

УДК 616.36-053.2-035-085

О.Г. Шадрін<sup>1</sup>, О.В. Шутова<sup>2</sup>

## Оптимізація терапії патології гепатобіліарної системи у дітей

<sup>1</sup>ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», м. Київ

<sup>2</sup>Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.3(91):112-118; doi 10.15574/SP.2018.91.112

**Мета** — вивчити ефективність застосування комбінації аргініну та бетаїну (Бетаргін) при лікуванні захворювань біліарного тракту (БТ), що супроводжуються синдромом біліарного сладжу (БС), у дітей.

**Матеріали і методи.** Під спостереженням перебувало 30 дітей віком 5–18 років з функціональними розладами БТ. Вивчалися клініко-анамнестичні дані, результати динамічної ехохолецистографії, біохімічного дослідження сироватки крові. Усі пацієнти отримували комплексну терапію за протоколом та додатково аргінін-бетаїновий комплекс Бетаргін курсом один місяць.

**Результати.** Спостереження у динаміці лікування показало зменшення проявів клінічних симптомів, позитивні зміни показників ліпідного спектра сироватки крові та стану органів БТ за даними ультразвукового дослідження.

**Висновки.** Патогенетичні механізми формування БС при гепатобіліарній патології пов'язані з порушеннями обміну ліпідів жовчі, що корелює з дисліпідемією сироватки крові. Введення до схеми лікування Бетаргину дозволяє корегувати дисліпідемічні зміни та зменшити БС.

**Ключові слова:** біліарний тракт, функціональні розлади, діти, лікування, Бетаргін.

### Therapy optimization of hepatobiliary system pathology in children

O.H. Shadrin<sup>1</sup>, O.V. Shutova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynaecology of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>Kharkiv National Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine

**Objective:** to study the efficacy of using a combination of arginine and betaine («Betargin») in the treatment of biliary tract diseases (BT), accompanied by biliary sludge syndrome (BS) in children.

**Material and methods.** There were 30 children aged from 5 to 18 years with functional disorders of BT under observation. Clinical and anamnestic data, results of dynamic echocholecystography, and biochemical study of blood serum were studied. All patients were administered complex therapy according to the protocol and additionally the arginine-betaine complex «Betargin» during one month.

**Results.** The follow-up control showed a decrease in the manifestations of clinical symptoms, positive changes in the serum lipid profile and the state of BT organs according to ultrasound data.

**Conclusions.** Pathogenetic mechanisms of the BS formation in the hepatobiliary pathology are associated with impaired bile lipid metabolism, which correlates to the serum dyslipidaemia. Introduction to the treatment regimen the complex drug «Betargin» allows correcting dyslipidaemias changes and reduce BS.

**Key words:** biliary tract, functional disorders, children, treatment, Betargin.

### Оптимизация терапии патологии гепатобилиарной системы у детей

A.G. Shadrin<sup>1</sup>, E.V. Shutova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

<sup>2</sup>Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

**Цель** — изучить эффективность применения комбинации аргинина и бетаина (Бетаргин) при лечении заболеваний билиарного тракта (БТ), сопровождающихся синдромом билиарного сладжа (БС), у детей.

**Материалы и методы.** Под наблюдением находились 30 детей в возрасте 5–18 лет с функциональными расстройствами БТ. Изучались клиничко-анамнестические данные, результаты динамической эхохолецистографии, биохимического исследования сыворотки крови. Все пациенты получали комплексную терапию по протоколу и дополнительно аргинин-бетаиновый комплекс Бетаргин курсом один месяц.

**Результаты.** Наблюдение в динамике лечения показало уменьшение проявлений клинических симптомов, положительные изменения показателей липидного спектра сыворотки крови и состояния органов БТ по данным ультразвукового исследования.

**Выводы.** Патогенетические механизмы формирования БС при гепатобилиарной патологии связаны с нарушениями обмена липидов желчи, что коррелирует с дислипидемией сыворотки крови. Введение в схему лечения Бетаргина позволяет корректировать дислипидемические изменения и уменьшить БС.

**Ключевые слова:** билиарный тракт, функциональные расстройства, дети, лечение, Бетаргин.

### Вступ

Захворювання жовчовивідної системи у дитячому віці посідають друге місце за частотою серед проблем травного тракту [8,9,19]. За даними науково-практичних публікацій, за останні роки відзначається стійка тенденція до зростання їх поширеності серед осіб молодого віку та дітей [10,19]. У структурі біліарної патології у дітей переважають функціональні розлади (ФР), водночас збільшилася частота обмінних захворювань біліарного тракту (БТ), що супроводжуються утворенням

«біліарного сладжу» (БС), конкрементів та холестерозом жовчного міхура (ЖМ) [7,8,13]. Донедавна вважалося, що захворювання жовчовивідної системи у дітей перебігають більш сприятливо, ніж у дорослих. На даний час проблемними питаннями діагностики та лікування патології БТ у дитячому віці залишаються: ранній вік пацієнтів, збільшення частоти обмінних захворювань жовчовивідних шляхів, ефективність терапії, у тому числі при поєднаній патології. Особливої уваги заслуговує проблема жовчнокам'яної хвороби (ЖКХ),

яка вважалася рідкісною патологією у дитячому віці. Сьогодні вона виявляється у дітей різних вікових груп, у тому числі в ранньому дитячому віці та у немовлят. Епідеміологія ЖКХ у дитячому віці недостатньо вивчена не тільки в нашій країні, але й у світі. Незважаючи на відомі патогенетичні механізми захворювання, низькою залишається ефективність консервативної терапії. Однією з її причин є несвоєчасна діагностика, недостатня профілактика захворювання.

У дитячому віці найбільше значення має початкова стадія ЖКХ, що характеризується утворенням БС (клінічний та ехографічний синдром). При гепатобіліарних порушеннях частота БС досягає 24–74% [9,13]. У 8–20% хворих, згідно з опублікованими дослідженнями, з часом утворюються конкременти [10,20]. На етапі до формування конкрементів відзначається досить висока ефективність консервативної терапії, що є профілактикою формування жовчних каменів [3,6,20]. Одним зі значущих чинників у патогенезі ЖКХ є дисфункція ЖМ та сфінктера Одді (СФО), переважно варіанти з гіпокінезією ЖМ та гіпертонусом СФО. Морфофункціональні зміни БТ супроводжуються зміною фізико-хімічних властивостей жовчі, формуванням літогенної жовчі, що призводить до формування ехографічного та/або клінічного синдрому БС.

У складі БС визначаються різні компоненти (холестерин, кальцій, білірубін), що дозволяє вважати його проміжною стадією формування різних типів жовчних каменів — холестеринових та пігментних. Відомо, що в основі виникнення холестеринових та пігментних конкрементів лежить порушення везикулярного транспорту ліпідів жовчі. Визначальними патогенетичними факторами холестеринового холелітіазу є: 1) перенасичення жовчі холестерином (ХС); 2) зниження скорочувальної здатності ЖМ; 3) дисбаланс факторів нуклеації та антинуклеації. За даними літератури, склад ліпідів жовчі корелює з ліпідним профілем сироватки крові [8,10,12]. До найважливіших факторів ризику виникнення БС та жовчних каменів належить низький рівень ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), високий рівень тригліцеридів (ТГ) та ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) [3,4]. Формування ліпопротеїнового профілю сироватки крові залежить від системи аполіпопротеїнів. Аполіпопротеїни та рецептори до них контролюють рівень ліпідів плазми та побічно швидкість синтезу холестерину в печінці [4,7,18]. Ураження

БТ у дітей у поєднанні зі стійкими змінами обміну ліпідів можуть сприяти тривалому холестазу та прогресуванню біліарної патології [5].

Обмін ліпідів у печінці тісно пов'язаний з перетворенням вуглеводів та амінокислот. Глюкоза через проміжне утворення ацетил-КоА конвертується в жирні кислоти. Жирні кислоти використовуються для біосинтезу ТГ та фосфоліпідів. При зв'язуванні жирів з аполіпопротеїнами утворюються ліпопротеїнові комплекси дуже низької щільності. Біосинтез ХС починається з ацетил-КоА. Отриманий ХС використовується в синтезі жовчних кислот, вбудовується в клітинні мембрани, депонується в жирових краплях у складі ефірів жирних кислот. Інша частина надходить у кров у складі ліпопротеїнових комплексів (ЛПДНЩ) та переноситься в інші тканини. У печінці відбувається розщеплення ліпопротеїнових комплексів, що містять ХС та його ефіри з жирними кислотами. У фізіологічних умовах шляхи катаболізму вуглеводів, білків та жирів на певному етапі перетинаються в циклі Кребса — універсальному джерелі енергії в організмі. Основний субстрат у циклі Кребса — амінокислота аргінін. Більшість ефектів аргініну пов'язують з тим, що він є попередником оксиду азоту (NO). У фізіологічних умовах NO залучений в адаптацію судинної системи до підвищених метаболічних потреб. Аргінін має антиатерогенні властивості, пригнічує окислення ЛПНЩ. Одним із механізмів дії L-аргініну вважають його антиоксидантну активність, у результаті якої знижується посилення перекисного окислення ліпідів. L-аргінін має гепатопротекторні властивості, знижуючи в'язкість зон білково-ліпідного контакту та підвищуючи активність мембранозв'язаних ферментів цитохрому P-450, що забезпечує детоксикаційну функцію печінки [1].

Обмін ліпідів в організмі людини пов'язаний також з бетаїном, що бере участь у біосинтезі фосфоліпідів. Бетаїн — похідне холіну, ліпотропний агент, активує ацетил-КоА-трансферазу, підсилює окислення жирів, бере участь в утворенні ендogenous фосфатидилхоліну та тим самим виводить нейтральний жир з гепатоцита і відновлює мембрани клітин печінки [4]. Дані опублікованих досліджень показали, що бетаїн — важливий донор метильної групи для перетворення гомоцистеїну в метионін. Також бетаїн здатний замінити S-аденозилметіонін для прямого метилювання фосфатидилетаноламіну та формування

фосфатидилхоліну, невід'ємного компоненту ЛПНЩ. Таким чином, бетаїн виступає в якості ліпотропа, що є дуже важливою функцією. Інші ефекти бетаїну включають вплив на оксидативний стрес [13,17]. Механізм дії бетаїну характеризується тим, що пригнічує окислювальний стрес без прямої взаємодії з окислювачами [15]. У літературі є дані щодо його нормалізуючого впливу на діяльність травної системи; активізацію ліпідного обміну в печінці, підвищенні утворення жовчі та поліпшенні її відтоку [21]. У ролі донора метильних груп бетаїн бере участь у циклі метіоніну, перш за все в печінці та нирках людини. Недостатнє надходження в організм метильних груп призводить до гіпометилування в багатьох важливих напрямках, включаючи: 1) порушений обмін білків (метіонін) у печінці, у результаті чого відбувається підвищення концентрації гомоцистеїну в плазмі та зниження концентрації S-аденозилметіоніну; 2) недостатній жировий обмін у печінці, який призводить до розвитку стеатозу (накопичення жирів) та подальшої дисліпідемії. Такі зміни в печінковому метаболізмі можуть сприяти розвитку різних захворювань, у тому числі коронарних, церебральних, судинних, а також хвороб печінки [16]. За його недостатності відбувається посилене накопичення ТГ у гепатоцитах, що призводить до жирової дистрофії печінки. Бетаїн сприяє окисленню накопичених жирів у печінці, а також їх утилізації [2,16]. З огляду на метаболічні ефекти аргініну та бетаїну в обміні речовин, предметом вивчення може бути застосування даної комбінації при лікуванні станів, що супроводжуються порушенням обміну ліпідів, — ФР жовчовивідних шляхів (ЖВШ) із синдромом БС.

Враховуючи значне збільшення серед дитячого населення поєднаних метаболічних порушень, актуальними є питання профілактики та лікування захворювань гепатобіліарної системи у дитячому віці, своєчасне виявлення БС та розробка ефективних схем корекції метаболічних порушень при біліарній патології [11,17,20].

**Мета** дослідження — вивчити ефективність застосування у дітей комбінації аргініну та бетаїну (Бетаргін) при лікуванні захворювань БТ, що супроводжуються синдромом БС.

### Матеріал і методи дослідження

Під спостереженням перебувало 30 дітей віком 5–18 років з функціональними розладами біліарного тракту (ФРБТ), які були обсте-

жені в соматичному та гастроентерологічному відділеннях міської дитячої клінічної лікарні №19 м. Харкова.

Критеріями включення пацієнтів у дослідження були захворювання БТ, що супроводжуються БС та порушенням ліпідного профілю при біохімічному дослідженні сироватки крові. Діагноз було верифіковано на підставі діагностичного алгоритму згідно з уніфікованим протоколом лікування [7].

Комплексне обстеження передбачало вивчення та аналіз клініко-анамнестичних даних, результатів динамічної ехохолецистографії, показників ліпідного спектра сироватки крові. Клінічний огляд дітей проводився із застосуванням загальноприйнятих методів фізикального дослідження та з урахуванням скарг самих дітей та їхніх батьків. Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) всіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів).

Ехографічне дослідження БТ проводилося за стандартними методиками [7]. При проведенні динамічної ехохолецистографії БТ з функціональним навантаженням визначали кінетику жовчного міхура та тонус СФО, наявність ехогенних структур у просвіті ЖМ. Лабораторне дослідження включало визначення рівня загального ХС, ЛПВЩ, ТГ у крові ферментативно-колориметричним методом. Показники ЛПНЩ, ЛПДНЩ та коефіцієнта атерогенності (КА) визначали непрямим розрахунковим методом. Рівень ЛПНЩ і ЛПДНЩ — за стандартною методикою Фрідвальда (формули 1 і 2) КА — за формулою 3:

$$\text{ЛПДНЩ} = \text{ТГ} / 2.2 \quad (1)$$

$$\text{ЛПНЩ} = 3\text{ХС} - \text{ЛПВЩ} - \text{ЛПДНЩ} \quad (2)$$

$$\text{КА} = \text{ЛПНЩ} / \text{ЛПВЩ} \quad (3).$$

Якісна оцінка показників ліпідного профілю у дітей та підлітків проведена відповідно до адаптованих критеріїв NCEP / АТР III і IDF [14].

Усі пацієнти з групи спостереження отримували комплексну терапію, що включає базисні призначення з урахуванням клінічного діагнозу (за уніфікованим протоколом) [7] та аргінін-бетаїновий комплекс Бетаргін. Діти до 7 років отримували по 1 стіку на день, старше 7 років — по 1 стіку двічі на день. Згідно з інструкцією,

вміст одного стіку розчиняли в 100 мл питної води. Курс прийому склав один місяць. Бетаргін (Фарматіс С.А.С., Франція) — АРГІНІН-БЕТАЇНОВИЙ КОМПЛЕКС у вигляді розчину в стіках та ампулах для перорального прийому. Кожний стік (10 мл) містить діючі речовини: аргініну цитрат — 1,0 г, бетаїну — 1,0 г та іони цитрату. Після закінчення курсу прийому проводилася оцінка ефективності за динамікою скарг, клінічних симптомів, показників ліпідного спектра сироватки крові.

Отримані результати наведені у вигляді середніх арифметичних значень (М) із середньою похибкою середньоарифметичного (m). Для оцінки достовірності відмінностей у групах використовувався критерій Вілкоксона—Манна—Вітні (u). Критичний рівень значущості для перевірки статистичних гіпотез при порівнянні груп приймався рівним 0,05.

### Результати дослідження та їх обговорення

Розподіл пацієнтів за статтю та віком свідчив про незначне переважання дівчат (Д — 56,7%, М — 43,3%) і підлітків старше 12 років (63,3%) серед обстежених з ФРБТ. Основні клінічні прояви у дітей з ФРБТ були представлені больовим абдомінальним та диспептичним синдромами. У більшості хворих були скарги на біль у животі, що локалізувався в правому підребер'ї (60%), рідше — у навколопупкової ділянці та/або іншої локалізації (20% та 10%).

За характером біль у животі був частіше ниючим — 71,4 (66,7%), рідше — спастичним — 28,6 (26,7%). У 6,6% випадків больового синдрому не було. Диспептичні розлади були представлені як ізольовано, так і в комбінації: відрижка повітрям (56,7%), печія (20%), відчуття гіркоти в роті (36,7%) та нудота (30%).

Найчастішим варіантом при об'єктивному дослідженні була болючість у правому підребер'ї (43,3%), поєднання болючості в епігастрії та правому підребер'ї — 33,3%, в епігастрії — 23,4%. Лише у 4% обстежених був відсутній больовий синдром.

За даними ультразвукового дослідження (УЗД) у всіх дітей були виявлені ФРБТ у поєднанні з неоднорідним вмістом у просвіті жовчного міхура. У більшості пацієнтів (70%) було виявлено варіант БС — густа неоднорідна жовч («ехогенний осад»). У меншій кількості дітей визначено змішаний тип БС — комбінація «замаскоподібної жовчі», «ехогенного осаду» та варіант з формуванням «замаскоподібної жовчі» (рис. 1).

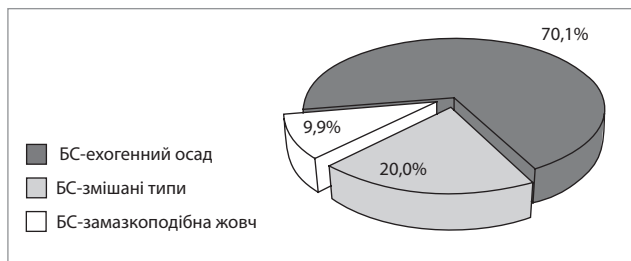


Рис. 1. Ехографічні варіанти біліарного сладжу

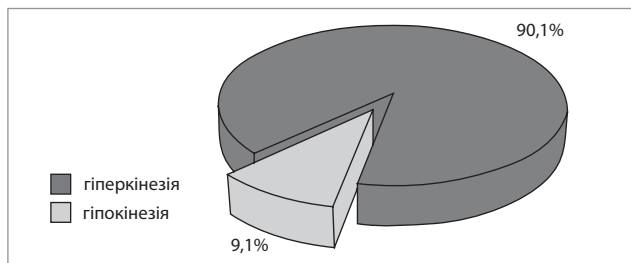


Рис. 2. Характер порушення кінетики жовчного міхура у дітей з групи спостереження

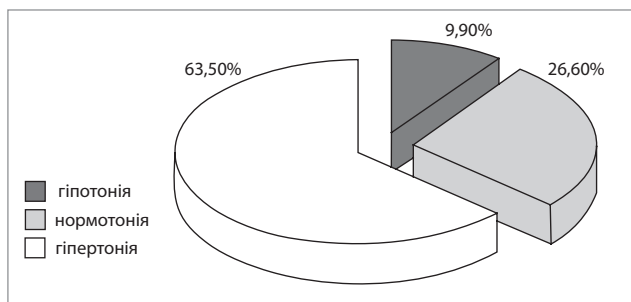


Рис. 3. Характер порушення тону сфінктера Одді у дітей з групи спостереження

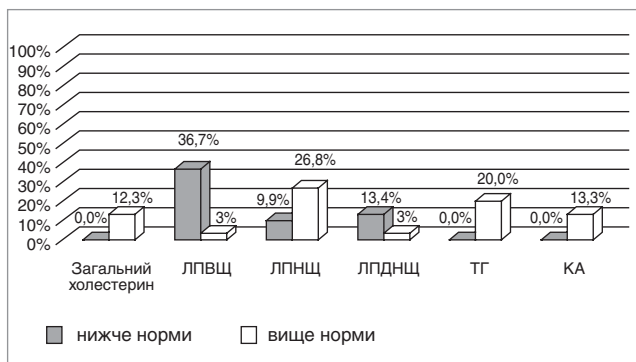
При проведенні УЗД в усіх обстежених діагностовані ФР ЖМ. При цьому виділені два типи порушень моторно-евакуаторної функції ЖМ: гіпокінезія у переважній більшості хворих (90,1%) та значно рідше (9,9%) — гіперкінезія (рис. 2).

Функціональний стан СФО серед дітей з ФР ЖВШ характеризувався переважанням клінічних варіантів зі збереженим тонусом СФО (63,5%). Гіпертонус СФО виявлений приблизно у чверті пацієнтів (26,6%); у 9,9% спостерігався найрідкий серед обстежених варіант — зниження тону СФО (рис. 3).

Таким чином, УЗД у дітей з групи спостереження виявило переважання гіпокінетичного типу ФР ЖМ у поєднанні зі збереженим тонусом СФО та варіанту БС «ехогенний осад».

За результатами біохімічного дослідження сироватки крові у дітей було виявлено підвищення рівня лужної фосфатази (23,3%), АЛАТ (13,3%), АсАТ (6,7%), загального білірубину (6,7%) за рахунок прямої фракції, тимолової проби (3,3%).

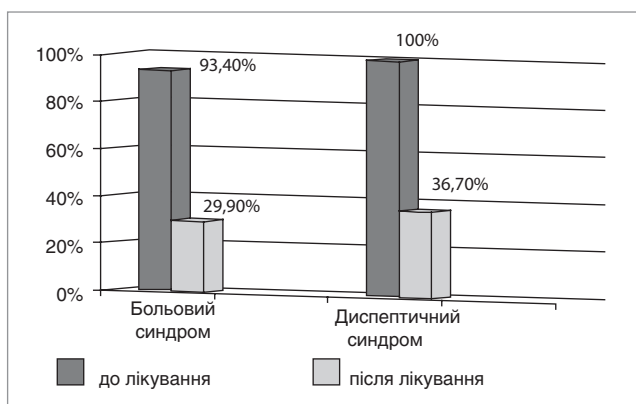
Аналіз показників ліпідного профілю показав наступне. Рівні загального ХС у 86,8% хво-



**Рис. 4.** Частка дітей з показниками ліпідного профілю, що виходили за межі нормальних значень (до лікування)

рих не перевищували норми, у 13,2% дітей вони були вищими за норму. Рівень ТГ перевищував показники норми у 20% випадків; у 80% дітей зберігався нормальний рівень ТГ. Показники ЛПВЩ були меншими за нормальні значення у 36,7% хворих, відповідали нормальним значенням у 60,0%; у 3,3% зареєстровані вищі за норму показники. Показники ЛПНЩ були підвищені у 26,8%, знижені – у 9,9%, у межах норми – у 63,3% випадків. Показники ЛПДНЩ були підвищені у 3,3%, знижені – у 13,4%, у межах норми – у 83,3% випадків (рис. 4). Коефіцієнт атерогенності був підвищеним у 13,3% обстежених, у 86,7% – не перевищував норми. Таким чином, в обстежених дітей виявлено дисліпідемію за рахунок підвищення в сироватці крові рівня ТГ, ЛПНЩ та зниження вмісту ЛПВЩ та ЛПДНЩ.

Спостереження у динаміці лікування показало зменшення проявів клінічних симптомів: батьки відмічали поліпшення апетиту, зменшення нудоти, відрижки у дітей. Позитивна динаміка диспептичного синдрому зареєстрована у 36,7% випадків. Відзначалася також позитивна динаміка больового синдрому у 63,5%: зменшились важкість і біль у правому підребер'ї та в навіколопупкової ділянці; зменшилася інтенсивність больового синдрому.



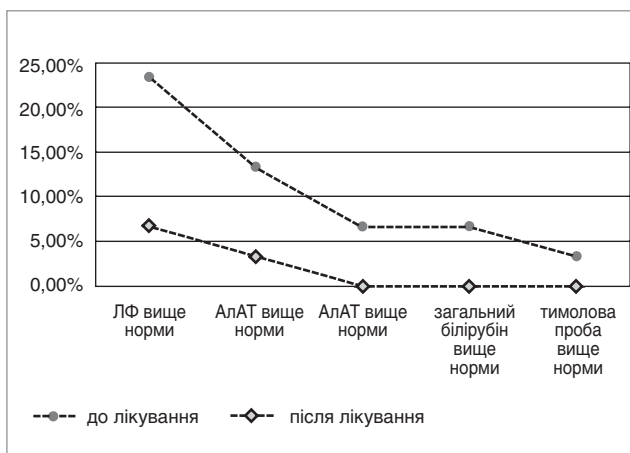
**Рис. 5.** Характеристика динаміки клінічних синдромів

На момент закінчення курсу терапії лише у невеликої кількості дітей зберігалися скарги та клінічні прояви захворювання: зниження апетиту – 6,7%, запор – 3,3%, важкість у правому підребер'ї – 3,3% (рис.5).

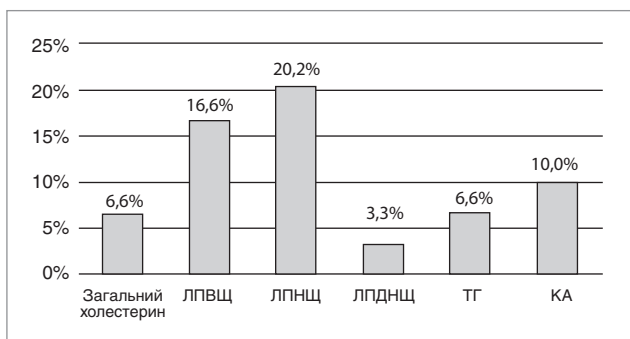
За даними УЗД у динаміці спостерігалися позитивні зміни у 53,8% обстежених: у 26,9% пацієнтів не було виявлено БС; у меншій кількості дітей визначено варіант БС «ехогенний осад» – 53,3%; варіант з формуванням «замазкоподібної жовчі» – 6,6%; змішаний тип БС визначено у 13,2% обстежених.

За результатами біохімічного дослідження сироватки крові серед усіх обстежених дітей позитивна динаміка відмічалась за основними показниками: зменшення рівня ЛФ у 16,6%, АлАТ – 10%, АсАТ – 6,7%, загального білірубіну – 6,7%, тимолової проби – 3,3%. Після закінчення курсу терапії підвищення рівня лужної фосфатази зареєстровано у 6,7%; показники АлАТ – у 10; у межах нормальних значень – показники АсАТ, загального білірубіну, тимолової проби (рис. 6).

Аналіз показників ліпідного профілю свідчив про позитивні тенденції змін, корекцію основних показників ліпідного обміну: підвищилися показники ЛПВЩ – 13,3%; знизилися показники ЛПНЩ – 13,6% та КА – 10%,



**Рис. 6.** Характеристика динаміки біохімічних показників



**Рис. 7.** Частка дітей, у яких нормалізувалися показники ліпідного профілю після лікування

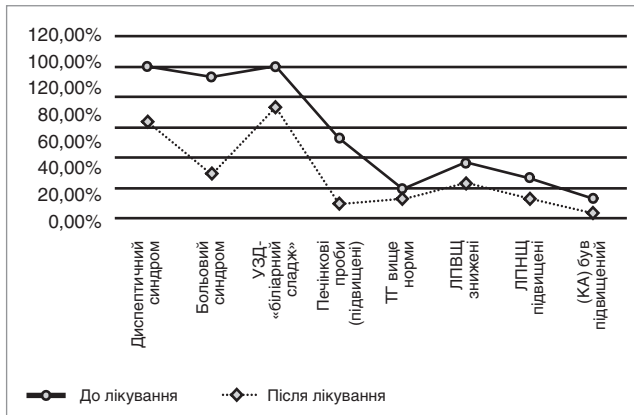


Рис. 8. Ефективність терапії (клінічна, лабораторно-інструментальна)

загального ХС — 6,6%; нормалізувалися ЛПДНЩ — 3,3% (рис. 7). Показники загального ХС у 93,4% хворих відповідали нормальним значенням, у 6,6% були вищими за норму. Показники ЛПВЩ знижені у 23,4% хворих, відповідали нормальним значенням у 76,6% хворих; показники ЛПНЩ були підвищеними у 13,2% дітей, зниженими — у 3,3%, у межах норми — у 83,5% випадків; показники ЛПДНЩ

були підвищеними у 3,3% дітей, зниженими — у 9,9%, у межах норми — у 86,8% випадків. Рівень ТГ перевищував норму у 13,2% випадків. Коефіцієнт атерогенності залишався підвищеним у 3,3% обстежених.

Ефективність терапії за клінічними ознаками, даними УЗД та біохімічними параметрами відображена на рис. 8.

## Висновки

1. Патогенетичні механізми формування БС при гепатобілярній патології пов'язані з порушеннями обміну ліпідів жовчі, що корелює з дисліпідемією сироватки крові.

2. Введення до схеми застосування Бетаргіну в дозі 1 стік на день дітям віком до 7 років сприяло корекції дисліпідемічних змін та зменшенню БС.

3. Переносимість засобу була доброю, алергічних та інших патологічних реакцій не відмічалось.

4. Рекомендовано застосування Бетаргіну додатково до стандартної терапії при патології гепатобілярної системи, що супроводжуються дисліпідемією та БС.

## ЛІТЕРАТУРА

- Алмакаева ЛГ, Литвинова ЕВ. (2011). Аргинин и его применение в медицине и фармации. Ліки України. 1.5:23—26.
- Березенко ВС, Михайлюк ХЗ, Діба МБ, Ткалик ОМ. (2014). Причины развития, диагностика та підходи до лікування стеатозу печінки та неалкогольного стеатогепатиту у дітей. Современная педиатрия. 4.60:1—7.
- Гаценко ВП, Атькова ЕР, Иванченкова РА. (2011). Целесообразность комплексного подхода при коррекции липидных нарушений у больных желчнокаменной болезнью и холестерозом желчного пузыря. Лечащий врач. 7:15—19.
- Денисова МФ, Чернега НВ, Музыка НН. (2014). Бетаргин® в комплексном лечении ацетонемического синдрома у детей. Современная педиатрия. 8.64:1—6. doi 10.15574/PP.2014.57.12
- Лаврова АЕ, Варначёва ЛН, Шабуніна ЕИ, Колесов СА, Коркоташвили ЛВ, Быстранова ДВ, Дмитриева ГВ. (2014). Особенности нарушений липидного обмена у детей с гепатобилиарной патологией. Вопросы современной педиатрии. 13.2:107—111.
- Тюрюмин ЯЛ, Шантуров ВА, Тюрюмина ЕЭ. (2012). Физиология обмена холестерина (обзор). Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2.84. ч. 1:153—158.
- Уніфіковані клінічні протоколи медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення: наказ МОЗ України № 59 від 29.01.2013 (2013). [http://www.moz.gov.ua/docfiles/dod59\\_2\\_2013.pdf](http://www.moz.gov.ua/docfiles/dod59_2_2013.pdf).
- Шадрин ОГ, Шутова ЕВ. (2015). Оценка показателей аполипопротеинов АРО-А1, АРО-В, АРО-Е и их взаимосвязь с фенотипом АРО-Е у детей с желчнокаменной болезнью. East European Scientific Journal. 4.ч.1:149—153.
- Шутова ЕВ. (2012). Современные направления совершенствования диагностики, профилактики, патогенетической коррекции холестеринового холелитиаза в детском возрасте. Современная педиатрия. 1.41:110—113.
- Щербинина МБ. (2012). Желчнокаменная болезнь: терапевтические аспекты: монография. Киев: Медкнига.
- Banim PJ, Luben RN, Bulluck H et al. (2011). The aetiology of symptomatic gallstones quantification of the effects of obesity, alcohol and serum lipids on risk. Epidemiological and biomarker data from a UK prospective cohort study (EPIC-Norfolk). Eur J Gastroenterol Hepatol. 23.8:733—740.
- EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. European Association for the Study of the Liver (EASL) (2016). J Hepatol. 65.1:146—181. doi 10.1016/j.jhep.2016.03.005.
- Espinosa-Saavedra D, Flores-Calderon J, Gonzalez-Ortiz B, Rodriguez-Gonzalez P. (2014). Characteristics of pediatric patients with biliary lithiasis. Immediate post-operative evolution. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 52.2:74—77.
- Jolliffe CJ, Janssen I. (2007). Development of agespecific adolescent metabolic syndrome criteria that are linked to the Adult Treatment Panel III and International Diabetes Federation criteria. J Am Coll Cardiol. 49.8:891-898. doi 10.1016/j.jacc.2006.08.065.
- Kim SK, Seo JM, Chae YR, Jung YS, Park JH, Kim YC. (2009). Alleviation of dimethylnitrosamine-induced liver injury and fibrosis by betaine sup-

- plementation in rats. Chem. Biol. Interact. 177.3:204-11. doi 10.1016/j.cbi.2008.09.021.
16. Manal F Abdelmalek, Schuyler O Sanderson, Paul Angulo et al. (2009). Betaine for Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Results of a Randomized Placebo Controlled Trial. Hepatology. 50:1818–1826.
17. Nissinen MJ, Pakarinen MP, Gylling H, Koivusalo A. (2013). Cholesterol and non-cholesterol sterols in serum and gallstones interfere with pathogenesis of pediatric gallstone disease: poster presentations 1310. Abstracts of the 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases: the Liver Meeting 2013, November 1–2, 2013, Washington, D.C., US. Hepatology. 58.4.1:844A.
18. Rahilly-Tierney CR, Arnett DK, North KE et al. (2011). Apolipoprotein  $\epsilon 4$  polymorphism does not modify the association between body mass index and high-density lipoprotein cholesterol: a cross-sectional cohort study. Lipids Health Dis. 10. doi 10.1186/1476-511X-10-167.
19. Stinton LM, Shaffer EA. (2012). Epidemiology of gallbladder disease: cholelithiasis and cancer. Gut Liver. 6.2:172–187.
20. Svensson J, Makin E. (2012). Gallstone disease in children. Semin Pediatr Surg. 21.3:255–265.
21. Ueland PM. (2011). Choline and betaine in health and disease. J Inher Metab Dis. 34:3–15. doi 10.1007/s10545-010-9088-4.

### Сведения об авторах:

**Шадрин Олег Геннадьевич** — д.мед.н., проф., руководитель отделения проблем питания и соматических болезней детей раннего возраста ГУ «ИПАГ НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел. (044) 483-81-17.

**Шутова Елена Валентиновна** — к.мед.н., доц. каф. педиатрической гастроэнтерологии и нутрициологии Харьковской МАПО. Адрес: г. Харьков, ул. Амосова, 58.

Статья поступила в редакцию 02.12.2017 г.



The 7<sup>th</sup> Congress of the  
**EUROPEAN ACADEMY OF PAEDIATRIC SOCIETIES**  
October 30 – November 3, 2018, Paris, France

A Joint Scientific and Educational Event of  
**EAP, ESPNIC and ESPR**

## WELCOME TO EAPS 2018

Serving as a nexus for the wealth of knowledge provided by three leading paediatric societies, the 7<sup>th</sup> Congress of the European Academy of Paediatric Societies (EAPS 2018) promises to build on the reputation of previous highly successful meetings. Paediatric professionals from around the world will gain unparalleled access to the best scientific research programmes.

Firmly established yet dedicated to thinking outside the box, EAPS 2018 aims to engage the world's best in a hearty exchange of experiences and expertise in research and clinical care. Europe's foremost paediatrics subspecialty societies EAP, ESPNIC and ESPR have dedicated their time and formidable talents into organizing an stellar educational/research forum that will celebrate outstanding science in all areas of paediatrics.

### VENUE

Palais des congrès de Paris  
2 Place de la Porte Maillot, 75017 Paris, France

### LANGUAGE

The official language of the Congress is English.

### VISA INFORMATION

Most Europeans do not require an entry visa for France. Please consult the French Embassy or Consulate nearest to you for specific details relating to visas.

### AGENT FOR ITALIAN PARTICIPANTS AND SPONSORS

As Organizers of the 7<sup>th</sup> Congress of the European Academy of Paediatric Societies taking place in Paris, France from October 30-November 3, 2018, we entrusted TWT srl, Rome, to collect the applications from the Italian Pharmaceutical Companies and file them with the Italian Ministry of Health agency AIFA, in compliance with the instructions given by the Legislative Order 219 of the 24th April 2006 – art. 124.

*Please contact TWT srl latest 70 days before the congress.*