря встречаются внутрипузырные перегородки, S-образная деформация органа, его частичная интрапеченочная локализация и др. [59, 160, 204]. Частота выявления деформаций желчного пузыря при ультразвуковом скрининге в общей детской популяции достигает 25% [48, 209].

Ряд авторов выделяют дисфункцию желчного пузыря и желчных протоков в качестве одного из ключевых патогенетических звеньев развития холелитиаза. Данные состояния представлены преимущественно дискинезии и дистонии билиарного тракта и сфинктерного аппарата.

Эпидемиологические данные указывают на высокую клиническую значимость этих расстройств: в структуре билиарной патологии их доля составляет до 30% [55, 151, 213]. Принято различать первичные и вторичные дисфункциональные расстройства. Первичные дискинезии желчевыводящих путей могут быть генетически детерминированы и встречаются, по данным разных авторов, от 15 до 30% и более случаев [100, 212, 225]. Морфологических изменений при первичной дисфункции желчевыводящих путей в структуре билиарной системы не выявляют. Нарушение пассажа желчи, в данном случае, связано с дезорганизацией холинергической и гуморальной регуляции моторики желчного пузыря, либо его автономной денервации [14, 169, 310]. Первичные дисфункции также могут быть связаны со снижением чувствительности рецепторного аппарата билиарного тракта к нейрогуморальной стимуляции, что может нарушать согласованность сокращения мускулатуры желчного пузыря и расслабления тонуса сфинктеров Люткенса, Мирицци, Одди и вызывать задержку желчеотделения [169, 244].

Функциональная активность билиарного тракта находится под двойным контролем вегетативной нервной системы (посредством печеночного сплетения, *plexus hepaticus*, с участием симпатического и парасимпатического звеньев) и нейрогуморальных механизмов. Среди гуморальных регуляторов ключевая роль в управлении моторикой желчевыводящих путей принадлежит холецистокинину, тогда как гастрин и секретин выполняют модулирующие функции. В основе дискинезий внепеченочных желчных путей лежит нарушение взаимодействия иннервационной и паракринной систем, координирующих последовательность сокращения и расслабления желчного пузыря и системы сфинктеров. Дистония вегетативной нервной системы, усиление или ослабление вагусных и симпатических импульсов могут нарушать согласованность сокращения

мускулатуры желчного пузыря и расслабление сфинктеров [32, 41, 226, 267].

Вторичные дисфункциональные нарушения желчевыводящих путей диагностируют в 85–90% случаев при патологии желчевыводящих путей воспалительного характера при органических поражениях, аномалиях развития билиарного тракта [212, 243]. Так, дискинезии в большинстве случаев сочетается с вариантами формы и аномалиями развития желчного пузыря (шаровидный, удлинённый, в виде песочных часов, с перегибами, перетяжками и др.), желчевыводящих путей и сифонопатиями [64, 128].

Дисфункция желчного пузыря и желчевыводящих путей может служить первичным субстратом для формирования желчнокаменной болезни [190, 311]. По данным разных авторов у 50%–80% пациентов с ЖКБ обнаруживается то или иное расстройство сократительной функции желчного пузыря [8, 44]. Вследствие ослабления сократительной функции желчного пузыря снижается энтерогепатическая циркуляция желчных кислот, ускоряется агрегация и агломерация компонентов желчи [245]. Одновременно происходит дезорганизация концентрационной и резорбционной функции желчного пузыря за счет усиления всасывания воды и некоторых органических веществ из желчи [131, 267]. Холестаз на уровне желчного пузыря, реализуя механизм отрицательной обратной связи, инициирует угнетение холеретической активности печени. Следствием данного процесса является редукция синтеза физиологических солюбилизаторов холестерина — фосфолипидов (лецитина) и пула желчных кислот, что сопровождается снижением их концентрации в составе пузырной желчи, что ведет к увеличению литогенности желчи [92, 241].

Моторно-тонические расстройства опосредованно так же могут быть причиной воспалительных явлений билиарного тракта [170].

Многие исследователи определяют функциональные расстройства билиарного тракта и ЖКБ как единый процесс, отмечая их тесную взаимосвязь и выделив ряд последовательно проходящих фаз в структуре билиарной патологии: аномалии развития — дискинезии — хронический холецистит — желчнокаменная болезнь [89, 140, 285].

Дискинезии желчного пузыря и желчевыводящих путей являются одной из актуальных проблем педиатрии, занимая лидирующие позиции в структуре гастроэнтерологической патологии детского возраста. У 40% детей в общей популяции выявляется функциональная патология билиарного тракта [30, 40].

Прослеживается градация заболеваний билиарной системы в зависимости от возраста, так, у детей функциональные нарушения значительно превышают по частоте развитие органической патологии [164, 216, 242]. Дискинезия желчевыводящих путей, характеризующаяся нарушением моторно-тонической регуляции билиарного тракта, относится к числу наиболее распространенных патологий гепатобилиарной системы, в педиатрической практике достигая до 40% в общей популяции и составляя 97,2% от всей патологии желчевыводящих путей у дошкольников и 75,8% у школьников [159]. Второе место по частоте встречаемости среди заболеваний желчного пузыря и желчевыводящих путей у детей принадлежит хроническому бескаменному холециститу — до 24,2% у детей школьного возраста [64, 252]. Распространенность ЖКБ у детей раннего возраста, дошкольников и школьников уступает заболеваниям функционального характера и бескаменному холециститу, а частота развития холелитиаза, в данной возрастной категории, обратно пропорциональны возрасту детей. К подростковому возрасту заболеваемость ЖКБ увеличиваются, а соотношение мальчиков и девочек становится 3:1, приближаясь к показателям взрослых [147, 250].

Тогда как у взрослого населения лидирующие позиции в структуре билиарной патологии занимает хронический калькулезный холецистит с формированием ЖКБ от 20 до 40% по данным разных авторов [14, 147, 331]. Согласно эпидемиологическим данным, распространенность ЖКБ в общей популяции лиц старше 60 лет достигает 25%, а в возрастной группе старше 70 лет увеличивается до 33%, при этом указанные показатели включают как клинически манифестные формы заболевания, так и случаи бессимптомного камненосительства [90, 183].

Таким образом, прослеживается четкая тенденция смены заболеваний

желчного пузыря и желчевыводящих путей функционального характера органической патологией в более старшем возрасте [39]. По мнению ряда авторов, длительно существующие функциональные заболевания билиарного тракта способствуют формированию и прогрессированию ЖКБ [21, 204].

Часто патология билиарного тракта формируются вторично, на почве аномалии развития желчного пузыря и желчевыводящих путей [31, 179, 238]. С клинической точки зрения, морфологические изменения билиарного тракта подразделяют на: 1) вариант развития, при котором сохраняются все функциональные возможности органа; 2) аномалии развития, когда имеющиеся индивидуальные особенности в строении органа практически не влияют на его функцию или же проявляются в виде легко компенсируемых расстройств, но в то же время при определенных условиях могут быть основой для вторичного патологического процесса; 3) порок (уродство) — грубые изменения в строении органа, исключающие его нормальное функционирование [209].

Врожденные аномалии билиарного тракта среди других пороков внутренних органов по результатам анатомических исследований составляют 10% [209, 301]. Более половины пациентов с ЖКБ имеют аномалии развития желчного пузыря и/или желчевыводящей системы: перегибы, дивертикулы, полипы, а также перегородки, S-образная форма желчного пузыря, частичное погружение желчного пузыря в ткань печени, реже различные вариации отхождения желчевыводящих протоков, артериальных стволов и атипичное строение треугольника Кало [12, 160, 221]. Этот факт приобретает особую актуальность в лечении ЖКБ и несет в себе опасность ятрогенного повреждения желчных протоков с последующим развитием послеоперационных осложнений как при традиционной открытой, так и при лапароскопической холецистэктомии.

1.1.3 Принципы лечения желчнокаменной болезни

В связи с ростом заболеваемости проблема лечения ЖКБ приобретает все большую значимость. Оперативные вмешательства по поводу ЖКБ занимают лидирующие позиции среди абдоминальных вмешательств. Ежегодно в мире производится около 2 500 000 операций на желчных путях, в России — до 100 000 холецистэктомий в год [107, 167]. На сегодняшний день «золотым стандартом» в лечении желчнокаменной болезни является лапароскопическая холецистэктомия, до 75–85% холецистэктомий выполняется данным способом [256, 261]. Лапароскопическая холецистэктомия имеет ряд преимуществ — сокращение сроков госпитализации, раннее восстановление трудоспособности, снижение риска образования спаек, сокращение числа раневых послеоперационных осложнений, снижение риска развития послеоперационных грыж приводят к уменьшению экономических затрат. Однако, наряду с перечисленными достоинствами, имеются и определенные недостатки. И если такие из них, как дороговизна оборудования и обучение персонала, длительность операции, в конечном счете, компенсируются экономическим эффектом нового вмешательства, то проблемы увеличения числа ятрогенных повреждений внепеченочных желчных протоков и трудности в диагностике и лечении холедохолитиаза остаются достаточно актуальными [95, 286, 312, 314, 319]. Например, частота ятрогенного повреждения желчных протоков увеличилась в последние годы с 0,05–0,2 % до 0,3–3 % [94, 163, 279, 287].

Особенно часто ятрогенные повреждения встречаются при лапароскопической холецистэктомии по поводу деструктивных форм острого холецистита вследствие нарушения топографо-анатомического взаимоотношения элементов печёочно-двенадцатиперстной связки и треугольника Кало, а также при атипичных вариантах анатомии внепечёочных жёлчных путей и сосудистой системы в области желчного пузыря и ворот печени. Частота нетипичного строения внепечёочных жёлчных протоков, по данным разных авторов,

колеблется от 2,7–16,3% до 35–47% [31, 191, 206, 270].

Аномалии развития желчевыделительной системы, как правило, не являются изолированными и сочетаются с другими стигмами дисэмбриогенеза и патологией различных органов [47, 55, 81]. В частности, у пациентов с синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) такие изменения выявляются с высокой частотой [37, 73, 158].

1.1.4 Технические проблемы лапароскопической холецистэктомии

При выполнении ЛХЭ анатомические вариации, могут представлять потенциальную угрозу возникновения интраоперационных осложнений. Частота конверсии ЛХЭ в открытую операцию, по данным литературы варьирует от 2% до 6%, и зависит от конкретной клинической ситуации и экстренности операции. К числу наиболее клинически значимых вариантов, создающих технические трудности, относятся аномалии пузырной артерии, включающие двойную пузырную артерию с отдельным или общим началом, а также артерию, огибающую пузырный проток; эти варианты повышают риск интраоперационного кровотечения и повреждения магистральных сосудов. Аномалии пузырного протока — тонкий длинный пузырный проток затрудняет его идентификацию и надежное клипирование, а короткий или отсутствующий пузырный проток создает риск повреждения общего желчного протока при тракции желчного пузыря. Добавочные пузырно-печеночные протоки, повреждение которых приводит к желчеистечению в послеоперационном периоде. Аномалии впадения пузырного протока — низкое впадение в общий желчный проток, впадение в правый печеночный проток или спиралевидный ход вокруг общего желчного протока — значительно увеличивают риск ятрогенного повреждения магистральных желчных протоков. Наконец, аномалии формы и положения желчного пузыря — S-образная деформация, перегибы, внутripеченочное

расположение — затрудняют мобилизацию и требуют более глубокой диссекции в паренхиме печени, что повышает риск кровотечения [19, 118, 136].

Технические трудности ЛХЭ обусловлены не только анатомическими аномалиями как таковыми, но и качественными изменениями тканей, влияющими на хирургическую технику. Деформация топографо-анатомических ориентиров — S-образная деформация, перегибы и перетяжки желчного пузыря — изменяет конфигурацию треугольника Кало, делая его труднодоступным для визуализации и безопасной диссекции. Это особенно критично при лапароскопическом доступе, где тактильный контроль ограничен. Кроме того, застой желчи, хроническое воспаление формируют спаечный процесс в области треугольника Кало и затрудняют выделение элементов шейки желчного пузыря [75, 101]. При анализе 50 случаев конверсий из ЛХЭ в лапаротомную холецистэктомию, наиболее частыми причинами конверсии стали невозможность безопасного выделения структур треугольника Кало (до 24% случаев), спаечный процесс (12%), неконтролируемое кровотечение (14%), желчный пузырь с утолщенными фиброизмененными стенками (14%), а также анатомические аномалии (4%) [308]. В исследовании Коломийчук А.Б. и соавт., включавшем 137 пациентов с острым или обострением хронического калькулезного холецистита, статистически значимыми факторами, влияющими на вероятность конверсии, явились наличие сопутствующей патологии и осложнений, а также степень операционно-анестезиологического риска [155]. Многофакторный анализ, проведенный Molasy В. и соавт. на 227 пациентах, показал, что мужской пол ($p=0,003$), сахарный диабет 2 типа ($p=0,018$), пожилой возраст ($p=0,008$) и наличие острого холецистита в анамнезе ($p<0,0001$) являются независимыми предикторами конверсии [236]. В работе Licciardello А. и соавт. (414 пациентов) также подтверждено, что острый холецистит (отношение шансов 5,63) и возраст старше 65 лет (отношение шансов 3,025) являются независимыми факторами риска конверсии [305].

Учитывая высокую частоту анатомических аномалий и риск конверсии, предоперационная и интраоперационная тактика требует особого подхода.

Детальное УЗИ с оценкой формы желчного пузыря и внепеченочных протоков, диагностика аномалий снижает ятрогенные повреждения. Утолщение стенки ($>4-5$ мм), отек, и признаки воспаления желчного пузыря настораживают в отношении конверсии [298, 304]. При подозрении на аномалии протоков следует рассмотреть целесообразность выполнения интраоперационная холангиография. Критично использование техники безопасного треугольника с идентификацией только пузырного протока и артерии; отсутствие детальной визуализации всех элементов треугольника Кало с полным освобождением от фиброзной ткани, спаек — ведущая причина конверсии (до 63%) [308]. Низкий порог для конверсии обязателен при выраженных аномалиях, инфильтрате, невозможности безопасного выделения или кровотечения. Конверсия — обоснованное тактическое решение, а не осложнение, позволяющее избежать тяжелых повреждений [281]. Мультидисциплинарный подход с оценкой сопутствующей патологии помогает прогнозировать риск конверсии [155].

1.2 Современные представления о недифференцированной дисплазии соединительной ткани

1.2.1 Соединительная ткань: строение, функции. Виды коллагенов и их роль

В процессе эмбрионального развития организма из среднего зародышевого листка (мезодермы) формируется так называемая зародышевая ткань-мезенхима, из которой в дальнейшем развиваются два зачатка. Один из них дает начало развитию крови и сосудов, другой — формированию иных видов соединительной ткани, в том числе костей, хрящей и гладких мышц. Таким образом, многие ткани и органы оказываются эмбриологически родственными, а повреждения, вызванные действием тератогенных факторов, носят системный характер [151].

Соединительная ткань — это семейство тканей, объединенных общим происхождением, сходной структурой и совокупностью выполняемых функций. Структурно-функциональная организация соединительной ткани определяется четырьмя взаимосвязанными компонентами: коллагеновыми и эластическими волокнами, аморфным основным веществом (межклеточным матриксом) и клеточной популяцией, осуществляющей контроль за качественным и количественным гомеостазом внеклеточных элементов. При этом все перечисленные составляющие находятся в состоянии динамического функционального единства и структурной взаимозависимости, так синтез волокон коллагена невозможен без участия основного вещества (протеогликанов и гликопротеинов), которые играют роль цементирующего вещества для фибрилл коллагена [2, 175, 289].

Межклеточное вещество, соединительной ткани представлено основным (аморфным) веществом, а также коллагеновыми и эластическими волокнами. Основой коллагенового волокна является фибриллярный белок — коллаген, в строении которого $\frac{1}{3}$ всех аминокислотных остатков приходится на глицин, $\frac{1}{3}$ на гидроксипролин и пролин [202, 322]. В геноме человека выделяют до 50-ти генов, кодирующих образование более чем 20-ти типов коллагеновых волокон, различающихся по функциональному значению и положению в тканях.

Многоликость фенотипических проявлений дисплазии соединительной ткани безусловно связана с многоликостью основного структурного белка межклеточного матрикса — коллагена.

Коллаген является доминирующим структурным белком организма человека, составляя более 30% от общей белковой массы. Тканевое распределение коллагена характеризуется выраженной гетерогенностью: около 40% его суммарного пула локализовано в коже, приблизительно 50% сосредоточено в структурах опорно-двигательного аппарата, а оставшиеся 10% приходятся на долю стромального компонента паренхиматозных органов. В разных тканях преобладают разные типы коллагена. В настоящее время в составе внеклеточного матрикса идентифицировано 29 изоформ коллагена, каждая из которых

характеризуется уникальными особенностями четвертичной структуры и избирательной экспрессией в различных органах и тканях. При этом абсолютным количественным доминантом в организме человека является коллаген I типа, аккумулирующий до 90% всего коллагенового фонда. Кожные покровы и интерстициальный матрикс паренхиматозных органов формируются преимущественно за счет коллагеновых изотипов I и III. Основные типы коллагена имеют следующую тканевую локализацию. Коллаген I типа преимущественно концентрируется в дермальном слое, сухожильно-связочном аппарате, костной ткани, роговице, склере и сосудистой стенке. Коллаген II типа служит структурной основой гиалиновых и волокнистых хрящевых тканей, стекловидного тела и роговицы. Изотип III коллагена обнаруживается в дерме эмбрионального периода и в стенках крупных сосудов. Коллаген IV типа входит в состав базальных мембран кожи, сосудистого русла, почечных клубочков и канальцев, альвеолярного эпителия и капсулы хрусталика. Коллаген V типа присутствует в хорионе, амниотической оболочке, эндомиозии, перимезии, коже, а также в перичеллюлярном пространстве коллагенсинтезирующих клеток. Коллагены IV и V типов имеют принципиальное структурное отличие — они не формируют классических фибриллярных агрегатов. Особый интерес представляет антитромбогенная функция коллагена V типа в эндотелии сосудистой стенки: в отличие от других коллагеновых изотипов, он не провоцирует агрегационную реакцию тромбоцитов [1]. В тканевом спектре наиболее часто встречаются изотипы I–V. Функциональное ядро соединительной ткани составляют коллагены I и III. Иммуноморфологические исследования показывают, что волокна незрелой соединительной ткани построены преимущественно из коллагена III типа, тогда как грубые, зрелые структуры состоят главным образом из коллагена I типа. Эта закономерность наглядно иллюстрируется динамикой рубцевания: в ходе ранних этапов заживления доминирует коллаген III типа, продуцируемый, по-видимому, малодифференцированными фибробластами. Высказывается предположение, что именно структурные характеристики коллагена III типа обуславливают оптимальные биомеханические параметры созревающей рубцовой ткани. По мере

прогрессирования репаративного процесса вдоль волокон коллагена III типа происходит наслаивание коллагена I типа, синтезируемого уже зрелыми фибробластами. Итоговая концентрация коллагена в рубцовой ткани выступает главным предиктором её механических свойств. Онтогенетические изменения коллагенового профиля также подтверждают данную закономерность: в коже эмбрионов человека количественно превалирует коллаген III типа, у новорожденных его доля снижается до 30%, а в последующем он постепенно замещается коллагеном I типа.

Синтез коллагена осуществляется фибробластами (коллагены I, III, VI типов), хондробластами (коллаген II типа), остеобластами и хондроцитами (коллагены типов VIII, IX, X), клетками гладкой мускулатуры (коллаген V типа), эпителиальными и эндотелиальными клетками (коллагены IV и VIII типов).

Коллагеновые волокна отличаются малой растяжимостью и большой прочностью на разрыв и обеспечивают механическую прочность соединительной ткани. Участвуют в формировании микроархитектоники и репарации тканей.

Помимо синтетической функции, фибробласты принимают участие в катаболизме коллагена, продуцируя матриксные металлопротеиназы, которые обеспечивают ферментативную деградацию коллагеновых волокон. Матриксные металлопротеиназы-1 разрушают коллаген 1, 2 и 3 типа. Матриксные металлопротеиназы-2 разрушает денатурированный коллаген 1 и 3 типа и нативный коллаген 4 типа. Матриксная металлопротеиназа-3 проявляет протеолитическую активность в отношении широкого спектра компонентов внеклеточного матрикса, включая ламинин, фибронектин, протеогликаны, казеин и коллаген IV типа. Активность данной металлопротеиназы находится под контролем тканевого ингибитора металлопротеиназ, продукция которого также осуществляется миофибробластами.

Соединительная ткань обладает такими свойствами как универсальность, гетерогенность и высокая приспособляемость. Она составляет более 50% массы тела человека, образуя опорный каркас (скелет) и наружные покровы (кожа). Соединительнотканная оболочка покрывает все органы, а также Соединительная

ткань выполняет структурную функцию, формируя строу паренхиматозных органов, и одновременно участвует в создании внутренней среды организма (системы крови). Благодаря такому широкому анатомическому представительству она входит в состав практически всех органов и тканей, а её повсеместная распространенность обуславливает универсальный характер выполняемых функций [49]. Соединительная ткань образована множеством клеток и тремя типами волокнистых структур. Различные вариации компонентов определяют разнообразие типов соединительной ткани, ее гетерогенность и объясняет разнообразие выполняемых ею функций. Соединительная ткань обеспечивает адаптацию макроорганизма к изменению внутренней среды и действию внешних факторов, реализует возможность регенерации тканей, что наделяет ее таким свойством, как высокая приспособляемость.

Таким образом, соединительная ткань — это сложная интегративная система, выполняющая многообразные функции в организме, сводящиеся к поддержанию гомеостаза. Профессор А. А. Богомолец (1928) считал, что именно соединительная ткань представляет начало, «корень человека» и предопределяет состояние здоровья и болезни [141, 178].

В основе формирования НДСТ лежат мутации генов, ответственных за синтез и распад структур соединительной ткани, ферментов, регулирующих эти процессы, или кофакторов к ним, изменение количественного или качественного состава компонентов межклеточного вещества, нарушения фибриллогенеза и пространственной организации коллагена [116, 146, 260, 295, 335].

Морфологически все эти изменения характеризуются неправильным формированием цепей коллагена, в результате чего образуются так называемые аномальные тримеры коллагена, которые не выдерживают должных механических нагрузок; изменениям также подвергаются и эластические фибриллы, и гликопротеиды, и протеогликаны с фибробластами [46, 116]. Ведущее значение в развитии патологии соединительной ткани отводят дезорганизации и дефектам биосинтеза коллагенов различных типов и матричных металлопротеаз (ММП). Матричные металлопротеазы играют главную роль в

обмене белков внеклеточного матрикса и в целом в ремоделировании соединительной ткани [17].

Ряд авторов допускает патогенетическую значимость гипомагниемии в развитии НДСТ, поскольку более 50% случаев верифицируется дефицит магния в различных биологических субстратах [134]. Высказывается гипотеза о том, что в условиях магниевой недостаточности фибробласты продуцируют структурно неполноценный коллаген, что приводит к нарушению архитектоники и механических свойств соединительной ткани, а также обуславливает хаотичность расположения волокон коллагена. Так же существуют мнения, что выраженность клинической симптоматики у пациентов с НДСТ зависит от уровня ионов магния в организме [139, 143].

Аскорбиновая кислота также имеет немаловажное значение в процессе синтеза коллагена и поддержания нормальной структуры и функции соединительной ткани. Ряд работ показывает снижение содержания аскорбиновой кислоты в крови у пациентов с НДСТ [36, 57, 87].

В случае дифференцированных форм ДСТ развитие заболевания реализуются вне зависимости от действия факторов внешней среды. В развитии НДСТ необходимо действие пускового механизма в антенатальном или постнатальном периодах, определенной генетической предрасположенности, что приводит к дизэмбриогенезу [85].

Классифицируемые ДСТ имеют согласованные рекомендации по диагностике и на сегодняшний день насчитывают 256 видов. Несмотря на то, что их количество достаточно велико, их распространенность в популяции и, соответственно, медико-социальное значение относительно невелики [262]. Наиболее распространенными и клинически значимыми из них являются синдром Марфана, синдром Элерса–Данло, MASS-фенотип, первичный пролапс митрального клапана, синдром гипермобильности суставов [293, 294].

1.2.2 Дисплазия соединительной ткани: терминология, классификация, нормативные документы, принципы диагностики

В последнее время недифференцированная дисплазия соединительной ткани приобретает все большую значимость вследствие высокой распространенности в популяции и развития множества, ассоциированных с ней заболеваний [70, 76, 129, 165, 227].

В. М. Яковлев дал следующее определение понятию «дисплазия соединительной ткани» (от лат. *dis* — нарушения, *plasia* — развитие, образование) — генетически обусловленное нарушение строения и метаболизма соединительной ткани в эмбриональном и постнатальном периодах, характеризующееся дефектами волокнистых структур и основного вещества соединительной ткани с вовлечением практически всех систем и органов [3, 257, 275, 311]. ДСТ имеет множество наименований: «врожденная мезенхимальная недостаточность», «синдром соединительнотканной дисплазии», ««слабость» соединительной ткани», фибромускулярная дисплазия, наследственные коллагеновые болезни, генетические коллагеновые болезни, врожденная мезенхимальная недостаточность.

В клинической практике принято подразделять диспластические изменения соединительной ткани на две основные категории: дифференцированные и недифференцированные формы. Дифференцированные формы ДСТ ассоциированы с конкретными генными мутациями, детерминирующими строго очерченный симптомокомплекс и тип наследования, что подтверждается данными биохимических исследований [130, 228]. В противоположность этому, недифференцированная дисплазия соединительной ткани (НДСТ) представляет собой полиморфную группу расстройств, этиопатогенетически обусловленных нарушениями эмбрионального морфогенеза волокнистых структур. Ключевым диагностическим критерием данной группы является отсутствие соответствия клинической симптоматики каким-либо нозологическим формам, включенным в

рубрику ДДСТ [52, 53, 192, 209]. Недифференцированная дисплазия может иметь наследственную природу, а также приобретенный генез в результате влияния триггерных факторов на плод в антенатальный, а также в постнатальном периоде, что при определенной генетической предрасположенности приводит к дизэмбриогенезу или может стать пусковым механизмом к реализации фоновых заболеваний [180, 231].

Распространенность дифференцированных форм ДСТ невелика, так синдром Марфана встречается 1:10000–1:15000, синдром Элерса–Данло 1:100000 в популяции [120, 206, 254]. Они имеют четко установленные критерии диагностики и утвержденные рекомендации по лечению.

Распространенность недифференцированных форм ДСТ значительно выше и по данным разных авторов составляет от 13 до 86% [38, 135, 168, 218, 223].

Такой разброс данных обусловлен разными методологическими подходами и классификациями, которыми пользовались исследователи.

НДСТ представляет собой генетически детерминированное состояние, обусловленное дефектами фибриллогенеза и нарушением метаболизма внеклеточного матрикса. В отличие от самостоятельных нозологических форм, НДСТ рассматривается как универсальный патологический фон, предрасполагающий к развитию интеркуррентных заболеваний, модифицирует их течение в сторону утяжеления и негативно влияет на отдаленные прогностические показатели, а также выступающий в роли базового субстрата для формирования вторичной коморбидной патологии, таким образом значительно снижая качество жизни человека [53, 121, 280, 330].

Преимущественное поражение плотной или рыхлой соединительной ткани, количество мутаций и их характер, тип изменений основного вещества и выраженность нарушений фибриллогенеза определяет разнообразие клинических проявлений НДСТ [86].

НДСТ свойственны достаточно широкая распространенность в популяции, прогрессивность течения, полиорганность поражения, клинический полиморфизм. Данные особенности связаны с большим разнообразием функций и

«вездесущностью» соединительной ткани в организме. Широкое анатомо-топографическое представительство соединительной ткани в сочетании с гетерогенностью её клеточного и внеклеточного состава обуславливает её существенную роль в патогенезе различных заболеваний, реализуемую через участие основных тканевых компонентов [46, 86, 202, 339]. Диагностика как НДСТ, так и ДДСТ основывается на одних и тех же принципах и строится на выявлении сугубо фенотипических и висцеральных признаков поражения соединительной ткани.

В 2015 году терминология и критерии постановки диагноза НДСТ были пересмотрены. Согласно рекомендациям, выделяют наследственные нарушения соединительной ткани и дисплазию соединительной ткани [73].

Наследственные нарушения соединительной ткани (синонимы: наследственные заболевания соединительной ткани, дифференцированные ДСТ, синдромальные ДСТ) — генетически обусловленная дисгенезия соединительной ткани в эмбриональном и/или постнатальном периодах, которая реализуется дезорганизацией и структурными дефектами волокнистых структур и основного вещества соединительной ткани, проявляющееся многоуровневыми поражениями систем и органов [156, 209].

ДСТ (синоним недифференцированная ДСТ, неклассифицируемые ННСТ) группа заболеваний соединительной ткани полиэтиологичной природы, объединенных на основе совокупности фенотипических и/или висцеральных признаков (МКБ 10).

В российских рекомендациях по НДСТ 2012 г. к диспластическим фенотипам также была отнесена повышенная диспластическая стигматизация. Диагностировать данное состояние возможно при наличии от 3 до 5 внешних признаков поражения соединительной ткани. В случае наличия от 3 до 5 малых аномалий сердца и/или других внутренних органов — повышенная, преимущественно висцеральная, диспластическая стигматизация. Данные состояния не рассматриваются как «диагноз», однако их распространенность достаточно велика, а прогноз неоднозначен [79, 230].

Критериями диагностики как классифицируемых, так и неклассифицируемых ДСТ в настоящее время является совокупность фенотипических и висцеральных признаков поражения соединительной ткани. Количество и характер выявленных симптомов позволяют диагностировать тот или иной вариант соединительнотканной патологии. К лабораторным методам диагностики НДСТ относятся определение содержания оксипролина, гидроксипролина, галактозилоксилина, лизилпиридинолина, дезоксипиридинолина, гидроксизилпиридинолина, С-концевых (карбокситерминальных) и N-концевых (аминотерминальных) телопептидов, продуктов распада коллагена типа I (β -CrossLaps теста) в сыворотке крови и пирилинкса-D в суточной моче, что позволяет судить об интенсивности распада коллагена. Для оценки синтеза коллагена определяют остеокальцин и общий PINP (аминотерминальный пропептид проколлагена I типа), а также исследуют уровень глюкозаминогликанов как показатель метаболизма межклеточного матрикса соединительной ткани [43, 52, 228].

Однако, данные исследования, дорогостоящие, трудоемки в выполнении и недоступны практическому врачу, вследствие отсутствия расходников в лабораториях. Все вышеизложенное, наряду с отсутствием алгоритма и установленных значимых лабораторных показателей дисгенезии соединительной ткани, делают лабораторную диагностику наряду с молекулярно-генетическими методами, дополнительными, но не ведущими в диагностике НДСТ.

Согласно последним рекомендациям по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с НДСТ от 2022 года, лабораторная диагностика метаболизма соединительной ткани относится к желательным, но не обязательным пунктам в диагностике НДСТ [82].

Одно из ведущих клинических проявлений НДСТ — вовлечение органов желудочно-кишечного тракта. Существенная часть соединительной ткани сосредоточена в ЖКТ, составляя до 80% от общего содержания в организме. Она не только составляет структуру органов ЖКТ, но и обеспечивает перистальтику органов пищеварения за счет слаженной работы коллагено-эластинового каркаса.

При НДСТ стенка органа не способна выдерживать должную механическую нагрузку, что ведет к увеличению размера полого органа и развитию деформаций. Обилие соединительной ткани в ЖКТ объясняет множественность и разнообразие поражения данной системы при НДСТ [112].

Билиарный тракт, являясь неотъемлемой частью пищеварительной системы, также характеризуется высокой степенью коллагенизации и соответственно неизбежно вовлекается в патологический процесс. У таких пациентов регистрируются аномалии формы и положения желчного пузыря (птоз ЖП, удлинённый желчный пузырь, перегибы, перегородки) [7, 78]. По данным разных авторов деформация и дистопия желчного пузыря встречаются от 26,5 до 35% случаев [149, 200].

Так же нарушается сократительная функция желчного пузыря и слаженность работы билиарного тракта. Дискинезии желчного пузыря и желчевыводящих путей со снижением моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря отмечаются в 11%–27% случаев [112, 149, 263].

Несмотря на большой интерес к проблеме дисплазии соединительной ткани, основное количество публикаций на эту тему посвящено проблемам НДСТ лишь в педиатрической практике. В то же время в отечественной и зарубежной литературе практически отсутствуют сведения об особенностях проявления данной патологии у взрослых. Имеются лишь единичные исследования НДСТ у пациентов хирургического профиля и у лиц с патологией билиарного тракта, в частности. Отсутствуют данные о взаимосвязи нарушений закладки соединительной ткани и развитием органической патологии желчного пузыря. В настоящее время в постановке диагноза НДСТ критериями служат фенотипические и висцеральные признаки поражения соединительной ткани, без морфологического подтверждения поражения соединительнотканного каркаса органа и учета данных лабораторной диагностики.

Все вышеизложенное и послужило основанием для настоящего исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование выполнено на кафедре хирургических болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, на базе Частного учреждения здравоохранения «Клиническая больница „РЖД-Медицина“ города Краснодар», гистологические исследования выполнялись на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

С учетом цели и задач исследования, работа была выполнена по двум разделам:

1. Обследование условно здоровых волонтеров на предмет диагностики недифференцированной дисплазии соединительной ткани и выявление среди них групп риска.

С целью идентификации признаков НДСТ и определения характера наследования их в поколениях нами были обследованы условно здоровые волонтеры (студенты 2–6 курса педиатрического факультета) и их родственники I и II линии родства: отец, мать — 1 линия; дедушка и бабушка — 2 линия. Всего обследовано 545 человек: пробанд — 82 человека, родственники I степени — 157 человека, II линии — 306 человек.

2. Обследование и хирургическое лечение пациентов с желчнокаменной болезнью (ЖКБ), в том числе с недифференцированной дисплазией соединительной ткани (НДСТ).

Нами были обследованы 183 пациента, поступившие в хирургическое отделение № 1 ЧУЗ «КБ „РЖД-Медицина“ города Краснодар» для планового оперативного лечения желчнокаменной болезни.

Всего в представленном исследовании нами было обследовано 728 человек (Рисунок 1).

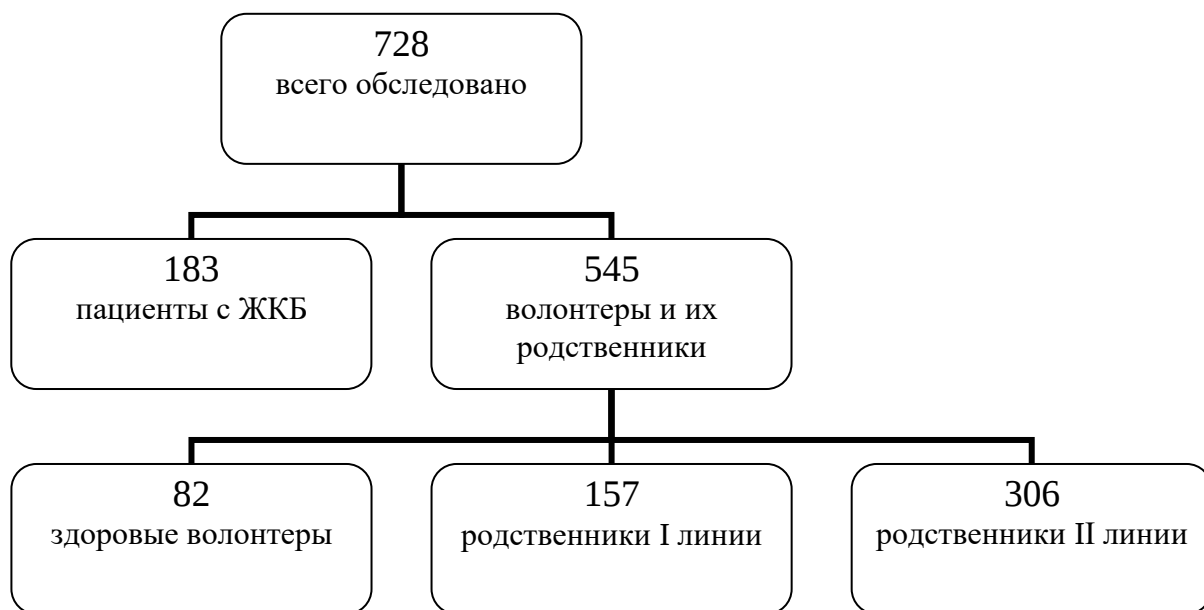


Рисунок 1 — Дизайн исследования

Диагностику НДСТ осуществляли согласно Национальным рекомендациям российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани, утвержденных на XVII Национальном конгрессе терапевтов 2022 года [82].

Все пациенты, включенные в исследование, подписывали информированное согласие. План исследования и содержание информированного согласия соответствовали этическим принципам, предъявляемым Хельсинской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki) (1964 г., дополнения — 1975, 1983, 1989, 2000 гг.); основам законодательства Российской Федерации «Об охране здоровья граждан, правил проведения клинической практики в РФ» (приказ МЗ РФ № 266 от 19.07.2003, приказ Росздравнадзора № 2325-Пр/06 от 17.10.2006); Федеральному закону №323-ФЗ от 21.11.2011 «Об основах охраны здоровья граждан в РФ». Протокол исследования был одобрен Независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 143 от 31.03.2025).

При проведении исследования использовались клинические, инструментальные, лабораторные и статистические методы исследования.

Для выявления морфологических изменений пациентам с желчнокаменной болезнью, ассоциированной с недифференцированной дисплазией соединительной ткани, выполнялось гистологические, гистохимические и иммуногистохимические исследование ткани желчного пузыря с последующим компьютерным анализом изображения.

2.1 Программа обследования условно здоровых волонтеров на предмет диагностики недифференцированной дисплазии соединительной ткани

С целью оценки частоты встречаемости НДСТ среди условно здоровых волонтеров нами проведено обследование студентов 2–6 курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Кубанского государственного медицинского университета» Минздрава России. В исследование вошло 82 человека (44 женщины, 38 мужчин) в возрасте от 16 до 34 лет, средний возраст составил $22,9 \pm 2,8$.

Нами обследованы 82 семьи: пробанд, родственники I, II степени родства. Всего в исследование вошло 545 человек: 82 пробанда, 157 человека — родственники I степени родства, 306 человека — II степени родства.

Критерии включения: условно здоровые волонтеры обоего пола, возраст от 16 до 34 лет, наличие согласия на проведение исследования.

Критерии исключения: наличие дифференцированной дисплазии соединительной ткани, хронических заболеваний в стадии декомпенсации

Цель: изучить распространенность и особенности наследования НДСТ среди студентов 2–6 курса педиатрического факультета.

Исследование включало сбор данных анамнеза жизни, объективного статуса и клинико-инструментальные исследования, а также обследование пробанда и его родственников I, II линии родства на наличие признаков НДСТ.

Клиническое обследование включало сбор анамнеза пробанда,

родственников I и II линии родства, анализ медицинской документации, опрос на факт наличия стигм, объективный осмотр для диагностики клинических проявлений синдрома НДСТ.

Данные каждого пробанда и его родственников вносились в единую карту скрининга НДСТ.

Для данного раздела исследования нами была разработана скрининговая карта №1 (Приложение А), которая заполнялась на каждую семью и включала 62 вопроса закрытого типа, которые предполагали только два варианта ответа («да», «нет»). Карта состояла из 9 блоков и содержала информацию общего характера (пол, возраст, рост, вес, вредные привычки, наличие операций, хронических заболеваний и др.), а также вопросы, направленные на выявление фенотипических стигм и висцеральных признаков НДСТ. При разработке анкеты-опросника мы руководствовались общими принципами диагностики НДСТ. Каждая карта содержала данные пробанда и его родственников I, II линии родства.

Для определения степени тяжести НДСТ применялась бальная система, предложенная Т.И. Кадуриной, Л.Н. Абакумовой, 2008 г. [74].

Фенотипические маркеры определялись посредством осмотра и проведением специфических проб и тестов. При наличии фенотипических маркеров у здоровых добровольцев выполнялись инструментальные методы диагностики, для выявления висцеральных стигм и диспластикоассоциированной патологии, с последующим обследованием родственников пробанда.

Фенотипические маркеры включали множество стигм дизэмбриогенеза, а также кожные и костные проявления дисморфогенеза соединительной ткани. В частности: астенический тип конституции, гиперэластичная кожа, кожа тонкая с выраженной подкожной венозной сетью, множественные пигментные/депигментированные пятна, атрофические стрии, витилиго, приросшие мочки, микротия, мягкие ушные раковины, пигментные пятна на склерах, голубые склеры, косоглазие, высокое небо, готическое небо, патология прикуса, аномалия прорезывания зубов, скученность, тремы, диастемы зубов, короткопалость, долихостеномелия, арахнодактилия, гиперэкстензия дистальных

фаланг, множественная исчерченность кожи ладоней, искривление мизинцев кистей, крыловидные лопатки, деформация позвоночника, симптом «прямой спины», деформация грудной клетки, продольное и поперечное плоскостопие, варусная/вальгусная деформация нижних конечностей, особенности строения стопы (сандалевидная щель, двузубец, трезубец, II палец длиннее I, II и IV палец одинаковой длины) и другие.

Висцеральные признаки в виде стигм и диспластикоассоциированных поражений внутренних органов также диагностировались у обследуемых. Микроаномалии сердца: пролабирование створок клапанов, дополнительные хорды в полостях сердца, открытое овальное окно, бicuspidальный аортальный клапан, недостаточность митрального клапана, аневризма межпредсердной перегородки, разнообразные вариации нарушения ритма и проводимости миокарда. Из маркеров иных систем органов мы выделяли висцероптоз, нефроптоз, аномалии желчного пузыря и желчевыводящих путей, удвоение почек, второй тип строения кишечника и другие. А также 63 нозологии, имеющие в основе своего развития морфофункциональные нарушения соединительной ткани.

Исследование включало определение типа конституции, патологии челюстно-лицевой области и органов чувств, кожи и придатков, сердечно-сосудистой, пищеварительной, мочевыделительной системы, опорно-двигательного аппарата, анализ данных анамнеза и медицинской документации. Все результаты также вносились в оригинальную разработанную электронную базу данных и подвергались статистической обработке.

При постановке диагноза руководствовались общими принципами диагностики НДСТ с определением диагностических коэффициентов и коэффициентов информативности согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению НДСТ 2022 года (Приложение В). Наличие диагностических коэффициентов в сумме 17 баллов и выше с вовлечением в патологический процесс 3 и более систем органов считали подтверждением синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

Стандартное клинико-инструментальное обследование, включало: анкетный

опрос пациентов, оценку фенотипических проявлений согласно общепринятым критериям и регистрацию висцеральных проявлений.

2.2 Программа обследования пациентов с желчнокаменной болезнью, в том числе с недифференцированной дисплазией соединительной ткани

Основу клинического раздела настоящего исследования составил анализ результатов клинико-инструментальной диагностики и хирургического лечения 183 пациентов с желчнокаменной болезнью за период с 2011 по 2023 годы, госпитализированных и прооперированных в отделении хирургии № 1 ЧУЗ «КБ „РЖД-Медицина“ города Краснодар». Среди них 94 мужчин и 89 женщины, в возрасте от 18 до 82 лет (средний возраст $54,06 \pm 10,39$). Пациенты отбирались по принципу случайной выборки по мере обращения за медицинской помощью. Произведены клинические, инструментальные и статистические исследования с анализом полученных данных.

Критерии включения: пациенты с желчнокаменной болезнью обоего пола, возраст от 18 до 82 лет, наличие информированного согласия пациента на проведение исследования.

Критерии исключения: пациенты с наследственными нарушениями соединительной ткани (синдром Марфана, синдром Элерса–Данло, несовершенный остеогенез, синдром Стиклера, синдром Шпринтзена–Гольберга, MASS-фенотип и др.), пациенты с сопутствующими заболеваниями (сахарный диабет, сердечная недостаточность, дыхательная недостаточность, почечная недостаточность) в стадии декомпенсации, желчнокаменная болезнь, осложненная перфорацией желчного пузыря и развитием желчного перитонита, эмпиема желчного пузыря, пациенты со злокачественными новообразованиями печени, желчного пузыря.

Все пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от наличия

НДСТ: 1) ЖКБ, ассоциированная с НДСТ; 2) ЖКБ без НДСТ.

В 1 группу вошли 68 человек (женщин — 37, мужчин — 31), II группу составили 115 человек (женщин — 52, мужчин — 63).

Все пациенты в группах были сопоставимы по полу, возрасту и характеру патологии. Всем пациентам, включенным в исследование, с целью диагностики желчнокаменной болезни, выполнялось ряд мероприятий: сбор анамнеза заболевания и семейного анамнеза по ЖКБ, объективный осмотр и оценка клинических проявлений, а также лабораторная и инструментальная диагностика.

При диагностике НДСТ мы руководствовались принципом мультидисциплинарного подхода с поэтапным вовлечением специалистов разного профиля и дополнением объективного осмотра комплексом инструментальных методов обследования.

Все пациенты были обследованы на предмет наличия стигм дисэмбриогенеза и признаков НДСТ. С целью выявления признаков НДСТ нами был разработан клинико-диагностический комплекс — скрининговая карта №2, которая включала 147 висцеральных и фенотипических маркеров НДСТ, разбитых на 10 блоков, соответственно каждой исследуемой системе органов (Приложение Б). Помимо сведений о НДСТ, скрининговая карта включала данные об анамнезе, клинической картине, наследственности по ЖКБ и особенностях анатомического строения билиарной системы обследуемого. Карта содержала общую информацию: пол, возраст, рост, вес, вредные привычки, аллергические реакции и другие данные, необходимые для проводимого исследования. Также учитывались фенотипические и висцеральные признаки, результаты объективного осмотра и инструментальных методов диагностики. Данный алгоритм обеспечивал клиническое и инструментальное обследование каждой системы органов. Ряд признаков требовали визуальной констатации, другая часть — специфической диагностики.

Всем пациентам с ЖКБ, госпитализированным в стационар, выполнялось ультразвуковое исследование гепатобилиарной зоны с целью выявления аномалий формы и положения желчного пузыря, а также функциональных расстройств

билиарного тракта. Для исключения висцероптоза и малых аномалий развития внутренних органов проводилось ультразвуковое исследование органов брюшной полости. По показаниям — ультразвуковое дуплексное сканирование вен нижних конечностей для верификации первичной варикозной трансформации и ультразвуковое исследование мочевыделительной системы для диагностики органической патологии почек и мочевыводящих путей.

Нарушения ритма и проводимости регистрировали на ЭКГ, морфологические изменения клапанов и полостей сердца и оценка механической работы сердца проводилась посредством ЭХО-КС.

Клинические признаки патологии верхнего отдела ЖКТ подтверждались проведением эзофагогастродуоденоскопии, при поражении нижнего отдела — ирригография, либо колоноскопия.

Посредством анкетирования нами также оценивалась степень выраженности НДСТ.

Общеизвестен способ определения степени тяжести НДСТ, предложенный Кадуриной Т.И. и Абакумовой Л.Н. (2008). По этой методике, после клинко-инструментальной верификации висцеральных и фенотипических стигм НДСТ, для каждого человека мы определяли суммы «набранных» баллов. Сумма баллов до 20 соответствовала I степени, 21-40-умеренной, 41 и более — выраженная. Под диспластикоассоциированной нозологией подразумевали различные заболевания, имеющие в основе развития мезенхимальную дисгенезию.

Всем пациентам с ЖКБ с сопутствующей НДСТ проводился проспективный анализ интраоперационного периода и развития интра- и послеоперационных осложнений. Нами анализировались: частота встречаемости аномалий желчного пузыря, внепеченочных желчных путей, ветвей печеночной артерии, треугольника Кало (отклонения от классической анатомии), а также учет количества, тяжести, характера интраоперационных осложнений. Анализировались виды выполняемых операций в хирургии желчного пузыря. Так и количество, и причина конверсий с лапароскопической холецистэктомии в лапаротомную.

2.3 Фенотипическая диагностика недифференцированной дисплазии соединительной ткани

Диагностику НДСТ мы начинали с исключения ДДСТ, либо другой генетической патологии, сопровождающейся вовлечением в патологический процесс соединительной ткани. Так как трактовать патологию соединительной ткани как проявление НДСТ возможно лишь при комплексном подходе к диагностике.

Согласно Национальным рекомендациям (2022 г.) диагностика НДСТ должна быть основана на комплексном анализе результатов клинических, генеалогических, и инструментальных методов исследований. Лабораторная диагностика является предпочтительной, но не обязательной.

Исходя из вышеизложенного, диагностика нарушения обмена соединительной ткани посредством биохимической верификации продуктов распада соединительной ткани нами не выполнялась ввиду отсутствия унифицированных критериев лабораторной диагностики. Современные иммуногистохимические и молекулярно-генетические исследования в большинстве случаев не получили широкого распространения и малодоступны, поэтому идентификация клинических и фенотипических признаков было решающим в постановке диагноза НДСТ.

Согласно рекомендациям по верификации НДСТ (2022 г.), алгоритм диагностики включает согласованные фенотипические критерии, которые могут выступать в качестве объективных маркеров НДСТ и имеют ведущее значение в первичной диагностике патологии соединительной ткани. Фенотипические стигмы обладает достаточно высокой информативностью, и позволяют с большой долей вероятности заподозрить у индивида наличие НДСТ.

Диагностический алгоритм, используемый нами для верификации НДСТ, включал: выявление фенотипических признаков, инструментальную диагностику висцеральных проявлений с суммированием диагностических коэффициентов и

определением степени вовлечения систем органов.

Для индивидуальной оценки физического развития применялись антропометрические методы с определением индекса Варги.

Астенический тип конституции определяли путем сомаскопии и антропометрии по общепринятой методике. Рост измеряли металлическим ростомером с подвижным подпружиненным фиксатором Рм-1-«Диаконс» по ТУ 9452-034-17099103-2003 регистрационное удостоверение № ФСР 2012/13888, масса тела определяли напольные весы медицинского назначения «Твес» ВМЭН-150-50/100 ДЗ.

Индекс Варги определяли по формуле: $\text{масса тела (гр.)} / \text{рост}^2 (\text{см}^2) \text{ — возраст (годы)} / 100$. В норме индекс Варги равен 1,5 и выше, 1,5–1,7 умеренный дефицит, менее 1,5 выраженный дефицит.

Обследование пациента начиналось с визуального осмотра кожи и ее придатков. При осмотре обращали внимание на наличие сосудистой сети на груди, спине и конечностях, что можно расценить как тонкую кожу. Участки блестящей, атрофированной кожи с множеством мелких складок расценивали как симптом «папирусной бумаги». Также при визуальном осмотре нами диагностировались келоидные рубцы, множественные пигментные пятна или участков депигментации и атрофические стрии. Повышение растяжимости кожи определяли путем безболезненного оттягивания кожи на 2 см. и более в области тыла кисти, на лбу, над наружными концами ключиц или возможность образования складки кожи на кончике носа и ушных раковинах.

Также оценивали состояние придаткового аппарата кожи. Изменения ногтевых пластинок (очаговая аплазия, анонихия, пахионихия, лейконихия), зубов (гиподентия, микро, макродентия, тремы, диастемы, нарушения прикуса, дистопия зубов, дисфункция височно-нижнечелюстного сустава, парадонтит, гиподонтит, прогнатия, микрогения, ретрогения, скученность и неровные ряды, аномалии прорезывания, выпадение, потемнение или пожелтение зубов), ушных раковин (мягкие, сворачиваются в трубочку, приросшие мочки, продольная расщелина мочки, раздвоение и гипоплазия козелка, недоразвитие завитка,

тугоухость, глухота) определяли при осмотре, анамнестически и при анализе медицинской документации.

Одним из клинических маркеров дисплазии соединительной ткани является патология костно-суставной системы. Из патологии опорно-двигательного аппарата нами определялись: долихостеномелия, деформация грудной клетки, позвоночника, конечностей.

Долихостеномелия — порок развития, характеризующийся длинными тонкими конечностями.

Долихостеномелия определялась путем измерения длины трубчатых костей и вычисления расчетных индексов:

- 1) отношение верхнего сегмента туловища (до симфиза) к нижнему $<0,86$;
- 2) размах рук/рост $\geq 1,05$;
- 3) отношение длина стопы/рост $>15\%$;
- 4) отношение длина кисти/рост $>11\%$.

Деформацию грудной клетки диагностировали при осмотре. Воронкообразная грудная клетка («грудь сапожника») характеризовалась углублением в нижней части грудной клетки с кратерообразной деформацией грудины.

Килевидная деформация («куриная грудь») диагностировалась при увеличении переднезаднего размера грудной клетки, при этом грудина выдвинута вперед и ребра подходят к ней под острым углом. Степень деформации грудной клетки определяли по рентгенограмме, вычисляя индекс Gизуска.

Искривление позвоночного столба (сколиоз, патологический кифоз грудного отдела, патологический лордоз поясничного отдела позвоночника) диагностировали при анализе медицинской документации, клинически — при осмотре и проведении пробы с отвесом. Сглаживание физиологических изгибов позвоночника рассматривали как «плоская» или «прямая» спина.

Одним из фенотипических маркеров поражения соединительной ткани являются арахнодактилия, гипермобильность суставов, искривление конечностей, плоскостопие.

Арахнодактилию (аномально длинные, тонкие, изогнутые пальцы, с тонкими полупрозрачными перепонками между пальцев, «паучьи» пальцы) диагностировали при осмотре проведением клинических тестов:

1) Скрининг — «тест большого пальца» (симптом Штейнберга). При укладывании большого пальца поперек ладони, его край выступает за ульнарный край ладони.

2) Длина среднего пальца >10 см. при измерении по ладонной поверхности, от переходной пястно-фаланговой складки до конца дистальной фаланги.

3) «тест запястья» (симптом Уолкера–Мердока). Пациент легко охватывает запястье мизинцем и большим пальцем противоположной руки. Так же отмечались такие стигмы НДСТ, как гиперэкстензия дистальных фаланг пальцев, исчерченность ладоней, искривление мизинцев кистей, нарушение соотношения IV и II пальцев кисти ($IV < II$).

Гипермобильность суставов выявляли, руководствуясь критериями R. Wypne–Davis (1970). Пациенту предлагалось поочередно выполнить 4 парных теста на обеих конечностях, с определением:

- 1) переразгибание локтевых и коленных суставов $>10^\circ$;
- 2) большой палец касается предплечья при сгибании запястья;
- 3) пальцы кисти устанавливаются параллельно предплечью при разгибании запястья и метакарпального сустава;
- 4) дорсальное сгибание стопы $>45^\circ$.

Гипермобильность суставов диагностировали при наличии 3-х положительных тестов из 5-ти.

Частые повторяющиеся вывихи, подвывихи в одном или нескольких суставах выявляемые при опросе и осмотре пациента так же рассматривали как признаки системного поражения соединительной ткани.

Плоскостопие диагностировалось при сборе анамнеза жизни или при анализе медицинской документации. При осмотре стопы выявляли ряд маркеров НДСТ: сандалевидная щель — увеличенное расстояние между I и II пальцами стопы; II палец стопы длиннее I, макродактилия первого пальца стопы, двузубец

стопы — 2–3 или 3–4 пальцы стопы имеют одинаковую длину, трезубец стопы — 2, 3, 4 пальцы стопы имеют одинаковую длину.

Деформация конечностей варусная (о-образная) вальгусная (х-образная) определялась при осмотре.

Продольное плоскостопие верифицировалось при расчете подометрического индекса, поперечное по установлению Hallux valgus и натоптышей.

Патология органа зрения определялась при опросе пациентов, анализе медицинской документации и консультации офтальмолога. Маркерами патологии соединительной ткани являлись голубые склеры (вследствие просвечивания сосудов через тонкую белочную оболочку), косоглазие, нарушения рефракции (миопия, гиперметропия, астигматизм), радиально-лакунарный тип строения радужки (тонкая радужная оболочка с радиальными лакунами), гетерохромия радужки (неодинаковая окраска радужной оболочки одного глаза или разный цвет радужной оболочки глаз), мегалокорнеа (увеличение диаметра роговицы), уплощение роговицы.

При осмотре пациента обращали внимание на наличие диастаза прямых мышц живота, грыж передней брюшной стенки, живота, бедренные, паховые, варикозное расширение вен нижних конечностей.

Путем опроса и сбора анамнеза определяли патологию половой системы

У всех пациентов женского пола, входивших в исследование, собирался гинекологический анамнез: бесплодие, самопроизвольные выкидыши, преждевременные роды, опущение органов малого таза.

Одним из маркеров НДСТ является синдром хронического колостаз, для верификации которого мы пользовались опросником, предусматривающим односложный ответ «да–нет».

Синдром хронического колостаз диагностировался нами при наличии у пациента 4-х из 9-ти следующих критериев (признаков):

1. запоры;
2. прием слабительных (регулярный или короткими курсами);

3. стул 2 и реже раза в неделю;
4. неудачные попытки, трудности эвакуации, боли при дефекации;
5. чувство неполного опорожнения после стула;
6. боль и/или вздутие живота;
7. клизмы, свечи, пальцевая помощь;
8. время необходимое для стула 5–10 минут и более;
9. консистенция стула (без слабительных) — плотный, «овечий».

Пациенты, входящие в исследование, в плановом порядке консультировались терапевтом, по показаниям — сосудистым хирургом, проктологом, ортопедом, окулистом, ЛОР-врачом, урологом, гинекологом, кардиологом, стоматологом, генетиком.

2.4 Инструментальные методы исследования

Всем пациентам, включенным в исследование, выполнены: ультразвуковое исследование органов брюшной полости и электрокардиография с целью выявления микроаномалий развития и дисфункции внутренних органов. По показаниям выполнялись эхокардиография с цветным картированием и доплеровским анализом, эзофагогастродуоденоскопия, ультразвуковое исследование мочевыделительной и венозной системы нижних конечностей, колоноскопия или ирригоскопия, экскреторная урография.

2.4.1 Ультразвуковое исследование

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости

Всем пациентам при госпитализации проводилось трансабдоминальное ультразвуковое исследование органов брюшной полости аппаратами «Aloka-1100» (Япония), «PHILIPS» HD 11 XE (Нидерланды) по стандартной методике. Исследование проводили конвексным датчиком с частотой 3.5–7.5 МГц.

Основной целью данного исследования явилось обнаружение структурной патологии и микроаномалий развития органов брюшной полости, а также УЗ-признаков желчнокаменной болезни: увеличение размеров и утолщение стенки желчного пузыря, «слоистая» стенка желчного пузыря, изменения реологических свойств желчи — наличие гиперэхогенных включений (взвесь, конкременты), обструкции желчного пузыря и/или желчевыводящих путей, расширение внепеченочных желчных путей. А также аномалий строения, расположения, формы желчного пузыря и желчевыводящих путей.

Ультразвуковое исследование мочевыделительной системы

Исследование проводилось полипозиционно, конвексным и линейным датчиками с частотой 3.5–5 МГц, в положении лежа на спине, животе и на боку, без предварительной подготовки пациента, на фазе вдоха. При эхографии почек выполнялись продольные, поперечные, косые и коронарные срезы.

Вышеописанная методика позволяла диагностировать агенезия, аномалии положения, количества, величины, формы и взаимоотношения, а также структурная патология почек.

Эхокардиографическое исследование

Для диагностики структурной и функциональной патологии сердца (пролапс митрального клапана, дополнительные хорды в полостях сердца, наличие трабекул, клапанные пороки, нарушение сократимости миокарда и т.д.)

выполняли эхокардиографическое исследование.

ЭХО-КС проводилось по общепринятой методике с использованием двумерной эхокардиографии с цветным доплеровским картированием на аппаратах «Philips envision» (Нидерланды), «Aloka-1100» (Япония) датчиками с частотой 2,5МГц и 5,0 МГц.

Исследование выполнялось из парастернального доступа по длинной и коротким осям, из апикальной двухмерной, субкостальной и супрастернальной позиций.

Ультразвуковое исследование вен нижних конечностей

Ультразвуковое дуплексное сканирование вен нижних конечностей выполнялось по стандартной методике, на аппаратах «Philips envision» (Нидерланды), «Aloka-1100» (Япония) линейными и конвексным датчиками с частотой 5–15МГц. С целью визуализации вен нижних конечностей и оценки кровотока использовали В-режим (двухмерное серошкальное сканирование) и CD-режим (цветового доплеровского кодирования). Исследование включало оценку сосудистого русла нижних конечностей: глубокое и поверхностное венозные системы (система большой и малой подкожной вены), комплекс коммуникантных и перфорантных вен, а также посредством доплеровских режимов уточняли характер гемодинамических расстройств и оценивали степень клапанной недостаточности указанных зон.

2.4.2 Электрокардиографическое исследование

С целью диагностики нарушений ритма и проводимости сердца, что характерно для пациентов с НДСТ, проводилось ЭКГ сердца.

ЭКГ сердца проводилось портативным, многоканальным (3) автоматическим электрокардиографом ЭК12Т «Альтон-06».

2.4.3 Эндоскопические методы диагностики

Для диагностики патологии верхнего отдела желудочно-кишечного тракта выполняли эзофагофиброгастродуоденоскопию (ЭФГДС). (видеогастроскопом Pentax EG-2990i, Япония).

Колоноскопию выполняли колоновидеоскопом Olympus CF-Q150 L (Япония) по стандартной методике, после предварительной подготовки пациента к исследованию. Показанием к проведению колоноскопии были синдром хронического колостаз, хронические, рецидивирующие абдоминальные боли, подозрение на развитие воспалительных заболеваний толстого кишечника, согласие пациента на исследование.

2.4.4 Рентгенологические методы

Полипозиционную ирриграфию в горизонтальном и вертикальном положении выполняли для диагностики как органической, так и функциональной патологии толстого кишечника, а также его расположения в брюшной полости. Выполняли полипозиционную ирриграфию методом двойного контрастирования. Противопоказанием к выполнению исследования считали острое воспалительное заболевание кишечника.

Экскреторную урографию выполняли по стандартной методике на рентгеновском диагностическом комплексе Медикс-Р-Амико (Россия) для оценки морфологических и функциональных состояний почек, лоханки и мочеточников. Противопоказанием к выполнению исследования считали: непереносимость рентгенконтрастного вещества, выраженный тиреотоксикоз, выраженная печеночная или почечная недостаточность.

2.5 Лабораторная диагностика

Лабораторная диагностика включала в себя общеклинические исследования, выполняемые в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи. Кроме этого, дополнительно выполняли биохимический анализ крови с определением продуктов обмена билирубина, определение уровня печеночных ферментов и трансаминаз (АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ).

Биохимические исследования проводились на автоматическом биохимическом анализаторе Advia1650 (Siemens Bayer Diagnostics), (США–Германия).

Гематологические исследования проводились на автоматическом гематологическом анализаторе Advia 2120i (Германия).

2.6 Гистологическое и иммуногистохимическое исследование

Исследование операционного материала выполнялось на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Кубанского государственного медицинского университета» Минздрава России. Забор операционного материала на гистологическое и гистохимическое исследование проводился у пациентов с желчнокаменной болезнью, госпитализированных в хирургическое отделение №1 ЧУЗ «КБ „РЖД-Медицина“ города Краснодар».

Целью выполнения данного раздела работы явилось изучение морфологических особенностей ткани желчного пузыря, которые могут быть причиной его структурной или функциональной «аномальности».

Морфологическое и иммуногистохимическое исследование стенки желчного пузыря выполнялось на операционном материале 62 пациентов с желчнокаменной болезнью, отобранных методом случайной выборки с

формированием сопоставимых по полу, возрасту и длительности заболевания подгрупп. Основную подгруппу составили 32 пациента с ЖКБ на фоне НДСТ, контрольную подгруппу — 30 пациентов с ЖКБ без признаков НДСТ. Объектом исследования явились стенка удаленного желчного пузыря, забор материала для исследования производился из двух участков — тело и дно.

Образцы тканей желчного пузыря после фиксации в 10% нейтральном забуференном формалине дегидратировали и заключали в парафин по стандартной методике с использованием автоматического гистопроцессора Leica TP1020 (Германия) и модульной установки Leica EG1150H (Германия). Срезы толщиной 5 мкм, полученные при помощи ротационного микротомы Leica RM2235 (Германия), депарафинизировали и гидратировали. Для изучения структуры соединительной ткани внеклеточного матрикса срезы окрашивали по Ван Гизон (Histolab, Швеция). Качественную оценку содержания гликозаминогликанов проводили после окрашивания срезов альциановым синим. Содержание коллагена I и III типа определяли качественно после проведения иммуногистохимического исследования. Первичными антителами были выбраны кроличьи моноклональные антитела к коллагену I типа (1:500, ab 34710, Abcam, Англия) и к коллагену III типа (1:500, ab 7778, Abcam, Англия). Препараты дополнительно докрашивали гематоксилином Майера. Затем выполняли компьютерный морфометрический анализ с использованием программ CellProfiler и ImagePro Plus (метод Otsu, бинаризация, выделение окрашенных зон). Оценивали относительную площадь коллагеновых волокон (в процентах), оптическую плотность окрашивания и соотношение коллагенов I и III типов.

2.6.1 Компьютерный анализ изображения

Для выполнения компьютерного анализа изображения с целью детального подсчета элементов внеклеточного матрикса нами были подготовлены образцы

тканей желчного пузыря по вышеописанной в пункте 2.6. методике. Полученные препараты оцифровывались с помощью встроенной камеры микроскопа «Olympus IX-51» методом иммерсионной микроскопии (объектив x100, окуляр x10). Полученные файлы сохранялись в формате TIFF (Tagged Image File Format) с 16-битным диапазоном в цветовом пространстве sRGB, что позволяет хранить растровые изображения со сжатием без потери качества с глубиной цвета 8, 16, 32 и 64 бит на канал, что позволяло отобразить 65 536 (216) значений для красного, синего и зеленого каналов соответственно [335].

В качестве программного обеспечения выбран CellProfiler, с применением метода «pipeline» которое позволяет создавать индивидуальные алгоритмические последовательности пакетной обработки изображений, оптимизированных под конкретное применение.

Процесс обработки изображений выполнялся в три основных этапа: преобразование цветного изображения в градации серого, идентификация объектов, сохранение результатов в отдельные файлы. На первом этапе производилось преобразование трех цветовых каналов исходного изображения в один с 16-битной глубиной. На следующем этапе производилось выделение первичных объектов с помощью классификатора «Identify Primary Objects». В качестве критериев для классификации объекта использовались линейные размеры и непрерывность формы, пороговая интенсивность окраски. В качестве глобальной стратегии поиска порогового значения интенсивности применялся адаптивный вариант, включающий в себя разбиение общего изображения на отдельные сегменты и вычисление средней интенсивности для каждого из них. Такой метод позволял отделять объект от фона в случае неравномерности освещенности и окрашивания в рамках одного снимка [45]. В качестве базового алгоритма классификации применялся алгоритм Otsu, согласно которому пиксели разделяются на два класса относительно такого порогового значения, при котором внутриклассовая дисперсия была минимальной [299]. После составления и калибровки алгоритма производилась автоматическая обработка серии изображений, полученных вышеупомянутым методом. На последнем этапе

производились сохранение полученных данных в отдельный файл с табличной структурой, сохранение изображений с распознанными объектами [5].

2.7 Статистические методы исследования

Статистическую обработку данных выполняли с использованием пакета прикладных программ Statistica 13.3 (Tibco Software Inc., США) и Microsoft Excel для первичной обработки данных.

Для характеристики групп рассчитывали показатели описательной статистики. Для качественных признаков определяли абсолютные и относительные частоты (n , %). Для количественных признаков вычисляли среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD) при условии нормального распределения; при распределении, отличном от нормального, использовали медиану и интерквартильный размах ($Me [Q_1; Q_3]$). Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Шапиро–Уилка.

Для сравнения средних значений количественных показателей между двумя независимыми группами (продолжительность операции, относительная площадь коллагеновых волокон, содержание коллагена I и III типа) применяли t -критерий Стьюдента для независимых выборок; результаты в этом случае представляли, как среднее арифметическое и стандартная ошибка среднего ($M \pm m$) с указанием уровня значимости p . В описательных таблицах и тексте, где не проводится сравнение групп, количественные данные приведены как $M \pm SD$.

Для оценки закономерностей передачи НДСТ в поколениях применяли расчет кумулятивного риска и абсолютного прироста риска. Для сравнения частоты НДСТ между поколениями использовали критерий хи-квадрат Пирсона (χ^2), а при малых ожидаемых частотах — точный критерий Фишера. Для количественной оценки силы связи рассчитывали отношение шансов (OR) и относительный риск (RR) с 95% доверительными интервалами (95% ДИ).

Доверительные интервалы для OR определяли по методу Вульфа, для RR — по методу Катца.

Для сравнительного анализа частоты встречаемости НДСТ у матерей и отцов пробандов применяли χ^2 - критерий с поправкой Йейтса на непрерывность, точный критерий Фишера для подтверждения значимости различий, а также расчет OR и RR с 95% ДИ.

Для определения взаимосвязи между порядковыми переменными (например, необходимость дополнительной диссекции и частота интраоперационных кровотечений) применяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r). При множественных сравнениях для контроля ошибки первого рода использовали поправку Бонферрони.

Уровень статистической значимости во всех тестах принимали равным $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Результаты обследования условно здоровых волонтеров на наличие признаков НДСТ

В результате проведенного исследования из 545 обследованных НДСТ (Рисунок 2) была диагностирована у 304 (56%) человек: 27 студентов, 72 родственники I степени, 205 родственники II степени.

Из 82 условно здоровых волонтеров 11 (13%) человек были отнесены в группу повышенной диспластической стигматизации (ПДС). У 27 (33%) человек были выявлены признаки НДСТ. Таким образом, основная группа составила 27 человек (11 мужчин и 16 женщин), контрольная — 44 (19 мужчин и 25 женщины). Средний возраст основной группы $22,6 \pm 3,57$, контрольной группы $22,8 \pm 2,77$. В основной группе родственники пробанда I, II линии родства так же имели признаки мезенхимальной дисплазии разной степени выраженности.

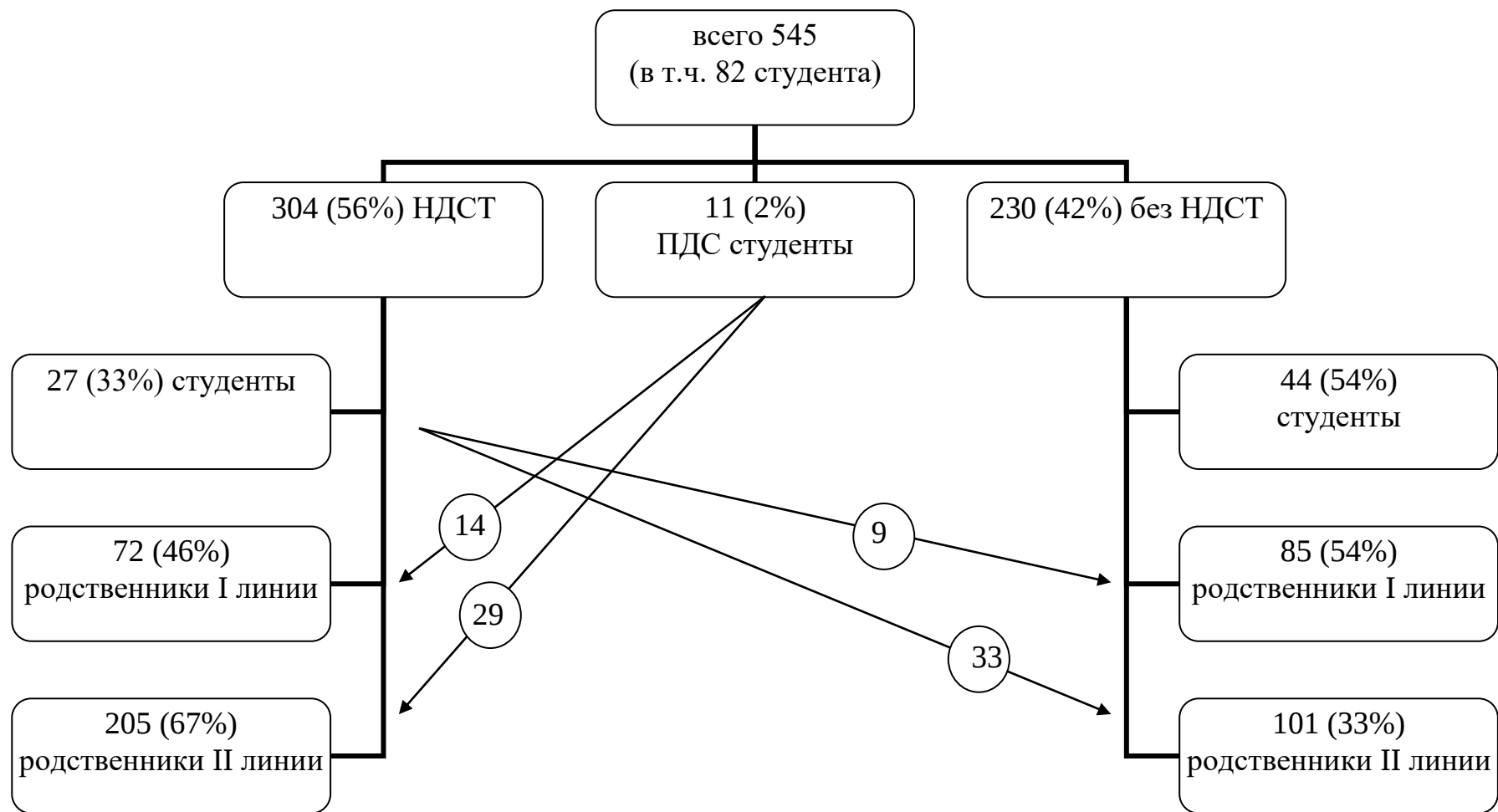


Рисунок 2 — Структура группы условно-здоровых волонтеров и их родственников I и II линии родства

Нами был проведен анализ наследования НДСТ в поколениях (Таблица 1).

Таблица 1 — НДСТ у родственников пробанда I и II линии

Группа	Всего	с НДСТ	без НДСТ
Волонтеры	82	27 (33%)	55
Родственники I линии	157	72 (46%)	85
Родственники II линии	306	205 (67%)	101

Результаты сравнительного анализа представлены ниже (Таблица 2).

Таблица 2 — Количественная оценка вероятности наследования НДСТ

Сравнение	OR	95% ДИ	RR	95% ДИ	χ^2	p
I линия vs волонтеры	1,725	0,988 – 3,010	1,395	0,985 – 1,977	3,696	0,0545
II линия vs волонтеры	4,134	2,46 – 6,94	2,036	1,486 – 2,789	31,220	<0,001
II линия vs I линия	2,397	1,616 – 3,553	1,460	1,199 – 1,779	19,264	<0,001

Риск НДСТ у родственников I линии в 1,4 раза выше, чем у волонтеров (RR 1,395). Риск НДСТ у родственников II линии в 2 раза выше, чем у волонтеров (RR 2,036). Риск НДСТ у родственников II линии в 1,5 раза выше, чем у родственников I линии (RR 1,460).

Таблица 3 — Кумулятивный риск по поколениям

Поколение	Риск НДСТ	Прирост риска
Популяционный фон (волонтеры)	32,9%	—
I линия (родители)	45,9%	+13,0%
II линия (бабушки/дедушки)	67,0%	+21,1% (от I линии)
Всего прирост от фона до II линии	+34,1%	риск удваивается

Таким образом, выявлена чёткая закономерность: риск НДСТ возрастает от поколения к поколению, достигая максимума у родственников II линии. Это может быть обусловлено как генетической аккумуляцией диспластических маркеров, так и возрастным увеличением числа стигм и висцеральных проявлений, что согласуется с данными литературы о прогрессировании НДСТ с возрастом.

Родственники I линии родства были разделены нами в зависимости от пола и наличия НДСТ (Таблица 4).

Таблица 4 — Частота встречаемости НДСТ у матерей и отцов

Родитель	с НДСТ	без НДСТ	Всего
Мать	46	35	81
Отец	29	47	76
Всего	75	82	157

Нами был проведен сравнительный анализ частоты встречаемости признаков НДСТ у родителей пробандов, результаты представлены в Таблице 5.

Таблица 5 — Показатели встречаемости НДСТ у матерей и отцов

Показатель	Мать (n = 81)	Отец (n = 76)	OR (95% ДИ)	χ^2 (Йейтс)	p (Фишер)
Частота НДСТ, n (%)	46 (57 %)	29 (38%)	2,13 (1,12–4,04)	4,73	0,019

Таким образом, в установлено, что частота встречаемости НДСТ у матерей (57 %) статистически значимо превышает таковую у отцов (38 %). Шанс наличия НДСТ у матерей в 2,13 раза выше, чем у отцов (OR = 2,13; 95 % ДИ: 1,12–4,04). Выявленные различия являются статистически значимыми на уровне $p = 0,019$ (по точному критерию Фишера) и подтверждаются значением $\chi^2 = 4,73$ ($p < 0,05$).

Полученные данные свидетельствуют о том, что материнский статус ассоциирован с более высокой вероятностью наличия НДСТ по сравнению с отцовским.

У студентов с повышенной диспластической стигматизацией в 43(68%) случаях НДСТ верифицировалось у родственников: I линии — 14 человек, II линии — 29 человек, соответственно. Исходя из вышеизложенного, с нашей точки зрения, ПДС необходимо считать, как латентную форму НДСТ с высоким риском манифестации в НДСТ в последующем. Они нуждаются в диспансерном наблюдении и проведении профилактических мероприятий с целью предупреждения развития диспластикоассоциированной патологии.

Выраженность НДСТ оценивали по 124 критериям, из них 33 относились к фенотипическим маркерам, а 91 — висцеральные стигмы и диспластикоассоциированная патология внутренних органов (Рисунки 3–7).



Рисунок 3 — Гиперэластичность
кожи



Рисунок 4 — Гипермобильность локтевого
сустава



Рисунок 5 — Арахнодактилия



Рисунок 6 — IV палец кисти длиннее II



Рисунок 7 — Гипермобильность суставов

При анализе частоты встречаемости маркеров НДСТ установлена связь возраста обследуемого с численностью и характером выявляемых стигм. У всех обследованных основной группы нами было выявлено от 5 и более фенотипических признаков НДСТ. Среднее количество фенотипических стигм на одного человека составило 7. При осмотре родственников пробанда среднее количество стигм составило 6 в первой и 8 — у второй линии родства, соответственно. Таким образом, прослеживается закономерность: увеличение

количества фенотипических признаков НДСТ в поколениях.

Наши результаты соотносятся с данными Викторовой И. А. и соавт. (2004), полученными при исследовании, проведенном в группе наблюдения детского возраста. Автор отмечает, что у новорожденного количество стигм минимально с последующим увеличением их числа по мере роста ребенка. Общее количество стигм, приходящихся на одного человека, также имеет прямую корреляцию с возрастом обследуемого.

Выявленные стигмы дизэмбриогенеза у всех обследованных характеризовались большим количеством и мозаичным характером распределения. В Таблице 6 представлены превалирующие фенотипические маркеры НДСТ.

Таблица 6 — Перечень наиболее распространенных фенотипических маркеров НДСТ у пробандов

№	Фенотипические маркеры	Абс.	%
1.	аномалии зубочелюстной системы	16	59
2.	сколиоз	22	81
3.	склонность к легкому образованию кровоподтеков	17	63
4.	тонкая кожа с выраженной подкожной венозной сетью	16	59
5.	гипермобильность суставов	16	59
6.	IV палец кисти длиннее II	9	33
7.	II на стопе длиннее I	8	30
8.	гиперэкстензия дистальных фаланг	6	22
9.	искривление мизинцев кистей	5	19

Аномалии зубочелюстной системы были представлены следующими изменениями: неровные ряды зубов, скученность, тремы, диастемы, нарушение прикуса, аномалии прорезывания зубов, некариозное поражение эмали зубов (гипоплазия, эрозия, повышенная стираемость, клиновидные дефекты), хруст и

подвывихи височно-нижнечелюстного сустава (Рисунок 8).



а) — неровные ряды зубов; б) — тремы

Рисунок 8 — Патология зубочелюстной системы

В ходе проведенного исследования нами была установлена преемственность передачи признаков, с обнаружением идентичных маркеров НДСТ у пробанда и его родственников, причем, чем выше степень родства с пробандом, тем больше вероятность наличия данного признака у родственника.

Таблица 7 — Превалирующие фенотипические признаки у условно здоровых волонтеров и их родственников I и II линии родства

Фенотипические маркеры	Пробанды (n=82)	I линия родства (n=157)	II линия родства (n=306)
	Условно здоровые волонтеры	Родители	Бабушки, дедушки
тонкая кожа с выраженной подкожной венозной сетью	+	+	+
склонность к легкому образованию кровоподтеков	+	+	+
гипермобильность суставов	+	+	
искривление мизинцев кистей		+	+
гиперэкстензия дистальных фаланг	+	+	

Продолжение таблицы 7

Фенотипические маркеры	Пробанды (n=82)	I линия родства (n=157)	II линия родства (n=306)
	Условно здоровые волонтеры	Родители	Бабушки, дедушки
IV палец кисти длиннее II	+	+	+
II на стопе длиннее I	+	+	+
аномалии зубочелюстной системы	+	+	+
варикозное расширение вен нижних конечностей		+	+
множественная исчерченность ладоней		+	+
II и IV палец кисти одинаковой длины	+	+	+
двузубец стопы	+	+	+
сколиоз	+	+	+
грыжи		+	+
плоскостопие		+	+
halux valgus		+	+

Таким образом, прослеживается взаимосвязь между возрастом обследуемого и частотой встречаемости не только фенотипических, но и висцеральных признаков НДСТ (Таблица 7, Рисунок 9). Так, в младшей возрастной группе (пробанд) чаще отмечается преобладание только фенотипических признаков, с возрастанием числа висцеральных проявлений НДСТ соответственно возрасту человека (родители, дедушки, бабушки). Полученные данные обусловлены, с нашей точки зрения, срывом компенсаторных механизмов, сдерживающих на начальных этапах, развитие многообразной диспластикоассоциированной патологии. Со временем (возрастом) происходит истощение этих систем, что выражается формированием многочисленной диспластикоассоциированной патологии.

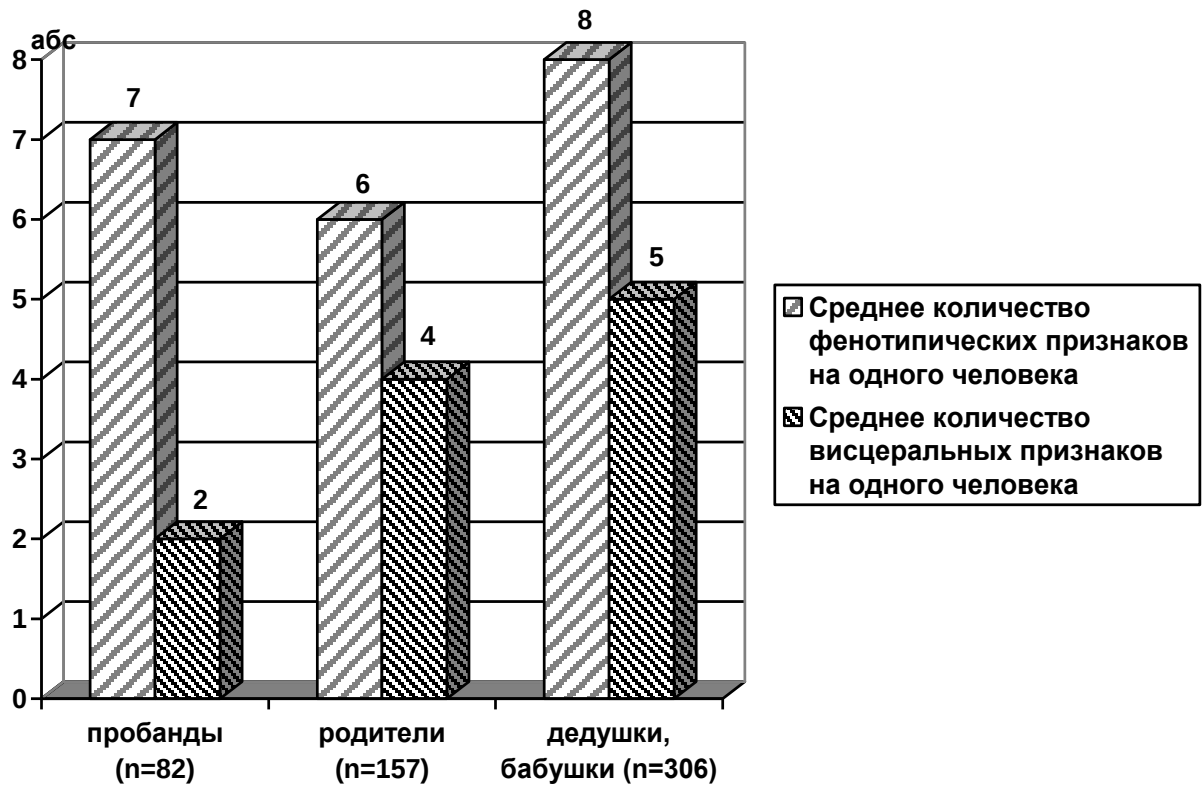


Рисунок 9 — Распределение фенотипических и висцеральных маркеров НДСТ среди группы условно здоровых волонтеров и их родственников

При анализе висцеральных маркеров отмечалось преимущественное поражение опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой системы и органа зрения. Преимущественное поражение этих трех систем возможно связано с общим мезенхимальным происхождением и сбоям в процессе дифференцировки в эмбриогенезе (Рисунок 10).

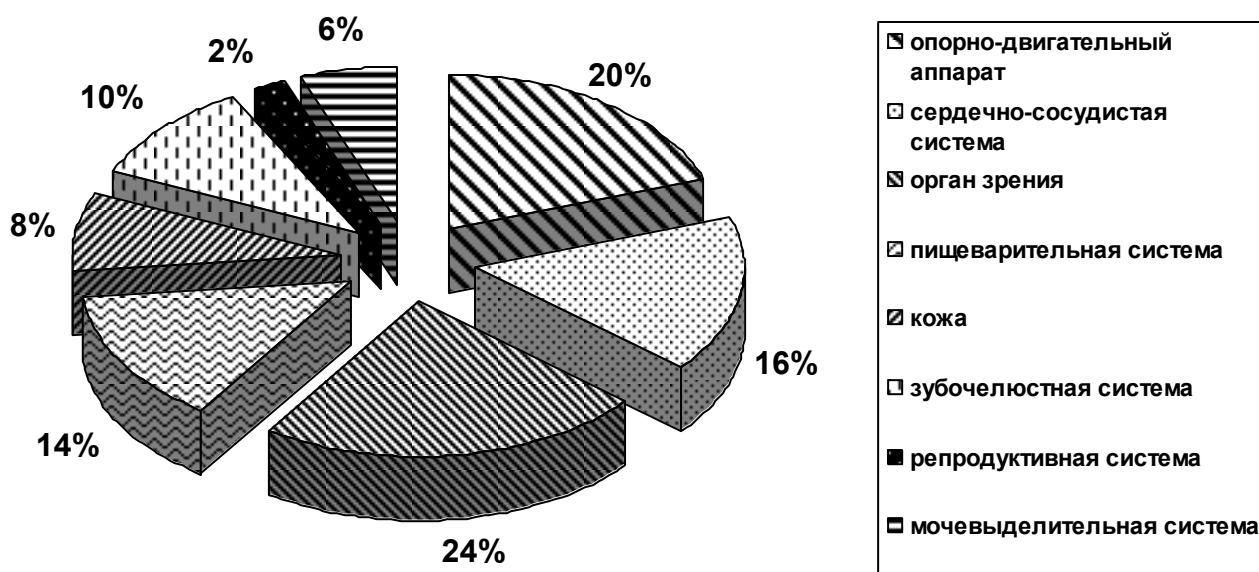


Рисунок 10 — Степень вовлеченности систем органов у условно здоровых волонтеров с НДСТ

Вовлечение опорно-двигательного аппарата определялось у 17 (62%) человек и было представлено следующей нозологией: сколиоз 24%, кифоз и лордоз 12%, плоскостопие 17%, частые вывихи, подвывихи в одном или нескольких суставах 14%, и др.

При сравнении двух групп обследуемых, в основной группе достоверно чаще встречалась патология костно-суставной системы ($p < 0,05$).

Таблица 8 — Вовлечение систем органов в основной и контрольной группах у условно здоровых волонтеров

Системы органов	Основная группа (n=27)	Контрольная группа (n=44)	p, χ^2
кожа	7 (26%)	6 (14%)	p = 0,028
опорно-двигательный аппарат	17 (62%)	19 (44%)	$\chi^2 = 4,32$ (p = 0,038)
пищеварительная система	12 (44%)	26 (58%)	$\chi^2 = 4,78$ (p = 0,029)

Продолжение таблицы 8

Системы органов	Основная группа (n=27)	Контрольная группа (n=44)	p, χ^2
сердечно-сосудистая система	14 (52%)	13 (29%)	$\chi^2 = 4,12$ (p = 0,042)
орган зрения	15 (54%)	12 (27%)	$\chi^2 = 5,85$ (p = 0,016)
репродуктивная система	2 (7%)	5 (11%)	p = 0,698
зубочелюстная система	16 (59%)	15 (33%)	$\chi^2 = 4,94$ (p = 0,026)
мочевыделительная система	5 (18%)	5 (11%)	p = 0,506
дыхательная система	3 (10%)	3 (6%)	p = 0,669
эндокринная система	2 (7%)	5 (12%)	p = 0,698

При анализе нарушений со стороны пищеварительной системы обращает на себя внимание тот факт, что в контрольной группе обследованных превалировала патология пищеварительной системы и была представлена, главным образом, воспалительными заболеваниями верхнего отдела ЖКТ (гастрит, гастродуоденит). В то же время как поражение желудочно-кишечного тракта у основной группы имело системный характер и на первый план выступали не только воспалительные заболевания, но и различные органические или функциональные поражения органов ЖКТ, которые были выявлены у 44% обследованных (Рисунок 11). В превалирующем большинстве случаев у одного обследуемого нами диагностировались от двух и более заболеваний пищеварительной системы.

Таким образом, НДСТ может инициировать нарушение моторики верхних (гастроэзофагеальный рефлюкс, дуоденогастральный рефлюкс, дискинезия желчевыводящих путей) и нижних (хронический колостаз) отделов желудочно-кишечного тракта.



Рисунок 11 — Структура заболеваний пищеварительного тракта

Обращает на себя внимание, что в 33% наблюдений синдром хронического колостаза сочетался с некоторыми особенностями анатомического строения толстого кишечника. Все они отмечали подобные жалобы с раннего детства с невозможностью самостоятельного опорожнения кишечника.

В результате проведенных инструментальных методов исследования нами были обнаружены некоторые особенности анатомического строения ободочной кишки. Высокая фиксация печеночного и селезеночного изгибов ободочной кишки, удлинение поперечной ободочной кишки, которая в положении стоя порой достигает малый таз, а также элонгация сигмовидной кишки и образование ею дополнительных петель. Вышеописанный тип строения кишечника впервые был описан М. М. Резановым (1913 г.) и является, вследствие затруднения толстокишечный транзита, одной из причин возникновения и развития синдрома хронического колостаза [153, 154, 162].

Долихосигма диагностирована у 22% обследованных с признаками НДСТ, второй тип строения кишечника у 11% человек. В группе обследуемых без признаков НДСТ аномалий строения ободочной кишки не зафиксировано.

Наряду с особенностями строения толстого кишечника, при УЗ-диагностике пищеварительной системы, нами также определялись микроаномалии гепатобилиарной зоны. Различные аномалии формы и положения желчного пузыря обнаружены у 37% обследуемых (перегибы, перетяжки, внутрипеченочное расположение (Рисунок 12). В контрольной группе они составили 11%.



Рисунок 12 — Аномалии формы и положения желчного пузыря

У 6 (7%) обследованных условно здоровых волонтеров выявлены билиарный сладж, хронический калькулезный холецистит, полипы желчного пузыря (Рисунки 13 и 14).



Рисунок 13 — Полипоз желчного пузыря



Рисунок 14 — Хронический калькулезный холецистит. Перегиб в шейке желчного пузыря

У 27 (17%) родственников I линии и 84 (28%) родственников II линии верифицировалось ЖКБ или была холецистэктомия в анамнезе.

В качестве диагностической находки у 11% человек основной группы в процессе эхографии зафиксирован висцероптоз, а также односторонний нефроптоз у 19% обследованных основной группы.

Таким образом, в контрольной группе преобладали воспалительные заболевания органов желудочно-кишечного тракта (гастриты, гастродуодениты), тогда как в основной группе превалировали разнообразные микроаномалии внутренних органов.

При анализе патологии сердечно-сосудистой системы нами были выявлены нарушения сердечного ритма (синусовая тахикардия, синусовая брадикардия, синусовая аритмия) в 26% случаев, нарушение проводимости сердца в 11% (неполная блокада правой ножки пучка Гиса, АВ блокада), также различные

микроаномалии у 24% пациентов (пролапс митрального клапана, недостаточностью митрального клапана, дополнительные хорды в полости левого желудочка). Варикозная болезнь нижних конечностей верифицирована в 19% и геморрой в 15% случаев.

Всего нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы имели 14 (52%) человек. В контрольной группе патология сердечно-сосудистой системы выявлена в 13 (29%) случаях.

У 15 (54%) обследованных основной группы были выявлены нарушения рефракции (42% миопия, 12% астигматизм) в сочетании с очаговой гиперпигментация радужки у 7% пациентов. В контрольной группе: миопия 12 (27%).

Нами была проанализирована выраженность НДСТ (Рисунок 15).

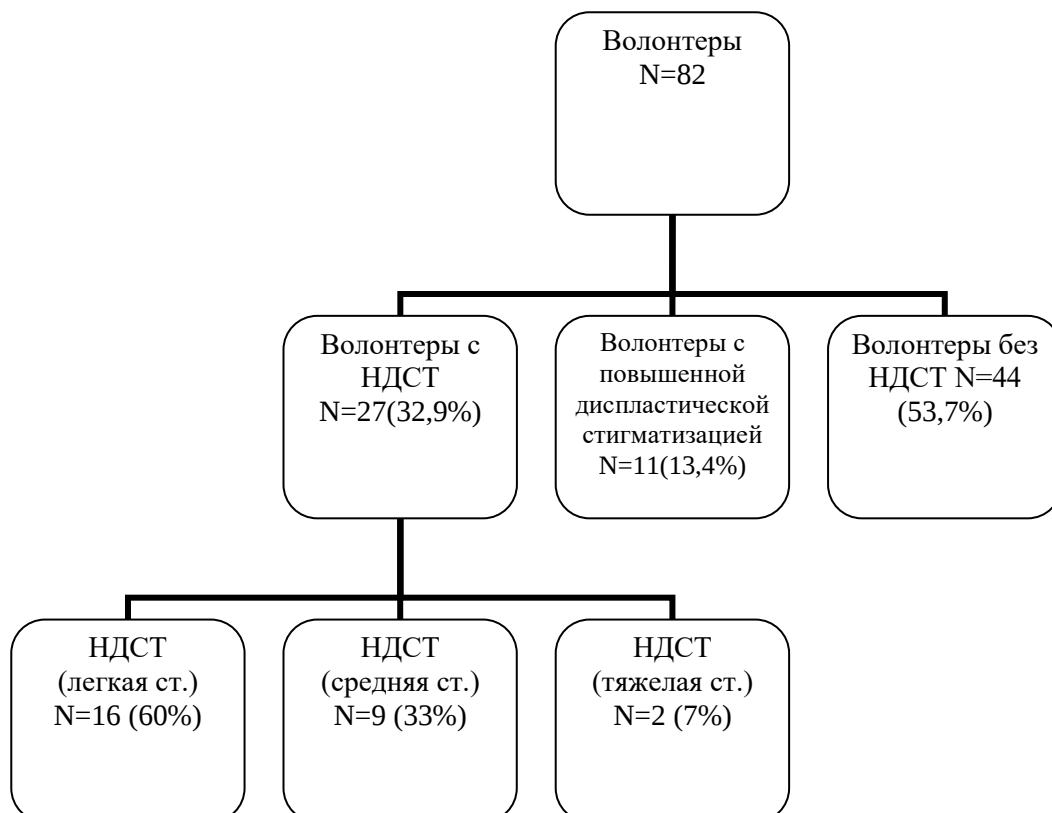


Рисунок 15 — Распределение НДСТ у условно здоровых волонтеров
по степени тяжести

Таким образом, преобладающее большинство обследуемых имели НДСТ

легкой степени выраженности, с минимальной выраженностью висцеральных проявлений, которые в основном были представлены висцеральными стигмами. Тогда как при клинко-инструментальной диагностике родственников пробанда I линии: легкая степень — 38%, средняя — 41%, тяжелая степень — 21%. У родственников II линии родства: легкая степень — 26%, средняя — 46%, тяжелая степень — 28%.

Таким образом, признаки НДСТ присутствуют у родственников I и II степеней родства. Однако прослеживается четкая тенденция к увеличению количества маркеров НДСТ от поколения к поколению, причем преимущественно за счет развития диспластикоассоциированной нозологии.

В ходе проведенного исследования нами была замечена полисистемность поражения соединительной ткани с развитием у одного пациента с НДСТ множества различной соматической патологии. Так, у 14 (52%) обследуемых основной группы отмечалась вовлеченность двух систем, в 7 (26%) случаях трех, у 4 (15%) четырех систем, у 2 (7%) более четырех систем.

Среди всех обследованных условно здоровых волонтеров отдельно следует выделить группу из 11(3%) человек, у которых были верифицированы разнообразные фенотипические признаки НДСТ, но без висцеральных проявлений. Все они были объединены в группу лиц с повышенной диспластической стигматизацией (ПДС) и, по нашему мнению, имеют высокий риск развития соматической патологии в дальнейшем. При анализе родословной у 5 из них имелись признаки НДСТ в двух поколениях, в 3 случаях — признаки НДСТ имели матери и пробанд. С нашей точки зрения, ПДС следует рассматривать как латентную форму НДСТ, когда генетически детерминированное нарушение морфогенеза соединительной ткани еще не привело к морфологическим изменениям со стороны внутренних органов вследствие действия сдерживающих факторов в виде активации компенсаторных механизмов.

Таким образом, этот раздел работы позволил установить, что в 33% случаев среди условно здоровых обследованных была диагностирована НДСТ. Причем

признаки НДСТ также были выявлены у родственников пробанда I, II линии родства с увеличением практически в 2 раза числа маркеров НДСТ от поколения к поколению. Анализ наследования стигм позволил установить преемственность передачи признаков НДСТ с обнаружением идентичных маркеров НДСТ у пробанда и его родственников в двух поколениях, с преимущественным наследованием признаков по материнской линии. В контрольной группе обследуемых условно здоровых волонтеров у родственников I и II линии родства признаки НДСТ не выявлены.

3.2. Результаты обследования пациентов с ЖКБ на наличие признаков НДСТ

В результате проведенного исследования у 68 (37%) пациентов выявлены клинические признаки НДСТ различной степени выраженности. Таким образом, основную группу составили 68 (37%) человек с НДСТ, контрольную — 115 (63%) человек без НДСТ. В контрольную группу вошли 52 женщины и 63 мужчины, в основную — 37 женщин и 31 мужчина. Средний возраст в основной группе $53,12 \pm 13,11$, в контрольной группе $54,06 \pm 13,01$.

Все пациенты обеих групп были сопоставимы по полу и возрасту.

При осмотре особое внимание привлекали особенности архитектоники кожного покрова. У 17 (25%) обследуемых основной группы отмечалось тонкая, легко ранимая кожа с выраженной подкожной венозной сетью, просвечивающейся сквозь нее. Наряду с этим 26 (38%) человек отмечали легкое образование гематом при незначительной травме мягких тканей. У 11 (16%) пациентов репарация кожного покрова происходила с образованием келоидных рубцов. Реже определялись рубцы по типу «папирусной бумаги», стрии. Все это, с нашей точки зрения, связано с дефектом синтеза волокнистых компонентов соединительной ткани, нарушением дифференцировки и дезорганизацией

коллагеновых фибрилл, что приводит к формированию ломкости сосудистого русла и изменению структуры кожного покрова.

Специфического универсального маркера, который встречался бы у всех пациентов с НДСТ, нами установлено не было. Однако были выявлены наиболее распространенные фенотипические признаки (Рисунок 16).

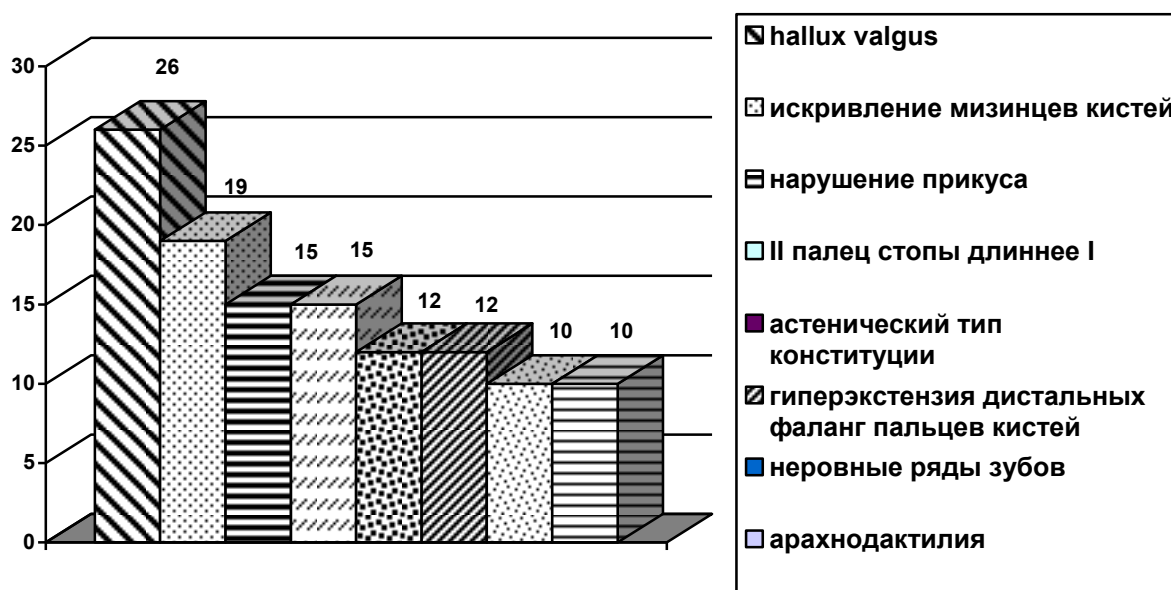


Рисунок 16 — Наиболее распространенные фенотипические признаки у пациентов с НДСТ

У пациентов с ЖКБ, ассоциированной с НДСТ в 62% случаев в качестве фенотипических признаков определялись изменения костно-суставной системы и кожного покрова.

Частота встречаемости фенотипических стигм НДСТ в основной группе составила: у 30 (44%) пациентов до 5 стигм, 6–7 стигм имели 26 (38%), от 8 и более — 12 (18%) обследованных. Таким образом, большая часть пациентов основной группы имели свыше 6 фенотипических маркеров дизморфогенеза соединительной ткани. Внешние маркеры НДСТ в контрольной группе определялись значительно реже — средний показатель 4 маркера.

3.2.1. Полисистемная патология у пациентов с ЖКБ на фоне НДСТ

Висцеральные маркеры НДСТ были представлены разнообразными диспластикоассоциированными заболеваниями и микроаномалиями внутренних органов. У пациентов основной группы отмечалось поражение практически всех систем органов, с преимущественным вовлечением в патологический процесс пищеварительной системы (58%), опорно-двигательного аппарата (62%) и сердечно-сосудистой системы (49%). Реже встречались патология дыхательной 12% и эндокринной систем 11% (Рисунок 17).

Сравнительная характеристика «задействованности» систем органов в изучаемых группах представлена на Рисунке 17.

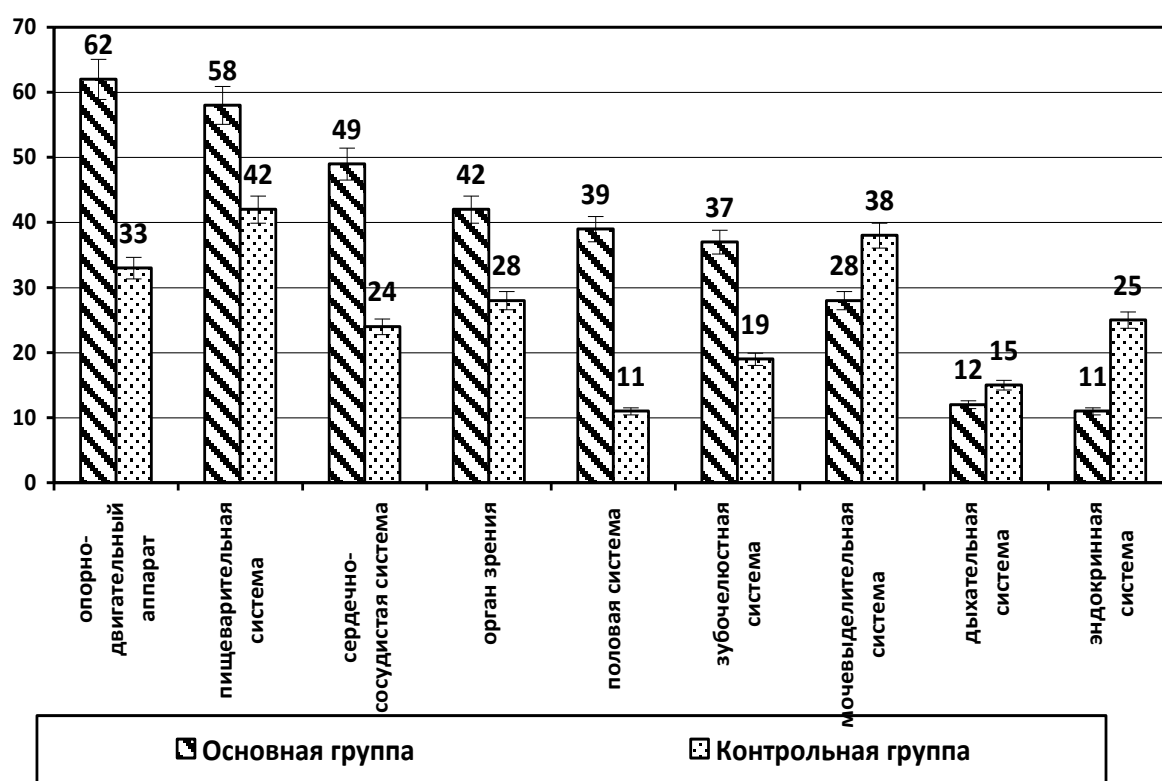


Рисунок 17 — Вовлечение систем органов в основной и контрольной группах

Достоверно чаще в основной группе встречались патологии: опорно-двигательного аппарата ($\chi^2=15,87$; $df=1$; $p<0,001$), сердечно-сосудистой системы

($\chi^2=12,41$; $df=1$; $p<0,001$), репродуктивной системы ($\chi^2=19,59$; $df=1$; $p<0,001$), пищеварительной системы ($\chi^2=4,23$; $df=1$; $p=0,040$), зубочелюстной системы ($\chi^2=7,48$; $df=1$; $p=0,006$), органа зрения ($\chi^2=4,22$; $df=1$; $p=0,040$). По патологии мочевыделительной системы различия между группами не достигли статистической значимости ($\chi^2=0,35$; $df=1$; $p=0,554$). Частота эндокринной патологии была ниже в основной группе по сравнению с контрольной ($\chi^2=6,19$; $df=1$; $p=0,013$).

Статистически значимые различия не были зафиксированы при сравнении патологии пищеварительной системы ($\chi^2=1,2$), дыхательной системы ($\chi^2=0,4$).

Среди патологии ЖКТ в основной группе преобладали микроаномалии ЖКТ, диспластикоассоциированные заболевания желудочно-кишечного тракта и/или их сочетания, которые были обнаружены у 39 (58%) человек. Особый интерес, среди пациентов с патологией ЖКТ, представили пациенты, страдающие запорами. Так, при объективном осмотре, 15 (22%) человек основной группы имели классическую картину синдрома хронического колостаз. Все они были дополнительно консультированы гастроэнтерологом, была выполнена инструментальная диагностика заболеваний толстого кишечника — полипозиционная ирригография. При полипозиционной ирригографии в вертикальном положении у пациентов практически все петли тонкого кишечника располагались в малом тазу, что с нашей точки зрения связано с нарушением «каркасной прочности» соединительной ткани при НДСТ.

Всего у 15 (22%) человек, из числа обследованных нами пациентов основной группы с хроническим толстокишечным стазом, были обнаружены те или иные нарушения анатомического строения и фиксации толстого кишечника (долихосигма 9%, II тип строения кишечника у 7% и др.). У пациентов контрольной группы вышеописанные жалобы и патологические состояния отсутствовали.

Клинический случай №1:

Пациентка М., 65 лет, страдает ЖКБ около 12 лет. Поступила в хирургическое отделение ЧУЗ «КБ „РЖД-Медицина“ города Краснодар» с

диагнозом «ЖКБ. Хронический калькулезный холецистит. Пупочная грыжа» на плановое оперативное лечение. Помимо жалоб по основному заболеванию, пациентку на протяжении 36 лет беспокоили запоры и чувство неполного опорожнения кишечника после стула. Последние 12 лет регулярно принимает слабительные препараты и использует ректальные свечи, так как самостоятельное опорожнение кишечника практически невозможно.

Из анамнеза жизни: мигрень, 15 лет страдает гипертонической болезнью. Варикозная болезнь нижних конечностей около 28 лет, также данная нозология присутствует у мамы и бабушки по материнской линии. Остеохондроз шейного отдела позвоночника, геморрой около 20 лет, подкапсульная киста правой почки, миома матки.

При визуальном осмотре кожа тонкая, сквозь нее контурируются сосуды. Пациентка отмечает легкое образование гематом даже при незначительной травме мягких тканей. Со стороны опорно-двигательного аппарата: сколиоз грудного отдела позвоночника, гиперэкстензия дистальной фаланги пальцев кисти, поперечное плоскостопие, II палец стопы длиннее I, а также выявляется гипермобильность локтевых и коленных суставов (переразгибание более 10°).

В предоперационном периоде, в условиях стационара, выполнены ультразвуковое исследование органов брюшной полости и полипозиционная ирригография. По данным УЗИ органов брюшной полости: признаки хронического калькулезного холецистита: желчный пузырь увеличен до $9,5 \times 4,2$ см, стенка утолщена до 4 мм, в просвете конкременты до 1,5 см. Перегибы в шейке желчного пузыря (S-образная деформация). Внутривенечные протоки не расширены (Рисунок 18).



Рисунок 18 — Ультразвуковое исследование гепатобилиарной зоны. ЖКБ. Хронический калькулезный холецистит. Перегиб желчного пузыря в области шейки и тела

Полипозиционная ирригография: Признаки хронического колита. Долихоколон с удлинением сигмовидного отдела толстого кишки, тазовым расположением слепой кишки и петлеобразным провисанием поперечноободочной кишки (Рисунок 19 и Рисунок 20).

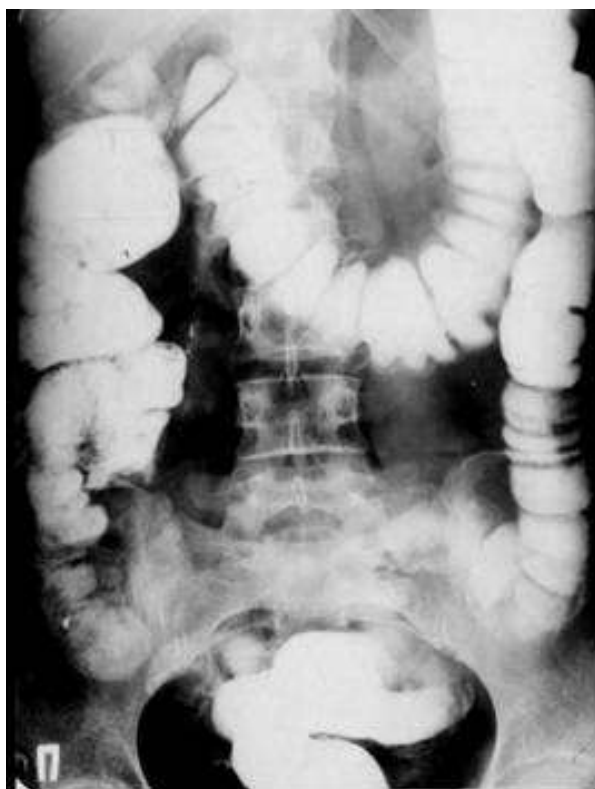


Рисунок 19 — Полипозиционная ирригография (в положении лежа)



Рисунок 20 — Полипозиционная ирригография (в положении стоя)

Интраоперационно: Выполнена лапароскопическая холецистэктомия. При ревизии брюшной полости: желчный пузырь увеличен, напряжен, в просвете множественные конкременты, имеется S-образная деформация шейки желчного пузыря. После удаления желчного пузыря выполнена герниопластика пупочной грыжи с иссечением грыжевого мешка и пластикой апоневроза по Мейо. При ревизии органов брюшной полости обращает на себя внимание значительная длина поперечноободочной кишки, которая провисает в малый таз, а также удлинённая сигмовидная кишка с дополнительными петлями.

Нарушение фиксации органов брюшной полости — висцероптоз, определен у 11 (6%) обследованных (нефроптоз, гастроптоз, опущение матки и/или стенок влагалища). С нашей точки зрения, это связано с несостоятельностью связочного аппарата, обеспечивающего физиологическое положение внутренних органов. Так называемая «слабость связочного аппарата» может быть обусловлена структурным дефектом соединительной ткани, в частности волокнистого ее

компонента, который выполняет механическую функцию и формирует опорный каркас внутренних органов.

В процессе обследования основной группы нами были замечены функциональные расстройства ЖКТ, в частности нарушение замыкательной функции сфинктеров (38% дуоденогастральный рефлюкс, 22% недостаточность кардии и гастроэзофагеальный рефлюкс, 6% недостаточность баугиниевой заслонки).

Вышеизложенное, с нашей точки зрения, возможно, обусловлено нарушением архитектоники и изменениями коллагеновых волокон, что влечет за собой потерю каркасной прочности соединительной ткани, формирующей строму органа.

Превалирующее большинство сопутствующих заболеваний в основной группе составили заболевания опорно-двигательного аппарата и достигли 42 (62%). Наиболее значимый признак, который занимал лидирующие позиции среди патологии костно-суставной системы и определялся у 29 (43%) обследованных — деформация позвоночника. Из них, сколиоз — 23 (34%), патологический кифоз грудного отдела позвоночника — 5 (7%), патологический лордоз поясничного отдела позвоночника — 1 (1%).

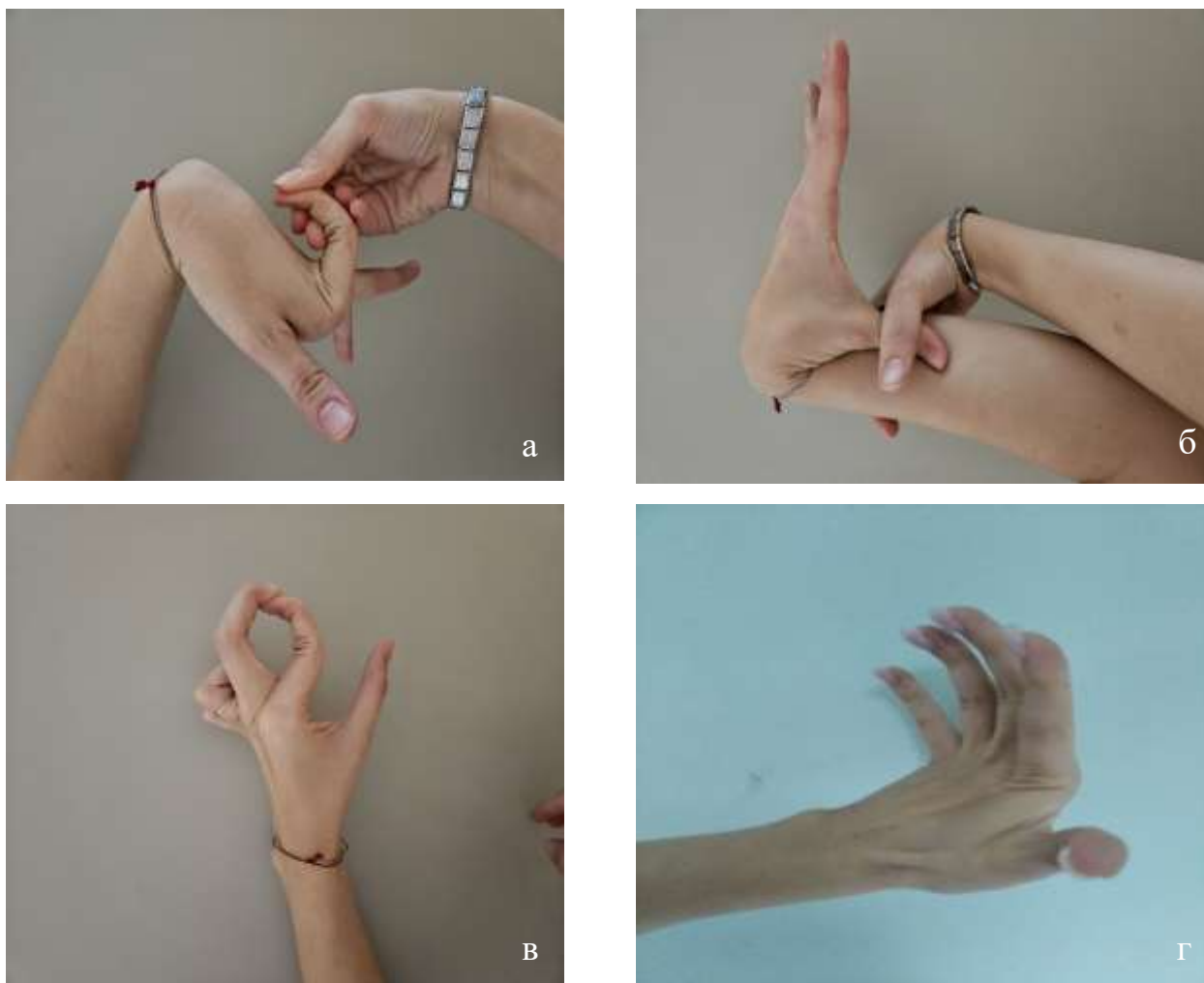
При осмотре пациентов увеличение объема движений в парных суставах у 13 (19%) человек. В превалирующем большинстве случаев данная особенность затрагивала крупные суставы: переразгибание локтевых суставов более 10° у 8 (60%) человек, коленных суставов более 10° у 8 (49%) человек, гипермобильность запястья у 7 (13%) и голеностопного сустава более 45° у 5 (%) человек (Рисунок 21).



а) — гипермобильность коленных суставов; б) — гипермобильность локтевых суставов

Рисунок 21 — Гипермобильность суставов

Однако в 23% случаях выявлялась гипермобильность мизинца в пястно-фаланговом суставе с переразгибанием более 45° , в пястно-фаланговом суставе большого пальца кисти 90° и более (10%), гиперэкстензия дистальных фаланг кисти у 8 (%) пациенток. В большинстве случаев отмечалась доброкачественная гипермобильность суставов — без сопутствующей клинической симптоматики (миалгии, артралгии, привычные вывихи), лишь 5(%) человек отмечали одно-, двукратные вывихи или подвывихи в одном или нескольких суставах, а также привычные вывихи (Рисунок 22).



- а) — гипермобильность пястнофаланговых и межфаланговых суставов;
 б) — гипермобильность лучезапястного сустава; в) — гипермобильность межфаланговых суставов; г) — гипермобильность пястнофаланговых суставов

Рисунок 22 — Гипермобильность суставов

Помимо вышеописанной патологии суставного аппарата у 24 (35%) выявлено изменение свода стопы — плоскостопие.

Среди клинических проявлений НДСТ особое место занимала патология сердечно-сосудистой системы, имея самостоятельную клиническую значимость, ввиду развития жизнеугрожающих состояний и занимая лидирующие позиции у пациентов с дизморфогенезом соединительной ткани.

Различную патологию сердечно-сосудистой системы имели 33 (49%) пациента основной группы: 21% нарушением ритма и проводимости сердца, 18% пролапс митрального клапана, 12% дополнительные хорды в полостях сердца,

12% недостаточность клапанного аппарата. Морфологические изменения сердца и сосудистого русла были сопряжены с функциональными, причем, в большинстве случаев у пациентов наблюдалась сочетанная кардиологическая нозология.

В ходе исследования нами замечено вовлечение и органа зрения 29 (42%): нарушение рефракции (миопия 21, астигматизм 5, гиперметропия 20), голубое окрашивание склер 12, радиально-лакунарный тип строения радужной оболочки у 13 обследованных.

Патология зубочелюстной системы определялась у 25(37%) пациентов.

Нарушение репродуктивной функции выявлено у 23 (39%) пациенток из 59 женщин основной группы. В структуре данной патологии, по данным анамнеза, бесплодие отмечалось у 4 (7%) женщин. 11 (19%) пациенток имели в анамнезе самопроизвольные выкидыши. Из них, у одной обследуемой невынашивание беременности было 4 раза, у другой 2 раза. Преждевременные роды с рождением 7-, 8- месячных детей отмечали 8 (14%) пациенток. У одной из них, две беременности завершались родами на сроке 7 месяцев.

Патология мочевыделительной системы, сопряженная с НДСТ, определялась у 19 (28%) пациентов основной группы: нефроптоз 17%, удвоение почек 3%, добавочная почечная артерия 3%, хронический пиелонефрит 12%, мочекаменная болезнь 4%, цистит 14%.

Таким образом, в ходе исследования нами замечено вовлечение в патологический процесс практически всех органов и систем у пациентов основной группы.

В обеих группах на первый план выступали заболевания пищеварительной системы. Однако в контрольной группе они были представлены, в большинстве случаев, воспалительными заболеваниями верхних отделов ЖКТ. В основной группе с одинаковой частотой встречались воспалительные заболевания верхних отделов ЖКТ, микроаномалии внутренних органов, дисфункции органов пищеварительной системы.

Нами была проанализирована выраженность НДСТ у обследованных пациентов по степени тяжести (Рисунок 23).



Рисунок 23 — Выраженность НДСТ у обследованных пациентов по степени тяжести

Таким образом, большинство обследуемых имели НДСТ средней степени, с выраженными висцеральными стигмами дизэмбриогенеза соединительной ткани. В то время как у условно здоровых волонтеров превалировала легкая степень НДСТ, что объясняется срывом компенсаторных механизмов и накоплением признаков НДСТ с возрастом.

Нами также проведен анализ поражения систем органов у пациентов с НДСТ. Одномоментное вовлечение 3 систем обнаружено у 32 пациентов основной группы, 4–5 систем у 28 пациентов, 6 и более у 8 человек. Таким образом, у большинства пациентов с НДСТ определялось поражение больше 3 систем органов. В контрольной группе одномоментное поражение трех систем отмечалось в 12 % случаев, двух систем — 36 %.

Особое значение в исследовании имела оценка характера и степени выраженности хирургической патологии у пациентов с НДСТ. Помимо ЖКБ, у 64(94%) пациентов основной группы были выявлены иные заболевания хирургического профиля. При этом варикозная болезнь нижних конечностей была установлена в 44 случаях (65%); геморрой — 45 случаев (66%); грыжи различных локализаций — 26 случаев (38%).

Необходимо отметить, что в ходе исследования нами диагностировалась варикозная болезнь нижних конечностей различной степени выраженности: от телеангиоэктазий/ретикулярный варикоз до выраженной хронической венозной недостаточности с развитием трофических язв нижних конечностей, а также, случаи флебэктомии в анамнезе. При подсчете лиц с грыжами и геморроем также учитывались случаи герниопластики и геморроидэктомии в анамнезе.

Помимо вышеизложенного, обращало на себя внимание сочетание грыж разных локализаций, а также рецидивы грыж одной локализации. Более трети обследованных имели грыжи живота, причем лишь в 12 случаях из 26, они имели одну локализацию с отсутствием рецидивов. В остальных случаях у одного пациента определялись грыжевые выпячивания двух и более локализацией, либо грыжа одной анатомической области с наличием рецидивов. Так, у 8 обследованных основной группы определялись грыжи двух, у 5 человек — трех локализаций. Рецидивы грыж у 6 (23 %) обследованных, причем в двух случаях после аллопластики по Лихтенштейну с установкой сетчатого эндопротеза, натяжные методы пластики себя не оправдали — рецидив у 4 человек после пластики грыжевых ворот.

Клинический случай №2:

Пациент В., 71 год, поступил в хирургическое отделение ЧУЗ «КБ „РЖД-Медицина“ города Краснодар» с диагнозом «рецидивная вентральная грыжа» для планового оперативного лечения.

Из данных анамнеза жизни: ЖКБ (у бабушки, матери), варикозная болезнь, пупочная грыжа (у матери, сестры), гипермобильность суставов (у матери, в прошлом занималась художественной гимнастикой).

1972 г. — грыжа белой линии живота, двусторонняя паховая грыжа (аутопластика собственными тканями).

2003 г. — колоноскопия: дивертикул толстого кишечника, долихосигма.

2004 г. — срединная лапаротомия, холецистэктомия, санация брюшной полости (острый гангренозный холецистит, желчный перитонит).

2008 г. — рецидивная паховая грыжа справа (аллопластика по

Лихтенштейну справа).

2011 г. — вентральная грыжа (аллопластика с установкой сетчатого эндопротеза).

Из анамнеза заболевания:

Около года назад заметил грыжевое выпячивание в области послеоперационного рубца передней брюшной стенки, развитие заболевания связывает с периодическим подъемом тяжестей (работа на садово-огородном участке).

При ультразвуковом исследовании выявлена эктопия сетчатого эндопротеза, рецидивная вентральная грыжа.

При объективном осмотре выявлены следующие фенотипические признаки дизморфогенеза соединительной ткани: тонкая кожа, через которую виднеется подкожная венозная сеть, на месте предшествующих оперативных вмешательств келоидные рубцы, диастема и нарушение прикуса, двузубец стопы, плоскостопие, сколиоз грудного отдела позвоночника, привычные вывихи левого голеностопного сустава.

Инструментальные данные: При ультразвуковом исследовании передней брюшной стенки выявлена эктопия сетчатого эндопротеза, дефект апоневроза размерами 8×5 см с наличием грыжевого содержимого — петли тонкой кишки и пряди большого сальника. Признаков ущемления нет. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости: состояние после холецистэктомии, других патологических изменений не выявлено.

Клинический диагноз: Рецидивная вентральная грыжа. Эктопия сетчатого эндопротеза. Желчнокаменная болезнь. Хронический калькулезный холецистит. Холецистэктомия в анамнезе (2004 г.). Недифференцированная дисплазия соединительной ткани III степени тяжести.

Лечение: с учётом рецидивного характера грыжи, наличия эктопии сетчатого эндопротеза, возраста пациента и тяжелой степени НДСТ принято решение о плановом оперативном лечении. В предоперационном периоде проведено дообследование для исключения скрытых очагов инфекции (учитывая

наличие эндопротеза), коррекция сопутствующей терапии.

Интраоперационно: Выполнено удаление эктопированного сетчатого эндопротеза, герниопластика передней брюшной стенки с использованием крупноячеистого сетчатого эндопротеза. При ревизии области грыжевых ворот обнаружен дефект апоневроза размерами 8×5 см, эктопированный эндопротез, фиксированный к окружающим тканям рубцовыми тяжами, его частичная миграция. Эндопротез удален. Выполнена тщательная обработка ложа эндопротеза, санация раны. С учётом высокого риска рецидива у пациента с НДСТ и наличия в анамнезе 5 оперативных вмешательств по поводу грыж принято решение о повторной аллопластике с использованием крупноячеистого полипропиленового эндопротеза, фиксированного трансфасциальными швами с дублированием. Дренаж раны.

Ниже представлены структура и количественная характеристика грыж живота у 14 пациентов основной группы.

Таблица 9 — Структура и количественная характеристика грыж живота у пациентов основной группы

№ п/п	Общее число грыж на одного человек а	Количество прооперированных грыж					
		пищеводного отверстия диафрагмы	пупочная	белой линии живота	паховая	бедренная	вентральна я
1.	6			1	3*		2*
2.	3		2*				1
3.	3	1	1			1	
4.	3	1	1	1			
5.	3	1	1	1			
6.	3				3*		
7.	2	1	1				
8.	2		2*				
9.	2	1	1				
10.	2	1				1	
11.	2		1		1		
12.	2		2*				
13.	2						2*
14.	2		1				1

Примечание — * отмечено наличие рецидива после оперативного лечения

Необходимо отметить, что грыжи живота в контрольной группе выявлены у 32(28%) обследованных, причем лишь у двух пациентов они имели 3 локализации и у четырех пациентов 2 локализации, остальные 26 человек имели грыжевое выпячивание одной локализации.

Значительная часть обследованных — всего 45 (66%) пациентов, имели геморрой 31 (46%) или перенесли геморроидэктомию 14 (20%) в анамнезе. В контрольной группе эта патология составила 29 (25%).

Таблица 10 — Сравнительная оценка частоты встречаемости хирургической патологии в контрольной и основной группе

Нозология	Основная группа		Контрольная группа
варикозная болезнь нижних конечностей	44 (65%)	$\chi^2 = 22,3; p < 0,0001$	34 (30%)
грыжи	26 (38%)	$\chi^2 = 7,48; p = 0,0062$	23 (20%)
геморрой	45 (66%)	$\chi^2 = 30,6; p < 0,0001$	29 (25%)

Выявлены достоверно более высокая распространенности варикозной болезни нижних конечностей ($\chi^2 = 22,3; p < 0,0001$), геморроя ($\chi^2 = 30,1; p < 0,0001$) и грыж ($\chi^2 = 7,48, p = 0,0062$) в основной группе обследуемых.

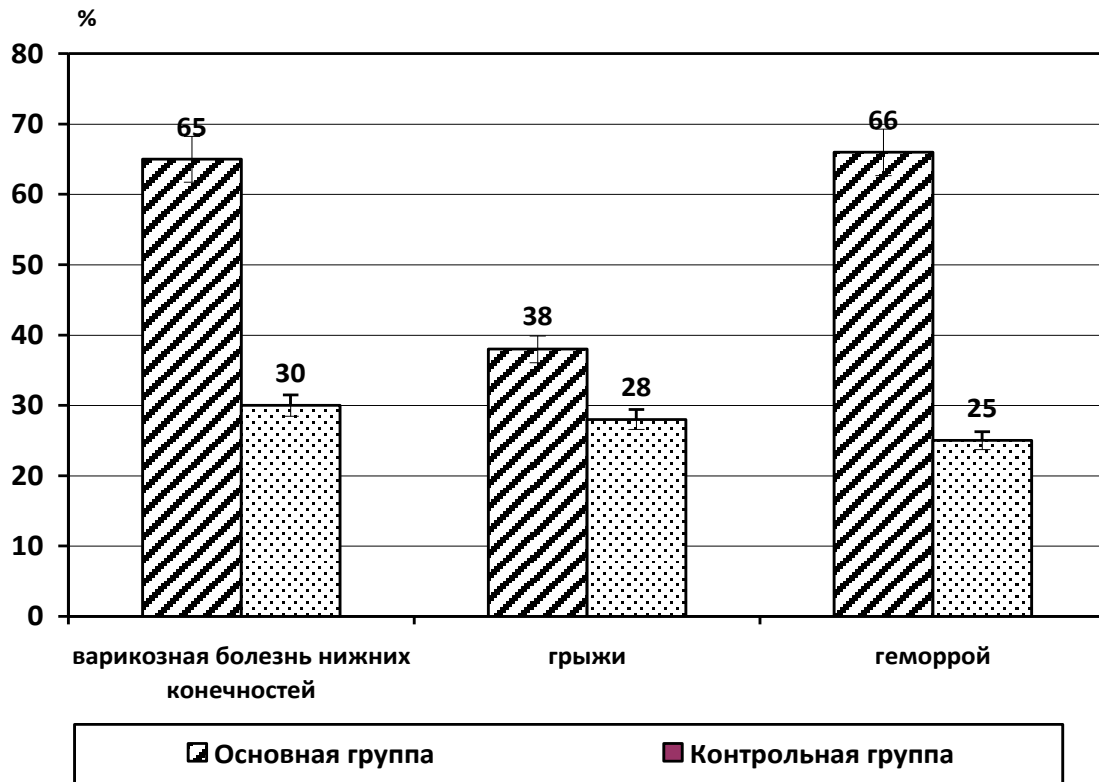


Рисунок 24 — Сопутствующая хирургическая патология у пациентов основной и контрольной групп ($p < 0,005$)

В ходе исследования нами также было замечено, что значительная часть обследуемых имела сочетанную хирургическую патологию (Рисунок 24).

Практически у половины обследованных основной группы — 28 (42%) человек определялось сочетание «геморрой — варикозная болезнь нижних конечностей», что с нашей точки зрения, возможно, связано с системным поражением сосудистой системы, в частности ее венозного компонента. Комбинация «грыжи–геморрой» наблюдалась у 14 (21%) человек, «варикозная болезнь нижних конечностей–грыжи» у 16 (24%) обследованных. Сочетание двух заболеваний отмечалось у 58 пациентов (85%) основной группы. Одномоментно три нозологии: «варикоз–грыжи–геморрой» диагностированы в 10 (15%) случаях. Необходимо отметить, что среднее количество стигм НДСТ у этих пациентов: висцеральных — 9, фенотипических — 6. В контрольной группе сочетанная хирургическая патология встречалась значительно реже.

Таблица 11 — Сочетанная хирургическая патология у пациентов основной и контрольной группы

№ п/п		Грыжи + геморрой	Грыжи + варикозная болезнь	Геморрой + варикозная болезнь	Грыжи + геморрой + варикозная болезнь
1.	Основная группа	14 (21%)	16(24%)	28(42%)	10 (15%)
2.	Контрольная группа	14(12%)	17(15%)	28(24%)	0

Таким образом, отчетливо прослеживается превалирование нозологии, требующей оперативного лечения у пациентов основной группы.

Вышеизложенное, с нашей точки зрения, связано с «соединительнотканым генезом», что подтверждается пропорциональным увеличением числа фенотипических стигм, а также иных сопутствующих заболеваний (висцеропатий) у данной категории обследуемых.

3.2.2. Диспластикозависимые изменения гепатобилиарной зоны у пациентов с НДСТ

Из 183 пациентов, прооперированных в клинике, диспластикозависимые изменения гепатобилиарной зоны у пациентов основной группы с НДСТ (n=68) были установлены у 42 (62%) пациентов и представляли собой микроаномалии, дисфункцию желчного пузыря, а также аномалии кровоснабжения данной области. При ультразвуковом сканировании гепатобилиарной зоны с нагрузкой, а также посредством сбора анамнеза у 13 (19%) обследованных диагностирована дискинезия желчевыводящих путей.

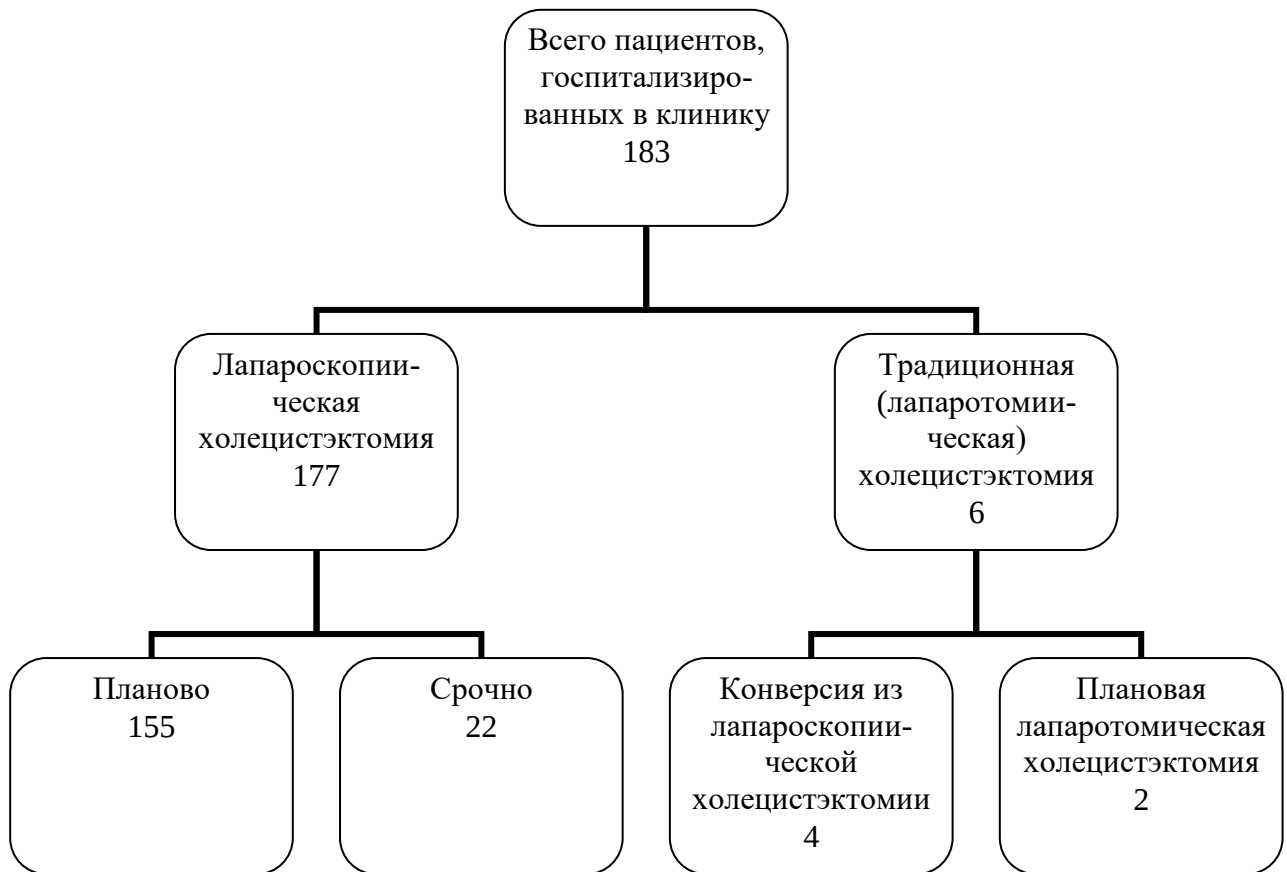


Рисунок 25 — Виды хирургических вмешательств, выполненных пациентам ЖКБ

Традиционная (лапаротомическая) ХЭ была выполнена в 2 случаях, а также путем конверсии из ЛХЭ у 4 пациентов.

В обоих случаях лапаротомическая ХЭ была выполнена ввиду выраженного спаечного процесса (пациент В., 48 л. в анамнезе две предшествующие операции на органах брюшной полости: перитонит, резекция желудка (сапсер) и пациент О., 54 г., симультанная операция — ЖКБ, хронический калькулезный холецистит в сочетании с гигантской вентральной грыжей).

Причиной конверсии у четырех пациентов явились трудности идентификации анатомических структур треугольника Кало и риск повреждения элементов гепатодуоденальной связки ввиду их нетипичного расположения, а также выраженный отек, инфильтрация и спаечный процесс. У пациентки М, 48 лет, кровотечение явилось причиной перехода в лапаротомию. При лапаротомии источник кровотечения определен как дополнительная пузырная артерия,

отходящая от правой печеночной артерии, так же у пациентки был верифицирован 2 тип строения кишечника (Рисунок 26).



Рисунок 26 — Полипозиционная ирригография в положении стоя. Сочетание 2-го типа строения кишечника и желчнокаменной болезни. Просвет желчного пузыря заполнен множеством конкрементов

У пациента Д., 42 г., сложность холецистэктомии была обусловлена длинным расширенным пузырным протоком и его низким слиянием с общим печеночным протоком. В данном случае потребовалось выделение общего желчного протока для исключения его повреждения. У этого пациента с острым холециститом аномалия пузырного протока сочеталась с удвоением мочеточника слева (Рисунок 27).



Рисунок 27 — Магнитно-резонансная холангиография. Длинный пузырный проток с его низким слиянием с общим печеночным протоком

У пациента Ш., 23 года также потребовалась конверсия вследствие невозможности идентификации сосудистых структур треугольника Кало (в частности, пузырной артерии). В ходе лапаротомии был обнаружен петлеобразный ход (в виде горба) ход правой печеночной артерии в области шейки желчного пузыря.

Все пациенты, у которых была выполнена конверсия, имели верифицированную НДСТ 3 степени тяжести.

Из 183 пациентов, прооперированных нами по поводу ЖКБ, 149 (81%) имели типичное строение треугольника Кало. К ним мы относили случаи, когда в ходе лапароскопической холецистэктомии, после диссекции брюшины, возле шейки желчного пузыря, визуализировался пузырный проток и, глубже, ствол пузырной артерии, то есть пузырный проток находился впереди пузырной артерии. Иные варианты строения треугольника Кало и внепеченочных желчных путей рассматривались нами как нестандартная анатомия. Атипичную анатомию треугольника Кало имели 34 (19%) пациентов.

Особенности строения гепатобилиарной зоны можно разделить на аномалию желчного пузыря, желчных протоков, артериальных ветвей и сочетанную аномалию. Необходимо отметить, что нам чаще встречались аномалии желчного пузыря и артерий, питающих желчевыводящую систему, нежели аномалии самой протоковой системы.

Таблица 12 — Структура и частота аномалий желчевыводящих путей

Аномалии билиарного тракта	Основная группа (n=68)	Контрольная группа (n=115)	P (точный тест Фишера)	χ^2 (с поправкой Йейтса)
Изолированные аномалии желчного пузыря	16 (24%)	13 (11%)	0,048	3,92
Изолированные аномалии треугольника Кало	8 (12%)	4 (4%)	0,046	3,53
Сочетанные аномалии	5 (7%)	5 (4%)	0,39	0,28
Всего	29 (42%)	22 (19%)	0,0035	8,48

Всего у 29 (42%) пациентов основной группы и 22 (19%) пациентов контрольной группы была выявлена патология желчного пузыря и треугольника Кало, а также их сочетания ($\chi^2 = 8,48$; $p = 0,0035$). Структура патологии желчного пузыря в основной группе, всего 16 случаев (24%), была представлена в 6 случаях (37%) перегибами желчного пузыря, в 3 (19%) — деформацией желчного пузыря, в 3 (19%) — дискинезией желчевыводящих путей и в 1 случае (6%) — внутрипеченочным расположением, а также их сочетаниями 3 (19%).

Аномалии треугольника Кало 8 (12%) основной группы были представлены следующими изменениями: 5 (58%) атипичная анатомия сосудистого компонента треугольника Кало, 2 (28%) атипичная анатомия внепеченочных желчных путей, сочетанная патология 1 (14%).

Таким образом, пациенты с НДСТ имели в 2 раза более высокую частоту аномалий треугольника Кало и/или желчного пузыря при сравнении с контрольной группой. У пациентов преобладали сосудистые аномалии: добавочная пузырная артерия; рассыпной тип строения пузырной артерии

(множественные пузырьные артерии); расположение пузырьной артерии впереди пузырьного протока. Также были отмечены такие аномалии, при которой длинный пузырьный проток соединялся с общим печеночным протоком значительно ниже, идя с ним параллельно; короткий пузырьный проток (менее 1 см); короткая пузырьная артерия; петлеобразный ход (в виде горба) правой печеночной артерии вблизи шейки желчного пузыря.

Нами был выполнен сравнительный анализ интраоперационных параметров.

Таблица 13 — Сравнительная характеристика интраоперационных показателей в группах сравнения

Показатель	Основная группа (n=68)	Контрольная группа (n=115)	p
Средняя продолжительность операции, мин (M ± SD)	78,5 ± 12,3	62,4 ± 10,1	<0,001*
Трудности идентификации элементов треугольника Кало	12 (18%)	8 (7%)	0,047**
Частота конверсий в лапаротомию	4 (6%)	0	0,021**
Примечание — *рассчитано по t-критерию Стьюдента для независимых выборок (проверка нормальности распределения выполнена); ** – для бинарных признаков использован точный тест Фишера (двусторонний).			

Анализ длительности операций показал, что средняя продолжительность вмешательства в основной группе длились на 16 минут дольше, чем в контрольной группе. Увеличение времени операции, с нашей точки зрения, было связано с необходимостью более тщательного выделения элементов гепатодуоденальной связки, а также с более частым возникновением технических сложностей, описанных ниже. В основной группе идентификация элементов треугольника Кало была затруднена у 12 пациентов (18%), в то время как в контрольной группе — у 8 пациентов (7%) ($p = 0,047$). Отношение шансов (ОШ) для данного показателя составило 2,87 (95% ДИ: 1,11–7,41). Трудности идентификации проявлялись в виде нечеткой визуализации пузырьного протока и пузырьной артерии вследствие выраженного воспалительного инфильтрата или

наличия спаечного процесса в зоне треугольника Кало в сочетании с атипичным строением треугольника Кало (у 17 пациентов), а также атипичного расположения структур треугольника Кало (у 3 пациентов). Указанные анатомические особенности потребовали дополнительного времени для безопасного выделения структур, что нашло отражение в увеличении общей продолжительности операции в основной группе. Проведённый анализ позволил выявить статистически значимую взаимосвязь между наличием у пациентов НДСТ и частотой возникновения технических сложностей при лапароскопической холецистэктомии. У пациентов с НДСТ операция продолжалась дольше, чаще возникали трудности при идентификации анатомических структур, что требует дополнительной настороженности у хирурга и готовности к нестандартным ситуациям.

Таким образом, в результате проведённого исследования нами было установлено, что у пациентов с НДСТ статистически значимо чаще встречаются аномалии желчного пузыря и треугольника Кало (42% против 19%; $\chi^2 = 8,48$; $p = 0,0035$), а также достоверно выше частота трудностей идентификации элементов треугольника Кало (12 (18%) против 8 (7%); $p = 0,047$) и конверсий в лапаротомию (4 (6%) против 0; $p = 0,021$) в ходе оперативного вмешательства.

Особенности анатомии гепатобилиарной зоны у пациентов с НДСТ в ряде случаев могут потребовать изменения тактики оказания хирургической помощи или стать причиной развития ятрогенных осложнений.

Все вышеизложенное требует корректировки алгоритма оказания медицинской помощи и диспансеризации этой группы населения с целью предупреждения развития ятрогенных осложнений и иной диспластикоассоциированной патологии.

С этой целью нами предложен лечебно-диагностический алгоритм по диагностике и лечению ЖКБ, ассоциированной с НДСТ, включающая три основных этапа. Все пациенты с ЖКБ подлежат скринингу на предмет наличия фенотипических маркеров НДСТ (патология кожного покрова, зубочелюстной системы, патология опорно-двигательного аппарата и т.д.). При верификации

фенотипических признаков дисморфогенеза соединительной ткани у пациента с ЖКБ следующим этапом выполняется инструментальные исследования с целью подтверждения НДСТ, а также выявления дисплатикоассоциированной патологии, в том числе и хирургического профиля. Всех пациентов с ЖКБ, ассоциированной с НДСТ необходимо: информировать о наличии данного состояния и риске его наследования в поколениях, взять на диспансерное наблюдение для предотвращения и предупреждения формирования иной дисплатикоассоциированной патологии хирургического профиля.

При выборе метода оперативного лечения у этих пациентов проявить настороженность ввиду возможной встречи с атипичной анатомией треугольника Кало, а при наличииотягощающих обстоятельств, таких как отек и инфильтрация печечно-двенадцатиперстной связки, спаечный процесс в верхнем этаже брюшной полости, деструктивные формы ЖКБ, возможно, задуматься о лапаротомии или рассмотреть возможность интраоперационной визуализации элементов треугольника Кало.

Таким образом, пациент с ЖКБ и ассоциированной НДСТ является пациентом повышенной хирургической настороженности. Его ведение требует системного подхода, начиная со скрининга, и применения особой щадящей хирургической техники на всех этапах, направленной на профилактику специфических для дисплазии соединительной ткани осложнений.

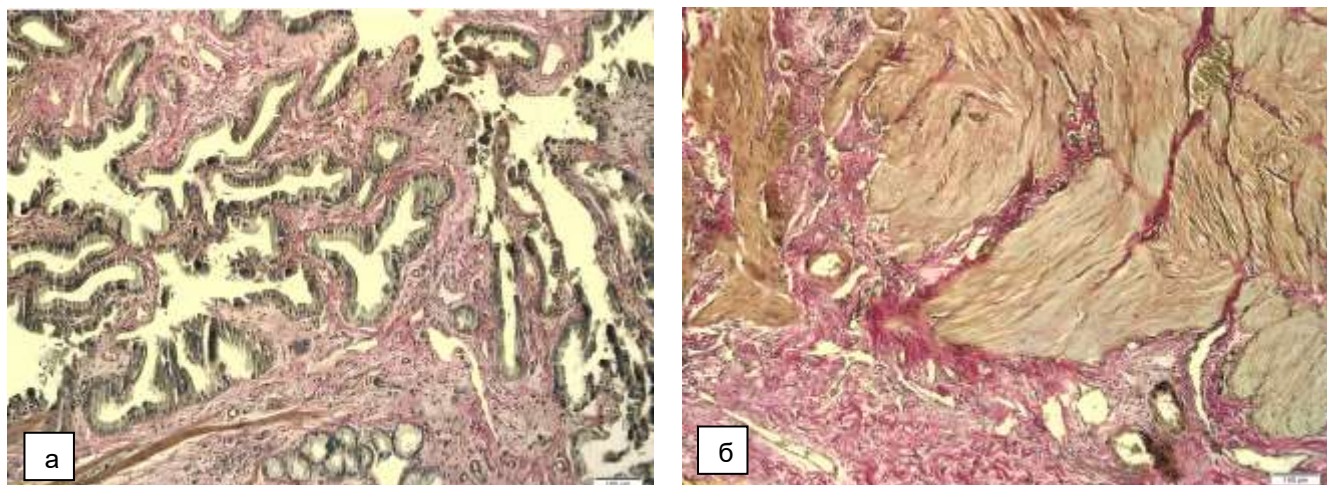
3.2.3. Гистологическое и иммуногистохимическое исследование.

Компьютерный анализ изображения

В изученных образцах контрольной группы коллагеновые волокна при окрашивании по Ван–Гизону были выявлены как в мышечном слое желчного пузыря, так и в подслизистом.

В опытных образцах при окрашивании по Ван–Гизону была выявлена

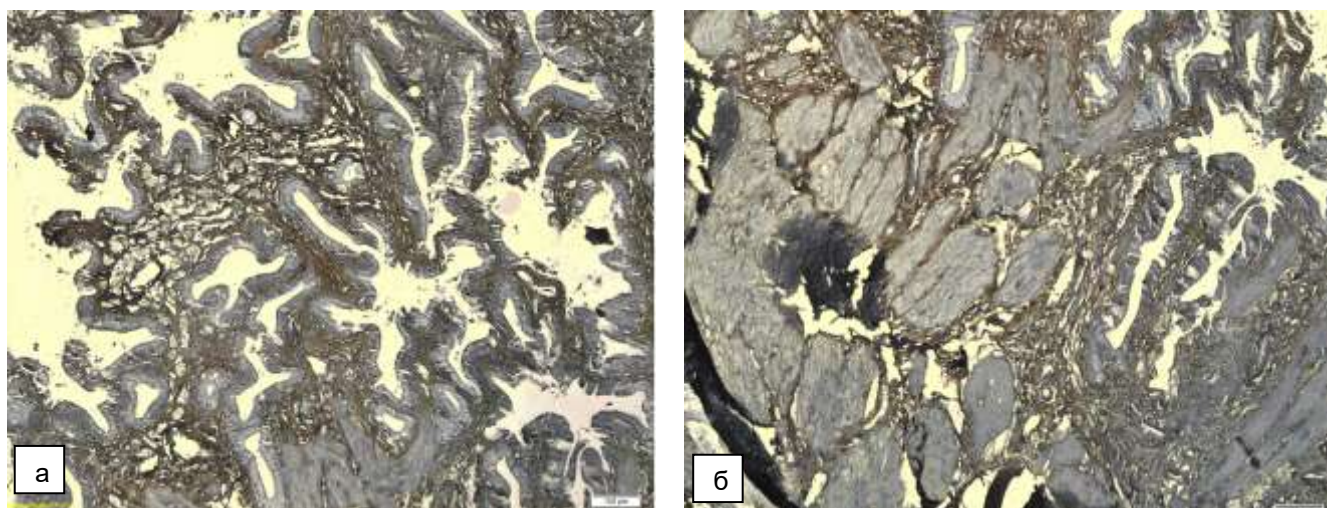
соединительная ткань, локализуемая в подслизистом слое и между мышечными волокнами желчного пузыря (Рисунок 28). При этом качественный иммуногистохимический анализ позволил определить, что содержание коллагена III типа (Рисунок 29) было выше, чем коллагена I типа ($p < 0,001$) (Рисунок 30).



а) — подслизистый слой; б) — мышечный слой

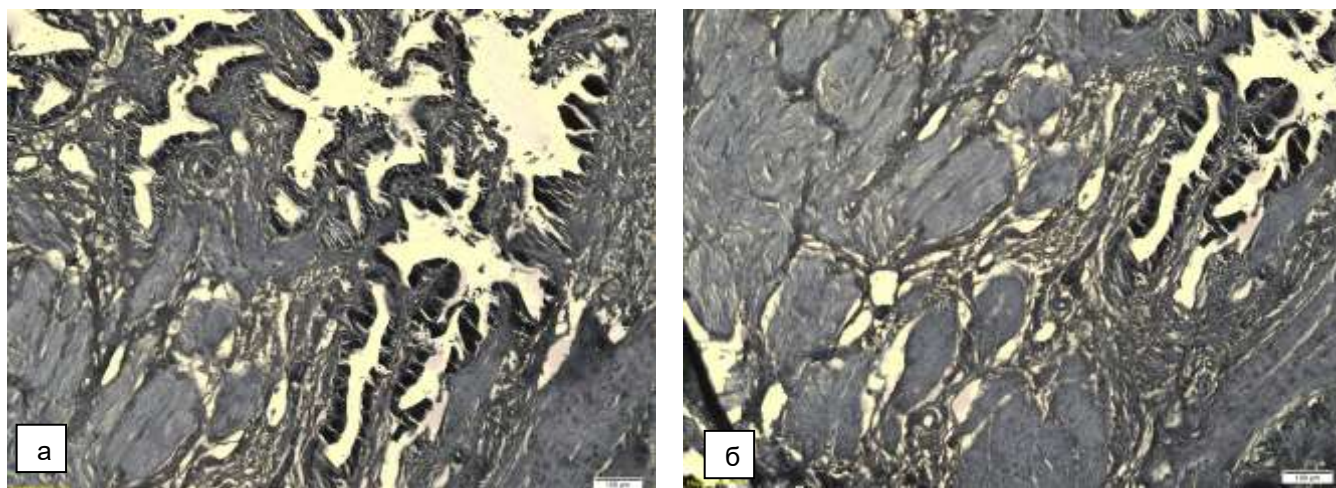
Рисунок 28 — Коллагеновые волокна желчного пузыря.

Окраска по Ван-Гизону. Ув.×600; окуляр×10; объектив×60



а) — подслизистый слой; б) — мышечный слой

Рисунок 29 — Иммуногистохимический анализ стенки желчного пузыря на содержание коллагена III типа. Ув.×600; окуляр×10; объектив×60



а) — подслизистый слой; б) — мышечный слой

Рисунок 30 — Иммуногистохимический анализ стенки желчного пузыря на содержание коллагена I типа. Ув.×600; окуляр×10; объектив×60

Таким образом, показатель соотношения коллагена I и III типа в ткани желчного пузыря у пациентов с НДСТ меньше, чем у пациентов без НДСТ.

В препарате ткани пациентов с НДСТ, содержание коллагена III типа превалирует над коллагеном I типа.

В контрольной подгруппе (пациенты с ЖКБ без признаков НДСТ) стенка желчного пузыря имела обычное гистологическое строение. Коллагеновые волокна при окраске по Ван-Гизону были равномерно окрашены в розово-красный цвет, имели правильную ориентировку в подслизистом и мышечном слоях. Иммуногистохимически выявлено преобладание коллагена I типа (зрелые, толстые волокна) над коллагеном III типа (тонкие ретикулярные волокна преимущественно вокруг сосудов). В основной подгруппе (пациенты с ЖКБ на фоне НДСТ) во всех наблюдениях выявлены выраженные структурные изменения соединительнотканного каркаса стенки желчного пузыря. При окраске по Ван-Гизону определялись истончение подслизистого слоя, разрыхление и дезориентация коллагеновых волокон с утратой упорядоченной архитектоники. В мышечном слое отмечались дистрофические и атрофические изменения гладкомышечных клеток с очаговым замещением их коллагеном. При окраске

альциановым синим, выявлено умеренное накопление гликозаминогликанов в межклеточном веществе. Иммуногистохимически установлено значительное снижение интенсивности окрашивания на коллаген I типа при сохранении или незначительном увеличении окрашивания на коллаген III типа.

Результаты количественного морфометрического анализа общего содержания коллагена (окраска по Ван–Гизону) представлены в Таблице 14.

Таблица 14 — Относительная площадь коллагеновых волокон в стенке желчного пузыря ($M \pm m$, %)

Слой стенки желчного пузыря	Контрольная подгруппа (n=30)	Основная подгруппа (n=32)	p (t-критерий)
Подслизистый слой	$34,2 \pm 2,1$	$22,7 \pm 1,8$	$<0,001$
Мышечный слой	$18,5 \pm 1,4$	$12,1 \pm 1,1$	$<0,001$
Общий коллаген (суммарно)	$26,4 \pm 1,6$	$17,4 \pm 1,3$	$<0,001$

Таким образом, у пациентов с НДСТ общее содержание коллагена в стенке желчного пузыря снижено в 1,5 раза по сравнению с контрольной группой (26,4% против 17,4%, $p < 0,001$). Снижение коллагена выявлено как в подслизистом слое (в 1,5 раза), так и в мышечном слое (в 1,5 раза).

Результаты иммуногистохимического анализа с количественной оценкой содержания коллагена I и III типа представлены в Таблице 15.

Таблица 15 — Содержание коллагена I и III типа в стенке желчного пузыря (относительная площадь окрашивания, %, $M \pm m$)

Тип коллагена	Контрольная подгруппа (n=30)	Основная подгруппа (n=32)	p
Коллаген I типа	$15,8 \pm 1,2$	$6,2 \pm 0,7$	$<0,001$
Коллаген III типа	$12,4 \pm 0,9$	$12,8 \pm 0,8$	0,38
Соотношение I / III	1,27: 1	0,48: 1	$<0,001$

Согласно полученным данным, содержание коллагена I типа у пациентов с НДСТ снижено в 2,5 раза по сравнению с контролем (6,2% против 15,8%, $p < 0,001$), тогда как содержание коллагена III типа достоверно не отличается (12,8% против 12,4%, $p = 0,38$). Соотношение коллагенов I/III изменилось с 1,27:1 в контрольной группе до 0,48:1 в основной группе, то есть коллаген III типа преобладает над коллагеном I типа в 2,1 раза.

На основе полученных данных рассчитан индекс зрелости соединительной ткани (отношение площади коллагена I типа к площади коллагена III типа). Результаты представлены в Таблице 16.

Таблица 16 — Индекс зрелости соединительной ткани в стенке желчного пузыря

Показатель	Контрольная подгруппа (n=30)	Основная подгруппа (n=32)	P
Индекс зрелости (I/III)	$1,27 \pm 0,09$	$0,48 \pm 0,05$	$<0,001$
Снижение индекса (кратность)	—	в 2,6 раза	$<0,001$

Индекс зрелости соединительной ткани у пациентов с НДСТ снижен в 2,6 раза по сравнению с контролем (0,48 против 1,27, $p < 0,001$), что подтверждает значительное преобладание незрелого коллагена III типа над зрелым коллагеном I типа.

Таким образом, у пациентов с ЖКБ на фоне НДСТ в стенке желчного пузыря выявлен структурный дефект соединительной ткани, характеризующийся снижением общего содержания коллагена в 1,5 раза, глубоким дефицитом зрелого коллагена I типа (снижение в 2,5 раза) и относительным преобладанием незрелого коллагена III типа (соотношение I/III изменено с 1,27:1 до 0,48:1, то есть коллаген III преобладает над I в 2,1 раза, индекс зрелости снижен в 2,6 раза). Полученные данные объясняют морфологическую основу снижения механической прочности стенки желчного пузыря, склонность к дискинезиям, деформациям органа, а также предрасположенность к послеоперационным осложнениям (рецидивы грыж, несостоятельность швов) у данной категории пациентов.

В норме в желчном пузыре преобладает коллаген 1 типа, что обеспечивает его механическую прочность и способность приходить в исходное состояние после перерастяжения. У пациентов с НДСТ есть особенности строения и метаболизма соединительной ткани: преобладает коллаген 3 типа над коллагеном 1 типа, исходно повышенная активность матричных металлопротеиназ, сниженная стабильность коллагена 1 типа, замедленная репарация (дисфункция фибробластов). Коллаген 3 типа незрелый, что ведет к снижению прочности соединительной ткани и является субстратом для формирования дискинезии желчевыводящих путей. При остром холецистите вследствие воспаления происходит активация матричных металлопротеиназ и деградация коллагена 1 типа, таким образом, повышается уровень коллагена 3 типа. В условиях НДСТ, где изначально превалирует незрелый коллаген 3 типа замыкается «порочный круг», что ведет к «дефектам» регенерации, а также усугубляет исходную несостоятельность стенки желчного пузыря из-за деградации матрикса. В результате при длительно текущем хроническом холецистите происходит дезорганизация волокон коллагена, нарушение архитектоники соединительной ткани, «избыточный» фиброз и как следствие снижается эластичность стенки желчного пузыря, что увеличивает риск перфорации желчного пузыря.

Таким образом, можно предположить, что нарушение архитектоники соединительной ткани, является основой для формирования патологии желчного пузыря.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Среди заболеваний пищеварительной системы ЖКБ занимает важное место из-за большой распространенности в популяции и высоких экономических затрат, которые несет государство каждый год, на лечение и реабилитацию этих пациентов. Ежегодно в России выполняется более 300 000 операций по поводу ЖКБ и его осложнений, а также 23000 госпитализаций по поводу постхолецистэктомического синдрома [138, 320].

«Золотым стандартом» лечения желчнокаменной болезни является лапароскопическая холецистэктомия, до 85% холецистэктомий выполняется данным способом [256, 325]. ЛХЭ имеет значительные преимущества над традиционной лапаротомной холецистэктомией (раннее восстановление трудоспособности, снижение риска развития послеоперационных грыж, сокращение сроков госпитализации и т.д.), однако вследствие отсутствия возможности тактильной оценки структур треугольника Кало, ЛХЭ может явиться причиной ятрогенных повреждений внепеченочных желчных протоков и кровеносных сосудов [95, 312, 319].

В последнее десятилетие частота ятрогенного повреждения желчных протоков увеличилась с 0,05–0,2 % до 0,3–3 % [94, 279, 287]. Особенно часто ятрогенные повреждения встречаются при ЛХЭ по поводу деструктивных форм острого холецистита вследствие затруднения идентификации элементов печеночно-двенадцатиперстной связки и треугольника Кало, а также при атипичных вариантах анатомии внепеченочных желчных путей и сосудистой системы в области желчного пузыря и ворот печени. Частота нетипичного строения внепеченочных желчных протоков, по данным разных авторов, колеблется от 2,7–16,3% до 35–47% [191, 206, 270]. Зачастую аномалии развития желчевыделительной системы сочетаются с различными стигмами дисэмбриогенеза других локализаций, а также патологией иных органов и систем [47].

В настоящее время высказываются мнения о том, что аномалии желчного пузыря и треугольника Кало встречаются в сочетании с другими внутренними и внешними аномалиями тканей, органов и систем [55, 81]. В частности, у лиц с синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) [73, 158].

Одним из висцеральных маркеров НДСТ могут быть аномалии формы и положения желчного пузыря, которые могут быть морфологическим субстратом для формирования билиарной патологии. Однако, в настоящее время, в доступной литературе нет сведений касающихся, особенностей диагностики, лечения и профилактики желчнокаменной болезни, ассоциированной с НДСТ. Кроме того, для НДСТ характерна системность поражения соединительной ткани, что является основой для формирования разнообразной полиорганной дисплатикоассоциированной патологии, в том числе и, хирургического профиля.

Исходя из вышеизложенного, нами была сформулирована цель исследования: улучшить результаты хирургического лечения больных желчнокаменной болезнью и холециститом путем разработки и внедрения лечебно-диагностического алгоритма, включающего раннюю верификацию дисплазии, прогнозирование атипичной анатомии и сочетанной патологии, выбор хирургической тактики и послеоперационное диспансерное наблюдение.

В соответствии с целью и задачами работа выполнена в двух независимых, но взаимодополняющих направлениях, для каждого из которых сформированы отдельные группы. Общая численность обследованных составила 728 человек.

Настоящее исследование включало в себя 2 раздела:

1. Обследование условно здоровых волонтеров, а также их родственников I, II линии родства на наличие признаков НДСТ

Задача данного раздела — оценка распространенности НДСТ среди условно здоровых волонтеров и определения характера его наследования.

С целью оценки частоты встречаемости НДСТ среди условно здоровых волонтеров нами было проведено обследование студентов 2–6 курса педиатрического факультета ФГБОУ ВПО «Кубанского государственного

медицинского университета» Минздрава РФ и их семей. В исследование вошло 82 условно здоровых волонтера (44 женщины, 38 мужчин) в возрасте от 16 до 34 лет, средний возраст составил $22,9 \pm 2,8$ ($p > 0,05$). Критериями включения: условно здоровые волонтеры обоего пола, возраст от 16 до 34 лет, наличие согласия на проведение исследования.

Нами были обследованы 82 семьи: пробанд, родственники I, II степени родства. Всего в исследование вошло 545 человек: 82 пробанда, 157 человек — родственники I степени родства, 306 человека — II степени родства.

Исследование включало сбор данных анамнеза жизни, объективного статуса и клинико-инструментального исследования, а также обследование пробанда и его родственников I, II линии родства на наличие признаков НДСТ. Данные каждого пробанда и его родственников вносились в единую карту скрининга НДСТ.

2. Обследование пациентов с ЖКБ на наличие признаков НДСТ.

Задачи данного раздела: определение частоты встречаемости признаков НДСТ у пациентов с ЖКБ, определение вариантов строения треугольника Кало и верификация иной диспластикоассоциированной хирургической патологии у этих пациентов, разработать алгоритм оказания медицинской помощи. Основу клинического раздела настоящего исследования составляет анализ результатов клинико-инструментальной диагностики и хирургического лечения 183 пациентов с желчнокаменной болезнью за период с 2011 по 2019 годы, госпитализированных и прооперированных в отделении хирургии №1 ЧУЗ «КБ „РЖД-Медицина“ города Краснодар». Критериями включения служили верифицированный диагноз ЖКБ, возраст от 18 до 82 лет и наличие информированного согласия. Критерии исключения: дифференцированные формы ДСТ (синдромы Марфана, Элерса–Данло и др.), декомпенсированные сопутствующие заболевания (сахарный диабет, сердечная, печеночная, почечная недостаточность), осложненные формы ЖКБ (эмпиема, перфорация, желчный перитонит), злокачественные новообразования гепатобилиарной зоны.

При диагностике НДСТ руководствовались принципом

мультидисциплинарного подхода с поэтапным вовлечением специалистов разного профиля и дополнением объективного осмотра комплексом инструментальных методов обследования. Выраженность дисплазии соединительной ткани оценивали по разработанной нами скрининговой карте, которая включала перечень параметров, отражающих висцеральные и фенотипические признаки НДСТ, туда же вносились данные инструментальных методов исследования.

С целью изучения морфологических особенностей ткани желчного пузыря у пациентов с ЖКБ ассоциированной с НДСТ нами выполнялось гистологическое и иммуногистохимическое исследование операционного материала (желчного пузыря). Препараты были окрашены по Ван–Гизону, гематоксилином Майера, кроме того, был проведен иммуногистохимический анализ с антителами к коллагену I и III типа, с последующим компьютерным анализом изображения.

В результате проведенного исследования из 545 обследованных НДСТ была диагностирована у 304 (56%) человек: 27 студентов, 72 родственники I степени, 205 родственники II степени. Кроме того, 11 (13%) человек, из числа обследованных студентов, были отнесены в группу повышенной диспластической стигматизации (ПДС). Из 82 условно здоровых волонтеров у 27 (33%) человек были выявлены признаки НДСТ. Таким образом, основная группа составила 27 человек, контрольная — 44. В основной группе родственники пробанда I, II линии родства так же имели признаки мезенхимальной дисплазии разной степени выраженности.

Вероятность наследования НДСТ составила 46% (72 из 157 человек) для родственников I линии и 67,0% (205 из 306 человек) для родственников II линии, что в 1,5 и 2,0 раза выше популяционного уровня (33%) соответственно. Риск наследования НДСТ у родственников II линии в 1,46 раза выше, чем у I линии ($RR = 1,46$; $p < 0,001$). Отношение шансов для II линии по сравнению с волонтерами составило 4,13 ($p < 0,001$), что указывает на высокую генетическую детерминированность заболевания с кумулятивным накоплением признаков в поколениях. Шанс иметь признак (НДСТ) у матери в 2,13 раза выше, чем у отца ($OR = 2,13$; $RR = 1,49$ при $p < 0,05$). Таким образом, нами прослеживалась

преимущество передачи признаков НДСТ от родственников к пробанду с наследованием дисморфогенеза соединительной ткани из поколения в поколение преимущественно по материнской линии. У студентов с повышенной диспластической стигматизацией в 43(68%) случаев НДСТ верифицировалось у родственников: I линии — 14 человек, II линии — 29 человек, соответственно. Исходя из вышеизложенного, с нашей точки зрения, ПДС необходимо считать, как латентную форму НДСТ с высоким риском манифестации в НДСТ в последующем. Они нуждаются в диспансерном наблюдении и проведении профилактических мероприятий с целью предупреждения развития диспластикоассоциированной патологии.

В основной группе наблюдалось статистически значимо более высокая частота поражений по большинству систем органов по сравнению с контрольной группой. При анализе висцеральных маркеров в основной группе по сравнению с контрольной отмечалось преимущественное поражение опорно-двигательного аппарата (62%, $p = 0,038$), сердечно-сосудистой системы (52%, $p = 0,042$) и органа зрения (54%, $p = 0,016$). В контрольной группе отмечалось статистически значимое преобладающее поражение пищеварительной системы (58% против 44%, $p = 0,029$). Однако в контрольной группе преобладали воспалительные заболевания органов желудочно-кишечного тракта, тогда как в основной группе преобладали разнообразные микроаномалии внутренних органов.

Различные аномалии формы и положения желчного пузыря обнаружены у 37% обследуемых условно здоровых волонтеров. В контрольной группе они составили 11%. У 6 (7%) обследованных условно здоровых волонтеров выявлены билиарный сладж, хронический калькулезный холецистит, полипы желчного пузыря. У 27 (17%) родственников I линии и 84 (28%) родственников II линии верифицировалось ЖКБ или была холецистэктомия в анамнезе.

Преобладающие большинство обследуемых имели НДСТ легкой степени выраженности, с минимальной выраженностью висцеральных проявлений, которые в основном были представлены висцеральными стигмами. Тогда как при клинко-инструментальной диагностике родственников пробанда I линии: легкая

степень — 38%, средняя — 41%, тяжелая степень — 21%. У родственников II линии родства: легкая степень — 26%, средняя — 46%, тяжелая степень — 28%. Таким образом, признаки НДСТ присутствуют у родственников I и II степеней родства. Однако прослеживается четкая тенденция к увеличению количества маркеров НДСТ от поколения к поколению, причем преимущественно за счет развития диспластикоассоциированной нозологии.

Данный раздел исследования позволил установить: 1) преобладание НДСТ в поколениях; 2) наличие диспластикоассоциированных состояний у пробандов (с преобладанием микроаномалий в том числе и гепатобилиарной зоны у пробанда: аномалия строения и дисфункция желчного пузыря) и родственников I и II линии (с преобладанием диспластикоассоциированной нозологии), а также позволяет утверждать, что НДСТ может быть основой формирования диспластикоассоциированной нозологии с возрастом.

В ходе проведенного исследования в разделе, касающемся пациентов с ЖКБ, нами была замечена полисистемность поражения соединительной ткани с развитием у одного пациента с НДСТ множества различной соматической патологии. Так, у 14 (52%) обследуемых основной группы отмечалась вовлеченность двух систем, в 7 (26%) случаях трех, у 4 (15%) четырех систем, у 2 (7%) более четырех систем.

В результате проведенного исследования пациенты с ЖКБ были разделены на 2 группы в зависимости от наличия НДСТ: 1) пациенты с ЖКБ, ассоциированной с НДСТ — 68 (37%) человек (37 женщин и 31 мужчина); 2) пациенты ЖКБ без признаков НДСТ — 115 (63%) человек без НДСТ (52 женщины и 63 мужчины). Группы были сопоставимы по возрасту и полу.

Висцеральные маркеры НДСТ были представлены разнообразными диспластикоассоциированными заболеваниями и микроаномалиями внутренних органов. У пациентов основной группы отмечалось поражение практически всех систем органов, с преимущественным вовлечением в патологический процесс опорно-двигательного аппарата (62% против 33% в контрольной группе, $\chi^2 = 15,87$, $p < 0,0001$), пищеварительной системы (58% против 42%, $\chi^2 = 4,23$; $df=1$;

$p=0,040$), сердечно-сосудистой системы (49% против 24% в контрольной группе, $\chi^2 = 12,41$, $p = 0,0004$). Превалирующие большинство обследуемых имели НДСТ легкой и средней степени, с выраженными висцеральными проявлениями.

Нами также был проведен анализ поражения систем органов у пациентов с НДСТ. Одномоментное вовлечение 3 систем обнаружено у 32 (47%) пациентов основной группы, 4–5 систем у 28 (41%) пациентов, 6 и более у 8 (12%) человек. Таким образом, у большинства пациентов с НДСТ определялось поражение больше 3 систем органов. В контрольной группе одномоментное поражение трех систем отмечалось в 14 (12 %) случаев, двух систем — 41 (36 %).

Особое значение в исследовании имела оценка характера и степени выраженности хирургической патологии у пациентов с НДСТ. Помимо ЖКБ, у 64 (94%) пациентов основной группы были выявлены иные заболевания хирургического профиля: варикозная болезнь нижних конечностей в 44 случаях (65%); геморрой — 45 случаев (66%); грыжи различных локализаций — 26 случаев (38%). Посредством статистического анализа выявлены достоверно более высокая распространенность варикозной болезни нижних конечностей ($\chi^2 = 22,3$; $p < 0.0001$), геморроя ($\chi^2 = 30,1$; $p < 0.0001$) и грыж ($\chi^2 = 7.48$, $p = 0.0062$) в основной группе обследуемых.

В ходе исследования нами также было замечено, что значительная часть обследуемых имела сочетанную хирургическую патологию. При этом сочетание двух заболеваний отмечалось у 58 пациента (85%) основной группы. Три и более патологии диагностированы у 10 человек (15%). В контрольной группе сочетанная хирургическая патология встречалась значительно реже: две нозологии 59 (51%), трех нозологий -0.

Из 183 пациентов, прооперированных нами по поводу ЖКБ, 161 (88%) имели типичное строение треугольника Кало, 22 (12%) имели атипичную анатомию треугольника Кало. Традиционная — лапаротомическая ХЭ была выполнена в 2 случаях, а также путем конверсии из ЛХЭ у 4 пациентов. В обоих случаях лапаротомическая ХЭ была выполнена ввиду выраженного спаечного процесса. Причиной конверсии у четырех пациентов явилась трудность

идентификации анатомических структур треугольника Кало и риск повреждения элементов гепатодуоденальной связки ввиду их нетипичного расположения, а также выраженного отека, инфильтрации и спаечного процесса. Все пациенты, у которых была выполнена конверсия, имели верифицированную НДСТ 3 степени тяжести.

Особенности строения гепатобилиарной зоны можно разделить на аномалию желчного пузыря, желчных протоков, артериальных ветвей и сочетанную аномалию. Необходимо отметить, что нам чаще встречались аномалии желчного пузыря и артерий, питающих желчевыводящую систему, нежели аномалии самой протоковой системы.

Всего у 29 (42%) пациентов основной группы и 22 (19%) пациента контрольной группы выявлена патология желчного пузыря и треугольника Кало и их сочетания ($\chi^2 = 8,48$; $p = 0,0035$). Структура патологии желчного пузыря в основной группе 16 (24%): 6 (37%) перегибы желчного пузыря, 3 (19%) деформация желчного пузыря, 3 (19%) дискинезия желчевыводящих путей, 1 (6%) внутрипеченочное положение и их сочетания 3 (19%). Аномалии треугольника Кало 8 (12%) основной группы были представлены следующими изменениями: 5 (58%) атипичная анатомия сосудистого компонента треугольника Кало, 2 (28%) атипичная анатомия внепеченочных желчных путей, сочетанная патология 1 (14%). Таким образом, пациенты с НДСТ имели в 2 раза более высокую частоту аномалий треугольника Кало и/или желчного пузыря при сравнении с контрольной группой.

У пациентов преобладали сосудистые аномалии — добавочная пузырная артерия, рассыпной тип строения пузырной артерии (множественные пузырные артерии), пузырная артерия пролежала впереди пузырного протока, длинный пузырный проток соединялся с общим печеночным протоком значительно ниже, идя с ним параллельно, короткий пузырный проток (менее 1 см), короткая пузырная артерия, петлеобразный ход (в виде горба) правой печеночной артерии вблизи шейки желчного пузыря. Нами был выполнен сравнительный анализ интраоперационных параметров.

Таблица 17 — Сравнительная характеристика интраоперационных показателей в группах сравнения

Показатель	Основная группа (n=68)	Контрольная группа (n=115)	p
Всего аномалии Δ Кало	13(19%)	9(8%)	0,047
Средняя продолжительность операции, мин ($M \pm SD$)	78,5 $\pm$ 12,3	62,4 $\pm$ 10,1	<0,001*
Трудности идентификации элементов треугольника Кало	12 (18%)	8 (7%)	0,047**
Частота конверсий в лапаротомию	4 (6%)	0	0,021**
Примечание — *рассчитано по t-критерию Стьюдента для независимых выборок (проверка нормальности распределения выполнена); ** — для бинарных признаков использован точный тест Фишера (двусторонний).			

Анализ длительности операций показал, что средняя продолжительность вмешательства в основной группе длились на 16 минут дольше, чем в контрольной группе. Увеличение времени операции, вероятно, связано с необходимостью более тщательного выделения элементов гепатодуоденальной связки, а также с более частым возникновением технических сложностей, описанных ниже. В основной группе идентификация элементов треугольника Кало была затруднена у 12 пациентов (18%), в то время как в контрольной группе — у 8 пациентов (7%) ($p = 0,047$). Отношение шансов (ОШ) для данного показателя составило 2,87 (95% ДИ: 1,11–7,41). Трудности идентификации проявлялись в виде: нечеткой визуализации пузырного протока и пузырной артерии вследствие выраженного воспалительного инфильтрата или наличия спаечного процесса в зоне треугольника Кало в сочетании с атипичным строением треугольника Кало (у 17 пациентов); атипичного расположения структур треугольника Кало (у 3 пациентов). Указанные анатомические особенности потребовали дополнительного времени для безопасного выделения структур, что нашло отражение в увеличении общей продолжительности операции в основной группе. Проведённый анализ позволил выявить статистически значимую взаимосвязь между наличием НДСТ и частотой возникновения технических

сложностей при лапароскопической холецистэктомии. Показано, что у пациентов с НДСТ операция длится дольше, чаще возникают трудности при идентификации анатомических структур, что требует от хирурга более высокой квалификации и готовности к нестандартным ситуациям.

Полученные данные свидетельствуют о том, что наличие НДСТ является фактором повышенного риска технических сложностей при лапароскопической холецистэктомии, что требует от хирурга готовности к нестандартным анатомическим ситуациям.

Результаты морфологического блока (исследование 62 образцов ткани желчного пузыря: 32 из основной группы и 30 из контрольной) показали, что у пациентов с НДСТ общее содержание коллагена в стенке желчного пузыря снижено в 1,5 раза по сравнению с контрольной группой (17,4% против 26,4%; $p < 0,001$). Содержание коллагена I типа снижено в 2,5 раза (6,2% против 15,8%; $p < 0,001$), тогда как содержание коллагена III типа достоверно не отличалось (12,8% против 12,4%; $p = 0,38$). Соотношение коллагенов I/III изменилось с 1,27:1 в контрольной группе до 0,48:1 в основной группе, то есть коллаген III типа преобладает над коллагеном I типа в 2,1 раза. Индекс зрелости соединительной ткани (I/III) снижен в 2,6 раза (0,48 против 1,27; $p < 0,001$).

Данный раздел исследования позволил установить, что пациенты с НДСТ: 1) в 94% случаев имеют иную, в том числе сочетанную хирургическую патологию; 2) статистически значимо чаще имеют аномалии желчного пузыря и треугольника Кало (42% против 19%; $\chi^2 = 8,48$; $p = 0,0035$); 3) достоверно выше частота технических трудностей (13 (19%) против 9 (8%); $p < 0,001$) в ходе оперативного вмешательства.

Особенности анатомии гепатобилиарной зоны у пациентов с НДСТ, в ряде случаев могут потребовать изменения тактики оказания хирургической помощи или стать причиной развития ятрогенных осложнений. А морфологический субстрат в виде дисморфогенеза соединительной ткани может быть причиной развития разнообразной сочетанной хирургической патологии и как следствие оперативных вмешательств у данной категории пациентов без обдумывания

основополагающей причины этих состояний.

Все вышеизложенное требует корректировки алгоритма оказания медицинской помощи и диспансеризации (с учетом преимущества НДСТ) этой группы населения с целью предупреждения развития ятрогенных осложнений и иной диспластикоассоциированной патологии.

С этой целью нами предложен лечебно-диагностический алгоритм по диагностике и лечению ЖКБ, ассоциированной с НДСТ, включающая три основных этапа:

1. Все пациенты с ЖКБ подлежат скринингу на предмет наличия фенотипических маркеров НДСТ (патология кожного покрова, зубочелюстной системы, патология опорно-двигательного аппарата и т.д.).

2. При верификации фенотипических признаков дисморфогенеза соединительной ткани у пациента с ЖКБ следующим этапом выполняется инструментальные исследования с целью подтверждения НДСТ, а также выявления диспластикоассоциированной патологии, в том числе и хирургического профиля.

3. Всех пациентов с ЖКБ, ассоциированной с НДСТ необходимо: информировать о наличии данного состояния и риске его наследования в поколениях, взять на диспансерное наблюдение для предотвращения и предупреждения формирования иной диспластикоассоциированной патологии хирургического профиля.

При выборе метода оперативного лечения у этих пациентов проявить настороженность ввиду возможной встречи с атипичной анатомией треугольника Кало, а при наличииотягощающих обстоятельств, таких как отек и инфильтрация печеночно-двенадцатиперстной связки, спаечный процесс в верхнем этаже брюшной полости, деструктивные формы ЖКБ, возможно, задуматься о лапаротомии или рассмотреть возможность интраоперационной визуализации.

Таким образом, пациент с ЖКБ и ассоциированной НДСТ является пациентом повышенной хирургической настороженности. Его ведение требует системного подхода, начиная со скрининга, и применения щадящей

хирургической техники на всех этапах, направленной на профилактику специфических для дисплазии соединительной ткани осложнений ввиду «особенностей» строения соединительной ткани.

Выводы

1. Клинические признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани различной степени выраженности выявлены у 37% пациентов с ЖКБ. У этих пациентов, помимо ЖКБ, в 94% случаев выявлены иные заболевания хирургического профиля: варикозная болезнь нижних конечностей (65%), геморрой (66%), грыжи различных локализаций (38%). Сочетание двух нозологий определялось у 85% пациентов, трех и более — у 15% пациентов.

2. У пациентов с ЖКБ, ассоциированной с НДСТ в 62% случаев в качестве фенотипических признаков определялись изменения костно-суставной системы и кожного покрова. Из висцеральных маркеров отмечалось преимущественное поражение опорно-двигательного аппарата — 62%, пищеварительной системы — 58% и сердечно-сосудистой системы — 49%.

3. При обследовании условно здоровых волонтеров признаки дисморфогенеза соединительной ткани были обнаружены у 33% обследуемых. Причем признаки НДСТ определялись у родственников пробанда I линии в 46%, II линии родства в 67% случаев с увеличением числа маркеров НДСТ от поколения к поколению. Отмечается преобладание передачи признаков дисморфогенеза соединительной ткани с обнаружением идентичных маркеров НДСТ у пробанда и его родственников в двух поколениях, преимущественно по материнской линии. Шанс наличия НДСТ у матерей в 2,13 раза выше, чем у отцов ($OR = 2,13$; 95 % ДИ: 1,12–4,04; $\chi^2 = 4,73$ ($p < 0,05$)).

4. В препаратах ткани желчного пузыря у пациентов с НДСТ снижено количественное содержание «общего» коллагена в 1,5 раза по сравнению с контрольной группой (17,4% против 26,4%; $p < 0,001$). Содержание коллагена I типа в основной группе снижено в 2,5 раза (6,2% против 15,8%; $p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой. В препарате ткани пациентов с НДСТ, содержание коллагена III типа превалирует над коллагеном I типа в 2,1 раза.

5. У пациентов с ЖКБ, ассоциированной с НДСТ, аномалии строения

желчного пузыря и треугольника Кало выявлены в 29 (42%) случаев против 22 (19%) в группе без НДСТ ($\chi^2 = 8,48$; $p = 0,0035$). Дискинезия желчевыводящих путей диагностирована у 13 (19%) пациентов основной группы. Общее число пациентов основной группы с диспластикозависимыми изменениями (аномалии и/или дискинезия) составило 42 (62%).

Практические рекомендации

1. Всем пациентам с ЖКБ проводить скрининг для идентификации фенотипических и висцеральных маркеров НДСТ с использованием разработанной скрининговой карты.

2. При выявлении признаков НДСТ у пациентов с ЖКБ проводить целенаправленный поиск сопутствующей диспластикоассоциированной патологии хирургического профиля (варикозная болезнь — 65%, геморрой — 66%, грыжи — 38%), учитывая, что сочетание двух и более нозологий отмечается в 85% случаев.

3. Пациентов с ЖКБ, ассоциированной с НДСТ, брать на диспансерное наблюдение с динамическим контролем для своевременного выявления и профилактики новых диспластикоассоциированных заболеваний.

4. При выборе метода оперативного лечения у пациентов с ЖКБ и НДСТ учитывать повышенную частоту атипичной анатомии треугольника Кало (19% против 8% в группе без НДСТ). Наличие НДСТ тяжелой степени в сочетании с отеком и инфильтрацией печечно-двенадцатиперстной связки, спаечным процессом или деструктивными формами холецистита является основанием для решения вопроса о целесообразности выполнения классической лапаротомной холецистэктомии или быть готовым к конверсии.

5. В случае диагностики НДСТ у пациента проводить семейный скрининг среди родственников I и II линий родства, информируя их о возможном наследовании признаков НДСТ (риск возрастает от поколения к поколению: 33% → 46% → 67%) и о необходимости профилактического обследования для выявления диспластикоассоциированной хирургической патологии, особенно по материнской линии (OR = 2,13).

Перспективы дальнейшей разработки темы

Перспективы дальнейшей разработки темы включают создание системы многофакторного прогнозирования интраоперационных осложнений у этой категории пациентов. Перспективным является расширение семейного скрининга среди родственников I–II линий, изучение роли НДСТ в развитии других хирургических заболеваний и формирование мультидисциплинарных клинических рекомендаций с последующей валидацией в многоцентровых когортных исследованиях. Необходимо проведение проспективных многоцентровых исследований по оценке отдалённых результатов хирургического лечения у пациентов с ЖКБ и НДСТ на репрезентативных выборках для выявления факторов, влияющих на прогноз, и разработки стандартизированных подходов к послеоперационному ведению.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БС — билиарный сладж

ДАЗ — диспластикоассоциированные заболевания

ДСТ — дисплазия соединительной ткани

ДДСТ — дифференцированная дисплазия соединительной ткани

ДЖВП — дискинезия желчевыводящих путей

ЖВП — желчевыводящие пути

ЖКБ — желчнокаменная болезнь

ЖП — желчный пузырь

ЛХЭ — лапароскопическая холецистэктомия

ХЭ — холецистэктомия

НДСТ — недифференцированная дисплазия соединительной ткани

ННСТ — наследственные нарушения соединительной ткани

ПДС — повышенная диспластическая стигматизация

СТ — соединительная ткань

УЗВ — условно здоровые волонтеры

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аббакумова, Л. Н. Клинические формы дисплазии соединительной ткани у детей: учебное пособие / Л. Н. Аббакумова. — Санкт-Петербург: ГПМА. — 2006. — 36 с.
2. Абдукадирова, Н. Б. Дисплазия соединительной ткани как элемент развития патологии некоторых систем организма (обзор литературы) / Н. Б. Абдукадирова // Медицинская наука Узбекистана. — 2025. — №. 1. — С. 27–34.
3. Абдукадирова, Н. Б. Роль дисплазий соединительной ткани в развитии патологии различных систем организма / Н. Б. Абдукадирова, Д. Т. Раббимова, З. Б. Хаятова // Journal of Siberian Medical Sciences. — 2020. — № 3. — С. 59–69.
4. Абдулхаков, С. Р. Вопросы классификации, диагностики и ведения пациентов с билиарным сладжем и начальной стадией желчнокаменной болезни (обзор литературы и резолюция Совета экспертов) / С. Р. Абдулхаков, Д. С. Бордин, О. С. Васнев [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2025. — Т. 35. — №. 5. — С. 28–40.
5. Автоматизированный морфометрический анализ как метод определения содержания компонентов внеклеточного матрикса и количественной оценки ядерных антигенов / И. С. Гуменюк, Л. М. Чуприненко, А. С. Сотниченко [и др.] // Архив патологии. — 2017. — Т. 79. — № 5. — С. 49–56.
6. Акшолокова, А. Ж. Нарушение сердечного ритма у студентов АГМУ 2017–2018 гг. с дисплазией соединительной ткани / А. Ж. Акшолокова // Scientist (Russia). — 2019. — № 4 (10). — С. 2.
7. Александрова, М. Р. Дисплазия соединительной ткани и гастроэнтерологическая патология. Точки соприкосновения / М. Р. Александрова, А. В. Мартюкова // Bulletin of Medical Internet Conferences. — 2019. — Т. 9, вып. 9. — С. 37.
8. Алянгина, В. В. Оптимизация диагностики и лечения

желчнокаменной болезни у детей / В. В. Алянгина, В. Г. Алянгин, В. У. Сатаев // Лечащий врач. — 2020. — № 5. — С. 48–53.

9. Анализ причин летальных исходов больных с панкреонекрозом / С. Н. Стяжкина, Ч. Р. Ахкямова, Х. И. Галимова, Р. С. Минахметова // Modern Science. — 2020. — №. 3–2. — С. 87–91.

10. Анализ частот генотипов и аллелей генов TNF- α , IL-1 β , ApoE, TRPM8 у женщин с желчнокаменной болезнью / И. Н. Григорьева, Т. И. Романова, Т. М. Никитенко [и др.] // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. — 2019. — № 2. — С. 16.

11. Анисимова, Е. В. Хронический холецистит у пациентов с различным трофологическим статусом: механизмы возникновения и особенности течения / Е. В. Анисимова, И. В. Козлова, С. В. Волков // Российский журнал гастроэнтерологии гепатологии и колопроктологии. — 2014. — Т. 24. — № 3. — С. 36–41.

12. Аномалии развития желчного пузыря как причина калькулезного холецистита у детей / Ф. Ф. Антоненко, Н. И. Марухно, С. В. Иванова, З. А. Сичинава // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. — 2021. — Т. 11. — № 5. — С. 15.

13. Аралова, М. В. Хирургическое лечение больных механической желтухой / М. В. Аралова, В. А. Кузнецов // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. — 2010. — Т. 3. — №. 2. — С. 168–173.

14. Ардатская, М. Д. Функциональные расстройства билиарного тракта: проблемы диагностики и лечения / М. Д. Ардатская // Фарматека. — 2012. — №. 2. — С. 71–77.

15. Аристов, М. Р. Генетические факторы и аномалии строения желчного пузыря как предпосылки развития желчекаменной болезни / М. Р. Аристов // Вестник Челябинского государственного университета. Образование и здравоохранение. — 2021. — № 4 (16). — С. 38–40.

16. Ассоциированная патология у детей с дисплазией соединительной ткани / Э. А. Юрьева, В. С. Сухоруков, Е. С. Воздвиженская [и др.] // Практика

педиатра. — 2019. — № 3. — С. 32–38.

17. Базылев, В. В. Роль матричных металлопротеиназ в ремоделировании миокарда / В. В. Базылев, Т. В. Канаева // CardioСоматика. — 2020. — Т. 11. — № 3. — С. 22–28.

18. Баркова, Т. В. Внезапная смерть у пациентов с дисплазией соединительной ткани / Т. В. Баркова, А. В. Акимова, Д. Ф. Хусаинова // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: сборник статей IV Международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов, IV Всероссийского форума медицинских и фармацевтических вузов «За качественное образование» (Екатеринбург, 10–12 апреля 2019 г.): в 3 т. — Екатеринбург: УГМУ, 2019. — Т. 1. — С. 281–284.

19. Баталова, Ю. С., Каган И. И., Нузова О. Б. Анатомо-хирургические основы оптимизации техники лапароскопической холецистэктомии / Ю. С. Баталова, И. И. Каган, О. Б. Нузова // Пермский медицинский журнал. — 2016. — Т. 33. — № 5. — С. 27–31.

20. Билиарная дисфункция (в свете рекомендаций Рим-IV): диагностика, лечение / О. Н. Минушкин, Л. В. Масловский, Н. В. Львова [и др.] // Медицинский алфавит. — 2020. — № 10. — С. 5–10.

21. Билиарный континуум: актуальный взгляд на заболевания желчевыводящих путей / И. В. Маев, Д. С. Бордин, Т. А. Ильчишина, Ю. А. Кучерявый // Медицинский совет. — 2021. — № 15. — 122–134.

22. Билиарный сладж как стадия желчнокаменной болезни: успехи и сложности лечения / О. Н. Минушкин, Т. Б. Топчий, Е. Г. Бурдина [и др.] // Медицинский совет. — 2020. — № 21. — С. 110–116.

23. Билиарный сладж как предкаменная стадия желчнокаменной болезни. Практика применения гимекромона / Э. Я. Селезнева, Ю. В. Эмбутниекс, М. В. Берназ, Т. А. Мечетина [и др.] // РМЖ. Медицинское обозрение. — 2025. — Т. 9. — № 5. — С. 291–296.

24. Билиарный сладж: опыт терапии в реальной клинической практике / И. А. Гурикова, И. Б. Хлынов, М. Э. Лосева [и др.] // Лечащий врач. — 2019. — №

4. — С. 65–70.

25. Билиарный сладж: патогенез, этиология и лекарственная терапия / И. Г. Бакулин, Е. Б. Авалуева, М. Ю. Серкова [и др.] // Терапевтический архив. — 2021. — Т. 93. — № 2. — С. 179–186.

26. Бовбель, И. Э. Б72 Заболевания желчевыводящей системы у детей: учебно-методическое пособие / И. Э. Бовбель, В. Ю. Малюгин. — Минск: БГМУ. — 2024. — 44 с.

27. Бронштейн, Г. П., Самсонян Э. Х., Алишихов Ш. А. Основные и частые опасности и осложнения в эндоскопической хирургии (обзор литературы) / Г. П. Бронштейн, Э. Х. Самсонян, Ш. А. Алишихов // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. — 2026. — Т. 20. — №. 2. — С. 83–94.

28. Буеверов, А. О. Дисфункция сфинктера Одди в постхолецистэктомическом периоде / А. О. Буеверов // Медицинский совет. — 2020. — № 15. — С. 90–95.

29. Буеверов, А. О. Клинико-патогенетические параллели неалкогольной жировой болезни печени и желчнокаменной болезни / А. О. Буеверов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2019. — Т. 29. — № 1. — С. 17–23.

30. Быстровская, Е. В. Постхолецистэктомический синдром: клинические варианты, прогнозирование и профилактика: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук / Быстровская Елена Владимировна. — Москва, 2010. — 38 с.

31. Вариантная анатомия структур треугольника Кало / А. Н. Шилова, Т. С. Жарикова, К. Р. Койчуев, Ю. О. Жариков [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. — 2024. — № 1. — С. 24–28.

32. Вахрушев, Я. М. Оценка функционального состояния гепатобилиарной системы у больных с дискинезиями желчевыводящих путей / Я. М. Вахрушев, И. А. Пенкина // Терапевтический архив. — 2007. — Т. 79. — № 2. — С. 41–44.

33. Вовк, Е. И. Желчнокаменная болезнь в XXI веке: что нового /

Е. И. Вовк // Лечащий врач. — 2011. — Т. 2. — С. 58–65.

34. Возможности терапевтического лечения больных желчнокаменной болезнью / П. В. Селиверстов, Т. Э. Скворцова, С. И. Ситкин, В. Г. Радченко // Медицинский совет. — 2019. — № 14. — С. 44–51.

35. Вологжанина, Л. Г. Клинико-эпидемиологические характеристики билиарного сладжа и эффективность его медикаментозной коррекции / Л. Г. Вологжанина, О. А. Игумнова // Уральский медицинский журнал. — 2019. — № 11 (179). — С. 138–141.

36. Галяк, А. П. Определение гидроксипролина и аскорбиновой кислоты в ротовой жидкости в оценке обмена соединительной ткани [Электронный ресурс] / А. П. Галяк, А. С. Ковкрак // Актуальные проблемы современной медицины и фармации 2019 : сборник материалов LXXIII Междунар. научно-практической конференции студентов и молодых ученых, 5–17 апреля Минск, 2019 г. / под ред. А. В. Сикорского, В. Я. Хрыщановича. — Минск : БГМУ, 2019. — С. 207–211. — 1 электрон. опт. диск (CD-ROM). Научный руководитель: ассист. К. Г. Бурдашкина.

37. Гастроинтестинальная форма дисплазии соединительной ткани / Г. И. Нечаева, Е. Н. Логинова, Т. И. Крючкова, Р. Р. Кильдиярова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2025. — № 8. — С. 84–90.

38. Генова, О. А. Оптимизация медицинской помощи подросткам с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / О. А. Генова // Актуальные вопросы здоровья детей и подростков : материалы научно-практической конференции (Хабаровск, 8 октября 2020 года). — Хабаровск : Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2020. — С. 117–125.

39. Голованова, Е. В. Синдром билиарной боли у пожилых / Е. В. Голованова // Клиническая геронтология. — 2020. — Т. 26. — № 3–4. — С. 43–49.

40. Головина, Л. Е. Дискинезия желчевыводящих путей у детей / Л. Е. Головина, Е. В. Казерова // Quantum satis. — 2021. — Т. 4. — № 1–4. — С. 65–68.
41. Горбунов, А. Ю. Холелитиаз: роль моторно-тонических нарушений и воспаления желчного пузыря в камнеобразовании / А. Ю. Горбунов // Практическая медицина. — 2011. — № 48. — С. 22–26.
42. Григорьева, И. Н. Основные факторы риска желчнокаменной болезни / И. Н. Григорьева // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии — 2007. — Т. 17. — № 6. — С. 17–21.
43. Грико, Я. В. Биохимические аспекты дисплазии соединительной ткани / Я. В. Грико, В. В. Корнякова, Е. Л. Щеглова // CHEM-MedForum: интеграция химии, биотехнологий и клинической диагностики : Сборник материалов I Научно-практической конференции с международным участием, Воронеж, 26 марта 2026 года. — Воронеж: Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко, 2026. — С. 622–643.
44. Грищенко, Е. Б. Терапия желчнокаменной болезни: трудности и перспективы / Е. Б. Грищенко // Consilium Medicum. — 2018. — Т. 20. — №. 8. — С. 42–52.
45. Гуменюк, И. С. Оценка течения острых гнойных воспалительных процессов с помощью алгоритмов компьютерного анализа изображения / И. С. Гуменюк, Т.В. Гайворонская, С.Е. Гуменюк [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. — 2015. — № 6. — 31–34.
46. Демидов, Р. О. Дисплазия соединительной ткани: современные подходы к клинике, диагностике и лечению / Р. О. Демидов, С. А. Лапшина, С. П. Якупова, Р.Г. Мухина // Практическая медицина. — 2015. — №. 4–2 (89). — С. 37–40.
47. Джулай, Т. Е. Прогностическое значение диспластозависимых фенотипических и висцеральных проявлений при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, ассоциированной с дуоденогастроэзофагеальным рефлюксом / Т. Е. Джулай, Г. С. Джулай // Экспериментальная и клиническая

гастроэнтерология. — 2022. — № 200 (4). — С. 41–47.

48. Диагностическая и лечебная тактика ведения пациентов желчнокаменной болезнью / И. Ю. Пирогова, И. В. Уфимцева, И. В. Ушакова [и др.] // Уральский медицинский журнал. — 2019. — № 3. — С. 30–38.

49. Дисплазия соединительной ткани / Е. Р. Ганеева, А. В. Казанбаева, В. А. Легостина, А. А. Кустова // Научный электронный журнал Меридиан. — 2020. — № 15 (49). — С. 42–44.

50. Дисплазия соединительной ткани в хирургии / С. Н. Стяжкина, Б. Б. Капустин, А. Я. Мальчиков, Т. Е. Чернышова // Пермский медицинский журнал. — 2022. — Т. 39. — №. 3. — С. 122–130.

51. Дисплазия соединительной ткани и полиорганная патология у детей школьного возраста / К. Ю. Николаев, Э. А. Отева, А. А. Николаева [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. — 2006. — Т. 85. — №. 2. — С. 89–91.

52. Дисплазии соединительной ткани: онконастороженность / Е. Н. Логинова, Е. А. Кирх, Г. И. Нечаева [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2022. — № 205 (9). — С. 190–195.

53. Дисплазия соединительной ткани у детей и подростков / А. Ф. Бабцева, О. В. Шанова, Т. Е. Бойченко [и др.] // Благовещенск. — 2010. — С. 101.

54. Дисплазия соединительной ткани: фактор риска остеопении у детей и подростков / И. Н. Захарова, Т. М. Творогова, Е. А. Соловьева [и др.] // Медицинский совет. — 2020. — № 1. — С. 30–40.

55. Дударь, Л. В. Физическая активность лиц молодого возраста с дисфункцией желчного пузыря и наличием билиарного сладжа / Л. В. Дударь, Н. Н. Назарко // Крымский терапевтический журнал. — 2015. — №3. — С.49–51.

56. Егорская, А. Т. Осложнения желчнокаменной болезни у детей [Электронный ресурс] / А. Т. Егорская, И. Ю. Карпова // Инновации в медицине и фармации — 2020 : материалы дистанционной научно-практической конференции студентов и молодых учёных, Минск, 12 октября 2020 г. / под ред. С. П. Рубниковича, В. Я. Хрыщановича. — Минск, 2020. — С. 181–185.

57. Емельянова, А. М. Взаимосвязь гистологической картины и степени клинических проявлений дисплазии у пациентов с глубокими ожогами / А. М. Емельянова, С. Н. Стяжкина, В. Г. Фёдоров [и др.] // Современные проблемы науки и образования. — 2019. — № 2. — С. 142–142.
58. Еремина, Е.Ю. Билиарная патология: возможности профилактики / Е. Ю. Еремина, Ю. Н. Кондратенко // Медицинский альманах. — 2011. — № 2. — С. 4–12.
59. Желчнокаменная болезнь в структуре нозологии педиатрического отделения городского стационара / М. И. Дубровская, В. Б. Ляликова, Е. А. Романова [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2019. — Т. 161. — № 1. — С. 70–74.
60. Желчнокаменная болезнь и метаболический синдром: до и после холецистэктомии / А. В. Вовк, А. В. Кошечев, С. В. Иванов [и др.] // Лечащий врач. — 2019. — № 8. — С. 32–37.
61. Желчнокаменная болезнь. Мультидисциплинарный подход к решению проблемы (обзор) / М. А. Бурцева, А. А. Яшнов, О. Г. Коновалова, Ю. С. Ханина // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. — 2020. — № 8. — С. 147–151.
62. Желчнокаменная болезнь после бариатрических операций: оценка отдаленных результатов / Д. М. Хакимов, И. К. Атаханов, Ж. А. Ботиров, А. К. Ботиров // *Zamonaviy tibbiyot jurnali* (Журнал современной медицины). — 2026. — Т. 1. — № 1(12). — С. 729–732.
63. Желчнокаменная болезнь I стадии. Подходы к диагностике и лечению. Результаты исследования «Махаон» / С. Н. Мехтиев, О. А. Мехтиева, И. Г. Никитин, С. В. Оковитый [и др.] // *Issues of gastroenterology*. — 2025. — Т. 97. — № 2. — С. 137–144.
64. Запруднов А. М. Актуальные аспекты заболеваний билиарного тракта в детском возрасте / А. М. Запруднов, Л. А. Харитонова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2010. — № 1. — С. 32–36.
65. Звягинцева, Т. Д. Билиарный сладж: состояние проблемы /

Т. Д. Звягинцева, И. И. Шаргород // Сучасна гастроентерологія. — 2010. — Т. 4. — №. 54. — С. 101–105.

66. Звягинцева, Т. Д. Современные механизмы развития билиарного сладжа / Т. Д. Звягинцева, И. И. Шаргород // Новости медицины и фармации. — 2012. — №. 2. — С. 45–47.

67. Зорина, Р. А., Зорин И. В. Синдром дисплазии соединительной ткани в нефрологии. Обзор литературы / Р. А. Зорина, И. В. Зорин // Лечащий врач. — 2024. — №. 1. — С. 37–41.

68. Иванов, Л. Н. Дисхолеретические и дисхолерекинетические факторы и механизмы развития холестеринового холелитиаза / Л. Н. Иванов, М. Л. Колотилова, Н. В. Алексеева // Медицина в Кузбассе. — 2022. — № 1. — С. 5–9.

69. Иванова, И. И. Дисплазия соединительной ткани как фактор риска развития хронического пиелонефрита у детей / И. И. Иванова // Медицинский оппонент. — 2024. — №. 3. — С. 16–20.

70. Ильина, И. Ю. Особенности течения беременности у пациенток с дисплазией соединительной ткани / И. Ю. Ильина, А. А. Чижишева // РМЖ. Мать и дитя. — 2020. — Т. 3. — № 3. — С. 182–188.

71. Ильченко, А. А. Возможна ли эффективная профилактика холецистолитиаза? / А. А. Ильченко // Русский медицинский журнал. — 2010. — Т. 18. — №. 18. — С. 22–26.

72. Ильченко, А. А. Заболевания желчного пузыря и желчных путей / А. А. Ильченко. — М. : Анахарсис, 2006. — 164 с.

73. Кадурина, Т. И. Дисплазия соединительной ткани: руководство для врачей: монография / Т. И. Кадурина. — Санкт-Петербург : ЭЛБИ-СПб, 2009. — 702, [1] с. — ISBN 978-5-93979-215-8

74. Кадурина, Т. И., Аббакумова Л. Н. Оценка степени тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей / Т. И. Кадурина, Л. Н. Аббакумова // Медицинский вестник северного Кавказа. — 2008. — Т. 10. — №. 2. — С. 15–20.

75. К вопросу о применении лапароскопической холецистэктомии у пациентов с повышенным операционным риском / А. А. Реут, А. В. Лупсанов, В. Я. Булыгин, С. В. Неретина [и др.] // Байкальский медицинский журнал. — 1998. — Т. 14, №. 3. — С. 014–016.

76. Кефалометрические особенности проявления дисплазии соединительной ткани у детей и подростков / Б. Н. Давыдов, Д. А. Доменюк, С. В. Дмитриенко [и др.] // Стоматология детского возраста и профилактика. — 2020. — № 20 (3). — С. 174–183.

77. Кильдиярова, Р. Р. Дисплазия соединительной ткани / Р. Р. Кильдиярова // VIII апрельские чтения памяти профессора М. В. Пиккель : материалы межрегиональной научно-практической конференции, посвященной памяти профессора Пиккель М. В., Архангельск, 03–04 апреля 2020 года. — Архангельск: Северный государственный медицинский университет, 2020. — С. 61–64.

78. Кинзерская, Н. А. Причины образования и результаты реабилитации гипертрофических рубцов после операции кесарева сечения / Н. А. Кинзерская // Проблемы подготовки научных и научно-педагогических кадров: опыт и перспективы : Сборник научных трудов молодых ученых, посвященный Дню российской науки / Уральский государственный университет физической культуры. Том Выпуск 19. — Челябинск : Уральский государственный университет физической культуры, 2022. — С. 87–93.

79. Клеменов, А. В. Номенклатура и алгоритм диагностики наследственных нарушений соединительной ткани / А. В. Клеменов // Клинист. — 2015. — Т. 9. — №. 1. — С. 42–49.

80. Клинико-инструментальная оценка форм и синдромов недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей / Ю. А. Луценко, Н. С. Черкасов, О. В. Давыдова [и др.]. // Вестник ВолгГМУ. — 2019. — Т. 71, вып. 3. — С. 58–61.

81. Клинические проявления дисплазии соединительной ткани у подростков с дефицитом цинка / Т. И. Легонькова, О. Н. Штыкова, Т. Г. Степина

[и др.] // Смоленский медицинский альманах. — 2019. — № 4. — С. 20–23.

82. Клинические рекомендации. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани / Е. В. Акатова, Г. П. Арутюнов, А. А. Баранов [и др.] // Терапия. — 2024. — №. S5 (77). — С. 1–43.

83. Клинические характеристики, фактическое питание и профилактика желчнокаменной болезни в сочетании с метаболическим синдромом у женщин / И. Н. Григорьева, Е. В. Логвиненко, Е. Г. Веревкин [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2019. — Т. 165. — № 5. — С. 91–96.

84. Клинический случай развития желчнокаменной болезни и острого (хронического) панкреатита после тиреоидэктомии / С. Н. Стяжкина, Е. В. Коровкина, А. Г. Геворкян, Ю. В. Москвина // Вестник медицинского института «Реавиз». — 2020. — № 1. — С. 87–91.

85. Кононенко, И. С. Полиморфизмы генов трансформирующего ростового фактора $\beta 1$ и матричной металлопротеиназы 9 как молекулярно-генетические предикторы формирования истмико-цервикальной недостаточности у пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / И. С. Кононенко // Вестник ВГМУ. — 2020. — Т. 19. — № 3. — С. 50–58.

86. Котовщикова Е. Ф. Анализ внешних фенотипических признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани в аспекте патогенеза и возрастной динамики течения диспластического процесса / Е. Ф. Котовщикова, Н. С. Сидорова // Архивъ внутренней медицины. — 2026. — Т. 16. — №. 2 (88). — С. 85–95.

87. Кравченко, А. И. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани опорно-двигательной системы (диагностика, лечение) / А. И. Кравченко // Травма. — 2014. — Т. 15. — №. 1. — С. 118–124.

88. Кравченко, Е. О., Суковатых Б. С. Качество жизни больных с желчнокаменной болезнью после холецистэктомии / Е. О. Кравченко, Б. С. Суковатых // Вектор молодёжной медицинской науки. — 2024. — №. 2. — С. 50–55.

89. Кровотечение из ложа желчного пузыря как осложнение

лапароскопической холецистэктомии / Н. Т. Чемодуров, А. Ю. Белокопъ, В. И. Летюк [и др.] // Клінічна хірургія. — 2004. — № 11–12. — С. 104–115.

90. Курбанов, Д. М. Осложнения лапароскопической холецистэктомии / Д. М. Курбанов, Н. И. Расулов, А. С. Ашуров // Новости хирургии. — 2014. — Т. 22. — №. 3. — С. 25–29.

91. Кучерявый, Ю. А. Хронический бескаменный холецистит и билиарная дисфункция: как клинический диагноз влияет на тактику ведения? / Ю. А. Кучерявый, М. Ф. Осипенко // Медицинский совет. — 2021. — № 5. — С. 54–61.

92. Кучумов, А. Г. Биомеханическая модель течения желчи в билиарной системе / А. Г. Кучумов // Российский журнал биомеханики. — 2019. — Т. 23. — № 2. — С. 267–292.

93. Лазебник, Л. Б. Желчнокаменная болезнь. Пути решения проблемы / Л. Б. Лазебник, А. А. Ильченко // Терапевтический архив. — 2005. — Т. 77. — №. 2. — С. 5–9.

94. Лапароскопическая холецистэктомия: возможные осложнения и их профилактика / В. В. Хацко, А. Д. Шаталов, А. М. Дудин [и др.] // Український Журнал Хірургії. — 2012. — № 4(19). — С. 62–64.

95. Лапароскопическая холецистэктомия: современный взгляд на предоперационную диагностику холедохолитиаза / В. А. Кащенко, А. А. Лойт, Е. Г. Солоницын [и др.] // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. — 2015. — № 1. — С. 65–71.

96. Латыпова, Я. Р. Острый холецистит у беременных / Я. Р. Латыпова, П. В. Игнатьев // Моя профессиональная карьера. — 2019. — Т. 3. — № 5. — С. 9–15.

97. Леменков, С. И. Дисплазия соединительной ткани / С. И. Леменков // Актуальные проблемы современной медицины и фармации-2021 : сборник тезисов докладов LXXV Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых, Минск, 14–16 апреля 2021 года. — Минск : Белорусский государственный медицинский университет, 2021. — С. 326.

98. Лимаренко, М. П. Гастрокардиальный синдром у детей и подростков с дисплазией соединительной ткани / М. П. Лимаренко // Российский педиатрический журнал. — 2022. — № 3 (1). — С. 175.
99. Литвинова, Н. В. Структура клинических синдромов и прогностические факторы их развития после холецистэктомии у больных с желчнокаменной болезнью / Н. В. Литвинова, М. Ф. Осипенко // Сибирский научный медицинский журнал. — 2009. — №. 3. — С. 52–57.
100. Лоранская, И. Д. Билиарные дисфункции и их профилактика / И. Д. Лоранская, М. Л. Кукушкин, Н. А. Панина // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2011. — №. 5. — С. 12–16.
101. Лупальцов, В. И. Ошибки и осложнения при лапароскопической холецистэктомии / В. И. Лупальцов // Вестник Харьковского национального университета имени ВН Каразина. Серия «Медицина». — 2004. — №. 7 (614). — С. 48–51.
102. Лялюкова, Е. А., Ливзан М. А. Дисфункция сфинктера Одди и синдром избыточного бактериального роста в кишечнике / Е. А. Лялюкова, М. А. Ливзан // Лечащий врач. — 2013. — № 1. — С. 61–65.
103. Лялюкова, Е. А. Роль микробиоты кишечника, короткоцепочечных жирных и желчных кислот в развитии желчнокаменной болезни / Е. А. Лялюкова, Т. Н. Макаров, А. В. Лялюков, Н. С. Чеужева // Лечащий врач. — 2025. — №. 7–8. — С. 22–27.
104. Лялюкова, Е. А. Особенности ведения пациентов с аномалиями панкреатобилиарной системы / Е. А. Лялюкова // Лечащий врач. — 2010. — №. 10. — С. 125–129.
105. Малые аномалии сердца как проявление дисплазии соединительной ткани: современные методы диагностики / М. Ю. Сметанин, С. Ю. Нургалиева, Н. Ю. Кононова [и др.] // Практическая медицина. — 2019. — Т. 17. — № 2. — С. 28–31.
106. Мартынов, А. И. Национальные рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации

пациентов с дисплазиями соединительной ткани / А. И. Мартынов, Г. И. Нечаева [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. — 2016. — Т. 11. — №. 1. — С. 2–76.

107. Маталаева, С. Ю. Желчнокаменная болезнь у детей и коморбидность / С. Ю. Маталаева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2021. — Т. 66. — № 3. — С. 34–39.

108. Место спазмолитиков и препаратов урсодезоксихолевой кислоты в комплексной терапии дискинезий желчевыводящих путей / Н. Г. Потешкина, Г. Б. Селиванова, А. М. Сванадзе, Н. С. Крылова // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2021. — Т. 84. — № 1. — С. 40–44.

109. Мехтиев, С. Н. Функциональные расстройства билиарного тракта в практике специалистов амбулаторного звена: оптимальный выбор терапии / С. Н. Мехтиев, О. А. Мехтиева // Медицинский алфавит. — 2020. — Т. 4. — №. 38. — С. 9–18.

110. Мехтиев, С. Н. Билиарный сладж: нерешенные вопросы / С. Н. Мехтиев, В. Б. Гриневич, Ю. А. Кравчук, Р. Н. Богданов // Лечащий врач. — 2007. — № 6. — С. 24–28.

111. Минеев, В. Н., Мамадаева Л. И. Стигмы дизэмбриогенеза недифференцированной дисплазии соединительной ткани при бронхиальной астме / В. Н. Минеев, Л. И. Мамадаева // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. — 2024. — №. 2. — С. 51–56.

112. Мини-лапароскопия в хирургии органов брюшной полости / К. В. Стегний, И. А. Сарванов, В. А. Мацак, А. А. Крекотень // Тихоокеанский медицинский журнал. — 2008. — № 1 (31). — С. 77–81.

113. Минушкин, О. Н. Билиарный сладж: решенные и нерешенные вопросы / О. Н. Минушкин, Е. Г. Бурдина, Е. В. Новоженнова // Медицинский совет. — 2018. — №. 14. — С. 28–33.

114. Мнацаканова, И. В. Клинический случай: удвоение желчного пузыря / И. В. Мнацаканова, Н. В. Нуднов // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. — 2020. — Т. 20. — № 3. — С. 141–147.

115. Морозова, Т. И. Проявление мезенхимальной дисплазии соединительной ткани у женщин с менструальной дисфункцией / Т. И. Морозова, И. Г. Перегудова // Бюллетень медицинской науки. — 2019. — Т. 16. — № 4. — С. 26–28.

116. Морфологическая характеристика хронического гастрита у детей с дисплазией соединительной ткани / А. А. Карчевский, Я. Р. Мацюк, Н. С. Парамонова [и др.] // Гепатология и гастроэнтерология. — 2019. — Т. 3. — №. 2. — С. 190–196.

117. Муракаев, Ф. А. Особенности образований камней в желчных протоках после холецистэктомии / Ф. А. Муракаев, Д. В. Абдикаимова // «Современные достижения и перспективы развития охраны здоровья населения» : материалы III международной научно-практической онлайн-конференции, Ташкент, 17 июля 2021 года / под ред. Н. К. Хайдарова, Ж. А. Ризаева, Х. Е. Рустамовой. — Ташкент, 2021. — С. 202–206.

118. Наш опыт 4360 лапароскопических холецистэктомий при желчнокаменной болезни / Ф. Б. Бокиев, Ф. Ш. Рашидов, Д. А. Рахмонов, Ш. Ш. Амонов // Вестник Авиценны. — 2020. — Т. 22. — № 4. — С. 572–579.

119. Наш опыт лечения желчнокаменной болезни у детей / А. В. Мазнова, В. А. Завьялкин, М. А. Барская [и др.] // Детская хирургия. — 2020. — Т. 24. — №. S1. — С. 54.

120. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани и их значение в акушерско-гинекологической практике (обзор литературы) / М. Ю. Смирнова, Ю. И. Строев, Д. А. Ниаури, А. В. Шлыкова // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. — 2006. — № 4. — С. 95–104.

121. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани (проект клинических рекомендаций) / Е. В. Акатова, В. В. Аникин, В. Г. Арсентьев [и др.] // Терапия. — 2019. — Т. 5. — № 7. — С. 9–42.

122. Никитенко, Т. М. Показатели литогенности желчи, липидов сыворотки крови и воспаление слизистой желчного пузыря у женщин с холестериновой желчнокаменной болезнью / Т. М. Никитенко // Сибирский

научный медицинский журнал. — 2006. — №. 4. — С. 31–36.

123. Никитин, И. Г. Желчнокаменная болезнь: эпидемиологические данные, ключевые аспекты патогенеза и коморбидности, актуальные терапевтические мишени / И. Г. Никитин, А. В. Волнухин // РМЖ. Медицинское обозрение. — 2020. — Т. 4. — № 5. — С. 290–296.

124. Новицкая, Т. В. Влияние уровня магния на течение беременности у пациенток с малыми аномалиями сердца на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани / Т. В. Новицкая // Астраханский медицинский журнал. — 2022. — Т. 17. — № 3. — С. 53–59.

125. Ойноткинова, О. Ш. и др. Оправдано ли применение статинов для профилактики желчнокаменной болезни. Экспертное консенсусное мнение липидологов, кардиологов, гастроэнтерологов, клинических фармакологов / О. Ш. Ойноткинова, Г. Е. Ройтберг, В. В. Кухарчук [и др.] // Профессорский журнал. Серия: медицинские науки. — 2025. — №. 1–2. — С. 35–48.

126. Оморев, Р. А. Лапароскопическая холецистэктомия в лечении больных острым калькулезным холециститом и меры профилактики осложнений / Р. А. Оморев, А. У. Айтеев // Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева. — 2020. — № 1. — С. 35–40.

127. Орешко, Л. С. Функциональное состояние органов пищеварения у больных целиакией, ассоциированной с дисплазией соединительной ткани / Л. С. Орешко, Е. А. Семенова, А. Ю. Орешко // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2021. — № 188 (4). — С. 96–105.

128. Особенности диагностики желчнокаменной болезни у детей / В. Г. Алянгин, В. У. Сатаев, В. В. Викторов [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2019. — № 11. — С. 59–63.

129. Особенности диспластического марша у ребенка с ненаследственной дисплазией соединительной ткани / Н. С. Черкасов, О. В. Давыдова, М. Я. Ледяев [и др.] // Вестник ВолгГМУ. — 2021. — Т. 77. — № 1. — С. 159–162.

130. Особенности дисплазии соединительной ткани у пациентов хирургического профиля / С. Н. Стяжкина, Ю. А. Черепанова, А. А. Хайруллин [и

др.] //Таврический медико-биологический вестник. — 2024. — Т. 27. — № 1. — С. 61–66.

131. Особенности жалоб и анамнеза при дискинезии желчевыводящих путей у детей / Л. А. Антонова, В. М. Бросалов, О. О. Соломанина, Н. И. Микуляк // Актуальные проблемы медицинской науки и образования (АПМНО-2019) : сб. ст. по материалам VII Междунар. науч. конф., посвящ. 80-летию Пензенской области и 20-летию Медицинского института ПГУ (г. Пенза, 11–14 сентября 2019 г.) / под ред. А. Н. Митрошина, С. М. Геращенко. — Пенза : Изд-во ПГУ, 2019. — С. 316–318.

132. Особенности иммунного статуса у пациенток с гормональными нарушениями и недифференцированными формами дисплазии соединительной ткани / И. Ю. Ильина, Ю. Э. Доброхотова, А. А. Чикишева, В. О. Маликова // РМЖ. Мать и дитя. — 2019. — № 2 (1). — С. 23–27.

133. Особенности психологического статуса лиц молодого возраста с дисплазией соединительной ткани / И. В. Друк, Е. Н. Логинова, М. В. Вершинина [и др.] // Омский психиатрический журнал. — 2019. — Т. 21. — № 3. — С. 5–9.

134. Особенности уровня магния у пациентов с острым коронарным синдромом на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани / О. Э. Султанова, Е. Н. Чернышева, Е. А. Липницкая, Е. С. Науменко // E-Scio. — 2020. — № 12 (51). — С. 117–127.

135. Особенности физического развития детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани, проживающих в Северном регионе / П. Г. Койносов, И. А. Шевнин, Н. А. Ильющенко, О. Н. Рагозин // Медицинская наука и образование Урала. — 2020. — Т. 21. — № 1 (101). — С. 49–52.

136. Особенности хирургической анатомии треугольника Кало при лапароскопической холецистэктомии / С. А. Гордеев, О. Э. Луцевич, Ю. А. Прохоров, С. С. Гордеев // Эндоскопическая хирургия. — 2008. — Т. 14. — №. 5. — С. 3–15.

137. Острый калькулезный холецистит: этиология, классификация, клиника (лекция) / А. А. Яшнов, О. Г. Коновалова, Ю. С. Ханина [и др.] //

Клиническая медицина. — 2021. — № 10. — С. 207–211.

138. Охлобыстин, А. В. Применение гимекромона при заболеваниях желчевыводящих путей: возможности и перспективы / А. В. Охлобыстин, А. К. Уфимцева // Вопросы детской диетологии. — 2020. — Т. 18. — № 5. — С. 66–74.

139. Оценка информативности методов определения содержания магния в организме на примере пациентов с признаками дисплазии соединительной ткани / О. В. Тихонова, О. В. Дрокина, Н. Е. Моисеева [и др.] // Архивъ внутренней медицины. — 2014. — № 1(15). — С. 19–24.

140. Палкин, И. С. Хронический холецистит и его лечение / И. С. Палкин // Современная наука: актуальные вопросы, достижения и инновации : сборник научных трудов по материалам XXXIX Международной научно-практической конференции (Анапа, 17 июля 2021 года). — Анапа : Научно-исследовательский центр экономических и социальных процессов в Южном федеральном округе, 2021. — С. 51–54.

141. Панкрушев, С. В. Нарушения структуры соединительной ткани и их возможная роль в развитии туберкулезного процесса / С. В. Панкрушев, Н. Г. Лосева // Склифосовские чтения: актуальные вопросы хирургии : Материалы X научно-практической конференции с международным участием. Том 1. 2020 — Тирасполь, 2020. — С. 95–101.

142. Патент № 2688720 С1 Российская Федерация, МПК А61В 17/00. Способ лечения острого панкреатита : № 2018110013 : заявлено 21.03.2018 : опубликовано 22.05.2019 / Ю. С. Кузнецов, В. С. Пыхтеев, С. А. Габриэль, В. М. Дурлештер — 2019. — Бюл. № 15. — 10 с.

143. Патогенетические аспекты недостаточности магния при синдроме дисплазии соединительной ткани / О. В. Кытько, И. С. Дыдыкина, М. В. Санькова [и др.] // Вопросы питания. — 2020. — Т. 89. — № 5. — С. 35–43.

144. Патогенетические аспекты развития желчнокаменной болезни у больных с метаболическим синдромом / Ю. П. Успенский, Ю. А. Фоминых, К. Н. Наджафова [и др.] // Терапевтический архив. — 2021. — Т. 93. — № 2. — С.

209–214.

145. Пахомова, И. Г. Основные аспекты терапии начальных стадий желчнокаменной болезни. нужны ли поиски «золотого» стандарта сегодня? / И. Г. Пахомова // РМЖ. Медицинское обозрение. — 2023. — Т. 7. — №. 5. — С. 332–336.

146. Первых, С. Л. Этиологическое разнообразие в развитии дисплазии соединительной ткани / С. Л. Первых, Е. И. Карпова // РМЖ. — 2023. — №. 6. — С. 13–15.

147. Пименова, Н. В. Желчнокаменная болезнь у детей / Н. В. Пименова, К. С. Казначеев, Л. Ф. Казначеева // Практическая медицина. — 2011. — №. 53. — С. 16–21.

148. Повреждение абберантных желчных протоков при лапароскопической холецистэктомии / Ф. Г. Назиров, А. В. Девятов, А. Х. Бабаджанов, Р. Р. Байбеков // Вестник экстренной медицины. — 2019. — Т. 7. — № 5. — С. 11–15.

149. Полиорганные нарушения при дисплазиях соединительной ткани у детей и подростков / В. Г. Арсентьев, Т. И. Арзуманова, М. В. Асеев [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. — 2009. — Т. 87. — №. 1. — С. 137–138.

150. Полунина, Т. Е. Билиарный сладж: разбор клинического случая / Т. Е. Полунина // Гастроэнтерология. Хирургия. Интенсивная терапия. Consilium Medicum. — 2019. — № 1. — С. 29–35.

151. Поражение пищеварительного тракта и дисплазия соединительной ткани / З. К. Азизова, П. Е. Еременкова, Ю. В. Черненко, О. И. Гуменюк // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2025. — №. 1 (233). — С. 91–95.

152. Потапова, Е. А. Состояние углеводного обмена у детей с желчнокаменной болезнью / Е. А. Потапова, Л. А. Харитонов, Ю. Е. Милова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2021. — № 1 (185). — С. 118–126.

153. Потемин, С. Н. Хронический медленно транзиторный колоностаз: механизмы развития и возможности хирургического лечения / С. Н. Потемин // Научное обозрение. Медицинские науки. — 2016. — №. 6. — С. 84–103.
154. Потемин, С. Н., Гуменюк С. Е. Функциональное исследование толстой кишки при запорах медленного транзита / С. Н. Потемин, С. Е. Гуменюк // Фундаментальные исследования. — 2012. — №. 8. — С. 396–401.
155. Предикторы риска конверсии лапароскопической холецистэктомии / А. Б. Коломийчук, М. В. Парахина, С. С. Гусаренко, В. А. Клименко [и др.] // Верхневолжский медицинский журнал. — 2025. — Т. 24, № 1. — С. 31–34.
156. Признаки дисплазии соединительной ткани у женщин с пролапсом гениталий / А. С. Устюжина, М. А. Солодилова, А. В. Полоников [и др.] // Акушерство, Гинекология и Репродукция. — 2021. — № 15 (1). — С. 32–40.
157. Причины и пути предупреждения ранних билиарных осложнений после холецистэктомии / К. Э. Рахманов, С. С. Давлатов, У. А. Шербеков, З. Я. Сайдуллаев // Вестник науки и образования. — 2020. — Т. 88. — № 18. — С. 93–97.
158. Проявления митохондриальной дисфункции у детей с дисплазией соединительной ткани и хроническим гастродуоденитом / И. И. Иванова, С. Ф. Гнусаев, В. С. Сухоруков [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2019. — № 64 (5). — С. 84–90.
159. Психофизические особенности детей с функциональными заболеваниями желудочно-кишечного тракта / И. Н. Бакай, Н. П. Константинова, В. П. Карташев, Н. В. Карпова // Теория и практика физической культуры. — 2021. — № 6. — С. 67–69.
160. Пучков, К. В. Лапароскопическая холецистэктомия с применением методики единого лапароскопического доступа. Новый метод лечения хронической желчекаменной болезни и полипоза желчного пузыря / К. В. Пучков, Д. К. Пучков, Д. А. Хубезов // Кубанский научный медицинский вестник. — 2013. — №. 5 (140). — С. 48–53.
161. Разумовский, А. Ю. Хирургия желчных путей у детей. Руководство

для врачей / А. Ю. Разумовский, В. Е. Рачков. — Москва : Изд-во ГЭОТАР-Медиа. — 2020. — 216 с.

162. Резанов, М. М. Пленчатые отложения в области проксимального отдела толстых кишок, как анатомическое образование – *ligamentum varioforme* / М. М. Резанов // Хирургия. — 1913. — Т. 33, № 214. — С. 126–191.

163. Ризаев, К. Р. Осложнения при лапароскопической холецистэктомии: от концепции к реализации — создание будущего через науку / К. Р. Ризаев // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. — 2026. — №1. — С. 6–13.

164. Родионов, В. А. Патология билиарного тракта у детей и подростков / В. А. Родионов // Здравоохранение Чувашии. — 2025. — № 4. — С. 50–61.

165. Роль дисплазии соединительной ткани в формировании хирургической патологии в детском возрасте / Г. Н. Румянцева, А. Ф. Виноградов, Л. В. Рассказов [и др.] // Верхневолжский медицинский журнал. — 2019. — Т. 18. — вып. 3. — С 27–32.

166. Роль микрофлоры кишечника в развитии желчнокаменной болезни (обзор литературы) / Н. А. Хохлачева, Н. Н. Глазырина, А. П. Лукашевич [и др.] // Архивъ внутренней медицины. — 2020. — Т. 10. — № 1. — С. 31–37.

167. Сайдуллаев, З. Я. Результаты хирургического лечения больных с повреждениями магистральных желчных протоков / З. Я. Сайдуллаев, Ф. Р. Эргашев, С. У. Рустамов // Вопросы науки и образования. — 2020. — № 12. — С. 126–141.

168. Саковец, Т. Г. Особенности медицинской реабилитации при недифференцированной дисплазии соединительной ткани / Т. Г. Саковец, Э. И. Богданов // Практическая медицина. — 2022. — Т. 20. — № 2. — С. 27–29.

169. Самедов, Б. Х. Билиарный сладж: всегда ли мы адекватно оцениваем его значение в формировании и прогрессировании желчнокаменной болезни? / Б. Х. Самедов, А. Я. Латышева, В. Б. Самедов, М. В. Хомич // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. — 2012. — № 1. — С. 10–15.

170. Сарычева, Е. Г. Современные аспекты функциональных нарушений билиарного тракта (ФНБТ) у детей / Е. Г. Сарычева // Мать и Дитя в Кузбассе. —

2022. — № 3. — С. 62–68.

171. Сахабетдинов, Б. А. История изучения и лечения желчнокаменной болезни / Б. А. Сахабетдинов, А. С. Бобрихина, А. З. Гильмуллина [и др.] // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: Реабилитация, Врач и Здоровье. — 2026. — Т. 16. — № 1. — С. 157–163.

172. Сахабетдинов, Б. А. Факторы риска развития желчнокаменной болезни (обзор литературы) / Б. А. Сахабетдинов, А. И. Курбангалеев, Э. А. Хизбуллина, Р. Р. Шайдуллина [и др.] // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: реабилитация, врач и здоровье. — 2025. — Т. 15. — № 2. — С. 97–104.

173. Сварич, В. Г. Лечебная тактика при желчнокаменной болезни у детей / В. Г. Сварич, И. М. Каганцов, В. А. Сварич // Педиатр. — 2019. — Т. 10. — № 6. — С. 53–57.

174. Свечникова, Е. В. Протоколы коррекции признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани с помощью аппаратных и инъекционных методов у пациентов косметологического профиля / Е. В. Свечникова, М. А. Моржанаева, А. А. Горская, Ю. В. Максимова // Медицинский совет. — 2023. — Т. 17. — № 2. — С. 15–25.

175. Серов, В. В. Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология) / В. В. Серов, А.Б. Шехер. — М. : Медицина. — 1981. — 312 с.

176. Серова, Е. В. Современный взгляд на проблему тактики ведения больных с острым калькулезным холециститом / В. В. Серов // Байкальский медицинский журнал. — 2009. — Т. 89. — № 6. — С. 25–28.

177. Сидоренко, Д. А., Букин П. А. Коморбидность желчнокаменной болезни у детей // Проблемы и перспективы развития современной медицины : сб. науч. работ науч.-практ. конф. с междунар. участием студентов и молодых учёных, г. Гомель, 22–23 мая 2024 г. : в 7 т. / Гомел. гос. мед. ун-т ; редкол. : И. О. Стома [и др.]. — Гомель : ГомГМУ. — 2024. — Т. 5. — С. 221–223.

178. Синдром Элерса–Данло (Данлоса) с поражением пищеварительного тракта, сердца, почек и других органов / С. Н. Борзакова, Л. А. Харитонова,

И. М. Османов, И. Д. Майкова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2021. — № 185 (1). — С. 183–190.

179. Сиротченко, Т. А. Особенности дисфункциональных расстройств билиарного тракта у детей группы социального риска с зубочелюстными аномалиями / Т. А. Сиротченко, Ю. А. Калиниченко // Здоровье ребенка. — 2008. — № 1. — С. 10. — С. 28–32.

180. Скрининговая оценка синдрома дисплазии соединительной ткани у подросткового населения Тюменской области / М. О. Нагаева, В. В. Колпаков, А. Н. Ослина [и др.] // Экология человека. — 2022. — Т. 29. — № 5. — С. 311–321.

181. Современное состояние проблемы недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей и подростков (обзор литературы) / И. А. Шевнин, О. В. Рагозина, Н. А. Ильющенко, О. Н. Рагозин // Научный медицинский вестник Югры. — 2022. — № 1 (31). — С. 22–30.

182. Современные методы восстановления дефектов костной ткани в стоматологической практике / О. С. Косарева, М. Н. Дровосеков, Н. А. Иванова, С. В. Остапец [и др.] // Морфологические ведомости. — 2022. — № 30 (1). — С. 63–70.

183. Современные методы лечения желчекаменной болезни у пациентов пожилого и преклонного возраста / А. А. Алмазов, Е. М. Благитко, М. Н. Чеканов, С. Г. Штофин // Вестник Кыргызско-Российского славянского университета. — 2019. — Т. 19. — № 9. — С. 3–7.

184. Современные подходы к терапии пациентов с билиарным сладжем: как подобрать оптимальную схему? / Э. П. Яковенко, Н. А. Агафонова, А. В. Яковенко [и др.] // Медицинский алфавит. Серия «Практическая гастроэнтерология». — 2019. — Т. 1. — № 6. — С. 5–12.

185. Современные представления об этиопатогенезе желчнокаменной болезни / И. П. Парфенов, М. А. Зорбасов, А. Л. Ярош [и др.] // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. — 2011. — Т. 15. — №. 16. — С. 48–54.

186. Современные проблемы патогенеза дисплазии соединительной ткани

у детей / Н. С. Черкасов, Л. А. Луценко, М. Я. Ледаев [и др.] // Вестник ВолгГМУ. — 2020. — Т. 76. — № 4. — С. 16–23.

187. Современные способы лечения ранних внутрибрюшных осложнений после холецистэктомий / А. М. Хаджибаев, Ф. А. Хаджибаев, Б. К. Алтиев, М. М. Пулатов // Вестник экстренной медицины. — 2019. — Т. 12. — № 5. — С. 5–10.

188. Соловьева, А. Л. Билиарный сладж как основа ранней профилактики желчнокаменной болезни у детей / А. Л. Соловьева, Е. Е. Вартапетова, К. И. Григорьев // Медицинская сестра. — 2020. — Т. 22. — № 8. — С. 42–49.

189. Сравнительная эффективность препаратов урсодезоксихолевой кислоты в лечении билиарного сладжа / Л. И. Буторова, М. Д. Ардатская, М. А. Осадчук [и др.] // Терапевтический архив. — 2020. — Т. 92. — № 8. — С. 60–65.

190. Статистический анализ факторов риска желчнокаменной болезни / А. Д. Абасова, Л. Р. Бакирова, Д. С. Ефремова, С. Н. Стяжкина // Modern science. — 2019. — Т. 10. — № 2. — С. 177–179.

191. Степанов, Ю. А. Анализ осложнений лапароскопической холецистэктомии при остром холецистите / Ю. А. Степанов // Кубанский научный медицинский вестник. — 2010. — № 3–4. — С. 52–58.

192. Стрельцова, Е. В. Семейный анализ фенотипических признаков синдрома дисплазии соединительной ткани / Е. В. Стрельцова, А. С. Калмыкова // Медицинский вестник Северного Кавказа. — 2011. — № 1. — С. 36–38.

193. Стяжкина, С. Н. Факторы, влияющие на образование и состав желчных камней / С. Н. Стяжкина, Ю. С. Русских, Р. Ф. Газимзянова // Столица науки. — 2020. — № 3. — С. 33–39.

194. Стяжкина, С. Н. Дисплазия соединительной ткани как фактор риска развития геморроя / С. Н. Стяжкина, Г. И. Газизова, А. Р. Кашапова // Научно-образовательный журнал для студентов и преподавателей «StudNet». — 2021. — № 5. — С. 112–117.

195. Стяжкина, С. Н. Статистические данные возникновения осложнений

при желчнокаменной болезни / С. Н. Стяжкина, И. И. Фаттахов, А. А. Целоусова // *Modern science*. — 2020. — Т. 4. — № 3. — С. 286–290.

196. Суннатова, М. О., Нурмурзаев З. Н. Роль рентгенохирургии в лечении осложненных форм желчнокаменной болезни / М. О. Суннатова, З. Н. Нурмурзаев // *Progress of Science: Theory and Practice*. — 2025. — Т. 2. — №. 1. — С. 4–10.

197. Тимофеев, Е. В. Наследственные нарушения и дисплазии соединительной ткани: синонимы или концептуально непримиримые понятия? / Е. В. Тимофеев // *Juvenis scientia*. — 2024. — Т. 10. — №. 3. — С. 5–16.

198. Тимошенко, Г. С. Желчнокаменная болезнь: патофизиология и клиническая картина / Г. С. Тимошенко, В. Д. Ши-У-Тина // *Научный Лидер*. — 2025. — № 18(219). — С. 46–48.

199. Тихонов, Д. Г. Патогенез желчнокаменной болезни / Д. Г. Тихонов // *Якутский медицинский журнал*. — 2025. — № 4. — С. 91–96.

200. Токарева, М. А. Характер и частота регистраций сонографических изменений желчного пузыря при ювенильном идиопатическом артрите / М. А. Токарева // *Вестник гигиены и эпидемиологии*. — 2019. — Т. 23. — № 1. — С. 80–82.

201. Толегенов, С. К. Желчекаменная болезнь у детей: современные аспекты диагностики, консервативной терапии и хирургического лечения / С. К. Толегенов, Д. М. Кожина, К. К. Кайырбекова // *Биология и интегративная медицина*. — 2026. — № 4 (82). — С. 84–95.

202. Торшин, И. Ю. Дисплазия соединительной ткани, клеточная биология и молекулярные механизмы воздействия магния / И. Ю. Торшин, О. А. Громова // *РМЖ*. — 2008. — Т. 16. — № 4 (314). — С. 230–238.

203. Трифонова, Э. В. Взаимосвязь сократительной функции желчного пузыря и тиреоидного статуса у больных желчнокаменной болезнью / Э. В. Трифонова, О. В. Рыжкова, Р. Г. Сайфутдинов // *Практическая медицина*. — 2011. — № 50. — С. 20–23.

204. Трухачев, С. В. Особенности клинико-функциональных изменений у

детей с желчнокаменной болезнью / С. В. Трухачев, Г. Н. Румянцева // Вестник новых медицинских технологий. — 2011. — Т. 18. — № 1. — С. 38–46.

205. Успенская, Ю. Б. Междисциплинарный подход к проблеме желчнокаменной болезни у женщин: взгляд гинеколога / Ю. Б. Успенская, И. В. Кузнецова, А. А. Шептулин // Гинекология. — 2020. — Т. 22. — № 2. — С. 41–45.

206. Фенотипические маркеры аномалий анатомии треугольника Кало / Г. В. Фомов, А. С. Мухин, Г. И. Подолинный [и др.] // Медицинский альманах. — 2011. — № 2(15). — С. 58–61.

207. Фенотипические особенности юношей и девушек в зависимости от типа конституции и уровня питания / Е. В. Тимофеев, Б. И. Зарипов, Т. И. Белоусова [и др.] // Педиатр. — 2020. — Т. 11. — № 1. — С. 27–35.

208. Фенотипический симптомокомплекс дисплазии соединительной ткани у женщин / Т. Ю. Смольнова, С. Н. Буянова, С. В. Савельев [и др.] // Клиническая медицина. — 2003. — Т. 81. — № 8. — С. 42–47.

209. Филижанко, В. Н. Лапароскопическая холецистэктомия. Особенности диагностической и лечебной тактики / В. Н. Филижанко, А. И. Лобаков, Ю. И. Захаров // Анналы хирургической гепатологии. — 2000. — Т. 5. — № 1. — С. 102–108.

210. Фомичева, Т. А. Дисплазия соединительной ткани / Т. А. Фомичева, А. Л. Балашов // University therapeutic journal. — 2020. — Т. 2. — № 3. — С. 30–41.

211. Функциональные и метаболические нарушения у пациентов с желчнокаменной болезнью после перенесенной холецистэктомии / С. В. Тихонов, В. Д. Декканова, Н. В. Бакулина [и др.] // Медицинский алфавит. Серия «Практическая гастроэнтерология». — 2019. — Т. 4. — № 38. — С. 37–43.

212. Функциональные расстройства билиарного тракта у детей: проблемы диагностики и лечения / Н. В. Малюжинская, В. В. Самохвалова, О. В. Новикова, А. П. Скиба // Лекарственный вестник. — 2021. — Т. 15. — № 1. — С. 30–36.

213. Функциональные расстройства органов пищеварения у детей. Рекомендации Общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и

нутрициологов. Часть 3 / С. В. Бельмер, Г. В. Волюнец, А. В. Горелов [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2020. — Т. 65. — № 6. — С. 133–144.

214. Функциональные резервы сердечно-сосудистой системы у женщин с дисплазией соединительной ткани / М. Ю. Сметанин, С. Ю. Нургалиева, М. С. Сосновских [и др.] // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». — 2019. — № 3. — С. 34–40.

215. Хирургическое лечение желчнокаменной болезни у детей / И. Ю. Карпова, Д. С. Стриженок, Л. Е. Егорская [и др.] // Современные методы диагностики и лечения. — 2021. — Т. 2. — № 67. — С. 58–65.

216. Хохлачева, Н. А. Возрастные и гендерные особенности развития желчнокаменной болезни / Н. А. Хохлачева, Н. Н. Сергеева, Я. М. Вахрушев // Архивъ внутренней медицины. — 2016. — № 1 (27). — С. 38–45.

217. Хохлачева, Н. А. Желчнокаменная болезнь: есть ли шанс избежать холецистэктомии? / Н. А. Хохлачева, Н. Н. Глазырина // Медицинский алфавит. Серия «Практическая гастроэнтерология». — 2019. — Т. 3. — № 20. — С. 5–10.

218. Цой, М. А. ЛФК как основа реабилитации пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / М. А. Цой, В. Т. Зорькин // Scientist. — 2022. — № 20 (2). — С. 163–168.

219. Цуканов, А. Ю. Варикоцеле как проявление синдрома дисплазии соединительной ткани / А. Ю. Цуканов, С. П. Семикина, Р. Ф. Мустафаев // Урологические ведомости. — 2019. — Т. 9. — № 2. — С. 11–16.

220. Чемоданов, В. В. Билиарные дисфункции у детей, ассоциированные с дисплазией соединительной ткани / В. В. Чемоданов, Е. Е. Краснова, О. П. Шлыкова // Лечащий врач. — 2019. — № 10. — С. 56–59.

221. Чемоданов, В. В. Основные направления лечения детей с билиарными дисфункциями, ассоциированными с дисплазией соединительной ткани / В. В. Чемоданов, Е. Е. Краснова, О. П. Шлыкова // Лечащий врач. — 2019. — № 9. — С. 40–43.

222. Шавазы, Р. Н., Шомуродова Х. А. Современные лапароскопические

подходы к лечению острого калькулёзного холецистита / Р. Н. Шаваз, Х. А. Шомуродова // Science, education, innovation: modern tasks and prospects. — 2025. — Т. 2. — №. 5. — С. 37–38.

223. Шевнин, И. А. Половозрастная характеристика скорости физического развития детей Северного региона с установленной недифференцированной дисплазией соединительной ткани / И. А. Шевнин, Н. А. Ильющенко, О. В. Рагозина // Научный медицинский вестник Югры. — 2021. — № 1 (27). — С. 44–49.

224. Щебеньков, М. В. Эндовидеохирургия в лечении обструктивного холедохолитиаза у детей / М. В. Щебеньков, А. А. Жирылеев, Т. А. Волерт // Детская хирургия. — 2019. — Т. 23. — № 1S4. — С. 69.

225. Эрдес, С. И. Функциональные нарушения органов желудочно-кишечного тракта у детей, актуальные подходы и практические наработки / С. И. Эрдес // Лечащий врач. — 2020. — № 9. — С. 36–43.

226. Этиологические аспекты функциональных заболеваний желчевыводящих путей у детей / В. А. Кузнецова, Д. В. Тихонова, М. А. Расторгуева, М. Н. Григорьева // Сборник научных трудов молодых ученых и специалистов : Сборник статей. В 2-х частях. Том Часть I. — Чебоксары : Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова, 2021. — С. 243–247.

227. Эхокардиографические особенности анатомии левого желудочка сердца у лиц мужского пола с дисплазией соединительной ткани / А. А. Семенкин, В. С. Сапроненко, М. И. Шупина [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. — 2022. — № 17 (3). — С. 232–238.

228. История изучения дисплазии соединительной ткани и ее роли в развитии послеоперационных грыж / А. В. Юрасов, С. Н. Гурин, Р. Р. Мударисов [и др.] // Московский хирургический журнал. — 2024. — № 4. — С. 236–245.

229. Являются ли однопортовые эндоскопические технологии реальной альтернативой «традиционным» лапароскопическим вмешательствам / С. Э. Восканян, М. Г. Лащик, Е. В. Найденов, Ю. А. Бажанова // Московский

хирургический журнал. — 2020. — Т. 3. — № 73. — С. 12–16.

230. Ягода, А. В. Гены тромбофилии при внешних признаках дисплазии соединительной ткани и малых аномалиях развития / А. В. Ягода, Л. А. Айрапетян // Медицинский вестник Северного Кавказа. — 2021. — Т. 16. — № 1. — С. 21–27.

231. Яковлев, В. М. Диагностика нарушений биологического развития системных дисплазий соединительной ткани / В. М. Яковлев, А. В. Ягода, Е. Г. Бакулина // Медицинский вестник Северного Кавказа. — 2011. — Т. 23. — № 3. — С. 5–12.

232. Якунчев, М. А. К проблеме совершенствования методики формирования цитологических и гистологических знаний при изучении биологии / М. А. Якунчев, Н. Г. Семенова, А. И. Киселева // Учебный эксперимент в образовании. — 2021. — № 1(97). — С. 48–56.

233. Дзюбановський, І. Я. Шляхи оптимізації лапароскопічної холецистектомії / І. Я. Дзюбановський, О. Т. Федорчук // Шпитальна хірургія. — 2005. — № 2. — С. 88–90.

234. A retrospective cohort study identifying risk factors and using CLOC score as a prediction tool for conversion in laparoscopic cholecystectomy: insights from a Malaysian tertiary hospital / J. H. Tan, W. T. Sia, K. C. Yong, A. W. Ange et al. // AME Surgical Journal. — 2024. — Vol. 4. — P. 18. — DOI: 10.21037/asj-24-41.

235. Arterial Elasticity in Ehlers-Danlos Syndromes / A. J. Miller, J. R. Schubart, T. Sheehan [et al.] // Genes (Basel). — 2020. — No. 11 (1):55. — P. 1–9.

236. Assessment of Risk Factors for Conversion in Laparoscopic Cholecystectomy Performed Due to Symptomatic Cholecystolithiasis / B. Molasy, M. Frydrych, A. Kubala-Kukus, K. Nieroda et al. // Cureus. — 2025. — Vol. 17, No. 5. — e84326. — DOI: 10.7759/cureus.84326. — PMID: 40535398.

237. Audit of Gastrointestinal Manifestations in Patients with Loeys–Dietz Syndrome and Vascular Ehlers–Danlos Syndrome / X. J. Wang, M. Babameto, D. Babovic-Vuksanovic [et al.] // Digestive Diseases and Sciences. — 2021. — No. 66 (4). — P. 1142–1152.

238. Barbu, V. Genetics of cholangiopathies / V. Barbu, C. Housset // *Current Opinion in Gastroenterology*. — 2019. — Vol. 35. — No. 2. — P. 63-64.
239. Bhaumik, K. Asymptomatic Cholelithiasis in Children: Management Dilemma / K. Bhaumik // *Journal of Indian Association of Pediatric Surgeons*. — 2021. — No. 26 (4). — P. 228–233.
240. Bile duct injury outcomes following cholecystectomy: a cross sectional study / S. Eslami, L. Abedini, N. V. Nouri [et al.] // *American Journal of Clinical and Experimental Immunology*. — 2020. — Vol. 9. — No. 3. — P. 53–57.
241. Biliary diseases in heart transplanted patients: a comparison between cyclosporine a versus tacrolimus-based immunosuppression / J. Stief, H. U. Stempfle, M. Götzberger [et al.] // *European Journal of Medical Research*. — 2009. — Vol. 14. — P. 206–209.
242. Biliary Dyskinesia in Children and Adolescents: A Mini Review / D. A. Simon, C. A. Friesen, J. V. Schurman, J. M. Colombo // *Frontiers in Pediatrics*. — 2020. — No. 8 (122). — P. 1–7.
243. Biliary hyperkinesia in adolescents-it isn't all hype/ M. E. Bosley, J. Jacobson, M. W. G. Gaffley [et al.] // *Translational Gastroenterology and Hepatology*. — 2021. — No. 6 (36). — P. 1–8.
244. Biliary Sphincter of Oddi Dysfunction / A. Haider, A. Siddiq, N. Ali, S. Mahershahi // *Case Reports in Gastroenterology*. — 2021. — No. 15. — P. 443–449.
245. Biliary Tract Disease in Girls and Young Women with Rett Syndrome / K. J. Motil, J. B. Lane, J. O. Barrish [et al.] // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. — 2019. — No. 68 (6). — P. 799–805.
246. Birkness-Gartman, J. E. Liver pathology in pregnancy / J. E. Birkness-Gartman, K. Oshima // *Pathology International*. — 2022. — No. 72 (1). — P. 1–13.
247. Brown, K. E. Gallbladder and Biliary Disease in Pregnancy / K. E. Brown, J. S. Hirshberg, S. N. Conner // *Clinical Obstetrics and Gynecology*. — 2020. — No. 63 (1). — P. 211–225.
248. Byers, P. H. Vascular Ehlers-Danlos Syndrome / P. H. Byers // *GeneReviews*. — 2021. — No. 31. — P. 1–19.

249. Chauhan, T. Association of Common Single Nucleotide Polymorphisms of Candidate Genes with Gallstone Disease: A Meta-Analysis / T. Chauhan, R. D. Mittal, B. Mittal // *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. — 2020. — Vol. 35. — No. 3. — P. 290–311.

250. Cholelithiasis and associated complications in pediatric patients / C. C. C. Chamorro, J. S. Pabon Arteaga, C. A. Caicedo Peredes [et al.] // *Cirugía Pediátrica*. — 2020. — No. 33. — P. 172–176.

251. Cholesterol gallstones: Focusing on the role of interstitial Cajal-like cells / B.-B. Fu, J.-N. Zhao, S.-D. Wu, Y. Fan // *World Journal of Clinical Cases*. — 2021. — No. 9 (15). — P. 3498–3505.

252. Chronic Acalculous Cholecystitis in Children With Biliary Symptoms: Usefulness of Hepatocholescintigraphy / N. S. Kwatra, S. Nurko, C. Stamoulis [et al.] // *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. — 2019. — Vol. 68. — No. 1. — P. 68–73.

253. Chronic Cholecystitis / M. W. Jones, K. Gnanapandithan, D. Panneerselvam, T. Ferguson // In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*. — 2023. — PMID: 29261986.

254. Coelho, S. G. Marfan syndrome revisited: From genetics to the clinic / S. G. Coelho, A. G. Almeida // *Revista Portuguesa de Cardiologia (English Edition)*. — 2020. — No. 39 (4). — P. 215–226.

255. Coluccio, M. Biliary Dyskinesia: Fact or fiction / M. Coluccio, A. J. Claffey, D. H. Rothstein // *Seminars in Pediatric Surgery*. — 2020. — Vol. 29. — No. 4. — P. 172.

256. Comparative outcomes of single-incision laparoscopic, mini-laparoscopic, four-port laparoscopic, three-port laparoscopic, and single-incision robotic cholecystectomy: a systematic review and network meta-analysis / H. Lin, J. Zhang, X. Li [et al.] // *Updates in Surgery*. — 2022. — No. 10. — P. 23–32.

257. Controversy and Consideration of Refractive Surgery in Patients with Heritable Disorders of Connective Tissue / M. Moshirfar, M. R. Barke, R. Huynh [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. — 2021. — Vol. 10. — No. 3769. — P. 1–18.

258. Critical Care Aspects of Gallstone Disease / P. Portincasa, E. Molina-Molina, G. Garutti, D. Q. H. Wang // *The Journal of Critical Care Medicine*. — 2019. — Vol. 5. — No. 1. — P. 6–18.

259. Differences in Cardiovascular Manifestation of Marfan Syndrome Between Children and Adults / L. Wozniak-Mielczarek, R. Sabiniewicz, M. Drezek-Nojowicz [et al.] // *Pediatric Cardiology*. — 2019. — No. 40 (2). — P. 393–403.

260. Editorial: Molecular Mechanisms of Heritable Connective Tissue Disorders / F. Malfait, A. Forlino, G. Sengle, T. Van Agtmael // *Frontiers in Genetics*. — 2022. — No. 13 (866665). — P. 1–3.

261. Evaluation of factors responsible for conversion of Laparoscopic Cholecystectomy to Open Cholecystectomy: A prospective cohort study of 267 cases / K. Aggarwal, R. P. Singh, A. Mishra, N. Rani et al. // *Journal of International Medical Sciences Academy*. — 2024. — T. 37. — №. 1. — C. 30–34.

262. Expanding the phenotypic spectrum of Mendelian connective tissue disorders to include prominent kidney phenotypes / A. Strong, C. Skraban, K. Meyers [et al.] // *American Journal of Medical Genetics Part A*. — 2021. — No. 185 (12). — P. 3762–3769.

263. Functional gastrointestinal disorders are increased in joint hypermobility-related disorders with concomitant postural orthostatic tachycardia syndrome / F. W. D. Tai, O. S. Palsson, C. Y. Lam [et al.] // *Journal of Neurogastroenterology and Motility*. — 2020. — Vol. 32. — No. 13975. — P. 1–7.

264. Further Defining the Phenotypic Spectrum of B3GAT3 Mutations and Literature Review on Linkeropathy Syndromes / M. Ritelli, V. Cinquina, E. Giacomuzzi [et al.] // *Genes*. — 2019. — Vol. 10. — No. 631. — P. 1–20.

265. Gall bladder dysmotility: a risk factor for gallstone formation in hypertriglyceridaemia and reversal on triglyceride lowering therapy by bezafibrate and fish oil / I. J. Jonkers [et al.] // *Gut*. — 2003. — Vol. 52. — No. 1. — P. 109–115.

266. Gallbladder stone formation in Iraqi patients is associated with bacterial infection and HLA class II-DRB1 antigens / B. H. Abdullah, S. A. Jassam, W. A. Hadi, B. Hameed // *Indian Journal of Pathology and Microbiology*. — 2020. — No. 63. — P.

570–574.

267. Gallbladdermotility and cholesterolcrystallisationinbilefrom patients with pigment and cholesterolgallstones / P. Portincasa, A. di Ciaula, G. Vendemiale et al. // *European Journal of Clinical Investigation*. — 2000. Vol. 30. — Issue 4. — P. 317–324.

268. Glasgow, R. E. Treatment of gallstone disease / R. E. Glasgow, S. J. Mulvihill // In: Feldman M, Friedman L.S., Brandt L.J., eds. *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 9th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier. — 2010. — chap. 66.

269. Gu, Q. Risk factors for gallstone disease in Shanghai: An observational study / Q. Gu, G. Zhou, T. Xu // *Medicine*. — 2020. — Vol. 99. — No. 3. — P. 1–4.

270. Gupta, R. A. Laparoscopic treatment of duplicate gallbladder with acute cholecystitis / R. A. Gupta, P. Pokharia, A. Khanduri // *Journal of Minimal Access Surgery*. — 2020. — Vol. 16. — No. 4. — P. 447–448.

271. Gutt, C. The Treatment of Gallstone Disease / C. Gutt, S. Schlafer, F. Lammert // *Deutsches Ärzteblatt International*. — 2020. — No. 117. — P. 148–158.

272. Hansel, S. L. Functional gallbladder disorder / S. L. Hansel // *Functional and motility disorders of the gastrointestinal tract*, Springer New York. — 2015. — No. 1. — P. 153–160.

273. Hemostatic abnormalities in adult patients with Marfan syndrome / K. T. I. Kornhuber, H. Seidel, C. Pujol [et al.] // *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*. — 2019. — No. 9. — P. 209–220.

274. Heritable Connective Tissue Disorders in Childhood: Increased Fatigue, Pain, Disability and Decreased General Health / J. Warnik–Kavelaars, L. E. de Koning, L. Rombaut [et al.] // *Genes*. — 2021. — Vol. 12. — No. 831. — P. 1–12.

275. Heritable disorders of connective tissue: description of a data repository and initial cohort characterization / R. Bascom, J. R. Schubart, S. Mills [et al.] // *American Journal of Medical Genetics, Part A*. — 2019. — Vol. 179. — No. 4. — P. 552–560.

276. Hjaltadottir, K. Gallsteinar — yfirlitsgrein / K. Hjaltadottir, K. H. Haraldsdottir, P. H. Moller // *Laeknabladid*. — 2020. — No. 106(10). — P. 464–

472.

277. Pathophysiological significance of gallbladder volume changes in gallstone diseases / S. M. Huang, C.C. Yao, H. Pan [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. — 2010. — No. 16 (34). — P. 4341–4347

278. Hypermobility Ehlers–Danlos syndromes: Complex phenotypes, challenging diagnoses, and poorly understood causes / C. Gensemer, R. Burks, S. Kautz [et al.] // *Developmental Dynamics*. — 2021. — Vol. 250. — No. 3. — P. 318–344.

279. Iatrogenic bile duct injury: impact and management challenges / A. Pesce, S. Palmucci, G. La Greca, S. Puleo // *Clinical and Experimental Gastroenterology*. — 2019. — No. 12. — P. 121–128.

280. Impact of heritable disorders of connective tissue on daily life of children: Parent perspectives / A. Wesley, P. Bray, C. F. Munns, V. Pacey // *Journal of Paediatrics and Child Health*. — 2021. — No. 57 (5). — P. 626–630.

281. Intra-operative gallbladder scoring predicts conversion of laparoscopic to open cholecystectomy: a WSES prospective collaborative study / M. Sugrue, F. Coccolini, M. Bucholc, A. Johnston // *World Journal of Emergency Surgery*. — 2019. — Vol. 14. — P. 12. — DOI: 10.1186/s13017-019-0230-9. — PMID: 30899327.

282. Jones, M. W. Gallstones (Cholelithiasis) / M. W. Jones, C. B. Weir, S. Ghassemzadeh // In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing. — 2021. — PMID : 29083691.

283. Joshi, J. K. Adenomyomatosis / J. K. Joshi, L. Kirk // *Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing*. — 2022. — No. 3. — P. 46–62.

284. Kaya, İ. O. et al. Laparoscopic cholecystectomy in the elderly // *Turkish Journal of Medical Sciences*. — 2006. — T. 36. — No. 6. — P. 357–360.

285. Ko, C. W. Incidence, natural history, and risk factors for biliary sludge and stones during pregnancy / C. W. Ko, S. A. Beresford, S. J. Schulte // *Hepatology*. — 2005. — Vol. 41. — No. 2. — P. 359–365.

286. Laparoscopic Cholecystectomy / K. R. Hassler, J. T. Collins, K. Philip, M. W. Jones // *StatPearls*. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing. — 2021. — PMID : 28846328.

287. Long-Term Impact of Iatrogenic Bile Duct Injury / A. M. Schreuder, O. R. Busch, M. G. Besselink [et al.] // Digestive Surgery. — 2020. — Vol. 37. — No. 1. — P. 10–21.
288. Marschall, H. U. Gallstone disease / H. U. Marschall, C. Einarsson // Journal of internal medicine. — 2007. — Vol. 261. — No. 6. — P. 529–542.
289. Matsumoto, K. The Roles of Tenascins in Cardiovascular, Inflammatory, and Heritable Connective Tissue Diseases / K. Matsumoto, H. Aoki // Frontiers in Immunology. — 2020. — Vol. 11. — No. 609752. — P. 1–10.
290. Miklovic, T. Ehlers–Danlos Syndrome / T. Miklovic, V. C. Sieg // StatPearls. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing. — 2021. — PMID : 34865074.
291. Missense Mutations in NKAP Cause a Disorder of Transcriptional Regulation Characterized by Marfanoid Habitus and Cognitive Impairment / S. K. Fiordaliso, A. Iwata-Otsubo, A. L. Ritter [et al.] // The American Journal of Human Genetics. — 2019. — No. 105. — P. 987–995.
292. Multiple malformations due to dysplastic changes in connective tissue in children / M. Protsailo, V. Dzhyvak, I. Krycky, P. Hoshchynskyi et al. // Deka in Medicine. — 2024. — T. 1. — №. 2. — C. 275–275.
293. Murdock, D. R. Hereditary connective tissue disorders / D. R. Murdock, H. C. Dietz III, G. MacCarrick // Handbook of Clinical Adult Genetics and Genomics. A Practice–Based Approach. — 2020. — P. 127–145.
294. Next-generation sequencing and analysis of consecutive patients referred for connective tissue disorders / J. Steinle, W. A. Hossain, O. J. Veatch [et al.] // American Journal of Medical Genetics. Part A. — 2022. — No. 188 (10). — P. 3016–3023.
295. Next-generation sequencing of 32 genes associated with hereditary aortopathies and related disorders of connective tissue in a cohort of 199 patients / S. Renner, H. Schöler, M. Alawi [et al.] // Genetics in Medicine. — 2019. — No. 21 (8). — P. 1832–1841.
296. Obesity, Type 2 Diabetes, Lifestyle Factors, and Risk of Gallstone Disease: A Mendelian Randomization Investigation / S. Yuan, D. Gill, E. L. Giovannucci,

S. C. Larrson // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. — 2021. — Vol. 6. — No. 1542. — P. 1–9.

297. Operative complications and economic outcomes of cholecystectomy for acute cholecystitis / C. P. Rice, K. B. Vaishnavi, C. Chao [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. — 2019. — Vol. 25. — No. 48. — P. 6916–6927.

298. Optimal treatment strategies for gallbladder disease in pregnancy: a systematic review with dual network meta-analyses / Y. X. Koh, Y. Zhao, I. Tan, H. Tan et al. // *Surgical Endoscopy*. — 2024. — Vol. 38. — No. 12. — P. 7011–7023.

299. Otsu, N. A. threshold selection method from gray-level histograms / N. A. Otsu // *Automatica*. — 1975. — Vol. 11. — No. 285–296. — P. 23–27.

300. Parra-Landazury, N. M. Obesity and Gallstones / N. M. Parra-Landazury, J. Cordova-Gellardo, N. Méndez-Sánchez // *Visceral Medicine*. — 2021. — No. 37(5). — P. 394–402.

301. Pictorial Summary of Congenital Gallbladder and Biliary Duct Anomalies Presentation on HIDA Imaging / N. Keshav, N. Verma, M. T. Parisi [et al.] // *Current Problems in Diagnostic Radiology*. — 2021. — No. 9. — P. 51–57.

302. Plant-Based Diet, Cholesterol, and Risk of Gallstone Disease: A Prospective Study / C. M. Chang, T. H. T. Chiu, C. C. Chang [et al.] // *Nutrients*. — 2019. — No. 11 (2). — P. 1–13.

303. Predicting a ‘difficult cholecystectomy’ after mild gallstone pancreatitis / D. W. da Costa, N. J. Schepers, S. A. Bouwence [et al.] // *HPB*. — 2019. — No. 21. — P. 827–833.

304. Preoperative Risk Factors for Conversion of Laparoscopic Cholecystectomy to Open Surgery — A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies / J. P. Rothman, J. Burcharth, H. C. Pommergaard, S. Viereck et al. // *Digestive Surgery*. — 2016. — Vol. 33, No. 5. — P. 414–423. — DOI: 10.1159/000445505.

305. Preoperative risk factors for conversion from laparoscopic to open cholecystectomy / A. Licciardello, M. Arena, A. Nicosia, B. Di Stefano et al. // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. — 2014. — Vol. 18,

No. 2 Suppl. — P. 60–68. — PMID: 25535194.

306. Prevalence and risk factors for gallstone disease: A population-based cross-sectional study / S. T. Song, J. Shi, X. H. Wang [et al.] // *Journal of Digestive Diseases*. — 2020. — No. 21. — P. 237–245.

307. Prevalence of generalized joint hypermobility in children with anxiety disorders / V. J. Parvaneh, S. Modaress, G. Zahed [et al.] // *BMC Musculoskeletal Disorders*. — 2020. — Vol. 21. — No. 337. — P. 1–6.

308. Problems leading to conversion in laparoscopic cholecystectomy / S. Ahmed, A. A. Ali, M. Hasan, A. Awal // *Mymensingh Medical Journal*. — 2013. — Vol. 22, No. 1. — P. 53–58. — PMID: 23416809.

309. Pseudoxanthoma elasticum — also a microvascular disease / M. J. Stumpf, T. Mahn, M. Steinmetz [et al.] // *Vasa*. — 2020. — No. 49 (1). — P. 57–62.

310. Rehman, S. Role of laparoscopic cholecystectomy in the management of chronic right upper quadrant pain due to biliary dyskinesia: a systematic review and meta-analysis / S. Rehman, K. K. Singh, M. S. Sajid // *Transl Gastroenterol Hepatol*. — 2019. — Vol. 4. — No. 71. — P. 1–9.

311. Relationship between gallstones and interstitial cells of Cajal in the gallbladder / M. S. Jung, M.-H. Han, T. I. Park, M. K. Jung // *Medicine*. — 2022. — Vol. 101. — No. 28. — P. 1–6.

312. Retrospective Analysis of Complications Associated with Laparoscopic Cholecystectomy for Symptomatic Gallstones / F. Amreek, S. Z. M. Hussain, M. H. Mnagi, A. Rizwan // *Cureus*. — 2019. — Vol. 11. — No. 7. — P. 1–8.

313. Rodent models of cholestatic liver disease: A practical guide for translational research / E. Gijbels, A. Pieters, K. De Muynck [et al.] // *Liver International*. — 2021. — No. 41(4). — P. 656–682.

314. Routine versus selective intraoperative cholangiography during cholecystectomy: systematic review, meta-analysis and health economic model analysis of iatrogenic bile duct injury / J. M. L. Rystedt, J. Wiss, J. Adolfsson [et al.] // *BJS Open*. — 2021. — Vol. 5. No. 2. — P. 1–7.

315. Scleral structure and biomechanics / C. Boote, I. A. Sigal, R. Grytz [et

al.] // Progress in Retinal and Eye Research. — 2020. — No. 74:100773. — P. 1–87.

316. Selected Heritable Disorders of Connective Tissue and Disability / R. A. Wedge, T. Cartaxo, C. M. Spicer [et al.] // Washington (DC): National Academies Press (US). — 2022. — 451 p.

317. Song, B. Systemic manifestations of Ehlers-Danlos syndrome / B. Song, P. Yeh, J. Harrel // Baylor University Medical Center Proceedings. — 2021. — Vol. 34. — No.1. — P. 49–53.

318. Strasberg, S. M. A three-step conceptual roadmap for avoiding bile duct injury in laparoscopic cholecystectomy: an invited perspective review / S. M. Strasberg // Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences. — 2019. — No. 26 (4). — P. 123–127.

319. Strokes, C. S. Excess Body Weight and Gallstone Disease / C. S. Strokes, F. Lammert // Visceral Medicine. — 2021. — No. 37. — P. 254–260.

320. Strong association between metabolically abnormal obesity and gallstone disease in adults under 50 years / P. Su, Y. Hsu, Y. Cheng [et al.] // BMC Gastroenterology. — 2019. — Vol. 19. — No. 117. — P. 1–6.

321. Structure of Collagen / C. Zhao, Y. Xiao, S. Ling [et al.] // Methods in Molecular Biology. — 2021. — No. 2347. — P. 17–25.

322. Suicidal Behaviors in Women With the Hypermobile Ehlers–Danlos Syndrome / C. Baeza–Velasco, C. Hamonet, L. Montalescot, P. Courtet // Archives of Suicide Research. — 2022. — No. 26 (3). — P. 1314–1326.

323. Tanaja, J. Cholelithiasis / J. Tanaja, R. A. Lopez, J. M. Meer // 2021 Dec 21. — In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing. — 2022. — PMID : 29262107.

324. The Analysis of Risk Factors in the Conversion from Laparoscopic to Open Cholecystectomy / Ł. Warchałowski, E. Łuszczki, A. Bartosiewicz [et al.] // International Journal of Environmental Research and Public Health. — 2020. — No. 17 (20). — P. 7571.

325. The burden of selected digestive diseases in the United States / R. S. Sandler, J. E. Everhart, M. Donowitz [et al.] // Gastroenterology. — 2002. — Vol.

122(5). — P. 1500–1511.

326. The Ehlers–Danlos syndrome / B. Steinmann, P. M. Royce, A. Superti–Furga // *Connective tissue and its heritable disorders: molecular, genetic, and medical aspects*. — 2002. — P. 431–523.

327. The Ehlers–Danlos Syndromes against the Backdrop of Inborn Errors of Metabolism / T. Van Damme, M. Colman, D. Syx, F. Malfait // *Genes (Basel)*. — 2022. — No. 13 (2):265. — P. 1–24.

328. The mechanism of increased gallstone formation in obese human subjects / T. M. Mabee, P. Meyer, L. DenBesten [et al.] // *Surgery*. — 1976. — Vol. 79. — P. 460–468.

329. The Musculoskeletal Manifestations of Marfan Syndrome: Diagnosis, Impact, and Management / L. Pollock, A. Ridout, J. Teh [et al.] // *Current Rheumatology Reports*. — 2021. — No. 23 (11). — P. 81.

330. The Relationship between Helicobacter pylori Infection of the Gallbladder and Chronic Cholecystitis and Cholelithiasis: A Systematic Review and Meta-Analysis / L. Wang, J. Chen, W. Jiang [et al.] // *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. — 2021. — Vol. 2021. — P. 1–10.

331. The Role of Diet in the Pathogenesis of Cholesterol Gallstones / A. Di Ciaula, G. Garutti, G. Fruhbek [et al.] // *Current Medicinal Chemistry*. — 2019. — Vol. 26. — No. 19. — P. 3620–3638.

332. Thoracic aortic aneurysms in patients with heritable connective tissue disease / X. Odofin, N. Houbby, A. Hagana [et al.] // *Journal of Cardiac Surgery*. — 2021. — No. 36 (3). — P. 1083–1090.

333. Toonstra, C. Deciphering the Roles of N–Glycans on Collagen–Platelet Interactions / C. Toonstra, Y. Hu, H. Zhang // *Journal of Proteome Research*. — 2019. — No. 18 (6). — P. 2467–2477.

334. Understanding the basis of Ehlers–Danlos syndrome in the era of the next-generation sequencing / F. Cortini, C. Villa, B. Marinelli [et al.] // *Archives of Dermatological Research*. — 2019. — No. 311 (4). — P. 265–275.

335. Vakil, N. A prospective, controlled trial of eight-bit, 16-bit, and 24-bit

digital color images in electronic endoscopy / N. Vakil, K. Bourgeois // *Endoscopy*. — 1995. — V. 27. — No. 8. — P. 589–592.

336. VanderJagt, K. Ehlers–Danlos syndrome and other heritable connective tissue disorders that impact pregnancies can be detected using next-generation DNA sequencing / K. VanderJagt, M. G. Butler // *Archives of Gynecology and Obstetrics*. — 2019. — No. 300 (3). — P. 491–493.

337. Wang, H. H. Update on the Molecular Mechanisms Underlying the Effect of Cholecystokinin and Cholecystokinin-1 Receptor on the Formation of Cholesterol Gallstones / H. H. Wang, P. Portincasa, D. Q.–H. Wang // *Current Medicinal Chemistry*. — 2019. — No. 26(19). — P. 3407–3423.

338. Wheeler, J. B. Connective Tissue Disorders and Cardiovascular Complications: The Indomitable Role of Transforming Growth Factor- β Signaling / J. B. Wheeler, J. S. Ikonomidis, J. A. Jones // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. — 2021. — No. 1348. — P. 161–184.

339. Wilkinson, H. N. Wound healing: cellular mechanisms and pathological outcomes / H. N. Wilkinson, M. J. Hardman // *Open Biology*. — 2020. — No. 10 (9). — P. 200–223.

340. Yew, K. S. Hypermobile Ehlers–Danlos Syndrome and Hypermobility Spectrum Disorders / K. S. Yew, K. A. Kamps–Schmitt, R. Borge // *American Family Physician*. — 2021. — No. 103 (8). — P. 481–492.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

Рисунок 1 — Дизайн исследования.....	41
Рисунок 2 — Структура группы условно-здоровых волонтеров и их родственников I и II линии родства	63
Таблица 1 — НДСТ у родственников пробанда I и II линии	64
Таблица 2 — Количественная оценка вероятности наследования НДСТ.....	64
Таблица 3 — Кумулятивный риск по поколениям	64
Таблица 4 — Частота встречаемости НДСТ у матерей и отцов	65
Таблица 5 — Показатели встречаемости НДСТ у матерей и отцов	65
Рисунок 3 — Гиперэластичность кожи.....	66
Рисунок 4 — Гипермобильность локтевого сустава	66
Рисунок 5 — Арахнодактилия	67
Рисунок 6 — IV палец кисти длиннее II	67
Рисунок 7 — Гипермобильность суставов	67
Таблица 6 — Перечень наиболее распространенных фенотипических маркеров НДСТ у пробандов	68
Рисунок 8 — Патология зубочелюстной системы.....	69
Таблица 7 — Превалирующие фенотипические признаки у условно здоровых волонтеров и их родственников I и II линии родства.....	69
Рисунок 9 — Распределение фенотипических и висцеральных маркеров НДСТ среди группы условно здоровых волонтеров и их родственников	71
Рисунок 10 — Степень вовлеченности систем органов у условно здоровых волонтеров с НДСТ	72
Таблица 8 — Вовлечение систем органов в основной и контрольной группах у условно здоровых волонтеров	72
Рисунок 11 — Структура заболеваний пищеварительного тракта	74
Рисунок 12 — Аномалии формы и положения желчного пузыря	75
Рисунок 13 — Полипоз желчного пузыря	76

Рисунок 14 — Хронический калькулезный холецистит.	
Перегиб в шейке желчного пузыря	76
Рисунок 15 — Распределение НДСТ у условно здоровых волонтеров.....	77
Рисунок 16 — Наиболее распространенные фенотипические признаки у пациентов с НДСТ.....	80
Рисунок 17 — Вовлечение систем органов в основной и контрольной группах ...	81
Рисунок 18 — Ультразвуковое исследование гепатобилиарной зоны. ЖКБ. Хронический калькулезный холецистит.	
Перегиб желчного пузыря в области шейки и тела	84
Рисунок 19 — Полипозиционная ирригография (в положении лежа)	85
Рисунок 20 — Полипозиционная ирригография (в положении стоя)	85
Рисунок 21 — Гипермобильность суставов	87
Рисунок 22 — Гипермобильность суставов	88
Рисунок 23 — Выраженность НДСТ у обследованных пациентов по степени тяжести.....	90
Таблица 9 — Структура и количественная характеристика грыж живота у пациентов основной группы	93
Таблица 10 — Сравнительная оценка частоты встречаемости хирургической патологии в контрольной и основной группе	94
Рисунок 24 — Сопутствующая хирургическая патология у пациентов основной и контрольной групп ($p < 0,005$).....	95
Таблица 11 — Сочетанная хирургическая патология у пациентов основной и контрольной группы	96
Рисунок 25 — Виды хирургических вмешательств, выполненных пациентам ЖКБ.....	97
Рисунок 26 — Полипозиционная ирригография в положении стоя. Сочетание 2-го типа строения кишечника и желчнокаменной болезни.	
Просвет желчного пузыря заполнен множеством конкрементов	98
Рисунок 27 — Магнитно-резонансная холангиография. Длинный пузырный проток с его низким слиянием с общим печеночным протоком.....	99

Таблица 12 — Структура и частота аномалий желчевыводящих путей	100
Таблица 13 — Сравнительная характеристика интраоперационных показателей в группах сравнения.....	101
Рисунок 28 — Коллагеновые волокна желчного пузыря.	
Окраска по Ван-Гизону. Ув.×600; окуляр×10; объектив×60	104
Рисунок 29 — Иммуногистохимический анализ стенки желчного пузыря на содержание коллагена III типа. Ув.×600; окуляр×10; объектив×60	104
Рисунок 30 — Иммуногистохимический анализ стенки желчного пузыря на содержание коллагена I типа. Ув.×600; окуляр×10; объектив×60	105
Таблица 14 — Относительная площадь коллагеновых волокон в стенке желчного пузыря ($M \pm m$, %)	106
Таблица 15 — Содержание коллагена I и III типа в стенке желчного пузыря (относительная площадь окрашивания, %, $M \pm m$)	106
Таблица 16 — Индекс зрелости соединительной ткани в стенке желчного пузыря	107
Таблица 17 — Сравнительная характеристика интраоперационных показателей в группах сравнения.....	117
Таблица В.1.....	179

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение А

Карта скрининга №1 недифференцированной дисплазии соединительной ткани у студентов и их родственников I и II степеней родства

Анкета №

Пол:

Возраст:

Ваш рост и вес:

I. Оцените состояние Вашей кожи, ногтей, ушных раковин, мышц		
Можно ли за счет обилия пушковых волос назвать Вашу кожу бархатистой?		
Ваша кожа тонкая, т.к. хорошо виден венозный рисунок на груди, животе или спине?		
Кожа безболезненно оттягивается на 1-2 см в области лба, спинки носа, тыла кисти?		
Повреждения кожи заживают у Вас с образованием келоидных рубцов (твердые, выступающие над поверхностью кожи)?		
У Вас много (более 20) пигментных пятен на коже?		
Имеются ли у Вас депигментированные участки кожи (витилиго)?		
Ваши волосы тонкие, ломкие или встречаются участки алопеции (облысения)?		
Нет ли у Вас на коже спины, живота и бедер белесых полос - атрофических стрий?		
У Вас много родинок?		
Ваши ногти мягкие (легко сгибаются при нажатии), ломкие или могут слоиться?		
У Вас мягкие ушные раковины, которые можно свернуть вертикально в трубочку?		
У Вас врожденное недоразвитие ушной раковины (микротия)?		
У Вас приросшие мочки ушей?		
У Вас деформированные или низко расположенные ушные раковины?		
Склеры Ваших глаз имеют ярко выраженный голубоватый оттенок?		
У Вас имеется склонность к легкому образованию гематом (кровоподтеков), даже при незначительной травме?		

У Вас низкая граница роста волос на затылке (ниже середины шеи)?		
У Вас ранняя седина (до 30 лет)?		
II. Оцените состояние челюстно-лицевой области		
Бывали ли у Вас ощущения «хруста» в области височно-нижнечелюстного сустава?		
У Вас были вывихи и подвывихи височно-нижнечелюстного сустава?		
Проведите кончиком языка по небу. Нет ли ощущения высокого свода неба, поднимающегося к глотке, называемого готическим небом?		
Были ли у Вас или существуют нарушения, связанные с формой или размерами зубов (слишком большие или маленькие), прорезыванием зубов: ранним, поздним, непрорезывание, прорезывание вне зубного ряда и др.?		
Нет ли у Вас (или были) нарушений прикуса?		
Нет ли у Вас некариозных (немикробных) поражений эмали (гипоплазия, эрозия, повышенная стираемость, клиновидные дефекты и др.)?		
У Вас скученность зубов (налегание друг на друга), имеются щели между зубами или только между передними зубами (тремы, диастемы)?		
Есть ли у Вас искривление носовой перегородки? Обратите внимание на симметричность ноздрей. Ноздри разные по форме и размеру, затруднено дыхание в каком-то из носовых ходов.		
Было ли у Вас незаращение губы, неба в анамнезе?		
У Вас частые тонзиллиты (тонзиллэктомия), фарингиты, аденоиды?		
III. Оцените состояние органов костно-суставной системы		
Оцениваем мобильность суставов:		
а) большой палец касается предплечья при сгибании запястья		
б) пальцы кисти устанавливаются параллельно предплечью при разгибании запястья и метакарпального сустава.		
в) переразгибание локтевых и коленных суставов (более чем на 180°)		
г) дорсальное (тыльное) сгибание стопы более 45°		
Оцениваем длину пальцев кисти:		
а) первый и пятый пальцы одной руки легко обхватывают запястье другой руки.		
б) большой палец укладывается поперек ладони и в таком положении выступает за ее край.		
в) длина среднего пальца кисти превышает 10 см.		
У Вас гиперэкстензия (переразгибание) дистальной (ногтевой) фаланги I пальца кисти?		
Есть ли у Вас искривление позвоночного столба в стороны (сколиоз)?		
Ваши лопатки симметричны, а плечи расположены на одной линии?		
У Вас патологическое искривление грудного отдела позвоночника?		

Есть ли у Вас чрезмерно выраженный изгиб в поясничном отделе позвоночника?		
У Вас один из физиологических изгибов позвоночного столба (шейный, грудной или поясничный) сглажен, т.е. имеет место симптом «прямой спины»?		
У Вас симметричны кости таза?		
Нет ли у Вас болей в области позвоночника?		
Нет ли у Вас периодически повторяющихся вывихов/подвывихов в суставе/суставах?		
Нижний угол лопаток сильно выступает над поверхностью спины (крыловидные лопатки)?		
Нет ли у Вас воронкообразного вдавления грудной клетки?		
Не выступает ли Ваша грудная клетка вперед в виде киля (умеренно)?		
Нет ли у Вас выраженной деформации грудной клетки?		
У Вас есть межпозвоночные грыжи?		
Нет ли у Вас искривления мизинцев кистей?		
Ваш 4 палец кисти удлиннен по сравнению со 2-м?		
Не страдаете ли Вы плоскостопием?		
Во время ходьбы вы имеете привычку ставить стопы Х-образно (носками наружу) или О-образно (носками вовнутрь)?		
Вы имеете «натоптыши» на тыльной поверхности стопы?		
Ваш первый палец стопы имеет несоразмерно остальным большие размеры?		
Ваш первый палец стопы деформирован, т.е. отклонен в сторону, ложится на соседний палец?		
Нет ли у Вас вальгусной деформации первого пальца стопы (hallux valgus)?		
У Вас вросшие ногти на пальцах ноги?		
У Вас увеличено расстояние между I и II пальцами (сандалевидная щель)?		
У Вас II палец на стопе длиннее I?		
II-III или III-IV пальцы у Вас имеют одинаковую длину (двузубец стопы)?		
У Вас I, II и IV пальцы одинаковой длины?		
IV. Оцените состояние сердечно-сосудистой системы		
Есть ли у Вас пролапс митрального клапана?		
Нет ли у Вас недостаточности митрального клапана?		
Нет ли у Вас пролабирования створок клапанов в сочетании с врожденными пороками сердца?		
У Вас двухстворчатый аортальный клапан (бicuspidальный)?		
Нет ли ЭКГ-изменений: синусовой аритмии, брадикардии, тахикардии, укорочения интервала PQ, суправентрикулярной экстрасистолы, нарушения внутрижелудочковой и AV проводимости, нарушения процессов реполяризации?		
Есть ли у Вас дополнительные хорды, единичные трабекулы в полости левого желудочка?		

Расширены ли корни аорты, легочной артерии?		
У Вас вегетососудистая дистония (по ваготоническому типу)?		
Имеются ли у Вас другие малые аномалии сердца: пролапсы трикуспидального и аортального клапанов, малая аневризма межпредсердной перегородки (АМПП), асимметрия трехстворчатого аортального клапана? (подчеркнуть)		
Нет ли у Вас варикозной болезни нижних конечностей?		
V. Оцените состояние бронхолегочной системы		
Нет ли у Вас врожденных пороков развития легких (дискинезии, пролабирования, трахеобронхомаляции, трахеобронхомегалии, гипоплазии легкого, аномалии деления бронхиального дерева и т.д.)?		
Нет ли у Вас эмфиземы легких?		
Нет ли у Вас врожденного поликистоза легких?		
Не ставился ли Вам диагноз «хроническая обструктивная болезнь легких»?		
VI. Оцените состояние желудочно-кишечного тракта		
У Вас дискинезия желчевыводящих путей по гипомоторному типу?		
Есть ли у Вас аномалии строения желчного пузыря (перегибы, перетяжки, мембраны, вытянутая, S-образная форма и др.)?		
Имеются ли у Вас аномалии положения желчного пузыря (внутрипеченочное, выше обычного и т.д.)?		
Нет ли у Вас желчнокаменной болезни, холецистэктомии в анамнезе?		
Нет ли у Вас недостаточности кардии желудка?		
Нет ли у Вас аномалий развития толстой кишки:		
• мегаколон (увеличение толстой кишки с расширением ее просвета)		
• мегаректум (увеличение прямой кишки с расширением ее просвета)		
• долихоколон (удлиненная толстая кишка)		
• долихосигма (удлиненная сигмовидная кишка)		
• долихомегагасигма (увеличенные длина, толщина и ширина просвета сигмовидной кишки)		
Нет ли у Вас синдрома хронического колостаз:		
• запоры		
• прием слабительных, регулярный или короткими курсами		
• стул 2 и реже раза в неделю		
• неудачные попытки, трудности эвакуации (боли при дефекации)		
• чувство неполного опорожнения после стула		
• боль в животе		
• вздутия		
• использование клизм, свеч, пальцевая помощь		
• время необходимое для стула 5-10 минут и более		
• консистенция стула (без слабительных) - плотный, «овечий»		
Есть ли у Вас дуоденогастральный, гастроэзофагеальный рефлюкс?		
Нет ли у Вас хронического эзофагита, гастродуоденита, колита?		
У Вас есть геморрой?		

Нет ли у Вас полипов, кист, дивертикулов, гемангиом различных локализаций? (подчеркнуть)		
У Вас был диагностирован висцероптоз (опущение внутренних органов)?		
У Вас есть грыжи?		
• паховая		
• двусторонняя паховая		
• грыжа белой линии живота		
• пупочная		
• вентральная (послеоперационная) грыжа		
• бедренная		
• грыжа белой линии живота		
У Вас были рецидивы грыж, после оперативного вмешательства? (указать количество рецидивов)		
VII. Оцените состояние органа зрения		
Не страдаете ли Вы какими-либо нарушениями рефракции:		
○ миопия		
○ астигматизм		
○ косоглазие		
○ гиперметропия		
Нет ли у Вас отслойки или ангиопатии сетчатки?		
Нет ли у Вас очаговой гипопигментации радужки (неравномерность окрашивания радужной оболочки глаза)?		
У Вас наружные углы глазных щелей расположены ниже внутренних (антимонголоидный разрез глаз)?		
VIII. Оцените состояние мочеполовой системы		
Нет ли у Вас гидронефроза, единичных кист или поликистоза, дисплазии (аномалии развития) почек? (подчеркнуть)		
У Вас удвоение почек и/или мочевыводящих путей?		
У Вас атония чашечно-лоханочной системы?		
Нет ли у Вас пузырно-мочеточникового рефлюкса?		
Не ставился ли Вам диагноз «хронический пиелонефрит»?		
IX. Оцените состояние половой системы		
Не было ли у Вас варикоцеле?		
Нет ли у Вас бесплодия?		
Были ли у Вас самопроизвольные выкидыши?		
У Вас были преждевременные роды (рождение шести-, семи-, восьмимесячных детей)?		
Нет ли у Вас миомы матки?		
Нет ли у Вас опущения стенок влагалища, матки?		
Есть ли у Вас хронические заболевания, не указанные в анкете?		

Есть ли аналогичные хронические заболевания у ваших родственников? Если «да», то у кого из родственников?
Какие оперативные вмешательства Вам выполнялись? (перечислите)
Есть ли у Вас аномалии внутренних органов, либо любые иные патологические состояния, не указанные в анкете?
Аллергические реакции (указать аллерген):
Примечание: Условные обозначения: М — мать О — отец Бо — бабушка по линии отца Бм — бабушка по линии матери До — дедушка по линии отца Дм — дедушка по линии матери

Приложение Б

Карта скрининга № 2 недифференцированной дисплазии соединительной ткани у пациентов с желчнокаменной болезнью

Карта №		
Ф.И.О.		
Возраст _____, пол: М / Ж		
ЛПУ		
И/Б №		
Отделение		
Диагноз:		
Контактная информация:		
I. Астенический тип конституции		
1. Индекс Варги		
2. Психоневрологические расстройства: эмоциональная лабильность, повышенная нервная возбудимость, потливость, акропарестезии, тревожность, депрессивные состояния, энурез.		
3. Вредные привычки (курение, алкоголь)		
4. Аллергические реакции		
II. Фенотипические признаки		
1. Долихоцефалия		
2. Долихостеномелия.		
<u>Глаза</u>		
3. Голубые/голубоватые склеры		
4. Очаговая гипопигментация радужки		
5. Косоглазие		
6. Эпикант		
7. Экзофтальм		
8. Опущение наружных углов глазных щелей (антимонголоидный разрез глаз)		
<u>Зубочелюстная система</u>		
9. Синофриз		
10. Гипер/гипотелоризм		
11. Седловидный нос		
12. Нарушение прикуса.		
13. Готическое/высокое небо		
14. Большие размеры/аномалия прорезывания зубов, выпадение зубов.		

15. Скученность, тремы, диастемы зубов.		
16. Неровные ряды зубов, дополнительные зубы		
17. Пародонтит, пожелтение зубов		
18. Ямка на подбородке		
<u>Кожа, волосы, ногти</u>		
20. Кожа бархатистая, тонкая с выраженной подкожной венозной сетью.		
21. Кожа гиперэластичная (оттягивается на не менее 2-3см).		
22. Симптом «папирусной бумаги»		
23. Келоидные рубцы		
24. Витилиго		
25. Множественные пигментные пятна		
26. Атрофические стрии в области живота и бедер, не вызванные изменениями массы тела или беременностью		
27. Петехии/экхимозы/носовые кровотечения; склонность к легкому образованию кроподтеков		
28. Ногти (мягкие/ломкие/расслаивающиеся), анонихия, пахионихия, лейконихия.		
29. Волосы (тонкие/ломкие/участки алопеции/гипотрихоз)		
30. Ранняя седина (до 30 лет)		
31. Низкая граница роста волос на затылке (ниже середины шеи)		
32. Направление роста волос на макушке против часовой стрелки		
33. Тугоухость, глухота.		
34. Гемангиомы		
35. Варикозная болезнь н/к		
36. Грыжи (паховая, пупочная, белой линии, бедренная)		
37. Вентральные грыжи		
<u>Уши</u>		
38. Ушные раковины (мягкие/сворачиваются в трубочку)		
39. Микротия		
40. Недоразвитие завитка, «зубчики» на свободном крае завитка		
41. Раздвоение козелка		
42. Оттопыренные уши, деформированные, низко расположенные ушные раковины		
43. 3-й тип мочки уха (приросшие мочки)		
44. Продольная расщелина мочки уха		
45. Диастаз прямых мышц живота		
46. Витилиго		
47. Множественные пигментные пятна		
<u>Позвоночник, конечности</u>		
48. Сколиоз		
49. Воронкообразная деформация грудной клетки		
50. Килевидная деформация грудной клетки		
51. Искривление мизинцев кистей		
52. Увеличение размеров 4 пальца кисти по сравнению со 2-м		

53. Множественная исчерченность ладоней		
54. Плоскостопие: поперечное/продольное		
55. Варусная/вальгусная деформация нижних конечностей		
56. «Натоптоши» на тыльной поверхности стоп		
57. Макродактилия первого пальца стопы		
58. Hallux valgus		
59. Сандалевидная щель (увеличенное расстояние между I и II пальцами).		
60. II палец на стопе больше I.		
61. Олигодактилия IV и V пальцев стопы		
62. двузубец стопы (II-III или III-IV пальцы имеют одинаковую длину)		
63. трезубец стопы (одинаковая длина I, III и IV пальцев)		
IV. Челюстно-лицевая область		
1. Искривление носовой перегородки		
2. Хруст, подвывихи височно-нижнечелюстного сустава		
3. Частые тонзиллиты (тонзиллэктомия), фарингиты, аденоиды.		
4. Незаращение губы, неба в анамнезе		
V. Органы зрения		
1. Миопия.		
2. Астигматизм		
3. Гиперметропия.		
4. Мегалокорнеа		
5. Плоская роговица		
6. Подвывих хрусталик		
7. Деструкция стекловидного тела		
8. Отслойка сетчатки		
9. Ангиопатия сетчатки		
VI. Костно-суставная система		
1. Гипермобильность суставов; вывихи, подвывихи более чем в одном суставе, или повторяющиеся в одном суставе.		
2. Арахнодактилия, клинодактилия, синдактилия.		
3. Патологический кифоз грудного отдела позвоночника.		
4. Патологический лордоз поясничного отдела позвоночника.		
5. Плоская спина		
6. Нестабильность шейного отдела позвоночника		
7. Спондилез, спондилолистез		
8. Протрузия вертлужной впадины		
9. Гиперэкстензия дистальных фаланг первых пальцев кисти		
10. Вросшие ногти на пальцах стопы		
11. Переразгибание тыльной поверхности стопы на 45° и более		
12. Остеохондроз (ш/о, п/о, г/о позвоночника)		
VII. Сердечно-сосудистая система		
1. Пропалс митрального клапана		
2. Недостаточность митрального клапана		

3. Дилатация фиброзных колец		
4. Сочетание пролабирования створок клапанов с ВПС		
5. Бикуспидальный аортальный клапан		
6. ЭКГ-изменения: синусовая аритмия, брадикардия/тахикардия, укорочение интервала PQ, экстрасистолия (суправентрикулярная, вентрикулярная), нарушение в/ж и AV проводимости, нарушение процессов реполяризации		
7. Дополнительные (диагональные, поперечные и множественные ложные) хорды /единичные трабекулы в полости левого желудочка		
8. Микседематозные изменения клапанов		
9. Расширение корней аорты, легочной артерии		
10. Расширение либо расслоение стенки грудной или брюшной аорты в возрасте до 50 лет		
11. Другие малые аномалии сердца: пролапсы трикуспидального и аортального клапанов, малая аневризма межпредсердной перегородки (АМПП), асимметрия трехстворчатого аортального клапана (АТАК), расширение ствола легочной артерии при отсутствии клапанного или периферического легочного стеноза или любой другой очевидной причины, в возрасте до 40 лет		
12. Обызвествление митрального кольца в возрасте до 40 лет		
13. Вегетососудистая дистония (чаще по ваготоническому типу)		
14. Варикозная болезнь н/к		
VIII. Бронхо-легочная система		
1. Врожденные пороки развития легких (дискинезия, пролабирование, трахеобронхомалия, трахеобронхомегалия, гипоплазия легкого)		
2. Эмфизема легких (бронхоэктатическая, буллезная)		
3. Поликистоз легких		
4. Спонтанный пневмоторакс		
5. Хроническая обструктивная болезнь легких		
IX. Желудочно-кишечный тракт		
1. Дискинезия желчевыводящих путей по гипомоторному типу		
2. Аномалии желчного пузыря (перегибы, S-образная форма, мембраны и др.)		
3. Аномалия положения ж/пузыря (внутрипеченочное, выше обычного)		
4. Холецистит		
5. Холецистэктомия в анамнезе		
6. Висцероптоз		
7. Недостаточность кардии		
8. Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы		
9. Мегаколон, долихоколон		
10. Долихосигма, долихомегасигма		
11. Второй тип строения кишечника		
12. Синдром хронического колостазы:		
• запоры		
• прием слабительных, регулярный или короткими курсами		
• стул 2 и реже раза в неделю		

• неудачные попытки, трудности эвакуации (боли при дефекации)		
• чувство неполного опорожнения после стула		
• боль в животе		
• вздутия		
• клизмы, свечи, пальцевая помощь		
• время необходимое для стула 5–10 минут и более		
• консистенция стула (без слабительных)-плотный, «овечий»		
13. Дивертикулы пищевода, кишечника		
14. Первичная недостаточность баугиниевой заслонки		
15. Дуоденогастральный рефлюкс		
16. Гастроэзофагеальный рефлюкс		
17. Хронический эзофагит, гастродуоденит, колит.		
18. Геморрой		
19. Гемангиомы		
20. Кисты различных локализаций		
21. Полипы различных локализаций		
22. Аппендэктомии		
X. Мочевыделительная система		
1. Нефроптоз		
2. Гидронефроз		
3. Поликистоз почек		
4. Удвоение почек и/или мочевыводящих путей		
5. Дисплазия почек		
6. Атония чашечно-лоханочной системы		
7. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс.		
8. Хр. пиелонефрит.		
XI. Репродуктивная система		
1. Задержка полового развития		
2. Бесплодие		
3. Самопроизвольные выкидыши		
4. Преждевременные роды		
5. Миома матки		
6. Опущение стенок влагалища, матки		
Примечание Условные обозначения: М — мать О — отец Бо — бабушка по линии отца Бм — бабушка по линии матери До — дедушка по линии отца Дм — дедушка по линии матери		

Дата « ____ » _____ 20__ г.

Приложение В

Диагностический коэффициент и коэффициент информативности недифференцированной дисплазии соединительной ткани

Таблица В.1

№ п/п	Признак НДСТ	Диагностический коэффициент	Коэффициент информативности
1.	Долихостеномелия	4,98	0,298
2.	Арахнодактилия, МИ = 8,1–8,5	4,42	0,220
3.	Астеническая грудная клетка	3,99	0,467
4.	Килевидная деформация грудной клетки II–III степени	15,17	2,685
5.	Воронкообразная деформация грудной клетки I степени	7,08	0,484
6.	Воронкообразная деформация грудной клетки II–III степени	9,28	1,960
7.	Сколиоз позвоночника II–III	8,97	0,685
8.	Синдром «прямой спины»	10,15	1,080
9.	Гиперкифоз грудного отдела позвоночника	8,97	0,685
10.	Гиперлордоз поясничного отдела позвоночника	7,14	0,331
11.	Поперечное плоскостопие	6,42	1,933
12.	Продольное плоскостопие	5,16	0,458
13.	Полая стопа	5,56	0,322
14.	Гипотрофия мышц	6,42	0,967
15.	Гипотония мышц	3,75	0,315
16.	Нарушения рефракции	2,89	0,333
17.	Расширение пупочного кольца	5,70	0,344
18.	Вентральные грыжи	9,55	0,424
19.	Диастаз прямых мышц живота	3,51	0,340
20.	Гипермобильность суставов	10,15	1,080
21.	Вывихи в суставах	5,75	0,263

Продолжение таблицы В.1

№ п/п	Признак НДСТ	Диагностический коэффициент	Коэффициент информативности
22.	Индекс Варги меньше 1,5	4,74	0,678
23.	Индекса Варги в диапазоне 1,5–1,7	3,29	0,475
24.	Х-образное искривление конечностей	5,56	0,083
25.	О-образное искривление конечностей	2,55	0,026
26.	Неправильный прикус	3,42	0,205
27.	Готическое небо	4,30	0,122
28.	«Мятые» ушные раковины	6,53	0,127
29.	Голубые склеры	5,56	0,083
30.	Тонкая, просвечивающая кожа	4,57	0,520
31.	Дряблая, вялая кожа	5,91	0,287
32.	Гиперрастяжимая кожа	10,33	0,563
33.	Атрофические стрии на коже	4,31	0,245
34.	Заживление кожи в виде папиросной бумаги	6,68	0,406
35.	Варикозное расширение вен нижних конечностей	5,83	0,680
Информативность органных признаков НДСТ			
1.	Пролапс митрального клапана	9,18	1,860
2.	Миопия	6,48	1,120
3.	Отслойка сетчатки	9,86	0,952
4.	Трахеобронхиальная дискинезия	6,76	1,093
5.	Расширение корня аорты	9,53	0,913
6.	Спонтанный пневмоторакс	5,63	0,906
7.	Астигматизм	7,04	0,638
8.	Нефроптоз, птозы органов	7,67	0,207
9.	Пролапс трикуспидального клапана	3,53	0,025
10.	Расширение легочной артерии	1,31	0,003

«УТВЕРЖДАЮ»

Главный врач
ЧУЗ «Клиническая больница
«РЖД - Медицина» города Краснодар»
К. А. Исаханян

АКТ
об использовании предложения



НАЗВАНИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ: алгоритм оказания медицинской помощи и диспансеризации пациентов с желчнокаменной болезнью, ассоциированной с недифференцированной дисплазией соединительной ткани, с целью предупреждения развития ятрогенных осложнений и иной диспластикоассоциированной патологии.

АВТОР ПРЕДЛОЖЕНИЯ: Гуменюк С.Е., Батчаева Р.А., Гладкий Е.Ю.

ПРЕДЛОЖЕНИЕ ИСПОЛЬЗУЕТСЯ: в хирургическом отделении №1 с марта 2026 г.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕДЛОЖЕНИЯ:

Особенности анатомии гепатобилиарной зоны у пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани в ряде случаев могут потребовать изменения тактики оказания хирургической помощи или стать причиной развития ятрогенных осложнений. С этой целью предложен алгоритм по диагностике и лечению желчнокаменной болезни, ассоциированной с недифференцированной дисплазией соединительной ткани, включающий три основных этапа. Все пациенты с желчнокаменной болезнью подлежат скринингу на предмет наличия фенотипических маркеров недифференцированной дисплазии соединительной ткани (патология кожного покрова, зубочелюстной системы, патология опорно-двигательного аппарата и т.д.). При верификации фенотипических признаков дисморфогенеза соединительной ткани у пациента с желчнокаменной болезнью следующим этапом выполняются инструментальные исследования с целью подтверждения недифференцированной дисплазии соединительной ткани, а также выявления диспластикоассоциированной патологии, в том числе и хирургического профиля. Предложенный алгоритм подтвердил свою эффективность.

Зав. кафедрой хирургических болезней
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России

С.Е. Гуменюк

Зав. хирургическим отделением №1
ЧУЗ «Клиническая больница
«РЖД - Медицина» города Краснодар»

Е.Ю. Гладкий